

Oratie

Wat cellen vertellen Van chemische gegevens naar klinische informatie

H.L. VADER

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van deeltijdhoogleraar Klinische Chemie aan de Technische Universiteit te Eindhoven op vrijdag 4 september 1998.



Prof. Dr. Ir. H.L. Vader

Mijnheer de Rector Magnificus, Dames en Heren,

De heer P. is een hardwerkende medewerker van een universiteit in het zuiden des lands. Hij neigt naar een wat verhoogde bloeddruk. Met regelmatige bezoeken aan zijn huisarts en het trouw gebruiken van de voorgeschreven medicatie is deze echter goed onder controle te houden. Uiteraard heeft de huisarts ook onderzoek uitgevoerd naar verdere risicofactoren bij de heer P. Daaruit is naar voren gekomen dat hij een verhoogde cholesterolconcentratie in het bloed heeft. Deze verhoging wordt voornamelijk veroorzaakt door de 'slechte' variant van het cholesterol, het LDL (low density lipoprotein) cholesterol. Enkele uren na thuiskomt van een vermoeiend congres voelt de heer P. ineens een drukkende pijn op de borst, pijn die uitstraalt naar zijn linker schouder en arm. Zijn vrouw brengt hem onmiddellijk naar de Spoedeisende Hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Daar wordt onder andere bloed bij hem afgenomen voor onderzoek en wordt een electrocardiogram opgenomen. Het electrocardiogram vertoont geen afwijking, maar van het laboratorium komt het bericht, dat in het bloed van de heer P. verhoogde concentratie moleculen aantoonbaar zijn, die zich normaal voornamelijk in hartspiercellen bevinden. Onder de waarschijnlijkheidsdiagnose myocardinfarct wordt de heer P. opgenomen op de afdeling Hartbewaking.

Mevrouw B. is twee maanden geleden bevallen van haar tweede dochttertje, Suzan. Evenals na de bevalling van haar eerste dochter wordt ze in toenemende mate

vermoeid en kan ze niet erg genieten van de eerste maanden van de ontwikkeling van de overigens in blakende welstand verkerende Suzan. Ze voelt zich hierover wat 'schuldig' en wordt hierdoor zo somber, dat haar vriendin haar aanraadt toch eens naar de dokter te gaan. Misschien zou er sprake kunnen zijn van een postnatale depressie. De geraadpleegde dokter praat niet alleen goed met mevrouw B., maar laat gelukkig ook haar bloed onderzoeken. Hierdoor wordt ontdekt dat in haar bloed antistoffen aanwezig zijn, gericht tegen haar eigen schildkliercellen, dat de concentratie van het schildklierhormoon thyroxine erg laag is en dat de concentratie van het hormoon dat de schildklier opdracht geeft om thyroxine te produceren, juist erg hoog is. De conclusie wordt getrokken, dat bij mevrouw B. sprake is van een zogenaamde postpartale hypothyreoïdie, een vorm van onvoldoende functioneren van de schildklier in aansluiting op de bevalling. Nadat de dokter haar geïnformeerd heeft over deze bevindingen, haar verteld heeft dat de schildklierfunctie in principe binnen enkele maanden weer hersteld zal zijn en daarmee ook haar vermoeidheid zal verdwijnen en haar aangegeven heeft dat ze haar klachten ook kan onderdrukken wanneer ze enige tijd wat tabletjes met schildklierhormoon zou gebruiken, besluit mevrouw B. dit laatste niet te doen. Ze voedt Suzan zelf en wil in die periode liever geen geneesmiddelen gebruiken. Het feit dat ze nu een verklaring heeft voor haar vermoeidheid en de wetenschap dat deze op vrij korte termijn zal verdwijnen zijn voor haar op dit moment voldoende. Wel spreekt ze met de dokter af dat ze eens per 5 jaar door het laboratorium haar schildklierfunctie zal laten controleren, daar uit een groot onderzoek duidelijk is geworden, dat vrouwen met deze voorgeschiedenis een fors toegenomen kans hebben op het ontwikkelen van een permanente schildklierfunctiestoornis, die dan wel behandeld moet worden.

Ook mevrouw W. voelde zich de laatste tijd wat moe. Wanneer haar bloed in het laboratorium wordt onderzocht, blijkt dat er hierin veel te veel witte bloedcellen aanwezig zijn. Het betreft voornamelijk lymfocyten. Er blijkt dat bij mevrouw W. sprake is van een vorm van leukemie. Bij mevrouw W. zal nu aanvullend onderzoek uitgevoerd gaan worden, waarbij de individuele witte bloedcellen gekarakteriseerd worden. Op deze wijze wordt inzicht verkregen op welk moment in de ontwikkeling van de lymfocyten er problemen

optreden. Dit inzicht maakt dan een heel gerichte medicamenteuze therapie mogelijk. Een therapie met zo min mogelijk bijwerkingen en een zo gunstig mogelijke prognose.

Mevrouw C. wordt in verband met klachten van reumatische aard door haar huisarts verwezen naar de reumatoloog. Deze laat o.a. laboratoriumonderzoek uitvoeren. De resultaten hiervan ondersteunen de diagnose reumatoïde artritis niet. Er zijn eerder aanwijzingen voor een leverfunctiestoornis en voor een toename van de hoeveelheid ijzer in het lichaam. Dit zou kunnen duiden op een erfelijk bepaalde ijzerstapelingsziekte, hemochromatose. Het laboratorium geeft aan dat het sinds kort mogelijk is om het zich in de celkern bevindende erfelijke materiaal te onderzoeken op de afwijking, een z.g. puntmutatie, die waarschijnlijk verantwoordelijk is voor het ontstaan van deze ziekte. Het blijkt dat mevrouw C. homozygoot is voor deze afwijking. Dit wil zeggen dat ze zowel van haar vader als van haar moeder het afwijkende gen heeft ontvangen. Helaas is ze er wat laat achter gekomen. Ze heeft nu last van pijn in haar gewrichten en van stapeling van ijzer in haar lever. Deze problemen waren waarschijnlijk te voorkomen geweest, indien op jongere leeftijd bekend geweest zou zijn dat ze deze genetische afwijking had en met regelmatige aderlatingen behandeld zou zijn om zo de toegenomen hoeveelheid ijzer in haar lichaam kwijt te spelen. Na overleg met de behandelend arts wordt besloten om ook het DNA van haar man en hun drie kinderen te onderzoeken. Het blijkt dat haar man heterozygoot is voor de afwijking. Dat wil zeggen dat hij slechts van een van zijn ouders het gemuteerde gen ontvangen heeft en van de andere ouder de normale variant. Van de drie kinderen blijkt er één homozygoot voor de genmutatie. Wanneer deze goed onder controle gehouden wordt en door regelmatige aderlatingen voorkomen wordt, dat de totale hoeveelheid ijzer in zijn lichaam te zeer stijgt, zal hij naar alle waarschijnlijkheid geen klachten ontwikkelen en heeft hij een normale levensverwachting.

