



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Systems pharmacology and blood-brain barrier functionality in Parkinson's disease

Ravenstijn, P.G.M.

Citation

Ravenstijn, P. G. M. (2009, December 16). *Systems pharmacology and blood-brain barrier functionality in Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14514>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14514>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nawoord

GEZOCHT: een hobby.

Na heel wat jaartjes intensief doorbikkelen is het proefschrift nu toch eindelijk af! Dit heugelijke feit is mede te danken aan een hele waslijst van personen die in meer of mindere mate aan de totstandkoming hebben bijgedragen.

Allereerst wil ik de collega's binnen de afdeling Farmacologie noemen. Heel wat operaties zijn uitgevoerd door Ernst Suidgeest en Susanne Bos. Ook Ineke Postel heeft bijgesprongen waar dat nodig was. Margret Blom heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan de analyse van plasmamonsters en mij steun verleend bij het verdrijven van de HPLC geesten. Voor Ernst, Susanne, Ineke en Margret waren het drukke tijden want ik was zeker niet de enige AIO die bij Farmacologie onderzoek deed. Ashraf Yassen, Corine Visser, Dorien Groenendaal, Dymphy Huntjens, Hugo Maas, Lia Liefwaard, Marian Geldof en Tamara van Steeg liepen allemaal ongeveer parallel met mij. Later kwamen daar Gijs Santen en Jasper Stevens ook nog bij. Kortom een gezellige boel bij elkaar wat zeker heeft bijgedragen aan de leuke sfeer op de afdeling! Met name zijn de uitjes met de dames me bijgebleven, o.a. pannenkoeken eten en naar een foute, nederlandstalige film. Eén keer per jaar zien we elkaar nog, nu met onze kinderen erbij. Marian, bedankt voor het leren 'hakken' en voor mijn huidige baan. Leuk dat we elkaar regelmatig op het werk tegenkomen. Lia, bedankt voor de hulp met het L-dopa model ("ik denk dat NONMEM denkt..."). Corine, bedankt voor de supersnelle analyse methode voor fluoresceïne. Dat heeft heel wat HPLC-frustratie voorkomen. Tamara bedankt voor je gezelligheid als kamergenoot, de tijdelijke scoubidou touwtjes-verslaving en de permanente Sims2-verslaving. Dymphy, jouw malle acties met Knorretje zal ik niet snel vergeten. Ik vind het leuk dat we weer collega's zijn en hoop in de toekomst nog vaak samen op skivakantie te gaan. Het afgelopen jaar met jou en Kasper (en Matthijs natuurlijk) was zeker voor herhaling vatbaar!

Dorien, ik wil je hier natuurlijk even uitlichten. We kennen elkaar al sinds de eerste dag van BFW en zijn sindsdien beste vriendinnen. Mede dankzij jou ben ik begonnen als AIO bij Farmacologie. Vanaf het begin zijn we kamergenoten geweest, eerst met zijn zessen en later met zijn tweeën en ik vond het een zeer leuke tijd. Ik ben je zeer erkentelijk voor o.a. je microdialyse-advies en je steun in barre tijden. Het samen sporten en de gezellige meidenavondjes mis ik wel, nu we niet meer bij elkaar in de buurt wonen.

Miranda, ook wij hebben regelmatig samen gesport. We hebben elkaar leren kennen toen we allebei nog vrijgezel waren en hebben een leuke vakantie in Egypte beleefd. Ik denk er nog met veel plezier aan terug. Als mede-importbrabanders wonen we nu op redelijke afstand van elkaar en gaan we af en toe naar de sauna. Die ontspanning was (en is) af en toe wel even nodig.

Dorien en Miranda, ik vind het heel fijn om jullie als paranimfen te hebben. Ik wil ook jullie (bijna)-echtgenoten Michiel en Cornelis betrekken bij mijn waardering voor jullie vriendschap.

Eén van de leukste en meest uitdagende taken die ik als AIO had was het begeleiden van mijn stage-studenten Marolijn Hameetman, Mario Merlini, Terje Wågan, Sumiati Baatje en Janneke Frederikx. Het heeft me zeer veel voldoening gegeven om jullie ontwikkeling tijdens de stage te zien. Jullie bijdragen zijn voor een groot deel terug te vinden in dit proefschrift.

During my studies I was invited to visit and perform some experimental work for a couple of weeks at the department of drug disposition at Lilly development Centre in Mont-Saint-Guibert, Belgium and the Neurodegeneration Drug Hunting Team at Eli Lilly in Windlesham, UK. I have enjoyed my stays at both Lilly sites and would like to thank Michael O'Neill, Tracey Murray, Mark Ward and Thomas Lemarchand for their hospitality and kindness. It was a great learning experience. Michael, Tracey and Mark have also made a significant contribution to the work presented in this thesis and have stained a numerous amount of brains.

Henk-Jan Drenth ben ik zeer erkentelijk voor zijn adviezen en hulp bij het modeleren. Heel erg fijn dat je tijd voor mij vrij kon maken in je drukke schema en me uit wilde nodigen bij jou thuis om te overleggen. Dat scheelde me weer een aantal lange files richting Leiden.

Mijn huidige collega's van de afdeling Klinische Farmacologie van J&J PRD in Beerse hebben sinds ik daar werk altijd interesse getoond en steeds gevraagd hoe het ermee stond. Dit heeft me zeker gestimuleerd en ik ben daar zeer dankbaar voor.

