

# Een veelzijdig grensvlak

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. Joke A. Bouwstra**

Bij de aanvaarding van het ambt van  
persoonlijk hoogleraar in de  
geneesmiddel toediening aan de  
Universiteit Leiden op  
12 november 2004

Ter nagedachtenis aan mijn vader

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders!

## Geschiedenis

Toediening van medicijnen aan patiënten is al zo oud als de mensheid zelf. De oudste geschreven teksten stammen uit Mesopotamië van ongeveer 2100 v. Chr. Op een kleitablet uit die periode zijn recepten van een Sumerische arts gegrift(1). Een voorbeeld hiervan is, zoethoutwortel, een middel tegen hoesten. Het korte recept luidt als volgt: “fijnwrijven en innemen met olie en bier”. Uit het Assyrische rijk, zo’n 1500 jaar later zijn er veel meer kleitabletten bekend. Uit deze kleitabletten blijkt dat toen al toedieningsvormen zoals dranken, zalven, wassingen, inhalaties en zepillen gebruikt werden. Een mooi voorbeeld van een recept alweer tegen hoesten is(2): “Zonnekruid in dun bier, honing en gezuiverde olie fijnstampen en hem dit koud te drinken geven, zonder dat de patiënt dit proeft en terwijl hij zijn tong vasthoudt. Hierop de zieke met een vleugel tot braken brengen, daarna moet de patiënt gebak met honing en room eten en zoete wijn drinken.” Ik geef U dit voorbeeld omdat hieruit blijkt dat bier een geliefd medium was voor dranken en dat honing, olie, wijn en melkproducten vaak gebruikt werden om de drankjes smaakvoller te maken. Bovendien staat vaak in de recepten vermeld, “zonder dat men dit proeft”, omdat de meeste drankjes ondanks de toevoegingen niet erg smaakvol waren. Ook toen was men zich ervan bewust dat toediening zo aangenaam mogelijk voor de patiënt moest zijn. Zelfs uit deze oude geschriften blijkt al dat toediening via slikken, de meest gangbare route, ook wel de orale route genoemd, vaak niet leidt tot het gewenste therapeutische effect. Daarom werden toen ook al andere toedieningswegen gebruikt. Tegenwoordig weten wij waarom dit zo is. In de eerste plaats worden een groot aantal geneesmiddelen slechts in geringe mate geabsorbeerd in het maagdarmkanaal. Ze worden dus niet in het lichaam opgenomen. In de tweede plaats zijn er in het maagdarmkanaal en in de lever veel enzymen aanwezig die het geneesmiddel kunnen afbreken voordat het in de bloedbaan komt. In de derde plaats moet een geneesmiddel soms heel snel in het lichaam opgenomen worden, bijvoorbeeld bij snel opkomende pijn. Dit is niet mogelijk via de orale route. Tenslotte geldt voor geneesmiddelen met een beoogde lokale werking dat het vaak erg nadelig is eerst een geneesmiddel door het hele lichaam te transporteren en te verspreiden voordat het op de plaats van werking aankomt. Dit zijn een aantal belangrijke redenen om naast de orale route ook andere toedieningsroutes te onderzoeken. Naast toediening via bijvoorbeeld de neus en de longen of een injectie direct in de bloedbaan, is toediening via de huid erg aantrekkelijk. Vooral omdat de huid een heel toegankelijk orgaan is en meestal leidt tot een constante bloedplasmaspiegel. Dit is voor de werking van een aantal geneesmiddelen heel belangrijk. Een constante bloedplasmaspiegel kan veel moeilijker bereikt worden via de orale route.

## De huid

De huid vormt de grens tussen het lichaam en de omgeving en het is het grootste orgaan. Het is een zeer belangrijk orgaan, omdat de huid er vooral op is gericht om allerlei stoffen buiten het lichaam te houden, maar ook stoffen zoals water in het lichaam vast te houden om te voorkomen dat we uitdrogen. Zonder de huid zouden we ons vandaag niet in deze zaal bevinden en zouden we er bovendien ook niet erg aantrekkelijk uitzien. Met andere woorden de huid heeft ook een sterk esthetische functie en wordt in veel culturen gebruikt om zich een unieke uitstraling te verwerven. Een mooi voorbeeld vinden we terug in figuur 1, waar een Samburu krijger uit het noorden van Kenia z'n onoverwinnelijkheid en trots met rode klei op z'n gezicht benadrukt. Hij is klaar om op jacht te gaan. Maar de huid kan ook een afspiegeling zijn van het harde leven dat sommige volken leiden, zoals weergegeven in figuur 2, waarin een Sri-Lankaanse vrouw afgebeeld staat. De rimpels in haar gezicht stralen ouderdom en breekbaarheid uit. De rode stip op haar voorhoofd verraadt onmiddellijk haar godsdienst. Een derde voorbeeld is huidversiering met littekens. In het zuiden van Soedan kan men aan het littekenpatroon herkennen van welke etnische groep een persoon afkomstig is(3). Ook in onze eigen cultuur maken we hier gebruik van. Om er stoer uit te zien en op te vallen brachten Duitse studenten voor de 1ste WO met hun sabels tekens in hun gezicht aan.



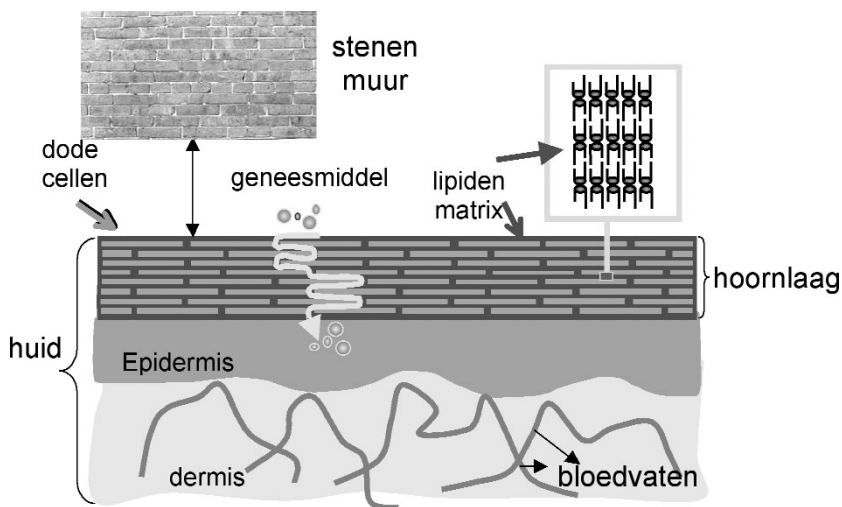
Figuur 1  
Samburu krijger uit het noorden  
van Kenia



