

**jaarverslag TNO 1971**

**5**

**gezondheidsorganisatie**

**TNO**

**jaarverslag TNO 1971**

**5**

**gezondheidsorganisatie**

**GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO**

**Juliana van Stolberglaan 148**

**Postbus 297**

**'s-Gravenhage**

**Telefoon 070 - 814481**

**Postgirorekening: 99889**

# INHOUD

INLEIDING. . . . .	5
--------------------	---

ALGEMEEN . . . . .	10
--------------------	----

## ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF

### INSTITUTEN

Instituut voor Gezondheidstechniek TNO . . . . .	19
Medisch-Fysisch Instituut TNO . . . . .	25
Radiobiologisch Instituut TNO . . . . .	33
Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO . . . . .	39
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO. . . . .	43

### WERKGROEPEN EN COMMISSIES

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO . . . . .	46
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten . . . . .	49
Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO . . . . .	50
Atherosclerose-Werkgroep TNO . . . . .	55
Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO . . . . .	61
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA . . . . .	63
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie . . . . .	64
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO) . . . . .	66
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO . . . . .	67
Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO . . . . .	71
Werkgroep Psychohygiëne TNO i.o. . . . .	74

### PROJECTGROEPEN

Projectgroep Epilepsie-onderzoek TNO . . . . .	74
Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO . . . . .	76
Projectgroep Onderzoek Praediabetes TNO . . . . .	78
Projectgroep Asbestexpositie TNO . . . . .	78

## GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

INDIVIDUELE ONDERZOEKINGEN . . . . .	80
--------------------------------------	----

### *Afgesloten onderzoeken*

Onderzoek bij jeugdige personen, lijdende aan recidiverende infecties van de bovenste luchtwegen . . . . .	80
Onderzoek naar attitudeverandering bij co-assistenten gedurende hun stage psychiatrie . . . .	81
Onderzoek naar de waarde van de thermografie voor het massa-onderzoek ter vroegtijdige opsporing van borstkanker . . . . .	83
Onderzoek fagotypering coagulase-negatieve stafylococci . . . . .	85
Onderzoek inzake optimalisatie van de kunstnier . . . . .	85
Ontwikkeling van een draagbare kunstnier, met name ten aanzien van de membranen . . . . .	87
Oriënterend somatometrisch en densitometrisch onderzoek . . . . .	89
Onderzoek naar de activiteit van lysosomale enzymen in weefselkweek . . . . .	91
Onderzoek naar de frequentie van retinopathie bij diabetici met volledig en onvolledig gecorrigeerde insulinedeficiëntie . . . . .	93
Onderzoek naar de waarde van gezichtsveldscreeningapparatuur voor oogheelkundig poliklinisch onderzoek en massascreening . . . . .	95
Onderzoek naar het effect van BASH (body acceleration synchronously applied with the heartbeat) . . . . .	96
Onderzoek naar de klinische betekenis van conventionele geneesmiddelen ter bestrijding van menstruatiepijn . . . . .	98
<i>In 1971 voortgezette onderzoeken</i> . . . . .	101
<i>In 1971 aangevangen onderzoeken</i> . . . . .	102
<i>In 1972 te entameren onderzoeken</i> . . . . .	103

### SAMENWERKING MET ZELFSTANDIGE INSTELLINGEN

Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid . . . . .	104
Centraalbureau voor Schimmelcultures . . . . .	104
Samenwerking op het gebied van CARA bij kinderen . . . . .	106

### DIENSTEN

Centraal Proefdierenbedrijf TNO . . . . .	107
Radiologische Dienst TNO . . . . .	109
Primatencentrum TNO . . . . .	113

### BIJLAGEN

I: Organisatie-schema . . . . .	116
II: Samenstelling van bestuur en dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .	118
III: Samenstelling Raden en Commissies van Toezicht en Advies, Commissies en overige colleges, werkzaam in het kader van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .	121
IV: Instituten, werkgroepen, commissies en diensten, ressorterende onder de Gezondheidsorganisatie TNO (taakomschrijving en adressen) . . . . .	127
V: Lijst van publikaties . . . . .	135

## INLEIDING

Binnen de haar gegeven beperkte mogelijkheden heeft de Gezondheidsorganisatie TNO zich in 1971 verder ontplooid. Zo werd de Werkgroep Experimentele Gerontologie TNO op grond van de reeds verkregen resultaten en op grond van het brede veld van onderzoek omgezet in een instituut. Mede dank zij steun van het Praeventiefonds kon een nieuwe vleugel aan het tijdelijke gebouw van dit Instituut worden toegevoegd, zodat het immunologisch gerichte onderzoek beter tot ontwikkeling kon worden gebracht.

Voorts werden verdere voorbereidingen getroffen om de werkzaamheden van de Atherosclerose-Werkgroep TNO en die welke in het Gaubius-Instituut van de Rijksuniversiteit te Leiden worden verricht samen te brengen in een onder de Gezondheidsorganisatie TNO ressorterende eenheid voor het atherosclerose- en trombose-onderzoek, welke de naam Gaubius-Instituut TNO zal dragen. Verwacht wordt dat een en ander in overleg met de Rijksuniversiteit te Leiden in 1972 zal worden geëffectueerd.

Ten einde de coördinatie op het gebied van het epilepsie-onderzoek in Nederland te bevorderen en het Nederlandse onderzoek in internationaal verband meer mogelijkheden te geven (contact met buitenlandse onderzoekers), werd in samenwerking met de Nederlandse Federatie voor Epilepsiebestrijding een Commissie Landelijk Epilepsie-onderzoek TNO (CLEO) ingesteld, overeenkomstig de wijze waarop het onderzoek binnen de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO) georganiseerd is. Dr. H. Meinardi heeft de taak van coördinator van het onderzoek op zich genomen. De CLEO zal tevens het onderzoek begeleiden, dat reeds door de Projectgroep Epilepsie-onderzoek TNO wordt verricht. Hierover wordt verderop in dit verslag gerapporteerd.

Uit contacten met leden van de groep Nierdialyse Nederland is gebleken, dat er in deze kring belangstelling bestaat om het contact tussen klinici en ingenieurs, die gericht fundamenteel speurwerk op het gebied van de nierdialyse verrichten, uit te breiden en te formaliseren. Ook de ingenieurs, op dit terrein werkzaam, achten dit contact van groot belang. De groep Nierdialyse Nederland als zodanig verricht geen speurwerk op dit gebied. Hoewel verwacht mag worden, dat het aantal niertransplantaties in Nederland in de komende jaren zal toenemen, kan worden gesteld, dat de kunstnier als tijdelijke dan wel als permanente methode

van hemodialyse zijn plaats in de geneeskunde zal blijven behouden. Op grond van het bovenstaande heeft het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO besloten ter bevordering van het contact tussen de medici en de ingenieurs die op het terrein van de kunstnier werkzaam zijn en ter bepaling van prioriteiten voor onderzoek op dit gebied een Studiecommissie Nierdialyse Nederland in te stellen. Het ligt in de bedoeling hierin zowel enkele medici als enkele ingenieurs die op het onderhavige gebied onderzoek verrichten op te nemen.

Om te komen tot een formulering van het toekomstige beleid van de Gezondheidsorganisatie TNO is een schema opgesteld van de verschillende fasen, die nodig zijn om dit beleid te kunnen ontwikkelen.

In het afgelopen jaar is aan twee facetten aandacht besteed. De leden en plaatsvervangende leden van het dagelijks bestuur hebben zich in een begin oktober gehouden tweedaagse studieconferentie te Wassenaar gebogen over een aantal vraagstukken van belang voor het ontwikkelen van een basisfilosofie als grondslag voor het te formuleren beleid. Na overleg met de instituutdirecteuren en werkgroepvoorzitters werd een ontwerp-basisfilosofie samengesteld, welke aan het bestuur zal worden voorgelegd.

De directeuren en voorzitters hebben medegewerkt aan een inventarisatie van het bij de instituten en werkgroepen van de Gezondheidsorganisatie TNO aanwezige potentieel. De hieruit verkregen gegevens zullen verder worden bewerkt.

Het ligt in de verwachting dat op grond van de basisfilosofie in de loop van 1972 gekomen kan worden tot het formuleren van beleidslijnen waarop het beleid voor de toekomst kan worden gebaseerd. Door confrontatie van het aanwezige potentieel met het wenselijk geachte beleid kan worden gekomen tot de programmering van het beleid in de komende jaren.

Binnen de Gezondheidsorganisatie TNO is in 1971 het aantal samenwerkingsverbanden tussen instituten verder uitgebreid. Als voorbeeld kan worden genoemd de samenwerking tussen het Radiobiologisch Instituut en het Instituut voor Gezondheidstechniek in de Werkgroep Isolatie Patiënten, welke heeft geleid tot de ontwikkeling van een isolatiesysteem voor de behandeling van patiënten met een verhoogd infectierisico. Dit baanbrekend werk heeft in de praktijk tot goede resultaten geleid. Aansluitend hieraan is een operatietafel voor deze groep patiënten ontworpen.

Het ruim tien jaar geleden begonnen onderzoek naar de toepassingsmogelijkheden van snelle neutronen voor de radiotherapie van tumoren kwam in de ontwikkelingsfase. De kennis die in de voorafgaande jaren is verzameld over de biologische effecten van snelle neutronen en de resultaten die met snelle neutronen in tumormodellen werden verkregen, leidden tot de conclusie dat deze stralings-

soort voordelen kan opleveren bij de kankerbehandeling. In het verslagjaar werd de apparatuur van het Radiobiologisch Instituut TNO gereed gemaakt voor bestraling van patiënten en konden de eerste klinische bestralingen in samenwerking met de afdeling Radiotherapie van het Wilhelmina Gasthuis, Academisch Ziekenhuis van de Universiteit van Amsterdam, worden uitgevoerd. Voor verdere toepassingen is er contact met het Nederlands Kankerinstituut te Amsterdam en het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut.

Deze ontwikkeling moge dienen als voorbeeld van samenwerking van instituten binnen de Gezondheidsorganisatie TNO met andere, buiten de Organisatie TNO werkende instellingen.

Een ander voorbeeld hiervan is te vinden op het gebied van de preventie van ischaemische hartziekten. In samenwerking met het voormalig Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid zijn voorbereidingen getroffen om het reeds in 1970 door het bestuur genomen besluit tot het instellen van een Werkgroep Preventie Ischaemische Hartziekten TNO te realiseren. Een Commissie van Toezicht en Advies onder voorzitterschap van Dr. M. J. Hartgerink is ingesteld. Zij houdt zich in de eerste plaats bezig met het inventariseren van hetgeen binnen de Gezondheidsorganisatie TNO aan onderzoek op dit gebied wordt gedaan en in welke richting onderzoek moet worden geëntameerd, waarbij als één der eerste punten stellig het ontwikkelen van nieuwe methodieken voor het opsporen van hart- en vaatziekten naar voren zal worden gebracht. Deze activiteiten zijn van belang, omdat elders wordt nagegaan in hoeverre gebruik kan worden gemaakt van de gegevens uit de onderzoekingen, welke door bedrijfsartsen worden verricht in het kader van de Commissie Preventie Ischaemische Hartziekten (COPIH) van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.

De COPIH verricht onderzoek bij werknemers in bedrijven, dat als routine-onderzoek kan worden beschouwd; als zodanig ligt het niet op de weg van de Gezondheidsorganisatie TNO hieraan medewerking te verlenen. Wel is in het kader van de samenwerking een subsidie toegekend aan genoemde Vereniging ten behoeve van de COPIH voor de ontwikkeling van een verwerkingsprocedure van de gegevens, die worden verkregen wanneer men gezonde personen zodanig onderzoekt, dat aan alle potentieel belangrijke invloedfactoren passende aandacht wordt besteed.

Een sterke toeneming van morbiditeit en mortaliteit en het geringe inzicht in de etiologie maken de ischaemische hartziekten tot een belangrijk studie-object op het terrein van de gezondheidszorg in westerse landen. Op grond van de thans beschikbare kennis kan deze afwijking enerzijds gedeeltelijk voorkomen worden met algemene preventieve maatregelen en gezondheidsvoorlichting voor de gehele bevolking, anderzijds door vroegtijdig personen met een verhoogd risico voor een coronaire aandoening op te sporen en verdere ontwikkeling door ge-



richte maatregelen te voorkomen. Deze interventie wordt wel aangeduid als 'secundaire' preventie.

Opsporing en secundaire preventie zijn nauw verbonden. Opsporing zonder adequate maatregelen voor personen met een verhoogd risico stuit op medisch-ethische bezwaren. Anderzijds is interventie slechts zinvol, indien er afwijkingen van de norm zijn gevonden die op een verhoogd risico duiden.

Helaas moet worden gesteld, dat de huidige kennis over het ontstaan en de mogelijkheden tot voorkoming van de ischaemische hartziekten onvoldoende is om een afdoende oplossing te kunnen verwachten van één van de genoemde benaderingen of zelfs van een combinatie daarvan. Met bovengenoemd initiatief meent de Gezondheidsorganisatie TNO binnen haar taakstelling te kunnen bijdragen om tot een betere preventie te komen.

De Gezondheidsorganisatie TNO tracht voorts waar mogelijk ook met de Nederlandse industrie tot samenwerking te komen, hoewel dit gezien haar taakstelling ten behoeve van de volksgezondheid minder voor de hand ligt. Zo is door het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO in het kader van de milieuverontreiniging apparatuur ontwikkeld voor het meten van bijzondere verontreinigingen in de atmosfeer. Hiervoor bestaat van industriële zijde grote belangstelling. Ook verdient in dit verband vermelding de verdere ontwikkeling van de zogenaamde derde trap van de afvalwaterzuivering, waarmede stikstof- en fosforverbindingen uit het effluent worden verwijderd.

De belangstelling die van de zijde van de overheid voor de activiteiten van de Gezondheidsorganisatie TNO wordt ondervonden moge worden geïllustreerd door het initiatief van het voormalig Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid om de mogelijkheid na te gaan het Medisch-Fysisch Instituut TNO te doen fungeren als centrale instantie ten aanzien van de ontwikkeling op het terrein van de geavanceerde prothesiologie. Ook wordt aandacht gegeven aan de mogelijkheid dit Instituut als centrale instantie aan te wijzen voor de evaluatie van medisch-elektronische apparatuur op het terrein van hart- en vaatziekten.

De in deze tijd vaak gehoorde bewering dat TNO aan een consolidatieperiode toe zou zijn, geldt zeker niet voor de Gezondheidsorganisatie TNO.

Het beleid is er steeds op gericht geweest een aantal hoog gekwalificeerde onderzoekkernen te creëren, die in staat zijn in voortdurende interactie met de gesignaleerde maatschappelijke behoeften te blijven. Daar de maatschappelijke behoeften op het gebied van de volksgezondheid een wisselend karakter hebben, is de logische consequentie, dat de accenten in het onderzoekterrein van tijd tot tijd moeten worden verlegd om vooruit te kunnen lopen op de ontwikkelingen. Om deze op een wetenschappelijk verantwoorde wijze te benaderen, is naast een

voortdurende herstructurering een zekere mate van behoud van de wetenschappelijke kernen (know how) noodzakelijk.

In dit verband wordt ook het belang onderkend, dat de Gezondheidsorganisatie TNO een onderdeel is van de Organisatie TNO. Daardoor wordt de mogelijkheid geboden gebruik te maken van bij de zusterorganisaties aanwezige specialistische kennis, welke zelf binnen de Gezondheidsorganisatie niet ontwikkeld kon worden. Zo zijn bijvoorbeeld afspraken gemaakt op het gebied van het milieu-onderzoek: aanvullend aan het onderzoek dat bij het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO gebeurt, wordt op dit terrein een bijdrage geleverd door het Centraal Laboratorium van de Nijverheidsorganisatie TNO.

In de toekomst zal waar mogelijk naast het leggen van samenwerkingsverbanden met instellingen binnen TNO samenwerking met buiten TNO werkzame instellingen op het gebied van de volksgezondheid worden nagestreefd, waarbij ook de intensivering en uitbreiding van de contacten op internationaal terrein alle aandacht zullen hebben.

## ALGEMEEN

### VOORZITTERSCHAP GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Per 1 december 1971 heeft Prof. Dr. J. W. Tesch zijn functie van voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO neergelegd. In de vacature die hierdoor is ontstaan, was bij het opstellen van dit verslag nog niet voorzien.

In de interimperiode tot een nieuwe voorzitter is gekozen heeft het bestuur aan Dr. M. A. Bleiker naast de hem als speurwerkcoördinator toebedeelde taken een aantal taken van de voorzitter gedelegeerd, ten einde een verantwoorde wijze van functioneren van de Gezondheidsorganisatie TNO te kunnen waarborgen.

Een dergelijke regeling was mede noodzakelijk omdat de Gezondheidsorganisatie TNO op 14 maart 1971 een gevoelig verlies leed door het overlijden van haar ondervoorzitter Mr. P. H. Valentgoed. Een in memoriam werd opgenomen in het Jaarverslag 1970.

Prof. Dr. N. Speijer, die krachtens artikel 12 lid 2 van de statuten als oudste bestuurslid in leeftijd de functie van voorzitter ad interim vervult, heeft zich bereid verklaard naast het leiden van de vergaderingen van bestuur en dagelijks bestuur waar nodig het secretariaat bij zijn werkzaamheden van advies te dienen.

Dr. Bleiker zal in de interimperiode de vergaderingen van het dagelijks bestuur van de Centrale Organisatie TNO, waarin de voorzitters van de bijzondere Organisaties zitting hebben, als gast bijwonen.

### VOORZITTER CENTRALE ORGANISATIE TNO

Op 1 april nam Prof. Dr. H. W. Julius in zijn functie van voorzitter van de Centrale Organisatie TNO afscheid van TNO. In zijn plaats is benoemd Prof. Dr. Ir. A. A. Th. M. van Trier, die met ingang van 1 januari 1972 in functie is getreden.

### BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Bij Koninklijk Besluit van 23 april 1971, no. 51, is aan Prof. Dr. J. E. A. van den Heuvel eervol ontslag verleend als bestuurslid van de Gezondheidsorganisatie TNO en is in zijn plaats benoemd Prof. Dr. W. F. B. Brinkman.

In het Jaarverslag 1970 werd reeds melding gemaakt van de benoeming per

24 februari van Dr. R. E. Ballieux en Dr. J. Meijer tot tijdelijke leden van het bestuur en hun verkiezing tot leden van het dagelijks bestuur. Voorts werd reeds medegedeeld dat de plaatsvervangend gedelegeerde van de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, Mr. F. J. J. Besier, op 18 februari werd opgevolgd door de heer W. B. Gerritsen, arts.

Per 1 januari 1972 waren de volgende bestuursleden aan de beurt van aftreden: Prof. Dr. W. F. B. Brinkman, Ir. G. H. Dop, Dr. A. Groen, Prof. J. de Groot, Prof. Dr. N. G. M. Orie, Prof. Dr. L. H. van der Tweel, Dr. J. Wester en Prof. Dr. D. de Wied. Met uitzondering van Dr. Wester, die de 70-jarige leeftijd heeft bereikt, zijn allen herbenoembaar. Echter zullen ook de heren Dop en De Wied niet in het bestuur terugkeren. Gaarne wordt op deze plaats een woord van erkentelijkheid uitgesproken voor de grote belangstelling die zij voor het werk van de Gezondheidsorganisatie TNO hebben getoond en voor hun constructieve bijdragen aan de discussies in de vergaderingen.

Bij het gereedkomen van de samenstelling van dit verslag was het Koninklijk Besluit, regelende de herbenoeming c.q. benoeming van de leden per 1 januari 1972 nog niet afgekomen.

#### VERGADERINGEN

Het bestuur kwam in de verslagperiode driemaal bijeen; het dagelijkse bestuur vergaderde dertien maal.

#### FINANCIËN EN PERSONEEL

In de loop van 1971 is duidelijk geworden, dat het voor 1972 benodigde subsidie-accres van 25,9% niet kon worden verkregen. In het jaarverslag 1970 werd gewezen op de consequenties daarvan voor de ontwikkeling van de Gezondheidsorganisatie TNO en voor de contacten met instanties, waarmee de Organisatie samenwerkt.

Voor de jaren 1973 en 1974 zal een kwantitatieve uitbreiding van het totale research-potentieel niet mogelijk zijn. Daarom heeft het bestuur in 1971 moeten besluiten tot afremming van de groei door het invoeren van een personeelsstop voor die werkgebieden, waarvoor geen opdrachten onderhanden waren en waarvoor geen bijdragen werden verworven. Eén van de resultaten hiervan is dat 1971 werd afgesloten met een voordelig saldo. Van het totale saldo van f 749.900 is f 468.200 aangewend ter gedeeltelijke dekking van een tekort ontstaan in 1970.

De inkomsten in het jaar 1971 uit bijdragen van derden, opdrachten en overige baten zijn ten opzichte van 1970 toegenomen met f 1.771.000. Van een uitbreiding van het opdrachtenpakket kan worden gesproken bij onder meer het

Instituut voor Gezondheidstechniek TNO, het Medisch-Fysisch Instituut TNO, het Centraal Proefdierenbedrijf TNO en de Radiologische Dienst TNO.

Met betrekking tot de verhoging van bijdragen in het onderzoekprogramma van de Gezondheidsorganisatie TNO kan onder meer het volgende worden vermeld:

Het Praeventiefonds, dat jaarlijks een bijdrage geeft van  $f$  2.000.000 voor het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO, heeft onder andere ook aanleiding gevonden om het werk met betrekking tot de experimentele gerontologie te steunen. Naast een bijdrage van  $f$  500.000 werd een bedrag van  $f$  400.000 toegezegd voor vergroting van de laboratoriumruimte, speciaal voor de uitbreiding van het immunologisch onderzoek. Hierdoor wordt de mogelijkheid geschapen tot een belangrijke uitbreiding van de wetenschappelijke kennis van het verouderingsproces. Ook voor de eerstvolgende jaren kan een bijdrage van  $f$  500.000 tegemoet gezien worden.

Het Medisch-Fysisch Instituut TNO ontving aan bijdragen  $f$  169.000, waarvan  $f$  118.000 in aanmerking komt voor de stimuleringsregeling. Het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne heeft bewerkstelligd dat extra bijdragen werden verstrekt waardoor in het onderzoekprogramma van het Instituut het accent kon worden gelegd op de onderzoeken met betrekking tot de verwerking van elektro-cardiogrammen van ischaemische hartpatiënten tijdens inspanning en inzake de trenddetectie in de toestand van het ongeboren kind.

Het is zeer verheugend, dat het totale bedrag aan bijdragen zo sterk is verhoogd, omdat hieruit een maatschappelijke erkenning blijkt van de gesteunde onderzoekgebieden.

Ten einde een beter inzicht te kunnen verschaffen in de maatschappelijk relevante gebieden, waarop de Gezondheidsorganisatie werkt, is in 1971 gestart met het coderen van de werkprogramma's van de Organisatie volgens de NABS-methode (NABS = *Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques*).

Op grond hiervan kunnen de begrotingen voor 1972 en 1973 als vermeld op blz. 16 worden samengevat.

Opgemerkt wordt, dat de methode volgens de NABS-codering veel ruimte laat voor de post 'Overige onderzoeken'.

Onder deze post zijn onder andere verwerkt het budget van het Centraal Proefdierenbedrijf TNO, van de Radiologische Dienst TNO en van het Primaten-centrum TNO (totaal  $\pm f$  5.000.000). In de komende jaren zal aandacht worden gegeven aan de mogelijkheden tot een verdere onderverdeling en aan de mogelijkheid om de werkprogramma's langs een verschillend aantal ingangen toegankelijk te maken voor de vragen, die uit de maatschappij aan de Organisatie worden gesteld.

# REALISATIE EN PROGNOSE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Exploitatie uitgaven en inkomsten (in duizenden gulden)

Uitgaven	Realisatie 1971	Prognose 1972*	Prognose 1973
<i>Algemene kosten</i>	1.498	1.663	1.612
<i>Onderzoekingen op eigen initiatief</i>			
<i>Sectie 1</i>			
Instituut voor Gezondheidstechniek TNO	6.923	7.067	7.587
Medisch-Fysisch Instituut TNO	4.434	4.230	4.664
Radiobiologisch Instituut TNO	6.002	6.554	6.912
Nederl. Instituut voor Praeventieve Geneesk. TNO	5.999	6.162	6.616
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	1.418	1.614	1.812
Atherosclerose-Werkgroep TNO**	1.489	1.788	1.975
Totaal Sectie 1	26.265	27.415	29.566
<i>Sectie 2</i>			
Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO	193	204	217
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	373	455	466
Commissie voor Klinisch Geneesm. onderzoek TNO	517	569	609
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	187	261	263
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	330	415	449
Commissie voor Arbeidsgeneesk. Onderzoek TNO	111	169	177
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	472	525	584
Werkgroep Psychohygiëne TNO	5	259	262
Overige onderzoekingen in werkgroepverband	90	94	—
Totaal Sectie 2	2.278	2.951	3.027
Totaal onderzoekingen op eigen initiatief	28.543	30.366	32.593
<i>Gesubsidieerde onderzoekingen</i>	963	1.218***	1.280
<i>Diensten</i>			
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	3.245	3.889	4.093
Radiologische Dienst TNO	650	724	774
Primatencentrum TNO	471	649	682
Totaal Diensten	4.366	5.262	5.549
<i>Centraal Bebeer</i>	703	1.259	2.559
Totaal	36.073	39.768	43.593
<b>Inkomsten</b>			
Subsidie	25.994	27.853	32.218
Bijdragen van derden	3.310	3.413	3.145
Opbrengst werkzaamheden en diverse baten	7.519	8.502	8.230
Inkomsten totaal	36.823	39.768	43.593
Overschot	750****		
	36.073		

\* Prognose opgesteld in maart 1972, ter realisering in 1972. Loonpeil 1-1-1972.

\*\* De naam van de Werkgroep zal in 1972 gewijzigd worden in Gaubius-Instituut TNO.

\*\*\* Ten laste van subsidie 1.218

Ten laste van bestemmingsreserve 58

Totaal 1.276

\*\*\*\* Van dit saldo wordt 468 aangewend ter (gedeelte)lijke dekking van het negatief overig vermogen van het Radiobiologisch Instituut.

## LASTEN

(in duizenden guldens)

	Personele kosten	Materiële kosten	Investe- ringen	Totaal
<i>Algemene kosten</i>	443,3	1.054,3	—	1.497,6
<i>Onderzoekingen op eigen initiatief</i>				
<b>Sectie 1</b>				
Instituut voor Gezondheidstechniek TNO	4.795,4	1.580,1	547,8	6.923,3
Medisch-Fysisch Instituut TNO	3.135,2	970,7	327,8	4.433,7
Radiobiologisch Instituut TNO	3.942,9	1.848,7	209,9	6.001,5
Nederl. Instituut voor Praeventieve Geneesk. TNO	4.411,5	1.481,5	106,2	5.999,2
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	930,1	312,1	175,9	1.418,1
Atherosclerose-Werkgroep TNO**	1.026,1	452,2	11,0	1.489,3
Totaal Sectie 1	18.241,2	6.645,3	1.378,6	26.265,1
<b>Sectie 2</b>				
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	128,7	64,8	—	193,5
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	236,4	114,4	22,0	372,8
Commissie v. Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO	361,3	135,0	20,7	517,0
Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO	38,5	14,5	—	53,0
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	98,2	67,0	21,7	186,9
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	242,1	62,8	24,8	329,7
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO	81,4	29,5	—	110,9
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	347,7	72,5	52,2	472,4
Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO	22,2	14,5	—	36,7
Werkgroep Psychohygiëne TNO	—	5,0	—	5,0
Totaal Sectie 2	1.556,5	580,0	141,4	2.277,9
<b>Totaal onderzoekingen op eigen initiatief</b>	19.797,7	7.225,3	1.520,0	28.543,0
<i>Gesubsidieerde onderzoekingen</i>	745,7	184,2	32,8	962,7
<b>Diensten</b>				
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	1.755,9	1.217,9	271,0	3.244,8
Radiologische Dienst TNO	345,5	111,8	192,8	650,1
Primatencentrum TNO	166,4	217,1	88,2	471,7
<b>Totaal Diensten</b>	2.267,8	1.546,8	552,0	4.366,6
<i>Centraal Beheer</i>	294,0	439,3	-/- 30,0	703,3
Sub-totaal	23.548,5	10.449,9	2.074,8	36.073,2
<b>Rente eigen vermogen</b>	—	—	—	—
<i>Saldo calculatorische afschrijving</i>				
Rente gebouwen en inventaris, huren	—	4.491,3	—	4.491,3
Afschrijving volgens aanschafwaarde	—	—	-/- 2.753,5	-/- 2.753,5
Totaal	23.548,5	14.941,2	-/- 678,7	37.811,0

\* Inclusief subsidie voor nieuwe huisvesting en extra bijdragen uit de post Centraal Beheer

\*\* Deze naam wordt in 1972 gewijzigd in Gaubius-Instituut TNO

\*\*\* Dit saldo is aangewend ter (gedeeltelijke) dekking van het negatief overig vermogen van dit Instituut.

BATEN  
(in duizenden guldens)

	Subsidie		Bijdragen en andere inkomsten van derden	Totaal	Saldo t.o.v. lasten
	Basis- subsidie*	Stimu- lerings- gelden			
<i>gemene kosten</i>	1.288,0	—	18,7	1.306,7	-/-190,9
<i>derzoekingen op eigen initiatief</i>					
<i>ctie 1</i>					
Instituut voor Gezondheidstechniek TNO	5.026,8	2,2	1.894,6	6.923,6	0,3
Medisch-Fysisch Instituut TNO	3.611,0	118,0	716,3	4.445,3	11,6
Radiobiologisch Instituut TNO	5.617,8	3,2	848,7	6.469,7	468,2***
Nederl. Inst. v. Praeventieve Geneeskunde TNO	2.876,0	—	3.138,9	6.014,9	15,7
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	857,5	—	563,9	1.421,4	3,3
Atherosclerose-Werkgroep TNO	1.479,0	—	10,3	1.489,3	0,0
Totaal Sectie 1	19.468,1	123,4	7.172,7	16.764,2	499,1
<i>ctie 2</i>					
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	171,0	10,0	54,8	235,8	42,3
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	317,0	—	121,9	438,9	66,1
Commissie voor Klinisch Geneesm. onderzoek TNO	567,0	—	—	567,0	50,0
Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO	53,0	—	—	53,0	0,0
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	72,0	—	63,8	135,8	-/- 51,1
Werkgroep TNO v. Klin. Neurofysiologie	341,0	—	—	341,0	11,3
Commissie v. Arbeidsgeneesk. Onderzoek TNO	133,0	—	0,3	133,3	22,4
Lab. v. Ergonomische Psychologie TNO	425,0	—	25,0	450,0	-/- 22,4
Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO	—	—	36,7	36,7	0,0
Werkgroep Psychohygiëne TNO	46,0	—	—	46,0	41,0
Totaal Sectie 2	2.125,0	10,0	302,5	2.437,5	159,6
<i>taal onderzoekingen op eigen initiatief</i>	21.593,1	133,4	7.475,2	29.201,7	658,7
<i>subsidieerde onderzoekingen</i>	1.254,0	—	—	1.254,0	291,3
<i>iensten</i>					
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	546,8	10,0	2.661,9	3.218,7	-/- 26,1
Radiologische Dienst TNO	125,0	12,0	491,7	628,7	-/- 21,4
Primatencentrum TNO	451,0	—	66,6	517,6	45,9
<i>taal Diensten</i>	1.122,8	22,0	3.220,2	4.365,0	-/- 1,6
<i>ntraal Beheer</i>	550,0	30,3	115,4	695,7	-/- 7,6
Sub-totaal	25.807,9	185,7	10.829,5	36.823,1	749,9
<i>nte eigen vermogen</i>	—	—	1.737,8	1.737,8	—
<i>ldo calculatorische afschrijving</i>					
Rente gebouwen en inventaris, huren	—	—	—	—	—
Afschrijving volgens aanschafwaarde	—	—	—	—	—
Totaal	25.807,9	185,7	12.567,3	38.560,9	749,9



GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Lasten (en inkomsten\*) van de vastgestelde begroting 1972 en de ontwerp-begroting 1973 volgens de indeling van de NABS (Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques).

Bedragen  $\times f$  1.000,-

Code	Onderwerp	1972		1973	
		lasten	inkomsten	lasten	inkomsten
5.0	Algemene onderzoeken	1.762	670	1.931	775
5.0.1	Psychohygiëne	4.134	2.256	4.511	2.261
5.0.2	Studie van de gevaren van het gebruik van kernenergie	1.350	239	1.485	130
5.1	Medische onderzoeken	1.726	43	2.314	33
5.1.1	Hart- en vaatziekten	3.643	348	3.934	245
5.1.2	Kanker	3.400	85	3.530	340
5.1.3	CARA	436	85	543	55
5.1.4	Gerontologisch onderzoek	1.686	500	1.832	500
5.1.5	Hersenonderzoek	1.745	89	1.827	40
5.1.6	Tand- en mondziekten	455	120	466	—
5.3	Onderzoek op het gebied van milieuhygiëne	118	38	118	—
5.3.1	Water- en bodemverontreiniging	1.469	300	1.575	300
5.3.2	Luchtverontreiniging (buitenlucht)	1.935	940	2.100	950
5.3.3	Geluidhinder en geluidwering	1.092	170	1.155	175
5.3.4	Luchtverontreiniging in de industrie	878	155	941	160
5.3.5	Overige milieufactoren in gebouwen	1.846	402	1.966	410
5.9	Overige onderzoeken	12.093	5.475	13.365	5.001
Totalen 1972 en 1973		39.768	11.915	43.593	11.375

\* Exclusief overheidssubsidie.

IJF JAAR GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

(in duizenden gulden)

Omschrijving	1967	1968	1969	1970	1971
<b>Middelen</b>					
Subsidie	13.154	14.868	17.195	21.493	25.994
Opbrengst werkzaamheden	3.010	4.313	4.732	5.674	6.746
Bijdragen van derden	2.360	2.312	2.890	2.671	3.310
Overige baten	287	305	450	713	773
<b>Totaal middelen</b>	<b>18.811</b>	<b>21.798</b>	<b>25.267</b>	<b>30.551</b>	<b>36.823</b>
<b>Uitgaven</b>					
Personele lasten	11.628	13.040	15.400	18.295	23.549
Materiële lasten*	6.044	7.065	8.061	10.412	10.449
Apparatuur en inventaris	1.351	1.668	1.883	2.063	2.075
<b>Totaal uitgaven</b>	<b>19.023</b>	<b>21.773</b>	<b>25.344</b>	<b>30.770</b>	<b>36.073</b>
<b>Saldi</b>	<b>-/- 212</b>	<b>25</b>	<b>-/- 77</b>	<b>-/- 219</b>	<b>750</b>
<b>Duurzaam geïnvesteerd vermogen</b>	<b>22.538</b>	<b>24.980</b>	<b>30.479</b>	<b>34.149</b>	<b>35.428</b>
<b>Overig vermogen</b>	<b>368</b>	<b>393</b>	<b>295</b>	<b>76</b>	<b>910</b>

Exclusief afschrijvingen en rente

#### VERRICHT ONDERZOEK

In de volgende hoofdstukken wordt verslag uitgebracht over de onderzoeken, welke in de instituten, werkgroepen en andere onderdelen van de Gezondheidsorganisatie TNO in het afgelopen jaar zijn uitgevoerd, terwijl voorts aandacht wordt besteed aan de gesubsidieerde onderzoeken.

In een aantal gevallen werd voor de opzet en de statistische verwerking van de uit de onderzoeken verkregen gegevens hulp verleend door het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek (IWIS).

De instituten publiceren elk ook een uitvoerig verslag over hun werkzaamheden, hetwelk op aanvraag verkrijgbaar is.

# ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF

## Instituten

INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

### WATER EN BODEM

Het onderzoek met de proefoxydatiesloot op het terrein van het TNO-complex Zuidpolder te Delft was er voornamelijk op gericht een eerste inzicht te krijgen in de omstandigheden waaronder het oxydenitroproces optimale resultaten geeft, dit in verband met de voorgenomen bouw van een proefinrichting voor de bestudering van dit proces.

Over het oxylyseproces kan worden vermeld dat de pogingen om een anaerobe gisting van het na het wasproces verkregen slibhydrolysaat te verwezenlijken in eerste aanleg niet zijn geslaagd. Het leek beter toch voorrang te geven aan het aanvankelijk gekozen aerobe proces, dat zich echter niet als voorheen in de oxydatiesloot afspeelt, maar in afzonderlijke aeratietanks. Dit onderzoek bevindt zich in een vergevorderd stadium.

Aan diverse oppervlaktebeluchters met verticale as werden metingen van het zuurstofinbrengvermogen en het energieverbruik verricht. Bij de metingen bleek onder andere dat in veel gevallen het vastgestelde zuurstofinbrengrendement (veel) lager is dan door de leverancier wordt opgegeven. Ook werd een beluchtingssysteem door middel van perslucht, met filters bestaande uit een poreuze elastische kunststof spons, in het onderzoek betrokken.

Aangetoond werd dat verontreinigingen door olie tot de ernstigste bedreigingen van water en bodem behoren. Voor identificatie en kwantitatieve bepaling van olie verontreinigingen in diverse praktijkmonsters werden zowel gaschromatografie als infraroodspectrometrie en atoomabsorptiespectrometrie (de laatste voor nikkel en vanadium in olie) met succes toegepast, veelal in opdracht van derden. De proeven om olie in de bodem met behulp van detergenten te mobiliseren werden afgesloten.

Voor een aantal opdrachtgevers werden kwikbepalingen uitgevoerd in zeer

vele monsters van oppervlakte-, grond- en afvalwater, en vooral ook van ontmettingsbaden voor bloembollen.

De bestrijding van hinderlijke algengroei in onoverdekte zwembaden en zwembadvisvijvers met het algicide diuron in aanwezigheid van vele herbivore Crustaceën gaf weer zeer gunstige resultaten. Slik- en bodemonsters werden op diurongehalte onderzocht. De daartoe ter beschikking staande analysemethode werd gemodificeerd.

#### BUITENLUCHT

De metingen van de verontreiniging van de buitenlucht vinden nog steeds voornamelijk plaats in Zuid-Holland. De uitkomsten van de daar aanwezige lokale meetnetten (Nieuwe Waterweg, Westland, Delft en omstreken, Zuidhollandse eilanden) worden tevens gebruikt ten behoeve van het provinciale meetnet. Ook in Noord-Holland en Zeeland bevinden zich meetnetten; het werk in Noordoost-Groningen, Noord-Brabant en Gelderland is van beperkte omvang. Eind 1971 bedroeg het aantal meetpunten totaal 108. Het onderzoek betreft, naast het meten met neerslagvangers en Luikse bollen, de bepaling van de concentratie in de lucht van zwaveldioxyde, standaardrook, fluorwaterstof, ozon, stikstofdioxyde en polycyclische koolwaterstoffen.

Het onderzoek van de verkeersverontreiniging richt zich voornamelijk op het vóórkomen van koolmonoxyde en lood. Metingen worden onder andere in tunnels en bij grensposten uitgevoerd. In het algemeen wordt met transportabele apparatuur gewerkt.

De veelal automatische verwerking van de in de meetnetten verkregen uitkomsten werd verder ontwikkeld.

Er werd deelgenomen aan overleg over de toelaatbaarheid van luchtverontreiniging, voornamelijk over  $SO_2$ -concentraties. Dit gebeurde onder andere in het kader van een door de Gezondheidsraad ingestelde commissie.

De meting van de uitworp aan verontreinigingen uit schoorstenen vormt een groeiend deel van het onderzoek.

Veel onderzoek werd verricht voor de ontwikkeling van nieuwe automatische apparaten voor het meten van gas- en nevelvormige luchtverontreinigingen. Hierbij staan oxydantia, stikstofoxyden en koolwaterstoffen op de eerste plaats.

Voor de gaschromatografische bepaling van lagere koolwaterstoffen ( $C_1$  tot  $C_5$ ) in buitenlucht werd een volledig automatisch werkend apparaat gebouwd. Dit geeft uur-gemiddelden, dus 24 chromatogrammen per etmaal, met een gevoeligheid van enkele duizendsten ppm. Een grote apparatenfabriek toont veel interesse voor deze apparatuur.

De uitgewerkte methoden voor de bepaling van lood en ijzer met atoom-

absorptiespectrometrie werden op vele stofmonsters uit de lucht toegepast. Daarnaast werd gewerkt aan spectrofotometrische methoden voor formaldehyd, acrylonitril, zwavelwaterstof, acroleïne en ozon in lucht en voor respectievelijk fenol, formaldehyd en ammoniak in schoorsteengas.

#### BINNENLUCHT

Het vorig jaar in internationaal verband bij de Hoogovens gestarte project, getiteld 'Het bepalen van stofgehalten in verband met het gevaar voor silicose op verschillende werkplaatsen in de ijzer- en staalindustrie volgens binnen de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal gestandaardiseerde methoden' werd dit jaar voortgezet.

Van de eind vorig jaar, in samenwerking met het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne begonnen proeven, die een indruk moeten geven van de mentale belasting optredend bij proefpersonen indien men hen blootstelt aan bekende, vrij lage trichloorethyleenconcentraties (maximaal 300 ppm), kwamen de eerste uitkomsten beschikbaar. De indruk is dat onder de onderzochte omstandigheden de triconcentratie geen invloed heeft op de resultaten van de taakverrichting, zij het dan dat blootstelling aan de hoogste concentratie grotere inspanning vergt om het peil te handhaven.

In een kantorencomplex te Brussel werden, naar aanleiding van geuite klachten, in een aantal ruimten koolmonoxyde- en kooldioxydeconcentraties bepaald. In dit gebouw werd eveneens een kwalitatief en een kwantitatief onderzoek naar het voorkomen van stof ingesteld.

Een groot aantal kleinere problemen, die in verband stonden met overlast veroorzaakt door aerosolen, gassen en dampen, werd opgelost.

Voor de bepaling van enkele tiende microgrammen nikkel en chroom op filters van de 'personal air sampler' werd met succes de atoomabsorptiespectrometer gebruikt. Voorts werd werk verricht aan gaschromatografische methoden ter bepaling van onder meer esters, trichloorbenzeen, propanol-2 en methylcellosolve-acetaat in de lucht en aan een spectrofotometrische methode voor ozon.

Over de gaschromatografische bepaling van fosgeen en dichlooracetyleen in lucht verscheen een publikatie in *British Journal of Industrial Medicine*.

Voor het testen van filtermaterialen werd een monodisperse aerosolgenerator geconstrueerd.

Een aantal steriele en bacterie-arme ruimten werd gekeurd met behulp van de 'Royco Particle Counter'.

In opdracht van het voormalig Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid werd een onderzoek verricht naar de ozon- en stikstofoxydenproductie van een

vijftal in de handel verkrijgbare ozonisatoren. Tevens werd in een proefkamer onderzocht welke ozonconcentratie zich uiteindelijk instelt. Het bleek mogelijk te zijn een bruikbaar model voor het voorspellen van ozonconcentraties in ruimten te ontwikkelen.

In het kader van de Projectgroep Asbest-expositie TNO werd een onderzoek naar een methode voor de concentratiebepaling van submicroscopische asbestvezels begonnen. De gevoeligheid van het aantonen van kwarts met behulp van infraroodspectroscopie werd een factor 10 vergroot.

#### BINNENKLIMAAT

De in het vorige jaar verkregen inzichten in de essentie van de luchtbeweging in operatiekamers hebben er toe geleid, dat in een model op ware grootte een luchttoevoersysteem werd ontwikkeld, waarmee contaminatie van de wand door verontreinigingen vanaf de vloer en de buitenzone wordt vermeden. Het onderzoek werd van medische zijde begeleid door een discussiegroep van chirurgen, bacteriologen en andere specialisten.

Eén van de hoofdonderwerpen van het speurwerkprogramma is het dynamische gedrag van air-conditioningsinstallaties, waarbij het vooral gaat om een goede regeling te krijgen van de interactie tussen de wisselende invloeden van buiten, de warmte-technische eigenschappen van het gebouw en de eigenschappen van de installatie-onderdelen.

Het groeperen van meteorologische gegevens en het analyseren van het totaal van dynamische eigenschappen via het afzonderlijke gedrag van elk der onderdelen werd voortgezet. Een analoge simulatiemethode gaf goede overeenstemming met metingen aan installatie-onderdelen zelf en de methodiek lijkt dan ook zeer bruikbaar om een fundamenteel inzicht te verschaffen in de gebouw- en installatiedynamiek.

In het kader van het project 'Nieuwbouw Academische Ziekenhuizen' werd in samenwerking met deskundigen op andere vakgebieden een aantal studies gemaakt. Hieruit ontwikkelde zich onder meer een researchprogramma inzake de kostenfactor bij het ontwerpen van een luchtkanalennet.

Het in toenemende mate toepassen van mechanische ventilatie riep in het kader van de brandpreventie een aantal vragen op. Een analogononderzoek kon een antwoord geven op vragen inzake rookverspreiding en de eventuele beperkingen daarvan via het ventilatiesysteem.

Naast het meer fundamentele onderzoek werden evenals in 1970 directe vragen uit de praktijk beantwoord.

## GELUID

In het kader van de werkzaamheden voor de Stichting Bouwresearch kwam een verslag gereed over een enquête naar het horen en hinder ondervinden van loopgeluiden in flats met massieve betonnen vloeren van ongeveer  $525 \text{ kg/m}^2$ . Dit was een vervolg op een serie van drie enquêtes in flats met massieve vloeren van verschillende massa per  $\text{m}^2$ , en één met zwevende dekvloeren. In genoemd verslag werd tevens een vergelijking opgenomen tussen de uitkomst der vijf enquêtes.

Bedoeld voor laboratoriumonderzoek naar het effect van geluid op de bloedcirculatie kwam een plethysmograaf gereed, waarmee enkele oriënterende metingen werden gedaan.

Betreffende het effect van geluid op het elektro-encefalogram van de slapende mens werd begonnen met de uitwerking van de eerste onderzoekresultaten.

Dit jaar is bijzonder veel tijd besteed aan de tussen ééngezinswoningen te bereiken geluidisolatie wanneer als scheidingswand een spouwmuur zonder ankers wordt gebruikt. Met steun van de Stichting Bouwresearch werden metingen verricht in diverse plaatsen in ons land.

Diverse woningbouwcomplexen werden op hun te verwachten geluidwerende kwaliteiten beoordeeld. Ook voor de beoordeling van stedenbouwkundige plannen voor wat geluidaspecten betreft, begint meer belangstelling te ontstaan. Er werden diverse adviezen gegeven voor verbetering van bestaande situaties waar over geluidhinder geklaagd werd.

In verband met (eventueel te verwachten) geluidhinder in wooncentra werden metingen van industrielawaai verricht en prognoses opgesteld. Op grond hiervan is het gewenst twee aspecten nader in beschouwing te nemen, te weten de factoren die de hinder van zulk lawaai bepalen en de voortplanting van geluid over grotere afstanden.

In opdracht van de Bouwtechnische Commissie Vliegtuiglawaaï werd het laboratoriumonderzoek voortgezet naar de geluidisolatie van dubbele ramen en werd een begin gemaakt met het onderzoek naar de mogelijkheid de geluidisolatie van een aantal dakconstructies te verbeteren. Een drietal woningen in Hoofddorp werd voorzien van dubbele ramen ten einde in de praktijk te kunnen nagaan hoe groot de verbetering van de geluidisolatie door deze maatregel is.

## VERLICHTING EN BEZONNING

Een nieuw, eenvoudig en goedkoop hulpmiddel voor de prognose van de bezonning kwam gereed. Hiermede kunnen ontwerpers in een vroeg stadium hun ontwerp toetsen op te verwachten zinstraling. Ook de bijbehorende handleiding kwam gereed.

Een groot aantal metingen van de horizontale verlichtingssterkte door daglicht



in het vrije veld, bij verschillende zonshoogte en bewolgingsgraad werd in een rapport vastgelegd.

Over een studie met betrekking tot de verlichting van zwembaden werd rapport uitgebracht in samenwerking met het Instituut voor Zintuigfysiologie TNO.

In het kader van het onderzoek 'Gebruik van kunstlicht bij dag' werd een case-study verricht betreffende de voorkeur ten aanzien van vensterhoogte en de visuele factoren die daarop van invloed zijn.

Met het oog op adviesopdrachten is begonnen met verkenning van praktische mogelijkheden van diverse werkwijzen voor de berekening van verlichtingssterkten en luminantieverhoudingen in het ontwerpstadium van een gebouw.

#### BOUWEN EN WONEN

Een 'Checklist voorzieningen in woongebieden' is als een gezamenlijke publikatie van de commissie 'Grondslagen stedenbouwkundige waardering van woongebieden' en van de werkgroep 'Voortgezet contact artsencursus' in november verschenen.

Ten behoeve van de Stichting Postakademiale Vorming Gezondheidstechniek te Delft werd in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Ruimtelijke Ordening en Volkshuisvesting, het Instituut voor Bestuurswetenschappen en de Vereniging van Nederlandse Gemeenten een cursus 'Bouwen en Wonen' georganiseerd. Deze cursus, die zich in het bijzonder richt op het gebouw en zijn naaste omgeving, zal worden gehouden op 14, 15 en 16 februari 1972 en heeft tot doel bestuurders en beleidsfunctionarissen op technisch en administratief gebied, die met problemen rond het milieubeheer worden geconfronteerd, hieromtrent zo concreet mogelijke informatie te verschaffen.

