

# Raman-spectroscopie: Weefsel karakteriseren met een pen

"Het project waar we nu aan werken is een direct gevolg van de eerste bijeenkomst van het IOP Photonic Devices", zegt dr. ir. Gerwin Puppels, CEO van River Diagnostics BV in Rotterdam en mede-oprichter van het Center for Optical Diagnostics & Therapy aan het Erasmus Medisch Centrum in de havenstad. "Tijdens de kick-off vertelde ik dat we als eerste ter wereld een Raman-spectroscopie leveren. Mijn vraag was, hoe we die technologie van een kastje minstens honderd keer zo goedkoop in een pen zouden kunnen onderbrengen. De zaal reageerde daar enthousiast op."



Raman-spectroscopie heeft interessante toepassingen in het medisch onderzoek en de diagnostiek. Een gewone microscoop ziet bijvoorbeeld geen verschil tussen kunststof en kraakbeen, terwijl bij tissue engineering het waarnemen van dat onderscheid noodzakelijk is. Daarbij worden cellen in een structuur van afbreekbaar kunststof geplaatst, bijvoorbeeld een beschadigd oor. Het kraakbeen gaat groeien en het kunststof breekt af. Om direct in de patiënt te kunnen zien hoever dat proces is gevorderd, is een waarnemings-technologie nodig die kraakbeenmoleculen onderscheidt van de kunststofmoleculen: Raman-spectroscopie.

Dit is een non-destructieve optische technologie, gebaseerd op de strooiing van monochromatisch licht door moleculen (Raman-strooiing). De mogelijkheid tot onderscheid is gebaseerd op verschillen in energieniveaus die een (laser)-lichtbron kan veroorzaken aan de vibraties en rotaties van de atomen in een molecuul. Wanneer interactie tussen een foton en een molecuul plaatsvindt, kan een deel van de energie van het foton overgaan naar het molecuul. Dit heeft gevolgen voor de manier waarop de atomen in het molecuul zich bewegen. Als het verschijnsel optreedt, vermindert de energie van het foton met de hoeveelheid energie die het molecuul

opneemt. Hoeveel energie overgaat, hangt af van de atoomsamenstelling van het molecuul. Raman-spectra zijn daardoor molecuul-specifiek. Meting van het energieverschil tussen ingestuurde en uitkomende fotonen maakt duidelijk om welke moleculen het gaat.

## Gedetailleerde informatie

Sinds 2004 kan River Diagnostics weefsel en cellen karakteriseren met een Raman-spectroscopie. Het inzetgebied: in-vivo onderzoekstoepassingen en diagnostiek. Puppels: "Wij leveren een complete oplossing: het apparaat, de gespecialiseerde software plus de expertise voor de klinische toepassing, zodat een juiste analyse van de verkregen data mogelijk is. Ons product levert gedetailleerde informatie op over de samenstelling van de huid – en van middelen die op de huid worden aangebracht. Dat geeft een antwoord op vragen zoals: wat en hoeveel van het middel dringt door in de huid? Hoe snel dringt het door en hoe diep? Welke metabolieten ontstaan daarbij?" De antwoorden op die vragen zijn van groot belang voor medische research, dermatologische diagnostiek en onderzoek in de persoonlijke verzorgingsindustrie. Behalve voor productontwikkeling zijn ze vooral belangrijk voor de onderbouwing van claims. "Een Raman-

spectroscopie is een kostbaar instrument, onder meer vanwege componenten als de klassieke optiek die er in zijn ondergebracht. Vrijwel alleen in een onderzoeksomgeving zijn dergelijke kosten op te brengen", zegt Puppels.

## Razendsnelle ontwikkeling

Puppels beseft dat de functionaliteit van Raman-spectroscopie veel breder toepasbaar was, wanneer de prijs zou verlagen en de omvang van de apparatuur zou verminderen. "We moeten de technologie van de high-end markt naar het dagelijks leven brengen. Als de prijs schappelijk is, zou elke arts met enkele Raman-pennen in zijn borstzak lopen om specifieke in-vivo analyses te kunnen doen. Tijdens de operatie hoeft een specialist niet meer op grond van zijn fingerspitzengevoel vast te stellen of weefsel bij de tumor hoort en moet worden verwijderd, maar kan hij het met de Raman-pen objectief vaststellen. De kwaliteit van een donororgaan wordt in een oogopslag duidelijk. En de apotheker of drogist zouden op grond van een huidanalyse de juiste lotion of crème kunnen adviseren aan klanten." De ontwikkelingen op het gebied van geïntegreerde optica en lasers gaan razendsnel. "Wat tien jaar geleden anderhalve meter groot moest zijn, past nu op een halve vingernagel

en kost maar een fractie", schetst Puppels. "Die kant moet de Raman-spectroscopie ook op. Dat vraagt deels om de ontwikkeling van compleet nieuwe technologie, maar vooral ook om de integratie en aanpassing van goedkope bestaande componenten. En het vergt een ontwerp dat in massa geproduceerd kan worden."