Figuur 2  
Sri-Lankaanse vrouw

Zoals gezegd, de huid is ontworpen om stoffen buiten het lichaam te houden. De barrièrefunctie van de huid bevindt zich voornamelijk in het bovenste laagje van de huid, de zogenaamde hoornlaag(4). Dit is een heel dun transparant laagje, dat na een overdosis aan zonlicht ongeveer een week later grotendeels afschilfert. U hebt dit vervellen allen waarschijnlijk wel eens ervaren. De hoornlaag bestaat uit dode cellen

ingebod in een lipidenmatrix, zoals de bakstenen in een stenen muur zijn ingebed in het cement, zoals weergegeven in figuur 3. Eens zei een student tijdens een afstudeer-voordracht dat de hoornlaag een dode laag was, maar hij voegde daar direct en haastig aan toe dat de hoornlaag eigenlijk alleen maar “een beetje dood” was. Hij kwam tot deze conclusie omdat deze laag in tegenstelling tot wat vroeger verondersteld werd, een erg dynamische en complexe laag is met veel enzymatische activiteit, waardoor de hoornlaag zich steeds kan aanpassen aan z'n omgeving. Bovendien treedt er een voortdurende vernieuwing van de hoornlaag op. Vanuit de vitale huid worden steeds dode cellen aan deze laag toegevoegd, terwijl aan het oppervlak cellen met dezelfde snelheid afschilferen. Ook dit wordt door enzymen gereguleerd.



Figuur 3

De hoornlaag bestaat uit dode cellen ingebed in een lipiden matrix. Het transport van op de huid aangebrachte geneesmiddelen verloopt meestal via deze lipiden matrix. Dit is de reden waarom de lipiden organisatie uitermate belangrijk is voor de barrière functie van de huid. De lipiden zijn georganiseerd in lamellen bij benadering parallel georiënteerd aan het huidoppervlak.

Door geavanceerde visualisatietechnieken(5,6) is vast komen te staan dat het transport van op de huid aangebrachte stoffen in de hoornlaag meestal verloopt via de lipidenmatrix tussen de cellen. Dit maakt deze lipiden uitermate belangrijk voor de barrièrefunctie van de huid. De samenstelling van deze lipiden is zeer uniek.

Fosfolipiden, die een grote rol spelen in de membraanopbouw van levende cellen, zijn nagenoeg afwezig. Ceramiden, die U misschien wel kent van de reclame over cosmetische producten, zijn in grote hoeveelheden aanwezig in de hoornlaag(7). Door de afwezigheid van fosfolipiden en de aanwezigheid van ceramiden vormen deze lipiden een zeer dichte unieke kristallijne structuur, die uit laagjes opgebouwd is. De laagjes,

de zogenaamde lamellen, vormen een bijna continue matrix, zoals het cement in de stenen muur in figuur 3.

Het huidonderzoek in onze groep heeft zich de afgelopen jaren voor een deel afgespeeld rondom deze lipiden. En wel om twee redenen. Enerzijds zijn wij geïnteresseerd in de ontwikkeling van methoden die de doorlaatbaarheid van de huid tijdelijk en plaatselijk verhogen en het transport van medicijnen door de huid vergroten. Anderzijds wordt onze belangstelling voor de hoornlaag gevoed door de interesse in huidziekten. Zieke en ook droge huid gaat vaak gepaard met een verstoorde barrièrefunctie, d.w.z. dat de huid doorlaatbaarder is voor stoffen. Er wordt zelfs gesuggereerd dat bijvoorbeeld in atopici, dat zijn patiënten die een overgevoelige reactie vertonen voor stoffen van buitenaf, zoals huismijt en graspollen, een verstoorde barrièrefunctie een oorzaak is en niet een gevolg(8). Om de barrièrefunctie van zieke huid te kunnen herstellen is het daarom belangrijk inzicht te krijgen in de oorzaak van deze verstoorde barrièrefunctie. Eén van de mogelijke oorzaken is een verandering in de lipidenamenstelling en daardoor een verandering in de lipidenstructuur.

## **De lipiden in de huid**

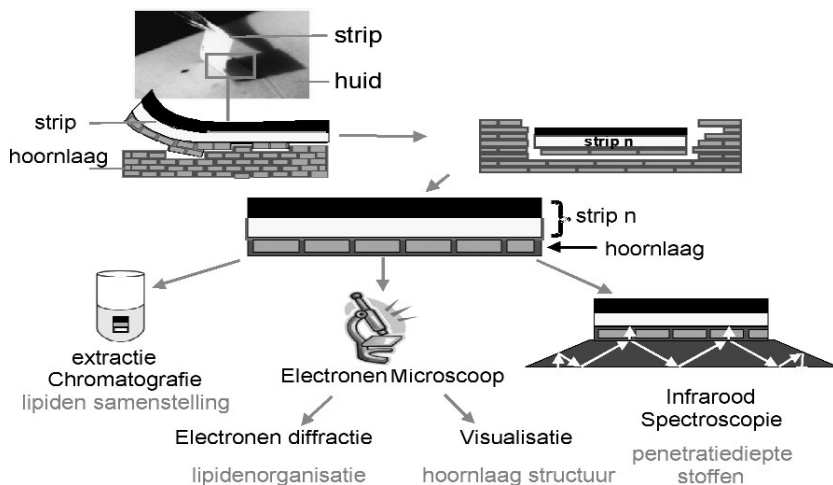
Omdat de lipiden een centrale rol spelen in de barrièrefunctie van de huid zijn er gedurende de afgelopen 15 jaar in Leiden een groot aantal technieken ontwikkeld om de lipidenstructuur en samenstelling te onderzoeken. In feite wordt met dit onderzoek het gebied van de biofysica betreden. Eind jaren tachtig werd de röntgen diffractie techniek geïntroduceerd om de lipidenstructuur in geïsoleerde hoornlaag te meten. Dit is een zelfde soort techniek die Watson en Crick gebruikten om de DNA structuur op te helderen. Gedurende 10 jaar hebben we gebruik gemaakt van de Synchrotron faciliteiten in Daresbury, in Engeland. Vervolgens verplaatsten we onze activiteiten naar Grenoble, waar we tot op de dag van vandaag deze geavanceerde faciliteiten gebruiken. Nadat met behulp van röntgendiffractie de lipidenstructuur in de hoornlaag opgehelderd was, was ons volgende doel de invloed van de lipidenamenstelling en omgevingsfactoren, zoals temperatuur, vochtigheid en zuurgraad op de lipidenstructuur te onderzoeken.