Het onderzoek op het gebied van de woninghygiëne heeft door het overlijden van Dr. H. Varekamp (Afdeling Allergologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden) op 23 december een groot verlies geleden. Zijn onderzoekingen over het verband tussen de vochtigheid van woningen en het voorkomen van ziekten zoals reumatoïde arthritis en astma hebben bijgedragen tot vergroting van de kennis van de etiologie van het astma. De eindrapportage van het bevolkingsonderzoek te Leiden wordt in het kader van het programma 'woning-gezondheid' van het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO voltooid.

Aan het Nederlands Astma Fonds zijn aanbevelingen voorgelegd voor de inpassing van de woningsanering in het behandelingspakket van de astmapatiënt. Van de verstrekte adviezen betrof het in 10 gevallen vochtige woningen van astmapatiënten en in 6 gevallen klachten over nieuwe woninginrichtingmaterialen. De klachten betroffen onder andere hoofdpijn, oogirritaties, allergische reacties en luchtwegaandoeningen.

ALGEMEEN

Dit verslagjaar heeft zich vooral gekenmerkt door een toenemende belangstelling van vaak zeer verschillende zijden – nationaal en internationaal – voor de activiteiten van het Medisch-Fysisch Instituut TNO (MFI). Dit resulteerde onder andere in het aanvangen van enkele grote projecten waarin verschillende andere onderzoekcentra deelnemen. De realisering van deze projecten wordt mogelijk gemaakt, enerzijds door getoonde interesse en bereidheid tot samenwerking van de deelnemende groepen, anderzijds door financiële bijdragen voor een aantal jaren van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, de Nederlandse Hartstichting en het Praeventiefonds. Zo werden enkele projecten uitgevoerd in het kader van de groep 'Fysiologische signaalverwerking'. Bovendien werd een aantal evaluatie-opdrachten ontvangen van de Nederlandse Hartstichting en het Nationaal Ziekenhuis Instituut.

Van de zijde van genoemd Ministerie werd tevens belangstelling getoond voor de activiteiten van het Instituut inzake de prothesiologie en de voorlichting aan ziekenhuizen betreffende de deugdelijkheid, veiligheid en bruikbaarheid van medische apparatuur.

ONTWIKKELING HULPMIDDELEN LICHAMELIJK GEBREKKIGEN

De ontwikkeling van een myografisch bestuurde handprothese met twee functies (pincet- en laterale greep) is voortgezet met het testen op praktische bruikbaarheid. Daartoe zijn twee patiënten part-time voorzien van een dergelijke hand en is een training in het gebruik aangevangen. Om het werkelijke gebruik na te gaan is een zogenaamde 'stille' teller ontwikkeld, die het aantal bewegingen van de hand telt.

Een tweetal firma's is geïnteresseerd in dit project en heeft uitvoerig kennis kunnen nemen van de ontwikkelingen. Een beslissing betreffende de productie van de twee-functie hand is nog niet genomen.

Uit de praktijk-evaluatie van de mechanische hoekvergroter, aangebracht in een onderarmkoker, is komen vast te staan, dat de hoekvergroting van 3 : 1 iets te groot is en dat het bovendien wenselijk is een vergrendeling aan te brengen, die voorkomt dat bewegingen van buitenaf op de stomp worden overgebracht.

Een onderzoek naar de ervaringen met commercieel verkrijgbare elektromyografisch bestuurde één-functie hand werd afgesloten met een publikatie van Drs. R. Soerjanto, getiteld: 'On the application of the myo-electric hand-prosthesis in the Netherlands', welke publikatie de heer Soerjanto tevens tot proefschrift diende.

Het onderzoek naar lage-rugpijnen is voortgezet met het doen van een serie uitgebreide metingen aan twee proefpersonen. Naast het maken van elektromyogrammen (EMG) van 4 rug-, 2 buik- en 2 beenspieren werden de hoeken van enkel en knie en die tussen bekken en bovenbenen bepaald. Uit deze metingen bleek dat de meetopstelling voor de hoekbepalingen te veel speling vertoonde; er werd daarom een verbeterde versie van deze opstelling geconstrueerd.

De toepassing van de vacuüm vormtechniek, waarmee afdrukken van beenstompen, armstompen en dergelijke worden gemaakt door een met onsamen-drukbaar poedervormig materiaal gevulde plastic zak vacuüm te zuigen, onder-vindt veel belangstelling. Deze methode wordt eveneens toegepast bij het maken van zitschalen. Een definitief apparaat voor deze vacuüm vormtechniek wordt thans vervaardigd.

Een informeel overleg met een aantal revalidatie-artsen over technische problemen in de revalidatie is onlangs gestart. Het doel is te inventariseren welke technische problemen in de revalidatie belangrijk zijn en welke hulp de groep daarbij zou kunnen bieden.

#### CARDIOVASCULAIRE FYSICA

Door het uitblijven van mogelijkheden een hybride computer aan te schaffen en door het wegens veroudering voor een derde deel buiten bedrijf stellen van de thans aanwezige rekenapparatuur, worden aanzienlijke veranderingen in de groep teweeggebracht. Dank zij de belangstelling en de welwillende medewerking van het hybride computer-centrum van de Technische Hogeschool te Delft, kon enig werk worden verricht. Gezien de korte perioden dat de computer beschikbaar is in relatie tot reistijdverlies, blijkt deze procedure echter dermate inefficiënt te zijn, dat het voortzetten van onderzoek op deze wijze niet verantwoord wordt geacht.

Het project 'Estimation of Heart Function Parameters', dat wordt uitgevoerd in samenwerking met de Medische Faculteit Rotterdam en de Technische Hogeschool te Delft, heeft tot doel resultaten van dierexperimenten, verricht in Rotterdam, met behulp van de hybride computer te Delft te interpreteren in termen van een hartspiermodel, zoals dat binnen de groep is ontwikkeld. De daarbij benodigde parameterschattingsmethode is ontworpen en vastgelegd in twee rapporten.

De samenwerking met Prof. Dr. D. Brutsaert te Antwerpen op het gebied van de interpretatie van de resultaten van hartspierproeven met behulp van een computermodel van deze spier verloopt succesvol.

Het meten van systolische tijdsintervallen tijdens inspanning op een fietsergometer blijkt een methode te zijn waarmee een scheiding tussen gezonden en

patiënten met een coronair-afwijking is te maken. Deze methode is klinisch van groot belang, vooral omdat slechts uitwendig aan de patiënt gemeten hoeft te worden (non invasief). Dit onderzoek, dat in samenwerking met de afdeling cardiologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen wordt verricht, wordt voortgezet met de automatische verwerking van de gegevens.

De metingen ten behoeve van de follow-up studie van 40 kinderen, die ongeveer 6 jaar geleden een functioneel geruis hadden, zijn gereed. De resultaten van dit onderzoek, dat in samenwerking met Dr. C. de Monchy plaats vindt, moeten nog worden verwerkt.

Met medewerking van het hybride computer-centrum van de Technische Hogeschool te Delft kon aan de bepaling van arteriële vaateigenschappen in de benen worden voortgewerkt. Van klinische zijde, vooral chirurgen en revalidatie-artsen, bestaat grote belangstelling voor dit onderzoek. Desondanks moet ook dit onderzoek beëindigd worden door het niet beschikbaar komen van een hybride computer.

De studie van het effect van het narcosegas halothaan op de doorstroming van verschillende vaatgebieden, op bepaalde aspecten van de hersenfunctie en op de hartfunctie is voortgezet in samenwerking met de groep hersenonderzoek van het MFI en de Afdeling Anesthesiologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen, terwijl nog steeds intensief contact met Dr. N. T. Smith (die het onderzoek startte en teruggekeerd is naar San Diego, U.S.A.) onderhouden wordt.

Een aantal projecten werd door gebrek aan personeel en apparatuur vertraagd, dan wel moest voortijdig worden gestaakt.

#### HERSENONDERZOEK

Voorafgaande onderzoekingen bij de hond hebben geleid tot de hypothese, dat de elektrische activiteit van de hippocampus een significante verandering ondergaat, indien er tijdens beweging een transitie plaatsvindt in het gedragspatroon van het dier. Als verandering in de hippocampus werd een verhoging van de dominante frekwentie van het thetaritme waargenomen. Ten einde het gedragscorrelaat van deze frekwentietoename beter te kunnen definiëren, werd een serie experimenten gestart, waarbij een methode voor operante controle van een bio-elektrisch fenomeen werd toegepast. Door frekwentieverhogingen in het thetaritme met voedsel te belonen, kwamen deze veelvuldiger voor en konden de corresponderende gedragingen nauwkeuriger worden geëvalueerd.

Het onderzoek naar de relatie tussen ritmische napotentialen op specifieke geluidprikkels en de gedragingen van de hond moest wegens bezuiniging gestaakt worden.

In samenwerking met de Franse 'Groupement pour l'Application de l'Infor-

matique à la Neurophysiologie' (GAIN) wordt het alfaritme bij de mens en de hond bestudeerd. Topografische kaarten van deze ritmes worden vergeleken met die samengesteld door de GAIN.

Het onderzoek naar de activiteit van neuronen in de hippocampus van de kat wordt experimenteel verricht door met glaspipetten de elektrische extracellulaire activiteit ten gevolge van elektrische stimulatie van andere hersendelen te meten. De experimentele techniek is verbeterd met de mogelijkheid de temperatuur, de bloeddruk en het zuurstofgehalte stabiel te houden met behulp van halothaan narcose. Voorlopig kan reeds de hypothese worden gemaakt, dat de hippocampus is opgebouwd uit lagen (lamellen) van circa 0,8 mm. Dit microfysiologisch onderzoek vereist een uitgebreide technische ontwikkeling. De theoretische aspecten van bovengenoemd onderzoek worden bestudeerd door mathematische modellen op te stellen en computerprogramma's voor de uitwerking van de experimentele gegevens te ontwikkelen.

Veel voortgang werd gemaakt in het ontwikkelen van computermethoden voor de analyse van het elektro-encefalogram (EEG). Het blijkt dat met deze automatisering veel tijd bespaard wordt en dat een on-line verwerking tot de mogelijkheden gaat behoren. In het kader van de 'EEG-computer Club' is begonnen met een eenvoudig systeem voor simultane magnetische registratie van EEG-signalen. Hierbij staat vooral de mogelijkheid tot uitwisseling van de verschillende bewerkingscentra op de voorgrond. Om de toepasbaarheid van deze methode te onderzoeken is een klinische 'pilot-study' gestart. Uit dit onderzoek aan 13 patiënten en 21 proefpersonen kon worden vastgesteld dat bij patiënten (6) elektro-encefalografische veranderingen ontstaan ten gevolge van mentale of fysieke belasting, welke zich niet voordoen bij normale proefpersonen. Een begin werd gemaakt met een statistisch onderzoek ten einde na te gaan welke selectiecriteria het meest relevant zijn.

Bij de psychiatrische patiënte met maligne dwangverschijnselen (reeds in het vorig jaarverslag vermeld) werd een tot nu toe onbekend ritmisch fenomeen (beta-burst) in de frontale hersenschors waargenomen en relaties tot gedragingen werden vastgesteld. De elektro-coagulatiebehandeling van de patiënte, gecombineerd met psychotherapie gedurende 6 maanden heeft een opmerkelijke vermindering van angst en dwangsymptomen en een algemene verbetering in de toestand van de patiënte teweeggebracht.

Het onderzoek naar de relatie tussen narcosediepte bij halothaan narcose en EEG heeft aangetoond, dat de meest gevoelige EEG-parameters de frekwentiebanden tussen 2-6 Hz en 14-20 Hz zijn. Deze resultaten zijn van belang bij de ontwikkeling van een narcosemonitoring met betrekking tot EEG-controle.

#### ULTRAGELUIDSDIAGNOSTIEK

De klinische evaluatie van het eerste prototype van het elektroscan-apparaat, waarmee directe echobeelden van de hersenen op een televisiescherm kunnen worden verkregen, wordt verricht in samenwerking met de EEG-afdeling, Academisch Ziekenhuis, Utrecht. De resultaten zijn zeer bevredigend, hoewel diverse verbeteringen noodzakelijk zijn gebleken. Zeer veel tijd moest worden besteed aan de ontwikkeling en de bouw van het tweede prototype van de elektroscan, bestemd voor de Universiteitskliniek te Freiburg (Duitsland). De bouw kwam eind december gereed; begin januari 1972 zal het apparaat worden afgeleverd.

De transducer (taster) vergde zeer veel onderzoek, vooral de vervaardiging geeft veel technologische problemen. Aan verbetering van de transducer werd verder gewerkt door toepassing van een betere akoestische aanpassing tussen taster en huid. Bovendien werd de demping aan de achterzijde van de taster vergroot.

#### LONGMECHANICA

In samenwerking met de longfunctie-afdeling van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht wordt gewerkt aan de verdere ontwikkeling van de automatische klinische meetopstelling voor ergometrie en longmechanisch onderzoek. De elektrische signalen van alle gemeten grootheden kunnen via een schakelpaneel naar wens op elk kanaal van de aanwezige registratie-apparatuur worden vastgelegd en/of zichtbaar worden gemaakt. De juiste hoeveelheid lucht in de bij de metingen gebruikte oesophagusballon wordt automatisch gedoseerd. De ademfrequentie wordt niet meer met de hand uit de registratie bepaald, doch in digitale vorm weergegeven. De resultaten worden in tekst, grafieken en tabellen geheel automatisch op papier weergegeven. De benodigde rekenmachineprogramma's werden daartoe ontwikkeld.

De snelle pneumotachograaf wordt in een nieuwe vorm uitgevoerd, waardoor vooral minder (nadelige) invloed wordt ondervonden van ruis en temperatuurdrift.

De groepsleider was zeer intensief betrokken bij de organisatie van de derde bijeenkomst van de 'Longmechanica-groep' van de 'Europese vereniging voor klinische fysiologie van de ademhaling' over het thema 'ademarbeid', die op 7 en 8 mei in Utrecht werd gehouden.

#### ADVIES EN INFORMATIE DIENST

Circa 60 vragen over produkt- en literatuurinformatie werden beantwoord. (De vragen welke direct beantwoord konden worden zijn hieronder niet begrepen).

De voor deze activiteit verwerkte eigen literatuurdocumentatie beloopt 2000 à 3000 artikelen in 1971. Dit eigen systeem is noodzakelijk daar nergens een geschikt gemechaniseerd informatiesysteem bestaat voor literatuurinformatie en andere gegevens op het gecompliceerde gebied van medical engineering.

In opdracht van een grote buitenlandse firma is gestart met het bestuderen van andere 'Information Literature Storage and Retrieval Systems' en van trefwoorden-systematiek (thesaurus-opbouw). In samenwerking met het Rekencentrum te Delft is een groot project voorbereid, waarvoor een plan bij de betreffende firma is ingediend. De beslissing over een studie naar de uitvoerbaarheid van dit project is nog niet genomen.

Tijdens de algemene vergadering van de International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE) te Melbourne, Australië, is besloten om het aanbod van het MFI te aanvaarden en het secretariaat in het MFI te vestigen onder leiding van de groepsleider. Aangezien veel werk van dit secretariaat een advies- en informatiekarakter draagt en het MFI hiermee een centrale plaats binnen de IFMBE zal kunnen innemen, is dit project zeer aantrekkelijk.

#### CYBERNETIEK

De analyse van dendrietenvelden van corticale neuronen is uitgebreid met een literatuurstudie van dendrietensels in het ruggemerg en is voorlopig afgesloten. Mede door dit werk is elders een experimenteel gericht onderzoek aan de gang.

De kennis van puntprocessen is gebruikt als basis voor het bestuderen van continue variabele grootheden. In het bijzonder zijn onderling vergeleken de statistische eigenschappen in het tijds- en frekwentiedomein.

Aan de hand van een modelvoorstelling is gepoogd een inzicht te verkrijgen in de betekenis van de coherentiefuncties van gelijktijdig optredende verschijnselen.

Het middelen van reacties op prikkels van buitenaf (stimuli), vrij algemeen gebruikt om de signaal-ruis verhouding te vergroten, kan in sommige gevallen verbeterd worden door de stimuli niet regelmatig te presenteren. Onderzocht is in hoeverre deze methode van praktisch nut is.

Een begin is gemaakt met een studie naar het verband tussen correlatiefunctie en de zogenaamde relatiefunctie van tijdsafhankelijke grootheden. Beide methoden van gegevensreductie worden gebruikt om de frekwentie en frekwentie-stabiliteit van biologische ritmes op te sporen, onder andere van EEG-signalen. De relatiefunctie is instrumenteel eenvoudig uit te voeren, maar minder duidelijk te interpreteren en theoretisch nauwelijks onderzocht; dit in tegenstelling tot de correlatiefuncties. Moeilijkheden doen zich voor zodra men de uitkomsten van de twee soorten van analyse wenst te vergelijken.

De ontwikkelde apparatuur voor de bepaling van het foetale hartritme via het electrocardiogram, fono- of ultrasonore signalen, de foetaalhartfrequentiemeter, is commercieel in productie genomen en werd gedemonstreerd op een tentoonstelling in de Verenigde Staten. Het twee jaar durende evaluatie-onderzoek, waaraan acht verloskundige klinieken deelnamen, is afgesloten. De vierde bijeenkomst van de gebruikers van deze apparatuur stond in een breder kader dan alleen de foetale bewaking tijdens de geboorte.

Het project 'Trenddetectie in de toestand van de ongeborene', dat in samenwerking met de Afdeling Verloskunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam wordt gerealiseerd, is thans voorzien van de belangrijkste instrumentele behoefte. De (PDP-15)computer kon worden geïnstalleerd. Er wordt gewerkt aan de verwezenlijking van het plan de gegevens gedurende de zwangerschap, de geboorte en het neonatale tijdperk met de rekenapparatuur op te slaan en te verwerken.

Door de installatie van een PDP-15 computer in de Afdeling Cardiologie van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht zullen de routinematige aspecten van de verwerking van vectorcardiogrammen (VCG) en electrocardiogrammen (ECG) aldaar worden behandeld. Deze computer wordt op het ogenblik operationeel gemaakt voor de on-line en off-line verwerking van de VCG's en ECG's.

Het onderzoek naar de relatie tussen het VCG tijdens fysieke inspanning en bevindingen met het coronair angiogram is verplaatst naar het St. Antonius Ziekenhuis, waar de inspanningsproeven worden gedaan. Het verwerkingssysteem voor de inspannings-VCG's is bijna voltooid, terwijl de codering voor de patiëntengeschiedenis en de toestand van de coronairvaten gereed gekomen is. Het doel van dit onderzoek is onder meer om een selectie criterium te vinden voor patiënten bij wie coronair angiografie moet worden gedaan.

De verwerking van de VCG's uit het in Vlagtwedde gehouden basis-epidemiologisch onderzoek is gereed, de relaties met andere cardiologische gegevens worden nog onderzocht. Een compleet opnamestation voor bevolkingsonderzoek is in ontwerp, zodat wanneer nodig apparatuurtechnische assistentie verleend kan worden.

Een off-line systeem voor de trendbewaking van hartpatiënten met behulp van het ECG is in opbouw. De methode is gebaseerd op een interactief samenwerken tussen een computersysteem en de menselijke waarnemer, waarbij het ECG van de patiënt zelf als de referentiebasis geldt voor veranderingen in de optredende patronen.

Een aantal fabrikanten heeft reeds interesse getoond voor het elektroscan apparaat



en de cardiac output computer, respectievelijk ontwikkeld door de groepen ultrageluidsdiagnostiek en cardiovasculaire fysica. Voor beide ontwikkelingen zal in de loop van 1972 een fabrikant gezocht moeten worden om de productie van de apparaten op zich te nemen.

Het 8-kanaals telemetriesysteem, dat door de firma Elther te Hilversum werd vervaardigd, is thans niet meer verkrijgbaar, daar genoemde firma gestopt is met de productie van medische apparatuur. Tot op heden is het nog niet gelukt om een andere geïnteresseerde te vinden.

Op verzoek van medische instellingen, als ook op eigen initiatief, werden 16 instrumenten geëvalueerd en de resultaten in rapporten vastgelegd. Bovendien wordt in het kader van de FUNGO-werkgemeenschap 'Orgaan- en weefseltransplantatie' medewerking verleend aan de klinische evaluatie van een orgaan-perfusiesysteem. De technische evaluatie werd afgesloten met een rapport.

Naast deze enkelvoudige evaluaties zijn drie grote instrument-evaluaties gestart. In opdracht van de Nederlandse Hartstichting wordt een vergelijkend onderzoek gedaan van hartbewakingssystemen (circa 20 merken) en in opdracht van het Nationaal Ziekenhuis Instituut is een dergelijk onderzoek gestart van draagbare electrocardiografen (circa 20 merken) en van defibrillatoren (circa 30 merken). Het aantal merken wordt bepaald naar de op de Nederlandse markt verkrijgbare merken. Deze evaluatie-onderzoeken omvatten een technische test, een klinische bruikbaarheidstest, een ergonomische test en een veiligheidstest.

De hierboven genoemde evaluaties zijn de basis voor het verlenen van adviezen aan ziekenhuizen inzake medische instrumentatie. Er werden 63 kleinere adviezen verstrekt; van de 24 gevraagde grote adviezen is een aantal door hun omvang nog niet uitgebracht.

Een nieuwe activiteit, die veel belangstelling ontmoet, is het doormeten van bestaande installaties en instrumenten in ziekenhuizen op elektrische veiligheid. In een tiental ziekenhuizen werden deze metingen uitgevoerd en indien nodig werd een advies tot verbetering gegeven.

De ontwikkeling van het sinusaritmiebewerkingsapparaat werd voortgezet met een onderzoek naar de bruikbaarheid bij mentaal belastingsonderzoek in samenwerking met het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO te Delft.

Op basis van de ervaringen opgedaan met de commerciële orgaan-perfusie-apparatuur werd een sterk vereenvoudigd apparaat ontwikkeld. De klinische evaluatie zal geschieden in het kader van de FUNGO-werkgemeenschap 'Orgaan- en weefseltransplantatie'.

ALGEMEEN

De onderdirecteur van het Radiobiologisch Instituut TNO, Dr. L. M. van Putten, aanvaardde de functie van bijzonder hoogleraar in de toegepaste radiobiologie vanwege het Leids Universiteits-Fonds aan de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit te Leiden. In die kwaliteit werd hij benoemd tot directeur voor de cursussen (voor de opleiding) van het interuniversitair J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming, dat te Leiden is gevestigd. Dr. G. W. Barendsen, fysicus aan het Radiobiologisch Instituut TNO, aanvaardde het ambt van buitengewoon hoogleraar in de radiobiologie aan de Medische Faculteit van de Universiteit van Amsterdam.

BEENMERGTRANSPLANTATIE

Ook in 1971 werden in samenwerking met klinische groepen diverse 'stamcel'-transplantaties verricht, waaronder één te Leiden met volledig succes. Beenmergtransplantatie is thans in vele landen zeer sterk in opkomst en het aanbod van patiënten in Nederland is reeds herhaaldelijk groter geweest dan de verplegingscapaciteit in 'isolatiebedden'. Op dit terrein werd wederom nauw samengewerkt met het J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming, alsmede met de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunohaematologie van de Rijksuniversiteit te Leiden. Bovendien werd samengewerkt met het Wilhelmina-Kinderziekenhuis te Utrecht, de Kinderafdeling van het Sint Radboud Ziekenhuis te Nijmegen, Rigshospitalet te Kopenhagen en het Kinderziekenhuis te Zürich. Onder meer met het doel om een beoordeling van de stamcelpreparaten (op afwezigheid van immuuncompetente cellen) mogelijk te maken voordat ze worden getransplanteerd, werd aan twee technieken veel aandacht besteed:

- a. Een methode waarmee kwantitatief en binnen enkele uren een indruk kan worden verkregen van het aantal lymfocyten dat op PHA reageert.
- b. Een methode van bevriezing en bewaring bij lage temperatuur die het vermogen van stamcellen tot proliferatie na transplantatie in een allogene ontvanger niet aantast. Op dit punt werd een belangrijke vooruitgang geboekt door modificaties aan te brengen in de ontdooi- en verdunningsprocedure. Groot voordeel werd hierbij gezien van de in vitro cultuur methode van hemopoietische cellen, waarmee de verschillende stappen in de procedure snel en kwantitatief beoordeeld kunnen worden. Met de verbeterde procedure was het mogelijk systematisch geslaagde allogene beenmergtransplantaties te verrichten met bevroren cellen bij apen. Aangezien deze bewaarmethode be-

langrijke voordelen oplevert – men kan bijvoorbeeld de kwaliteit van de stamcelpreparaten beoordelen voordat tot transplantatie wordt overgegaan – werd deze techniek ook reeds bij klinische transplantaties toegepast.

Een ander onmiddellijk op de klinische toepassing gericht onderzoek betrof de bepaling van de transplantatie-efficiency van intraperitoneaal toegediend beenmerg in vergelijking met intraveneus ingespoten cellen. In enkele klinische centra heeft men bij immuundeficiënte kinderen de voorkeur gegeven aan intraperitoneale beenmergtransplantatie (hoewel daar geen gefundeerde argumenten voor waren) en de aldaar verkregen resultaten zijn moeilijk te vergelijken met die welke in de andere transplantatieklinieken worden verkregen. Derhalve was het gewenst om de efficiëntieverhouding intraperitoneaal/intraveneus bij subhumane primaten te bepalen. Het bleek dat deze verhouding bij Rhesusapen veel lager ligt (2-4) dan bij de muis (50-100).

Met de in vitro cultuur van hemopoïetische cellen werd belangrijke vooruitgang geboekt. De Rijswijkse methode werd tijdens een Workshop/Symposium on In Vitro Culture of Hemopoietic Cells, dat van 29 september tot 5 oktober in het Instituut is gehouden, in de praktijk vergeleken met een aantal andere kweekmethoden. Op grond van de uitslagen kon worden geconcludeerd dat althans een deel van de hemopoïetische stamcellen in het in het Instituut ontwikkelde systeem uitgroeit tot celkolonies. Bovendien bleek het mogelijk om in vitro een vermeerdering van het aantal stamcellen te verkrijgen; deze in vitro produktie van stamcellen opent zodanige nieuwe mogelijkheden dat een hoge prioriteit aan de verdere ontwikkeling van deze cultuurtechniek wordt toegekend. Het werk aan de identificatie en morfologische beschrijving van de stamcel in muizebeenmerg werd voorlopig afgesloten. Met vergelijkbare methoden wordt nu gewerkt aan de identificatie van de hemopoïetische stamcel in ape- en menselijk beenmerg.

#### PATIËNTENISOLATIE

Het ontwikkelingswerk aan isolatie-opstellingen voor de kliniek werd voortgezet met onder meer het ontwerpen en in de praktijk testen van een operatietafel voor patiënten met verhoogd risico voor infecties. Deze tafel wordt thans in twee klinieken door chirurgen beproefd. Het klinisch testprogramma over de TNO-Pielkenrood isolators werd op verschillende plaatsen voortgezet. Er is een minder kostbaar isolatie-ontwerp dat inmiddels in de bacteriologische testfase verkeert.

Binnen de Project Group on Clinical Gnotobiotics nam het werk van het 'typing-centrum', dat in het Instituut gevestigd is, een aanvang. Tot dusverre werden enkele duizenden bacteriologische typeringen gedaan. Dit is noodzakelijk om twee redenen:

1. om de *kwaliteit van het isolatiesysteem* van de verschillende deelnemende centra

te onderzoeken. Bij goede isolatie mogen geen nieuwe bacteriesoorten in de geïsoleerde patiënt koloniseren.

2. om het *kolonisatiepatroon* te leren kennen van de patiënt met verminderde weerstand en dit mogelijk te gebruiken als aanvullend diagnosticum om tot goede indicatie voor isolatie te komen.

Door het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid wordt op één species (*Escherichia coli*) een serologische controle verricht ter vergelijking met de biotyperingsmethode.

In samenwerking met de afdeling Medische Microbiologie van de Medische Faculteit Rotterdam wordt het onderzoek naar de identificatie van de Colony Resistance Factor voortgezet.

#### ORGAANTRANSPLANTATIE

In samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven en het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Rode Kruis te Amsterdam werd de ontwikkeling van antilymfocyten (ALS)-preparaten voor klinisch gebruik voortgezet. In het bijzonder werd aandacht besteed aan de klinische toepassing van ALS bij beenmergtransplantaties. Er werden verschillende onderzoeksmethoden opgezet om na te gaan waarop de trombocytopenische werking van ALS en de daarmee in verband gebrachte koortsreacties die bij toediening van ALS aan patiënten zijn geconstateerd berusten. Deze reacties vormen een risico bij de toepassing van ALS bij de voorbehandeling van patiënten voor beenmergtransplantatie. De toxische werking van bepaalde ALS-preparaten op de stamcellen van het beenmerg werd aanleiding om een aantal verschillende sera op deze effecten te onderzoeken. Bovendien werd de immunosuppressieve werking van een aantal nieuwe sera getest in apen en werden de toepassingsmogelijkheden van ALS bij de inductie van tolerantie, bij de transplantatie van hart en nier bij diverse diersoorten en bij huidtransplantatie verder bestudeerd.

Het researchprogramma over de orgaan- en weefseltransplantatie omvatte behalve de reeds gemelde onderzoekingen op het gebied van de beenmergtransplantatie, studies over de transplantatie van hart, nier, huid en zenuw. Daarbij werd behalve van kleinere laboratoriumdieren steeds ook gebruik gemaakt van *M. mulatta* apen, omdat het bij deze diersoort door het Primatencentrum TNO ontwikkelde systeem van weefselantigeentypering buitengewoon veel overeenkomst vertoont met dat van de mens.

Het onderzoek naar de praktische toepassingsmogelijkheden van 'enhancing' antilichamen werd sterk uitgebreid door de isolatie en zuivering van transplantatie-antigenen ter hand te nemen (met steun van zwo). Deze antigeenpreparaten werden getest op hun vermogen om immuniteit (met enhancing mogelijkheden)

en/of immunologische tolerantie op te wekken. Bovendien werden pogingen ondernomen om enhancing antilichamen van cytotoxische antilichamen te scheiden en werd gewerkt aan de ontwikkeling van methoden voor het kwantitatief aantonen van enhancing antilichamen (in samenwerking met de afdeling Immunohaematologie van de Rijksuniversiteit te Leiden). Er werd een begin gemaakt met het onderzoek van de mogelijkheden om door middel van enhancing anti-sera de graft versus host (GvH)-reactie bij de rat en de aap na beenmergtransplantatie te voorkomen, respectievelijk te onderdrukken.

In samenwerking met de afdeling Thoraxchirurgie van de Rijksuniversiteit te Leiden en het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO kwam de eerste serie allogene orthotope harttransplantaties bij apen, behandeld met de immunosuppressiva ALS en Imuran ter beoordeling. De resultaten zijn slechts weinig minder gunstig dan die van een serie op overeenkomstige wijze behandelde niertransplantaten bij de aap.

Met steun van de Nier Stichting Nederland werd het onderzoek betreffende verbetering van de transplantatiemogelijkheid van nieren voortgezet bij de rat en de aap. Diverse 'enhancing' schema's, die bij harttransplantatie (rat) gunstige resultaten opleverden, werden bij nieren beproefd, waarbij bleek dat de nier op deze manier van aanpassing aan de ontvanger minder gunstig reageert. Bij de aap werd voornamelijk verder gewerkt aan de evaluatie van donorselectie op basis van Rh-LA typering.

Er werd begonnen met een nieuw project betreffende transplantatie van huid. De sterk verbeterde typeringsmethoden en de beschikbaarheid van zeer potente ALS-preparaten zijn tot dusverre nog niet voldoende benut voor verbetering van de klinische resultaten van allogene huidtransplantaties. Voor de praktische toepassing is bovendien een adequate bewaarmethode van grote stukken huid vereist, zodat een deel van het project gericht is op de perfectionering van preservatietechnieken. Daartoe werd een techniek voor transplantatie van zeer grote huidoppervlakken bij de rat uitgewerkt. Met deze techniek bleek dat onder invloed van ALS-behandeling veel gunstiger resultaten werden bereikt dan met de gebruikelijke kleine huidtransplantaties. Ook bleek het mogelijk om goede preservatie van tot dusverre voornamelijk kleinere huidstukjes te verkrijgen bij  $-190^{\circ}\text{C}$ .

Het vergelijkend onderzoek naar de invloed van bestraling, bewaring en desinfectie van allogene zenuwtransplantaten op overleving en functieherstel van de gereconstitueerde zenuw bij apen werd voortgezet. Bij de rat was gebleken dat diverse procedures die tot destructie van levende cellen leiden (waaronder bestraling met doses  $> 100.000$  rads en bevriezing zonder cryoprotectieve middelen) de antigeniciteit van zenuw allotransplantaten zodanig verminderen, dat de afstotingsreactie niet meer optreedt. Bij preklinische proeven met orthotope

transplantaten van de N. Medianus bij de Rhesusaap bleken deze voorbehandelingen echter onvoldoende om een klinisch bruikbare regeneratie te garanderen. Het onderzoek wordt voortgezet, enerzijds door gebruik te maken van door middel van leucocyten-antigeentypering geselecteerde donors en anderzijds met gelyofyliseerde zenuwtransplantaten.

#### EXPERIMENTELE TUMORTHERAPIE

Het programma betreffende de experimentele tumorthherapie bestond uit vier verschillende projecten, namelijk bestraling met snelle neutronen, chemotherapie, immunotherapie en behandeling van leukemie.

De voorbereidingen voor klinische bestralingen met snelle neutronen werden voortgezet met een onderzoek naar de optimale collimatiemogelijkheden. Voorts werden talrijke dosimetriscie metingen verricht voor de bepaling van dieptedoses in menselijke fantomen en voor de evaluatie van de dosis buiten de therapeutische bundel. Hierbij werd nauw samengewerkt met de afdelingen Radiobiologie en Radiotherapie van de Universiteit van Amsterdam en met het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut. Ook het onderzoek naar de levensduur van verschillende soorten targets werd voortgezet. Tegen het einde van het verslagjaar waren deze onderzoeken zo ver gevorderd dat test-bestraling van tumoren bij patiënten kon worden aangevat en de eerste bestraling van een longmetastase is inmiddels uitgevoerd. Deze bestralingen hebben ten doel een inzicht te verkrijgen in de grootte van de RBE (Relative Biological Effectiveness) van de 14 MeV neutronen voor menselijke tumoren met uiteenlopende proliferatiesnelheid. Deze gegevens zijn nodig om het toepassingsgebied van de snelle neutronen in de radiotherapie nader te definiëren.

Het programma van experimentele tumorbestralingen bij de rat werd voortgezet met de nadruk op de effecten van kleine dagelijkse doses en lage doseringssnelheden en met uitbreiding van de fractioneringsschema's met hogere doseringssnelheden en met combinaties van neutronen en röntgenbestralingen. Speciaal bij toepassing van lage doseringssnelheden bleken snelle neutronen een hoge RBE te hebben voor effecten op R-I tumoren in vergelijking met effecten op de huid van de rat.

De experimentele chemotherapie van tumoren werd zowel in vivo als met in vitro systemen voortgezet. Bepalingen van de overleving van rustende en snel prolifererende bloedvormende stamcellen na blootstelling aan chemotherapeutische stoffen werden in vivo verricht. De mate waarin de gevoeligheid van snel prolifererende cellen groter is dan die van rustende cellen gaf een maat aan voor de proliferatiesnelheid-afhankelijkheid van het effect van verschillende chemotherapeutica. Diè cytostatica, wier effect slechts weinig afhankelijk is van

de proliferatiesnelheid, doch die toch op een aantal tumorsystemen effectief blijken te zijn, zullen vermoedelijk ook op langzaam groeiende (bijvoorbeeld menselijke) tumoren werkzaam zijn. Begonnen werd met een programma om dit type stoffen te herkennen door een vergelijking van deze eigenschappen.

Een modelsysteem voor intra-arteriële infusie van chemotherapeutische stoffen bij de rat werd ontworpen. Bij de maximaal getolereerde dosis werd na intra-arteriële toediening een grotere effectiviteit van methotrexaat gevonden dan na conventionele toedieningswijzen.

Op het gebied van de immunotherapie werd een onderzoek verricht naar de invloed van de samenstelling van de microflora in de darm op de curabiliteit met röntgenbestraling van een antigene tumor bij de muis. Getracht wordt om de microbiële species, die de immunoreactie tegen de bestraalde tumorcellen stimuleren, te identificeren. Verder werd gewerkt aan de ontwikkeling van in vitro testen voor de bepaling van 'blocking' antilichamen in het serum van tumor dragende dieren, die tevens gebruikt zouden kunnen worden voor de bepaling van 'enhancing' antilichamen in het transplantatieprogramma. Op dit laatstgenoemde gebied wordt nauw samengewerkt met de afdeling Immunohaematologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Bij het leukemie-onderzoek werden de effecten van extra-corporale bestraling van het bloed, door middel van een aorta-aortashunt, bij de rat op de Shay leukemie bestudeerd met de bedoeling om de grondslag te leggen voor een onderzoek naar de praktische bruikbaarheid van lymphocyte mobilizing agents ter verbetering van de resultaten van extracorporale bestraling van het bloed bij de behandeling van leukemie. In nauwe samenwerking met de afdeling Radiobiologie van de Medische Faculteit Rotterdam werden verschillende shunt-systemen ontwikkeld en op hun waarde voor ECIB (extra-corporeal irradiation of the blood) bij de rat beproefd. Geen van deze systemen voldeed bij leukemische ratten, zodat overgegaan werd op een 'imitatie'-ECIB door middel van bestraling van een achterpoot. Hiermee zijn voorlopig bruikbare resultaten verkregen. Van het polymethacrylzuur (PMAA), tot dusverre de meest werkzame 'lymphocyte mobilizer', werd een aantal gemerkte preparaten gesynthetiseerd. Er werd een eenvoudige methode gevonden voor de synthese van dergelijke polymeren, zodat het bovendien mogelijk werd in korte tijd een aantal analogen en derivaten van het PMAA te bereiden, die thans op hun biologische eigenschappen worden onderzocht.

Met medewerkers van het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut werd een werkgroep gevormd voor de toepassing van extracorporale bestraling bij de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie. Er werd begonnen met het invoeren van labeltechnieken waarmee het 'verkeer' van leukemische cellen kan worden bestudeerd.

Deze werkzaamheden op het terrein van de tumorthherapie werden ondersteund door verschillende onderzoekingen die uitbreiding van de kennis van de tumorbiologie beogen. Daaronder valt het onderzoek over leukemievirus bij knaagdieren, dat zich voornamelijk concentreerde op een analyse van de aangrijpingspunten van het Rauscher virus. Er werden sterke aanwijzingen verkregen dat het Rauscher virus de stamcellen van het bloedvormend systeem infecteert en dat de geïnfecteerde cellen pas als ze differentiëren naar de erythropoiese, een maligne verandering ondergaan.

#### NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

Ruim veertig jaar geleden – om precies te zijn: op 15 maart 1929 – is het (Nederlands) Instituut voor Praeventieve Geneeskunde zijn werkzaamheden begonnen. De oprichters – de Leidse hoogleraren E. Gorter en J. van der Hoeve – waren tot de conclusie gekomen dat het toen gangbare wetenschappelijke onderzoek wel de curatieve mogelijkheden van de geneeskunde vergrootte, maar dat ook meer hygiënisch gerichte activiteit nodig was om het ontstaan van ziekten te voorkomen en vroegtijdige herkenning en behandeling van ziekten te bevorderen. Begrijpelijk is dat in die jaren primair de aandacht gevestigd was op de bacteriologie en het werkmilieu. Uit deze gerichtheid ontsproten onder meer afdelingen voor hygiëne en arbeidsfysiologie. In de oorlogsjaren is een afdeling Geestelijke Gezondheid ontstaan. Het Instituut stelde zich in de na-oorlogse jaren ten doel 'het verrichten van toegepast wetenschappelijk onderzoek – gericht op de reacties van de mens met betrekking tot zijn omgeving – en het uitdragen van kennis daaromtrent, zulks ter voorkoming van ziekten en ter bevordering van de gezondheid'. Voor de verwezenlijking van dat doel bleek ook diepgaand epidemiologisch onderzoek noodzakelijk.

Preventie van ziekten heeft in het huidige tijdsbestek, zowel in medisch-biologische als algemeen-maatschappelijke zin, een andere betekenis gekregen dan het in de jaren dertig had. Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde – sedert 1 januari 1966 een TNO-instelling – zag zich de laatste jaren voor de noodzaak gesteld andere wegen en methoden te zoeken om nieuw-opdoemende vraagstukken, de volksgezondheid in de ruimste zin betreffend, te bestuderen en mogelijkheden ter oplossing ervan aan te duiden. Als onderdeel van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft het Instituut immers tot doel 'door middel van wetenschappelijk onderzoek de gezondheidstoestand – opgevat in de zin van de Wereldgezondheidsorganisatie – van de bevolking te bevorderen'.

Zoeken naar nieuwe wegen vergt van alle medewerkers van een wetenschappelijk instituut diepgaande bezinning op hun wetenschappelijke activiteiten,



moeizaam aftasten ook van maatschappelijke mogelijkheden en moeilijkheden, en het formuleren van (min of meer) nieuwe doelstellingen. In de nota 'Toekomstig onderzoekbeleid' zijn directie en wetenschappelijke staf van het NIPG tot de overtuiging gekomen, dat het Instituut zich dient bezig te houden met onderzoek

- a. naar de factoren die de gezondheid van de mens in zijn totale leefmilieu beïnvloeden;
- b. naar de sociaal-medische en sociaal-psychologische aspecten van de gezondheidszorg;
- c. op het terrein van de beleidsorganen van de gezondheidszorg, zowel uitgaande van de verschillende overheden als van particuliere organen.

Uit deze gewijzigde doelstelling is een aantal actuele 'kerntema's' voortgekomen. Het NIPG zal zich de eerstkomende jaren richten op onderzoek om

1. de gezondheidstoestand van populaties vast te stellen;
2. na te gaan welke factoren bevorderend dan wel ongunstig inwerken op deze gezondheidstoestand;
3. wegen aan te geven, waardoor negatieve factoren zo goed mogelijk tegengegaan en positieve factoren bevorderd worden;
4. het werk van organisaties, werkzaam op het gebied van de gezondheidszorg te evalueren.

In een maatschappij, die zo sterk aan verandering onderhevig is als de huidige kan het gewenst zijn, na enige tijd andere kerntema's te kiezen.

Van het onderzoek, het afgelopen jaar verricht, kunnen alleen de belangrijkste facetten worden weergegeven.

Ongevallen in woningen eisen vrijwel evenveel doden als ongelukken in het verkeer en véél meer dan ongevallen in bedrijven. Dit feit is nog te weinig bekend. Dat aantal ongelukken met dodelijke afloop in woningen is de laatste jaren sterk gestegen, in verhouding sterker dan de aantallen doden in het verkeer en door bedrijfsongevallen. In 1960 werden in totaal 4214 Nederlanders slachtoffers van ongevallen met dodelijke afloop. Het verkeer eiste toen 1962 doden op, ongelukken in huis vergden 1318 doden. In 1970 was het totale aantal doden voor ongevallen gestegen tot 7591, waarvan in het verkeer 3199 en in woningen 3132. In elf jaar steeg het aantal dodelijk-gewonde verkeersslachtoffers met 1237 – dus met 63 procent – het aantal overleden slachtoffers van huisongevallen met 1814: 138 procent! De tabel op de volgende bladzijde geeft meer gedetailleerde cijfers.

Opvallend is het, dat er naar de oorzaken van verkeersongelukken al vrij veel onderzoek verricht is, dat reeds tal van maatregelen beraamd en uitgevoerd zijn om het aantal verkeersdoden te beperken. Naar de oorzaken van ongevallen-in-woningen is maar weinig onderzoek gedaan. Het NIPG is in 1971 in een van de

TOTAAL AANTAL OVERLEDENEN EN TOTAAL AANTAL ONGEVALLLEN MET DODELIJKE AFLOOP IN NEDERLAND  
IN DE JAREN 1960-1970 (GEGEVENS CBS)

Jaar	Bevolkings- grootte	Totaal aantal overledenen	Aantal ongevallen met dodelijke afloop	Slachtoffers op straat	Slachtoffers in woningen	Slachtoffers in bedrijven	Overige en onbekend
1960	11.417.254	87.825	4214	1962	1318	260	674
1961	11.556.008	88.321	4565	1977	1497	290	801
1962	11.721.416	93.969	4924	2113	1770	268	773
1963	11.889.962	95.734	4767	2035	1751	269	712
1964	12.041.970	93.437	5126	2410	1663	259	794
1965	12.212.260	98.026	5376	2414	1960	241	761
1966	12.377.194	100.516	5847	2628	2151	216	852
1967	12.535.307	99.792	6087	2834	2214	239	800
1968	12.661.095	104.989	6109	2827	2346	237	699
1969	12.798.346	107.615	7463	2991	3137	251	1084
1970	13.038.526	109.619	7591	3199	3132	212	1048

kleinere gemeenten een intensief onderzoek begonnen, dat niet alleen gericht is op het achterhalen van de oorzaken van ongevallen in huis, maar tevens beoogt een vorm van veiligheidseducatie te ontwikkelen. Zeker is dat velen zich er wél van bewust zijn dat moderne huishoudapparaten het leven kunnen veraangenamen, maar weinigen beseffen dat zij ook een ernstige bedreiging van gezondheid en leven kunnen zijn. Wetenschappelijke medewerkers van het NIPG onderhouden intensieve contacten met de bewoners van die kleine gemeente ten einde alle - maar dan ook alle - gegevens te verzamelen over ongevallen die zich in de woningen voordoen. Zij trachten zo inzicht te krijgen in de wijze(n), waarop ongelukken in huis ontstaan en voorkomen kunnen worden.

Ook op meer onvermoede wijzen worden veiligheid en welzijn van Nederlanders bedreigd. Het is onderzoekers van het NIPG gebleken, dat bij LTS-leerlingen het aantal gehoorafwijkingen twee keer zo groot is als bij hun leeftijdgenoten die andere scholen bezoeken. Het opmerkelijke feit doet zich voor, dat het aantal gehoorbeschadigingen door lawaai bij LTS-leerlingen van 2 procent bij toelating tot de school toeneemt tot 8 procent bij het verlaten ervan. De belangrijkste oorzaken van deze verontrustende situatie moet men niet zoeken bij het lawaai van machines in de school, maar bij bepaalde vormen van vrijetijds-'besteding'. Het afsteken van vuurwerk heeft vermoedelijk een groot aandeel in het ontstaan van gehoorbeschadigingen bij deze jongens.

Allen die zich met het onderwijs op lagere scholen bezighouden stuiten op een groep ogenschijnlijk normale en gezonde kinderen, die niet tot normale leerprestaties kunnen komen. Naar schatting gaat het om ongeveer 15 procent van de bevolking der lagere scholen. Het vermoeden bestaat, dat voor een deel lichte hersenbeschadigingen oorzaken zijn van die leermoeilijkheden. Medewerkers van het NIPG onderzoeken dit probleem door middel van elektro-encefalografisch onderzoek en via psychologisch en neurologisch onderzoek. Door beide methoden tracht men vroegtijdig leerstoornissen te herkennen en op hun betekenis te waarderen.

Nederland telt naar schatting 200.000 niet-werkende kostwinners. Onder hen zijn velen die niet door economische oorzaken buiten het bedrijfsleven gekomen zijn, maar doordat zij op de een of andere wijze als minder valide worden beschouwd. Er zijn (bijvoorbeeld) mensen bij, die getroffen zijn door een hartinfarct, daarvan zijn genezen maar toch niet meer in hun eigenlijke beroep tewerkgesteld kunnen worden. Ook betreft het werknemers die door de gevolgen van ongevallen niet meer opgewassen zijn tegen de eisen van hun vak. Reeds afgesloten onderzoek, door het NIPG verricht, heeft aangetoond dat voor deze mensen een oplossing van hun moeilijkheden via 'vervangende werkgelegenheid' – sociale werkplaatsen en dergelijke objecten – niet gemakkelijk bereikbaar is. De situatie betreffende werk en werkhervatting voor gehandicapten bleek slechts de top van de ijsberg te zijn. Jaarlijks vloeit namelijk – hetzij tijdelijk of definitief – een toenemend aantal werknemers via ziektewet, wet arbeidsongeschiktheid, werkloosheidswet, wet sociale werkvoorziening en dergelijke uit het normale arbeidsbestel. Wil ook ons land iets waarmaken van de 'leuze' der Wereldgezondheidsorganisatie, dat gezondheid niet alleen betekent de afwezigheid van ziekte maar 'een staat van volledig geestelijk, lichamelijk en sociaal welbevinden', dan moeten er voor die niet-werkende kostwinners 'alternatieven voor (de hun ontbrekende) arbeid' gezocht worden. Overigens doet zich ook de vraag voor of de ver-doorgevoerde specialismen in de arbeid het voor velen, met name jongeren, nog mogelijk maken om via arbeid tot werkelijke levensvervulling te komen. Hier doemt een psycho-hygiënisch probleem van enige omvang op. Een vrij grote groep NIPG-medewerkers houdt zich met deze vraagstukken intensief bezig.