## Werelden komen samen

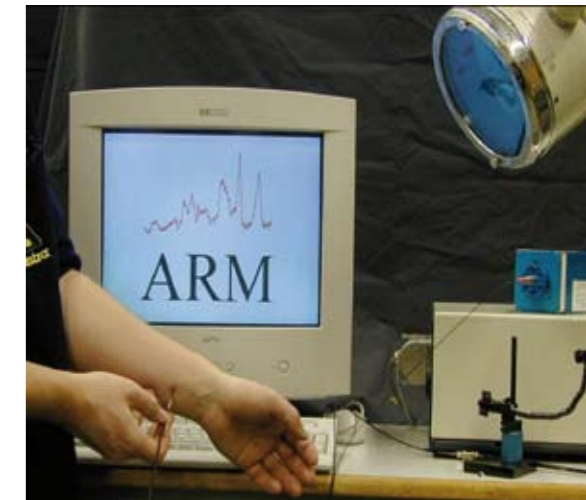
In het project 'The Raman-pen' komen daarom twee werelden samen. De eerste is die van de partijen die zich al jaren met Raman-spectroscopie bezighouden. Zij kennen de technologie en de mogelijke toepassingen, zodat ze de gewenste specificaties kunnen opstellen voor de tweede wereld. Daarin zitten de specialisten op het gebied van geïntegreerde optica, photonische kristallen en lasers. Met hun bijdragen kunnen de Raman-specialisten aan de slag om prototypes te testen en te evalueren. Puppels: "Wat

dat betreft werkt het IOP-programma al sinds de kick-off fantastisch. Het heeft partijen bijeengebracht die elkaar anders niet zo snel zouden vinden. En dat levert altijd de meest spannende en interessante projecten op."

## In het project werken samen Participants

- Erasmus Medical Center
- River Diagnostics BV
- NRC Institute for Biodiagnostics (Canada)
- University of Twente
- Delft University of Technology
- Lionix BV
- ZM Engineering

Projectnummer: IPD067767  
Contact: Dr. ir. G.J. Puppels  
Telephone: +31 (0)10 408 79 89  
Email: g.puppels@erasmusmc.nl



## Raman spectroscopy: Using a probe to identify tissue

Since 2004 River Diagnostics in Rotterdam has been the first in the world to manufacture a Raman spectrometer for identifying (skin) tissue and cells *in vivo*. Raman spectroscopy is a non-destructive optical technique based on the scattering of monochromatic light by molecules (Raman dispersion). The possibility to distinguish is based on differences in energy levels, which a (laser) light source may cause to the vibrations and rotations of the atoms of a molecule. When interaction between a photon and a molecule takes place, a part of the photon's energy may transfer to the molecule. This affects the way in which the atoms in the molecule move. If this phenomenon occurs, the energy of the photon is reduced by the amount of energy absorbed by the molecule. How much energy transfers depends on the molecule's atomic composition. This makes Raman spectra molecule-specific. Measuring the energy difference between the incident and scattered photons identifies the molecules involved.

Gerwin Puppels PhD, CEO of River Diagnostics BV says: "Our product provides detailed information on the composition of the skin and answers questions such as: What amount and how much of a substance applied to the skin penetrates it?

How quickly does this happen and how deep does the penetration go? Which metabolites develop in the process? Very interesting, but cost-technical only possible to do in a research environment."

Puppels envisages a much larger scope for Raman spectroscopy: "Every doctor could walk around keeping a few Raman probes for *in vivo* analyses in his breast pocket. By using a Raman probe during surgery a specialist would be able to find out if tissue forms part of a tumour, or whether it is healthy tissue. And the pharmacist or chemist could do a skin analysis to enable him to advise the correct lotion or crème for his customers."

To realise this vision it is necessary to drastically miniaturise the technology and to reduce the cost by at least a hundred times. This seems feasible, because developments in integrated optics, photonics and lasers are advancing at a lightning pace. In the project called "The Raman probe" these specialisation fields are combined with the Raman knowledge. "For a part completely new technology is needed, but in particular, cheap existing components have to be adapted and integrated. And the technology requires a design that could be mass-produced."