Omdat dit niet mogelijk is met de intacte hoornlaag werd een model ontwikkeld. Dit model bestaat uit geïsoleerde ceramiden, waar andere hoornlaag lipiden aan toegevoegd zijn. Mits deze lipidenmengsels op een speciale manier gemaakt worden, bleek het mogelijk de lipidenstructuur van de lamellen in de hoornlaag bijna perfect na te bootsen(9). Dit was een zeer grote stap voorwaarts in het onderzoek. Nu was het namelijk mogelijk te onderzoeken waarom na bijvoorbeeld langdurig zwemmen, waarbij de hoornlaag driemaal z'n eigen gewicht aan water opneemt, onze huid niet gaat lekken en nog steeds een uitstekende barrière vormt. Ook biedt het de unieke mogelijkheid in detail te onderzoeken hoe de huid doorlaatbaarder gemaakt kan worden voor geneesmiddelen. Hier zal ik later op terug komen. Tenslotte kunnen we met

dit model onderzoeken welke elementen er voor zorgen dat de lipidenstructuur in de hoornlaag van patiënten met een huidziekte afwijkt van die in gezonde huid. Vrij recent is het ons ook gelukt de lamellen te oriënteren op een poreus membraan. Dit betekent dat het nu ook mogelijk is de relatie tussen doorlaatbaarheid en lipidenorganisatie te onderzoeken. Dit is van groot belang om de barrièrefunctie beter te begrijpen.

Uiteraard is het absoluut noodzakelijk om naast het onderzoek met een modelsysteem ook de lipidenamenstelling en organisatie in patiënten met zieke of droge huid te onderzoeken. Immers alleen dan kan vastgesteld worden of het modelsysteem ook een voorspellende waarde heeft voor de situatie bij de mens. Onderzoek bij patiënten mag uiteraard alleen als dit niet belastend is voor de patiënten.

Dit is de reden waarom in Leiden een groot aantal biofysische en elektronenmicroscopische technieken aangepast is. Dit is uitgevoerd in nauwe samenwerking met de afdeling Dermatologie en het Centrum voor Elektronen Microscopie, beide onderdeel van het LUMC.



Figuur 4

Om de structuur en penetratiediepte in de hoornlaag te kunnen meten wordt de hoornlaag door middel van strippen verwijderd. Van iedere strip kan met behulp van een groot aantal technieken de hoornlaagstructuur, de lipidenorganisatie en de penetratiediepte van stoffen gemeten worden.

De ontwikkelde methoden hebben alle gemeen dat de hoornlaag door middel van strippen in laagjes verwijderd wordt. In principe kan elke opeenvolgende strip gebruikt worden om de hoornlaagstructuur, de lipidenorganisatie, de lipidenamenstelling en de penetratiediepte van stoffen te meten. Hiervoor gebruiken we technie-

ken zoals elektronendiffractie(10), infraroodspectroscopie(11), elektronenmicroscopie(12) en dunnelaag chromatografie(13), zie figuur 4. Uiteraard kunnen de methoden ook gebruikt worden om het effect van een toedieningssysteem op de hoornlaag te onderzoeken. De expertise die in Leiden ontwikkeld is mag zonder enige terughoudendheid als zeer uniek gekwalificeerd worden.

## **Geneesmiddel toediening via de huid**

Zoals reeds gezegd, de natuurlijke functie van de huid is een barrièrefunctie. Vandaar dat methoden ontwikkeld moeten worden om het transport van geneesmiddelen door de huid te verhogen. Dit is een beetje te vergelijken met het oplossen van een fileprobleem op een brede weg voor een smalle tunnel. Op de brede weg is een grote hoeveelheid auto's aanwezig en de tunnel beperkt de doorvoer van auto's. Zo is het ook met geneesmiddelen op de huid. Op de huid wordt een grote hoeveelheid geneesmiddel opgebracht, maar de structuur van de hoornlaag beperkt de doorvoer. Een methode om de huid toegankelijker te maken voor geneesmiddelen is het gebruik van penetratiebevorderaars. Dit zijn stoffen die de hoornlaagstructuur tijdelijk en lokaal veranderen of de oplosbaarheid van geneesmiddelen in de hoornlaag verhogen(14).

Penetratiebevorderaars zijn vaak oppervlakte actieve stoffen, maar ook alledaagse vloeistoffen zoals alcohol en water. In pleisters, crèmes en gelen maakt men gebruik van deze penetratiebevorderaars. De eerste pleister op de Amerikaanse markt was een met scopolamine gevulde pleister tegen reisziekte, geïntroduceerd in 1981. Deze pleister werd al snel gevolgd door de eerste nitroglycerine pleister en de hormoon pleisters tegen klachten in de menopauze. Grote bekendheid kreeg toediening via de huid ook door de ontwikkeling van de nicotine pleister tegen rookverslaving(15). Sinds de jaren tachtig is de ontwikkeling steeds verder gegaan en zijn de pleisters veel moderner en eleganter geworden. Momenteel worden er klinische studies uitgevoerd om andere hormonen en dopamine agonisten in pleisters of gelen op de markt te brengen.