Zomaar een viertal voorbeelden van het belang van klinisch-chemische onderzoeksmogelijkheden in de moderne geneeskunde in het algemeen en voor deze vier patiënten (en in het laatste geval ook haar kinderen) persoonlijk.

Een viertal voorbeelden om u even aan het vakgebied van de klinische chemie te laten proeven. Een viertal voorbeelden ook, waaraan tot op zekere hoogte de recente ontwikkelingen in de klinische chemie te illustreren zijn.

In het eerste voorbeeld, het hartinfarct, troffen we in het bloed moleculen aan die normaal in hartspiercellen te vinden zijn; een aanwijzing voor destructie van dit soort cellen.

In het tweede voorbeeld, de postpartale schildklierfunctiestoornis, troffen we in het bloed antistoffen aan gericht tegen de schildkliercellen van de patiënt. Dit duidt op een verhoogd risico om in de toekomst een schildklierfunctiestoornis te ontwikkelen. Reden om regelmatig te controleren.

Bij het derde voorbeeld, de leukemie, meten we niet aan door de cel afgegeven producten, maar aan de cel zelf. Door nauwkeurig het oppervlak van de cel te bestuderen kan de identiteit en het stadium van ontwikkeling van iedere witte bloedcel vastgesteld worden. Deze kennis maakt het mogelijk om zeer gericht een therapie in te zetten, met een zo hoog mogelijke kans op succes.

Tot slot gingen we in het vierde voorbeeld de cel in. We maten aan het zich in de celkern bevindende erfelijke materiaal, het DNA. De hieruit verkregen informatie zal er waarschijnlijk toe leiden, dat de ziekte waarvoor een van de kinderen erfelijk 'geprogrammeerd' is, niet tot expressie zal komen.

Klinische Chemie

De Nederlandse universiteiten met een medische faculteit en een daarmee verbonden academisch ziekenhuis kennen terecht alle een leerstoel Klinische Chemie. Voor een Technische Universiteit is dit echter minder vanzelfsprekend. Graag zal ik dan ook op deze plaats het wetenschapsdomein van de klinische chemie voor U nader positioneren.

Volgens de in Europa gehanteerde definitie is klinische chemie een wetenschappelijke discipline binnen het medisch vakgebied. Zij omvat de analyses van lichaamsvloeistoffen, cellen en weefsels, en de interpretatie van de resultaten ervan met betrekking tot gezondheid en ziekte. Hiertoe behoren eveneens fundamenteel en toegepast onderzoek naar biochemische en fysiologische processen van menselijk en dierlijk leven, alsmede de toepassing van verworven inzichten ten behoeve van diagnose, behandeling en preventie van ziekten (1).

Sommige klinisch chemici gaan terug tot 500 v. Chr. wanneer ze over het ontstaan van hun professie verhalen (2). Omstreeks die tijd werd al door de Hindoestanen opgemerkt, dat zwarte mieren worden aange trokken door de zoetsmakende urine van patiënten met suikerziekte. Andere gaan hiervoor terug naar de magie van het oude Egypte (3). Hier werd een beginnende zwangerschap vastgesteld door een priester, die een urine van de vrouw sprenkelde op een mengsel van aarde en gerst. Als controle werd een zelfde mengsel besprenkeld met urine van de priester zelf. Tot zwangerschap werd geconcludeerd, indien de met de urine van de vrouw bevochtigde gerstkorrels eerder ontkiemden dan de gerstkorrels van het controlemonster. In de oudheid veronderstelde men, dat de levenskracht in de urine van de zwangere boven de norm gestegen zou zijn. Tegenwoordig wordt de verklaring meer gezocht in groeistimulerende eigenschappen van met de urine uitgescheiden hormonen.

In ons land gunden de Leidse fijnschilders als Gerard Dou, Gabriël Metsu en Jan Steen ons in de 17e en 18e eeuw een blik op de 'klinische chemie' van die tijd. De 'piskijker' was een geliefd onderwerp. Op het zich in het Louvre bevindende werk van Gerard Dou 'De Waterzuchtige' (figuur 1) ziet u een arts bezig met het schouwen van de urine van de patiënte. Eeuwenlang zou het op deze wijze beoordelen van kleur en



Figuur 1. 'De Waterzuchtige'.

samenstelling van de urine (de uroscopie) voor de medicus practicus uitgangspunt zijn voor zijn diagnostiek. Vaak vond hij het niet eens nodig de patiënt nader te onderzoeken, nadat hij op grond van een schouw van een hem aangereikte urine de diagnose gesteld had (4).

Het midden van de negentiende eeuw wordt gezien als het tijdperk waarin de basis is gelegd voor de ontwikkeling van de moderne klinische chemie in Europa (5). De formele wetenschapsbeoefening in Nederland startte in 1947 met de oprichting van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC). Dr. E.C. Noyons speelde hierbij een zeer belangrijke rol en werd de eerste voorzitter van de vereniging. Door de NVKC wordt de beoefening van de klinische chemie in de meest brede zin bevorderd. Vanuit deze vereniging wordt ook de 4-jarige postdoctorale opleiding tot klinisch chemicus (opgezet volgens het medisch-specialistisch model) vormgegeven. Recent besloot de minister het beroep van klinisch chemicus te regelen krachtens artikel 34 van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG), waarmee na ruim 50 jaar de wettelijke erkenning en de titelbescherming van het beroep een feit was.