Automatisering zal steeds meer het bedrijfsleven beheersen. Wat dit voor de werkende mens betekent blijkt nog voor een groot deel in nevelen gehuld te zijn. Om wat meer klaarheid te scheppen gaat een groep NIPG-medewerkers na hoe 'operators' in de chemische industrie hun dagelijkse taken ervaren. Hoewel het project nog enkele jaren van diepgaand onderzoek vergt en er dus nog geen afgeronde resultaten te melden zijn, is wel al gebleken dat de mentale belasting voor deze groep werkers in een geautomatiseerde industrie relatief hoog is; dat

de voldoening over hun arbeid zeker niet groter is dan die in andere beroepen; dat er een betere coördinatie in de arbeidsorganisatie vereist is en dat er onder die operators veel onzekerheid bestaat over hun toekomst.

Eén van de wetenschappelijke medewerkers – bijna twee jaar geleden gepromoveerd op een onderzoek naar de ‘woonomgeving als speelgelegenheid’ – richt zijn aandacht nu op de wijzen waarop mensen hun vrije tijd besteden, op speelgelegenheden voor kinderen en op de wijze waarop bewoners bij hun woonomgeving en bij de plaatselijke welzijnsorganisatie betrokken zijn. Een onderzoek naar het wonen in flatwoningen en het gedrag van kleine kinderen daarin sluit daarbij nauw aan. Het is ontwikkeld tezamen met het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO.

## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

### ALGEMEEN

Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO besloot aan de Werkgroep Experimentele Gerontologie TNO per 1 april de status van instituut te geven. Reeds in 1966 werd door het bestuur voorzien, dat, indien het basisprogramma van de Werkgroep in een aantal jaren uitgebouwd zou worden tot een evenwichtig geheel, omvattende de algemene biologische aspecten van veroudering, deze ontwikkeling bereikt zou worden. Uitbouw van het onderzoekprogramma kon worden gerealiseerd door het aantrekken van een aantal nieuwe stafleden, waaronder drie academici afkomstig van een immunologische werkgroep van een ander instituut. De wetenschappelijke staf, die in 1970 drie medewerkers omvatte, telt nu 11 academici. Door middel van uitbreiding van het tijdelijke laboratorium van het Instituut kon in de sterk uitgebreide ruimtelijke behoefte op bescheiden schaal worden voorzien. Dit was mede mogelijk dank zij de ontvangen financiële steun van het Praeventiefonds. Voor verdere uitbouw van het Instituut is realisering van nieuwbouw noodzakelijker dan ooit tevoren.

Ten gevolge van de eerder vermelde uitbreiding op immunologisch terrein ontstonden uitgebreide contacten met het Academisch Ziekenhuis te Leiden en andere klinieken in het land.

De nauwe samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO en het Primatencentrum TNO bleef ook in het afgelopen verslagjaar gehandhaafd, hetgeen mede tot uiting komt in het gezamenlijk publiceren van een jaarverslag in de Engelse taal en het naar buiten optreden onder de nieuwe benaming: REPGO-TNO (Radiobiologisch Instituut; Experimentele Gerontologie, Instituut voor; Primatencentrum; Gezondheids Organisatie; TNO).

Ook dit verslagjaar waren de werkzaamheden geconcentreerd op drie terreinen

van onderzoek: functionele en cellulaire aspecten van orgaanveroudering, relatie ouderdom en ziekten en late gevolgen van bestraling (degeneratieve afwijkingen, tumoren). Aangezien het hier grotendeels langlopende onderzoeken betreft, komen de resultaten slechts langzaam ter beschikking.

#### ORGAANVEROUDERING

Het eerste gedeelte van onderzoeken naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan functieverlies in de rattelever met het toenemen van de leeftijd werd afgesloten. De resultaten van dit onderzoek zijn neergelegd in het eerste in het Instituut bewerkte proefschrift getiteld: 'Aging changes in the rat liver; an experimental study of hepato-cellular function and morphology', waarop Drs. F. R. de Leeuw-Israël op 7 juli te Leiden promoveerde in de Faculteit der Geneeskunde. Het afnemend vermogen van de levercellen om broomsulphaleïne (BSF) te stapelen bij het stijgen van de leeftijd kan verklaard worden doordat een oude lever meer polyploïde cellen heeft dan een jonge lever en polyploïde cellen per volume-eenheid een minder groot celoppervlak hebben dan diploïde cellen, terwijl juist de celmembranen essentieel zouden zijn om BSF te stapelen. De functionele betekenis van polyploidie in leverweefsel, die zowel bij de mens als rat reeds op relatief jonge leeftijd optreedt, is nog onduidelijk. Om deze vraag te beantwoorden en tevens om na te gaan of functieverlies bij veroudering het gevolg is van verlies van functioneel intacte cellen of wel van een functioneel minderwaardig worden van cellen, werd een aanvang gemaakt met onderzoeken van geïsoleerde levercellen afkomstig van dieren van verschillende leeftijden. Aan het eind van het verslagjaar was een aantal technische moeilijkheden overwonnen, waardoor het mogelijk bleek om op reproduceerbare wijze geïsoleerde, vitale levercellen in handen te krijgen.

Het onderzoek naar de mogelijkheden, beperkingen en functionele aspecten van isologe transplantatie van nieren van oude ratten naar jonge ontvangers werd verder voortgezet. Bijzondere aandacht werd besteed aan de functionele aspecten van het transplantaat, alsmede overlevingsduur en eventuele doodsoorzaak van de ontvanger. Gevonden werd dat hoe ouder het transplantaat, hoe slechter in het algemeen de nierfunctie was na transplantatie. Te allen tijde was de functie van het transplantaat slechter dan de nierfunctie van controledieren. Tevens werd gevonden dat de overlevingskans van de jonge ontvanger afnam naarmate de nier die hij ontving ouder was. De oorzaken voor beide waarnemingen worden nog nader geanalyseerd.

Een aanvang werd gemaakt met onderzoeken op het gebied van de humorale immuniteit met betrekking tot de leeftijd. Een waarneming, die mogelijk van essentieel belang kan zijn voor de ontwikkeling van de inzichten in de levensloop

van het immuunapparaat, is de tijdelijke aanwezigheid van homogene immuunglobuline-componenten in het serum na beenmergtransplantatie bij de zogenaamde ernstige gecombineerde immuundeficiëntie. Deze homogene componenten zijn niet te onderscheiden van de paraproteïnen zoals die frequent op oudere leeftijd voorkomen. Deze waarnemingen hebben geleid tot het opstellen van een hypothese, waarbij zowel het begin als de eindfase van de immunologische levensloop wordt gekenmerkt door een tekort aan stamcellen. Het reeds eerder elders aangevangen onderzoek betreffende de synthese van immuunglobulinen werd voortgezet. Gepostuleerd werd dat het beenmerg het belangrijkste orgaan is voor de synthese van immuunglobulinen. Begonnen werd met de kwantificering van immuunglobulinen in de cel. In samenwerking met de afdeling Histochemie van het Pathologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden is het mogelijk gebleken om de aldaar ontwikkelde modelsystemen met microbollen aan te passen aan de problemen bij immuunfluorescentie. De hoop lijkt gerechtvaardigd dat hiermede een systeem ontwikkeld kan worden dat als standaard kan dienen voor de bepaling van de specificiteit en de sterkte van geconjugeerde antisera en aldus de in biologische preparaten gemeten waarden zijn uit te drukken in absolute eenheden.

#### OUDERDOM EN ZIEKTE

Het elektronenmicroscopisch onderzoek naar de progressieve nierafwijkingen in de praomys (*Mastomys*) natalensis werd verder vervolgd en uitgebreid met immuunfluorescentie-studies en nierfunctie-onderzoek. De waargenomen glomerulusafwijkingen lijken te berusten op een immuuncomplex glomerulonefritis. De pathogenese van deze afwijking is nog niet bekend. Tot op heden werd bij elektronenmicroscopisch onderzoek van normale weefsels en tumoren geen virus gevonden. Met de mogelijkheid dat de afwijking veroorzaakt wordt door afzetting van een tumorantigeen-antilichaamcomplex moet bij deze dieren, waarbij spontaan talrijke tumoren voorkomen, ernstig rekening worden gehouden. Nierafwijkingen die op dit mechanisme berusten zijn recentelijk beschreven bij patiënten lijdende aan longcarcinoom en de ziekte van Hodgkin.

Een onderzoek naar spontaan voorkomende afwijkingen (degeneratieve lesies, tumoren) bij WAG/Rij ratten werd afgesloten. Bij totaal 290 vrouwelijke dieren (11-43 maanden oud; gem. leeftijd 31 maanden) en 44 mannelijke dieren (8-31 maanden oud; gem. leeftijd 22 maanden) werden in totaal 571 tumoren gevonden. Vierhonderd negen en vijftig van deze tumoren ontstonden in endocriene klieren. De meest frequent voorkomende tumor was het chromophobe adenoom van de hypofyse, dat in 71% van alle onderzochte dieren werd gevonden.

Met behulp van elektronenmicroscopie kon aangetoond worden dat het

medullaire schildklier-carcinoom, dat in frequentie volgt op de hypofyse tumor, uitging van parafolliculaire cellen. Met deze bevinding werd de reeds lang gesuggereerde overeenkomst met het bij de mens voorkomend medullair schildklier-carcinoom bewezen. Hiermede zijn mogelijkheden tot verder experimenteel onderzoek naar het biologisch gedrag van deze bij de mens voorkomende tumor ontstaan. Van de gevonden degeneratieve afwijkingen lijkt de tot nu toe niet eerder beschreven endomyocardiale fibrose, die gelijkenis toont met soortgelijke ziektebeelden bij de mens, de moeite waard om verder te bestuderen. Bij dit onderzoek is een groter aantal afwijkingen gevonden dan tot op heden beschreven in de literatuur. De verklaring hiervoor lijkt het grote aantal onderzochte oudere dieren en de hogere leeftijd van de dieren, hetgeen mogelijk is geworden door de speciale proefdierfaciliteiten van het Instituut.

Soortgelijke onderzoekingen worden eveneens verricht bij de overige aanwezige ingeteelde rattendammen.

#### LATE GEVOLGEN VAN BESTRALING

De in nauwe samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO reeds eerder aangevangen onderzoekingen naar de late gevolgen van bestraling met verschillende soorten ioniserende straling werden voortgezet. Speciale aandacht wordt hierbij besteed aan het voorkomen van tumoren en de late stralingsschade in de long (longfibrose). Steeds meer wordt gerealiseerd dat bij de evaluatie van late effecten kennis van het verouderingsproces onontbeerlijk is. Dit komt mede tot uiting in de participatie van medewerkers in de European Late Effects Project Group (EULEP), welke werd opgericht ten einde in Europees verband gezamenlijk onderzoek te verrichten naar de late somatische effecten van ioniserende straling.

### **Werkgroepen en commissies**

#### WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

Het International Tuberculosis Surveillance Centre (ITSC), dat als speciaal samenwerkingscentrum van de Gezondheidsorganisatie TNO, de Wereldgezondheidsorganisatie, de International Union against Tuberculosis en de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV) tuberculine-onderzoek uitvoert in een twintigtal over de gehele wereld verspreide gebieden, heeft in 1971 zijn werkzaamheden naar wens kunnen ontplooiën.

Het tuberculineteam heeft in een zestal gebieden gedurende telkens een aantal weken tuberculine-onderzoek geïntroduceerd, dan wel geassisteerd bij de uitvoering ervan, dan wel geheel in eigen beheer uitgevoerd.

Zo werd in februari Marokko bezocht, waar  $\pm$  3000 scholieren werden onderzocht. De gegevens uit dit onderzoek konden worden vergeleken met een tiental jaren geleden door een team van de Wereldgezondheidsorganisatie verkregen gegevens. Hierdoor werd het mogelijk een oordeel te verkrijgen over de loop van de tuberculose-situatie in Marokko. Over  $\pm$  5 jaar zal het onderzoek worden herhaald.

Dit laatste geldt evenzeer voor het onderzoek dat het team verrichtte in mei bij scholieren in het stadsgebied van Stuttgart in de Bondsrepubliek Duitsland. Hier werden  $\pm$  2000 kinderen onderzocht. Aangezien het hier een gebied betrof waar, evenals in Nederland, de BCG-vaccinatie slechts zeer selectief wordt toegepast, kon een vergelijking gemaakt worden met Nederlandse cijfers. Hierbij bleek dat in dit speciale gebied de tuberculine-prevalentie die van de Nederlandse scholieren dicht benadert.

In oktober werd in Turkije, ten zuiden van Ankara, een 3000-tal scholieren onderzocht. Zoals verwacht werd, bleek het percentage schoolkinderen dat met tuberculine reageerde aanzienlijk hoger te liggen dan in Nederland. Dit eerste rrcs-onderzoek was mede bedoeld als basis voor een uitgebreide anti-tuberculose campagne in Turkije.

In Suriname werden in november circa 3000 kinderen onderzocht. De gegevens wijzen erop dat de besmettingsprevalentie in Suriname stationair blijft. Het Surinaamse onderzoek maakt deel uit van het jaarlijkse tuberculine-onderzoek dat daar, althans bij een deel van de schooljeugd, plaatsvindt.

Ten slotte werd in december bij een 3000-tal kinderen in Zaire (voormalig Belgisch Congo) onderzoek verricht. Over een 5-tal jaren zal ook dit onderzoek worden herhaald.

De hierboven telkens genoemde herhaling van het onderzoek na vijf jaar zal een voorlopige berekening van de injectie-incidentie mogelijk maken. Deze incidentie wordt thans als de belangrijkste parameter van het tuberculoseprobleem beschouwd.

De bij alle bovengenoemde onderzoeken verkregen gegevens worden in nauwe samenwerking met TSRU (Tuberculosis Surveillance Research Unit) bewerkt en geanalyseerd.

In samenwerking tussen de Geneeskundige Hoofdinspectie voor de Volksgezondheid, de districtsconsultatiebureaus voor tuberculosebestrijding te Assen, Emmen en Hoogeveen en de Gezondheidsorganisatie TNO werd bij leerlingen van lagere scholen in Drente in de maanden augustus en september een onderzoek verricht naar het vóórkomen van aspecifieke tuberculinegevoeligheid.

De aanleiding tot dit onderzoek vormde het feit, dat onder de veestapel in de provincie Drente veel reageerders worden gevonden op aviaire tuberculine. De veronderstelling leek gewettigd, dat ook onder de bevolking in deze provincie



dit verschijnsel zou kunnen worden aangetoond. Wanneer dit inderdaad het geval zou zijn, zouden mogelijkerwijs aanknopingspunten kunnen worden gevonden om de bron (veroorzakers) van de besmettingen, die geleid hebben tot het reageren met aviaire tuberculine, op te sporen.

In overleg met het Centraal Diergeneeskundig Instituut te Rotterdam en met de Gezondheidsdienst voor Dieren in de provincie Drente werden de gebieden (dorpen) uitgezocht, waar het tuberculine-onderzoek met de meeste kans op succes (het vaststellen van huidgevoeligheid voor aviaire tuberculine) zou kunnen worden uitgevoerd.

Van de in totaal 2998 onderzochte kinderen bleken er 35 of 1% 'vroeger' met BCG te zijn gevaccineerd.

Van de 2963 niet met BCG gevaccineerde kinderen reageerden er 5 of 0,17% met humane tuberculine (induraties > 10 mm) en 15 of 0,5% met aviaire tuberculine (induraties > 10 mm).

Ondanks het lage percentage reageerders met humane tuberculine bleek specifieke gevoeligheid hier vrijwel niet voor te komen.

Het tuberculine-onderzoek bij de recruten, dat in samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst werd uitgevoerd, vond normaal voortgang. Onderstaande tabel geeft de aantallen onderzochte recruten in de jaren 1962 tot en met 1971, terwijl tevens de percentages reacties groter dan 5 mm en groter dan 9 mm (zonder BCG-vaccinatie), in deze jaren gevonden, in deze tabel zijn opgenomen.

	Aantal recruten	'vroeger' met BCG gevaccineerd	% 'vroeger' met BCG gevaccineerd	Aantal reacties > 5 mm	% reacties > 5 mm	% reacties > 9 mm
				zonder BCG		
1962	48.168	3.044	6,3	4.920	10,9	9,0
1963	47.438	2.838	6,0	4.161	9,3	7,7
1964	40.783	2.388	5,9	3.158	8,2	6,9
1965	41.083	2.089	5,1	3.278	8,4	6,3
1966	44.846	2.388	5,3	3.141	7,4	5,5
1967	35.985	1.808	5,0	2.259	6,6	5,0
1968	44.018	2.405	5,5	2.505	6,0	4,7
1969	43.271	2.236	5,2	2.304	5,6	4,4
1970	39.905	2.143	5,4	2.177	5,7	4,3
1971	46.701	2.609	5,6	2.478	5,6	4,5

Het percentage recruten dat reageert met tuberculine blijkt zich de laatste jaren enigszins te stabiliseren.

In samenwerking met het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid, de Geneeskundige Hoofdingspectie en de Militair Geneeskundige Dienst werden zes BCG-projecten uitgevoerd bij de recruten van de Geneeskundige Troepen in Amersfoort. Het doel van het onderzoek was de nieuwe door het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven ontwikkelde gevriesdroogde batch BCG-vaccin te toetsen in de praktijk. Het onderzoek is thans beëindigd. Een afzonderlijk rapport met de resultaten zal verschijnen.

#### WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

##### ALGEMEEN

In verband met zijn benoeming tot gewoon hoogleraar in de preventieve en sociale tandheelkunde aan de Vrije Universiteit te Amsterdam heeft Dr. B. Houwink per 1 januari 1972 zijn functie van hoofd van de Werkgroep neergelegd. In zijn plaats is benoemd de tandarts Tj. Pot. Deze vervulde reeds vanaf 1 april 1971 de functie van plaatsvervangend hoofd. Prof. Houwink blijft als adviseur aan de Werkgroep verbonden.

##### WERKZAAMHEDEN

De Werkgroep was op vele manieren betrokken bij de problematiek rond de drinkwaterfluoridering. De Gezondheidsraad bracht een rapport uit over de fluoridering dat voor een belangrijk deel gebaseerd was op het onderzoek dat door de Werkgroep wordt uitgevoerd in Tiel en Culemborg (controle). Enkele grote steden (Arnhem, Nijmegen) en een aantal kleinere besloten, vooral op grond van de gegevens in het rapport, tot fluoridering over te gaan. In de proefplaats Tiel, die sinds 1953 gefluorideerd water heeft, kon worden aangetoond dat het beschermende effect op het gebit groot is. Nadelige bijwerkingen werden ook in 1971 niet waargenomen.

Het accent bij het onderzoek naar de beschermende werking van fluoride heeft – tandbederf is een jeugdziekte – tot nu toe op het effect bij kinderen gelegen. Op grond van de resultaten in Tiel is de verwachting gewettigd dat ook volwassenen duidelijk profijt hebben. Ten einde hierover gegevens te krijgen werden 17- en 18-jarigen onderzocht. Het ligt in de bedoeling bij de personen van deze groepen ook in de toekomst te blijven nagaan in welke mate tandbederf optreedt.

Het in 1970 in Tiel en Culemborg aangevangen onderzoek naar de botdichtheid bij volwassenen werd afgesloten. In samenwerking met de afdeling Endocrinologie van de Rijksuniversiteit te Leiden werden duizend vrouwen en mannen van 25

tot en met 75 jaar onderzocht. De voorlopige conclusie luidt dat de botdichtheid in Tiel niet ongunstig is beïnvloed. Of de daar in vergelijking met Culemborg waargenomen iets geringere ouderdoms-osteoporose van praktische betekenis is, zal nog moeten worden nagegaan.

Tot de meningsvorming met betrekking tot de waterfluoridering, waarvan de noodzaak door de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde en vele andere instanties bij herhaling is benadrukt, is door medewerkers van de Werkgroep bij diverse gelegenheden bijgedragen. Vele gemeentebesturen en waterleidingbedrijven vroegen om voorlichting en documentatie. Aan deze verzoeken, die veelal voordrachten op openbare bijeenkomsten inhielden, kon steeds worden voldaan.

Een aanvang werd gemaakt met een systematische controle van oppervlaktewateren op het fluoridegehalte. In het verslagjaar vormden de waarnemingen geen reden voor ongerustheid over milieu-bezwaren door fluoridering.

In Enschede adviseert de Werkgroep de Stichting Schooltandverzorging voor Enschede en Haaksbergen bij een onderzoek naar de resultaten van georganiseerde kleutertandverzorging in een gefluorideerd gebied. In het ontwikkelen en de evaluatie van de gemaakte röntgenfoto's en in de verslaggeving zal de Werkgroep een actief aandeel hebben.

Naast onderzoek inzake drinkwaterfluoridering werd ook aan andere aspecten van preventieve tandheelkunde ruime aandacht geschonken. Een aanvang werd gemaakt met een groot opgezet experiment dat tot doel heeft na te gaan of afsluiting van de kauwvlakgroeven van de kiezen met een kunststof een praktische weg is om die vlakken te beschermen tegen het optreden van tandbederf. De noodzaak daarvan kan blijken uit het feit dat bij 11-jarige kinderen van de betreffende groeven 97% is aangetast.

Het project voor Tandheelkundige Gezondheidsvoorlichting en Opvoeding, dat in samenwerking met vele andere instanties in Tiel wordt uitgevoerd, is na een lange aanloopperiode goed op gang gekomen. Het kleutercentrum kon worden gerealiseerd, een health educator en een mondhygiëniste konden worden aangesteld en de medewerking van twee tandartsen werd toegezegd. De opzet is te trachten in die stad met gefluorideerd drinkwater door optimale voorlichting een generatie kinderen tot de schoolplichtige leeftijd vrij van tandbederf te houden.

#### COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

In het afgelopen jaar werd over drie onderzoeken, welke in het kader van de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO werden verricht, in de vorm van een proefschrift gerapporteerd.

Door Dr. W. G. Zelvelder werd een methodologisch onderzoek gedaan naar de wijze waarop slaapmiddelen moeten worden geëvalueerd. Hij toonde aan, dat de subjectieve informatie door de patiënten gegeven – *mits de proefopzet* goed is – veel betrouwbaarder zijn dan algemeen werd aangenomen. Dit onderzoek vormt de grondslag om de werkelijke waarde van slaapmiddelen voor de praktijk te toetsen.

Voorts werd in samenwerking met een aantal reumacentra een onderzoek verricht naar de behandeling van reumatoïde artritis met goud. Aan dit onderzoek ligt de dissertatie van mejuffrouw Dr. E. O. Vorenkamp ten grondslag.

Mevrouw Dr. F. de Maat-Bleeker toonde in een retrospectief onderzoek aan, dat, indien desensibilisatietherapie voor patiënten lijdende aan constitutioneel eczeem van nut is, dit van beperkte omvang is. Veel belangrijker dan de ontmoedigende resultaten van de desensibilisatietherapie is, dat het mevrouw De Maat is gelukt een duidelijke beschrijving van haar patiënten met een in getallen uit te drukken methode te geven, zodat aan de hand van dit werk de therapeutische evaluatie van geneesmiddelen (en andere behandelingswijzen) nu op wetenschappelijk verantwoorde en op aan de praktijk aangepaste wijze kan worden gedaan.

Van deze drie onderzoeken wordt onderstaand een resumé gegeven.

#### *Therapeutische evaluatie van slaapmiddelen*

Omdat de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO regelmatig wordt geconfronteerd met het probleem van therapeutische evaluatie van slaapmiddelen, werd in 1961 begonnen met een onderzoek naar de therapeutische evaluatie van slaapmiddelen aan de hand van de destijds twee belangrijkste middelen: butobarbital (Soneryl) en glutethimide (Doriden). Drie doseringen van beide middelen werden vergeleken met placebo.

De middelen werden gegeven aan in diverse ziekenhuizen opgenomen patiënten (totaal 1965). Elke patiënt ontving slechts éénmaal één der middelen. Des nachts werden de patiënten periodiek geobserveerd. In de volgende morgen werden de patiënten diverse vragen gesteld over de slaap in de afgelopen nacht.

De resultaten luiden als volgt:

1. Er is een zeer nauwe correlatie tussen de bevindingen van observatie en het eigen oordeel van de patiënten betreffende de kwaliteit van hun slaap.
2. Het globale subjectieve oordeel over de slaap (antwoord op de vraag 'Hoe heeft U geslapen?') herbergt 60% van de totale subjectieve informatie, door de patiënt verschaft.
3. De punten 1. en 2. gelden voor mannen en vrouwen, ongeacht hun leeftijd; tevens voor de in het onderzoek gebruikte middelen.

Gezien het feit dat  $\pm 10\%$  van alle receptuur uitsluitend of mede slaapmiddel

betreft en dat slaapmiddelgebruik en -misbruik sterk toenemen, betekent dit onderzoek een belangrijke ontwikkeling ten behoeve van evaluatie van slaapmiddelen. Het onderzoek is de basis geworden waarop thans evaluatie van diverse nieuwere slaapmiddelen bij huisartsen kan plaatsvinden en zal gaan plaatsvinden.

De belangrijkste onderzoekers op dit gebied – zowel in binnenland als buitenland – zijn van de resultaten van het onderzoek en van de gevolgtrekkingen waartoe deze hebben geleid, op de hoogte gesteld.

### *Goudtherapie bij patiënten lijdende aan reumatoïde artritis*

In de jaren 1961 tot 1969 werd in vijf Nederlandse reumacentra een dubbelblind onderzoek verricht over de behandeling van reumatoïde artritis (R.A.) met verschillende goud doseringen.

In dit onderzoek, waarin 196 R.A.-patiënten 3 jaar en 178 van deze groep patiënten 5 jaar waren opgenomen, werd de werking van een hoge depotkuur van totaal 2500 mg aurothioglucose, welke in 21 weken met een hoge dosering – tot 2 maal per week 100 mg – werd gegeven, vergeleken met de werking van een lage depotkuur van 1000 mg, welke in injecties van 25 mg 2 maal per week werd toegediend. Daarnaast werd getracht uit te maken of doorgaan met een onderhoudsdosering goud na de depotkuur een beter therapeutisch resultaat geeft dan doorgaan met placebo-injecties. Daar het bij de opzet van het onderzoek niet verantwoord leek, patiënten eventueel jarenlang slechts placebo-injecties toe te dienen, werd de mogelijkheid opengesteld tot het geven van een herhaling van de eerste depotkuur voor dié patiënten, bij wie de klinische toestand dit nodig leek te maken. Aan het eind van het onderzoek bleken deze herhalingskuren dusdanig frequent te zijn gegeven, dat een vergelijking tussen goudonderhoud en placebo alleen voor de tweede helft van het eerste onderzoekjaar mogelijk was. De uitkomsten hiervan wezen weliswaar in de richting van een beter resultaat van goudonderhoud, evenwel zonder statistische significantie.

De resultaten in het eerste jaar toonden ten aanzien van de zes onderzochte klinische criteria een significante verbetering, welke niet verschilde voor de hoge en de lage depotkuur.

De klinische toestand na drie jaar werd vergeleken met die bij het begin en de toestand na 3, 4, 5 jaar met die na 1 jaar. Uit deze vergelijkingen kon worden vastgesteld dat de klinische verbetering die in de eerste jaren werd bereikt in de latere jaren vrijwel ongewijzigd bleef. Verschillen in goud dosering bleken hierop zonder invloed te zijn geweest. Wel waren het aantal en de ernst der bijverschijnselen tijdens de toediening van de hoge depotkuur significant groter dan tijdens de lage.

Uit de röntgenologische bevindingen werd afgeleid dat er van meet af aan een geleidelijke achteruitgang was opgetreden; verschillen in goud dosering bleken

geen invloed op de mate van röntgenologische progressie uit te oefenen.

Herhaling van goudkuur, gegeven aan die patiënten, bij wie de eerste goudkuur geen effect had of bij wie een positief effect in de loop van de tijd gevolgd werd door achteruitgang, bleek niet duidelijk gevolgd te worden door klinische verbetering.

Bij de groep patiënten, bij wie de injecties wegens bijverschijnselen werden gestaakt, bleek het therapeutisch resultaat gemiddeld goed te zijn; dit resultaat verschilde evenwel niet significant van dat der overige patiënten.

Resumerend lijkt uit dit onderzoek over de werking van verschillend hoge goud doseringen naar voren te komen, dat een eerste goudkuur met een hoge dosering vaker en meer ernstige bijverschijnselen veroorzaakt, maar – ook op de lange duur – geen beter therapeutisch resultaat geeft dan een laag gedoseerde kuur, mits deze laatste zonedig in de loop der jaren één of meer malen wordt herhaald.

#### *Inhalatie-allergie en desensibilisatie bij constitutioneel eczeem*

De betekenis van expositie aan inhalatie-allergenen voor de etiologie van constitutioneel eczeem is een omstreden onderwerp. Ook over de waarde van de behandeling door desensibilisatie zijn de meningen verdeeld. Na de oprichting in 1960 van een polikliniek voor allergische ziekten binnen de Dermatologische Universiteitskliniek te Utrecht werd begonnen met systematisch onderzoek naar het bestaan van inhalatie-allergie en behandeling door desensibilisatie bij patiënten met constitutioneel eczeem. Het aflezen en interpreteren van de intracutane tests bij deze patiënten zijn vaak bemoeilijkt door veranderingen in het reactievermogen van de huid, die zich onder meer uiten in een verminderde reactie bij intracutane tests met histamine. Een groot aantal van de onderzochte patiënten werd behandeld door desensibilisatie met extracten van huisstof en menselijke huidschilfers. Het onderzoek is opgezet met de bedoeling het resultaat van deze behandeling te evalueren.

Bij 85 patiënten, die in de polikliniek voor allergische ziekten door desensibilisatie met huisstof- en huidschilferextracten werden behandeld, werd het effect van deze behandeling op de huidverschijnselen nagegaan. De verbetering in de toestand van het eczeem bij deze patiënten werd vergeleken met de verandering in de toestand van het eczeem bij een groep van 77 controlepatiënten. Bij deze patiënten was na een eerste onderzoek in de polikliniek eveneens de indicatie tot behandeling door desensibilisatie met inhalatie-allergenen gesteld, maar was deze behandeling om diverse redenen niet geëffectueerd. Deze patiënten werden voor het na-onderzoek opgeroepen. De samenstelling van behandelde en controlegroep bleek in enkele opzichten verschillend te zijn. De gemiddelde leeftijd per patiënt was in de behandelde groep 20,8 jaar, in de controlegroep

18,7 jaar. De behandelde groep bestond verhoudingsgewijze uit meer vrouwen dan mannen, terwijl de verdeling in de controlegroep ongeveer gelijk was. Samengaan met respiratoire allergische verschijnselen kwam in beide groepen met dezelfde frequentie voor. De ernst van het constitutionele eczeem op het moment van eerste onderzoek was in de behandelde groep iets groter dan in de controlegroep. De gemiddelde duur van de observatieperiode was in beide groepen gelijk. Het tweede (na)-onderzoek gebeurde steeds minimaal één jaar na aanvang van de behandeling of minimaal één jaar na het eerste onderzoek.

Met deze methodiek van onderzoek werd een significant verschil in verbetering van het eczeem tussen behandelde en controlegroep geconstateerd. Dit bleek zowel uit vergelijking van de met punten gewaardeerde status localis bij eerste en tweede onderzoek, als uit het oordeel van de onderzoeker en dat van de patiënt zelf.

Dat de verbetering van het eczeem in de behandelde patiëntengroep een specifiek gevolg is van de toegepaste behandeling met desensibilisatie voor inhalatie-allergenen is echter door de uitkomst van dit onderzoek niet bewezen. Er is bij de controlegroep immers geen placebobehandeling toegepast. Het is daarom niet uitgesloten, dat het verschil in verbetering tussen de patiënten uit de controlegroep en de met desensibilisatie behandelde groep het gevolg is van minder intensieve algemeen medische en dermatologische begeleiding van de patiënten uit de controlegroep. Het is aannemelijk dat de gedesensibiliseerde patiënten in verband met de praktische uitvoering van de kuur regelmatig huisarts en specialist bezochten en daardoor meer medische zorg kregen dan de controlepatiënten, die voor de gebruikelijke uitwendige therapie min of meer regelmatig de specialist bezochten.

Het bewijs dat desensibilisatie een gunstig effect heeft op de huidverschijnselen van patiënten met constitutioneel eczeem kan pas geleverd worden met behulp van een prospectief dubbelblind onderzoek, waarbij gebruik wordt gemaakt van een aselekt samengestelde controlegroep, die met placebo-injecties wordt behandeld.

Met betrekking tot de andere activiteiten van de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO kan het volgende worden bericht:

Het uitgebreide onderzoek naar de betekenis van verschillende zogenaamde *eenvoudige pijnstillende middelen* vond goede voortgang. Naast paracetamol (met coffeïne) is ook glafénine een zeer bruikbaar pijnstillend middel in de tandheekunde en de operatieve orthopedie.

Bij een onderzoek, gedaan in Maastricht, kon worden aangetoond dat een voortdurende goede *behandeling met anti-coagulantia van patiënten die een coronair-infarct* hebben doorgemaakt, de prognose van deze patiënten zo gunstig maakte,

dat de mogelijk gunstige invloed van een stof, die het cholesterolgehalte van het bloed verlaagt, daarbij geheel in het niet viel.

Bij patiënten, lijdende aan longcarcinoom en waarbij de chirurg, mede aan de hand van patholoog-anatomisch microscopisch onderzoek, meende dat hij een zogenaamde radicale operatie, dat wil zeggen een operatie waarbij al het kwaadaardige weefsel verwijderd was, had verricht, werd onderzocht of hun vooruitzichten (die toch altijd nog somber zijn) verbeterd konden worden door hen onmiddellijk na de operatie continu met een zogenaamd *cytostaticum* (anti-kanker middel) te behandelen. Nauwkeurige analyse toonde aan dat dit niet het geval was.

#### ATHEROSCLEROSE-WERKGROEP TNO

##### ALGEMEEN

In de laatste 15 jaar is er in ons land een verontrustende toename van ischaemische hartziekten en het aantal mensen dat thans een hartinfarct krijgt overschrijdt jaarlijks de 50.000. Het is dus duidelijk dat er sprake is van een ernstig volksgezondheidsprobleem.

Ischaemische ziekteverschijnselen van het hart, hersenen of andere organen worden veroorzaakt door stoornissen in de bloedsomloop ten gevolge van een vernauwing van het arteriële lumen door een verdikking van de vaatwand en/of door afsluiting van het vat door een fibrine-ophoping/trombus. Het vinden van een verklaring voor deze verschijnselen is te beschouwen als de voornaamste doelstelling van de Werkgroep en is gekoppeld aan de verwachting dat een dergelijke verklaring zal leiden tot het aangeven van maatregelen die kunnen bijdragen tot het voorkomen of genezen van de vaatafwijkingen. De belangrijkste in het geding zijnde grootheden zijn de vaatwand en de samenstelling en de stromingseigenschappen van het bloed. Het aantal factoren dat deze grootheden kan beïnvloeden is zeer groot. Voor de opstelling van een studieplan is het daarom wenselijk een keuze te doen. Een keuze die voorlopig gevallen is op het gebied van de lipide- en fibrine-huishouding.

Een inventarisatie en evaluatie van op het programma voorkomende projecten tegen bovengenoemde achtergrond vroegen in het afgelopen jaar veel aandacht. Tot afsluiting van een aantal projecten werd besloten ten einde andere lopende onderzoeken met grotere intensiteit te kunnen bewerken en nieuwe activiteiten op gang te brengen.

De voortschrijdende specialisatie op de verschillende deelgebieden maakt intensieve internationale contacten noodzakelijk. Congressen komen hieraan slechts ten dele tegemoet en contacten op het werkniveau zijn onontbeerlijk. Om hieraan tegemoet te komen werd het afgelopen jaar door een aantal Europese laboratoria,



waaronder de Atherosclerose-Werkgroep TNO, een European Thrombosis Research Organisation opgericht.

In het kader van nauwe contacten met anderen die op dezelfde specialistische deelgebieden werken werd een bestaande traditie voortgezet door het organiseren van een 'Gaubius-Conferentie', dit maal over de mesenchymreactie en permeabiliteit van de vaatwand.

De in het vorige jaarverslag aangekondigde integratie van de werkzaamheden, welke plaatsvinden in het Gaubius-Instituut van de Rijksuniversiteit te Leiden (waar de Atherosclerose-Werkgroep gastvrijheid geniet), met die van de Werkgroep in een onder de Gezondheidsorganisatie TNO ressorterende eenheid zal naar verwachting worden verwacht in de loop van 1972 worden geëffectueerd. Deze eenheid zal de naam Gaubius-Instituut TNO dragen.

In verband met deze reorganisatie werd in het verslagjaar een groot aantal veranderingen ingevoerd of voorbereid op het gebied van beheer en administratie.

#### FIBRINOLYSE

Onder deze naam is een nieuw project gestart, dat behoort tot het gebied van de fibrinehuishouding. De naam duidt een complex van reacties aan dat leidt tot het in oplossing brengen van fibrine. Fibrinolyse is een door enzymen gecontroleerd proces, dat door activatoren op gang kan worden gebracht en door remmers kan worden vertraagd. De gezamenlijke factoren die het proces beheersen vormen het zogenaamde fibrinolytisch systeem.

In verband met de bestudering van het fibrinolytisch systeem werd een aantal hiervoor benodigde methodieken in het laboratorium geïntroduceerd. Voor het bepalen van fibrinolyse in het bloed werd een gestandaardiseerde methode voor het bereiden van een plasma-euglobulinefractie, waarin de fibrinolyse wordt gemeten, op optimale condities en reproduceerbaarheid getoetst. Een bepalingmethode voor plasminogeen (voorloper van het fibrinolytisch enzym plasmine) werd ingevoerd. Tevens werd vaardigheid verworven inzake de zogenaamde fibrineplaattechniek als methode om het fibrinolytisch proces te karakteriseren, wanneer een fibrinolytisch enzym lokaal op een fibrinestolsel wordt gebracht. Een gedeeltelijk geslaagde poging is gedaan om een fysisch-chemisch model op te stellen aan de hand waarvan de resultaten van de plaatmethode mathematisch kunnen worden beschreven. Deze inspanning heeft inzichten opgeleverd die van nut zullen zijn zowel bij het testen van monsters op fibrinolytische activiteit als bij het doen van fundamenteel onderzoek over proteolytische enzymen. Enkele resultaten van onderzoek over de fibrinolytische activiteit van de vaatwand (weefselactivator), die worden uitgevoerd met een histochemische methode, worden later in het verslag onder de 'vaatwand' genoemd.

## BLOEDPLAATJES

Bij het onderzoek over de bloedplaatjes werd het mechanisme van het aggregatie-proces verder bestudeerd. Aan de aantrekkelijkheid van de optische methode voor het meten van de aggregatie wordt getwijfeld in verband met een aantal problemen die inherent zijn aan de methode van onderzoek.

Bij de bestudering van de adhesiëneiging van bloedplaatjes kwam het probleem naar voren dat de dupliceerbaarheid te wensen overlaat. Bij beide methoden zijn er vele factoren die de uitkomst kunnen beïnvloeden. In verband met deze ervaringen werd besloten dit facet van het onderzoek over de plaatjes althans voorlopig niet te continueren. Wel wordt nog gewerkt aan uitwerking en analyse van het plaatjesonderzoek van het bevolkingsonderzoek in Zutphen.

## VAATWAND EN VAATSTELSEL

Begonnen is met een onderzoek over de fibrinolytische activiteit van de vaatwand met als doelstelling om het al of niet voorkomen van de weefselactivator te relateren aan het optreden van atherosclerose of andere ziekteverschijnselen. De in de literatuur vermelde fibrinolytische activiteit in de intima van venen en het ontbreken van deze activiteit in enkele grote arteriën kon worden bevestigd. In afwijking van dit normale patroon werd in een geval van ernstige levercirrhose, zoals bekend een ziekte met relatief gezonde vaten, wél fibrinolytische activiteit in de intima van grote arteriën gevonden. Metingen aan de arteria mamaria interna vertoonden geen fibrinolytische activiteit in de intima. Deze arterie, die bij de Vineberg-operatie wordt gebruikt om een betere doorbloeding van de hartspier te bewerkstelligen, werd in het onderzoek betrokken omdat er in vergelijking met andere vaten weinig atherosclerotische veranderingen in voorkomen. Het benodigde materiaal voor deze studies werd bij secties verkregen. Daarnaast werden echter ook een aantal bij biopsie verkregen vaten onderzocht. Dit onderzoek gaf aanwijzingen tot het mogelijk bestaan van een onstabiele (in de tijd) weefsel-activator. Een éénduidig beeld werd echter niet gezien en een systematische studie van het vaatstelsel zal derhalve moeten plaatsvinden. Van belang is nog om te melden dat twee venen-saphaenae van patiënten met varicosis geen fibrinolytische activiteit vertoonden, terwijl dit in normale venen altijd wordt gevonden.

Het onderzoek naar de concentratie van zure mucopolysacchariden in de arteriewand werd voortgezet. Om minder grote hoeveelheden sectiemateriaal nodig te hebben werd een micromethode geïntroduceerd. De uitkomsten met deze methode verkregen correleerden goed met de resultaten van de eerder gebruikte methode. De aorta, pulmonale arterie en de carotiden zijn onderzocht. De intima van de normale aorta en van de aorta in verschillende stadia van atherosclerose bevat ongeveer 25% meer mucopolysacchariden per gram ontvet

drooggewicht weefsel dan de media. Dit verschil wordt niet gezien bij de pulmonaal arteriën en carotiden. Een vergelijkend onderzoek naar de zure mucopolysacchariden in de thoracale aorta van jonge en oude koeien, schapen en varkens werd ter hand genomen om te proberen een inzicht te krijgen in het mogelijke effect van veroudering op de hoeveelheden zure mucopolysacchariden in de vaatwand. De uitkomsten van de analyses geven geen duidelijk antwoord op deze vraag. Wel bleek dat ook bij de onderzochte dieren evenals bij de mens de intima rijker is aan zure mucopolysacchariden dan de media. Voor zover voldoende materiaal beschikbaar was werd ook de samenstelling van de zure mucopolysacchariden bepaald.

Onderzoekingen over de permeabiliteit van de aorta werden voortgezet. Niet alleen de rol van het endotheel maar ook die van de zure mucopolysacchariden in de subendotheliale lagen werd in het onderzoek betrokken.

De elasticiteit van de aorta en de perifere weerstand van het vaatstelsel, die in het voorjaar 1970 bij deelnemers aan het Zutphense onderzoek onderzocht werden, werden in 1971 nogmaals bepaald. De in 1970 en 1971 verkregen resultaten worden nu zo mogelijk gerelateerd aan voorkomende ziekten en aan elkaar getoetst. Een groot aantal meetgegevens moest worden verwerkt om de elasticiteit van de aorta en perifere weerstand te kunnen berekenen. De tot nu toe beschikbare uitkomsten laten nog geen eindconclusie toe ten aanzien van een correlatie met het optreden van een vaatincident. Wel is gebleken dat de correlatie tussen de perifere weerstand en elasticiteit gevonden in 1970 en 1971 niet erg groot is.

#### SPIEGEL EN SAMENSTELLING VAN LIPOPROTEÏNEN IN HET BLOED

De problematiek, waarop de projecten op het terrein van de lipide-huishouding zijn gericht, kan als volgt worden ingedeeld:

1. Welke waarden van de verschillende bloedlipidenspiegels zijn normaal?
2. Hoe kunnen abnormale (verhoogde) spiegels worden getypeerd (fenomenologisch en klinisch)?
3. Welke oorzaken liggen aan de abnormale waarden ten grondslag: is er in termen van de in de bloed-'pool' aanwezige hoeveelheden sprake van een te hoge toevoer (exogeen via voedsel, endogeen ten gevolge van een te grote synthese) of ligt de oorzaak bij een te lage afvoer (hetzij weer exogeen of endogeen)?
4. Op welke wijze en hoe effectief kunnen verhoogde spiegels worden genormaliseerd?
5. Welke rol moet in het geheel van de problematiek worden toegekend aan de lipoproteïnen en in het bijzonder aan de eiwitcomponent van deze verbindingen?

Welke van deze aspecten bij de lopende nu ter sprake komende projecten in het geding zijn, zal vaak zonder meer duidelijk zijn en waar nodig worden toegelicht. Er kan hier worden volstaan met te vermelden dat in verband met punt 5 een nieuw project is begonnen. Dit initiatief ontleent zijn motivering aan het feit, dat aan de eiwitsamenstelling van de lipoproteïnen relatief zeer weinig aandacht is besteed vergeleken met die welke de lipidensamenstelling heeft gekregen.

Lipidenspiegels. Aan het bevolkingsonderzoek te Zutphen werd ook dit jaar weer medewerking verleend. Van alle deelnemers werden de cholesterolwaarden bepaald en in een aantal gevallen werden monsters verzameld voor uitgebreide lipidenanalyses. Voorts werd veel aandacht besteed aan het inhalen van de achterstand bij de analyses van in het voorgaande jaar in Zutphen verzameld materiaal.

Voor het onderzoek naar de cardiovasculaire conditie van de havenwerkers, dat door de Bedrijfsgeneeskundige Dienst van de haven van Rotterdam wordt uitgevoerd, zijn in het afgelopen jaar bijna 450 analyses verricht. In 4% van de gevallen werden pathologisch verhoogde lipidenwaarden (boven 1100 mg%) gevonden. Verhoogd cholesterol (boven 300 mg%) werd bij 27% gevonden. Opvallend was het grote aantal (18%) hoge glucosewaarden (boven 100 mg%).

Ook in Rotterdam begon het afgelopen jaar een onderzoek naar de gezondheidstoestand van ongeveer 300 bejaarden in een huisartspraktijk. Hier werd in 1% van de gevallen een totaal lipidenwaarde boven 1100 mg% gevonden, totaal cholesterol boven 300 mg% bij 19% en triglyceridenwaarde boven 150 mg% bij 8% van de deelnemers.

In samenwerking met de Geneeskundige Dienst van de Koninklijke Luchtmacht werd een onderzoek verricht met het doel eventuele veranderingen in de lipidenspiegels te relateren aan een ander voedingspatroon. Voor dit onderzoek werden van recruten bij opkomst en twee maanden later bloedmonsters genomen. Uit dit onderzoek is gebleken dat bij deze recruten met uitzondering van de dikken (geselecteerd op basis van Broca index en som der huidplooidikten) in twee maanden tijd het totaal lipide met 12 tot 16% van de uitgangswaarde toeneemt. Cholesterolspiegels waren niet significant verschillend.

Hyperlipoproteïnemie. De bestudering van patiënten met hyperlipoproteïnemie werd in samenwerking met leden van de Medische Faculteit te Leiden in de zogenaamde Lipidose-werkgroep voortgezet. De aandacht was speciaal gericht op het verdere familie-onderzoek. De diagnose hyperlipoproteïnemie wordt gesteld naar aanleiding van een aantal klinische en laboratoriumwaarnemingen. Bij het abnormale beeld zijn niet alleen de veranderingen als zodanig maar ook de variabiliteit en intensiteit van de veranderingen van belang. Om tot een beter inzicht te komen en om een duidelijke afgrenzing van de criteria voor de diagnose van hyperlipoproteïnemie te verkrijgen, werd besloten de gegevens die in dit

project verzameld werden te coderen voor computerverwerking. In dit project zijn nu 2 patiënten gezien met de zeldzaam voorkomende chylomicronemie, het zogenaamde type I van Fredrickson. De serumlipiden van deze mensen zijn voornamelijk te vinden in de chylomicronenfractie. Bestudering van de lipiden-samenstelling van de chylomicronenfractie van deze patiënten, van deze fractie bij normalen en bij de verschillende andere hyperlipoproteïnemieën werd ter hand genomen. De chylomicronen die bij het type I en IV aanwezig zijn lijken in samenstelling op de chylomicronen die na een maaltijd in het bloed van gezonden worden gezien. Bij het type II en III is er gelijkheid met de samenstelling van chylomicronen die ook na een lange periode van nuchter zijn worden gevonden.

Zoals hierboven genoemd, is een onderzoek geïnitieerd gericht op de bestudering van de eiwitten waaraan de lipiden in het bloed zijn gebonden. Een methode om het eiwitgehalte van de lipoproteïne-fractie te meten werd geïntroduceerd en op betrouwbaarheid getoetst. Een aantal andere technieken die onmisbaar zijn voor het eiwitonderzoek, zoals de bepaling van aminozuren, de isolatie van de apoproteïnen en de bepaling van de elektroforetische mobiliteit van deze apoproteïnen onder diverse fysisch-chemische omstandigheden zijn in ontwikkeling.

In samenwerking met de afdeling Cardiologie van de Medische Faculteit te Leiden werden van een groot aantal patiënten met angina pectoris spiegel en samenstelling van serumlipiden bepaald. Correlaties met het klinische beeld en met de mate van afwijkingen van het angiogram worden nu nagegaan.

Beïnvloeding van lipidenspiegels en cholesteroluitscheiding. Een proef met lecithine in de voeding, ten einde na te gaan of lecithinen na orale toediening cholesterolwaarden beïnvloeden en of de vetzuren van de sterolesters en lecithinen in het serum worden beïnvloed, is beëindigd. Invloed op de cholesterolspiegel werd niet gevonden, terwijl grote individuele verschillen (zowel stijgen als dalen) van het linolzuur in de sterolesters en in de lecithinen van het serum werden waargenomen.