Een heel andere aanpak om de geneesmiddelpenetratie door de huid te verhogen is het ontwerpen van transportsystemen, die de geneesmiddelen meevoeren de hoornlaag in. In feite een taxi voor geneesmiddelen. Vaak zijn dit nanopartikels, zoals vesikels(16). De interactie van vesikels met de hoornlaag hangt sterk af van hun fysisch-chemische eigenschappen. Vesikels met een lage grensvlakspanning kunnen makkelijk vervormen. Gebruikmakend van de genoemde visualisatie en biofysische technieken weten we inmiddels dat deze vervormbare vesikels intact de humane hoornlaag binnendringen en zeer snel geneesmiddelen naar de diepste regionen van de hoornlaag kunnen brengen(12). De Leidse Cicero beschreef dit onderzoek enige jaren geleden in een artikel met als treffende titel "in een belletje door de huid"(17).

Gebruikmakend van penetratiebevorderaars of transportsystemen kan een potent geneesmiddel via de huid toegediend worden, maar de toedieningssnelheid kan niet



nauwkeurig ingesteld worden. Dit laatste is enorm belangrijk voor geneesmiddelen met een klein therapeutisch venster, d.w.z. dat een te hoge dosering waarbij heel vervelende bijwerkingen kunnen optreden dicht ligt bij een te lage dosering, waarbij het geneesmiddel niet werkt. Een nauwkeurige instelling van de toedieningssnelheid kan gerealiseerd worden met iontoforese. Iontoforese is een techniek waarbij een elektrisch veld over de huid gezet wordt, waardoor een kleine elektrische stroom ontstaat. Het transport door de huid van vooral geladen geneesmiddelen kan hierdoor drastisch verhoogd worden. Door nu de stroomdichtheid te variëren is het mogelijk de transportsnelheid heel nauwkeurig te regelen. Iontoforese biedt o.a. voordelen voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson, voor osteoporose, d.w.z. botontkalking, voor pijnbestrijding en voor toediening van ontstekingsremmers. Inmiddels is de eerste iontoforetische pleister met een geneesmiddel voor pijnbestrijding door de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten goedgekeurd en zal binnenkort op de markt verschijnen. We verwachten dat in 2005 een fentanylpleister, voor de behandeling van postoperatieve pijnen ook op de markt zal komen.

## **Nieuwe ontwikkelingen**

De vraag is uiteraard, waar de belangrijkste ontwikkelingen en nieuwe uitdagingen liggen. Een zeer grote uitdaging is het ontwikkelen van een farmacodynamisch gestuurde toediening. Dit betekent dat de mate waarin een karakteristiek symptoom van een ziekte zich voordoet gekoppeld wordt aan de snelheid waarmee het geneesmiddel toegediend wordt. Een bekend voorbeeld is wel het meten van het glucosegehalte in het bloed van diabetici en dit direct te gebruiken om de toedieningssnelheid van insuline te regelen. Hierdoor zal een voortdurende aanpassing van insulinetoediening 24 uur per dag mogelijk moeten zijn. Het is nog niet zo ver, maar de ontwikkeling van dit soort toedieningen zal het bloed prikken van suikerpatiënten minimaliseren en de langere termijn bijwerkingen reduceren.

Een zelfde principe is toe te passen bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Deze ziekte wordt gekenmerkt door o.a. beven van vooral de handen en door spierstijfheid. Met name het discontinue karakter van de ziekte maakt de uiteindelijke behandeling erg moeilijk. Het zou werkelijk geweldig zijn indien de mate waarin de symptomen van deze ziekte zich openbaren, bepaalt met welke snelheid het geneesmiddel toegediend wordt. Een vergroting van bijvoorbeeld de spierstijfheid zal dan direct moeten leiden tot een verhoogde geneesmiddeltoediening. Echter hiermee zijn we er nog niet, want door de snelle afbraak en eliminatie in het lichaam van geneesmiddelen gebruikt bij de ziekte van Parkinson, is niet alleen een gestuurde, maar ook een continue toediening nodig. Iontoforese is bij uitstek één van de meest veelbelovende technieken om dit tot stand te brengen. Onderzoek in Leiden en Groningen heeft inmiddels aangetoond dat bij patiënten met de ziekte van Parkinson het mogelijk is met iontoforese een gecontroleerde toediening van apomorfine tot stand te brengen en

een constante plasmaconcentratie te bereiken(18). Dit vermindert de korte en lange termijn ernstige bijwerkingen van deze geneesmiddelen. Echter, niet in alle patiënten konden therapeutische plasma concentraties bereikt worden. Daarom zullen we in de toekomst samen met de afdeling Farmacologie in Leiden en de Universiteit in Groningen het onderzoek op dit gebied continueren. In dit onderzoek zullen dopamine agonisten gemodificeerd worden, met als doel ideale farmacokinetische en dynamische eigenschappen te combineren met een efficiënt iontoforese transport door de huid. Het ultieme doel is een geprogrammeerde farmacodynamisch gestuurde toediening te ontwikkelen.

Een tweede belangrijke en interessante uitdaging is het ontwikkelen van methoden voor toediening van eiwit moleculen of van kleine stukjes DNA, plasmiden genoemd. Een belangrijk aandachtspunt is alternatieve vaccinatie, d.w.z. vaccinatie zonder het gebruik van een naald. In onze westerse wereld is dit een aandachtspunt omdat inenting voor kinderen nog altijd een zeer onaangename ervaring is waardoor het aantal inenting per jaar beperkt is, terwijl het aantal vaccinaties alleen maar toeneemt. Dit wordt geïllustreerd door de recente meningokokken C epidemie onder jongeren in Nederland en de SARS epidemie in vooral Azië. De ontwikkeling van alternatieve vaccinatiemethoden is ook belangrijk voor de verbetering van het vaccinatieprogramma in ontwikkelingslanden. Uit rapporten van de Wereld Gezondheids Organisatie blijkt dat door het gebruik van niet gesteriliseerde naalden 50% van de injecties in ontwikkelingslanden onveilig is(19).