In de beginfase van de klinische chemie werd er vooral wat ik zou willen noemen fenotypisch onder-

zoek uitgevoerd, afwijkingen werden functioneel gediagnostiseerd. Gemeten werd aan lichaamsvloeistoffen. In die lichaamsvloeistoffen werden dan afwijkende concentraties gevonden van bepaalde componenten waaruit vervolgens afgeleid werd, dat er sprake was van een aandoening bij een patiënt. Ook voor het vervolgen van een bij de patiënt ingezette therapie werd dit soort informatie gebruikt. Er werd gemeten in de vloeistoffen die de lichaamscellen omspoelen en door de gegevens van een meting in deze lichaamsvloeistoffen te interpreteren -door de verkregen chemische gegevens in klinische informatie om te zetten, een zeer belangrijk onderdeel van het klinisch chemisch metier- kon inzicht verkregen worden in het functioneren van de cellen. Ik stel het graag eenvoudig zo voor (als we ons tot de metingen in bloed beperken) dat de bloedsomloop gezien moet worden als een rivier. Via deze rivier kunnen grondstoffen vervoerd worden naar de fabrieken die stroomopwaarts liggen. Deze fabrieken ontvangen de grondstoffen (zeg voedingsstoffen, vitamines, hormonen), die ze gebruiken in hun productieproces (een productieproces dat natuurlijk ook vraagt om energie bijvoorbeeld in de vorm van glucose). Via dezelfde rivier kunnen ook producten van het productieproces worden afgevoerd, alsmede de afvalstoffen. Door meting aan de samenstelling van het rivierwater proberen we een indruk te krijgen van het functioneren van de fabriek.

Het eerste voorbeeld dat ik u gaf van de mijnheer met het hartinfarct, is een typisch voorbeeld van een dergelijke meting. Bij een hartinfarct sterft er een stukje van de hartspier af. Dit betekent dat de spiercellen kapot gaan en de inhoud van de spiercellen in het bloed terecht komt. Door nu deze componenten (bijvoorbeeld vooral in de hartspier voorkomende enzymen) in verhoogde concentratie in het bloed aan te tonen, kan een hartinfarct gediagnosticeerd worden. Het verloop van de gemeten enzymactiviteit in de tijd kan verder nog informatie geven over de uitgebreidheid van het infarct.

Binnen de klinisch-chemische laboratoria zijn we in staat om honderden componenten in bloed, urine, liquor cerebrospinalis en andere lichaamsvloeistoffen te analyseren en zo de mogelijkheid te openen om inzicht te krijgen in het functioneren van onze lichaamscellen, in grote groepen van cellen -onze organen- en uiteindelijk dus in het functioneren van ons lichaam. In eerste instantie werd gemeten aan relatief eenvoudige moleculen als ureum en glucose. Al snel werden ook metingen uitgevoerd aan de activiteit van biokatalysatoren, de enzymen.

In het algemeen was de eerste generatie klinisch-chemische meetmethoden gebaseerd op vrij traditionele analytisch-chemische reacties waarbij na (of tijdens) de ontwikkeling van een kleur een spectrofotometrische meting plaatsvond. De ontwikkeling in geavanceerde scheidings- en identificatietechnieken als chromatografie, elektroforese en massaspectrometrie maakte het uiteraard mogelijk om met een steeds grotere analytische specificiteit en sensitiviteit metingen in de qua samenstelling zeer complexe lichaamsvloeistoffen uit te voeren.

Een belangrijke stap werd gezet toen men gebruik ging maken van antilichamen (dus biomoleculen) als reagens. Deze antilichamen behoren tot de groep van de zogenaamde immunoglobulinen. Deze immunoglobulinen worden door een organisme geproduceerd als onderdeel van de zogenaamde immuunrespons. De antilichamen zijn in staat om bepaalde moleculen (antigenen) te herkennen en te binden. Vaak gaat het dan om eiwitten. Deze antilichamen kunnen gebruikt worden om zeer gevoelige en specifieke immunoassays te ontwikkelen. Dit zijn analysetechnieken gebaseerd op het principe van ligandbinding. Ontwikkeling van deze technieken heeft het mogelijk gemaakt onderzoek uit te voeren naar bijvoorbeeld hormonen en tumormerkstoffen in het lichaam. Analyses waarbij zeer hoge eisen gesteld worden aan gevoeligheid en specificiteit. De immuunrespons levert ons echter een range aan zogenaamde polyklonale antilichamen die heterogeen zijn met betrekking tot hun functie en hun fysisch-chemische eigenschappen. Het is dan ook noodzakelijk deze antilichamen voor gebruik te zuiveren en nauwkeurig te karakteriseren wat betreft affiniteit tot en kruisreactiviteit met antigenen die aan het te analyseren antigeen gerelateerd zijn. Ontwikkelingen in de biotechnologie hebben het echter mogelijk gemaakt om monoklonale antilichamen te produceren (6). Met deze monoklonale antilichamen beschikken we over bioreagentia met goed gedefinieerde fysisch-chemische eigenschappen. Bioreagentia, waarin in wezen de kwaliteit van pro analysi chemicaliën (in de zin van de hoge zuiverheid en identieke structuur van alle moleculen) en de hoge specificiteit in reacties met ingewikkelde biostructuren (en dus het niet-reageren met biomoleculen met een verwante structuur, die soms in een veel hogere concentratie voorkomen) worden gecombineerd.