Een onderzoek naar de lipidenspiegels in het bloed en naar de cholesteroluitscheiding met de faeces bij een aantal vrijwilligsters die respectievelijk op een normaal westers dieet, op een brooddieet en op een dieet met een hoog gehalte aan poly-onverzadigde vetzuren stonden, werd uitgevoerd in samenwerking met Prof. Dr. J. J. Groen en Dr. R. G. A. van Wayjen. Gedurende een half jaar hebben de proefpersonen zich nauwkeurig aan de voorgeschreven diëten gehouden. Uit het onderzoek is gebleken dat door middel van het brood- en onverzadigde vetdieet bij deze jonge vrouwen flinke dalingen in de uitgangswaarden van de cholesterolspiegels zijn te bereiken. Dit gold zowel voor drie proefpersonen die een normale cholesterolspiegel hadden als voor de vierde die een duidelijke ver-

hoogde waarde van het bloedcholesterol vertoonde. De uitscheiding van steroïden is bij alle 4 deelnemers duidelijk verhoogd zowel gedurende het brooddieet als het onverzadigde vetdieet. Bij balansberekeningen voor alle 4 deelnemers bleek dat de verhoogde uitscheiding tijdens de duur van de brooddieetperiode de daling in hoeveelheid bloedcholesterol aanzienlijk overtreft. Voor de duur van het onverzadigde vetdieet is dit bij slechts 2 deelnemers het geval, terwijl bij de andere 2 de verhoging van de uitscheiding in balans is met het bloedcholesterol of ruim de helft van deze bloedcholesteroldaling bedraagt. Hoewel de proef als zodanig is beëindigd, zijn een verdere evaluatie van de waarnemingen en de voorbereiding van een publikatie over dit onderzoek nog in volle gang.

#### WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Het landelijke longitudinale onderzoek betreffende een aantal facetten van de lichamelijke en geestelijke toestand van bejaarden met medewerking van huisartsen werd in 1971 voortgezet. Het vierde herhalingsonderzoek (vijfde onderzoekronde) kwam eind 1971 vrijwel ten einde; in de zomer ving het vijfde herhalingsonderzoek aan. Deze ronde volgt al twee jaar na de vorige, omdat de jongste bejaarden, bij het onderzoek betrokken, inmiddels reeds 81 jaar oud zijn geworden. De oudste die meedoet was eind 1971 98 jaar.

Mede dank zij de over het algemeen goede medewerking van de huisartsen, die het feitelijke onderzoek bij enkele van hun bejaarden verrichtten, en van deze bejaarden zelf, is het verlies aan personen, van wie weinig of in het geheel geen gegevens werden verkregen, thans betrekkelijk veel kleiner dan in de beginjaren van dit longitudinale project. Eind 1971 waren van de vijfde ronde over  $\pm 300$  nog in leven zijnde bejaarden ingevulde vragenformulieren ontvangen, over  $\pm 250$  overleden bejaarden de zogenaamde overlijdensformulieren; van circa 100 personen waren de vragenlijsten nog niet binnen en van  $\pm 30$  personen moeten de formulieren nog verder uitgezocht worden. In de zesde ronde worden dus in de loop van  $2\frac{1}{2}$  jaar ruim 300 vragenlijsten uitgezonden.

De statistische bewerking van de gegevens uit de 2e, 3e en 4e ronde vond over het algemeen goede voortgang. Een monografie, bevattende een groot aantal gegevens van zowel transversale als longitudinale aard, was eind 1971 in concept gereed.

Van de grote hoeveelheid gegevens kunnen hier slechts enkele worden genoemd. Ten dele betreffen deze 56 mannen en 52 vrouwen, die ten tijde van het eerste onderzoek tot de leeftijdsgroep 65 t/m 74 jaar behoorden en die in alle 4 onderzoekronden uitgebreid zijn onderzocht. Deze groepen 'langlevenden' bleken wat de criteria subjectieve en objectieve gezondheid betreft een selecte groep te

vormen. Het aantal klachten van reumatische aard, dat gerapporteerd werd in de groep der 'langlevenden', was bij beide geslachten belangrijk hoger dan de overeenkomstige aantallen in de totale populatie. Duizelingen en oedemen bleken na 11 jaar bij dubbel zoveel bejaarden voor te komen.

Een groot aantal correlaties van verscheidene variabelen werd bepaald met de 'longevity quotient'. (De Longevity Quotient kan worden voorgesteld door een breuk waarvan de teller wordt gevormd door het aantal jaren dat de proefpersoon na een bepaalde peildatum nog in leven blijft en de noemer door het aantal jaren dat, op grond van de sterftetafels van het C.B.S., op die datum nog voor hem te verwachten is. De LQ geeft dus aan in hoeverre de proefpersoon langer of korter heeft geleefd dan zijn statistische levensverwachting). De LQ was bij bejaarden met een goede subjectieve of objectieve gezondheid significant groter dan bij bejaarden met een matige of slechte gezondheid. Orthopedische afwijkingen van ernstige aard, diabetes, aandoeningen van de luchtwegen, hartaandoeningen en een reeks andere ziekten hadden een duidelijk significante negatieve invloed op de LQ. Teruggetrokkenheid en/of eenzaamheid beïnvloedden de LQ ongunstig.

Zowel transversaal als longitudinaal vindt met het ouder worden een vermindering van lichaamsgewicht en -lengte plaats. In het algemeen hadden de leeftijdsgroepen, die een kortere levensduur voor zich hadden een lager gewicht en lengte dan degenen, die nog vrij lang in leven zouden blijven. Het hemoglobinegehalte schijnt boven de 65 jaar een vrij constante waarde te behouden. Met het klimmen der jaren is er een zekere tendens tot stijgen van de systolische bloeddruk, doch vrijwel niet van de diastolische tensie.

De resultaten van de bewerking van gegevens uit het derde herhalingsonderzoek bij 55 in 1969 nog in leven zijnde mannelijke bewoners van een groot verzorgingstehuis in Amsterdam kwamen gereed. In artikelvorm zullen deze begin 1972 worden gepubliceerd. Ook bij dit onderzoek kwam weer naar voren, dat meer bejaarden, die bij het eerste onderzoek goede resultaten hadden in de geheugenproef, 'langerlevend' waren dan bejaarden die niet zulke goede resultaten hadden.

Aan het begin van de verslagperiode kwam een vrij uitvoerig verslag gereed van een onderzoek, verricht aan de hand van verslagen, statistische mededelingen en eigen berekeningen omtrent de invloed van de veroudering van de actieve bevolking in Nederland op de gezondheidstoestand en de daarmee in verband staande gezondheidszorg. Dit onderzoek vond plaats op verzoek en met financiële steun van de Raad voor Europa ten behoeve van de Tweede Bevolkingsconferentie, gehouden van 31 augustus tot 7 september 1971 te Straatsburg. Het

werd administratief ondergebracht in de Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO. Een algemene conclusie van deze studie is, dat ondanks het feit, dat talloze cijferverzamelingen ook op dit gebied zijn aangelegd, het bijzonder moeilijk is daaruit harde gegevens te halen. Wil van dit soort routinegegevens meer praktisch gebruik kunnen worden gemaakt, dan zullen zij op veel systematischer en uniformer wijze verzameld, bewerkt en geïnterpreteerd moeten worden.

Twee leden van de Werkgroep namen actief deel aan de conferentie.

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

### NIEUW ONDERZOEK

In 1971 werden door de Werkgroep geen nieuwe onderzoeken uitgevoerd, ten einde meer tijd te kunnen besteden aan de analyse van de gegevens van de verrichte onderzoeken en de rapportering. Wel werden enige voorbereidende maatregelen getroffen voor het in oktober 1972 te houden vervolgonderzoek naar CARA (chronische specifieke respiratoire aandoeningen) in Vlaardingen. (Het ligt in de bedoeling de vervolgondoeken in Vlagtwedde en Vlaardingen eens per drie jaar te herhalen). Tevens werd een plan opgesteld (waarschijnlijk te beginnen in het najaar 1972) voor een onderzoek naar de acute effecten van pieken in de luchtverontreiniging op respiratoire aandoeningen. Mochten dergelijke effecten worden gevonden, dan zal worden nagegaan of deze effecten in ernst verschillen bij personen waarbij tevoren wel en waarbij geen CARA was gediagnostiseerd. Zou dit inderdaad het geval blijken te zijn, dan is het misschien mogelijk in perioden van ernstige luchtverontreiniging de personen met de grootste risico's te kunnen aanwijzen.

Hulp werd verleend bij het opstellen van een onderzoekplan voor een epidemiologisch CARA-onderzoek in Suriname en op Curaçao. Indien deze plannen te realiseren zijn, zou hierdoor een bijdrage geleverd kunnen worden tot het verkrijgen van beter inzicht in de invloed van verschillende factoren op de prevalentie van CARA, zoals rasverschillen (constitutionele factoren), invloed van wonen in extreem slechte en vochtige huizen en sociale klasseverschillen.

### INTERNATIONALE CONTACTEN

De internationale contacten met andere groepen die zich bezighouden met epidemiologie van CARA werden versterkt. Behalve aan Suriname en Curaçao werd een bezoek gebracht aan Hongarije, waar een onderzoekteam in navolging van de Nederlandse onderzoeken in een plattelandsstreek een epidemiologisch



onderzoek verrichtte. Verschillende adviezen konden worden gegeven, onder meer betreffende een verbetering van de vergelijkbaarheid van de methodiek van het onderzoek. Er zijn contacten gelegd met een onderzoeksgroep in Polen en in Joegoslavië.

Verder heeft de Werkgroep een actief aandeel gehad in de coördinatie van een reeks van epidemiologische onderzoeken in de landen die zijn aangesloten bij de Commissie van de Europese Gemeenschappen. Ten behoeve van de projectleiders van deze onderzoeken werd meegewerkt aan een 'seminar' gehouden in Edinburgh, met als voornaamste doel de vergelijkbaarheid tussen de verschillende onderzoeken te bevorderen.

Ten slotte is door de Werkgroep een tweedaagse internationale conferentie van een aantal leden van de Societas Europaea Physiologiae Clinicae Respiratoriae (SEPCR) in Utrecht georganiseerd, tijdens welke conferentie een werkgroep voor 'Respiratory Function in Epidemiology' binnen de SEPCR werd opgericht.

#### WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

De werkzaamheden, waarover in het vorige jaarverslag werd bericht, werden voortgezet. De interface, nodig voor de directe koppeling van de 16-kanaals apparatuur voor de meting van de regionale cerebrale bloeddorstrooming aan de computer, werd gerealiseerd. Inmiddels is ook de software ten behoeve van de on-line verwerking van de data, die gegenereerd worden door deze apparatuur, gereed gekomen. Ten behoeve van de on-line registratie van het EEG is in mei een 16-kanaals 'multiplexed' analoog-digitaalomzetter beschikbaar gekomen. Medio augustus werd een digitale magneetbandeenheid geïnstalleerd. De interface voor de koppeling van de EEG registratie-apparatuur aan de PDP-15 is vrijwel voltooid. Verwacht kan worden, dat met de on-line analyse van het EEG in april 1972 begonnen kan worden.

Er is een begin gemaakt met de opleiding van de bij het onderzoek betrokken medewerkers van de Werkgroep in de beginselen van de opbouw en werking van de computer.

#### HET ONDERZOEK VAN DE REGIONALE CEREBRALE BLOEDDOORSTROMING

Het aantal onderzoeken met de 16-kanaals apparatuur werd uitgebreid tot een totaal van ruim 60 patiënten. Doordat de gegevens verkregen tijdens dit onderzoek direct ingevoerd konden worden in de PDP-15 computer, werd de bewerking van de resultaten aanzienlijk vergemakkelijkt en werd het mogelijk een aanzienlijk groter aantal gegevens te verkrijgen.

De gegevens zijn thans grotendeels uitgewerkt en samengevat. Een voorlopige mededeling over de resultaten, verkregen bij de gelijktijdige registratie van de cerebrale bloeddorstrooming en het EEG werd gedaan in de gemeenschappelijke vergadering van de Franse en de Nederlandse EEG-Verenigingen in mei 1971. De verkregen resultaten worden door de heer P. C. M. Mosmans in een publikatie neergelegd, welke hem tevens tot proefschrift zal dienen.

Voorts werd bij een tiental patiënten een oriënterend onderzoek gedaan met de zogenaamde inhalatiemethode. Technische problemen deden zich hierbij niet voor, maar de verkregen gegevens doen ernstige twijfel rijzen aan de klinische bruikbaarheid van deze methode. De exploratie zal nog iets worden uitgebreid, maar daarna zal deze methode van onderzoek waarschijnlijk niet worden voortgezet.

De meting van de stroomsnelheid van het bloed in de halsslagaderen met behulp van het Doppler-effect met ultrageluid werd bij enige patiënten en in vitro getest. De resultaten waren tot dusverre bemoedigend. Met behulp van reeds beschikbare apparatuur wordt getracht tot een bruikbare routine-opstelling te komen, zodat het mogelijk zal zijn in het eerste halfjaar 1972 een groot aantal patiënten met deze methode te onderzoeken.

Er werden contacten gelegd met de groep 'Hersenonderzoek' van het Medisch-Fysisch Instituut TNO, aangezien het van belang leek bij dierexperimenten, waarbij de invloed van halothaan-narcose op het EEG wordt onderzocht, tevens de cerebrale bloeddorstrooming te meten. In de eerste maanden van 1972, waarin het nog niet mogelijk zal zijn het onderzoek bij patiënten te hervatten, zullen derhalve met apparatuur van de Werkgroep metingen worden verricht tijdens dergelijke dierexperimenten in het Medisch-Fysisch Instituut TNO.

#### ONDERZOEK OVER DE KWANTIFICATIE VAN HET EEG

De bewerking van de experimenten van het onderzoek naar de gemiddelde responsies op stapvormige variaties in lichtintensiteit werd voltooid. Gebleken is, dat deze responsies zeer complex zijn en bovendien intra-individueel sterk variëren, indien althans de stimulatieparameters en de toestand van de proefpersoon niet rigoureuus constant worden gehouden. Toch waren er enkele conclusies mogelijk, die in overeenstemming blijken te zijn met recente publikaties. Daarnaast wordt ook een beschrijving gegeven van de verschillende factoren, die de bovengenoemde complexiteit en variabiliteit van de responsies veroorzaken. Dit verslag zal binnenkort ter discussie worden voorgelegd aan enkele deskundigen op dit gebied.

Voorts werden onderzoeken gedaan naar het voorkomen en de betekenis van enkele minder bekende verschijnselen in het EEG, zoals subklinische elektrografische aanvallen, zaagtandvormige deltagolven en reeksen thetagolven van

4/sec bij de vertex, trepanatie-activiteit in het EEG na operaties van meningeomen, de afhankelijkheid van de uitbreiding van de volgreactie bij de lichtflitsprikkeling van de leeftijd en frontale beta-activiteit. Over deze verschijnselen werd verslag uitgebracht in verschillende vergaderingen. Publikaties hierover zijn ten dele ingezonden, ten dele in bewerking.

Van de vele contacten die de Werkgroep, ook in het buitenland heeft, kunnen onder meer worden vermeld deelneming in de EEG Computer Club, waar de deelnemers zich bezighouden met de kwantificatie van het EEG, deelname aan de Internationale Conventie van de IEEE Eurocom 1971 te Lausanne, het IVE European Symposium on Epilepsy te Amsterdam en het Symposium over epilepsie in het kader van het IIIe Panamerikaanse Neurologen Congres in Sao Paulo. In de voorbereiding van deze symposia hadden leden van de Werkgroep een actief aandeel.

#### COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO (CARGO)

Een grondige bezinning op de taak van de CARGO leidde tot een rapport, waarin voorstellen voor een toekomstig beleid werden uitgestippeld voor de jaren 1972-1975. In dit rapport is rekening gehouden met behoeften aan onderzoek, die leven in de bedrijfsgeneeskundige wereld. Wat in deze wereld omgaat werd uiteengezet in een extra nummer van het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde, gevuld met bijdragen van een groot aantal leden van de CARGO en van enkele andere deskundigen. Het werd de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde aangeboden ter gelegenheid van haar vijftienvijftigjarig bestaan. Een aan deze en andere inzichten aangepaste organisatie tot uitvoering van diverse wensen is in 1972 te verwachten.

In extra nummers van hetzelfde tijdschrift werd met steun van de CARGO een verslag gegeven van een symposium over het ziekteverzuim en de rol van de bedrijfsarts hierin, alsmede een eindrapport over de standaardisatie van het onderzoek van het kleuren zien, geredigeerd door de Projectgroep Standaardisatie onderzoeksmethoden van de gezichtsfunctie.

Op het uitgebreide onderzoekgebied van de relatie tussen belastbaarheid en belasting werden onder leiding van de coördinator nieuwe metingen gedaan, die eensdeels gericht waren op een meer kritische beoordeling van tot op heden toegepaste methoden en die anderdeels tot doel hadden te komen tot meer betrouwbare advisering over de leefwijze van patiënten die hersteld waren van een hartinfarct. Voor dit laatste doel moet men uiteraard in de eerste plaats goed geïnformeerd zijn over de belastbaarheid van de patiënt (taak van de kliniek), maar minstens evenzeer over de arbeidsbelasting die na werkhervatting is te ver-

wachten (taak van de bedrijfsarts). Een voorstel tot verder onderzoek, gegrond op de ervaringen van het afgelopen jaar, is aan de cardiologische afdeling van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht gedaan.

Enige voorlopige resultaten van een epidemiologisch onderzoek uit gegevens die zijn verkregen bij de indiensttreding van jeugdige werknemers tonen aan, dat verdere bedrijfsgeneeskundige begeleiding bij een belangrijk aantal gewenst is; een eindrapport over dit onderzoek wordt verwacht in 1972.

Een onderzoek naar de schadelijkheid op de lange duur bij expositie in kleine concentraties van methylobromide is aan het einde van 1971 afgesloten.

Een onderzoek bij dergelijke exposities bij alifatische verzadigde en oververzadigde koolwaterstoffen is thans gaande in het Coronel Laboratorium voor Arbeidshygiëne in Amsterdam. Deze onderzoeken worden gedaan op initiatief van de medische dienst van de Arbeidsinspectie op grond van hun twijfel aan de validiteit van MAC-waarden ten aanzien van de schadelijkheid bij langdurige, veelal lage, doch ook vaak wisselende exposities.

Het Veiligheidsinstituut, de Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie en de Nederlandse Vereniging van Veiligheidstechnici hebben in 1970 besloten om de bij ieder van hen aanwezige kennis en mogelijkheden te bundelen voor het samenstellen, uitgeven en verkopen van landelijke, uniforme voorlichtingsbladen, onder de naam 'chemiekaarten'. Een aantal geïnteresseerde bedrijfsartsen, alsmede de medische dienst van de Arbeidsinspectie werken actief mede aan de redactie van het medische gedeelte van deze kaarten, die, zoals reeds was gebleken, in een behoefte voorzien. Door deze samenwerking wordt beoogd tegemoet te komen aan bezwaren van bedrijfsgeneeskundige zijde, die tegen het medisch gedeelte van de chemiekaart gerezen waren.

#### LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

Het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO (LEP) onderzoekt de mentale werkbelasting zowel wat betreft de mens-machine relatie als de mens-mens relatie. Onderscheid wordt gemaakt tussen belasting door informatieverwerking en emotionele belasting. Beide worden onderverdeeld in toelaatbare belasting, onderbelasting, overbelasting en optimale belasting. Psychologische, fysiologische en neurofysiologische effecten van nauwkeurig geanalyseerde mentale werkbelasting in praktijk en laboratoriumsituatie worden systematisch nagegaan.

Het onderzoek heeft uiteindelijk tot doel: vormgeving van taken, taakhulpmiddelen en taakomgeving zowel materieel als procedureel en organisatorisch ten opzichte van optimale mentale werkbelasting als criterium.

Het onderzoek in de praktijk betreft:

- a. het ontwikkelen van speciale op de mentale werkbelasting gerichte taak-analysemethoden;
- b. validatie en development van in de laboratoriumsituatie ontwikkelde meet-methoden.

Ad a. werd onderzoek verricht bij de luchtverkeersleiding op Schiphol en bij Ford; ad b. werd onderzoek verricht in de vluchtsimulator bij KLM en Rijksluchtvaartschool, terwijl tevens onderzoek werd verricht bij parachutespringers.

In het verslagjaar werd een onderzoek gestart naar de mentale belasting van straaljagerpiloten en caissières in levensmiddelenzaken en supermarkets.

Op Schiphol werd een tijdstudie verricht aan de hand van een stroomdiagram betreffende de verkeersleiderstaak ten einde de bottlenecks in de taakuitvoering van de verkeersleider op te sporen volgens een tijden-analysemethode zoals deze in samenwerking met de Technische Hogeschool te Delft werd ontwikkeld. Het bleek mogelijk langs deze weg een aantal aspecten te onderscheiden die speciaal belastend zijn.

Tevens werden interviews gehouden betreffende (bijna) kritische incidenten om inzicht te krijgen in de omstandigheden, die in het huidige systeem kunnen leiden tot falen of risicogedrag en de oplossingsmogelijkheden die de verkeersleider ten dienste staan. Ook langs deze weg kwam een aantal kritische aspecten naar voren.

Ten slotte werd een onderzoek gedaan naar de interindividuele variabiliteit in de wijze waarop het luchtverkeer wordt geregeld onder verschillende externe omstandigheden. Hieruit werd afgeleid dat bij het huidige verkeersleidingsstelsel bepaalde situaties een grote vrijheid van keuze van te volgen strategie toelaten, terwijl deze in andere situaties veel geringer is. Minder vrijheid vereist meer planning vooraf. Grotere vrijheid kan bij vermoeidheid of grote drukte ook negatief werken. Deze aanwijzingen zijn van belang voor de nieuw te ontwerpen systemen van luchtverkeersleiding waarin deze vrijheid veelal aanzienlijk kan veranderen.

Bij Ford verrichtte het LEP een deelonderzoek in het kader van een meer algemeen onderzoek aangaande problemen rond de bezetting van bepaalde arbeidsplaatsen. Nagegaan werd in hoeverre de geringe arbeidssatisfactie in de grofslijperij gelegen kon zijn in de fysische werkomstandigheden en de structuur van de taak zelf. De tijdenanalyse, zoals deze voor Schiphol werd ontwikkeld, werd ook hier met vrucht toegepast. Tevens werden correlaties berekend tussen fysische milieu-parameters en taaktijden. Geconcludeerd werd dat het mogelijk is om aan de hand van de correlaties tussen taaktijden aanwijzingen te vinden en

conclusies te trekken omtrent de opbouw van de taak, de kritische taakelementen en de strategie van het uitvoeren van de taak.

Bij onderzoek in de vluchtsimulator bleken fysiologische maten significant te differentiëren tussen gepostuleerde niveaus van cockpit-werkbelasting. Gevonden werd dat de ademfrequentie de meest gevoelige maat is, vervolgens de sinus-aritmie en ten slotte de hartfrequentie.

Ten einde te evalueren of er verschil in fysiologische reacties is bij angst en cognitieve belasting werd in aansluiting op het bovengenoemde onderzoek een toetsingsonderzoek bij parachutisten verricht. Voorspeld werd dat bij angst de hartfrequentie een gevoeliger maat zou zijn dan de sinus-aritmie. Het onderzoek leidde tot de conclusie dat hartfrequentie en sinus-aritmie significant differentieerden tussen gepostuleerde angst-niveaus, met hartfrequentie als gevoeligste maat; de ademfrequentie differentieerde niet systematisch.

Eenzelfde onderzoek werd aangevat met betrekking tot de emotionele en cognitieve stress bij duikers.

In een laboratoriumsituatie werd de methode van de gedoseerde afleiding ontwikkeld. Een in frequentie toenemende afleidingstaak moet zonder fouten door de proefpersoon worden verricht tegelijkertijd met een te bestuderen taak. De uitvoering van de laatste wordt daardoor in toenemende mate bemoeilijkt. Met deze methode wordt nagegaan welke aspecten van de taakuitvoering meer en welke minder stress-gevoelig zijn. Deze methode werd door het LEP in de praktijk onder meer toegepast om vlieginstrumenten te vergelijken. Ook wordt zij, naast vragenlijsten die door het LEP werden ontwikkeld, toegepast om de zwakke punten in de taak van de caissière na te gaan.

In een pilot-study, opgezet in een samenwerking met de Koninklijke Nederlandse Luchtmacht, is – in het kader van de dienstplicht van een van de medewerkers – de invloed van vliegen in de straaljager op het cardiovasculaire systeem nagegaan. Hiervoor werden een aantal programma's geschreven voor het meten van R-R-intervallen met het PDP-8 systeem en enkele programma's voor het berekenen van verschillende variabelen hieruit. Het onderzoek was in twee fasen verdeeld. In fase I, de registratie in een T-33 simulator, was geen duidelijke invloed aantoonbaar op de hartfrequentie en de variabiliteit van de hartslag. In fase II, waarin de registraties gebeurden in een T-33, bleken belangrijke perioden welke het hart beïnvloedden te zijn: de start, G-krachten, aerobatics, en in veel mindere mate de landing.

Het huidige onderzoek in het laboratorium betreft het ontwikkelen van speciale op het probleem van de mentale belasting afgestemde onderzoeksmethoden en het opstellen van normen betreffende toelaatbare belasting. Onder onderzoeksmethoden wordt in de eerste plaats het ontwikkelen van meetprocedures verstaan. Deze moeten enerzijds een beter inzicht verschaffen in het fenomeen van de mentale belasting. Anderzijds zullen zij gebruikt moeten worden ter beproefing van vormgevingen aan taak, taakhulpmiddelen en taakomgeving zoals in de doelstelling van het LEP is geformuleerd. Tevens zullen zij worden gebruikt bij het vaststellen van optimale arbeid-rust schema's.

Het huidige programma behelst: het ontwikkelen van cardiovasculaire en respiratoire reacties op systematisch gedoseerde uitwendige taakbelasting als meetlat voor de mentale belasting; het formaliseren van de mentale activiteit die besturen en regelen van taakgedrag inhoudt; het verkrijgen van een beter inzicht in hetgeen er aan het fenomeen mentale belasting in cerebro ten grondslag ligt en in hetgeen *gereduceerd* mentaal arbeidsvermogen inhoudt voor het taakgedrag.

In het kader van de ontwikkeling van cardiovasculaire en respiratoire reacties werd veel voorbereidend werk verricht om langdurige registraties die verwerkt zullen worden met geavanceerde analysetechnieken mogelijk te maken. Deze zullen worden gebruikt in het onderzoek aangaande de optimale arbeid-rust verhouding.

Een mobiel data-acquisitie-systeem (DAS) werd aangeschaft, opgebouwd en getest. Dit systeem legt de gegevens zodanig vast (digitaal op magneetband), dat ze op efficiënte wijze door een computer verwerkt kunnen worden.

Er werd een aanvang gemaakt met het opzetten van een onderzoek aangaande de mens als regelaar van een instabiel systeem met en zonder gedoseerde afleiding. Aandacht wordt geschonken aan de speciale mentale belasting die het besturen van hulpmiddelen (zoals prothesen) door gehandicapten met zich meebrengt. Door het wegvallen van de normale terugkoppeling wordt namelijk de routinevorming belemmerd.

Om te komen tot een cybernetische of systeemanalytische interpretatie van de sinus-aritmie werd een aanvang gemaakt met een literatuurstudie aangaande een nadere mathematische beschrijving van de sinus-aritmie in relatie tot andere fysiologische grootheden, zoals ademhaling, bloeddruk en temperatuurregeling van de mens.

Omdat in een oriënterend onderzoek naar voren is gekomen dat de evoked potential geregistreerd aan het occipitale deel van de schedel door taakbelasting wordt beïnvloed, zowel in zijn amplitude als in latentie-tijden, werd op grond hiervan een onderzoekschema opgezet om deze invloed van taakbelasting nader te evalueren.

#### OVERIGE ACTIVITEITEN

Op instigatie van het LEP werd in samenwerking met een aantal buitenlandse deskundigen een researchstichting opgericht onder de naam 'Stress in Air Traffic Control Research Association' (SATCRA). Deze stichting wil alle onderzoekers, die zich bezighouden met het stressprobleem in Air Traffic Control Systemen tezamenbrengen, ten einde uitwisseling van gegevens, standaardisatie van onderzoeksmethoden en specialisering van deelgebieden te bevorderen. Een eerste symposium vond plaats in Darmstadt. De bijdragen zullen in extenso als een speciaal nummer van het tijdschrift 'Ergonomics' verschijnen.

De FIVAMEBA (Fysiologische Variabelen Mentale Belasting)-groep, welke ook op instigatie van het LEP is opgericht, kwam tot concrete afspraken betreffende het vergelijken en ijken van de in de verschillende laboratoria gebruikte apparatuur, waarmee tevoren onderling overeengekomen gestandaardiseerde scoringen gerealiseerd werden.

#### WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

In een drietal nummers van het Nederlands Tandartsenblad zijn de resultaten gepubliceerd van de keuring van respectievelijk legeringen van amalgaam, tandheelkundig kwik en de cementen zinkfosfaat- en silicaatcement. Met name wordt aandacht besteed aan de wetenschappelijke achtergrond van de eigenlijke keuringswerkzaamheden en wel in het informatieve gedeelte, dat een inleiding vormt tot de eigenlijke lijst van gekeurde materialen.

De keuringen worden namelijk verricht door evaluatie ten opzichte van de negen FDI-specificaties welke als Draft-ISO-Recommendations in omloop zijn en welke - zolang er nog geen NNI-normen zijn vastgesteld - ook in Nederland worden erkend. Deze 'recommendations' zijn als voorlopige specialisaties te beschouwen; in ISO-verband wordt met kracht gestreefd naar verbetering en completering van de bestaande, zowel als het in omloop brengen van nieuwe 'recommendations'. In dit kader heeft het hoofd van de Werkgroep onder meer als voorzitter zitting in een internationale 'task group', welke tot taak heeft de huidige specificatie voor alginaten (hydrocolloïdale afdrukmaterialen) te herzien.

In de publikaties is ernaar gestreefd de tandarts inzicht te geven in de inhoud der specificaties, alsmede in de wijze waarop bepaalde daarin neergelegde eisen dienen te worden geïnterpreteerd, zodat hij de betekenis van de uitspraak volgens welke een bepaald produkt wel of niet aan de gestelde eisen voldoet, kan begrijpen.

Als voorbeelden zijn te noemen:



- De ten aanzien van silicaatcement in de specificatie gestelde eis omtrent de opaciteit (gesteld om te voorkomen dat de silicaatcementvulling te veel zal afsteken tegen het natuurlijk tandweefsel) en de methode, welke de specificatie aangeeft om de opaciteit te bepalen.
- De ten aanzien van legeringen van amalgaam gestelde eis omtrent de dimensionele verandering tijdens het verharden.
- De betekenis van het voldoen aan in de specificaties neergelegde eisen met betrekking tot de gebruiksaanwijzing, volgens welke de tandarts in staat moet worden gesteld bij de verwerking van het produkt die techniek toe te passen, welke leidt tot een optimaal resultaat.

Bij de keuring wordt dan ook speciaal aandacht besteed aan de juistheid en de volledigheid van de gebruiksaanwijzing.

Tevens zijn in voormelde artikelen waar nodig aanwijzingen verstrekt welke in verband met bepaalde in de specificatie neergelegde eisen voor de practicus van belang zijn.

Als voorbeelden kunnen worden genoemd:

- De noodzaak, dat het produkt steeds voorzien is van het partijnummer waarin de maand en het jaar van de fabricage zijn vermeld; de verschillende partijen zullen namelijk altijd onderling iets verschillen en de materialen zijn doorgaans vatbaar voor veroudering.
- De voor silicaat- en zinkfosfaatcementen geldende eis, dat de vloeistof met een overmaat van 20% (berekend op de hoeveelheid poeder) moet worden geleverd. De bedoeling van deze – op het eerste gezicht overtrokken lijkende – eis is om te voorkomen, dat de laatste 20% vloeistof gebruikt wordt omdat deze of water uit de omgeving kan hebben aangetrokken of deze aan de omgeving kan hebben afgestaan (afhankelijk van de vochtigheidsgraad van de lucht) waardoor de optimale kwaliteit van het te vervaardigen cement niet verkregen wordt. De Werkgroep adviseert dan ook, nooit het laatste restje uit de vloeistofflacon te gebruiken, alsmede om flacons (ook met betrekking tot het poeder) na gebruik zo snel mogelijk te sluiten.
- De nadruk, welke in de publikatie met betrekking tot kwik wordt gelegd op de wijze, waarop de tandarts zuiver kwik, ook tijdens het gebruik (dosering) zuiver kan houden. Gewezen wordt daarbij op de noodzaak bij het bereiden van – immers voor de helft uit kwik bestaande – amalgaamvullingen zuiver kwik te gebruiken.

De activiteiten van de Werkgroep hebben er reeds toe geleid, dat een Amerikaanse fabrikant het belang is gaan inzien van het aanbrenge van het batchnummer op het door hem geproduceerde en in Nederland op de markt gebrachte amalgaamprodukt en hij tot medewerking bereid is gevonden. Voorts heeft het onderzoek

inzake de keuring van tandheelkundig kwik onder meer tot resultaat gehad, dat een drietal firma's het belang onderschrijft van de controle op de kwaliteit (zuiverheid) van het door hen in Nederland op de markt gebrachte kwik en bereid is hieraan mede te werken.

Het onderzoek inzake de keuring van alginaten is thans gaande; van de veertien fabrikanten, wier produkten voor keuring in aanmerking komen, hebben er reeds zeven in positieve zin gereageerd op de uitnodiging de keuringsovereenkomst ter zake met de Gezondheidsorganisatie TNO af te sluiten. Met de overige fabrikanten is het overleg nog gaande.

In het algemeen valt te constateren, dat de keuring van tandheelkundige materialen in Nederland uit de aard der zaak nog in een ontwikkelingsfase verkeert en ten aanzien van één der belangrijkste aspecten, te weten het winnen van het vertrouwen van de fabrikanten, de activiteiten van de Gezondheidsorganisatie TNO een gestadig toenemend effect blijken te sorteren. Een en ander laat zich niet slechts illustreren door hetgeen hierboven werd vermeld naar aanleiding van de keuringen, doch ook door de omstandigheid, dat bepaalde fabrikanten – wetende, dat hun produkt niet voldoet aan de betreffende eisen – zich zijn gaan toeleggen op het verbeteren hiervan. Dit blijkt uit de vragen welke van de zijde van die fabrikanten tot de Werkgroep worden gericht.

Aan de hand van de in het kader van de samenwerkingsovereenkomst tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde ontwikkelde activiteiten is thans de keuring van tandheelkundige materialen in Nederland in zoverre geëffectueerd, dat het vertrouwen gerechtvaardigd lijkt, dat deze keuring over enkele jaren zal kunnen uitgroeien tot een instituut, dat een functionele bijdrage zal kunnen leveren tot het algemene streven de tandheelkundige verzorging in Nederland op een optimaal niveau te brengen.

Tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde is in principe overeenstemming bereikt de samenwerkingsovereenkomst, die oorspronkelijk was aangegaan voor een periode, eindigend op 15 september 1971, te verlengen tot 1 januari 1974. Inmiddels zal moeten worden bezien op welke wijze na uiteindelijke expiratie van de samenwerkingsovereenkomst – wanneer alle bestaande te hanteren specificaties zullen zijn geëvalueerd en het stadium van research als zodanig zal kunnen worden geacht te zijn afgesloten – aan de keuring van tandheelkundige materialen in Nederland definitief gestalte zal moeten worden gegeven.

## WERKGROEP PSYCHOHYGIËNE TNO I.O.

Het bestuur heeft in principe zijn goedkeuring gehecht aan het instellen van een Werkgroep Psychohygiëne TNO. Het voormalig Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid is zeer geporteerd voor onderzoek op het gebied van de psychohygiëne en heeft zich bereid verklaard om voor 90% in de kosten van het onderzoek bij te dragen.

Op grond van een door de Studiecommissie Psychohygiëne TNO opgesteld globaal werkplan wordt met Prof. Dr. R. Giel, die ook bij de voorbereidingen betrokken is geweest, nader overleg gepleegd over de mogelijkheden van uitvoering van bepaalde projecten, alsmede over de plaats waar de werkgroep gehuisvest kan worden. De Studiecommissie is inmiddels opgeheven; ingesteld is een commissie van toezicht en advies, die verder bij de ontwikkeling en uitvoering van de werkplannen betrokken zal worden.

Eén van de in het kader van de voormalige Projectgroep Psychohygiëne TNO geëntameerde onderzoekingen, het zelfmoordproject onder leiding van Prof. Dr. N. Speijer en Prof. Dr. C. S. Kruijt, vond goede voortgang en nadert thans zijn voltooiing. Dit wordt ook grotendeels door genoemd ministerie gefinancierd.

## Projectgroepen

### PROJECTGROEP EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

De onderzoekingen van de Projectgroep Epilepsie-onderzoek TNO ressorteren onder de Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO (CLEO), welke – zoals op bladzijde 5 van dit verslag reeds is vermeld – in 1971 werd ingesteld. Zij worden deels uitgevoerd in het Instituut voor Epilepsiebestrijding te Heemstede.

Op alle onderdelen van het programma van de Projectgroep is op de ingeslagen weg voortgegaan, al werd niet overal gelijke tred gehouden. De enquêteformulieren betreffende het epileptiforme beeld, welke enquête onder de peilstations van het Nederlands Huisartsen Instituut zal lopen, zijn thans opgesteld en worden zeer binnenkort gedrukt. Dank zij medewerking van het Praeventiefonds zal naast deze enquêtering van de 52 over Nederland verspreide peilstations bovendien een bepaalde regio intensiever bewerkt worden, waarbij naast gebruikmaking van hetzelfde enquêteformulier tevens een mondelinge enquête plaats zal vinden, waarbij vooral aandacht besteed zal worden aan de sociale aspecten van het epilepsie-probleem.

Naast het eigen onderzoek naar psychologische aspecten van de epilepsie zijn ook enkele doctoraalscripties begeleid, waarbij het experimentele onderzoek in

het Instituut voor Epilepsiebestrijding te Heemstede plaatsvond. De theorie van Pavlov omtrent het sterke en zwakke zenuwstelsel werd in beschouwing genomen en wanneer een organische stoornis met paroxysmale exacerbaties zoals bij epilepsie aanwezig is, werd getracht daarbij na te gaan in hoeverre effecten optreden welke in overeenstemming zijn met de op de Pavlov'se theorie gebaseerde hypothesen.

Onderzocht werd voorts in hoeverre het regelmatig optreden van insulden en het continu gebruik van anti-epileptica de mogelijkheden van behaviour therapy voor diep oligofrenen ongunstig beïnvloedt. Uit ervaring bleek dat de epilepsie geen hinderpaal vormde voor deze vorm van therapie. Aan de hand van de psychologische karakteristieken, welke blijkens de tot nog toe verrichte onderzoeken typerend zijn voor de in het Instituut voor Epilepsiebestrijding opgenomen patiënten, is getracht een vragenlijst te construeren waardoor een betere observatie van het gedrag mogelijk zou moeten worden gemaakt. Deze vragenlijst moet door de observator worden ingevuld en heeft de opzet fluctuaties in gedrag door verandering in medicatie of regulering van de epilepsie te kwantificeren.

De screening van patiëntjes met alle vormen van epilepsie op het voorkomen van amino-acidurieën werd voortgezet.

Als voorlopige conclusie uit de bestudering van de ethosuximidetherapie kwam naar voren dat een spiegel beneden 10 µg/ml weinig zinvol is, dat echter eerst boven de 70 µg/ml uitgesproken verbanden met het therapeutisch effect bestaan. Op grond van deze gegevens lijkt het nuttig de dosering bij kinderen op 3 × daags 250 mg te brengen en bij volwassenen eventueel te verhogen tot 7 × daags 250 mg. De invloed van een 7-tal anti-epileptica en van amfetamine en coffeïne op de bloedspiegel van ethosuximide werd onderzocht. De voorlopige conclusie moest daarbij luiden dat van al deze middelen alleen fenytoïne een spiegelverlagende werking schijnt te hebben.

Onderzocht werd de correlatie tussen de bloedspiegel van het carbamazepine en een aantal klinische en psychologische variabelen. Met behulp van Probit analyse werd een voorspelling gedaan over de frequentie van het voorkomen der verschillende onderzochte bijverschijnselen bij serumspiegels van carbamazepine tussen 1,5-10 µg/ml.

Een in het Instituut ontworpen techniek voor de bepaling van bloedspiegels van anti-epileptica werd enerzijds verfijnd door toepassing van de methode van Weldon, waarbij mierenzuur aan het dragergas wordt toegevoegd, anderzijds is de methode uitgebreid met een bepalingsmogelijkheid voor dipropylacetaat, welke vermoedelijk, afgezien van dit anti-epilepticum, ook van toepassing zou kunnen zijn voor andere laagmoleculaire vetzuren.

Het onderzoek naar metaboliëten van carbamazepine heeft slechts trage voort-

gang. Er wordt thans nagegaan in hoeverre het gebruik maken van proefdieren hierbij van nut kan zijn. In de eerste plaats is daarbij gebruik gemaakt van een beagle. Hierbij viel echter op dat het catabolisme van carbamazepine bij dit dier bijzonder snel plaatsvindt. Het blijft derhalve de vraag of eventuele metabolieten die hierbij zullen kunnen worden aangetoond ook bij de mens voorkomen.

Een onderzoek naar de anti-epileptische werkzaamheid van cyheptamide, dat wederom in samenwerking met de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO plaatsvindt, is nog niet afgerond.

Begonnen is met een onderzoek naar de invloed van lichamelijke arbeid op het optreden van epileptische aanvallen. In drie fasen, namelijk de rustfase, de arbeidsfase en de herstelfase wordt het elektro-encefalogram opgetekend, terwijl tegelijkertijd bloedmonsters worden genomen voor bepaling van pH, zuurstofgehalte en koolzuurgehalte. Bovendien is in bepaalde gevallen de spiegel van de anti-epileptica in deze verschillende fasen bepaald. Wat de paroxysmale activiteit in het elektro-encefalogram betreft, is er een significant meer voorkomen van paroxysmale activiteit in de herstelfase, vergeleken met de rustfase. Tussen rustfase en arbeidsfase is het verschil niet significant.

De bestudering van de epileptogene werking van penicilline werd voortgezet. Hierbij werd gebruik gemaakt van de geëxideerde prepiriforme cortex van de cavia. Het penicilline-effect bleek niet te berusten op het vervangen van het natriumchloride door natriumpenicillinaat. Evenmin bleek dit effect veroorzaakt door een mogelijke 'chelating' van calcium-ionen. Het penicilline-effect bleek bijzonder moeilijk te onderdrukken door toediening van anti-epileptica, waarbij echter dient te worden aangetekend dat oplosbaarheidsproblemen hierbij een rol gespeeld kunnen hebben. Met lichtmicroscopie werd naar een eventuele celbeschadiging ten gevolge van penicilline gezocht. Deze kon echter niet worden aangetoond. Dit onderzoek zal nog verder moeten worden uitgebreid.

#### PROJECTGROEP PSYCHOHYGIËNE TNO

De activiteiten van de Projectgroep zijn geïntegreerd in de Werkgroep Psychohygiëne TNO i.o. Verwezen zij naar bladzijde 74 van dit verslag.

#### PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

Voor het histocompatibiliteitsonderzoek moeten grote aantallen bepalingen worden verricht: bij een familie-onderzoek in verband met een overwogen beenmerg- of niertransplantatie zullen gemiddeld 2000 of meer aflezingen worden

verricht. Automatisering inclusief automatische registrering is hiervoor zeer belangrijk. Nu de fluorescentie cytotoxiciteitstest met succes is gemodificeerd lijkt hiertoe de weg inderdaad te zijn geopend. Hiermee zou na de succesvolle automatisering van de verwerking der resultaten van de microcytotoxiciteitstest deze immunologische techniek althans voor het meest arbeidsintensieve gedeelte geautomatiseerd zijn.

Ook de erythrocyten-agglutinatie techniek is geautomatiseerd met behulp van de auto-analyser apparatuur. Hier ligt de winst voornamelijk in de toegenomen gevoeligheid. Mr. R. Douglas (Auckland, Nieuw-Zeeland) standaardiseerde de methode en maakte een directe vergelijkbaarheid met de H-2 serologie en immunogenetica mogelijk. Door de grote gevoeligheid van deze methodiek is het mogelijk een onderzoek naar circulerende, mogelijk 'enhancing' antilichamen bij allotransplantatie van rattenieren in samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO te verrichten.

In tegenstelling tot hetgeen algemeen werd aangenomen zijn niet alle humane histocompatibiliteitsreagentia in gelyofiliseerde vorm stabiel. Dit nu is vanzelfsprekend mede afhankelijk van de methodiek. Een systematisch onderzoek naar de houdbaarheid van deze reagentia in de wijze waarop deze kan worden verlengd, werd daarom aangevangen. Om de distributie van de belangrijkste histocompatibiliteits-(HL-A)-antigenen in verschillende bevolkingsgroepen te onderzoeken werden Israëli's, Bushmen, Xhosa's, Hottentotten en Aymara's onderzocht.

Een Laboratorium voor Cellulaire Immunologie werd opgericht en de MLC-test werd in routine genomen.

Parallel en in samenwerking met de Rotterdamse groep werd een nieuw protocol ontwikkeld voor het herkennen van transplantatie-antigenen in niet ingeteelde diersoorten zoals de hond en het konijn.

Een nieuw aspect van deze benaderingswijze is dat familieleden, die voor het betreffende histocompatibiliteits-antigeen slechts verschillen voor de informatie gelokaliseerd op één chromosoom, met elkaar worden geïmmuniseerd. Door dit immunisatieprocédé consequent over enige generaties door te voeren, kan men in zeer korte tijd (gemiddeld ééntiende van de tijd benodigd met het oorspronkelijke protocol) reagentia krijgen die met een grote mate van nauwkeurigheid de transplantatie-antigenen in de kolonie herkennen.

De Micro Complement Fixatie Techniek, ontwikkeld door D'Amato, vormde de basis voor een zogenaamde internationale techniek en werd met succes gebruikt in de 5e Histocompatibiliteits Workshop.

Een nieuwe procedure bij het zoeken naar mono specifieke reagentia werd in het afgelopen jaar ontwikkeld. In deze procedure wordt het serum van de moeder tegen cellen van het kind ingezet. Dit gebeurt direct na de bevalling. Indien deze 'kruisproef' positief is, wordt bij de moeder wat meer serum gewonnen (plasmaferese) ter verder onderzoek.

## PROJECTGROEP ONDERZOEK PRAEDIABETES TNO

De pilot-study inzake het al dan niet synchroon optreden van diabetische micro-angiopathie met afnemende insulinereserve kon tegen de verwachtingen in nog niet in 1971 worden afgesloten.

Het aantal personen met prediabetes, dat aan de strenge criteria voldoet om in het onderzoek te worden betrokken, bleek uiteindelijk betrekkelijk beperkt te zijn. Voor de aanvankelijke moeilijkheid een goede controlegroep te vinden, kon een oplossing worden gevonden.

De verwachting is, dat de waarnemingen bij praediabetici en bij de controlegroep per 1 april 1972 kunnen worden afgesloten. Na coördinatie en bewerking van de gegevens uit de klinieken in Leiden en Groningen hoopt de Projectgroep zo mogelijk medio juni, doch uiterlijk in augustus te kunnen komen tot een samenvattend overzicht, waaruit aanwijzingen voor verder onderzoek kunnen worden geput.

## PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

Per 1 januari 1971 is de Projectgroep Asbestexpositie TNO haar werkzaamheden begonnen. Het werkplan, dat werd voorbereid door de eind 1968 door het bestuur ingestelde Studiecommissie, bevat een aantal projecten, over de ontwikkeling waarvan het volgende kan worden meegedeeld:

*Het epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen het voorkomen van mesothelioom en blootstelling aan asbest* heeft ten doel via een externe anamnese van mesothelioomslachtoffers een inzicht te verkrijgen in de relatie met asbest, zowel in kwalitatieve als kwantitatieve zin. Besloten werd eerst een pilot-study te ondernemen, gezien de te verwachten moeilijkheden en het tijdrovende element van een dergelijk onderzoek. De pilot study vindt plaats in de regio Rotterdam. Via de behandelend specialist en huisarts wordt getracht bij de nabestaanden van de betrokken patiënten antwoord te verkrijgen op de vraag waar en wanneer de expositie aan asbest plaatsvond. Een aantal facetten en verwickelingen omtrent het antwoord op de vraagstelling wordt momenteel bestudeerd.

*Het onderzoek naar het voorkomen van asbest in de buitenlucht* is erop gericht meer inzicht te verkrijgen in de asbestconcentratieniveaus, waaraan de bevolking in sterk uiteenlopende gebieden in Nederland blootstaat. Dit onderzoek, dat in samenwerking met het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO geschiedt, ondervindt enige vertraging, omdat bleek, dat het maken van betrouwbare preparaten voor elektronenmicroscopisch onderzoek op grote moeilijkheden stuit. Gezocht wordt naar een methodiek om de grote foutenmarge te verlagen.

Over de *ontwikkeling van een apparaat voor het verkennen en tellen van vezels in de lucht* is contact opgenomen met de Technische Hogeschool te Delft.

Voorts verdienen de volgende activiteiten vermelding:

Door de Studiecommissie (die inmiddels is omgezet in een Begeleidingscommissie voor het onderzoek) was reeds begonnen met het opzetten van een documentatiesysteem omtrent asbest en gezondheid in de ruimste zin des woords. Deze documentatie wordt zoveel mogelijk up-to-date gehouden.

De registratie van in Nederland gevonden mesotheliomen is een activiteit, waarmede eveneens reeds in 1969 is gestart. Momenteel zijn totaal 132 gevallen bekend. Hoewel deze registratie bepaald niet volledig is, bleek reeds snel het grote nut hiervan. Recent werd door een drietal patholoog-anatomen een mesothelioomcommissie gevormd, ten einde in twijfelgevallen zich te beraden over de vaak moeilijk te stellen diagnose mesotheliom.