Alternatieve vaccinatie via longen, neus of slikken is al langer een belangrijk onderzoeksthema, met name voor mucosale vaccinatie. Dit betekent dat men probeert het lichaam te beschermen op de plaats waar de ziektekiem aanvalt. De laatste jaren is het besef gegroeid dat de huid ook een zeer immunogeen orgaan is, met name door de grote hoeveelheid Langerhans cellen in de huid. Deze cellen spelen een zeer belangrijke rol bij het op gang brengen van een immunorespons. Mucosale immunisatie is ook mogelijk via de huid. Het is dus mogelijk een griepvaccin in de huid toe te dienen en de juiste immunorespons te induceren(20). Echter, de grote vraag is hoe vaccins, bestaande uit eiwitmolekulen van tenminste 40 kDa in voldoende mate door de huid getransporteerd kunnen worden. Een aantal jaren geleden verschenen de eerste publicaties, waarbij men gebruik maakte van een bestaande pleister met water als penetratiebevorderaar(21). Dit was succesvol, zelfs bij de mens. Echter, de hoeveelheid vaccin nodig per vaccinatie was zeer hoog. Dit betekent dat efficiëntere methoden beschikbaar moeten komen. Erg interessant is het creëren van hele kleine kanaaltjes door de hoornlaag heen. Daartoe zijn momenteel verschillende methoden in ontwikkeling(22), zoals radiogolven met een hoge frequentie en het onder hoge druk schieten van kleine kristallen in de huid(23).

Een andere methode is het gebruik van micronaaldjes(24). De kunst is om micronaaldjes reproduceerbaar in de huid te prikken, zodanig dat het vaccin direct onder

de hoornlaag toegediend wordt in het gebied waar de Langerhans cellen zich bevinden. In deze nog steeds erg oppervlakkige laag bevinden zich geen zenuwen en ontstaat er dus geen pijnsensatie. Het klinkt heel eenvoudig, maar dat is het beslist niet. Dit onderzoek waarbij zowel de microtechnologie als ook de immunologie een grote rol spelen, wordt in samenwerking met een aantal bedrijven, de universiteiten Twente en Utrecht en het Nederlands Vaccinatie Instituut uitgevoerd en we hopen dit in de toekomst verder uit te breiden.

Ook het verbeteren van de huidconditie behoort tot de taak van technologen die zich met toediening via de huid bezig houden. Erg belangrijk omdat de impact van huidziekten op het leven van deze patiënten vaak erg groot is, immers een huidziekte is zo zichtbaar voor de omgeving. Daarom is een aandachtspunt hoe we op een elegante en effectieve manier de hoornlaageigenschappen van droge en zieke huid kunnen verbeteren. Maar ook hoe we te vroeg geboren baby's met een onvolledige hoornlaag kunnen beschermen tegen infecties en uitdroging. Infecties en uitdroging zijn beide een groot probleem. Momenteel gebruikt men crèmes, die een totaal andere structuur hebben dan de nog te vormen hoornlaag. Met de opgedane kennis op het gebied van de lipidenorganisatie in de hoornlaag, is ons doel het ontwerpen van een biofilm die de structuur van de hoornlaag nabootst en te vroeg geboren baby's beter beschermt. De biofilm zou zelfs de vorming van de hoornlaag kunnen bevorderen. Dit is een onderzoek dat in nauwe samenwerking met de Universiteit van Utrecht inmiddels opgestart is.

Tenslotte worden we allemaal in ons dagelijks leven geconfronteerd met de Europese regelgeving, vaak zelfs meer dan we ons realiseren. Ook op wetenschappelijk gebied. Zo is het na 2009 voor cosmetische bedrijven niet meer mogelijk om gebruik te maken van proefdieren voor het testen van hun producten. Dit heeft er toe geleid dat men momenteel alternatieve testsystemen ontwikkelt. Er zijn een aantal mogelijkheden, waarvan ik er één wil noemen, waar Leiden intensief bij betrokken is. Het ontwikkelen van een huid substituent gekweekt met behulp van o.a. keratinocyten en fibroblasten. Momenteel is de huid het enige orgaan dat uit levende cellen gekweekt kan worden. De gekweekte huid bootst de eigenschappen van de natuurlijke huid zeer goed na (25). In Leiden heeft de afdeling Dermatologie hierin altijd een voortrekkersrol vervuld. We zullen dit modelstelsel in ons onderzoek implementeren en verder ontwikkelen.

Het toekomstig onderzoek zal er op gericht zijn met verbeterde kweekcondities nog beter de natuurlijke humane huid na te bootsen. Tevens willen we een nog beter inzicht krijgen in de processen die een rol spelen bij de vorming van de hoornlaag. Dit is ook belangrijk voor de ontwikkeling van de biofilms. Uiteraard is dit model uitstekend geschikt om alle aspecten van geneesmiddeltransport te onderzoeken, met inbegrip van toxische en farmacologische aspecten.

## **Financiering van onderzoek**

Uit het voorgaande, hoop ik, dat het duidelijk is dat het “Ivoren Toren” gedrag aan de universiteit al lang achter ons ligt en dat we met een duidelijk oog naar de maatschappij ons onderzoek vormgeven. Onderzoek uitvoeren aan een universiteit is werkelijk een geweldige uitdaging en dat wil ik met liefde en enthousiasme doen. Immers, het is zeer stimulerend door onderzoek een steentje bij te kunnen dragen om de kwaliteit van leven van mensen mogelijk te verbeteren. In 1984, precies twintig jaar geleden, werd het Centrum voor Biofarmaceutische Wetenschappen, nu LACDR, opgericht met een drietal missies. Twee van de drie missies wil ik hier noemen. Het uitvoeren van “multidisciplinair geneesmiddel onderzoek” en “samenwerking met de industrie” (26). Twintig jaar geleden was het nog uitzonderlijk om een groot deel van het onderzoeksgeld buiten de universiteit te werven, maar het werven van fondsen is in de loop van de jaren zeer sterk toegenomen. Het wordt tegenwoordig zelfs als één van de belangrijkste taken van onderzoekers gezien. Een deel van het onderzoek wordt inderdaad gefinancierd door de industrie. Dit heeft positieve kanten.