Of nu echter gebruik gemaakt wordt van wat meer traditioneel chemische reactieprincipes, met traditionele chemicaliën en traditionele detectiemethoden, of van reacties op basis van met biotechnologische methoden verkregen monoklonale antilichamen en hierbij behorende meetmethoden, er wordt steeds gemeten aan door cellen geproduceerde componenten of uit cellen afkomstige moleculen in het badwater, dat die cellen omspoelt. Door metingen uit te voeren in het badwater proberen we een beeld te krijgen van het kind (de cel) in dit badwater.

Ontwikkelingen in diagnostische mogelijkheden

De meer recente ontwikkelingen binnen de klinische chemie, waar ik vanmiddag met name ook aandacht aan wil besteden, kenmerken zich doordat nu direct gemeten kan worden aan individuele cellen en aan de inhoud van cellen. De uit deze metingen verkregen informatie geeft niet slechts een beschrijving van de huidige toestand van een persoon, maar opent tevens de mogelijkheid een blik in de toekomst van die persoon te werpen. Dit laatste kunnen we al wat langer door gewoon een fenotypische meting uit te voeren, waarbij dan een prognostische parameter bepaald wordt. Het verhaal van de vermoeide mevrouw na de bevalling was hier een voorbeeld van. Het feit dat bij deze mevrouw antilichamen tegen haar schildklier

aantoonbaar waren, geeft aan dat haar kans op het ontwikkelen van een schildklierfunctiestoornis beduidend hoger is dan normaal (7). Momenteel voeren wij samen met dr. Victor Pop van de Katholieke Universiteit Brabant onderzoek uit naar de relatie tussen de aanwezigheid van deze schildklierantilichamen in het serum van de zwangere vrouw en het optreden van schildklierfunctiestoornissen en/of depressie in de eerste 6 maanden na de bevalling (8). Tevens wordt onderzoek uitgevoerd naar het functioneren van de schildklier van de zwangere vroeg in de zwangerschap en de ontwikkeling van het uit deze zwangerschap geboren kind (9). Steeds duidelijker blijkt uit dit onderzoek dat, wanneer de concentraties aan schildklierhormoon bij de moeder in de eerste fase van de zwangerschap laag zijn (maar overigens nog wel binnen de norm vallen), het kind achterblijft in ontwikkeling ten opzichte van kinderen van moeders met een hogere concentratie aan schildklierhormonen.

Gebruik makend van monoklonale antilichamen gericht tegen antigene determinanten op celmembranen kunnen we de in ons bloed voorkomende cellen nauwkeurig karakteriseren naar aard en stadium van ontwikkeling. Bij deze immunofenotypische analyse van cellen wordt gebruik gemaakt van flowcytometrie als analytische techniek. De gebruikte monoklonalen zijn voorzien van fluorochromen. Een voor een worden de cellen door een meetcel geleid en geanalyseerd op o.a. grootte, oppervlaktestructuur, dichtheid en aard van de fluorescentie. Met krachtige dataverwerkende technieken kan door een patroonherkenningsanalyse iedere individuele cel gekarakteriseerd worden. Ik gaf u reeds aan dat dit van groot belang kan zijn voor de karakterisering van leukemieën. Deze aan de cel uitgevoerde fenotypische analyse levert informatie op basis waarvan gericht een therapie kan worden ingezet.

De belangrijkste ontwikkeling op dit moment is in mijn ogen echter het in hoog tempo beschikbaar komen van genotypische analysetechnieken. Door metingen uit te voeren aan het erfelijke materiaal van een individu, het DNA, zijn we in een toenemend aantal gevallen in staat aan te geven dat iemand op enig moment een ziekte zal gaan ontwikkelen. Ik zal nu niet ingaan op de uitgebreide ethische problematiek die hierbij om de hoek komt kijken.

De meesten van U weten dat op een enkele uitzondering na al onze lichaamscellen in hun celkern onze complete genetische blauwdruk bevatten in de vorm van DNA-ketens, het genoom. Deze DNA-ketens zijn lange, onvertakte polymeren die opgebouwd zijn uit slechts vier verschillende subunits, de deoxyribonucleotiden, die de basen adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T) bevatten. Iedere kernhoudende menselijke cel bevat zo een hoeveelheid DNA met een totale lengte van ongeveer 2 meter die bestaat uit 3000 miljoen basen. Bij de mens wordt dit DNA gevormd door 23 chromosomenparen die op hun beurt weer opgebouwd zijn uit een groot aantal genen, waarin de code vastligt voor zaken variërend van de kleur van onze ogen, via het vermogen ijzer

uit onze voeding op te nemen (denk aan mevrouw H. uit mijn vierde voorbeeld) tot bijvoorbeeld de vraag of we kanker zullen ontwikkelen. De afgelopen jaren is in hoog tempo informatie beschikbaar gekomen over de opbouw van het menselijke genoom, de positie, functie en structuur van duizenden genen en vervolgens informatie over de afwijkingen in bijvoorbeeld de basenstructuur van de genen, die kan leiden tot erfelijke afwijkingen. Zo vonden Feder et al., dat bij patiënten met een erfelijke hemochromatose er in 87% van de gevallen sprake is van een puntmutatie (Cys282Tyr) van het HLA-H (HFE) gen (10). Deze mutatie leidt tot een verandering in het eiwitmolecuul waarvoor het gen codeert. Overigens is momenteel nog onduidelijk hoe dit vervolgens weer leidt tot een stapeling van ijzer. Wanneer nu de structuur van het gen bekend is, zijn we in staat om met behulp van de zogenaamde polymerase-kettingreactie (PCR) een klein stukje (meestal enkele honderden basenparen) van het gen dat de plaats van de mogelijke mutatie bevat, een zeer groot aantal (vele miljoenen) malen te vermenigvuldigen, waarna we door gebruik te maken van een soort zeer structuurspecifieke moleculaire scharen (restrictie-enzymen) de structuur van het door ons vermenigvuldigde stukje DNA nauwkeurig kunnen bestuderen. Door op onze stukjes DNA moleculaire scharen los te laten, die bijvoorbeeld specifiek de gemuteerde structuur knippen en niet de zogenaamde "wild-type" (de normale, meestvoorkomende) vorm, zullen we afhankelijk van de vraag of de mutatie al dan niet aanwezig is, en zo ja in de homo- of heterozygote vorm, DNA-fragmenten van onderscheiden grootte krijgen. Door deze bijvoorbeeld via een elektroforetische techniek op molecuulgrootte te scheiden kan nauwkeurig vastgesteld worden hoe het gen van de onderzochte persoon eruit ziet. Duidelijk is inmiddels dat hemochromatose een van de meest voorkomende erfelijke ziekten in de Kaukasische bevolking is. Uit binnen ons laboratorium door dr. ir. Robbert Slingerland uitgevoerd onderzoek is inmiddels gebleken, dat 12 % van de populatie in Eindhoven en de Kempen heterozygoot is voor de hemochromatose mutatie (11). Dit betekent dat ongeveer 4 op de 1000 personen homozygoot zijn voor deze afwijking. Dit is een zeer hoge frequentie voor een erfelijke aandoening. Daar de effecten van deze aandoening zoals ik reeds stelde door regelmatige aderlatingen voorkomen kunnen worden, is het niet verwonderlijk dat er al stemmen opgaan om tot screening van de populatie over te gaan. Overigens is het nog niet duidelijk of al deze homozygote personen tijdens hun leven ook daadwerkelijk afwijkingen zullen ontwikkelen, die tot klachten leiden.