Ik wil graag mijn vrienden en familie bedanken voor de interesse en steun tijdens mijn promotietijd. Met name wil ik Gitty, Mijke en Jacq noemen. Ik hoop nog vaak met zijn vieren te mogen afspreken. Het is me zeer veel waard.

Lemke, als mijn huisgenoot heb jij mijn promotietijd intensief meebeleefd. Bedankt dat je er altijd voor me was wanneer het zo nodig was.

Oma Grimbergen, schoonouders Rob en Christa, Jan, Gideon, Mariska, Paul en

Oinny ben ik zeer erkentelijk voor hun warme belangstelling en stimulans tijdens de afgelopen jaren. Ik heb nu gelukkig weer wat meer tijd voor familie.

Zonder de nimmer aflatende steun van mijn ouders was ik niet geworden wie ik nu ben. Mijn ouders hebben mij naast een nuchtere en positieve kijk op het leven, ook doorzettingsvermogen en zelfvertrouwen meegegeven. Dat zijn eigenschappen waar ik nu de vruchten van pluk. Ik ben jullie hiervoor eeuwig dankbaar.

Als laatste wil ik de meest belangrijke persoon in mijn leven nog noemen, mijn lieve man Matthijs. Je hebt me niet alleen praktisch gesteund door de layout van dit proefschrift op je te nemen maar je hebt me ook steeds weer gestimuleerd om door te gaan als ik het even niet meer zag zitten. Ik ben blij dat ik nu weer meer tijd heb voor jou en Thijmen.

Curriculum Vitae

Paulien Ravenstijn werd geboren op 4 juli 1977 te Terneuzen. Na het behalen van het Europese Baccalaureaat aan de Europese School te Karlsruhe in Duitsland, begon zij in 1996 aan de studie Bio-Farmaceutische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden, waar zij in 1998 het propedeutisch diploma verkreeg. Tijdens de doctoral fase heeft zij haar hoofdvakstage gedaan op de afdeling 'Drug Delivery Technology' van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, onder begeleiding van dr. B.I. Florea en dr. G. Borchard. Het verslag van haar stage was getiteld 'Trimethylchitosan-oligomer as a Transfection Vector for Pulmonary Gene Therapy: Biophysical Characteristics and Transfection Ability'. In oktober 2001 behaalde zij haar doctoraal diploma Bio-Farmaceutische Wetenschappen.

Van oktober 2001 tot en met september 2006 was zij als assistent in opleiding verbonden aan de afdeling Farmacologie van het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research onder begeleiding van dr. E.C.M. de Lange en Prof. dr. M. Danhof, alwaar het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd. Sinds oktober 2006 is de auteur werkzaam als scientist Clinical Pharmacokinetics bij Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development in België.

Paulien Ravenstijn was born on July 4, 1977 in Terneuzen, The Netherlands. In 1996 she received the European Baccalaureate at the European School in Karlsruhe, Germany and commenced with the study Bio-Pharmaceutical Sciences at Leiden University, The Netherlands. During her studies, she performed a scientific internship entitled 'Trimethylchitosan-oligomer as a Transfection Vector for Pulmonary Gene Therapy: Biophysical Characteristics and Transfection Ability' at the division of Drug Delivery Technology of the Leiden/Amsterdam Center for Drug Research under supervision of dr. B.I. Florea en dr. G. Borchard. In 2001 she obtained her Master of Science degree and started as a PhD student at the division of Pharmacology of the Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, under supervision of dr E.C.M. de Lange and Prof. dr. M. Danhof, which led to this PhD thesis.

Currently, Paulien Ravenstijn is employed as scientist Clinical Pharmacokinetics at Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development in Belgium.

List of Publications

PGM Ravenstijn, H Drenth, MS Baatje MJ O'Neill, M Danhof and ECM de Lange, The intracerebral rotenone model of Parkinson's disease in rats: Altered conversion of L-DOPA into DOPAC and HVA without changes in BBB transport, *submitted for publication*

JW Smit, C Oh, J Rengelshausen, R Terlinden, PGM Ravenstijn, SS Wang, D Upmalis, B Mangold, Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of open-label, crossover drug-drug interaction studies, *Pharmacotherapy* (2009), *accepted for publication*

PGM Ravenstijn, M Merlini, M Hameetman, TK Murray, MA Ward, H Lewis, G Ball, C Mottart, C de Ville de Goyet, T Lemarchand, K van Belle, MJ O'Neill, M Danhof, ECM de Lange, The exploration of rotenone as a toxin for inducing Parkinson's disease in rats, for application in BBB transport and PK-PD experiments, *J Pharmacol Toxicol Methods* (2008) 57(2):114-30

ECM de Lange, PGM Ravenstijn, D Groenendaal, TJ van Steeg, Toward the prediction of CNS drug-effect profiles in physiological and pathological conditions using microdialysis and mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling, *AAPS J.* (2005) 7(3):E532-43

BI Florea, PGM Ravenstijn, HE Junginger, G Borchard, DOTAP, PEI and N-trimethylated oligomeric chitosan protect plasma DNA from Dnase degradation, *STP Pharma Sciences* (2002) 12 (4): 243-49