Door samenwerking met de industrie leert men aan de universiteit naast de fundamenteel wetenschappelijke aanpak ook de onderzoekswereld van de industrie kennen. Het is nu de kunst om de onafhankelijkheid en eigen identiteit te bewaren. Het is koorddansen tussen twee werelden, waarbij het evenwicht bewaren bijzonder belangrijk is. Het fundamentele onderzoek blijft hierbij een vooraanstaande rol spelen, juist om nieuwe onderzoekswegen in te kunnen slaan en nieuwe richtingen te verkennen, iets waar men in de industrie nu eenmaal minder gelegenheid voor heeft.

Een stichting die enerzijds de fundamentele interesse en anderzijds de toepassingsgerichtheid stimuleert is wel de “Stichting Technische Wetenschappen” deels gefinancierd door NWO en deels door het ministerie van Economische Zaken. Dit fonds kan alleen aangesproken worden indien het onderzoek daadwerkelijk gesteund wordt door bedrijven bij voorkeur in Nederland. Wij hebben de ervaring dat indien er tijdens een project een synergie ontstaat het vaak leidt tot nieuwe ideeën, ook voor het fundamenteel gerichte onderzoek.

Ondanks de positieve kanten die kleven aan het werven van fondsen is er toch het gevaar dat door de vele bezuinigingen in het academisch onderwijs en onderzoek in de afgelopen twee decennia, de richting van het onderzoek te zeer bepaald wordt door fondsen van buitenaf. Risicovol onderzoek kan daar onder lijden. Het stimuleren van de kenniseconomie in Nederland is dan ook uitermate belangrijk en ik hoop dat daar in de nabije toekomst meer aandacht aan besteed zal worden dan in de afgelopen twee decennia het geval was.

## **Vrouwen in de wetenschap**

Graag wil ik nog een paar punten aanstippen, die mij zeer aan het hart gaan. Misschien wel veel meer dan menigeen van mij zou verwachten, omdat ik het nu

minder uitdraag dan in mijn jongere jaren. Echter, nu ik hier sta neem ik mijn kans waar. In 1985 ben ik gepromoveerd. De 11de stelling behorend bij mijn proefschrift luidde toen als volgt: “Gezien de samenstelling van de oppositie commissies in de faculteit der Wis- en Natuurwetenschappen is het wenselijk dat het aantal wetenschappelijke medewerkers aan de Universiteit Utrecht verhoogd wordt”. Dit was 1985, toen er aan de subfaculteit Scheikunde in Utrecht, slecht zeer weinig vrouwen een UD of UHD positie bekleedden, en een vrouwelijke professor was er niet. Dit gold niet alleen voor de bèta richtingen in Utrecht, maar ook voor de samenstelling van de wetenschappelijke staf aan de Universiteiten elders in het land. Uiteraard vraag ik me voortdurend af of er veel veranderd is? Er is inderdaad het één en ander ten goede veranderd. Dat blijkt wel uit vrij recente cijfers gepubliceerd in een rapport van de Europese Unie. Gedurende de jaren 90 steeg het percentage vrouwelijke afgestudeerden in wetenschap en techniek in de Europese Unie van 25 naar 30%(27). Uit het onderzoek blijkt echter ook dat slechts 11,6 % van de leerstoelen aan Universiteiten bezet worden door vrouwen, en in Nederland, anders een zo vooruitstrevende natie, is het percentage vrouwen in hogere posities zelfs nog veel lager, namelijk 7,2%(28). Uit zeer recente gegevens blijkt wel dat het percentage vrouwelijke hoogleraren aan de Universiteit Leiden het hoogste is in Nederland.

In een recent Europees onderzoek, het Athena Project(27), werden 2000 academici van beide seksen ondervraagd. Hieruit kwam naar voren dat het percentage vrouwen in comités en op sleutelposities nog veel lager is dan de genoemde 11,6%. Tevens bleek ook dat vrouwen zeker niet minder ambitieus zijn dan hun mannelijke collegae, dit in tegenstelling tot wat zo vaak gesuggereerd wordt. De vraag die dan opdoemt is: waarom is er zo'n segregatie in de bezetting van banen?

Enige tijd geleden verscheen er een artikel in het vooraanstaande tijdschrift Nature(29), waarin een zeer grondig onderzoek gerapporteerd werd. Daarin werd het peer-review systeem van de “Swedish Medical Research Council” onderzocht. Uit dit onderzoek bleek dat bij een gelijke zogeheten “total impact”, een maat voor de algehele productiviteit van onderzoekers, de vrouwelijke onderzoekers als veel minder competent gescoord werden dan hun mannelijke collegae. Uit een gedetailleerde multiple regressie analyse van dit verschil, waarin parameters zoals productiviteit, nationaliteit, soort universiteit, geslacht en buitenlandse ervaring in ogenschouw genomen werden, bleek dat o. a. productiviteit en geslacht een significant effect hadden op de scoring. Het bleek dat in dit Zweedse systeem, vrouwen 2.5 maal zoveel publicaties moesten hebben om even hoog te scoren als hun mannelijke collegae. Dit was in 1997 het Zweedse systeem.

Gezien de reactie in de literatuur op dit onderzoek, heeft deze enkele publicatie er toe geleid dat men in ieder geval over scoringsverschillen tussen mannen en vrouwen is gaan nadenken.