Ontwikkelingen in technologie

Uiteraard hebben voor de ontwikkeling van de scheikunde in de gezondheidszorg technologische ontwikkelingen een belangrijke rol gespeeld. Ontwikkeling van analysetechnieken en ontwikkeling van apparatuur gingen hierbij vaak hand in hand. In dit verband mogen zeker ook bijdragen uit deze universiteit niet onvermeld blijven. Binnen de vakgroep Instrumentele Analyse wordt reeds jarenlang onderzoek uitgevoerd

dat gericht is op het ontwikkelen van meetmethoden voor biomedische toepassingen. Door Kuppens werd reeds in de jaren zestig gaschromatografie met een hoog oplossend vermogen ingezet voor klinische toepassingen (12). Everaerts speelde een belangrijke rol in de ontwikkeling van een scala aan elektroforetische technieken. Technieken die goed toepasbaar zijn bij biomedische vraagstellingen, zoals recent nog geïllustreerd werd in het onderzoek van Van der Schans gericht op de toepassing van capillaire elektroforese in de diagnostische moleculaire biologie (13).

Het feit dat de klinische chemie niet alleen wordt toegepast op het grensvlak van de scheikunde en de geneeskunde wordt geïllustreerd door de ontwikkeling van een bloedstollingstijdmeter door Sniijders van de faculteit werktuigbouwkunde van de TUE in nauwe samenwerking met Vink, mijn voorganger aan het klinisch laboratorium van het Sint Joseph Ziekenhuis in (toen) Eindhoven. Deze meetapparatuur werd jarenlang gebruikt door vrijwel alle trombosediensten in Nederland. Vermeldenswaard is, dat aan deze coagulometer tijdens de Leipziger Messe van 1972 een gouden medaille werd toegekend "in Anerkennung hohen wissenschaftlich-technischen Niveaus" (14).

Vanmiddag wil ik enkele voorbeelden noemen van technologische ontwikkelingen die in mijn ogen de komende jaren een belangrijke invloed zullen hebben op de ontwikkeling van de laboratoriumgeneeskunde in brede zin. Ik spreek hier bewust over de laboratoriumgeneeskunde en niet slechts over de klinische chemie, omdat ik verwacht dat deze technologische ontwikkelingen er mede toe zullen leiden dat de traditionele grenzen tussen de laboratoriumdisciplines in de gezondheidszorg (klinische chemie, hematologie, immunologie, microbiologie, virologie, pathologie) steeds verder zullen vervagen.

De in de klinische chemie gebruikte analytische apparatuur was in eerste instantie niet uniek voor deze discipline. Het eerste instrument dat speciaal voor klinisch-chemische toepassingen werd ontwikkeld was de AutoAnalyzer (15). Dit instrument werkte volgens het zogenaamde continuous flow principe. Een dialysemembraan werd gebruikt om on-line eiwitten te verwijderen, de monsters werden in hydrofobe Tygon-slangen met luchtbellens van elkaar gescheiden en er werd gebruik gemaakt van speciale glazen mengspiralen om een goede menging van monster en reagens te bewerkstelligen. Het beschikbaar komen van dit type apparatuur opende de mogelijkheid om op economisch verantwoorde wijze het grote aantal voor de patiëntenzorg vereiste analyses snel en betrouwbaar uit te voeren. Uiteraard is deze ontwikkeling doorgegaan, echter wat 'sectoraal'. Hiermee bedoel ik dat een ziekenhuislaboratorium anno 1998 beschikt over enkele analyseautomaten voor het uitvoeren van het basispakket; een voor de traditioneel klinisch-chemische analyses, een voor de hematologische analyses, een voor ligandbindingsanalyses en eventueel nog een voor eiwitanalyses. Het pre-analytische gedeelte (monstervoorbewerking, centrifugeren) en het post-

analytische gedeelte (bijvoorbeeld opslag van het materiaal voor aanvullend onderzoek op een later tijdstip) zijn vrijwel niet geautomatiseerd. Technologische ontwikkelingen zullen in die zin een verandering op de laboratoria te zien geven, dat de verschillende analyseautomaten in elkaar geschoven worden, ofwel fysiek door verschillende meetprincipes binnen één apparaat mogelijk te maken, ofwel functioneel door gebruik te maken van de robotiseringservaringen uit de industrie met robots en transportbanden. De voordelen van deze consolidatie zijn evident. De kans op fouten voortvloeiend uit menselijk ingrijpen in de analysegang wordt nog verder gereduceerd. Dag en nacht kunnen een groot aantal verschillende analyses snel worden uitgevoerd. De vereiste hoeveelheid materiaal is minimaal en de infectiekans voor laboratorumpersoneel neemt verder af.