Op verzoek van de Directeur-Generaal van de Arbeid werd door de voormalige Studiecommissie een concept-brochure samengesteld over het werken met asbest. De definitieve versie van de brochure werd in april door de Arbeidsinspectie uitgegeven als Publikatieblad.

Van de vele contacten met het buitenland moge met name worden genoemd het contact met het Pneumoconiosis Research Laboratory in Penarth (Wales), waar een aantal longpreparaten van Nederlandse mesotheliomgevallen elektronenmicroscopisch is onderzocht. In alle preparaten werd asbest aangetoond, waarbij ook de soort asbest kon worden vastgesteld. Helaas bleken echter ook controle-preparaten asbest te bevatten. De fout in dit onderzoek is uiteraard een bron van grondige studie; het is bij voorbeeld niet ondenkbaar, dat bepaalde fixeervloeistoffen worden gefiltreerd met behulp van asbest. Het aantal toepassingen van asbest stelt telkens weer voor verrassingen!



## GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

### Individuele onderzoeken

#### AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN

##### ONDERZOEK BIJ JEUGDIGE PERSONEN, LIJDENDE AAN RECIDIVERENDE INFECTIES VAN DE BOVENSTE LUCHTWEGEN

Dr. J. W. Stoop, die in de jaren 1963 tot en met 1970 subsidie genoot voor het hierboven vermelde onderzoek, legde zijn bevindingen samenvattend als volgt neer:

Een groot aantal jonge kinderen lijdt aan recidiverende infecties van de bovenste luchtwegen. Deze geven vaak tot ernstig ziek zijn aanleiding. Bij een belangrijk deel van hen liggen hieraan niet ten grondslag een slechte voedingstoestand of slechte sociale omstandigheden, noch anatomische variaties. Er bestaat bij deze kinderen een duidelijk te kort schieten in de infectie-afweer. Op grond van de aard van de ziekteverwekkers en het klinische beeld werd het in eerste instantie waarschijnlijk geacht, dat het hier een onvoldoend werkende immunologische afweer betreft.

Een oriënterend onderzoek naar de aard van het immunologisch reactievermogen bij een groep van deze kinderen toonde aan, dat een vrij groot aantal van hen, vergeleken met een representatieve controlegroep, significant minder specifieke antistoffen produceerde ten opzichte van de ziekmakende micro-organismen. Ook was er bij hen een afwijking zichtbaar in het immuunglobulinepatroon van het serum. De cellulaire immunologische reactie bij hen was, voor zover onderzocht, normaal.

Er werd dus een duidelijke aanwijzing gevonden voor een stoornis in de humorale immuunrespons.

Een nauwkeuriger evaluatie van de gevonden afwijkingen maakte het nodig de normaalwaarden vast te stellen van de serumgehalten der verschillende immuunglobuline klassen in relatie tot leeftijd, geslacht en jaargetijde. Verder was het nodig het onderzoek dat aan serum was verricht te completeren door onderzoek van immuunglobulinen en antistoffen aanwezig in extern secreet.

Vervolgens moest worden nagegaan in welke klasse en in welk type immunoglobuline de specifieke antistoffen ten opzichte van met name *Haemophilus influenzae* en pneumococci waren gelokaliseerd. Ten slotte was het nodig, in verband met de gepostuleerde samenhang tussen cellulaire en humorale immunrespons, te onderzoeken hoe de cellulaire immunrespons was ten opzichte van verschillende antigenen van beide genoemde bacteriesoorten.

Wat de normaalwaarden van immunoglobulinen betreft, deze werden bestudeerd aan serum van 150 jongens en 150 meisjes, in leeftijd variërend van 4 tot 13 jaar, waarbij elke jaargroep bestond uit 15 jongens en 15 meisjes. Er bleek een duidelijk verband te bestaan tussen geslacht en leeftijd enerzijds en immunoglobulinegehalte van het serum anderzijds.

In extern secreet (neussecreet, parotisspeeksel, colostrum) bleek het immunoglobuline A kwantitatief het belangrijkste immunoglobuline te zijn. Structureel verschilt het van serum IgA. Onder bepaalde omstandigheden lijkt het mogelijk dat IgM de rol van IgA in extern secreet overneemt.

Grote moeilijkheden brengt met zich mee het bepalen van groep- en typespecifieke antistoffen ten opzichte van *H. influenzae* en pneumococci, vooral wanneer men wil weten in welke immunoglobuline-klasse deze zijn gelokaliseerd. Toch is het belangrijk dit te weten wanneer het gaat om patiënten met een verhoogde vatbaarheid voor respiratoire infecties, veroorzaakt door deze beide pathogene micro-organismen. Daardoor kan men immers informatie verkrijgen over het vermogen tot synthese van IgA-, IgM- en IgG-antistoffen, over het type antistof, dat bij antigenestimulatie door deze antigenen door normale individuen wordt gevormd, over de relatie tussen het gelokaliseerd zijn van antistof in een bepaalde immunoglobulineklasse en de aanwezigheid van deze antistof in serum en vooral extern secreet. Men bedenke hierbij dat de afweer in eerste linie aan het lichaamsoppervlak, met name aan de lumenzijde van de mucosa der luchtwegen plaatsvindt.

Met behulp van een immunofluorescentietechniek en gebruik van monospecifieke antisera is het thans mogelijk op de boven geformuleerde vragen antwoord te geven.

De samenhang tussen cellulaire en humorale reactie in de immunrespons ten opzichte van *H. influenzae* en pneumococci is thans nog onderwerp van studie.

#### ONDERZOEK NAAR ATTITUDEVERANDERING BIJ CO-ASSISTENTEN GEDURENDE HUN STAGE PSYCHIATRIE

In de jaren 1966 tot en met 1969 werd Dr. J. H. Oosters door het toekennen van een subsidie in staat gesteld dit onderzoek te verrichten. De bevindingen zijn neergelegd in zijn in 1971 verschenen dissertatie 'Attitudeverandering bij co-

assistenten psychiatrie. Onderzoek naar attitudeverandering bij co-assistenten gedurende hun stage psychiatrie'.

Een resumé van het onderzoek volgt hieronder.

Het begeleiden van co-assistenten tijdens hun stage psychiatrie deed een aantal vragen rijzen over het doel en het effect van onderwijs. Wat *wil* men de stagiaires meegeven, wat *komt* er in feite bij hen *over*, hoe kan men dat *meten*? De meest moderne examenteknik, het laten invullen van 'multiple choice' vragen, meet slechts kennis; supervisie tijdens de stage geeft een indruk over vaardigheid, maar als men ook nog een attitude wil meegeven – dat wil men in de psychiatrische opleiding – moet men zoeken naar een methode om attitudeverandering te meten. Dit onderzoek is er in de eerste plaats op gericht geweest aan te tonen dat dit mogelijk is.

Eerst werd een 'schone' waardevrije methode geprobeerd: het begrip attitude, zoals in de psychiatrie gewenst, werd met opzet niet scherp omschreven. In het vooronderzoek moesten de stagiaires aan het begin en aan het einde van hun co-assistentenschap psychiatrie ruim 300 vragen (items) op een vijf-punt schaal (van geheel eens naar geheel oneens) beoordelen. De *verandering* in beoordeling tussen vóór en na werd als basis voor verder onderzoek gebruikt. Deze veranderingsscores werden met een factoranalyse bewerkt in de hoop, dat zo een aantal gebieden van duidelijke attitudeverandering naar voren zou komen en dat het begrip psychiatrische attitude verhelderd zou worden. De hoogst geladen items in die gebieden zouden tezamen het meetinstrument moeten vormen. Inderdaad leverde de factoranalyse negen benoembare veranderingengebieden op. Technische onvolkomenheden maakten het echter onmogelijk dit spoor te vervolgen. Het lukte dus niet veranderingen te meten in de zin van: door het co-assistentenschap werd de angst minder, nam de tolerantie toe, werden gevoelens van onmacht gemakkelijker verdragen enz.

De vraagstelling werd toen vereenvoudigd tot: zijn de veranderingen in attitude, die worden waargenomen 'gewenst' of 'ongewenst' en komen bij de co-assistenten psychiatrie meer gewenste veranderingen voor dan bij een parallelgroep van bijvoorbeeld co-assistenten interne geneeskunde? Het onderzoek ging verder met 40 van de 60 items, die de hoogste lading hadden en die voldeden aan de door een groep deskundigen opgestelde criteria. De veranderingsscores van de onderzoeksgroep van 80 co-assistenten psychiatrie werden vergeleken met die van de parallelgroep van 80 co-assistenten interne geneeskunde. Er bleek een significant verschil (chi kwadraat 8.2495; de  $df = 2$  en  $P$  kleiner dan 0.025), hoewel de betekenis van dit verschil werd verkleind doordat slechts een vijfde van het aantal itembeoordelingen voor en na de stage veranderd was. De onderzoeksgroep veranderde meer in gewenste richting dan de parallelgroep en de parallelgroep meer

in ongewenste richting dan de onderzoeksgroep. De verschillen bleken te berusten op beoordelingen van veel personen over veel items.

Als zes weken stage in een psychiatrische kliniek een meetbare verandering in attitude oplevert, lijkt het waarschijnlijk, dat meer vluchtige veranderingen van attitude ten gevolge van beïnvloeding te meten zijn. Misschien zou met de nu beschikbare technieken veel van wat sedert lang op gezag van zogenaamde persoonlijke ervaring van deskundigen, of op gezag van de algemene opinie voor waar wordt aangenomen, of wat slechts lijkt te kunnen worden bewezen of weerlegd op grond van de methode van 'trial and error', eigenlijk wel onderzocht kunnen worden. Bijvoorbeeld de beste opvoedings- en onderwijsmethode, het effect van stress in een drukke stad op het emotionele evenwicht, van de stress van het gevaar van het moderne verkeer, het effect van autoritaire en anti-autoritaire opvoeding. Hier zou een groot en belangrijk onderzoekterrein braak kunnen liggen.

#### ONDERZOEK NAAR DE WAARDE VAN DE THERMOGRAFIE VOOR HET MASSA-ONDERZOEK TER VROEGTIJDIGE OPSPORING VAN BORSTKANKER

Sinds in 1956 de eerste publikatie van de hand van Lawson (Canada) verscheen over de waarde van huidtemperatuurmeting ter diagnostisering van borstkanker zagen vele mededelingen het licht, die voor het overgrote deel als te rooskleurig moesten worden beoordeeld, vooral ook door het ontbreken van voldoende kritiek op het eigen onderzoek, maar voor een ander kleiner deel als zéér negatief ten aanzien van de mogelijkheden van de thermografie.

Het begin van het onderzoek, dat door Dr. N. J. M. Aarts werd verricht, werd dan ook gekenmerkt door een nauwkeurige literatuurstudie en het formuleren van normale warmtepatronen en criteria voor de beoordeling van het verkregen warmtebeeld der mammae.

Het systematiseren van het eigen 'normale' materiaal werd sterk vereenvoudigd door de voortreffelijke publikatie van Jones (Londen) en enkele jaren later van Gros en medewerkers (Straatsburg). Het eigen beperktere materiaal bleek zeer grote overeenkomst te vertonen in diverse warmtepatronen met dat van Jones en derhalve werd diens groepsindeling overgenomen met toestemming van de auteur.

Wel was de groep van Dr. Aarts als een der eerste in de wereldliteratuur in staat een aantal criteria op te stellen betreffende het beoordelen op pathologie in het warmtebeeld, welke werkelijk bleken te voldoen. Hierover werd enige malen bericht, met name tijdens het Tweede Europese Congres voor Radiologie te Amsterdam in 1971, tijdens de jaarlijkse wetenschappelijke bijeenkomst van The American Thermographic Society te Atlantic City, N.J. in juni 1971 en ten slotte

door bemiddeling van Siemens A.G. te Erlangen in het tijdschrift 'Elektromedica' (1971/5). Tevoren werd reeds enige malen – zij het niet in de vorm van een officiële mededeling – over deze criteria gesproken op internationale bijeenkomsten, bijvoorbeeld in maart 1971 te Brussel en in mei 1971 te Baden bij Wenen. Ook tijdens voordrachten op verschillende plaatsen in Nederland werd de nadruk gelegd op het belang van beoordelingscriteria voor zowel de bruikbaarheid van de thermografie als de beoordeling van de betrouwbaarheid.

Alvorens de methode te testen op de bruikbaarheid voor massa-onderzoek bleek een onderzoek naar de betrouwbaarheid en met name naar het 'fout-negatieve percentage' noodzakelijk. Op grond van het onderzoek verricht bij vrouwen, die zich met al of niet reële klachten op de chirurgische polikliniek meldden, werd aan de hand van verdere onderzoeken een confronteren van de thermografie met de mammografie en het histologisch onderzoek mogelijk. Het percentage 'missers' met het thermografisch onderzoek bleek aanvaardbaar laag te zijn en in het onderzochte materiaal te liggen bij de rond 3,5%.

Hierna werd een vrijwilligersgroep van 100 vrouwen-zonder-klachten boven de leeftijd van 35 jaar onder het vrouwelijk personeel van het ziekenhuis in de gelegenheid gesteld zich halfjaarlijks te laten onderzoeken. Uitgelegd werd, dat dit gedurende minstens 2 à 3 jaar herhaald zou moeten worden. In een tijdsbestek van vier maanden werden 100 vrouwen thermografisch onderzocht.

Voor de tweede ronde – dus 6 maanden na het eerste onderzoek – werd door slechts 25% van de oorspronkelijke vrouwen gereageerd, deels doordat de betrokkene was vertrokken, deels doordat verdere interesse was verdwenen.

Deze voorbereidende studie voor een 'echt' massa-onderzoek dient dus door tē groot verloop als mislukt te worden beschouwd.

Inmiddels was er echter een Werkgroep Mammacarcinoom in de regio Tilburg tot stand gekomen rond het Radio-Therapeutisch Instituut en daarin werd de idee van een poging tot massa-onderzoek ter vroegtijdige opsporing van borstkanker ondergebracht. Het laat zich aanzien, zeker ook als de eerste gegevens van een aan de gang zijnd massa-onderzoek in Gävle (Zweden) ter beschikking komen en dus een wat beter inzicht verschaffen, dat een programma, gericht op een actieve opsporing met gebruikmaking van de thermografie, van de grond zal komen. Te meer is deze verwachting gerechtvaardigd, daar de interesse van een epidemioloog hiervoor werd gewekt.

Op grond van het verrichte onderzoek mag worden geconcludeerd, dat de thermografie:

1. een waardevolle bijdrage levert tot de diagnostiek van het mamma-carcinoom;
2. een voldoende betrouwbare methode is om als geïntegreerde onderzoeksmethode een plaats te vinden in het samenwerkingsverband van de kankertherapie;

3. een zeer eenvoudige en niet de patiënten belastende methode is, die zich
4. naar het zich laat aanzien ten zeerste leent voor het gebruik voor massa-onderzoek in een actief en gericht opsporingsprogramma.
5. Op langere termijn valt te verwachten, dat steeds betere beoordelingscriteria opgesteld zullen kunnen worden.

#### ONDERZOEK FAGOTYPERING COAGULASE-NEGATIEVE STAFYLOCOCEN

In het jaar 1970 werd aan Prof. Dr. K. C. Winkler een subsidie toegekend voor bovenvermeld onderzoek. De resultaten zijn in enkele publikaties neergelegd. Samenvattend wordt uit het onderzoek het volgende geconcludeerd:

Coagulase-negatieve stafylococci (CNS) veroorzaken soms sepsis en endocarditis, vooral als vreemde lichamen aanwezig zijn (pudens drain etc.). Dergelijke stammen behoren meestal tot biotype 1 (uit de 5 bekende biotypen). Met behulp van 18 fagen kunnen CNS van biotype 1 worden gefagotypeerd (reeds gepubliceerd). In de verslagperiode werden enige grondslagen gelegd voor epidemiologisch onderzoek. De populatie van CNS in de neus en op de huid bij de mens varieert sterker dan bij *Staphylococcus aureus*.

De 18 fagen tegen biotype 1 adsorberen niet aan stammen van biotype 3 en 5 en vormen een serologische groep. De fagen tegen biotype 3 en 5 adsorberen niet aan biotype 1 en vormen een tweede serologische groep. Alle fagen hebben juist als CNS zelf een cytosine-guanosine-gehalte in het DNA (desoxyribonucleïne-zuur) van  $\pm 33\%$ .

De CNS van biotype 1 zijn te verdelen in 3 groepen waarvan de faagpatronen grotendeels bepaald worden door afbraak van het faag DNA in ongevoelige stammen (3 restrictie- en modificatiesystemen). Twee artikelen zullen worden gepubliceerd in de *Journal of General Microbiology*.

#### ONDERZOEK INZAKE OPTIMALISATIE VAN EEN KUNSTNIER

Met het onderzoek naar de technische aspecten van kunstnieren in Nederland is nog slechts een begin gemaakt. Elders en met name in de Verenigde Staten en in mindere mate ook in Groot-Brittannië en West-Duitsland wordt reeds jarenlang intensief dergelijk onderzoek verricht. Een zeer groot aantal publikaties is hiervan het gevolg, die slechts gedeeltelijk in tijdschriften welke door medici worden gelezen, terechtkomen. Dit bemoeilijkt in niet geringe mate de contacten met de medicus als aanbrenner en beoordelaar van de doelstellingen van eventueel te verrichten onderzoek.

Voor een onderzoek, dat onder supervisie van Prof. Dr. Ir. N. W. F. Kossen is verricht door de heer J. M. Kooijman, zijn de volgende twee problemen uitgekozen:

- Een verantwoorde vergelijking maken van de veel gebruikte kunstnier-typen om tot een keuze van het meest geslaagde ontwerp te komen. Dit onderdeel van het werk zou vooral de medici van dienst moeten zijn.
- Een onderzoek naar de invloed van niet-newtonse eigenschappen van bloed, pulserende bloedstroming en plaatselijke hoogteverschillen langs het bloedkanaal op de stofoverdrachtstheorieën, die werden ontwikkeld voor sterk geïdealiseerde kunstnier-modellen. Dit onderdeel van het onderzoek zou een aantal vraagpunten op fysisch-technologisch gebied moeten beantwoorden. De resultaten zijn verwerkt tot een vorm die als uitgangspunt kan dienen voor een ontwerp van een kunstnier, waarbij door optimalisatie van stroming en stofoverdracht een meer rationele hemodialysebehandeling mogelijk zal worden.

Bovenstaande beschouwing is ontleend aan de samenvatting van het proefschrift van de heer Kooijman, waaruit over de uitvoering en conclusies van het onderzoek nog het volgende wordt overgenomen.

Uitgaande van de momenteel veel gebruikte platen en spiraalvormige kunstnietypen en gebruik makend van literatuurgegevens, die waar nodig werden aangevuld of gecontroleerd met eigen metingen, werden vergelijkende waarden gegeven van de stofoverdrachtsgrootheden, drukval-karakteristieken en volumina van de kunstnieren. De hoeveelheden bloed, die na spoeling met een zoutoplossing in de kunstnier achterblijven, werden bepaald uit de verblijfsduur-karakteristieken, die voor elke kunstnier werden gemeten. Binnen het raamwerk van de fysiologische eisen, die voor de verschillende grootheden slechts een beperkte variatie toestaan, kon het meest geschikte kunstnietype worden geselecteerd.

De stofoverdrachtstheorie werd uitgewerkt voor drie geïdealiseerde kunstnier-modellen met bloed-compartimenten bestaande uit respectievelijk een evenwijdige platen-kanaal, een rechthoekig kanaal of een kanaal met ronde doorsnede (de zogenaamde capillaire kunstnier).

De uitgewerkte stofoverdrachtstheorie is toegepast op enkele veel gebruikte platen en spiraalvormige kunstnieren. Het blijkt dan dat de invloed van de niet-newtonse eigenschappen van het bloed kan worden verwaarloosd bij deze kunstnieren. Het effect zal echter van meer belang worden bij de sterk verkleinde kunstnieren, die momenteel in diverse laboratoria worden ontwikkeld en beproefd.

De invloed van de hoogteverschillen in het bloedcompartiment van deze kunstnieren op de stofoverdrachts-efficiëntie is geschat. Voor de platen kunstnieren blijkt dat deze variaties, veroorzaakt door een niet geheel verantwoorde mechanische constructie van de kunstnier, de oorzaak kunnen zijn van de wisselende stofoverdracht, die veel wordt gevonden bij herhaald gebruik van deze kunstnieren.

Bij de spiraalvormige kunstnieren blijkt de experimenteel bepaalde stofover-

drachtsweerstand aanzienlijk lager te zijn dan de berekende. Dit is een gevolg van het plastic gaas dat als membraanondersteuning wordt gebruikt, maar dat ook een plaatselijk vervormen van het bloedcompartiment en daardoor niet-laminaire stromingscondities veroorzaakt, waardoor de stofoverdracht wordt verbeterd.

Ten slotte kan worden geconcludeerd, dat de wisselende condities, die in alle onderzochte kunstnieren werden gevonden, een diepgaander studie van de stofoverdrachtstheorie overbodig maakt.

#### ONTWIKKELING VAN EEN DRAAGBARE KUNSTNIER, MET NAME TEN AANZIEN VAN DE MEMBRANEN

Hemodialyse heeft het mogelijk gemaakt lijdens aan nierinsufficiëntie op een doelmatige manier te behandelen. De grote behoefte aan kunstnieren en de hoge kosten verbonden aan het hemodialyseproces maken het echter noodzakelijk onderzoek te blijven verrichten om de apparatuur te optimaliseren, te vereenvoudigen en eventueel andere methoden te ontwikkelen, met als uiteindelijk doel het realiseren van een draagbare kunstnier, waarmee het bloed continu gezuiverd kan worden. Hierdoor zou ook een groot gedeelte worden weggenomen van de maatschappelijke bezwaren, verbonden aan een behandeling met een kunstnier zoals deze nu geschiedt. De patiënt dient nu immers twee- of driemaal per week gedurende een aantal uren behandeld te worden, meestal in een dialysecentrum.

De kunstnier, gebaseerd op hemodialyse, vereist steeds grote hoeveelheden dialysevloeistof met een uitgebreid controlesysteem. Het is niet te verwachten, dat op basis van dit proces een draagbare kunstnier ontwikkeld kan worden. Getracht moet worden een meer continu proces te vinden, hetgeen mogelijk zou zijn indien de afvalprodukten van de stofwisseling uit het dialysaat verwijderd kunnen worden en de dialysevloeistof daardoor weer voor gebruik geschikt is. Nog beter zou het zijn indien een proces ontwikkeld wordt waarbij de dialysevloeistof geheel kan worden weggelaten. Hierbij moet worden gedacht aan een proces, dat analoog verloopt aan de zuivering in de natuurlijke nier.

In geïdealiseerde vorm kan dit proces als volgt worden beschreven: Het bloed wordt bij lage druk gefiltreerd door een poreus membraan, analoog aan wat in de natuurlijke nier in de glomeruli geschiedt. Water en laagmoleculaire stoffen, zoals ureum, creatinine en urinezuur, maar ook suikers en aminozuren worden met een grote snelheid gefiltreerd. In een tweede stap wordt het filtraat gescheiden in voor het lichaam nuttige stoffen en afvalstoffen. Deze tweede stap is analoog aan de selectieve resorptie die in de natuurlijke nier in de tubuli plaatsvindt. De eerste stap, aan te duiden als hemodiafiltratie, sluit nauw aan bij het bestaande hemodialyseproces. Een grote verscheidenheid van membranen kan



voor deze hemodiafiltratie gebruikt worden, bij voorbeeld cellulosemembranen, cellulose-acetaatmembranen of polyelectrolytmembranen.

Het onderzoek, dat in het Laboratorium voor Chemische Technologie van de Technische Hogeschool te Delft onder leiding van Prof. Dr. Ir. P. M. Heertjes wordt verricht door Ir. P. J. Th. M. A. Remmen, richt zich vooral op de tweede stap van het zuiveringsproces, de selectieve resorptie van voor het lichaam nuttige stoffen. Ten einde dit onderzoek te kunnen starten werd een aanloop-subsidie gegeven door de Gezondheidsorganisatie TNO.

Het filtraat, dat gevormd wordt bij hemodiafiltratie, is een waterige oplossing van stoffen tot een molecuulgewicht van ongeveer 5000. Dit filtraat kan verder gescheiden worden met behulp van dialyse of ultrafiltratie. Centraal in het onderzoek staat de ontwikkeling van membranen met een grote selectiviteit.

#### a. Membranen voor dialyse.

Het transport door membranen wordt bepaald door twee factoren, het moleculaire volume van de te transporteren stof en het vermogen van de stof interactie te vertonen met het membraan. Het tot nu toe in kunstnieren gebruikte membraan, cellofaan, vertoont bijna uitsluitend zeefwerking en laat alle stoffen met een molecuulgewicht beneden 5000 door, waarbij stoffen met een gelijk molecuulgewicht met een ongeveer gelijke snelheid het membraan kunnen passeren. Getracht moet worden voor het lichaam schadelijke stoffen selectief tegen te houden of door te laten. Dit is mogelijk door membranen te ontwikkelen, die een zeer verschillende verdelingscoëfficiënt hebben voor de nuttige en de schadelijke stoffen. De verdelingscoëfficiënt wordt bepaald door de verschillen in polariteit tussen het membraan en de te transporteren stof.

Om na te gaan hoe de verdelingscoëfficiënt tussen de opgeloste stof en het membraan beïnvloed wordt door de membraansamenstelling, worden derivaten van cellulose gemaakt. De verdelingscoëfficiënt tussen water en het cellulose-derivaat wordt bepaald voor de diverse in bloed opgeloste stoffen.

#### b. Membranen voor ultrafiltratie.

Het stoftransport door membranen kan aanmerkelijk versneld worden door als drijvende kracht niet alleen een concentratieverschil, maar ook een drukverschil te gebruiken. Het wordt dan wel moeilijker om stoffen met een ongeveer gelijk moleculair volume te scheiden. Eén van de voornaamste stoffen, die naar het bloed geresorbeerd moeten worden, is water. In de literatuur worden membranen beschreven, die laagmoleculaire stoffen tegenhouden en water doorlaten, bij voorbeeld de asymmetrische cellulose-acetaatmembranen, gebruikt voor het ontzouten van zeewater.

Onderzocht wordt of deze membranen, eventueel gemodificeerd, gebruikt kunnen worden voor de resorptie van water en andere stoffen in een kunstnier.

Hiertoe worden de flux en de retenties gemeten met methoden die algemeen toegepast worden voor het bestuderen van omgekeerde osmose.

Het onderzoek verkeert nog in een beginstadium. Het ligt in de bedoeling de resultaten te zijner tijd te publiceren in de vorm van een dissertatie.

#### ORIËNTEREND SOMATOMETRISCH EN DENSITOMETRISCH ONDERZOEK

Van maart 1967 tot en met februari 1970 is in Kampen (Ov.) een oriënterend somatometrisch en densitometrisch onderzoek verricht (codenaam meka-onderzoek) bij vrouwen en mannen van 30-69 jaar.

Het somatometrische deel had ten doel een indruk te krijgen van veranderingen in somatometrische variabelen bij het ouder worden. Het verloop van deze veranderingen zou een indicatie moeten geven, hoeveel waarnemingen per leeftijdsgroep van tien jaren per variabele nodig zouden zijn om met een voldoende grote kans op betrouwbare uitkomsten het verband tussen deze variabelen en het lichaamsgewicht te kunnen nagaan. Vervolgens zouden gewichtstabellen kunnen worden ontworpen, waarin het voor een willekeurig individu 'normale' gewicht zou kunnen worden voorspeld aan de hand van de gegevens: geslacht - leeftijd - lengte en één of meer variabelen, relevant voor de lichaamsbouw en met hoge correlatie-coëfficiënten met gewicht. Deze gehele procedure zou slechts mogen worden toegepast op vrouwen en mannen met 'normale' gewichten, aangezien de te construeren gewichtstabellen ook zouden dienen ter voorspelling van het 'normale' gewicht.

De allereerste gemeten steekproef was a-select genomen uit het verzekerdenbestand van het ziekenfonds AZY te Kampen, omvattende inwoners van Kampen en IJsselmuiden, onderscheiden naar geslacht en leeftijdsgroep, en wel per 10-jaars groep 50 mannen en 50 vrouwen, in totaal 400 individuen. Deze groep werd later uitgebreid met 200 'particulieren', op identieke wijze verkregen en verdeeld naar geslacht en leeftijd. Uit beide steekproeven werden aan de hand van een daartoe opgestelde lijst met contra-indicaties diegenen geëlimineerd met aandoeningen of afwijkingen, welke veranderingen in lichaamssamenstelling of lichaamsbouw ten gevolge hebben. Vergelijking per groep van de gemiddelden der corresponderende 136 gemeten variabelen (17 per individu) leerde, dat bij de mannen de variabelen lengte, schouderbreedte, triceps-huidplooï, iliacale en abdominale huidplooï, bij de vrouwen alleen lengte, in alle vier leeftijdsgroepen voor de 'particulieren' een groter gemiddelde toonden dan de 'verzekerden', waarvan vijfmaal significant. In totaal werden bij de vrouwen elf, bij de mannen acht significant verschillende gemiddelden gevonden. De conclusie luidde: Op grond van deze gegevens kan *niet* besloten worden: particulieren verschillen niet van verzekerden'.

Voor de verdere procedure mocht de steekproef slechts bestaan uit individuen met 'normaal' gewicht. Dit werd gedefinieerd als het gewicht met voor de vrouwen maximaal 30% en voor de mannen maximaal 20% van het lichaamsgewicht als vetmassa. In de steekproef bevonden zich individuen met ongetwijfeld veel hogere percentages. Er is nog geen betrouwbare methode om het percentage vetmassa te schatten op grond van somatometrische gegevens, bijvoorbeeld huidplooidikten. In verband daarmee bleef verdere statistische analyse van de steekproef achterwege.

Het densitometrische deel had ten doel de scheiding van het totale lichaamsgewicht in vetmassa (VM) en vetvrije massa (VVM), eveneens bij vrouwen en mannen van 30-69 jaar. De methode was die der onder-water-weging, met behulp van een apparatuur volgens eigen ontwerp; de weegschaal alleen was fabrieksprodukt, merk WEDA, met nauwkeurigheid van 50 gr. Het aantal onderzochten was 105, van wie ten slotte slechts 84 aanvaardbare uitkomsten voor statistische analyse leverden. De analyse richtte zich op vier aspecten:

- het tijdstip van de dag met de geringste afwijkingen in de uitkomsten bij herhaalde metingen op verschillende dagen;
- het al of niet aanvaardbaar zijn van het residuvolume, berekend op basis van de gegevens voor totale longcapaciteit uit de tabellen van Tammeling, vergeleken met de uitkomsten van een longfunctie-onderzoek voor de verdere berekeningen;
- het verband tussen percentage VM en huidplooidikten;
- het verband tussen gewicht VVM en enkele skelet- c.q. omtrekmaten.

De aantallen waarnemingen waarop de analyses zijn verricht waren als volgt verdeeld per geslacht en leeftijdsgroep:

vrouwen 30-49 jaar : n = 18;	vrouwen 50-70 jaar : n = 23
mannen 30-49 jaar : n = 23;	mannen 50-70 jaar : n = 20

De vergelijkende analyse van in totaal 49 waarnemingen op ochtenden, middagen en avonden toonde aan, dat de ochtend-waarnemingen significant kleinere afwijkingen toonden dan die van middag of avond. Er is verder dus slechts des ochtends (nuchter) gemeten.

Berekeningen van de correlatie-coëfficiënten tussen residuvolumina, berekend op basis van de tabellen van Tammeling, en die, verkregen door longfunctie-onderzoek leerden dat deze slechts bij de groep mannen 50-70 jaar significant van nul verschilden. Bij alle verdere berekeningen is dus uitsluitend gebruik gemaakt van het residu-volume, op basis van een longfunctie-onderzoek.

Het verband tussen percentage VM en huidplooidikten is berekend zowel volgens de methode der 'forward step-wise regression' voor 6 huidplooidikten, als op de door Durnin voor 4 huidplooidikten toegepaste methode. Enerzijds bleken de restspreidingen te groot te zijn om bij een willekeurig individu op betrouwbare

wijze het percentage VM te schatten op basis van huidplooidikten, anderzijds moeten er bedenkingen rijzen tegen het toepassen van uitkomsten, verkregen bij jongere groepen op ouderen.

Berekening van het verband tussen gewicht VVM en de zes daartoe gekozen variabelen gebeurde als volgt.

Eerst is per geslacht en per leeftijdsgroep volgens de methode der 'forward step-wise regression' de combinatie van de twee variabelen met de hoogste multiële correlatie-coëfficiënt met gewicht VVM nagegaan, zowel met gemeten omtrekken als met 'vetvrije' omtrekken. Correctie tot 'vetvrije' omtrekken bleek gelijke of lagere correlaties op te leveren en bood dus geen voordeel. De 'beste set' van twee variabelen bleek voor elke groep een andere te zijn. Vervolgens is per groep de multiële correlatie-coëfficiënt berekend voor de combinatie lengte plus één andere variabele. De combinatie lengte plus omtrek bovenbeen bleek voor alle groepen aanvaardbaar. Vervolgens zijn regressie-vergelijkingen berekend voor gewicht VVM op de genoemde combinatie. Bij de vrouwen bleek scheiding der leeftijdsgroepen wél, bij de mannen niet zinvol. De restspreidingen bedroegen per sexe respectievelijk 2,8 kg (R 0,87) en 4,0 kg (R 0,75).

De kleine aantallen waarnemingen en de niet onaanzienlijke restspreidingen maken toepassing van deze bevindingen op een willekeurig individu ontoelaatbaar. Uitbreiding van het onderzoek is praktisch zeer wel mogelijk en aantrekkelijk.

Het is de bedoeling, dat een volledig verslag van het onderzoek in de vorm van een proefschrift omstreeks medio mei 1972 zal verschijnen.

#### ONDERZOEK NAAR DE ACTIVITEIT VAN LYSOSOMALE ENZYMEN IN WEEFSELKWEK

Dit onderzoek, waarvoor aan Prof. Dr. H. H. van Gelderen subsidie werd verleend, vormde een onderdeel van de onderzoeken verricht door de Werkgroep 'Lysosomale enzymdeficiënties' van de Medische Faculteit te Leiden. In deze werkgroep zijn de afdelingen Kindergeneeskunde, Medische Chemie, Pathologische Anatomie en Electronenmicroscopie vertegenwoordigd.

Lysosomale enzymdeficiënties zijn congenitale erfelijke stoornissen, welke leiden tot ernstige stapelingsziekten. In vele gevallen vindt de stapeling ook in de hersencellen plaats waardoor dementie ontstaat. Therapeutische mogelijkheden zijn nog zeer beperkt en de aandacht richt zich vooral op vroege diagnostiek en genetisch onderzoek. Aangezien het om erfelijke ziekten gaat is vroege opsporing van bijzonder belang.

De groep van ziekten omvat vele nog niet goed omschreven klinische beelden en genetische varianten. Het onderzoek is daarom gericht op een betere omschrijving van de ziektebeelden en daarmee op de opstelling van een op het

enzymdefect berustende nosologie. De meeste aandacht is besteed aan de groep van mucopolysaccharidosen, omdat dit één van de meest frequente aandoeningen van deze groep van ziekten is en omdat de enzymdefecten die aan deze ziekten ten grondslag liggen nog steeds niet bekend zijn.

Het gesubsidieerde onderzoek omvatte vooral het bepalen van enzymactiviteiten met behulp van synthetische substraten in verschillende lichaamscellen en vloeistoffen.

Veel tijd is besteed aan het onderzoek van fibroblastencultures (huidcelkweken) van lijders aan mucopolysaccharidosen. De bij deze ziekte geconstateerde vermindering van de  $\beta$ -galactosidase-activiteit in levercellen kon in fibroblastencultures op geen enkele wijze worden aangetoond. Het  $\beta$ -galactosidasegehalte van de cellen ligt binnen de normale range. Ook door de kweektijd te verlengen is geen vermindering aantoonbaar. Een groot aantal andere lysosomale enzymen werd in de fibroblastencultures bepaald, doch ook in de verhouding tot deze enzymen is de  $\beta$ -galactosidase-activiteit niet duidelijk anders dan die bij de kweken van gezonde mensen.

Vervolgens is nagegaan of in de leucocyten van patiënten met mucopolysaccharidose verandering van de  $\beta$ -galactosidase-activiteit kon worden aangetoond. Ook dit blijkt niet het geval te zijn, zodat ook leucocyten niet kunnen bijdragen tot de diagnostiek van mucopolysaccharidosen.

Verder is onderzoek verricht in darmbipten, verkregen met perorale darmbiopsie. Bij mucopolysaccharidosen is ook op deze wijze geen vermindering van  $\beta$ -galactosidase-activiteit aan te tonen.

Enzymactiviteitsbepalingen in darmbipten zijn ook verricht bij een aantal andere lysosomale stapelingsziekten. Deze wijze van eenvoudige diagnostiek leidt wel tot een diagnose bij de glycogenose type II, waarbij een duidelijke reductie van de  $\alpha$ -glucosidase-activiteit in de darm kon worden vastgesteld. Daarentegen kon bij de ziekte van Gaucher geen verminderde activiteit van het  $\beta$ -glucosidase-enzym worden aangetoond, hetgeen erop zou kunnen duiden dat het cerebrosidase een zo specifiek enzym is, dat dit niet gemeten wordt ten opzichte van een synthetisch substraat.

In darmbipten is ook langs elektronenmicroscopische weg lysosomale stapeling aantoonbaar. Bij de onderzochte patiënten met lysosomale stapelingsziekten werd inderdaad stapeling in de darm aangetoond, ook bij de mucopolysaccharidosen. Het blijkt dat deze techniek een waardevolle aanvulling is van het vooronderzoek van patiënten verdacht van lysosomale stapeling.

Ook in leverbiopsieën zijn activiteiten van lysosomale enzymen bepaald. De verminderde activiteit van  $\beta$ -galactosidase is bij een groot aantal patiënten met mucopolysaccharidose type III bevestigd. Een veel sterkere vermindering van de activiteit van dit enzym werd gevonden bij een patiënt lijdende aan  $G_{m1}$ -gan-

gliosidose. Bij een patiënt met de ziekte van Fabry werd een vermindering van het  $\alpha$ -galactosidase gevonden. Dit enzym wordt geacht representatief te zijn voor de ceramidetrihexosidenafbraak.

In de hersenen, zowel verkregen bij pathologisch onderzoek als per biopsie, werden eveneens lysosomale enzymactiviteiten bepaald. Zoals te verwachten, werd bij een patiënt met Tay-Sachs geen deficiëntie van het galactosaminidase in de hersenen aangetoond; met behulp van cellulose-acetaat elektroforese kon de afwezigheid van één van de iso-enzymen worden vastgesteld. Bij metachromatische leucodystrofie werd een deficiëntie van het arylsulfatase aangetoond en bij een patiënt met gegeneraliseerde gangliosidose een deficiëntie van  $\beta$ -galactosidase, welke minder uitgesproken was dan in de lever.

Voorts is onderzoek verricht van amnionvocht, afkomstig van zwangeren tussen de 25ste en de 36ste zwangerschapsweek. Als regel wordt dit onderzoek verricht in cultures van amnioncellen. Het onderzoek is er echter op gericht geweest om de mogelijkheid na te gaan van een directe bepaling in de cellen, hetgeen een veel snellere diagnostiek geeft. Het bleek inderdaad mogelijk om een groot aantal lysosomale enzymen direct in cellen van amnionvocht te bepalen zonder deze te kweken. Er bleek in de onderzochte range geen verband met de zwangerschapsduur.

Uiteraard is in alle genoemde lichaamscellen en vloeistoffen bij voldoende aantallen normalen de activiteit van lysosomale enzymen bepaald, alsmede de spreiding der waarden. Dit was vooral van belang voor amnioncellen en darmbiopten, waarover nog zeer weinig onderzoek verricht is.

Samenvattend kan gesteld worden dat het onderzoek verschillende wegen heeft aangetoond om met betrekkelijk eenvoudige en voor de patiënten niet belastende onderzoeksmethoden de diagnose lysosomale enzymdeficiëntie aan te tonen, dan wel het vermoeden hierop te versterken. Voor de preventie via de weg van genetisch advies of prenatale diagnostiek is een vroege opsporing van deze ziekten die tot ernstige hersenbeschadiging leiden noodzakelijk.

#### ONDERZOEK NAAR DE FREQUENTIE VAN RETINOPATHIE BIJ DIABETICI MET VOLLEDIG EN ONVOLLEDIG GECORRIGEERDE INSULINEDEFICIËNTIE

Het oorspronkelijke doel van deze, door Dr. F. M. Gerritzen verrichte, prospectieve studie was te onderzoeken of het voorkomen van retinopathie bij diabetespatiënten gecorreleerd was aan de mate waarin de stoornissen in de koolhydraatstofwisseling afweken van het fysiologisch normale, met andere woorden aan de mate van correctie van de insulinedeficiëntie.

Het onderzoek werd hiertoe gesplitst in twee onderdelen, te weten:

1. een onderzoek naar het voorkomen en het beloop van diabetische retinopathie;

2. een onderzoek naar correlaties tussen het voorkomen en het ontstaan van retinopathie enerzijds en poliklinisch waargenomen bloedsuikerwaarden anderzijds. Voorts werd nagegaan of een verband bestond tussen verandering in de mate van correctie van de insulinedeficiëntie en het beloop van de retinopathie.

Het onderzoek werd gestart in mei 1960 en werd, volgens plan, afgesloten in 1970.

Van 459 diabetes-patiënten werden de retinae gefotografeerd. Dit werd met intervallen van twee jaar herhaald totdat de patiënten 8 jaar waren gevolgd. 173 patiënten maakten zowel het eerste als het laatste onderzoek mee.

Het grote aantal afvallers gaf problemen bij de evaluatie van de bevindingen. Het werd aannemelijk gemaakt dat de afvallers wat betreft geslacht, duur van de diabetes en mate van regulatie van de diabetes een te verwaarlozen invloed hebben gehad op de samenstelling van het patiëntenmateriaal bij de opeenvolgende onderzoeken. Er was een over-verlies aan oude patiënten.

Met uitzondering van het eerste onderzoek werd geen verschil in retinopathie-frequentie tussen de geslachten gevonden.

In intervallen van twee jaar tussen twee onderzoeken werd in 14-29% een progressie van de retinopathie gevonden, in 60-69% een stationair beeld en in 7-17% een regressie. Voor intervallen van vier jaar waren deze percentages respectievelijk 32-43%, 47-57% en 10-12%, voor intervallen van zes jaar 39-50%, 40-47% en 10-14%. In het interval tussen het eerste en het laatste onderzoek trad progressie op in 48%, een stationaire retinopathie in 38% en regressie in 14% van de gevallen. Onder progressie werd verstaan een verandering naar een hoger genummerd stadium, onder regressie een verandering naar een lager genummerd stadium. Sterk op de hierboven vermelde percentages gelijkende waarden werden gevonden bij het onderzoek naar veranderingen in de uitgebreidheid van de retinopathie in de groepen van stationaire retinopathie (dat wil zeggen bij twee onderzoeken dezelfde retinopathie-graad). De overeenkomst met de bevindingen van een viertal gepubliceerde longitudinale studies is opvallend.

De mate van regulatie van de diabetes werd uitgedrukt in het aantal malen dat, bij de poliklinische controlebezoeken, een bloedsuikerwaarde boven 200 mg% werd gevonden. Indien deze arbitraire grens vaak werd overschreden, werd retinopathie vaker aangetroffen dan in de groep van patiënten waarbij deze waarde zelden werd overschreden. In de groepen met een slechte mate van regulatie van de diabetes gedurende de twee jaar voorafgaande aan het moment van de diagnose retinopathie werd de retinopathie niet eerder, dat wil zeggen bij een kortere duur van de diabetes, ontdekt dan bij een zogenaamde goede mate van regulatie van de diabetes. Evenmin bleken veranderingen welke spontaan optraden in de mate van regulatie van de diabetes noch positief noch negatief gecorreleerd te zijn met veranderingen in de retinopathie. Er wordt op ge-

wezen dat deze bevindingen, door de opzet van het onderzoek, geen causale betekenis behoeven te hebben.

Diabetische retinopathie is een veel voorkomende uiting van diabetisch vaatlijden welke kan leiden tot blindheid. Therapeutische mogelijkheden zijn beperkt en voor het onderzoek naar het effect van bepaalde therapeutische handelingen is kennis van het beloop van retinopathie onontbeerlijk.

Vermeld moge worden dat het onderzoek grotendeels is neergelegd in het in 1970 verschenen proefschrift van Dr. F. M. Gerritzen, getiteld 'A longitudinal study of diabetic retinopathy'. In 1972 zal nog een publikatie over het onderzoek het licht zien.

#### ONDERZOEK NAAR DE WAARDE VAN GEZICHTSVELDSCHREENING-APPARATUUR VOOR OOGHEELKUNDIG POLIKLINISCH ONDERZOEK EN MASSASCHREENING

Een subsidie, verleend aan Prof. Dr. R. A. Crone, heeft de arts E. L. Greve in staat gesteld een onderzoek te verrichten naar de waarde van gezichtsveldscreeningsapparatuur voor oogheelkundig poliklinisch onderzoek en massascreening. Deze studie heeft de grondslag gevormd voor de dissertatie van de heer Greve 'Visual field investigation in glaucoma', welke medio 1972 het licht zal zien.

Een samenvattende beschouwing met enkele conclusies uit het onderzoek is in het hierna volgende neergelegd.

Gezichtsveldonderzoek is de meting van de lichtgevoeligheid van het visuele systeem. Een aantal fundamentele neurofysiologische begrippen, die van belang zijn voor deze lichtgevoeligheidsmeting zijn in beschouwing genomen (adaptatie, spatiële interactie, temporele interactie, lokaaladaptatie, bewegingsgevoeligheid, fixatie).

De lichtgevoeligheid kan gemeten worden volgens de statische en volgens de kinetische methode. Tussen deze twee methoden bestaan fundamentele verschillen en verschillen, die door het gebruik in de praktijk ontstaan zijn.

Uit het onderzoek is gebleken, dat de kinetische methode een snelle doch relatief onnauwkeurige methode is, die een goede indruk geeft over de 'klassieke' topografie van gezichtsvelddefecten; de statische methode daarentegen is een tijdrovende, doch nauwkeurige methode, die de intensiteitsverdeling, in een meridiaan of parallel gemeten, van een defect weergeeft. De kinetische methode is vooral in het centrale en intermediaire gezichtsveld minder nauwkeurig in het opsporen van gezichtsvelddefecten van geringe diameter.

Naar aanleiding van de neurofysiologische en perimetrische literatuur en eigen onderzoek en ervaring is een keuze gemaakt ten aanzien van het optimale adaptieniveau, stimulusgrootte en presentatietijd van gezichtsveldonderzoek bij



glaucoom-patiënten respectievelijk het fotopische gebied, stimuli van ongeveer 10' diameter en presentatietijden, die korter zijn dan de kritische tijdsduur (0,01 s of korter). Op basis van deze gegevens is een optimale onderzoekprocedure vastgesteld. Deze procedure bestaat uit een 'detectionphase' (fase I) en een 'assessmentphase' (fase II).

In fase I wordt het 30° gezichtsveld onderzocht met behulp van de statische methode op 150 plaatsen. Periferie en blinde vlek worden met de klassieke kinetische methode onderzocht. Wanneer uit fase I een aanwijzing voor het bestaan van een defect wordt verkregen, wordt dit defect in fase II nauwkeurig onderzocht.

In fase II is door middel van meridionale en circulaire statische perimetrie (graad voor graad) de intensiteit van een defect vastgelegd en door middel van kinetische perimetrie de topografie. De positie en verdeling van de onderzochte plaatsen in fase I en fase II zijn verschillend. In fase I worden 150 punten min of meer gelijkmatig over het 30° gezichtsveld verdeeld; in fase II wordt een groot aantal stimuli geconcentreerd in een defect gebied. De detectiefase, zoals hier beschreven, is afwijkend van de gangbare kinetische detectiemethoden.

Aangezien het onderzoek van 150 punten met behulp van 'single stimulus' statische perimetrie tijdrovend is, is gezocht naar een mogelijkheid om de duur van de detectiefase te bekorten. Deze mogelijkheid is gevonden in het gelijktijdig aanbieden van twee, drie of vier stimuli: multiple stimulus statisch gezichtsveld-onderzoek. De conclusie naar aanleiding van literatuur en eigen onderzoek is, dat de multiple stimulusmethode bij uitstek geschikt is voor de detectiefase van het gezichtsveldonderzoek bij glaucoompatiënten.

Uit het onderzoek is verder naar voren gekomen, dat de topografie van de gevonden glaucoom-gezichtsvelddefecten in grote lijnen overeenkomt met de beschrijving van Aulhorn en Harms.

Voorts is gebleken, dat het van groot belang is indien gekomen zou worden tot een uniforme classificatie van glaucoomdefecten.

#### ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN BASH (BODY ACCELERATION SYNCHRONOUSLY APPLIED WITH THE HEARTBEAT)

In de jaren 1968/1971 heeft Dr. A. C. Arntzenius met subsidie van de Gezondheidsorganisatie TNO een onderzoek verricht naar het effect van BASH, waaraan de volgende gedachte ten grondslag ligt.