Het is echter jammer dat er na dit onderzoek weinig andere vergelijkbare onderzoeken op dit gebied met een vergelijkbare kwaliteit uitgevoerd zijn gericht op de situatie in andere landen. Dit zou namelijk een objectieve inschatting van de situatie weerge-

ven. En dat is precies wat nodig is. Zolang dit niet gebeurt strandt de discussie vaak al gedurende het thema of er wel of geen gelijke kansen zijn. Bovendien is men zich er vaak niet eens van bewust dat vrouwen en mannen niet op dezelfde wijze beoordeeld worden. Dat maakt dat een verandering nog veel moeilijker te verwezenlijken is. Terug naar de Nederlandse situatie zijn er inmiddels wel een aantal maatregelen genomen, zoals het Aspasia-project een initiatief van NWO, en de Rosalind Franklin Fellowships ingesteld door de universiteit Groningen(30). Met name het laatste initiatief is zeer interessant, omdat dit project liet zien dat er veel potentieel talent is onder vrouwen. Het is erg jammer dat Nederland nog steeds achterloopt op dit gebied. Het doet zichzelf te kort, omdat Nederland het toptalent onder vrouwen slechts ten dele benut en kansen laat liggen. Uiteraard is het zo dat zowel mannen als vrouwen ook moeten kunnen kiezen voor het opvoeden van hun kinderen om zo volledig van hun ouderschap te kunnen genieten. Maar indien men voor het arbeidsproces kiest, moeten er wel gelijke kansen gecreëerd worden. Het beperkte aantal vrouwen in de wetenschap leidt soms ook tot grappige situaties. Wie schetst onze verbazing toen ik samen met mijn echtgenoot Peter aankwam bij een congres en Peter automatisch de naam Dr. Bouwstra opgespeld kreeg. Ook in andere kringen komt dit verschijnsel voor. Zo werd officier van justitie Mevr. Sorgdrager eens door een politiemans opgebeld en nam ze de telefoon op met “mevr. Sorgdrager”. Waarop de agent vroeg of hij haar man mocht spreken. Toen ze zei “U spreekt met Winnie Sorgdrager”, vroeg de agent onmiddellijk of hij dan haar vader mocht spreken.

## Onderwijs

Tenslotte het onderwijs. Er is gedurende de laatste jaren veel veranderd op het gebied van het onderwijs aan de universiteit, zoals het werken in kleinere groepen aan projectgericht onderwijs en het stimuleren van eigen initiatief van studenten. Hierdoor ontstaan meer interacties tussen docent en student, wat erg positief is. Echter het gevaar is ook, dat onderwijs in de fundamentele vakken hieronder lijdt. Inzicht en kennis van de basisvakken is absoluut noodzakelijk om het projectonderwijs tot een succes te maken.

Ook het openstellen van de masters opleiding voor buitenlandse studenten en het grotere aantal buitenlandse studenten dat AIO posities bezet, is een ontwikkeling van de laatste 10 jaar. De internationalisering aan de universiteit ervaar ik als zeer positief. Niet alleen omdat er dan in een veel grotere vijver naar talent gevist kan worden, maar ook omdat andere culturen hun intrede doen aan de universiteit. Deze culturen verhogen ook de diversiteit, wat een innovatieve invloed op het onderzoek kan hebben(31). Bovendien kan men erg veel van elkaars culturen leren, wat een extra dimensie geeft aan het leerproces aan een universiteit. In de afgelopen jaren hebben we in onze afdeling met jonge wetenschappers uit een groot aantal culturen samengewerkt. Dit heb ik zelf als zeer positief ervaren. Het is toe te juichen dat, zoals in de troonrede 2004 vermeld, de aanbevelingen van het Innovatieplatform Nederland om

kennismigranten vereenvoudigd toe te laten overgenomen zal worden door de huidige regering.

Wetenschap beoefenen is bijna synoniem voor samenwerking. Dat betekent dat ik zonder de inzet van een groot aantal mensen hier vanmiddag niet gestaan zou hebben. Ten eerste wil ik de rector magnificus, het college van bestuur en het bestuur van de faculteit, maar ook alle anderen binnen, maar ook buiten deze universiteit, die een essentiële rol hebben gespeeld in het tot stand brengen van deze benoeming zeer hartelijk bedanken.

De samenwerking met de dames en heren studenten, AIO's, analisten en postdocs is mij heel dierbaar. Besprekingen met jullie zijn nooit saai en leiden maar al te vaak tot vruchtbare ideeën voor vervolgonderzoek. Graag, wil ik hier speciaal Gert Gooris noemen, die gedurende de bijna 18 jaar van intensieve samenwerking uitgegroeid is tot mijn rechterhand in het bio-fysische onderzoek aan onze groep.

Het werk uitgevoerd door de ondersteunende technische afdelingen getuigt altijd van een zeer grote creativiteit. Jullie oplossend vermogen en inzet is altijd erg belangrijk voor het onderzoek in onze groep.

Een aantal mensen wil ik nog persoonlijk bedanken. Ten eerste mijn copromotor Harry Oonk, die mijn eerste stappen in de wetenschappelijke wereld heeft begeleid in Utrecht. De kennis die ik opgebouwd heb tijdens mijn promotieonderzoek op het gebied van de kristallografie en fasenleer, heb ik kunnen toepassen in mijn geheel nieuwe onderzoeksomgeving in Leiden.

Hans Junginger wil ik bedanken voor de vele discussies in de beginperiode in Leiden, de steun die ik kreeg om mij aan het huidonderzoek te wijden en de steeds grotere vrijheid die ik genoot naarmate het onderzoek vorderde en de tijd verstreek.

Heel graag wil ik hier Harry Boddé memoreren, een zeer creatieve collega waar ik 10 jaar intensief mee samen heb gewerkt en die helaas in 1996 veel te vroeg is overleden. Ik heb veel van hem geleerd.

Maria Ponec van de afdeling Dermatologie, onze samenwerking kwam echt op gang toen we beiden geïnteresseerd raakten in huidlipiden. Zowel het samen organiseren van een Gordon Research Conferentie als ook de lange intensieve samenwerking ervaar ik als iets heel unieks. Ook het implementeren van jouw huidmodel in ons onderzoek is wel een bijzondere mogelijkheid die jij ons voor de toekomst biedt. Meindert Danhof, met het iontoforese project "dopamine agonisten" kwam de samenwerking met jou aan de orde. Nu al weer acht jaar later is de samenwerking er nog steeds en kan ik terug kijken op een zeer plezierige periode, waarbij PK en PD steeds belangrijker werden.

Tenslotte, de thuisbasis, die altijd erg belangrijk is geweest en nog altijd is. Mijn ouders, die de kinderen altijd enorm gestimuleerd hebben de meegekregen talenten ook daadwerkelijk te gebruiken. Het is prachtig dat mijn moeder en schoonouders

hier aanwezig kunnen zijn. Het is erg jammer dat mijn vader de aanloop naar deze benoeming net niet meer heeft kunnen meemaken. Daarom draag ik deze oratie aan hem op.