Naast deze consolidatie in het centrale laboratorium zal er paradoxaal ook sprake zijn van een toename van "Point Of Care Testing" (POCT), het uitvoeren van testen in de directe omgeving van de patiënt, door de directe zorgverleners (verpleging, arts) of zelfs door de patiënt zelf. Voordeel hiervan is, dat het testresultaat vaak nog beter dan nu in het behandelingsproces geïntegreerd kan worden, daar het direct tijdens de arts-patiënt interactie beschikbaar komt. De meest bekende voorbeelden van door de patiënt zelf gehanteerde analytische instrumenten zijn de bloedglucosemetertjes, die patiënten met diabetes mellitus veel gebruiken om hun bloedsuikerconcentratie te controleren. Bekend zijn natuurlijk ook de test-sets waarmee een geïnteresseerde zelf een zwangerschap kan vaststellen. Hiervoor is dus al lang geen Egyptische priester, kikker of laboratorium meer nodig. De drogist levert een vrijwel 'fool'-proof hulpmiddel. Ook het moment van de ovulatie, van belang bij bepaalde vormen van infertiliteitsbehandeling, kan door de vrouw inmiddels zelf vastgesteld worden. In ons land nog wat minder in zwang is het meten van de cholesterolspiegel of het vaststellen van een HIV-infectie door de patiënt zelf.

De mogelijkheden om met eenvoudige apparatuur en/of test-sets in de directe omgeving van de patiënt ('aan het bed') analyses uit te voeren nemen ook snel toe. De toepassing in ons land is echter nog beperkt gezien de relatief hoge kosten ervan, het feit dat verpleging en/of arts dit type activiteiten toch niet echt bij zich vinden passen, de vragen/eisen met betrekking tot kwaliteitsbeheersing en de logistieke problemen met betrekking tot het opnemen van deze gegevens in de elektronische laboratoriumstatus van de patiënt. Op dit moment vinden we de meeste toepassingen op afdelingen van intensieve zorg als de O.K., de Intensive Care, de Verloskamer, de Cardiac Care en soms op een afdeling Spoedeisende Hulp. De ontwikkeling van dit soort apparaten zal ongetwijfeld steeds verder gaan. Het is met het oog op de kwaliteit van de uit de metingen verkregen informatie van groot belang dat ook klinisch chemici een rol spelen zowel bij de ontwikkeling van de instrumenten en tests als bij de introductie hiervan zowel bij patiënten als op afdelingen in het ziekenhuis.

Fascinerend is de toepassing van de verworvenheden uit de chip-technologie in de klinische chemie. Hiermee doel ik niet op het toepassen van een PC in een ziekenhuislaboratorium, maar op het fabriceren van silicium-op-glas microchips waarin een aantal stappen van het analytische proces geïntegreerd worden. Dus ook een soort consolidatie, maar nu op microschaal. De eerste stappen op weg naar een laboratorium-op-een-chip worden momenteel gezet. Cheng en zijn groep beschrijven uit silicium en glas gefabriceerde microchips als een belangrijk nieuw type analytisch instrument voor biomedische toepassingen (16). Op dergelijke chips kan bijvoorbeeld een capillair-elektroforetische detectiemethode geïntegreerd worden met een PCR-reactie en een enzymatische digestie. Op deze wijze kan snel en eenvoudig een gen-mutatie worden vastgesteld. Toepassing van de fabricage-technologie van halfgeleider-chips voor de analyse van DNA heeft een aantal attractieve punten. De in dit soort technieken zo gevreesde kans op contaminatie wordt sterk gereduceerd. Er is verder sprake van zeer handzame (draagbare) apparatuur met een hoge capaciteit, laag verbruik van monster en reagentia en een geïntegreerd en geautomatiseerd systeem met geïntegreerde data acquisitie en analyse.

Naast een sterke ontwikkeling in technologie en toepassing van moleculaire biologie, zijn de komende jaren ook belangrijke veranderingen te verwachten in technologie en toepassing van in-vitro immunodiagnostiek. In het oog springen hier de ontwikkelingen op het gebied van de immunosensoren, die echter nogal wat problemen ondervinden bij toepassing op de matrix van biologische monsters, en op het gebied van de chip-based immunoassays (17). Deze laatste toepassing, ook gebaseerd op de in de micro-elektronische industrie opgebouwde kennis met betrekking tot fotolithografie en nat etsen van silicium, opent de mogelijkheid tot het ontwerpen van simultane multi-analyte immunoassays. Bij dit soort technieken worden op het oppervlak van een siliciumchip een groot aantal testzones ('microspots') aangebracht. De bindende moleculen van deze spots (bijvoorbeeld monoklonale antilichamen) gaan een interactie aan met het analyte, waarna een reactie volgt met een tweede, fluorescerend, antilichaam. Het gebonden fluorescerende label wordt vervolgens gedetecteerd met een confocale microscoop. Met een dergelijke techniek is in principe een simultane analyse van een groot aantal componenten in een biologisch monster mogelijk. Interessant is dat we ook bij de in de nanotechnologie ontwikkelde ligandbinding-assay-technieken een combinatie van een immunologische reactie en een capillair-elektroforetische techniek voor scheiding en detectie van gebonden en vrije deeltjes aantreffen (18). Hoewel dit soort technieken nog aan het begin van hun ontwikkeling staan, zijn ze potentieel belangrijk omdat het hier gaat om met technieken uit de micro-elektronica vervaardigde producten. De micro-elektronische industrie is inmiddels in staat tot high-volume low-cost productie. Deze productietechniek heeft het grote voordeel dat een verandering in het ontwerp van een met deze micro-fabricagetechnieken vervaardigd product eenvoudiger en goedkoper is dan bij

conventionele productietechnieken. Slechts enkele relatief eenvoudige aanpassingen aan het lithografische masker zijn vaak voldoende.