Bij iedere contractie van het hart wordt een hoeveelheid bloed verplaatst in het arteriële vaatsysteem. Als gevolg hiervan ondergaat het lichaam een zwaartepuntverplaatsing. Wanneer men een mens of dier met intacte circulatie op een ballistocardiografisch bed neerlegt, dat vrijelijk kan bewegen en waarbij de bewegingen geregistreerd kunnen worden, dan ziet men dat er tijdens de hartcyclus snelle

verplaatsingen van het lichaam optreden. De registratie hiervan, de ballistocardiogrammen, kunnen opgevat en geduid worden als gevolg van de zwaartepuntverplaatsing, grotendeels veroorzaakt door bloeudrijving van de kamers.

Er blijkt dus een vrij stevige samenhang te bestaan tussen bloed, vaten en het gehele lichaam. Uitgaande van deze gedachten is het wellicht mogelijk om omgekeerd, door kunstmatige snelle verplaatsingen van het lichaam, de bloedverplaatsingen in het vaatsysteem te beïnvloeden en daarmee wellicht de bloedstroomsterkte gunstig te beïnvloeden.

De BASH-onderzoekingen hebben aanleiding gegeven tot een vijftal publikaties. Er werden allereerst proeven gedaan op een hydrodynamisch model van de grote circulatie, waarbij aangetoond werd dat stroomsterkte en druk in het model zowel positief als negatief beïnvloed konden worden door middel van versnellingen toegediend aan het model, synchroon met een ballonpomp die de kamerfunctie nabootste.

Daarna werd een dierexperimentele benadering gezocht met het varken als proefdier. Ook hier konden effecten van BASH op de bloedstroomsterkte en druk aangetoond worden. Wel zij hierbij vermeld dat de resultaten zeer wisselvallig waren. Soms werden namelijk verrassend grote effecten genoteerd, zoals verkregen bij sommige varkens die verbleed en anoxisch gemaakt werden, dan weer werden minder duidelijke effecten gezien of ook wel nadelige invloeden van BASH op de circulatie vastgelegd.

Een kritische fysisch-mathematische analyse was aangewezen. Ook hierover zagen enkele publikaties het licht, vooral van de hand van Laird, Noordergraaf en Verdouw. Uit deze analyses ontstonden twee theorieën, die diametraal tegenover elkaar stonden.

De ene (Noordergraaf's theorie) veronderstelde, dat bij voetwaartse lichaamsversnelling het bloed in de linker kamer wat achterblijft bij de lichaamsverplaatsing en dat bij geopende aortakleppen dus bloed naar de aorta ascendens verplaatst zal worden, hetgeen een vergroot slagvolume bewerkstelligt en als gunstig voor de cardiac output gezien kan worden. Laird stelde daar tegenover dat, gezien de grotere lengte van de aorta descendens, bij voetwaartse versnelling bloed vanuit dit deel der aorta naar de aortaboog verplaatst zal worden, met als gevolg drukverhoging ter plaatse en dus toename van de 'afterload', of wel bemoeilijking van kamerontleding en daarmee ongunstige werking. Onderzoekingen met catheter tip manometers hebben thans Laird's theorie bevestigd.

Over het klinisch belang en de verkregen ervaring is een drietal publikaties verschenen. Bovendien is er ook in de algemeen medische en lekenpers aandacht geschonken aan het BASH-principe.

Het klinisch belang van BASH bij de hartinfarct-patiënt die in shock is of dreigt te gaan, kan groot zijn. Cardiogene shock is namelijk een nog zeer therapie-

resistente aandoening, die in ongeveer 90% letaal verloopt. Echter, van de acht patiënten tot nu toe met BASH behandeld, allen diep in cardiogene shock, zijn er zes tijdens of spoedig na de behandeling overleden. BASH heeft tot nu toe dus geen invloed uitgeoefend op de overlevingskans. Dit hoeft op zichzelf nog geen reden te zijn om het BASH-principe te verlaten.

Het is namelijk denkbaar dat cardiogene shock eigenlijk onbehandelbaar is, als deze niet na een periode van cardiac assist chirurgisch, dat wil zeggen met veneuze by-pass techniek, in een potentieel betere situatie gebracht wordt. Wellicht zal daarom in de nabije toekomst getracht worden om bij cardiogene shock, direct na de BASH-behandeling, aansluitend tot een operatieve behandeling over te gaan.

Een tweede wijze van klinische toepassing van BASH zal gezocht worden in het voorkómen van shock door de behandeling op de schudtafel veel vroeger in te zetten. Met catheter tip manometer drukmetingen in de aorta is namelijk wel gebleken, dat hoofdwaarts gerichte lichaamsversnelling vroeg in systole toegepast de systolische piekdruk doet dalen en de diastolische druk doet stijgen, min of meer analoog aan de intra-aortale ballonpompresultaten. Deze drukveranderingen mogen als gunstig opgevat worden aangezien de afterload vermindert en de drukgradiënt over het coronair debiet toeneemt hiermee. Bovendien zijn er van BASH in de kliniek en bij de proeven op dieren geen nadelige gevolgen waargenomen.

Tot slot het volgende. De BASH-research vordert gestaag, maar langzaam. De grondgedachte achter BASH is gebleken juist te zijn bij proeven op model en dieren. De klinische toepassing van BASH heeft tot nu toe nog geen invloed uitgeoefend op de overlevingskans bij cardiogene shock. Wel kan aangetoond worden dat de afterload van de linker kamer vermindert en de drukgradiënt over het coronairdebiet verhoogd kan worden met BASH. Tevens werden geen nadelige invloeden van BASH vastgesteld. Op grond hiervan is het verantwoord om BASH vroeger in de shockfase toe te passen, zodat de diepe cardiogene shock wellicht daarmee vermeden kan worden. Zo deze toch optreedt, zal het aangegeven zijn om na een tijdelijke periode van BASH als cardiac assist, aansluitend een veneuze by-pass chirurgisch aan te leggen.

#### ONDERZOEK NAAR DE KLINISCHE BETEKENIS VAN CONVENTIONELE GENEESMIDDELEN TER BESTRIJDING VAN MENSTRUATIEPIJN

Onder leiding van Prof. Dr. L. Meyler werd door mevrouw J. H. Wesseling-Reinders een onderzoek verricht naar de reactie op conventionele geneesmiddelen bij patiënten lijdende aan primaire dysmenorrhoe, aangevuld met een vergelijking van anamnestiche en psychologische gegevens.

Uitgaande van verschillende hypothesen inzake de genese van primaire dysmenorrhoe, waarvan de etiologie nog steeds onduidelijk is, zijn reeds verscheidene medicamenteuze therapieën geprobeerd. In bovenvermeld onderzoek is getracht de effectiviteit van drie geneesmiddelen onderling te vergelijken, terwijl een placebocontrole werd toegevoegd. De geneesmiddelen waren: acetosal 0,500 g per keer, chlordiazepoxide 5 mg per keer, Hcl papaverine 75 mg per keer.

De proefpersonen werden gevonden in een groep vrouwelijke studenten van de Rijksuniversiteit te Groningen. Zij bestond uit 75 personen. Van elke deelnemster werd een anamnese opgenomen en er werd bij haar een lichamelijk onderzoek verricht. Bovendien vulden zij een psychologisch test-formulier (de *Amsterdamse Biografische Vragenlijst*) in. Alle 75 deelnemsters hadden klachten bij iedere cyclus, waren gewend daarvoor een medicament te gebruiken, doch gebruikten geen orale anticonceptionele middelen. Een vergelijkingsgroep bestaande uit textielarbeidsters uit Emmen, waarbij een identieke procedure zou worden gevolgd, kon niet worden gevormd wegens gebrek aan deelnemsters uit deze groep. Wel werden twee controlegroepen uit de vrouwelijke studenten geformeerd. Eén groep (17 personen) had wel dysmenorrhoeische klachten doch gebruikte daarvoor geen medicijnen, de andere groep (23 personen) had geen klachten en gebruikte (dus) geen medicamenten. Deze beide controlegroepen verschaften een gedeelte van de ook voor de proefgroep gebruikelijke anamnese en vulden tevens de ABV in. Het onderzoek werd opgezet als een dubbelblinde proef volgens een 'cross-over design'.

Bij de eerste ontmoeting van proefpersoon en proefleidster werd de anamnese opgenomen en het onderzoek verricht, waarna de proefpersoon een genummerd zakje capsules ontving (voldoende voor twee cycli) vergezeld van een kaartje waarop de resultaten in code konden worden aangetekend. Zij kreeg een duidelijke instructie mee. Na dit eerste bezoek werd zij nog viermaal (telkens na twee cycli) terug verwacht voor rapportage, waarbij dan andere capsules werden uitgedeeld. (De capsules werden, verpakt in de zakjes, geleverd door de apotheek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, tezamen met de uitdelingslijst die correspondeerde met de code volgens welke de zakjes waren gevuld.)

Het effect van de drie geneesmiddelen en van het placebo werd gemeten door middel van vier scores. Van de beoordeling van de uitslagen van de scores werd gebruik gemaakt van Mann-Whitney's U-test voor onafhankelijke steekproeven (significantie indien  $p \leq 0,05$ ) en van de tekentoets ( $p \leq 0,05$ ). Geen van de drie middelen onderscheidde zich van placebo over de berekende scores. De statistische beoordeling werd nadelig beïnvloed door tussentijdse uitval van proefpersonen (37) en doordat bleek dat er een onregelmatigheid was geslopen in de lijst van nummers, die was gehanteerd bij het vullen van de zakjes. Hierdoor kreeg een aantal proefpersonen niet om de twee maanden capsules van verschillende inhoud zoals de bedoeling was.

De anamnestiche gegevens van de proefgroep en van de beide controlegroepen werden onderling vergeleken met de  $\chi^2$ -test.

In de controlegroep, bestaande uit niet-dysmenorrhoe-lijdsters, bleken significant ( $p \leq 0,01$ ) meer studenten in de geneeskunde voor te komen dan in de experimentele groep en ook meer dan op grond van gegevens betreffende studierichtingen onder vrouwelijke studenten, vermeld in het jaarboek 1968/69 der Rijksuniversiteit te Groningen mocht worden verwacht. Dysmenorrhoe komt minder vaak voor bij de moeders en bij de vriendinnen van de meisjes die behandeld worden voor dysmenorrhoe, terwijl ook bleek dat dochters van moederszonder-dysmenorrhoe significant minder vaak waren voorgelicht.

Voor de beoordeling van de psychologische gegevens werd eveneens gebruik gemaakt van de  $\chi^2$ -toets. Voor elk van de vier schalen van de ABV (N = neuroticisme, NS = neurosomaatich, E = extratensief, T = 'rigiditeit') werden de ruwe scores omgezet in decielen. Wegens de kleine aantallen in de beide controlegroepen werd van elke schaal een indeling gemaakt in drie klassen, één bevattende vier en twee bevattende drie decielen. Er werd rekening gehouden met het feit, dat de drie groepen op enkele punten afwijken van de populatie waarop de ABV werd geijkt; het zijn namelijk allen vrouwen, die jonger zijn dan de populatie en (waarschijnlijk) intelligenter. Bij de bepaling van de decielen werd voor geslacht en leeftijd gecorrigeerd. Verder werd voor de interpretatie van eventuele gevonden verschillen van belang geacht, dat Wilde een lage, doch wel significante negatieve correlatie ( $r = 0,25$ ) vond tussen de intelligentie en de percentielscore op de T-schaal. Bij twee van de thans onderzochte groepen werd ook een overmaat aan lage T-scores gevonden, vergeleken met de populatie ( $p \leq 0,01$ ). Misschien bevestigt dit Wilde's waarnemingen. De overige verschillen met de populatie lijken niet relevant voor het huidige onderzoek.

Vergelijking van de bij dit onderzoek betrokken groepen onderling gaf de volgende uitkomsten: significant ( $p \leq 0,05$ ) minder hoge E-scores bij beide controlegroepen dan bij de proefgroep, significant meer hoge T-scores bij de controlegroep, bestaande uit dysmenorrhoe-lijdsters die geen medicatie gebruikten, dan bij de beide andere groepen. De dysmenorrhoe-patiënten uit de proefgroep vertoonden daarentegen een overmaat aan lage T-scores, in tegenstelling tot de dysmenorrhoe-lijdsters uit het onderzoek van Wilde, die een overmaat aan hoge scores vond bij zijn patiënten.

De uitwerking van de anamnestiche en psychologische gegevens heeft geen opheldering verschaft over mogelijke invloeden van milieu en/of psychische structuur op het al of niet bestaan van dysmenorrhoe.

AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN, WAARVAN HET EINDVERSLAG NOG IN BEWERKING IS

Longitudinaal onderzoek naar de plaats van diabetici in het arbeidsproces (Prof. Dr. P. Muntendam).

Onderzoek van perinataal gestorven kinderen in de provincie Zeeland door pathologisch-anatomisch, bacteriologisch, serologisch en enquête-onderzoek van kind en moeder (Dr. H. T. Planteydt en F. P. Flu).

Onderzoek betreffende de statistische bewerking van de klinische gegevens van patiënten die in de periode 1957-1967 met behulp van anti-coagulantia zijn behandeld ter preventie van trombo-embolische complicaties (Dr. J. M. Greep).

Onderzoek inzake toepassing van J<sup>131</sup>-fibrinogeen bij het onderzoek naar veneuze trombose en arteriosclerose bij bejaarden (Dr. G. J. H. den Ottolander).

IN 1971 VOORTGEZETTE ONDERZOEKINGEN

Onderzoek naar het effect van behandeling van patiënten met seniele osteoporose, getoetst met behulp van een methode van gradering en chemische karakterisering van osteoporotisch bot (Dr. D. H. Birkenhäger-Frenkel).

Onderzoek naar reactiepatronen bij gebruik van gemoduleerd licht met behulp van de computer van Average Transients (Prof. Dr. H. E. Henkes, Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen en Prof. Dr. L. H. van der Tweel, in samenwerking met de Werkgroep tno voor Klinische Neurofysiologie).

Chromosomenonderzoek bij myeloproliferatieve aandoeningen (Dr. C. H. W. Leeksmā).

Onderzoek betreffende cerebrale stoornissen bij kinderen (Prof. Dr. H. F. R. Prechtl).

Onderzoek betreffende de klinische toepassing van patiëntenbewakingsapparatuur (Prof. Dr. H. J. Sluiter).

Onderzoek naar de invloed van metabole zuur-base evenwichtsverstoringen op de gevoeligheid van spierverlammende stoffen (Prof. Dr. J. F. Crul).

Onderzoek inzake reninebepaling bij circulatieveranderingen (Dr. W. H. Birkenhäger).

Onderzoek naar het meten van de circulatoire arbeidsbelasting tijdens het verpleegkundig handelen en de reactivering van - voornamelijk geriatrische - ziekenhuispatiënten (Prof. Dr. J. Th. R. Schreuder).

Onderzoek naar de wijzigingen in de porositeit van de huid onder invloed van klimatologische veranderingen en ouder worden (Prof. Dr. J. W. H. Mali).

Onderzoek naar het werkingsmechanisme van biguanides, getest op geïsoleerde vetcellen (Dr. J. Terpstra).

Onderzoek naar de invloed van steroïden op de druk van de niet-zwangere mensenuterus (Dr. T. K. A. B. Eskes).

Onderzoek inzake opsporing en identificatie van patiënten lijdende aan gargoylisme en verwante ziektebeelden door middel van urine-onderzoek (Dr. M. A. H. Giesberts).

Onderzoek naar de resorptie, retentie en utilisatie van oraal toegediend ijzer (Fe) bij patiënten met reumatische arthritis (J. Weber).

Onderzoek naar het effect van zwangerschapstoxicose bij de moeder op de gezondheid van het kind na de geboorte, speciaal wat betreft de late gevolgen (Prof. Dr. H. J. Huisjes).

Onderzoek naar latente diabetes bij vrouwen (Dr. J. Terpstra).

Onderzoek naar de aard van antigenen in biologisch materiaal en hun klinische betekenis bij de CARA en de z.g. organic dust diseases (Dr. K. de Vries).

Bacteriologisch onderzoek van de darmflora (Prof. Dr. K. C. Winkler).

#### IN 1971 AANGEVANGEN ONDERZOEKINGEN

Onderzoek ter bestudering van actieve zowel als passieve 'enhancement' in het coïso gene en heterogene experimentele model – pilot study (Dr. D. L. Westbroek en J. Jeekel).

Kwalitatief en kwantitatief onderzoek van allergeen-specifieke antilichamen, behorend tot de IgE-groep, bij jonge kinderen (Dr. K. F. Kerrebijn en Dr. H. J. Degenhart).

Onderzoek betreffende een mogelijke differentiatie tussen mentaal gezonde en zieke personen op grond van de keuzecapaciteit en de hartritme-gegevens (R. E. Offerhaus).

Katamnestic onderzoek van 250 gevallen van zelfmoordpoging (D. van Tol).

Correlatief biochemisch-klinisch onderzoek van de 'carrier status' bij amaurotische idiotie (Dr. J. Huizinga).

Pilot-study inzake de behandeling van gedragsstoornissen door middel van anti-epileptica bij patiënten lijdend aan encephalopathia infantilis zonder klinisch

waarneembare epileptische manifestaties, echter met epileptische EEG-manifestaties (Dr. E. van der Voort Maarschalk).

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in het kader van de Commissie Landelijk Epilepsie-onderzoek TNO (CLEO).

#### IN 1972 TE ENTAMEREN ONDERZOEKINGEN

Voor in 1972 nieuw aan te vatten onderzoeken werden 23 subsidie-aanvragen ingediend. Na een zeer kritische beschouwing van de subsidie-aanvragen ter voortzetting van reeds lopende onderzoeken, waarbij op een tweetal verzoeken afwijzend is beschikt en aan andere financiële beperkingen zijn opgelegd, bleef voor het toekennen van subsidie voor nieuwe projecten slechts een klein bedrag beschikbaar. Uitgegaan is van het standpunt, dat aan subsidiëring ter voortzetting en afronding van reeds goed lopende onderzoeken voorrang diende te worden verleend boven subsidiëring van nieuwe projecten.

De nieuwe projecten, die aan de gestelde criteria voor het toekennen van subsidie voldeden, werden naar prioriteit gerangschikt. Voor de hierna genoemde twee onderzoeken kon direct per 1 januari 1972 financiële steun worden toegezegd, te weten:

onderzoek naar de ijzerstofwisseling, in het bijzonder de absorptie en retentie van ijzer, bij gezonde bejaarden (Drs. J. J. M. Marx);

onderzoek naar de mogelijkheid van automatisering van gezichtsveldonderzoek (Dr. G. M. Bleeker).

Voorts zullen in de loop van 1972, wanneer de financiële situatie hiertoe mogelijkheid biedt, nog de volgende projecten worden gesubsidieerd:

onderzoek betreffende de inwerking van zuren op tandglazuur (Prof. Dr. J. Arends);

onderzoek naar het voorkomen van thymus-afhankelijke resp. Bursa-afhankelijke lymfocyten bij de mens (Dr. R. E. Ballieux).

Van de overige ingediende aanvragen konden er dertien op zuiver financiële motieven niet worden gehonoreerd; zes werden afgewezen, omdat zij niet aan alle gestelde criteria voldeden.



## Samenwerking met zelfstandige instellingen

### ALGEMENE NEDERLANDSE VERENIGING TER VOORKOMING VAN BLINDHEID

De activiteiten van de Werkgroep 'Slechtziende en blinde kinderen' der Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid werden voortgezet. Het onderzoek naar de blindheidsoorzaken van alle kinderen, die aanwezig zijn in de voor hen bestemde scholen en instituten in Nederland en waaraan de aan deze instellingen verbonden oogartsen hun medewerking verlenen, concentreert zich meer en meer op het nagaan van pre- en perinatale factoren, die een correlatie blijken te vertonen met het optreden van congenitale oogafwijkingen. Er zijn ruim 1300 kinderen bij het onderzoek betrokken.

Mevrouw Dr. J. Schappert-Kimmijser kon enige voorlopige conclusies verwerken in een voordracht, gehouden te Jeruzalem voor 'The International Society for Geographical Ophthalmology'.

Als voorbereiding van een nadere studie van het ziektebeeld van de ziekte van Spielmeyer-Vogt - waarbij zowel oogheelkundige als uiteindelijk fatale neurologische afwijkingen optreden - werden genealogische gegevens verzameld. Deze ziekte neemt een plaats in onder de oorzaken van kinderblindheid van toenemend belang.

De werkzaamheden van de Werkgroep 'Slechtziende en blinde kinderen' zijn geïntegreerd in die van een overeenkomstige werkgroep van de International Society for Prevention of Blindness.

Ook in 1971 werden de werkzaamheden op het gebied van de follow-up der zogenaamde 'twijfelgevallen' van glaucoma voortgezet, evenals het onderzoek van het pigmentglaucoom.

### CENTRAALBUREAU VOOR SCHIMMELCULTURES

Over de activiteiten van de afdeling voor Medische Mycologie van het Centraalbureau voor Schimmelcultures kan het volgende worden vermeld.

Ter stimulering van de activiteiten op medisch en medisch-veterinair gebied vond op 3 april het Tweede Medisch-mycologische Symposium plaats, waar voordrachten werden gehouden door Dr. P. K. C. Austwick (London), Dr. O. P. van Bijsterveld (Utrecht), Dr. C. Hilvering, Prof. Dr. A. H. Klokke en Dr. N. J. W. Kreger-van Rij (Groningen). Met de tekst der voordrachten werd later aan alle deelnemers een enquête-formulier toegezonden, waarin het oordeel werd

gevraagd over het symposium, alsmede naar mogelijke belangstelling voor de eventuele oprichting van een vereniging voor medische en veterinaire mycologie. Unaniem was men van mening dat het symposium geslaagd was; over het oprichten van een vereniging waren de meningen verdeeld.

Zoals te doen gebruikelijk werd in de maand maart wederom een cursus medische mycologie gegeven, die door 14 personen werd bijgewoond.

In de loop van 1971 werden in totaal 394 inzendingen ter onderzoek ontvangen, waaronder 547 cultures. In Baarn werden 435 stammen tot op soort gedetermineerd, in Delft 117. Op bestelling werden vanuit Baarn 175, vanuit Delft 9 cultures verzonden.

Medewerking werd verleend aan een onderzoek van Dr. B. M. Clark te Ibadan over de schimmelflora van de kaakholten bij de mens.

Bij het onderzoek naar keratinofiele schimmels werden uit grondmonsters afkomstig uit O.-Flevoland de eerste vertegenwoordigers van deze categorie schimmels gekweekt en wel *Arthroderma uncinatum* en enige stammen van een nog onbekende *Trichophyton*-soort.

Het onderzoek over de antimycotische werking van enige uit Oost- en Zuid-Flevoland geïsoleerde, aldaar vrij algemene, thermotolerante Streptomyceten werd in verband met het feit, dat cultuurfiltraten onwerkzaam waren, tijdelijk gestaakt.

In samenwerking met het Laboratorium voor Parasitologie in Leiden is een artikel in bewerking over een bij de mens zeer zeldzame, diepe huidmycose, de zogenaamde Lobomycose, die nu voor het eerst was waargenomen in een Suri-naamse dolfijn.

De laatste hand werd gelegd aan een artikel over het reeds verscheidene jaren geleden ontdekte, eerste Nederlandse geval van zwartkorrelige maduromycose.

Een vergelijkend onderzoek over de kiemdodende werking van formaline en het Duitse handelsprodukt Tego toonde aan, dat Tego bij gevallen van overgevoeligheid voor formaline een goed vervangingsmiddel kan zijn.

Enige andere onderzoeken over pathogene schimmels, zoals *Glenospora graphii*, *Monosporium apiospermum* en drie stammen van een onbekende uit de huid gekweekte soort, vonden voortgang.

Hiertoe financieel in staat gesteld door het Centraalbureau voor Schimmelcultures werd deelgenomen aan het in juli te Parijs gehouden Vijfde Congres van de 'International Society for Human and Animal Mycology' en aan het in september in Exeter gehouden Eerste Internationale Mycologische Congres. In Exeter werd een kort verhaal gehouden over een in Bristol ontdekt geval van endocarditis veroorzaakt door *Coprinus delicatulus*, waarover Dr. Speller in Parijs reeds uitvoeriger had gesproken.

Het onderhoud en de uitbreiding van de collectie van cultures vereisten wederom veel zorg.

## SAMENWERKING OP HET GEBIED VAN CARA BIJ KINDEREN

In 1968 werd onder leiding van Dr. K. F. Kerrebijn begonnen met een vijfjarig onderzoek op het gebied van CARA (chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen) bij kinderen. Aan dit onderzoek wordt medewerking verleend door de Gezondheidsorganisatie TNO, het Nederlands Astma Fonds, de afdeling Kindergeneeskunde van de Medische Faculteit Rotterdam, de afdelingen longziekten en kindergeneeskunde van de Medische Faculteit der Rijksuniversiteit te Groningen, het Consultatiebureau voor Tuberculosebestrijding en de Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst te Rotterdam.

In 1971 is een uitvoerig samenvattend verslag over het verloop van het onderzoek in de jaren 1968, 1969 en 1970 uitgebracht.

In 1971 werden 1067 kinderen opgeroepen. Hiervan zijn er 971 (91%) volledig onderzocht (anamnese + lichamelijk en instrumenteel onderzoek). Bij 20 kinderen werd alleen de anamnese verkregen.

Van de 76 niet verschenen kinderen waren 12 verhuisd, buiten Rotterdam. Van de overige 64 is, evenals in vorige jaren, na het beëindigen van de zomervakanties via huisbezoek in augustus en september in de meeste gevallen nog een anamnese verkregen.

Het instrumentele onderzoek onderging een wijziging: de inspanningstest, die in 1970 werd ingevoerd, kwam te vervallen omdat gebleken is dat deze geen extra informatie gaf. Toegevoegd werd dit jaar een helium-uitwascurve ter bepaling van ongelijkmatige ventilatie.

## DIENSTEN

### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

#### ALGEMEEN

Het Centraal Proefdierenbedrijf TNO wordt tot dusver gevormd door twee afdelingen, te weten de Afdeling Vermeerdering te Zeist, directeur Drs. J. C. J. van Vliet, en de Afdeling Selectie te Utrecht onder leiding van mejuffrouw Drs. A. K. Kremer.

De vele besprekingen, welke hebben plaatsgevonden om te komen tot een organisatiestructuur, die aansluit bij de structuur van alle onder de Gezondheidsorganisatie TNO ressorterende instituten overeenkomstig de gedachten van de COMGO (Commissie Organisatie Gezondheidsorganisatie TNO), hebben eind 1971 geleid tot het besluit alle activiteiten geleidelijk aan onder te brengen in Zeist en te stellen onder eenhoofdige leiding, welke in handen is gelegd van Drs. J. C. J. van Vliet. Mejuffrouw Kremer heeft mede in verband hiermede de wens te kennen gegeven in de toekomst over te gaan naar de Rijksuniversiteit te Utrecht, waarmede zij nauw samenwerkt. Een deel van de in Utrecht in het Zoötechnisch Instituut gestationeerde medewerkers, dat rechtstreeks is betrokken bij de werkzaamheden van het Centraal Proefdierenbedrijf TNO, zal geleidelijk naar Zeist worden overgebracht; een aantal zal lokaal worden ingepast. Het ligt in de bedoeling wat betreft het wetenschappelijk onderzoek ten behoeve van het Bedrijf in de toekomst te komen tot een samenwerkingsovereenkomst met de Universiteit.

Overeenkomstig het nieuwe door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO vastgestelde reglement voor het Centraal Proefdierenbedrijf TNO, dat conform de richtlijnen van de COMGO is opgesteld, is het bestuur van het Bedrijf thans omgezet in een Raad van Toezicht en Advies. Hierin is nu ook opgenomen een deskundige op het gebied van de bedrijfshuishoudkunde.

In de verslagperiode kwamen twee nieuwe gebouwen in Zeist gereed, te weten de Experimenteel Biologische Afdeling, welke reeds in gebruik is genomen, en een fokpaviljoen voor muizen, bestemd voor de vermeerdering van minder algemeen gebruikte stammen of groepen. Een verbouwing van de administratieruimte in het hoofdgebouw is nog gaande.

Door enkele stafleden werd medegewerkt aan de opleiding van diergeneeskundige studenten die geïnteresseerd zijn in de proefdierkunde.

#### WERKZAAMHEDEN

De voor 1971 begrote aantallen af te leveren dieren werden over het algemeen ook afgenomen. Het geschatte aantal afgeleverde honden werd echter niet bereikt. Eén der oorzaken hiervan ligt waarschijnlijk in de zeer lage inkoopcredieten, welke de universiteiten ter beschikking staan, terwijl voorts gebleken is dat voor diverse gebruikers de gefokte Beagles óf te zwaar óf te klein zijn.

De drie gefokte konijnenrassen blijken voor de beoefenaars van de snel in opkomst zijnde teratologie niet voldoende bruikbaar. Een oriëntering naar mogelijkheden tot aanpassing leverde op dat het ras Witte Nieuw-Zeelanders momenteel de beste keus zou zijn voor een aanvulling van het assortiment. Een voorstel tot aanschaffing zal worden gedaan.

Bijna alle in de Utrechtse afdeling in conventionele toestand aanwezige inteeltstammen van muizen zijn nu ook in ziektevrrije conditie in Zeist aanwezig. Zij zijn ondergebracht in de nieuwe Experimenteel Biologische Afdeling. Het assortiment zal nog worden uitgebreid met stammen en modellen waarnaar momenteel veel vraag is. Voor stammen waarnaar geen vraag meer bestaat zal een oplossing worden gezocht.

Een groep ratten met erfelijke diabetes insipidus is aan het assortiment toegevoegd.

Een aantal katten werd kiemvrij opgefokt en vervolgens overgebracht naar een ruimte die is ingericht voor het houden in ziektevrrije conditie. Het doel is om vanuit deze basis een ziektevrrije fokkolonie te vormen die te zijner tijd de conventionele kolonie moet vervangen.

Als voorbereiding voor de vervanging van de caviakooien werd oriënterend onderzoek verricht en vervolgens een praktijkproef gedaan met het houden van fokdieren op een draadbodem. Deze bleek ongunstig uit te vallen ten opzichte van andere groepen, die onder overigens gelijke omstandigheden op een dichte bodem werden gehouden.

De eertijds van derden overgenomen groep Chinchilla konijnen fokte lange tijd slecht. Door een technische wijziging in het paviljoen zijn de fokresultaten nu veel beter.

Bij de konijnenrassen Alaska en Witte Wener werd door een medewerker van het Zoötechnisch Instituut te Utrecht een onderzoek gedaan naar het voorkomen van het enzym atropine-esterase. De frequentie hiervan binnen de beide rassen bleek verschillend te liggen.

Eveneens door derden werd bij de Beaglekolonie een uitgebreide inventarisatie

verricht naar het voorkomen van lymfocytenantigenen. Dit gebeurde in het kader van een transplantatieproject.

In eigen beheer werd bij de Beagle fokgroep een aantal lichaamsafmetingen bepaald. Bij de uitwerking van de resultaten bleken er twee duidelijk verschillende typen in de groep voor te komen, te weten een vrij slank en groot type en een gestopt kleiner type. Het laatste was gemiddeld lichter van gewicht en beantwoordt als zodanig meer aan de eisen van de gebruikers. In het fokprogramma zal op dit type de nadruk worden gelegd.

Het verzamelen van biologische gegevens bij de muizen- en rattenstammen werd voortgezet.

Bij konijnen werd een onderzoek ingesteld naar de normale darmflora en die bij de in de kolonie veel voorkomende darmontsteking. Deze ziekte geeft veel verliezen. Op grond van de inventarisatie van de flora werd een vaccinatieproef opgezet met het doel de mortaliteit te verminderen. Dit doel werd niet bereikt.

Met hetzelfde doel voor ogen werd een vergelijkende voederproef gedaan met toevoeging aan het voeder van bepaalde verzadigde en onverzadigde vetzuren. De resultaten hiervan zijn nog niet uitgewerkt.

Bij muizen werden tellingen gedaan van de darmflora om inzicht te krijgen in de normale toestand.

Een uitgebreid onderzoek naar de bloeddruk bij muizen is aan de gang. Gezocht wordt naar een verband tussen te hoge bloeddruk en het voorkomen van histologische afwijkingen van bepaalde organen.

Afnemers van ziektevrije muizen en ratten ontvangen bij elke zending dieren een verslag van de resultaten van het meest recente bacteriologische onderzoek. Het doel is om hiermee een betere informatie te verschaffen.

## RADIOLOGISCHE DIENST TNO

### DOSIMETRIEDIENST

In nauwe samenwerking met het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek, de Technisch Fysische Dienst TNO-TH en het Computercentrum van de N.V. KEMA is een geheel automatische verwerking der dosisgegevens van de Filmdosimetriedienst voorbereid. Voor het realiseren van deze automatisering werd een PDP 8/e-computer geïnstalleerd, waaraan twee densitometers 'on line' zijn gekoppeld. De PDP - 8 zet de filmzwartingen - die op de normale wijze met de hand worden gemeten - om in een dosis en voert controleberekeningen uit op de ingebrachte identificatienummers der filmdosimeters. De meetgegevens worden verwerkt met behulp van een CDC-3150 computer, waarin het abonnementenbestand is opgenomen.

De nieuwe werkwijze, die met ingang van de eerste controleperiode 1972 zal worden toegepast, zal niet alleen een snellere en betrouwbaarder dosismelding mogelijk maken, ook kunnen jaaroverzichten ten behoeve van de Arbeidsinspectie en de radiologische werkers zelf zonder veel moeite worden samengesteld. Daarnaast zal het, sterk wisselend, abonnementenbestand direct aan de automatische facturering worden gekoppeld. De toegankelijkheid, ten slotte, van de verzamelde dosisgegevens (ruim 200.000 uitslagen per jaar), laat beter dan voorheen statistische verwerking toe, hetgeen mede van belang zal zijn voor het toekomstige beleid op het gebied der dosiscontrole.

Aangezien de filmdosimetriedienst van het Medisch Biologisch Laboratorium der Rijksverdedigingsorganisatie TNO te Rijswijk zijn activiteiten heeft moeten staken omdat de door dit laboratorium gehanteerde 'Personal Monitoring'-film uit de handel is genomen, heeft de Radiologische Dienst met ingang van 1 juli 1971 de protectiedosimetrie van de RVO overgenomen.

Tezamen met de normale uitbreiding van het abonnementenbestand heeft dit het aantal aangesloten radiologische werkers per 31 december 1971 gebracht op 8768.

Het gaat er steeds meer naar uitzien dat het einde van het tijdperk der filmdosimetrie in zicht is, dit mede als gevolg van de omstandigheid dat in de toekomst vermoedelijk de speciale op de dosimetrie afgestemde films niet meer beschikbaar zijn. Het 'Symposium on Luminescence Dosimetry' te Risø, Denemarken en een speciaal aan de toekomst der persoonsdosimetrie gewijd symposium, te New York gehouden tijdens de jaarlijkse wetenschappelijke vergadering van de American Health Physics Society (welke beide werden bijgewoond), lieten daarover weinig misverstand bestaan.

Hoewel vorderingen worden gemaakt bij de onderzoeken betreffende de 'thermally stimulated exoelectron emission' (TSEE) en pogingen worden gedaan de fotoluminescentie-dosimetrie nieuw leven in te blazen, lijkt de thermoluminescentiedosimeter (TLD) – op grond van gunstige eigenschappen als: grote dosisomvang, geringe afmetingen, chemische stabiliteit en korte evaluatieprocedure – toch de voornaamste opvolger van de filmbadge te zijn. Uit een enquête, gehouden onder 48 Amerikaanse en 47 niet-Amerikaanse dosimetrie-instituten – waaronder de Radiologische Dienst TNO voor Nederland – is gebleken dat reeds nu 30% van alle radiologische werkers beschikt over TLD's, zij het dat deze in de meeste gevallen worden verstrekt naast de filmbadges (die kwantitatief nog de boventoon voeren). Enkele instituten in de Verenigde Staten hebben de filmdosimetrie geheel verlaten. Het lijkt te verwachten dat over  $\pm$  drie jaar meer dan de helft van de protectiedosimetrie zal geschieden met TLD. Aan deze gedachte wordt nog grond gegeven door de significant stijgende doses in de nucleaire geneeskunde, als gevolg van het hanteren van zeer kort levende isotopen in hoge activiteiten,

waarbij het – praktisch slechts met TLD uit te voeren – meten van hand- en vingerdoses gewenst is.

Vele researchinstellingen over de gehele wereld verrichten onderzoek ter verbetering van de nu beschikbare TL-detectormaterialen. De Radiologische Dienst TNO richt zijn aandacht vooral op het overwinnen van de moeilijkheden die nu nog de toepassing op grote schaal van TLD in de weg staan. Tijdens de verslagperiode is hierin duidelijk vooruitgang geboekt. Met het evaluatie-instrument – dat is ontworpen voor het automatisch verwerken van grote aantallen dosimeters en gebruik maakt van een nog weinig toegepaste techniek – konden, na een jaar voorbereiding, de eerste experimenten worden uitgevoerd. Hoewel nog enkele technische moeilijkheden moeten worden overwonnen, zijn de vooruitzichten gunstig. Indien voldoende financiële middelen kunnen worden vrijgemaakt, zal over 2 à 3 jaar een volledig TLD-systeem klaar kunnen zijn om, zo nodig alle, filmdosimeters te vervangen.

Deze ontwikkeling vindt plaats in samenwerking met het Reactor Centrum Nederland te Petten.

#### PERIODIEKE CONTROLE RÖNTGENTOBSTELLEN

De sinds 1956 functionerende dienst voor het periodiek ijkken van röntgentherapie-apparatuur blijft in een wezenlijke behoefte voorzien. De betekenis van deze controles (284 per jaar) is niet zo zeer gelegen in het aantonen van de veelal geringe wijzigingen van de stralings-output, doch vooral in het opsporen van onopgemerkt gebleven ernstige defecten. Daarnaast heeft de ervaring geleerd dat *dáár*, waar voor de eerste maal het advies van TNO wordt ingewonnen voor reeds lang in bedrijf zijnde bestralingsfaciliteiten, soms belangrijke verschillen bestaan tussen de veronderstelde – en gehanteerde! – stralingsintensiteit en de werkelijke waarde. Naast andere oorzaken lijken onvoldoende ervaring in het meten van *exposi tempi* of het ontbreken van de mogelijkheid daartoe ten grondslag te liggen aan deze bedenkelijke situatie. Zeer veel zou zijn gewonnen in het belang van de patiënt, indien de, nu nog op basis van vrijwilligheid uitgevoerde, controle van therapeutische bestralingstoestellen zou kunnen steunen op een wettelijke verplichting.

Indien de resultaten van het onderzoek betreffende de thermoluminescentie-dosimetrie daartoe de mogelijkheden opleveren, kan, naast de periodieke precisie-ijkningen, in de toekomst wellicht een minder nauwkeurige doch frequentere controle worden uitgevoerd met behulp van per post verzonden TLD's.

In enkele gevallen heeft de Radiologische Dienst TNO dieptedosisgegevens verschaft en adviezen gegeven met betrekking tot afschermingsproblemen.



## WHOLE-BODY COUNTER

Naast de uitvoering van, inmiddels grotendeels tot standaardtechnieken uitgegroeide, metingen van radiologische werkers en patiënten, is vooral aandacht besteed aan een (semi-)theoretische benadering van de calibratie der whole-body counter. Een methode werd uitgewerkt, die het mogelijk maakt met behulp van een computer de calibratie uit te voeren voor – in principe – elke willekeurige geometrie der vier detectoren en elk willekeurig object. De confrontatie van de theorie met het experiment leverde, voor enkele eenvoudige gevallen, een discrepantie van niet meer dan 3,5%. De – nog niet geheel generaliseerde – procedure zal vooral zijn nut afwerpen bij het optimaliseren van detectorconfiguraties, het bepalen van bronlocaties in het object en het onderzoek aan verschillende fantoomvormen. Voor dit onderzoek, dat werd gepresenteerd tijdens een Symposium van de International Atomic Energy Association van de Wereldgezondheidsorganisatie (IAEA/WHO) te Stockholm, is duidelijk belangstelling getoond.

In de verslagperiode zijn, in verband met een reactorstop van de kernenergiecentrale Dodewaard, 162 contaminatie-onderzoeken verricht. De hoogst gesignaleerde inwendige besmetting, bestaande uit de, voor deze groep radiologische werkers karakteristieke, combinatie van  $^{54}\text{Mn}$ ,  $^{60}\text{Co}$  en  $^{59}\text{Fe}$ , bedroeg 0,4 microcurie ( $\pm 0,5\%$  van het maximaal toelaatbare). Met succes werd, ten behoeve van een snelle voorselectie, een verkorte meetprocedure toegepast.

Op het gebied van de nucleaire geneeskunde wordt het zwaartepunt nog steeds gevormd door onderzoek naar de ijzerresorptie (bij patiënten zowel als bij proefdieren). Nieuw was een poging tot het opsporen van metastasen van schildkliertumoren. In geen van de onderzochte patiënten kon een suspecte concentratie van het gebruikte isotoop ( $^{131}\text{I}$ ) worden aangetoond. De opstelling zal, indien de middelen dit toelaten, met een extra-gecollimeerde detector moeten worden uitgerust, die tevens goede diensten zal bewijzen bij het meten van wondbesmettingen, waarvoor steeds frequenter een beroep op de lichaamsteller wordt gedaan.

## MEDISCH SPEURWERK

De door de Radiologische Dienst ontwikkelde tweezijdige scanner voor het afbeelden van radioactief gemerkte organen onderscheidt zich van andere typen doordat hij niet, continu bewegend, de activiteitsverdeling vastlegt in een al of niet gekleurd stippeltjespatroon of het fotografisch equivalent daarvan, maar van plaats tot plaats tellingen uitvoert aan de hand waarvan een beeld wordt geconstrueerd. Gebieden van verschillende activiteit worden dus niet, als in de conventionele scans, aangeduid door verschillende kleuren of grijstinten, maar door hun contouren (isoactiviteitslijnen). Contrastverlies door een te zwart beeld of

door een ontoereikend aantal kleuren en de mede daardoor veroorzaakte beoordelingsfouten worden op deze wijze vermeden. De opeenvolgende contouren worden zo gekozen, dat hun activiteitsverschillen juist significant zijn (tweemaal de standaardfout) en geven daardoor een maximum aan wezenlijke informatie. Het trekken van de isoactiviteitslijnen kan zowel met de hand geschieden als via een computer.

Op grond van de ervaringen met het steeds intensiever gebruikte prototype werd aan Instrumentum TNO te Delft opdracht gegeven een technisch volwaardig maar eenvoudiger te bedienen model van deze scanner te bouwen, ten einde de mogelijkheid te scheppen deze scanner ook elders te gaan toepassen. Dit nieuwe toestel kwam in de tweede helft van het jaar gereed en werd geëxposeerd op de tentoonstelling 'Het Instrument' te Amsterdam, waar het ook van buitenlandse zijde belangstelling trok.

Twee Nederlandse bedrijven tonen interesse voor het in productie nemen van deze scanner mits nog enkele voorzieningen worden getroffen.

In het verslagjaar werden 1062 (872) onderzoeken verricht ten behoeve van de ziekenhuizen in de omgeving. Nieuw waren daarbij het scannen van de longen en de toepassing van  $^{67}\text{Ga}$  voor het opsporen van maligne tumoren (het laatste tot nu toe zonder duidelijke resultaten).

De samenwerking met het Isotopenlaboratorium 'Voorburg' te Vught werd voortgezet. Zij had in hoofdzaak betrekking op de problemen van de renale klaring van Hippuran.

Ten slotte werden voor de kernenergiecentrale te Dodewaard tritiumbepalingen in reactorwater uitgevoerd en werd enige malen advies uitgebracht inzake stralingsbescherming in ziekenhuizen.

## PRIMATENCENTRUM TNO

### ALGEMEEN

Voor het eerst bevat dit jaarverslag een rapport van het Primatencentrum TNO als zelfstandige eenheid. In 1967 werd door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO besloten om het gedeelte van het Radiobiologisch Instituut TNO, dat zich bezig hield met de sanering en fok van apen voor biomedisch onderzoek, een zelfstandige status te geven en uit te bouwen tot een volwaardig Primatencentrum, naar analogie van de centra die in de Verenigde Staten reeds langer bestaan. Hoewel de noodzakelijke ruimtelijke en financiële voorzieningen minder snel en volledig ter beschikking konden komen dan was voorzien, heeft het Primatencentrum met ruim 500 makaken en 64 chimpansees een deel van zijn taken weten te

realiseren, mede dank zij de samenwerking met de beide partner-instituten van de REPGO-groep (Radiobiologisch Instituut, Instituut voor Experimentele Gerontologie, Primatencentrum van de Gezondheidsorganisatie TNO). Daaronder valt behalve de leveranties en service aan andere laboratoria, het ontwikkelen van een eigen researchprogramma.

#### ONDERZOEK

De sinds 1965 lopende studies\* over de leukocyten- of weefselantigenen van subhumane primaten hebben ertoe geleid dat het Centrum te Rijswijk een internationaal referentielaboratorium voor dit onderdeel van de immunogenetica is geworden. Dat bleek onder meer uit de resultaten van de in september 1971 gehouden 'Workshop and Symposium on Transplantation Genetics of Primates', die talrijke baanbrekende teams naar Rijswijk voerde. Er werd overeenstemming bereikt over de definitie en nomenclatuur van het merendeel der weefselantigenen van beide primatensoorten. Vooral het beschikbaar zijn van apenfamilies met stamboom heeft veel bijgedragen tot een nauwkeurig bepalen van de weefselantigenen bij Rhesus apen.

De grote belangstelling voor de weefselantigenen van chimpansees en Rhesus apen ligt in het feit dat deze zogenaamde subhumane primaten nauw met de mens verwant zijn. Structuur en genetische organisatie van de apenantigenen vertonen dan ook een frappante gelijkenis met die van de mens, zogenaamde HL-A systeem. Een gedegen kennis van de analoge systemen bij Rhesus apen (RhL-A) en chimpansees (ChL-A) schept derhalve de mogelijkheid klinische problemen in het apemodel te bestuderen. Bij Rhesus apen heeft dit onder andere geleid tot toepassing van weefseltypering in vrijwel alle transplantatieprogramma's van de REP-instituten. Voor chimpansees was dit het uitgangspunt voor een uitvoerig programma dat zich bezig houdt met het produceren van typeringssera voor de mens; deze kostbare reagentia kunnen namelijk gemaakt worden door 'gerichte' immunisaties van chimpansees met weefsel van geselecteerde andere chimpansees of met gesolubiliseerd humaan antigeen.

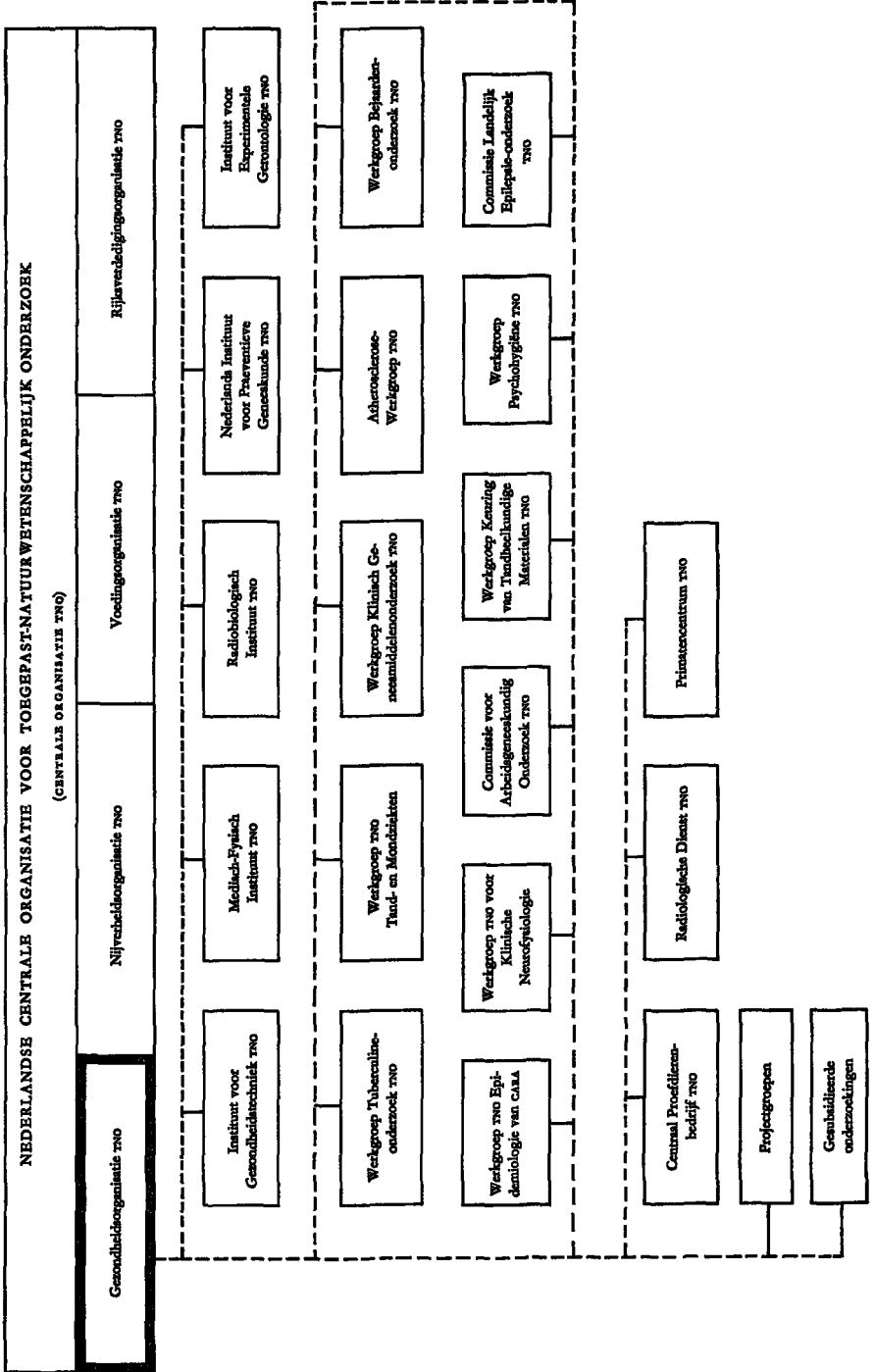
Het ijken van anti-humane lymfocytensera blijft een van de regelmatige activiteiten van het Primatencentrum TNO op internationaal niveau. Ook in 1971 werden tientallen monsters van dit biologische immunosuppressivum voor de mens op effectiviteit en toxiciteit bij apen getest. Dergelijke *in vivo* controles worden tegenwoordig vrij algemeen door de gezondheidsautoriteiten geëist; ze kunnen slechts in apen worden uitgevoerd, alweer in verband met genoemde gelijkenis qua weefselantigenen tussen mens en lagere primaten.