Peter, jouw humor maakt dat het leven altijd vol verrassingen is. Jouw toewijding ervaar ik elke dag nog als iets heel bijzonders. Ik hoop dat we nog veel zullen reizen en de kans zullen krijgen om mensen in andere culturen te fotograferen, zoals te zien is in figuur 1 en 2.

Geachte toehoorders, ik hoop dat ik U heb kunnen overtuigen dat de huid inderdaad een veelzijdig grensvlak is. Het is een grensvlak waar ik met heel veel plezier aan werk. Bedankt voor uw belangstelling en aandacht.

Ik heb gezegd.



## Referenties

- 1 M Algera. Mens en medicijn, geschiedenis van het geneesmiddel, Meulenhoff, 2000, p 21
- 2 M Algera. Mens en medicijn, geschiedenis van het geneesmiddel, Meulenhoff, 2000, p 23
- 3 G van der Aa. Druppels op het hoofd, NRC Handelsblad, 31 mei, 2001
- 4 T Winsor, GHE Burch. Differential roles of layers in human epigastric skin on diffusion of water. Arch Intern. Med. 74 (1944) 428-444
- 5 HE Boddé, MAM Kruithof, J Brussee, HK Koerten. Visualisatie of normal and enhanced H<sub>g</sub>Cl<sub>2</sub> transport through human skin in vitro. Int. J. Pharm. 53 (1989) 13-24
- 6 HEJ Hofland, JA Bouwstra, F Spies, HE Boddé, JF Nagelkerke, C Cullander, HE Junginger. Interactions between non-ionic surfactant vesicles and human stratum corneum in vitro, J. Liposome Res. 5 (1995) 241-263
- 7 PW Wertz, DT Downing. Epidermal lipids. In: LA Goldsmith, ed. Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin. Oxford University Press, 2nd edition, 1991, p 205-236
- 8 E Proksch, J-M Jensen, PM Elias. Skin Lipids and epidermal differentiation, Clinics in Dermatology 21 (2003) 134-144
- 9 JA Bouwstra, PL Honeywell-Nguyen, GS Gooris, M Ponec. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations, Prog. Lip. Res. 42 (2003) 1-36
- 10 GSK Pilgram, DCJ Vissers, H van der Meulen, S Parel, SPM Lavrijsen, JA Bouwstra, HK Koerten. Abberant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis, J. Invest. Dermatol. 117 (2001) 710-717
- 11 PL Honeywell-Nguyen, GS Gooris, JA Bouwstra. Quantitative assessment of the transport of elastic and rigid vesicle components and a model drug from these vesicle formulations into human skin in vivo, J. Invest. Dermatol. 123 (2004) 902-910
- 12 PL Honeywell-Nguyen, AM de Graaff, HWW Groenink, JA Bouwstra. The in vivo and in vitro interactions of elastic and rigid vesicles with human skin, Biochim. Biophys. Acta 1573 (2002) 130-140
- 13 M Ponec, A Weerheim, P Lankhorst, P Wertz. New acylceramide in native and reconstructed epidermis, J. Invest. Dermatol. 120 (2003) 581-588
- 14 MR Prausnitz, S Mitragotri, R Langer. Current status and future potential of transdermal drug delivery, Nature Reviews 3 (2004) 115-124
- 15 JE Henningfield. Nicotine medications for smoking cessation, N. Engl. J. Med. 333 (1995) 1196-1203
- 16 G Cevc, G Blume. New, highly efficient formulation of diclofenac for the topical transdermal administration in ultradeformable drug carriers, Transfersomes, Biochim. Biophys. Acta 1514 (2001)191-205

- 17 Cicero, juni 1999.
- 18 GL Li, JJ de Vries, TJ van Steeg, H van den Bussche, HJ Maas, HJEM Reeuwijk, M Danhof, JA Bouwstra, T van Laar. Transdermal iontophoretic delivery of apomorphine in patients improved by surfactant formulation pretreatment, *J. Contr. Rel.* 101 (2005) 199-208
- 19 A Kane, J Lloyd, M Zaffran, L Simonsen, M Kane. Transmission of hepatitis B, Hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based region estimates, *Bull. World Health Organ.* 77 (1999) 801-807
- 20 D Chen, R Endres, Y-F Maa, CR Kensil, PW Whitaker-Dowling, A Trichel, JS Youngner, LG Payne. Epidermal powder immunisation of mice and monkeys with influenza vaccine, *Vaccine* 21 (2003) 2830-2836
- 21 GM Glenn, DN Taylor, X Li, S Frankel, A Montemarano, CR Alving. Transcutaneous immunization: a human vaccine delivery strategy using a patch, *Nat. Med.* 12 (2000) 1403-1406
- 22 AC Sintov, I Krymberg, D Daniel, T Hannan, Z Sohn, G Levin. Radiofrequency driven skin microchanneling as a new way for electroassisted transdermal delivery of hydrophilic drugs, *J. Contr. Rel.* 89 (2003) 311-320
- 23 TO Herndon, S Gonzalez, T Gowrishankar, RR Anderson, JC Weaver. Transdermal microconduits by microscission for drug delivery and sample acquisition, *BMC Med.* 2 (2004) 12
- 24 DV McAllister, MG Allen, MR Prausnitz. Microfabricated microneedles for gene and drug delivery, *Annu Rev. Biomed. Eng.* 2 (2000) 289-313
- 25 M Ponc. Skin constructs for replacement of skin tissues for in vitro testing, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54 (2002) S19-S30
- 26 Progress report Center for Bio-Pharmaceutical Sciences 1984/1985
- 27 N Williams. Push the Bolster women's career, *Current Biology* 14 (2003) R1-R2
- 28 Key figures, 1998-2002, Dutch ministry of education, culture and science in The Netherlands, rapport, p 107
- 29 C Wennerås, A Wold. Nepotism and sexism in peer-review. *Nature*, 387 (1997) 341-343
- 30 G Noordenbos. Marie & Irène Curie, Elburon Delft, 2003, p193-195
- 31 Werken aan kwaliteit, Universiteit Utrecht, 1999, p 25