Dames en heren studenten

Het is verheugend dat reeds sinds de start van de opleidingen aan onze universiteit (toen nog de Technische Hogeschool) er onder u velen zijn geweest, die op enig moment tijdens hun studie ervoor kozen om de tot dan toe vergaarde kennis toe te gaan passen in het gebied dat dan wat vaag omschreven wordt als de biomedische omgeving. Hoe we het ook noemen, in wezen werd de keuze gemaakt voor toepassing van verkregen kennis ten behoeve van de gezondheidszorg, het toepassen van verkregen kennis ten behoeve van de hulpbehoevende medemens. Verheugend is, dat hiervoor aan deze universiteit altijd de mogelijkheid geboden is. Een en ander kreeg in de jaren zeventig duidelijk gestalte in het instituut voor Biomedische en Gezondheidstechnologie (BMGT) en later in het instituut voor Gerontechnologie. In het vorige studiejaar is de formele ingenieursopleiding Biomedische Technologie (BMT) van start gegaan. De belangstelling bij studenten voor deze opleiding tot biomedisch ingenieur bleek groot. De nieuwe studierichting mocht zich direct in een grote belangstelling verheugen; de voor het eerste jaar beschikbare plaatsen werden alle gevuld. Het daaropvolgende jaar, dat met de opening van het academisch jaar a.s. maandag formeel van start zal gaan, vertoont al eenzelfde beeld.

Het interessante aan deze nieuwe studierichting is niet alleen de biomedische achtergrond waartegen het geheel zich afspeelt, maar ook het interdisciplinaire, het interfacultaire en het interuniversitaire karakter ervan. Binnen de TUE is er in feite sprake van een virtuele faculteit, waarin verschillende faculteiten nauw samenwerken om nu nog voornamelijk het onderwijs, maar straks ook het onderzoek vorm te geven. De totale opleiding stoelt verder op een nauwe samenwerking tussen de universiteiten van Eindhoven en Maastricht. In dit samenwerkingsverband is het mogelijk om studenten in opleiding tot ingenieur die zich o.a. zullen gaan bezighouden met het ontwikkelen van geavanceerde medische apparatuur en medische hulpmiddelen, en met het modelleren van biomedische processen, niet alleen te scholen in de traditioneel aan de TUE gedoede vakken, maar ook in de fysiologie, de pathofysiologie en enigszins in de geneeskunde. De klinische chemie, die de trait d'union vormt tussen de chemische en moleculair biologische basisvakken enerzijds en de klinische pathologie anderzijds, past mijns inziens dan ook uitstekend in het BMT-curriculum. Ook past deze leerstoel goed binnen de faculteit scheikundige technologie, een faculteit die een breed onderwijsprogramma aan haar studenten wil aanbieden. De hieruit voortvloeiende mogelijkheid om in de laatste fase van de studie met een chemische achtergrond op de klinische praktijk gericht onderzoek uit te voeren, waarbij vaak intensief contact bestaat met andere disciplines, plaatst de onderzoeker vaak in een stimulerende werkomgeving.

Mijnheer de Rector Magnificus, dames en heren studenten, u kunt ervan verzekerd zijn dat ik me volledig zal inzetten om vanuit mijn vakgebied een bijdrage te leveren aan de ontwikkeling van dit jonge BMT-vakgebied. Graag zal ik onderwijs op het gebied van de klinische chemie verzorgen en daarnaast zal ik graag mede sturing geven aan het biomedisch onderzoek. Wat dit laatste betreft zie ik voor mezelf ook een duidelijke brugfunctie tussen de Technische Universiteit Eindhoven en de ziekenhuislaboratoria weggelegd.

Dankwoord

Aan het einde van deze openbare les wil ik graag allen danken, die het mogelijk gemaakt hebben en mogelijk maken, dat ik hier vanmiddag sta.

Geachte leden van het college van bestuur, ik dank u voor mijn benoeming en het daarmee in mij gestelde vertrouwen.

Het initiatief om tot de instelling van deze leerstoel te komen werd genomen door professor Frans Everaerts. Hij speelde ook een belangrijke rol in de eerste fase van mijn ontwikkeling tot klinisch chemicus, enerzijds door het organiseren van de colleges klinische chemie en anderzijds door voor mij faciliterend op te treden bij het verkrijgen van een stagemogelijkheid in het klinisch-chemisch laboratorium van dr. ir. Pierre Kuppens in het Laurentiusziekenhuis te Roermond. Door hem en door wijlen professor Keulemans werd mijn belangstelling voor dit zo boeiende vakgebied gewekt. Ik ben hen zeer erkentelijk.

Professor Karel Cramers dank ik voor de wijze waarop hij dit initiatief ondersteunde. Het spijt me, dat deze leerstoel in de toekomst niet aan de capaciteitsgroep Instrumentele Analyse verbonden kan blijven. Bij de capaciteitsgroep Macromoleculaire en Organische Chemie heb ik echter een warme ontvangst ervaren. Ik dank professor Bert Meyer en dr. Marcel van Genderen hiervoor.

De voorzitter van het Concilium Clinicum Chemicum, professor Gerard Sanders, dank ik voor zijn actieve inzet om tot instelling van deze leerstoel te komen. Hij vond hierbij een open oor en ondersteuning bij professor Herman Bouma, toenmalige directeur van het instituut Biomedische en Gezondheidstechnologie. Het toenmalige bestuur van de dr. E.C. Noyons-stichting ter bevordering van de klinische chemie in Nederland, in het bijzonder haar voorzitter ir. Nico den Boer, ben ik erkentelijk voor de ondersteuning van deze benoeming.

Een bijzonder woord van dank gaat uit naar de directie van het Sint Joseph Ziekenhuis. Niet alleen de huidige, maar ook vorige directies hebben mijn voorganger en mij een vrijwel volledige vrijheid gegeven bij het vormgeven van de klinische laboratoria. Ik denk dat we samen trots kunnen zijn op het resultaat. De huidige directeuren Peter Nederlof en Wouter Beekman dank ik voor hun instemming met mijn

benoeming. Hiermee onderstreepten ze de unieke opleidingscultuur in het Sint Joseph Ziekenhuis, waar wisselwerking tussen onderwijs, wetenschap en patiëntenzorg van groot belang geacht wordt.