\* In samenwerking met Prof. Dr. J. J. van Rood van de afdeling Immunohaematologie, Rijksuniversiteit te Leiden.

Het ethologisch programma van het Primatencentrum TNO stelt zich vooral ten doel de causale samenhang van een aantal sociale gedragingen te onderzoeken om zo te komen tot een verbeterd inzicht in de wijze waarop diverse gedrags-systemen, zoals agressie, sexueel gedrag, verzorgings-('vlooi')gedrag, elkaar beïnvloeden in normale sociale interacties van primaten. Dit inzicht is van groot belang voor een zinvolle bestudering van de rol die gedrag kan spelen in het psychologisch dan wel somatisch niet optimaal functioneren van primaten.

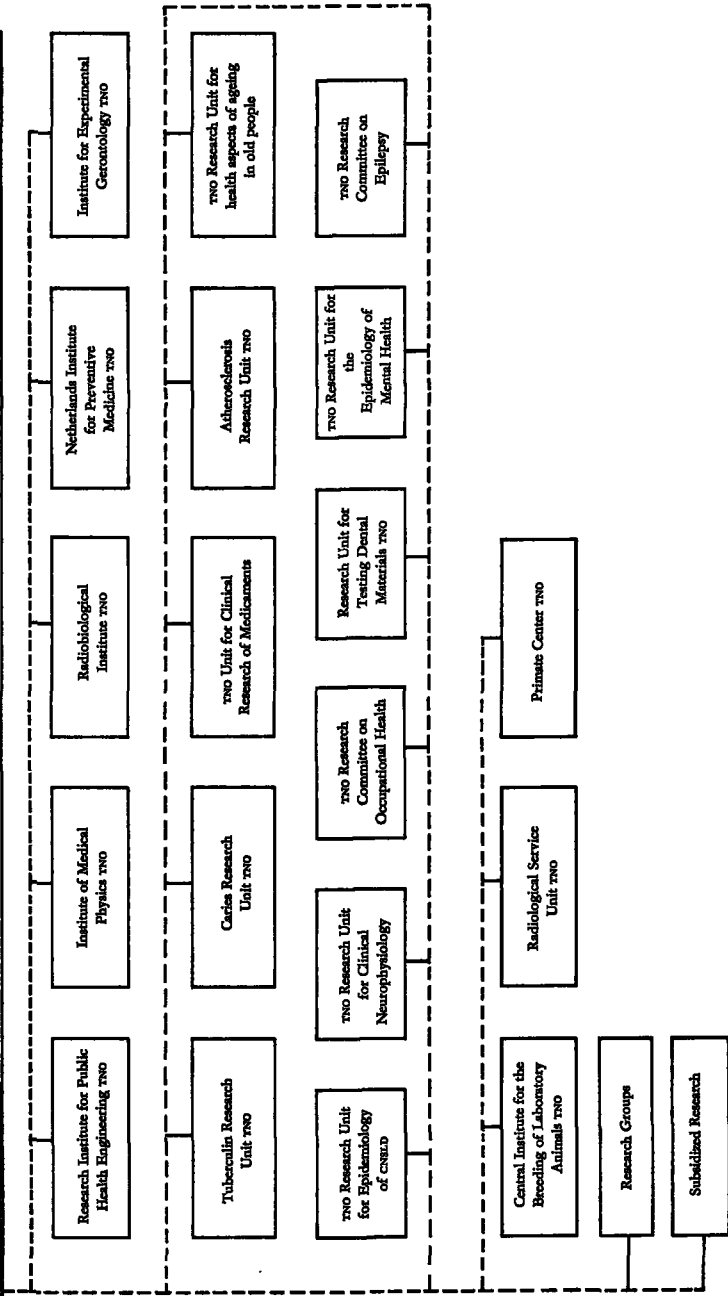
De resultaten die het afgelopen jaar zijn geboekt maken duidelijk dat causaal analytisch onderzoek aan het sociale gedrag van apen mogelijk is. Er bestaat goede hoop dat het onderzoek met succes kan worden uitgebreid ook naar andere systemen, onder meer naar het agressieve gedrag. Vooruitlopend hierop is reeds een begin gemaakt met een onderzoek naar het verschijnsel van automutilatie door zelfgerichte agressie bij de beermakaak.

Dit jaar is een begin gemaakt met een reproductie-fysiologisch programma. Bij de chimpansee werd de excretie van het chorion gonadotropine in de loop van de zwangerschap bestudeerd. Dit onderzoek droeg reeds bij tot de evaluatie van een commercieel verkrijgbare humane zwangerschapstest. Deze blijkt bij de chimpansee goed te voldoen en is daarom een belangrijk hulpmiddel geworden in het fokprogramma. Tevens werden voorbereidingen getroffen voor het onderzoek van de inductie en regulatie van de ovulatie bij Rhesus apen. Dit onderzoek zal het hopelijk in de toekomst mogelijk maken om multiple en levensvatbare zwangerschappen op te wekken, hetgeen een grote stimulans zal betekenen voor het programma als geheel en het immunogenetische programma in het bijzonder. Een deel van de nog jonge chimpansee-kolonie, die thans 63 dieren omvat, bereikte de reproductieleeftijd en deze dieren werden in een fokprogramma opgenomen. In 1971 werden de eerste babies geboren en het hoge percentage zwangere dieren wettigt de hoop dat binnen enkele jaren door eigen fok in de behoefte aan chimpansees voor Nederland kan worden voorzien, hetgeen import van deze met uitroeiing bedreigde diersoort voor de Nederlandse markt overbodig zal maken.



**NETHERLANDS (CENTRAL) ORGANIZATION FOR APPLIED SCIENTIFIC RESEARCH TNO**

Organisation for Health Research TNO	Organization for Industrial Research TNO	Organization for Nutrition and Food Research TNO	National Defence Research Organization TNO
---	--	--	--



## *Bijlage II*

### BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

*Samenstelling per 1 januari 1972*

#### GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

*Taak:* Te bevorderen, dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de volksgezondheid.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

#### BESTUUR:

<i>Gedelegeerden, tevens leden, ingevolge artikel 6 van de statuten</i>	<i>Plaatsvervangende gedelegeerden, tevens plaatsvervangende leden, ingevolge artikel 6 van de statuten</i>	<i>Aangewezen op voordracht van:</i>
Dr. P. Siderius	W. B. Gerritsen	Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne
Dr. A. J. Piekaar	Dr. E. Haas	Minister van Onderwijs en Wetenschappen
<i>Gewone leden ingevolge artikel 7 van de statuten</i>	<i>Ten behoeve van de voordracht voor de benoeming der gewone leden dienen de volgende colleges en lichamen aanbevelingen in ingevolge artikel 7 (2 en 3) van de statuten</i>	<i>Datum van aftreden</i>
Prof. Dr. L. Burema	Praeventiefonds	1-1-1975
Prof. Dr. R. Donner	Senaat Vrije Universiteit te Amsterdam	1-1-1975
Prof. Ir. L. Huisman	Senaat Technische Hogeschool te Delft	1-1-1975
Dr. J. D. Mulder	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst	1-1-1975

Prof. Dr. N. Speijer	Senaat Rijksuniversiteit te Leiden	1-1-1975
J. Stork	Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Tandheekkunde	1-1-1975
<i>vacature</i>	Gezondheidsraad	1-1-1978
Prof. Dr. W. F. B. Brinkman	Senaat R.K. Universiteit te Nijmegen	1-1-1978
<i>vacature</i>	Koninklijk Instituut van Ingenieurs	1-1-1978
Dr. A. Groen	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie	
Prof. J. de Groot	Gezondheidsraad	1-1-1978
<i>vacature</i>	Senaat Rijksuniversiteit te Nijmegen	1-1-1978
Prof. Dr. N. G. M. Orie	Senaat Rijksuniversiteit te Groningen	1-1-1978
Prof. Dr. L. H. van der Tweel	Senaat Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam	1-1-1978

*Tijdelijke leden ingevolge artikel 9 van de statuten*      *Benoemd op aanbeveling van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO*

Dr. P. S. Blom	1-8-1973
R. Drion	1-4-1974
Prof. Dr. M. P. Breedveld	2-4-1974
Prof. Dr. C. E. Mulders	2-4-1974
Prof. Dr. H. W. Struben	2-4-1974
Dr. R. E. Ballieux	24-2-1977
Dr. J. Meijer	24-2-1977

*Dagelijks bestuur:*

Dr. R. E. Ballieux  
 Dr. P. S. Blom  
 Dr. J. Meijer  
 Dr. A. J. Piekaar (plv. Dr. E. Haas)  
 Dr. P. Siderius (plv. W. B. Gerritsen)  
 Prof. Dr. N. Speijer

*Belast met de dagelijkse leiding:* Dr. M. A. Bleiker

*Secretaris:* Mw. M. W. H. Slag

*Adj.-secretaris:* Mw. E. de Boer-Schreuder

*Penningmeester:* Drs. F. H. J. Essenstam



### *Bijlage III*

## **RADEN EN COMMISSIES VAN TOEZICHT EN ADVIES, COMMISSIES EN OVERIGE COLLEGES, WERKZAAM IN HET KADER VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO**

*Samenstelling per 1 april 1972*

### **INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO**

#### **RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES**

Dr. N. J. A. Groen, voorzitter  
Ir. W. C. Reij, ondervoorzitter  
J. V. Duym  
Ir. A. de Graaff  
Dr. Ph. A. Idenburg

Ir. P. G. Meijer  
Mr. W. A. Schouten  
Prof. Dr. D. A. de Vries  
Prof. Dr. R. L. Zielhuis  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

### **MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO**

#### **RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES**

Prof. Dr. A. J. H. Vendrik, voorzitter  
Dr. C. L. C. van Nieuwenhuizen, ondervoorzitter  
Dr. H. A. van Leeuwen  
Prof. Dr. C. E. Mulders

Prof. Dr. G. J. Tammeling  
Prof. Dr. H. Verbiest  
Dr. A. Verkuyf  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

### **RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO**

#### **RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES**

Prof. Dr. K. Breut, voorzitter  
Prof. Dr. F. Dekking, ondervoorzitter  
Prof. Dr. W. C. Hülsmann

Ir. J. S. Woldringh  
Dr. A. Zwaveling  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

### RAAD VAN BEHEER

Prof. J. de Groot, voorzitter  
Dr. P. Baan  
P. C. Broekhoff  
D. Bronsgeest  
Prof. Dr. L. Burema  
Prof. Dr. M. W. van Hof

Prof. Ir. L. Huisman  
Dr. J. L. Jessen  
Mr. J. Kramer  
Ir. W. C. Reij  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. J. Oort, voorzitter  
Prof. Dr. L. Burema  
Dr. J. Dequeker  
Dr. T. E. W. Feltkamp

Dr. H. de Jager  
Prof. Dr. O. Mühlbock  
Prof. Dr. J. Th. R. Schreuder  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. W. A. Griep, voorzitter  
Dr. D. P. Huisken, ondervoorzitter  
Mw. M. A. Baas  
Dr. H. Cohen

Mw. Dr. H. C. Hallo  
Dr. J. Meijer  
S. Schroten  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. K. C. Winkler, voorzitter  
Prof. J. van Amerongen, ondervoorzitter  
Drs. H. J. Boorsma  
Prof. Dr. C. O. Eggink  
Prof. Dr. C. den Hartog  
Prof. Dr. K. G. König

K. Kranenburg  
H. F. Louwe Kooymans  
Prof. Dr. J. D. van Noordwijk  
Prof. Dr. W. Perdok  
J. Stork  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

Dr. K. H. Brandt, voorzitter  
Prof. Dr. T. Huizinga, ondervoorzitter  
Dr. J. A. H. Gooszen  
Dr. J. D. Mulder

Prof. Dr. J. van Noordwijk  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris  
Mw. M. J. C. Moelaert, adj.-secretaris

### BEOORDELINGSORGAAN

Dr. F. J. Tolsma, voorzitter  
Prof. Dr. J. Gerbrandy, ondervoorzitter  
Prof. Dr. R. H. Cormane  
Dr. G. K. V. van Dommelen  
Dr. H. J. de Graaf  
K. J. Hardeman  
Prof. Dr. H. E. Henkes

H. de Jonge  
Prof. Dr. W. Lammers  
Drs. H. M. Smits  
Dr. C. A. Teijgeler  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris  
Mw. M. J. C. Moelaert, adj.-secretaris

## ATHEROSCLEROSE-WERKGROEP TNO (wordt in 1972 Gaubius-Instituut TNO)

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

(in oprichting)

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. L. Burema, voorzitter  
Mw. M. A. Baas  
Dr. K. F. Kerrebijn

Dr. J. Kreukniet  
Dr. A. Minette  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. L. H. van der Tweel, voorzitter  
Dr. J. M. J. Tans

Prof. Dr. Ir. L. A. M. Verbeek  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO

Prof. J. de Groot, voorzitter  
Ir. W. C. Reij, ondervoorzitter  
Ir. J. A. van Berne  
J. Bosman  
R. Drion  
Prof. Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen

Dr. H. A. van Leeuwen  
W. F. K. Verhoeff  
Prof. Dr. R. L. Zielhuis  
Ir. D. van Zuilen  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris  
G. Ragay, adj.-secretaris

## CURATORIUM INZAKE ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

Dr. Ir. J. R. de Jong, voorzitter  
Prof. Dr. S. D. Fokkema  
Prof. J. de Groot

Prof. Dr. Ch. J. de Wolff  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris  
G. Ragay, adj.-secretaris

## COMMISSIE VOOR KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

H. H. J. Theunissen, voorzitter  
Prof. J. van Aken  
Prof. O. Backer Dirks

Dr. H. A. W. Nijveld  
S. K. Thoden van Velzen  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP PSYCHOHYGIËNE TNO i.o.

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. M. A. J. Romme, voorzitter  
Prof. Dr. W. Buikhuisen  
Dr. E. Dekker

Drs. J. Fris  
Prof. Dr. I. Gadourek  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP PREVENTIE ISCHAEMISCHE HARTZIEKTEN TNO i.o.

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. M. J. Hartgerink, voorzitter  
Dr. A. C. Arntzenius  
Prof. Dr. H. Doorenbos  
Prof. Dr. C. den Hartog  
Dr. C. L. C. van Nieuwenhuizen

Prof. Dr. J. Nieveen  
Prof. Dr. H. A. Valkenburg  
Dr. J. Th. Ch. Vonk  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Dr. K. F. Kerrebijn, voorzitter  
Dr. J. H. Bruens  
Prof. Dr. A. P. Cassee  
Dr. E. Dekker  
Prof. Dr. E. L. Noach

Prof. Dr. A. Staal  
Dr. A. C. de Vet  
Prof. Dr. P. E. Voorhoeve  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### CONTACTGROEP TNO INZAKE ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN DIABETES MELLITUS

Dr. F. Gerritzen, voorzitter  
Prof. Dr. P. R. Bouman  
Prof. Dr. H. Doorenbos  
Dr. F. M. Gerritzen  
Prof. Dr. J. J. Groen  
Prof. Dr. H. E. Henkes  
Dr. A. J. Houtsmuller  
Dr. H. A. M. Hulsmans  
Mw. Dr. E. H. W. van Kammen-Wijnmalen

Dr. H. M. J. Krans  
Dr. A. van 't Laar  
Dr. J. D. Mulder  
Dr. W. D. Reitsma  
Dr. P. M. J. Schweitzer  
Mw. Dr. J. Terpstra  
Dr. J. L. Touber  
Dr. J. J. Witte  
Dr. R. J. van Zonneveld  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### BEGELEIDINGSCOMMISSIE ASBESTEXPOSITIE TNO

Dr. J. Stumphius, voorzitter  
Dr. K. Biersteker  
Dr. J. Jongh  
Ir. A. R. Kolff van Oosterwijk  
Dr. J. P. Kuiper

J. Miedema  
Dr. H. T. Planteydt  
Dr. R. van der Lende  
Prof. Dr. R. L. Zielhuis  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### BEGELEIDINGSCOMMISSIE TNO MEDISCHE MYCOLOGIE

Prof. Dr. K. C. Winkler, voorzitter  
Prof. Dr. A. H. Klokke

Prof. Dr. N. G. M. Orie  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. J. W. R. Everse, voorzitter  
Prof. Dr. W. K. Hirschfeld  
Drs. B. C. Kruyt  
Prof. Dr. C. van der Meer

Dr. Chr. L. Rünke  
Prof. Dr. P. Verburg  
Prof. Dr. F. Wensinck  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## *Bijlage IV*

### INSTITUTEN, WERKGROEPEN, COMMISSIES EN DIENSTEN, RESSORTERENDE ONDER DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

*Taakomschrijving en adressen per 31 december 1971*

#### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

- Taak:* Het uitvoeren van onderzoek en het geven van voorlichting op het gebied van de gezondheidstechniek, gericht op:
- de relatie tussen milieufactoren en de gezondheid in de ruimste zin;
  - technische oplossingen voor het bevorderen van een gezond milieu.
- Directeur:* Ir. D. van Zuilen.
- Plv.directeur:* Ir. M. L. Kasteleijn.
- Voorlichting:* M. H. de Groot.
- Adres:* Schoemakerstraat 97, Postbus 214, Delft.
- Telefoon:* 015-37000 (vanaf nader te bepalen datum in 3e kwartaal 1972: 015-569330).
- Telex:* 31453.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Taak:* Te bevorderen, dat natuurkundige en technische verworvenheden worden aangewend ten behoeve van de geneeskunde. Het Instituut vervult zijn taak door:
- het verrichten van onderzoek, bij voorkeur in samenwerking met medische instellingen;
  - het ontwikkelen van meet-, behandelings- en keuringsmethoden;
  - het ontwikkelen, construeren en evalueren van apparaten en instrumenten;
  - het optreden als informatiecentrum.
- Directeur:* Prof. Ir. D. H. Bekkering.
- Algemene voorlichting:* Dr. B. van Eijnsbergen.
- Adres:* Da Costakade 45, Postbus 5011, Utrecht.
- Telefoon:* 030-935141.

## RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

- Taak:* Het verrichten van radiobiologisch en daarmee samenhangend onderzoek ten behoeve van de volksgezondheid.
- a. Studie van de biologische effecten van ioniserende straling in verband met de risico's van het gebruik van ioniserende straling en radioactieve isotopen in de geneeskunde en van het gebruik van kernenergie.
  - b. Onderzoek van de reactie van cellen en weefsels op blootstelling aan ioniserende straling en andere agentia of milieufactoren met een vergelijkbare werking.
  - c. Toepassing van radiobiologische gegevens ten bate van de behandeling van kanker door middel van bestraling, al of niet in combinatie met andere vormen van kankertherapie.
  - d. De ontwikkeling van beenmergtransplantatie als behandelingsmethode bij stralingsongevallen en toepassing van de daaruit voortkomende resultaten op andere gebieden van de transplantatiebiologie en immunologie.

*Directeur:* Prof. Dr. D. W. van Bekkum.

*Onderdirecteur:* Prof. Dr. L. M. van Putten.

*Adres:* Lange Kleiweg 151, Rijswijk Z.H.

*Telefoon:* 015-40930.

*Telex:* 32785 repgo nl.

*Telegramadres:* REPGO RIJSWIJKZH.

## NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Taak:* Het Instituut stelt zich ten doel onderzoek te verrichten:
- a. naar de factoren die de gezondheid van de mens in zijn totale leefmilieu beïnvloeden;
  - b. naar de sociaal-medische en sociaal-psychologische aspecten van de gezondheidszorg;
  - c. naar de determinanten van het beleid in de gezondheidszorg, zoals die worden bepaald zowel door verschillende overheden als door particuliere organen.
- Met dit onderzoek wordt beoogd na te gaan welke factoren bevorderend dan wel ongunstig inwerken op de gezondheidstoestand en wegen aan te geven, waardoor negatieve factoren zo goed mogelijk tegengegaan en positieve bevorderd worden.

*Directeur:* Prof. Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen.

*Onderdirecteuren:* Dr. J. M. L. Phaff  
Dr. R. van der Vlist.

*Adres:* Wassenaarseweg 56, Postbus 124, Leiden.

*Telefoon:* 01710-50940/50946.



## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

*Taak:* Het verrichten van toegepast-natuurwetenschappelijk – en wel in het bijzonder biologisch gericht – onderzoek inzake de oorzaken zowel als het verloop van als normaal geldende ouderdomsveranderingen, respectievelijk van ouderdomspathologie, ten einde de geneeskunde in staat te stellen ouderdomsverschijnselen op wetenschappelijk verantwoorde wijze te benaderen.

*Directeur:* Dr. C. F. Hollander.

*Adres:* Lange Kleiweg 151, Rijswijk (Z.H.).

*Telefoon:* 015-40930.

*Telex:* 32785 repgo nl.

*Telegramadres:* REFGO RIJSWIJKZH.

## WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

*Taak:* Het verrichten van die werkzaamheden, welke betrekking hebben op verschillende aspecten van het tuberculine- en BCG-onderzoek, zowel nationaal als internationaal.

*Hoofd:* Dr. M. A. Bleiker.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

## WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

*Taak:*

1. Het beproeven van middelen die kunnen leiden tot een verlaagd optreden van tand- en mondziekten.
2. Het verrichten van meer fundamentele research ten einde onder 1. genoemde middelen en methoden op te sporen.

*Hoofd:* Prof. Dr. B. Houwink (per 1-1-1972 Drs. Tj. Pot).

*Adres:* p/a Laboratorium voor Microbiologie der Rijksuniversiteit, Catharijnesingel 59, Utrecht.

*Telefoon:* 030-313347.

## COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

*Taak:* Te bevorderen dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan het onderzoek betreffende de therapeutische evaluatie van geneesmiddelen.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

De *suitvoering* van het onderzoek berust bij de

### WERKGROEP KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

*Hoofd:* Dr. F. A. Nelemans.

*Adres:* Leyweg 291, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-299156 en 299157.

## ATHEROSCLEROSE-WERKGROEP TNO

(wordt in 1972 Gaubius-Instituut TNO)

*Taak:* Het verrichten zowel als het (mede)bevorderen van fundamenteel en toegepast-wetenschappelijk onderzoek op het gebied der arteriosclerose en trombose en/of tot daarmee affiniteit vertonende gebieden, een en ander in relatie tot de volksgezondheid.

*Directeur:* Dr. P. Brakman.

*Adres:* Herenstraat 5d, Leiden.

*Telefoon:* 01710-31345 en 34548.

## WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

*Taak:* Het ten behoeve van de volksgezondheid verrichten van onder meer longitudinaal onderzoek naar de lichamelijke en geestelijke toestand van bejaarden in Nederland.

*Hoofd:* Dr. R. J. van Zonneveld.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481, toestel 424.

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

- Taak:* Het verrichten van epidemiologisch onderzoek bij aselechte bevolkingsgroepen in Nederland, ter bestudering van de prevalentie en de etiologie van CARA (chronische specifieke respiratoire aandoeningen).
- Hoofd:* Dr. R. van der Lende.
- Adres:* p/a Neurologische Kliniek, Academisch Ziekenhuis, Oostersingel 59, Groningen.
- Telefoon:* 05900-139123, toestel 419.

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

- Taak:* Het verrichten van onderzoek op het gebied van de klinische neurofysiologie, met name het toetsen van nieuwe methoden in de neurologische kliniek.
- Hoofd:* Dr. O. Magnus.
- Adres:* p/a St. Ursula Kliniek, Bikenlaan 3, Wassenaar.
- Telefoon:* 01751-9441.

## COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO (CARGO)

- Taak:* Te bevorderen dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de arbeidsgeneeskunde, respectievelijk aan de bedrijfsgeneeskunde.
- Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.
- Telefoon:* 070-814481.
- Coördinator:* Dr. J. Jongh.
- Adres:* p/a Medisch-Fysisch Instituut TNO, Da Costakade 45, Postbus 3011, Utrecht.
- Telefoon:* 030-935141.

### *Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO*

- Hoofd:* Dr. J. W. H. Kalsbeek.
- Adres:* Zuiderzeeweg 10, Amsterdam-Oost.
- Telefoon:* 020-927001.

## COMMISSIE VOOR KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

*Taak:* Het ontplooiën van activiteiten die leiden tot een effectieve en betrouwbare keuring van tandheelkundige materialen.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

De uitvoering van het onderzoek berust bij de

## WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

*Onderzoek-programma:* Werkzaamheden, vallende onder – en verband houdende met – de eigenlijke keuring van tandheelkundige materialen.

*Hoofd:* Ir. H. P. L. Schoenmakers.

*Adres:* p/a Tandheelkundig Instituut van de Rijksuniversiteit, Jutphaseweg 7, Postbus 7009, Utrecht.

*Telefoon:* 030-881411.

## WERKGROEP PSYCHOHYGIËNE TNO i.o.

*Taak:* Het verrichten zowel als het (mede) bevorderen van onderzoek inzake al hetgeen kan worden gerekend tot het gebied der psychohygiëne en/of daarmee affiniteit vertonende gebieden, een en ander in het bijzonder gericht op het toegepast-natuurwetenschappelijk aspect in relatie tot de volksgezondheid.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

## COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

*Taak:* Te bevorderen, dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de epilepsiebestrijding; laatstgenoemd begrip te verstaan in de ruimste zin des woords.

*Adres:* Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

*Coördinator:* Dr. H. Meinardi.

*Adres:* p/a Instituut voor Epilepsiebestrijding 'Meer en Bosch', Achterweg 5, Heemstede.

*Telefoon:* 023-286750.

## CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

- Taak:* Het bevorderen van een zo goed mogelijk proefdier-gebruik, zowel door levering van dieren als door overdracht van kennis en ervaring. Alle activiteiten worden gesteund door hierop betrekking hebbend onderzoek.  
Het verrichten op verzoek van en/of in samenwerking met derden, mits vallende binnen de taakstelling.
- Directeur:* Drs. J. C. J. van Vliet.
- Adres:* Woudenbergseweg 25, Postbus 167, Zeist.
- Telefoon:* 03439-448.

## RADIOLOGISCHE DIENST TNO

- Taak:* Het ter beschikking stellen van middelen voor persoonlijke stralingscontrole voor röntgen-, gamma- en betastralen door middel van filmbadges; het verrichten van onderzoek naar andere middelen van stralingsdosimetrie. Periodieke controle van röntgentoestellen van derden; voorlichting ter zake van stralingsbescherming.  
Het meten van geringe hoeveelheden radioactiviteit in het lichaam met behulp van een whole-body counter voor klinische doeleinden en ten behoeve van de stralingsbescherming.  
Speurwerk en diensten op het gebied van de nucleaire geneeskunde, in het bijzonder het ontwikkelen van tracer technieken en het scannen met radio-isotopen.
- Hoofd:* Prof. Dr. J. J. Went.
- Adres:* p/a KEMA, Utrechtseweg 310, Arnhem.
- Telefoon:* 085-457057.

## *Bijlage V*

### LIJST VAN PUBLIKATIES

#### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

- Brasser, L. J.: Het nut van groengordels in verband met luchtverontreiniging.  
Bouw 26 (1971) 1139/1141.  
Stedebouw en Volkshuisvesting 52 (1971) 504/508.  
Publikatie no. 372.
- Brasser, L. J.: De presentatie van meetuitkomsten van luchtverontreinigingsconcentraties in verband met normen voor de beperking van deze concentraties.  
Techn. Gemeenteb. 57 (1971) 303/310.  
Publikatie no. 392.
- Brasser, L. J., L. A. Clarenburg, H. de Graaf and J. R. Pruys: Concise presentation of SO<sub>2</sub>-concentration data collected from a regional network of volumetric SO<sub>2</sub> samplers.  
Atmospheric Environment 5 (1971) 505/509.  
Publikatie no. 394.
- Cosquino de Bussy, I. J. le: Research on substituted phenylureas as a control of algae in open-air swimming pools and recreational ponds in the Netherlands.  
Proc. Europ. Weed Res. Council 3rd Intern. Symp. Aquatic Weeds (1971) 285/293.  
Publikatie no. 406.
- Ebens, R. und P. B. Meyer: Vergleich der mit dem Thermalpräzipitator und dem Langzeit-Thermalpräzipitator gefundenen Ergebnisse der Teilchenzahl-Konzentration.  
Staub-Reinhaltung der Luft 31 (1971) 249/252.  
Publikatie no. 358.
- Eijk, J. van den: Geluidhinder in woningen.  
Ons Gezin 37 (1971) 112/115.  
Publikatie no. 373.
- Eijk, J. van den and C. Bitter: Neighbour's footsteps.  
7th Intern. Congress on Acoustics, Budapest, aug. 1971.  
Publikatie no. 375.
- Feitsma, B.: Verbetering van de geluidisolatie van lichte vloeren door middel van een zwevende dekvloer.  
Bouwwereld 67 (1971) 44/48.  
Publikatie no. 381.

- Gomperts, M. C.: Sound radiation from a thin, infinite plate, excited by a harmonic line force, point force or moment near the critical frequency.  
7th Intern. Congress on Acoustics, Budapest, aug. 1971.  
Publikatie no. 376.
- Guicherit, R.: Het automatisch meten van luchtverontreinigende stoffen.  
Chem. Wkbl. 67 (1971) 18/23.  
Publikatie no. 365.
- Guicherit, R.: Ozone analysis by chemiluminescence measurement.  
Fresenius' Z. Analyt. Chem. 256 (1971) 177/182.  
Publikatie no. 374.
- Guicherit, R.: Oxydatieve luchtverontreiniging; meetmethoden en resultaten.  
Chem. Wkbl. 67 (1971) F8/F14.  
Publikatie no. 384.
- Guicherit, R.: Luchtvervuiling: vele oorzaken; uiteenlopende gevolgen.  
Wkbl. Groenten en Fruit 27 (1971) Kerstbijlage K8/K11.  
Publikatie no. 410.
- Huygen, C.: The use of nitrogen dioxide permeation tubes.  
Atmospheric Environment 5 (1971) 55.  
Publikatie no. 378.
- Huygen, C. and P. H. Steerman: The determination of nitrogen dioxide in air after absorption in a modified alkaline solution.  
Atmospheric Environment 5 (1971) 887/889.  
Publikatie no. 387.
- Jeltes, R., E. Burghardt and J. Breman: Gas chromatographic determination of phosgene and dichloroacetylene in air.  
Brit. J. Industr. Med. 28 (1971) 96/99.  
Publikatie no. 357.
- Jeltes, R. en W. A. M. den Tonkelaar: Olieverontreiniging in het water- en bodemmilieu.  
Chem. Wkbl. 67 (1971) 10/12.  
Publikatie no. 389.
- Joosting, P. E.: De reactie van de ademhalingswegen op exogene prikkels.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 463/468.  
Publikatie no. 356.
- Joosting, P. E.: Welke medische aspecten zijn van belang?  
Verwarming en Ventilatie 28 (1971) 213/220.  
Publikatie no. 368.
- Joosting, P. E.: Medische aspecten van fotochemische luchtverontreiniging.  
Chem. Wkbl. 67 (1971) F1/F7.  
Publikatie no. 388.

- Joosting, P. E. and J. C. ten Houten: Biological effects of air pollution.  
Chapter 5 in: 'Electrical energy needs and environmental problems, now and in the future'. Publ.  
no. 7 Stichting Toekomstbeeld der Techniek, april 1971, 51/58.  
Publikatie no. 383.
- Meyer, P. B.: Welke verontreinigingen zijn er in de binnenlucht?  
Verwarming en Ventilatie 28 (1971) 210/212.  
Publikatie no. 367.
- Meyer, P. B.: Staub in der keramischen Industrie.  
Keramische Z. 23 (1971) 329/330.  
Publikatie no. 380.
- Meyer, P. B.: Wat de bedrijfsgeneeskunde biedt aan de milieuhygiëne binnen en buiten het bedrijf.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) suppl. 5, 27/29.  
Publikatie no. 391.
- Meyer, P. B. and J. F. van der Wal: Comparative measurements of air pollution in the iron and steel  
industry of five member-countries of the European Coal and Steel Community.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 547/554.  
Publikatie no. 395.
- Moltzer, J.: International cooperation in documentation of literature on the indoor climate.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 577.  
Publikatie no. 396.
- Natan, F. J. M.: Welke verontreinigingen zijn er in de buitenlucht?  
Verwarming en Ventilatie 28 (1971) 208/210.  
Publikatie no. 377.
- Pasveer, A.: Verdere ontwikkeling. Het oxydenitroproces.  
H<sub>2</sub>O 4 (1971) 499/504.  
Publikatie no. 404.
- Pasveer, A.: Een vorm van slibvernietiging. Het oxylyseproces.  
H<sub>2</sub>O 4 (1971) 580/589.  
Publikatie no. 405.
- Pasveer, A.: Afvalwaterbekkens Dollard.  
Waddenbull. 6 (1971) 7/11.  
Publikatie no. 414.
- Somers, J. A.: Verontreiniging van bodem en grondwater door aardolieprodukten.  
Intermediair 7 (1971) 23, pag. 33, 35, 37, 39.  
Publikatie no. 402.
- Tonkelaar, W. A. M. den and M. A. Bikker: Microdetermination of lead on tapes of an A1SI automatic  
air sampler by atomic absorption spectroscopy.  
Atmospheric Environment 5 (1971) 353/356.  
Publikatie no. 346.
- Vooien, P. H. and P. B. Meyer: Measurement of particle size in aqueous aerosols.  
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 32 (1971) 134/138.  
Publikatie no. 393.



- Wal, J. F. van der: De theorie van het vangen van deeltjes door luchtfilters.  
*Verwarming en Ventilatie* 28 (1971) 220/222.  
 Publikatie no. 370.
- Willigers, L. H. J.: Geluidlekken bij de aansluiting van de vloer/gevel. Praktische wenken voor het voorkomen en afdichten van geluidlekken.  
*Bouwwereld* 67 (1971) 119/122.  
 Publikatie no. 390.
- Zuidema, P., F. Th. M. Spijksma and M. J. Leupen: High altitude and house-dust mites.  
*Brit. Med. J.* 1 (1971) 82/84.  
 Publikatie u 2.
- Zuilen, D. van en G. H. Dop: De herziening van het 'Veiligheidsbesluit voor Fabrieken of Werkplaatsen 1938' ten aanzien van de voorschriften betreffende de bescherming tegen klimaatinvloeden.  
*De Veiligheid* 47 (1971) 25/29, 57/61 en 99/103.  
*De Ingenieur* 83 (1971) G49/63.  
 Publikatie no. 386.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Bekkering, D. H.: Vertechnisering in de medische sfeer.  
*Metamedica* 9 (1971) 251/253.
- Bemmel, J. H. van, J. S. Duisterhout, G. van Herpen, L. G. Bierwolf, S. J. Hengeveld and B. Versteeg:  
 Statistical processing methods for recognition and classification of vectorcardiograms.  
*Proc. XIth Int. Vectorcard. Symp.* (1971) 207/215. North Holland Publ. Comp.
- Bemmel, J. H. van, J. S. Duisterhout, G. van Herpen and L. G. Bierwolf: Push button, vcg/ecg Processing System.  
*Proc. IFIP-TC4 Conf. on Computer Applications on vcg and ecg Processing.* North Holland Publ. Comp., Hannover (1971).
- Bemmel, J. H. van and G. van Herpen: Quantitative methods and transformations.  
*Proc. First Europ. Biophys. Congr., Vienna* (1971) 469/473.
- Bemmel, J. H. van and G. van Herpen: Statistical classification of vectorcardiograms.  
*TNO-Nieuws* 26 (1971) 537/540.
- Bemmel, J. H. van, G. van Herpen, J. S. Duisterhout en C. A. Distelbrink: Verwerking van het electrocardiogram voor diagnostische doeleinden.  
*Hartbull.* 2 (1971) 44/53.
- Donders, J. J. H. and J. E. W. Beneken: Computer model of cardiac muscle mechanics.  
*Cardiovasc. Res. Suppl. no. 1* (1971) 34/50.
- Douma, J. H.: Physical aspects of the work of breathing.  
*Bull. Physio-path. Resp.* 4 (1971) 845/846.

- Douma, J. H. and C. D. Laros: A device for plotting volume pressure curves of oesophageal balloons in situ in a clinical set-up.  
Bull. Physio-path. Resp. 7 (1971) 215/225.
- Douma, J. H. and C. D. Laros: A device for plotting volume pressure curves of oesophageal balloons in situ in a clinical set-up.  
In: Mécanique broncho pulmonaire, lung and airways mechanics (red.: R. Peslin). Masson & Cie., Paris (1971) 610.
- Eijnsbergen, B. van: Natuurkunde toegepast op het lichaam.  
Elsevier Select 1 (1970) 12, 70/72.
- Eijnsbergen, B. van: A transportable perfusion system for prolonged preservation of isolated organs.  
Proc. 24th Ann. Conf. on Engng. in Med. and Biol., Las Vegas (1971).
- Germans, F. H.: Harmonisatie van prothesen en componenten binnen de EEG.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 576.
- Haan, J. de: De snelle variaties in het foetale hartfrequentiepatroon.  
Proefschrift Vrije Universiteit, Amsterdam (1971).
- Haan, J. de, L. A. M. Stolte and J. H. van Bommel: Quantitative evaluation of irregularities in FHR patterns.  
Perinatal Medicine (1971) 173, Karger, Basel.
- Hoopen, M. ten: Sur l'analyse structurale de champs dendritiques.  
Proc. First Europ. Biophys. Congr., Vol. V (1971) 347/352.
- Hoopen, M. ten and H. A. Reuver: Growth patterns of neuronal dendrites.  
Kybernetik 8 (1971) 234/239.
- Kamp, A., F. H. Lopes da Silva and W. Storm van Leeuwen: Common aspects of hippocampus electrical activities during different behavioural tasks.  
Brain Res. 24 (1970) 547/549.
- Kamp, A., F. H. Lopes da Silva and W. Storm van Leeuwen: Hippocampal frequency shifts in different behavioural situations.  
Brain Res. 31 (1971) 287/294.
- Kamphuisen, H. A. C. en J. C. Somer: Enkele ervaringen met twee-dimensionale ultrageluidsdiagnostiek.  
Memoranda Neurologica 1970.
- Kamphuisen, H. A. C., J. C. Somer en W. A. Oosterbaan: Twee-dimensionale ultrageluidsdiagnostiek. (Enkele klinische ervaringen met een Elektronisch Sector Scan.)  
Hoofddlijnen 3 (1971) 65/70.
- Laros, C. D. en J. H. Douma: Inspanningsfysiologisch onderzoek bij longpatiënten.  
Geneesk. en Sport 4 (1971) 51/57.
- Laros, C. D. en J. H. Douma: De fysiologie van de lichamelijke inspanning.  
De Tijdstroom 48 (1971).
- Lopes da Silva, F. H.: The electroencephalogram in the computer era; national and international programs.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 555/560.

- Lopes da Silva, F. H.: Etude de l'alpha chez le chien.  
TRACE 5 (1971) 205/207.
- Lopes da Silva, F. H.: Modèle neuronal de l'origine du rythme alpha.  
TRACE 5 (1971) 225.
- Lopes da Silva, F. H. and A. Kamp: Analysis of EEG in the quasistationary case: spectral analysis and coherence in a study of alpha rhythm organization in the dog and in a clinical application.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 31 (1971) 193.
- Lopes da Silva, F. H., N. Ty Smith and A. Zwart: Dynamic and steady state characteristics of Quantitative EEG Halothane Anesthesia.  
Proc. Ann. Meeting (1971), American Society of Anesthesiologists.
- Rotterdam, A. van: Computer stimulations of a neuron.  
MFI-rapport 2.3.117-1 (mei 1971).
- Soerjanto, R.: On the application of the myoelectric hand-prosthesis in the Netherlands.  
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1971).
- Somer, J. C.: Electronic Sector Scanning with Ultrasonic Diagnostics.  
Proc. 1st World Congress on Ultrasonic Diagnostics in Medicine, Wenen (1969).
- Somer, J. C.: Electronic sector scanning with ultra sound for medical diagnostics.  
Proc. 7th Intern. Congress on Acoustic, Budapest (1971).
- Storm van Leeuwen, W.: Elektro-encefalografie. Registratie van elektrische verschijnselen van de hersenen.  
Intermediair 7 (1971) 5, 25/31.
- Storm van Leeuwen, W.: Occurrence of beta bursts in frontal cortex during CNV paradigm.  
Proc. II Intern. Congress on the Contingent Negative Variation, Vancouver, Canada (1971) 75/77.
- Storm van Leeuwen, W., A. Kamp et R. S. Reneman: Activités électriques périodiques lors de l'abaissement de température à 16-20°C. chez le chien.  
Rev. EEG Neurophysiol. 1 (1970) 106/108.
- Tielen, A. M., C. Giesen and W. Mollevanger: Some mechanical and electrical characteristics of metal micro-electrodes.  
MFI-rapport 2.3.65/A2 (mei 1971).
- Vollenhoven, E. van: Calibration of contact microphones applied to the human chest wall.  
Med. & Biol. Engng. 9 (1971) 365/375.
- Wijkmans, D. W.: Handleiding voor de aanpassing van de elektromyografisch bestuurd kunsthand.  
MFI-rapport 1.1.59-2 (1971).

RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

Balner, H.: Perspectives of immunosuppression.

Transpl. Proc. 3 (1971) 949/952.

Publikatie no. 452.

Balner, H.: Recommendations for the production of anti-human lymphocyte sera based on in vivo testing in sub-human primates.

In: Colloques Internationaux du CNRS, no. 190. Propriétés immuno-dépressives et mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire. Lyon, 8-10 Octobre, 1969. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique (1971) p. 125/140.

Publikatie no. 510.

Balner, H. and D. W. van Bekkum: The international function of the Primate Centre TNO.

TNO-Nieuws 26 (1971) 561/566.

Publikatie no. 516.

Balner, H., H. Dersjant, A. van Leeuwen, W. van Vreeswijk and J. J. van Rood: Leukocyte antigens of rhesus monkeys and chimpanzees.

In: Medical Primatology 1970. Proc. second Conf. on Experimental Medicine and Surgery in Primates. New York, N.Y., Sept. 1969. Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Janowski. Karger, Basel (1971) p. 31/43.

Publikatie no. 513.

Balner, H., H. Dersjant, W. van Vreeswijk, A. van Leeuwen and J. J. van Rood: Identification of chimpanzee leukocyte antigens (ChL-A) and their relation to HL-A.

Transplantation 11 (1971) 309/317.

Publikatie no. 454.

Balner, H., B. W. Gabb, H. Dersjant, W. van Vreeswijk, et al: Heterologous antisera for human histocompatibility testing.

Transpl. Proc. 3 (1971) 1088/1098.

Publikatie no. 485.

Balner, H., B. W. Gabb, H. Dersjant, W. van Vreeswijk and J. J. van Rood: Major histocompatibility locus of rhesus monkeys (RhL-A).

Nature New Biology 230 (1971) 177/180.

Publikatie no. 457.

Balner, H., A. van Leeuwen, W. van Vreeswijk, H. Dersjant and J. J. van Rood: Leukocyte antigens of rhesus monkeys (RhL-A) and chimpanzees (ChL-A): Similarities with the human HL-A system.

Tissue Antigens 1 (1971) 229/238.

Publikatie no. 476.

Balner, H. and J. J. van Rood: Transplantation antigens in rhesus monkeys.

Nature 232 (1971) 121.

Publikatie no. 481.

- Barendsen, G. W.: Fundamental aspects of the dependence of biological radiation damage on radiation quality.  
 In: Intern. symp. on radiological protection problems associated with parasitic X-ray emission from electronic products. Toulouse, 3-6 Novembre, 1970. Luxembourg, CID (1971) EUR-4640 d-f-e, p. 499/506.  
 Publikatie no. 461.
- Barendsen, G. W.: Cellular responses determining the effectiveness of fast neutrons relative to X-rays for effects on experimental tumours.  
 Europ. J. Cancer 7 (1971) 181/190.  
 Publikatie no. 468.
- Barendsen, G. W.: Comparison of responses of animal tumours and human tumours to various treatments with ionizing radiations.  
 Proc. 31st Ann. Congr. Brit. Inst. of Radiology, April 22 and 23, 1971.  
 Brit. J. Radiol. 44 (1971) 905.  
 Publikatie no. 527.
- Barendsen, G. W. and J. J. Broerse: Concluding remarks on the application of fast neutrons in clinical radiotherapy.  
 Europ. J. Cancer 7 (1971) 263/264.  
 Publikatie no. 471.
- Barendsen, G. W., J. J. Broerse and C. F. Hollander: The carcinogenic action of small doses of different ionizing radiations.  
 Conf. on the Estimation of Low-level Radiation effects in human populations. (Ed.: G. A. Sacher). Report nr. ANL-7811 of the Argonne National Lab., Argonne, Illinois, Dec. 1970, p. 5/6.  
 Publikatie no. 489.
- Barendsen, G. W., J. J. Broerse and L. M. van Putten: Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy.  
 Meeting held at the Radiobiological Institute TNO, Rijswijk (Z.H.), June 22-24, 1970. Introduction to the proceedings.  
 Publikatie no. 462.
- Barendsen, G. W., H. A. Sissingh and C. F. Hollander: Tumour induction in rat skin by 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays.  
 Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia. Sept. 20-23, 1971, p. 13.  
 Publikatie no. 528.
- Bekkum, D. W. van: Bone marrow transplantation.  
 Transpl. Proc. 3 (1971) 53/57.  
 Publikatie no. 446.
- Bekkum, D. W. van: Quantitative evaluation of the hazards involved in transferring foreign cells and tissues to immunologically suppressed or deficient subjects.  
 In: Manual on Radiation Haematology. Techn. Report Series no. 123, Vienna IAEA (1971) 305/315.  
 Publikatie no. 459.

- Bekkum, D. W. van: Experimental basis for the therapy of radiation injury to the haemopoietic system.  
In: Manual on Radiation Haematology. Techn. Report Series no. 123, Vienna, IAEA (1971) 317/332.  
Publikatie no. 460.
- Bekkum, D. W. van: European Organization for Research on treatment of cancer.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 527/530.  
Publikatie no. 514.
- Bekkum, D. W. van: Veroudering en immunologische afweer.  
Biotechniek 10 (1971) 62/65.  
Publikatie no. 453.
- Bekkum, D. W. van: Proliferation and differentiation of haemopoietic stem cells after irradiation.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 183.  
Publikatie no. 495.
- Bekkum, D. W. van: Recent advances in bone marrow transplantation.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia. September 20-23, 1971. p. 15.  
Publikatie no. 529.
- Bekkum, D. W. van: Introduction to the meeting.  
In: The separation of haemopoietic cell suspensions. Proc. Workshop on the separation of haemopoietic cell suspensions. Rijswijk, 1970. Eds.: D. W. van Bekkum and K. A. Dicke (1971) p. 9/14.  
Publikatie no. 521.
- Bekkum, D. W. van and K. A. Dicke (Eds.): The separation of haemopoietic cell suspensions.  
Proc. Workshop on the separation of haemopoietic cell suspensions. Rijswijk, 1970. Ed. 1971.  
Publikatie no. 520.
- Bekkum, D. W. van, M. J. van Noord, B. Maat and K. A. Dicke: Attempts at identification of haemopoietic stem cell in mouse.  
Blood 38 (1971) 547/558.  
Publikatie no. 509.
- Bekkum, D. W. van, L. M. van Putten, H. Balner and K. A. Dicke: Mitigation of secondary disease following allogeneic bone marrow transplantation by ALS and other immuno-suppressive substances (studies in mice and subhuman primates).  
In: Colloques Internationaux du CNRS, No. 190. Propriétés immuno-dépressives et mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire. Lyon, 8-10 Octobre, 1969. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique, 1971, p. 377/395.  
Publikatie no. 512.
- Bekkum, D. W. van and D. van der Waaij: Sanitation and quarantization procedures for imported monkeys with reference to viral diseases.  
Rev. Roum. d'Inframicrobiol. 8 (1971) 49/55.  
Publikatie no. 478.