Dank ben ik ook verschuldigd aan degenen, die mij onderwezen hebben in de klinische chemie. In het bijzonder dank ik mijn opleider dr. Kees Vink, die mij niet alleen op zo'n inspirerende wijze de vele onderdelen van het vak heeft bijgebracht, maar met wie ik ook altijd zulke uitstekende persoonlijke relaties heb mogen onderhouden. De vele collegae met wie ik in NVKC verband in besturen of commissies, of in regionaal verband, mocht samenwerken, dank ik voor hun collegialiteit en voor het vele, wat ik van hen mocht leren.

De praktijk van de klinische chemie in een ziekenhuislaboratorium is teamwork. Samen met mijn naaste collegae Agaath Booij en Fedde van der Graaf mag ik de professionele inhoud van het laboratorium vormgeven. Ik dank hen voor de bijzonder prettige wijze waarop wij al jaren samenwerken en vanaf deze plaats in het bijzonder voor de wijze waarop zij probleemloos mijn afwezigheid, voortvloeiend uit deze nieuwe functie, opvangen. Ik dank ook de hoofdanalisten Ger Janssen, Wim Schuurman en Jan Valkenburg voor de wijze waarop ze mij ondersteunen in mijn nieuwe taak. Een ondersteuning die zich niet alleen uit in het opvangen van afwezigheid, maar ook in een actieve participatie in nieuw op te zetten onderzoek. Zonder een team van gemotiveerde analisten is het onmogelijk een kwalitatief goed laboratorium in stand te houden. Ik dank alle leden van mijn team voor de wijze waarop ze de functie van ons laboratorium dagelijks kwalitatief hoogwaardig inhoud geven.

Lieve Sary, als laatste, maar voor mij wel op de ereplaats. Altijd stimulerend, altijd belangstellend, je meestal loyaal schikkend in soms gedwongen prioriteitsstellingen. En dan regelmatig als ontlading samen op een avontuurlijke reis, waarbij zelfs raften op de Zambezi je niet te gek is. Jij bent altijd het anker van ons fijne gezin geweest. Samen met Christian en Saskia en met Niels en Ellen vorm je de vaste basis waarop ik altijd kan terugvallen. Ik ben jullie daar onuitsprekelijk dankbaar voor.

Dames en heren,

Tijdens deze intreerede heb ik geprobeerd u een beeld te geven van de zo boeiende klinische chemie en van de grote invloed die biomedisch technologische ontwikkelingen gehad hebben en zullen blijven hebben op de ontwikkeling van dit vakgebied.

Onze lichaamscellen hebben ons vaak veel te vertellen. Het is zaak over de middelen en de kennis te beschikken om ze te verstaan en te begrijpen.

Ik dank u voor uw aanwezigheid en uw aandacht.
Ik heb gezegd.

Literatuur

1. Klinische Chemie. Plaats en functie in de gezondheidszorg. Uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie. Utrecht, 1995.
2. Dieijen-Visser MJ van. Zinnig of eigenzinnig gebruik van laboratoriumonderzoek. Inaugurele rede aan de Rijksuniversiteit Limburg. 4 november 1993.
3. Brombacher PJ. Plaats en rol van de klinische chemie in de moderne geneeskunde. Inaugurele rede aan de Rijksuniversiteit Limburg. 23 april 1982.
4. Heeren JJ. De ontwikkeling van de klinische chemie in Nederland voor 1947. In: Klinische Chemie in Nederland. 50 jaar NVKC. Utrecht: Uitgave van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, 1997; 13-34.
5. Büttner J. Clinical chemistry as a scientific discipline: Historical perspectives. Clin Chim Acta 1994; 232: 1-9.
6. Köhler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting specific antibody of predefined specificity. Nature 1975; 256: 495-497.
7. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, Frenck JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.
8. Pop VJM, Rooy HAM de, Vader HL, Heide D vd, Son M v, Komprou IH, Essed GGM, Geus CA de. Postpartum thyrod dysfunction and depression in an unselected population. N Engl J Med 1991; 324: 1815-1816.
9. Pop VJM, Kuijpers JL, Baar AL v, Verkerk G, Son MM v, Vijlder JJ de, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal fT4 concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. Clin Endocrinol 1998; geaccepteerd.
10. Feder JN, Gnrke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996; 13: 399-408.
11. Slingerland RJ, Graaf F van der, Vader HL. Een ijzersterk verhaal? Een nieuwe test op hemochromatose. Med Journaal 1997; 26: 136-138.
12. Kuppens PSH. High resolution gas chromatography in steroid analysis. An introduction to the use for clinical purposes. Proefschrift Eindhoven 1968.
13. Schans MJ van der. Capillary electrophoresis of DNA. Theory and methodological aspects. Proefschrift Eindhoven 1997.
14. Snijders CJ. Medische technologie in de medische faculteit te Rotterdam. Inaugurele rede aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. 14 november 1984
15. Skeggs LT. An automated method for colorimetric analysis. Am J Clin Pathol 1957; 28: 311-322.
16. Cheng J, Waters LC, Fortina P, Hovichia G, Jacobson SC, Ramsey JM, Kricka LJ, Wilding P. Degenerate Oligonucleotide Primed-Polymerase Chain Reaction and Capillary Electrophoretic Analysis of Human DNA on Microchip-Based Devices. Anal Biochem 1998; 257: 101-106.
17. Ekins RP, Chu F. Microspot®, Array-based, Multianalyte Binding Assays: The Ultimate Microanalytical Technology? In: Price CP and Newman DJ (eds). Principles and Practice of Immunoassay. London: Macmillan Reference Ltd 1997; 625-646.
18. Chiem NH, Harrison DJ. Microchip systems for immunoassay: an integrated immunoreactor with electrophoretic separation for serum theophylline determination. Clin Chem 1998; 44: 591-598.