- Bentvelzen, P.: *Het ontstaan van kanker. De rol van virussen en genetische factoren.*  
*Natuur en Techniek* 39 (1971) 271/283.  
 Publikatie no. 479.
- Bentvelzen, P.: *International conference on RNA viruses and host genome in oncogenesis. A report.*  
*Bull. Cancer* 9 (1971) 4.  
 Publikatie no. 480.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: *Early increase of amino acid transport in stimulated lymphocytes.*  
*Exptl Cell Res.* 66 (1971) 257/259.  
 Publikatie no. 477.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: *Increased amino acid uptake in stimulated rat lymphocytes.*  
*Proc. 7th Meeting Europ. Biochem. Soc.* (1971) p. 209 (Abstr. no. 534). *Publ. Bulgarian Biochem. and Biophys. Soc.* (1971).  
 Publikatie no. 506.
- Berg, K. J. van den, G. H. Prinsen, H. Balner and D. W. van Bekkum: *Prevention of acute secondary disease after allogeneic marrow transplantation in lethally-irradiated monkeys by pretreatment of recipient with ALS.*  
*Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.*  
*Int. J. Radiat. Biol.* 20 (1971) 183/184.  
 Publikatie no. 496.
- Broerse, J. J.: *Dose-mortality studies for mice irradiated with X-rays,  $\gamma$ -rays and 15 MeV neutrons.*  
*In: Year Book of Cancer 1970, p. 529/531.* (Eds.: R. L. Clark and R. W. Cumley), Chicago, Year Book Med. Publ. (1971).  
 Publikatie no. 484.
- Broerse, J. J.: *Dosimetry standardization-cooperation in late effects research in Europe.*  
*Conf. Estimation of low-level radiation effects in human populations* (Ed.: G. A. Sacher). Report nr. ANL-7811 Argonne National Lab., Argonne, Illinois, Dec. 1970, p. 25/27.  
 Publikatie no. 490.
- Broerse, J. J.: *Physics and models.*  
*Conf. Estimation of low-level radiation effects in human populations* (Ed.: G. A. Sacher). Report nr. ANL-7811 Argonne National Lab., Argonne, Illinois, Dec. 1970, p. 37.  
 Publikatie no. 491.
- Broerse, J. J., G. W. Barendsen, G. Freriks and L. M. van Putten: *RBE values of 15 MeV neutrons for effects on normal tissues.*  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 171/177.  
 Publikatie no. 466.
- Broerse, J. J., D. W. van Bekkum and J. A. G. Davids: *Lethality of monkeys after irradiation to fission neutrons and the effect of autologous bone marrow transplantation.*  
*Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia. Sept. 20-23, 1971, p. 21/22.*  
 Publikatie no. 530.

- Broerse, J. J., A. C. Engels and J. S. Groen: Production and shielding of 15 MeV neutrons.  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 105/114.  
 Publikatie no. 463.
- Broerse, J. J., A. C. Engels and J. S. Groen: Life-time of tritium targets and release of tritium from D-T neutron generators.  
*Int. J. Appl. Radiat.* 22 (1971) 486/489.  
 Publikatie no. 488.
- Broerse, J. J., A. C. Engels, P. Lelieveld, L. M. van Putten, W. Duncan, et al: The survival of colony-forming units in mouse bonemarrow after in vivo irradiation with D-T neutrons, X- and gamma-radiation.  
*Int. J. Radiat. Biol.* 19 (1971) 101/110.  
 Publikatie no. 458.
- Broerse, J. J. and C. F. Hollander: *EULEP*: Cooperation on late effects research in Europe.  
*TNO-Nieuws* 26 (1971) 531/536.  
 Publikatie no. 515.
- Broerse, J. J. and H. Roelse: Survival of intestinal crypt cells after fractionated exposure to X-rays and 15 MeV neutrons.  
*Int. J. Radiat. Biol.* 20 (1971) 391/395.  
 Publikatie no. 508.
- Curtis, S. B.: Computer simulation of tumour growth in the unirradiated and irradiated rat rhabdomyosarcoma.  
 Proc. Joint Meeting 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
*Int. J. Radiat. Biol.* 20 (1971) 187.  
 Publikatie no. 497.
- Dabrowski, M., D. W. van Bekkum and P. H. C. Lina: The PHA-responsiveness of lymphoid cells restored in postthymectomy state by thymus implantation in rats.  
*Ann. Immunol.* 2 (1970) 217/223.  
 Publikatie no. 492.
- Dicke, H. W.: Niertransplantatie bij de rhesusaap; effect van de behandeling met antilymfocytenserum (ALS), azathioprine (Imuran), ALS + azathioprine.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 306/307.
- Dicke, K. A.: The cell separation by centrifugation on the discontinuous albumin gradient.  
 In: The separation of haemopoietic cell suspensions. Proc. Workshop on the separation of haemopoietic cell suspensions. Rijswijk, 1970, p. 64/76. (Eds.: D. W. van Bekkum and K. A. Dicke, 1971).  
 Publikatie no. 522.
- Dicke, K. A. and D. W. van Bekkum: Allogeneic bone marrow transplantation after elimination of immunocompetent cells by means of density gradient centrifugation.  
*Transpl. Proc.* 3 (1971) 666/668.  
 Publikatie no. 448.



- Dicke, H. W., R. L. Marquet, G. A. Heystek and H. Balner: Effect of immunosuppressive treatment and leukocyte antigen matching on kidney allografts in rhesus monkeys.  
Transpl. Proc. 3 (1971) 484/487.  
Publikatie no. 447.
- Dicke, K. A., M. G. C. Platenburg and D. W. van Bekkum: Colony formation in agar: in vitro assay for haemopoietic stem cells.  
Cell Tissue Kinet. 2 (1971) 463/477.  
Publikatie no. 486.
- Freriks, G., T. van Berkel, H. Roelse and J. J. Broerse: Sensitivity of intestinal crypt cells of the mouse to irradiation with X-rays and fast neutrons.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April, 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 189.  
Publikatie no. 498.
- Goedbloed, L. W., G. Freriks, A. Hagenbeek and D. W. van Bekkum: Effect of extracorporeal irradiation on blood of normal and leukaemic rats.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 189/190.  
Publikatie no. 499.
- Hermens, A. F.: Summary of discussions in the session on experimental and clinical radiotherapy.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 215/218.  
Publikatie no. 469.
- Hermens, A. F. and G. W. Barendsen: Changes of cell proliferation characteristics in rat rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation.  
In: The Year Book of Cancer 1970. (Eds.: R. L. Clark and R. W. Cumley), p. 533/536. Chicago, Year Book Med. Publ. (1971).  
Publikatie no. 444.
- Hermens, A. F. and G. W. Barendsen: Variations of cell proliferation, total cell numbers and numbers of clonogenic cells in an experimental rat rhabdomyosarcoma after irradiation with a single dose of 2000 rads of X-rays.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 190/191.  
Publikatie no. 500.
- Hilgers, J., J. H. Daams and P. Bentvelzen: The induction of precipitating antibodies to the mammary tumor virus in several inbred mouse strains.  
Israel J. Med. Sciences 7 (1971) 154/160.  
Publikatie no. 443.
- Hollander, C. F., R. L. Marquet, G. A. Heystek, H. Snijders, et al: Cardiac allograft pathology in rhesus monkeys.  
Proc. 6th Congr. Europ. Soc. for Experimental Surgery. Helsingborg, 27-29 April 1971, p. 200. (Eds.: S. Bengmark and A. Olssen). Lund, A. B. Gambro.  
Publikatie no. 474.

- Jongejan, W. J. and L. M. van Putten: Comparison of the effects of  $^{131}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$  on mouse and rat thyroid.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 192.  
Publikatie no. 501.
- Kal, H. B.: Summary of discussions in the session on physical characteristics of fast neutron beams.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 135/138.  
Publikatie no. 464.
- Kal, H. B.: Repair and reoxygenation in an experimental rat rhabdomyosarcoma during protracted irradiation.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 192.  
Publikatie no. 502.
- Keizer, H. J. and D. W. van Bekkum: Effects of various anaesthetics on stem-cell survival after irradiation of mice.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 192/193.  
Publikatie no. 503.
- Klein, J. C.: Factors contributing to a carcinogenic effect of X-radiation in vitro.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 193.  
Publikatie no. 504.
- Klein, J. C. and P. Bentvelzen: Evidence for an indirect mechanism of radiation carcinogenesis.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia. 20-23 Sept. 1971, p. 65/66.  
Publikatie no. 531.
- Lahiri, S. K.: Feedback control of induction of DNA synthesis in haemopoietic colony forming units in the mouse.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia. 20-23 Sept. 1971, p. 75.  
Publikatie no. 532.
- Lina, P. H. C. and K. A. Dicke: Fractionation of rat thymus cell suspensions by discontinuous albumin gradient centrifugation.  
In: The separation of haemopoietic cell suspensions.  
Proc. Workshop on the separation of haemopoietic cell suspensions. Rijswijk, 1970, p. 97/98.  
(Eds.: D. W. van Bekkum and K. A. Dicke, 1971).  
Publikatie no. 523.
- Marquet, R. L. and G. A. Heystek: Active enhancement in rats and rhesus monkeys.  
Proc. 6th Congr. Europ. Soc. for Experimental Surgery. Helsingborg 27-29 April 1971, p. 261.  
(Eds.: S. Bengmark and A. Olssen), Lund, A. B. Gambro (1971).  
Publikatie no. 473.

- Marquet, R. L., G. A. Heystek and W. J. Tinbergen: Specific inhibition of organ allograft rejection by donor blood.  
*Transpl. Proc.* 3 (1971) p. 708/710.  
 Publikatie no. 449.
- Nelson, J. M.: Radiobiology of the *L1210* leukaemia, in vitro.  
 Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia, 20-23 Sept. 1971, p. 93.  
 Publikatie no. 533.
- Nieuwerkerk, H. T. M.: De gerbil (*meriones unguiculatus*).  
*Biotechn.* 10 (1971) 108.
- Offers, S. and P. Bentvelzen: Incomplete sedimentation of Rauscher leukaemia virus particles during ultracentrifugation. (Letter to the editor).  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 357/359.  
 Publikatie no. 483.
- Owen, L. N.: Serial transplantation of canine lymphocytic leukaemia.  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 525/528.  
 Publikatie no. 524.
- Putten, L. M. van: Supportive treatment and bone marrow transplantation.  
 Proc. Corso superiore sulla chemioterapia dei tumori, 23-27 Marzo 1970. (Ed.: H. Emanuelli), p. 65/69. Milano, Casa Editrice Ambrosiana (1971).  
 Publikatie no. 472.
- Putten, L. M. van: European cooperation in screening cytostatic drugs.  
*TNO-Nieuws* 26 (1971) 573/575.  
 Publikatie no. 518.
- Putten, L. M. van and P. Lelieveld: Factors determining cell killing by chemotherapeutic agents in vivo. II. Melphalan, chlorambucil and nitrogen mustard.  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 111/116.  
 Publikatie no. 456.
- Putten, L. M. van, P. Lelieveld and J. J. Broerse: Response of a poorly reoxygenating mouse osteosarcoma to X-rays and fast neutrons.  
*Europ. J. Cancer* 7 (1971) 153/160.  
 Publikatie no. 465.
- Putten, L. M. van, P. Lelieveld, A. C. Engels and J. J. Broerse: The survival of rapidly-proliferating haemopoietic stem-cells after exposure to X-rays and fast neutrons.  
 Proc. Meeting on 23 January 1971 at the Free University in Amsterdam.  
*Int. J. Radiat. Biol.* 20 (1971) 178.  
 Publikatie no. 493.
- Putten, L. M. van, P. Lelieveld, A. C. Engels and J. J. Broerse: The survival of rapidly proliferating haemopoietic stem-cells after exposure to X-rays and fast neutrons.  
 Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia, 20-23 Sept. 1971, p. 108.  
 Publikatie no. 534.

- Reinhold, H. S.: Summary of discussions in the session on fast neutron radiobiology of tumours and normal tissues.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 179/180.  
Publikatie no. 467.
- Reinhold, H. S.: Summary of discussions in the session on 'Present status and future developments of fast neutron radiotherapy'.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 241/243.  
Publikatie no. 470.
- Reinhold, H. S.: Improved microcirculation in irradiated tumours.  
Europ. J. Cancer 7 (1971) 273/280.  
Publikatie no. 482.
- Revillard, J. P., J. Brochier, H. Balner, A. Durix et J. Traeger: Etude comparative de l'effet inhibiteur de différents sérums antilymphocytes sur la stimulation des lymphocytes en présence d'antigène ou en culture mixte.  
In: Colloques Internationaux du CNRS, no. 190. Propriétés immuno-dépressives et mécanisme d'action du sérum antilymphocytaire. Lyon, 8-10 Octobre, 1969. Paris, Centre National de la Recherche Scientifique, 1971, p. 177/193.  
Publikatie no. 511.
- Speck, B., L. J. Dooren, J. de Koning, D. W. van Bekkum, et al: Clinical experience with bone marrow transplantation: Failure and success.  
Transpl. Proc. 3 (1971) p. 409/413.  
Publikatie no. 451.
- Tannock, I. F.: Immunologically-induced changes in the radiation response of experimental tumours.  
Proc. Joint Meeting on 16 and 17 April, 1971 at Oxford, England.  
Int. J. Radiat. Biol. 20 (1971) 195/196.  
Publikatie no. 505.
- Tinbergen, W. J.: Rat kidney transplantation. An evaluation of immunosuppression.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1971).  
Publikatie no. 445.
- Verhoog, B. D. and D. W. van Bekkum: Peripheral nerve allografts: modifications of allograft reaction using experimental model in rats.  
Transpl. Proc. 3 (1971) 591/593.  
Publikatie no. 450.
- Vincent, J., H. Snijders, H. J. Stol, H. L. F. Brom, C. F. Hollander, R. L. Marquet and G. A. Heystek: Orthotopic heart transplantation in rhesus monkeys.  
Proc. 6th Congr. Europ. Soc. for Experimental Surgery, Helsingborg, 27-29 April 1971. (Eds.: S. Bengmark and A. Olsson), p. 203. Lund, A.B. Gambro (1971).  
Publikatie no. 475.
- Waaij, D. van der: The colonization resistance of the digestive tract, its colonization pattern and the incidence of infections following lethal whole body irradiation.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology. Basko Polje, Yugoslavia, 20-23 Sept. 1971, p. 139.  
Publikatie no. 535.

- Waaïj, D. van der and A. H. Andreas: Prevention of airborne contamination and cross-contamination in germ-free mice by laminar flow.  
*J. Hyg.* **69** (1971) 83/89.  
 Publikatie no. 455.
- Waaïj, D. van der, J. M. Berghuis-de Vries and J. E. C. Lekkerkerk-van der Wees: Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice.  
*J. Hyg. Camb.* **69** (1971) 405/411.  
 Publikatie no. 507.
- Waaïj, D. van der, T. M. Fliedner, R. Wilson and M. Dietrich: The gnotobiotic project of the European Organization for Research in the Treatment of Cancer. A protocol for the evaluation of human isolation systems.  
*Proc. Symp. on Gnotobiotic Research. 9th Ann. Meeting Ass. for Gnotobiotics. University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, 8-10 June 1971.*  
 Publikatie no. 525.
- Waaïj, D. van der and H. B. Kal: The typing centre of the project group gnotobiotics in man and animals of the European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC).  
*TNO-Nieuws* **26** (1971) 567/570.  
 Publikatie no. 517.
- Waaïj, D. van der and C. A. Sturm: The production of 'bacteria-free' mice. Relationship between fecal flora and bacterial population of the skin.  
*Antonie van Leeuwenhoek* **37** (1971) 139/151.  
 Publikatie no. 487.
- Waaïj, D. van der, J. M. de Vries and J. E. C. Lekkerkerk: Retention of neomycin in the colon following oral supply in mice.  
*Proc. Symp. on Gnotobiotic Research. 9th Ann. Meeting Ass. for Gnotobiotics. University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana, 8-10 Juni 1971.*  
 Publikatie no. 526.
- Westra, A.: De invloed van straling op het vermogen tot proliferatie van in vitro gekweekte zoogdiercellen.  
*Proefschrift Universiteit van Amsterdam* (1971).  
 Publikatie no. 519.

#### NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Ackermans, E.: Is beton iets anders dan gras?  
*TNO-Nieuws* **26** (1971) 171/176.
- Ackermans, E.: Stedebouw: De betekenis van stedebouw voor kinderen.  
*Ouders van nu* (1971) 2, 90/97.
- Ackermans, E.: Stedebouw: Management van speelgelegenheid.  
*Ouders van nu* (1971) 12, 58/63.

- Ackermans, E.: De woonomgeving als speelgelegenheid I: De straat is meer dan een verkeersader.  
Volkshuisvesting 3 (1971) 100/104.
- Ackermans, E.: De woonomgeving als speelgelegenheid II: Betrokkenheid op de woonomgeving.  
Volkshuisvesting 3 (1971) 124/127.
- Ackermans, E.: De woonomgeving als speelgelegenheid III: Berekeningen en tekeningen.  
Volkshuisvesting 3 (1971) 146/149.
- Ackermans, E. en V. A. Güttinger: Speeltuinverenigingen: einde of een nieuw begin?  
Jeugd & Samenleving 1 (1971) 573/581.
- Bink, B.: Is ergonomie ingenieurswerk?  
Mens en Ondern. 25 (1971) 67/72.
- Bink, B., T. Fris en G. F. Wartna: Fysieke en psychologische factoren bij een maximale lichamelijke prestatie.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 64/65.
- Bink, B., G. F. Wartna and S. G. Danev: Heart rate variability as a measure for non-physical workload.  
Pflügers Arch. 328 (1971) 260/261.
- Bonjer, F. H.: The contribution of work physiology to the evaluation of man-machine systems.  
In: Measurement of man at work (Eds.: W. T. Singleton et al) p. 93/100. Taylor and Francis, London (1971).
- Bonjer, F. H.: Energy expenditure.  
In: Encyclopaedia of occupational health and safety. Vol. I/A-K (1971) 458/461. Intern. Labour Office Geneva (1971).
- Bonjer, F. H.: Temporal factors and physiological load.  
In: Measurement of man at work (Eds.: W. T. Singleton et al) p. 41/44. Taylor and Francis, London (1971).
- Cassee, E. Th. en C. J. Lammers: Mensen in het ziekenhuis. Nieuwe vormen van leidinggeven en communicatie.  
Uitg.: Wolters/Noordhoff, Groningen (1971).
- Clemens Schröner, B. L. F. en P. Rijkse: Gezinsvoogdij, hulp of fictie?  
Uitg.: Pro Juventute, Amsterdam (1971).
- Danev, S. G., G. F. Wartna and J. J. Radder: Are the R-R intervals in the ECG normally distributed?  
Pflügers Arch. 328 (1971) 261.
- Danev, S. G., G. F. Wartna, B. Bink, J. J. Radder and I. Luteyn: Psychophysiological assessment of information load.  
Ned. T. Psychol. 26 (1971) 23/39.
- Danev, S. G. and C. R. de Winter: Heart rate deceleration after erroneous responses. A phenomenon complicating the use of heart rate variability for assessing mental load.  
Psychol. Forsch. 35 (1971) 27/34.

- Danev, S. G., C. R. de Winter and G. F. Wartna: On the relation between reaction and motion time in a choice reaction task.  
Acta Psychol. 35 (1971) 188/197.
- Dirken, J. M.: Ergonomic aspects of information display in computerized processes.  
In: Transfer of information in the practice of process computer control; leergang 1971 KIVI, afd. voor Regeltechniek, p. 72/79.
- Doeleman, F.: De kleren van de keizer.  
In: Volksgezondheid in ontwikkeling; Liber Amicorum ter gelegenheid van de 70e verjaardag van Prof. Dr. P. Muntendam, 1971, p. 14/29. Uitg.: Van Gorcum, Assen.
- Doeleman, F.: Pleidooi voor een 'School of Public Health' in Nederland.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 203/205.
- Doeleman, F.: Repliek.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 24/26.
- Herman, B. and M. S. Rao: Lung cancer among the jews and non-jews of Pittsburgh, Pennsylvania, 1953-1967 II: Medical care initiation and diagnostic procedures.  
Amer. J. Epidemiol. 94 (1971) 11/15.
- Hupkes, R. en J. C. van Wieringen: Schoolarts en scholenbouw; resultaten van een enquête onder schoolartsen.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 58/63.
- Josten, J. G. J. E.: Emotional adaptation of cardiac patients.  
Scand. J. Rehab. Med. (1970) 49/52.
- Josten, J. G. J. E.: Zijn er alternatieven voor arbeid?  
Revalidatie 17 (1971) 7/10.
- Keijzer, A.: Het vaststellen van de warmtebelasting in haspelputten of in de plakkenhal.  
In: EGKS Ergonomisch onderzoek in de Nederlandse staalindustrie, Amsterdam, 18-19 maart 1971, p. 29/30, Luxemburg (1971).
- Klinkhamer, H. A. W.: Uitzichten op de ergonomie; wetenschap en toepassing.  
In: Ergonomie & opleiding en erkenning in de bedrijfsgeneeskunde; 5de Vlaamse universitaire studiedagen voor arbeidsgeneeskunde, Houthalen, 2-3 april 1971, p. 1/6.
- Klinkhamer, H. A. W.: Het vierde internationale congres van de International Ergonomics Association, Straatsburg, 6/10 juli 1970.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 295/297.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Enige aspecten van weerstanden tegen sociale verandering.  
In: Universitaire leergang organisatie gezondheidszorg: verslagen der symposia 1969 en 1970. Groningen (1971) p. 87/102.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Hygiëne, integraal bekeken.  
In: Volksgezondheid in ontwikkeling; Liber Amicorum ter gelegenheid van de 70e verjaardag van Prof. Dr. P. Muntendam, p. 96/106. Uitg.: Van Gorcum, Assen (1971).
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Mental health care: a growing concern to community.  
In: Ciba Foundation symp. on teamwork for world health, p. 177/190. Uitg.: Churchill, London (1971).

- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Wat de bedrijfsgeneeskunde biedt aan de geestelijke volksgezondheid.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) suppl. 5, 25/26.
- Kuipers, H.: Realistische nabootsing van een vlootsituatie in de grote zeevisserij?  
Mens & Ondern. 25 (1971) 23/46.
- Laar, F. van: Opsporing gehoorstoornissen bij 9-maanden oude zuigelingen.  
In: Ned. stichting voor het dove en slechthorende kind. Symposium 'Het slechthorende kind',  
19/21 november 1970. Amsterdam (1971).
- Lindeman, H. E.: Relation between audiological findings and complaints by persons suffering from  
noise-induced hearing loss.  
Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 32 (1971) 447/452.
- Moscow, D.: The transfer of training from T-groups courses in human relations to the job situation.  
Thesis University of Leeds (1970).
- Moser-Peters, C. J. M. en P. L. Stroink: Veranderingen in structuur en doelstelling van de extramurale  
gezondheidszorg: nodig of niet?  
Oranje-Groene Kruis 21 (1971) 16/25.
- Phaff, J. M. L.: Het gebruik van de computer in de geneeskunde.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 505/508.
- Phaff, J. M. L.: Het gesloten circuit.  
Ziekenhuis 1 (1971) 70/77.
- Phaff, J. M. L.: Samenwerking – schaalvergroting.  
Gezondheidszorg 63 (1971) 2/13.
- Schlatman, M.: Studiedag over moeilijkheden van de sollicitant.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 316/321.
- Schwarz, J. J.: De onderzoeker als 'change-agent'.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 47/57.
- Straten, J. van: Personeelsbeleid, actie-reactie? Verslag Bedrijfs-sociologische Studiedagen 1970.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 120/135.
- Straten, J. van: Projektorganisatie, universaliteit en aktualiteit. Verslag van de Bedrijfssociologische  
Studiedagen 1971.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 329/346.
- Straten, J. van: Veranderend sociaal-politiek klimaat in Nederland.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 182/192.
- Straten, J. van: Het 'wonder-Japan'; produkt van discipline en samenwerking.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 193/200.
- Verspyck Mijnsen, G. A. W., J. C. M. Beijersbergen und B. H. H. Bergman: Das Auftreten von  
Hauterkrankungen als Folge eines Kontaktes mit Blumenzwiebeln und Pflanzen.  
Saatgutwirtschaft-SARA 23 (1971) no. 9.
- Verspyck Mijnsen, G. A. W. en P. Winkel: Opname van stoffen in het lichaam door penetratie via de  
huid.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 326/327.



- Vlist, R. van der: Organisatiestructuur en participatie.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 224/234.
- Vlist, R. van der: Sociaal-wetenschappelijk onderzoek in de Nederlandse trawl-vissersrij; van onderzoek-resultaten tot concrete veranderingen.  
Mens & Ondern. 25 (1971) 3/22.
- Voorthuijsen, R. L. van: Project jeugdverpleegkundige.  
T. Ziekenverpl. 24 (1971) 20.
- Wafelbakker, F. and B. Bink: Physical working capacity at maximum levels at work of boys 8-23 years of age. Voordracht 'Symposium Entwicklungsphysiologie des Menschen', Oost-Berlin.  
Geneesk. & Sport 4 (1971) 9/13.
- Wartna, G. F., S. G. Danev and B. Bink: Heart rate variability and mental load; a comparison of different scoring methods.  
Pflügers Arch. 328 (1971) 262.
- Wieringen, J. C. van, F. Wafelbakker, H. P. Verbrugge and J. H. de Haas: Growth diagrams 1965 Netherlands; second national survey on 0-24-year-olds.  
Uitg.: Wolters/Noordhoff, Groningen (1971).
- Wingen, J. W. van: Algol en de IBM 360, een overzicht.  
CRI-Meded. (1971) 18, 9/13.
- Wingen, J. W. van: Current status of ALGOL 60.  
In: Proc. SBAS XV, Sept. 1970, Munich, p. 151/159.
- Wink, A.: Expositie aan insecticiden en omzetting van geneesmiddelen. Referaat arbeidsgeneeskunde.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 54.
- Wink, A.: Lawaai en bijnierschors. Referaat arbeidsgeneeskunde.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 114.
- Wink, A.: Uitscheiding van electrolyten in relatie tot werktijden.  
Referaat arbeidsgeneeskunde.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 152.
- Winkel, P. en G. A. W. Verspyck Mijnsen: De rol van huidpenetratie bij de opname van stoffen in het lichaam.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 328/330.
- Winter, C. R. de: Improvisations dans les tâches manuelles.  
Trav. Hum. 33 (1970) 267/279.

#### INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

- Barendsen, G. W., J. J. Broerse and C. F. Hollander: The carcinogenic action of small doses of different ionizing radiations. Conf. on the Estimation of Low-Level Radiation Effects in Human Populations. Report no. ANL-7811 Argonne National Lab., Argonne, Illinois, Dec. 1970, p. 5/6.

- Barendsen, G. W., H. A. Sissingh and C. F. Hollander: Tumour induction in rat skin by 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology, Basko Polje, Yugoslavia, 20-23 sept. 1971, p. 13.
- Bekkum, D. W. van, M. J. van Noord, B. Maat and K. A. Dicke: Attempts at identification of hemopoietic stem cell in mouse.  
Blood 38 (1971) 547/558.
- Broerse, J. J. and C. F. Hollander: EULER: Cooperation in Late Effects Research in Europe.  
TNO-Nieuws 26 (1971) p. 531/536.
- Brues, A. M. and C. F. Hollander: Carcinogenesis. Conf. on the Estimation of Low-Level Radiation Effects in Human Populations.  
Report no. ANL-7811 Argonne National Lab. Argonne, Illinois, December 1970, p. 31.
- Hollander, C. F.: Functional and cellular aspects of organ ageing.  
Exp. Geront. 5 (1970) 313/321.
- Hollander, C. F.: Age limit for the use of syngeneic donor kidneys in the rat.  
Transplantation Proc. 3 (1971) 594/597.
- Hollander, C. F.: Pathology of old age in experimental animals with reference to viral diseases.  
Rev. Roum. d'Inframicrobiol. 8 (1971) 63/67.
- Hollander, C. F. and D. G. Baker: Influence of environmental temperature on late effects of X-rays- and neutron irradiation in the rat.  
Proc. 8th Ann. Meeting Europ. Soc. for Radiation Biology, Basko Polje, Yugoslavia, 20-23 sept. 1971, p. 59.
- Hollander, C. F. and J. Higginson: Spontaneous cancers in pramys (*Mastomys natalensis*).  
J. Nat. Cancer Inst. 46 (1971) 1343/1355.
- Hollander, C. F., R. L. Marquet, G. A. Heystek, H. Snijders, J. Vincent, H. J. Stol and H. L. F. Brom: Cardiac allograft pathology in rhesus monkeys.  
Proc. 6th Congr. Europ. Soc. for Experimental Surgery. Helsingborg, 27-29 April 1971, p. 200. (Eds.: S. Bengmark and A. Olssen). Lund, A. B. Gambro.
- Hijmans, W.: Immunopathologie.  
In: Codex Medicus, vijfde druk (red. Prof. Dr. L. B. W. Jongkees en Prof. Dr. J. Vandenbroucke) p. 305/316. Uitg.: Agon Elsevier, Amsterdam (1971).
- Hijmans, W.: Introductory review: the optimal system and quantitation of emission.  
Ann. N.Y. Acad. Sci. 177 (1971) 405/406.
- Hijmans, W. and H. A. L. Clasener: A survey of the L-forms of bacteria.  
In: Mycoplasma and the L-forms of bacteria (Ed.: S. Madoff). New York, Borden and Breach (1971) 37/47.
- Hijmans, W., A. P. M. Jongsma en J. S. Ploem: Kwantitatieve immunofluorescentie bij de ANF-test met humane granulocyten.  
Ned. T. Geneesk. 115 (1971) 1925.

- Hijmans, W., H. R. E. Schuit and E. Hulsing-Hesselink: An immunofluorescence study on intracellular immunoglobulins in human bone marrow cells.  
Ann. N. Y. Acad. Sci. 177 (1971) 290/305.
- Jongsma, A. P. M., W. Hijmans and J. S. Ploem: Quantitative immunofluorescence.  
Histochemie 25 (1971) 329/343.
- Leeuw-Israel, F. R. de: Aging changes in the rat liver. An experimental study of hepato-cellular function and morphology.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1971).  
Publ. Instituut voor Exp. Gerontology TNO, Rijswijk (Z.H.) (1971).
- Masopust, J., J. Rádl and J. Houšťek: Occurrence of alpha<sub>1</sub>-Fetoproteine in some infants suffering from hepatopathy.  
Protides of the Biological Fluids (Ed.: H. Peeters) 18 (1971) 239, Pergamon Press, Oxford.
- Rádl, J., F. Klein, P. van den Berg, A. M. de Bruyn and W. Hijmans: Binding of secretory piece to polymeric IgA and IgM paraproteins in vitro.  
Immunology 20 (1971) 843/852.
- Stoop, J. W., R. E. Ballieux, W. Hijmans and B. J. M. Zegers: Alphachain disease with involvement of the respiratory tract in a Dutch child.  
Clin. Exp. Immunol. 9 (1971) 625/635.
- Vincent, J., H. Snijders, H. J. Stol, H. L. F. Brom, C. F. Hollander, R. L. Marquet and G. A. Heystek: Orthotopic heart transplantation in rhesus monkeys.  
In: Abstr. 6th Congr. Europ. Soc. for Experimental Surgery, Helsingborg, 27-29 April 1971, p. 203. (Eds.: S. Bengmark and A. Olssen) Lund, A.B. Gambro (1971).

#### WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

- Bleiker, M. A.: Spezifische und unspezifische Tuberkulinhautempfindlichkeit bei Schülern in zehn europäischen Ländern.  
Deutsches Mediz. J. 22 (1971) 50/53.
- Bleiker, M. A.: Tuberculine-onderzoek bij de schooljeugd.  
T. Soc. Geneesk. 49 (1971) 35/38.
- Bleiker, M. A.: Een nieuw Nederlands initiatief in het kader van de bestrijding van de tuberculose in de wereld.  
Tegen de Tuberculose 67 (1971) no. 3.
- Bleiker, M. A.: The International Tuberculosis Surveillance Centre and the Organization for Health Research TNO.  
TNO-Nieuws 26 (1971) 571/572.

- Sutherland, I., K. Styblo, M. Sampalik and M. A. Bleiker: Annual risks of tuberculous infection in 14 countries, derived from the results of tuberculin surveys in 1948-1952.  
Bull. Intern. Union against Tuberculosis 45 (1971) 75/115.
- Sybesma, Th. and M. A. Bleiker: Application of frieze-dried BCG vaccine in the field.  
Symp. Series Immunobiol. Standard. 17 (1971) 289/294. (Karger, Basel/München/New York 1971).

#### WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

- Backer Dirks, O., B. Houwink and G. W. Kwant: Waterfluoridation.  
Internat. Health Conf., Edinburgh (1970).
- Houwink, B.: The effect of organic solvents on the results of imbibition experiments in sound and carious dental enamel.  
Caries Res. 5 (1971) 279/289.
- Houwink, B., O. Backer Dirks and G. W. Kwant: Terminology in studies of carious enamel lesions.  
Neth. Dent. J. 77 (1970) Suppl. 5, p. 6/13.
- Houwink, B. en W. O. R. de Jager: De gezondheidstoestand van de gingiva in gebieden met en zonder gefluorideerd leidingwater.  
T. Tandheelk. 78 (1971) 218/224.
- Klopper, W. J. and J. M. P. A. Jongeling-Eyndhoven: Accumulation of fluoride by yeast.  
J. Inst. Brew. 71 (1971) 259/260.
- Stoppelaar, J. D. de: Streptococcus mutans, streptococcus sanguis and dental caries.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1971).

#### COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

- Hoffmann-Knottenbelt, N.: Behandeling van patiënten met de klacht fluor albus.  
Huisarts en Wet. 14 (1971) 16/17.
- Maat-Bleeker, F. de: Inhalatie-allergie en desensibilisatie bij constitutioneel eczeem.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1971).
- Nelemans, F. A.: Alcohol in het verkeer. Elfde Politie-Verkeersleergang. Verslag bijeenkomst te Rotterdam op 19 nov. 1969, georganiseerd door de Kon. Nederl. Toeristen Bond ANWB en de Centrale Politie Verkeers Commissie (CPVC).  
Uitg.: ANWB (1971) 32/35.
- Nelemans, F. A.: Statistische bewerking van een enquête over gedragsbeïnvloeding door Neuleptil.  
Acta Psychopharmacol. Specia 3 (1969) no. 3 en 4, 85/90.

- Nelemans, F. A.: Soft-hard, onpraktisch onderscheid.  
Med. Contact 26 (1971) 577/578.
- Nelemans, F. A.: Therapeutic evaluations of new drugs for epileptics.  
Psychiat. Neurol. Neurochir. 74 (1971) 137/140.
- Nelemans, F. A.: Clinical Pharmacology and the Department of Public Health.  
Arch. Int. Pharmacodyn. (1971) 51/56.
- Nelemans, F. A.: Een technisch gelukt onderzoek met indomethacine bij patienten lijdende aan migraine; een dubbelblind onderzoek versus placebo.  
Huisarts en Wet. 14 (1971) 337/340.
- Nelemans, F. A.: Toxicologie.  
In: Codex Medicus. Red.: Prof. Dr. L. B. W. Jongkees en Prof. Dr. J. Vandenbroucke, 5e druk (1971) 1369/1377.
- Nelemans, F. A. en J. van Noordwijk: Gevaren van geneesmiddelen.  
In: Codex Medicus, 5e druk (1971) 1378/1384.
- Vorenkamp, Erica O.: De behandeling van reumatoïde artritis met goud.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Groningen (1971).
- Zelvelder, W. G.: Therapeutic evaluation of hypnotics. An experimental study in hospitalized patients.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1971). Uitg. Van Gorcum, Assen (1971).
- Zelvelder, W. G.: Problemen bij de therapeutische evaluatie van een geneesmiddel tegen hoofdpijn; verslag van een onderzoek.  
Huisarts en Wet. 14 (1971) 158/160.
- Zelvelder, W. G.: Investigation of the therapeutic activity of Amiodarone (Cordarone) in the treatment of angina pectoris.  
Europ. J. Clin. Pharmacol. 3 (1971) 158/162.
- Zelvelder, W. G. en H. de Jonge: Een dubbelblind slaapmiddelenonderzoek bij bejaarde mensen.  
Ned. T. Gerontol. 2 (1971) 153/159.

#### ATHEROSCLEROSE-WERK GROEP TNO

- Astrup, T. and P. Brakman: Responders and non-responders in exercise induced blood fibrinolysis.  
In: Coronary Heart Disease and Physical Fitness. (Eds.: O. Andree Larsen and R. O. Malmberg) Munksgaard, Copenhagen (1971) 130/133.  
Publikatie no. 87.
- Brakman, P. and T. Astrup: The fibrin plate method for assay of fibrinolytic agents.  
In: Thrombosis and Bleeding Disorders. (Eds.: N. U. Bang, F. K. Beller, E. Deutsch and E. F. Mammen). Academic Press, New York (1971), p. 332/336.  
Publikatie no. 82.

Fitzgerald, D. E., W. J. H. Butterfield, D. Smink and H. E. J. Kruisheer: Platelet adhesiveness: Post-myocardial infarction patients compared with controls.  
Atherosclerosis 13 (1971) 217/222.  
Publikatie no. 84.

Haverkate, F., A. Tempel and C. W. Pluygers: Interactions of benzenediazocyanides with fungal spores and its relation to their stability in light.  
Rec. Trav. Chim. 90 (1971) 641/653.  
Publikatie no. 88.

Klynstra, F. B.: Enkele biochemische aspecten van arteriosclerose.  
Ned. T. Geront. 2 (1971) 88/92.  
Publikatie no. 83.

Perlin, E., P. Brakman, H. S. Berg, P. T. Kirchner, R. B. Moquin and T. Astrup: Enhanced blood coagulation and fibrinolysis in a patient with primary amyloidosis.  
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 26 (1971) 9/14.  
Publikatie no. 89.

Pries, C. en C. M. van Gent: Klinisch-chemische aspecten van plasmalipiden.  
In: Huidverschijnselen en Interne Afwijkingen. Boerhaavekursus, Leiden, 6 en 7 nov. 1970, p. 131/140.  
Publikatie no. 86.

Pries, C. and F. B. Klynstra: Aortic permeability, lipids and atherosclerosis.  
Lancet (1971) i 750.  
Publikatie no. 81.

Sobrero, A. J., P. Brakman and T. Astrup: Effects on blood fibrinolysis of an oral contraceptive low in progestin (Ovulen).  
Am. J. Ob. and Gyn. 110 (1971) 122/123.  
Publikatie no. 85.

#### WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Dersjant, N. J. and R. J. van Zonneveld: Influence of ageing of the active population on health and health care in the Netherlands.  
Proc. 2nd Eur. Population Conf., Strasbourg (1971) CDE (71) T. I.

Munnichs, J. M. A. en R. J. van Zonneveld: Conferentie te Nice van het Centre International de Gérontologie Sociale.  
Ned. T. v. Geront. 1 (1970) 166/167.

Zonneveld, R. J. van: Huisvesting van matig gehandicapte bejaarden.  
Bouw 25 (1970) 1872/1875.

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

- Kowalski, J. J., W. H. C. te Kulve and B. F. Visser: A rapid rebreathing method for the determination of residual volume during epidemiological investigations.  
*Pflügers Arch.* 328 (1971) 239.
- Lende, R. van der, J. P. M. de Kroon, G. G. van der Meulen †, G. J. Tammeling, B. F. Visser, K. de Vries en N. G. M. Orie: Epidemiologisch CARA-onderzoek. Analyse van endogene factoren.  
*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) 450/458 en 462.
- Lende, R. van der, J. P. M. de Kroon, G. J. Tammeling, K. de Vries and N. G. M. Orie: Possible indicators of endogenous factors in the development of CNSLD.  
In: *Bronchitis III* (1971) p. 52. Uitg. Van Gorcum, Assen.
- Lende, R. van der and N. G. M. Orie: Various aspects of international epidemiological investigation of CNSLD.  
*TNO-Nieuws* 26 (1971) 541/546.
- Nieveen, J. and J. F. May: Some aspects of prevention of coronary heart disease.  
*Folia Med. Neerl.* 14 (1971) 175/183.
- Nieveen, J. en J. F. May: Doelstellingen van en enkele ervaringen met bevolkingsonderzoek op ischemische hartziekten.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 1772/1776.
- Orie, N. G. M. and R. van der Lende: *Bronchitis III*.  
Uitg. Van Gorcum, Assen (1971).
- Visser, B. F., G. G. van der Meulen † en G. J. Tammeling: Epidemiologisch longfunctie-onderzoek bij de bevolking van Schiermonnikoog.  
*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) 469/472.
- Vries, K. de, H. Booy-Noord, R. van der Lende en N. G. M. Orie: Enkele problemen van de reactiviteit van de luchtwegen.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 442.
- Vries, K. de, H. Booy-Noord, R. van der Lende, G. J. Tammeling, H. J. Sluiter and N. G. M. Orie: Reactivity of the airways to exogenous stimuli. Chronic inflammation of the bronchi.  
*Progr. Resp. Res.* 6 (1971) 66. Karger, Basel.

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

- Drift, J. H. A. van der and N. K. D. Kok: Steal mechanisms between carotid and vertebral basilar system.  
In: *Research on the cerebral circulation. 5th Intern. Salzburg Conf. Ch. C. Thomas, Springfield, Ill.* (1971), 150/155.

Jonkman, E. J., P. C. M. Mosmans, J. H. A. van der Drift and O. Magnus: Problems concerning the correlation of r-CBF and EEG.

In: *Brain and Blood Flow. Proc. 4th Intern. Symp. on the Regulations of Cerebral Blood Flow*, London, Sept. 1970. (Ed.: R. W. Ross Russell). Pitman Medical and Scientific Publ. Comp. Ltd., London (1971).

Jonkman, E. J., P. C. M. Mosmans, J. H. A. van der Drift and O. Magnus: Symposium on the Biological-psychiatric Aspect of the Epilepsies. (Eds.: H. M. van Praag en O. Magnus).

*Psychiat. Neurol. Neurochir.* 74 (1971) 89/198.

Kok, N. K. D. and J. H. A. van der Drift: The significance of the EEG for localization and prognosis of supratentorial ischaemic diseases.

*Rev. EEG Neurofysiol., Paris* 1 (1971) 295/307.

Mosmans, P. C. M., E. J. Jonkman, O. Magnus et A. C. van Huffelen: Le débit sanguin cérébral et l'EEG.

*Rev. EEG Neurofysiol., Paris* 1 (1971) 338/341.

#### COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO

Symposium: Het Ziekteverzuim in de onderneming en de rol van de bedrijfsarts daarin.

*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) suppl. 4, 1/20.

Jongh, J.: Samenvatting Symposium Het Ziekteverzuim en de rol van de bedrijfsarts daarin.

*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) Suppl. 4, 16/19.

Vos, J. J., W. Verkaik en J. Boogaard: Evaluatie van enige kleurzientests ten behoeve van standaardisatie van testmethoden en -procedures.

*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) suppl. 2, 1/12.

Wat biedt de bedrijfsgeneeskunde?

*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) suppl. 5, 1/52.

#### LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

Coeterier, J. F.: Individual strategies in ATC freedom and choice.

*Ergonomics* 14 (1971) 579/584.

Kalsbeek, J. W. H.: Sinus arrhythmia and the dual task method in measuring mental load.

In: *Measurement of man at work* (Eds.: Singleton, Fox and Whitfield). Taylor and Francis, London (1971).

Kalsbeek, J. W. H.: De bedrijfsgeneeskunde en het probleem van de mentale belasting.

*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) suppl. 5.



Kalsbeek, J. W. H.: Standards of acceptable load in ARC tasks.

*Ergonomics* 14 (1971) 641/650.

Krol, J. P.: Variations in ARC-work load as a function of variations in cockpit-workload.

*Ergonomics* 14 (1971) 585/590.

Soede, M., J. F. Coeterier and H. G. Stassen: Time analyses of the tasks of approach controllers in ARC.

*Ergonomics* 14 (1971) 591/601.

#### WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

Schoenmakers, H. P. L.: Legeringen van amalgaam.

*Ned. Tandartsenbl.* 26 (1971) 34/35.

Schoenmakers, H. P. L.: Kwik gekeurd.

*Ned. Tandartsenbl.* 26 (1971) 190/191.

Schoenmakers, H. P. L.: Zinkfosfaatcement en silicaatcement gekeurd.

*Ned. Tandartsenbl.* 26 (1971) 669/671.

#### PREVENTIE ISCHAEMISCHE HARTZIEKTEN TNO

Bonjer, F.: Evaluation of exercise tolerance and workload.

In: *Ischaemic Heart Disease* (Eds.: J. H. de Haas et al) 229/232. Un. Press, Leiden (1970).

Bonjer, F.: Exercise tests in assessment of fitness for jobs and work activity.

In: *Fundamentals of exercise testing* (Eds.: K. Lange Andersen et al) 113/118. WHO, Genève (1971).

#### PROJECTGROEP EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Meinardi, H.: Het verband tussen de voorgeschreven dosis anti-epileptica en de gemeten bloedspiegelwaarden.

*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 915/920.

Meinardi, H.: Epilepsie en zwangerschap, anticonvulsiva en foliumzuur.

*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 2163/2164.

Meinardi, H.: Clinical trials of anti-epileptic drugs.

*Psychiat. Neurol. Neurochir.* 74 (1971) 141/151.

- Meijer, J. W. A.: Simultaneous quantitative determination of anti-epileptic drugs, including carbamazepine, in body fluids.  
*Epilepsia* 12 (1971) 341/352.
- Richards, C. D. and W. J. ter Keurs: The effects of tetrodotoxin on the evoked potentials of the guinea-pig prepiriform cortex.  
*Brain Research* 26 (1971) 446/449.
- Spaans, F.: Epilepsie en foliumzuur. Een dubbelblind onderzoek naar het effect van foliumzuurtoediening bij epileptici.  
 Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1971).
- Zijl, C. H. W. van: Personality structure and mental functioning of certain epileptic patients.  
*Psychiat. Neurol. Neurochir.* 74 (1971) 163/165.

#### PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

Arbeidsinspectie: Werken met asbest.

Uitg.: Dir. Gen. v.d. Arbeid, Min. v. Soc. Zaken en Volksgezondheid. Publikatieblad no. 116 (1971).

#### GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

- Aarts, N. J. M.: The approach to breast cancer by thermography.  
*Minerva Ginecologia* 23 (1971) 341/347.
- Arntzenius, A. C.: Mechanical assistance to the circulation.  
*Folia Med. Neerl.* 14 (1971) 250.
- Arntzenius, A. C., J. Koops and P. G. Hugenholtz: Cardiovascular responses in piglets to Body Acceleration given Synchronously with the Heartbeat (BASH).  
*Circulation* 40 (1969) suppl. III, p. III-38.
- Arntzenius, A. C., J. D. Laird, A. Noordergraaf, P. D. Verdouw and P. H. Huisman: Body Acceleration Synchronous with the Heartbeat (BASH); a progress report.  
 Proc. 15th Ann. Meeting Ballistocard. Res. Soc., Atlantic City, May 1971.
- Arntzenius, A. C., J. D. Laird, A. Noordergraaf, P. D. Verdouw and P. H. Huisman: Body Acceleration Synchronous with the Heartbeat (BASH); a progress report.  
 Proc. 8th Europ. Congr. Ballistocardiography and Cardiovascular Dynamics, Ljubljana, April 1971.
- Arntzenius, A. C., J. Laird, J. Roelandt, P. A. Fredriksz and P. G. Hugenholtz: Assisted circulation: Body Acceleration Synchronous with the Heartbeat (BASH).  
*Cardiovasc. Res. Abstr. Vith World Congress of Cardiology* (1970).

- Arntzenius, A. C., J. D. Laird, J. Roelandt, H. C. Hemker and P. G. Hugenholtz: Assisted circulation: Body Acceleration Synchronous with the Heartbeat.  
*Circulation* 42 (1970) suppl. III, p. III-131.
- Arntzenius, A. C. and P. D. Verdouw: Cardiovascular responses in pigs to Body Acceleration applied Synchronously with the Heartbeat.  
 Proc. 14th Ann. Meet. Ballistocard. Res. Soc., Atlantic City 1970: *Bibl. Cardiol.* 27 (1971) 44/52.
- Birkenhäger, W. H., X. H. Krauss, M. A. D. H. Schalekamp, G. Kolsters and B. J. M. Kroon: Anti-hypertensive effects of propranolol.  
*Folia Med. Neerl.* 14 (1971) 67/71.
- Birkenhäger, W. H., X. H. Krauss, M. A. D. H. Schalekamp, G. Kolsters en B. J. M. Kroon: Bloeddrukverlaging via  $\beta$ -adrenerge blokkering.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 1547/1549.
- Birkenhäger, W. H., M. A. D. H. Schalekamp, A. H. Mulder, X. H. Krauss en G. Kolsters: Essentiële hypertensie, een complex van meetbare factoren.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 1432.
- Blok, P., O. B. T. Tan, T. J. Vriesman, P. B. Th. Veltman, R. G. Boiten and A. C. Arntzenius: Design for cardiac assist device based on total body acceleration.  
*Circulation* 40 (1969) suppl. III, p. III-47.
- Booij-Noord, H., N. G. M. Orie, W. Chr. Berg and K. de Vries: Protection tests on bronchial allergen challenge with disodium cromoglycate and thiazinamium.  
*J. Allergy* 46 (1970) 1/11.
- Booij-Noord, H., N. G. M. Orie, W. Chr. Berg and K. de Vries: Results of provocation of human bronchial airways with allergic and non allergic stimuli and of drug protection test.  
 Proc. 3rd Internat. Symp. on Bronchitis, Groningen 23-26 Sept. 1969. Publ.: Royal Van Gorcum, Assen (1970).
- Booij-Noord, H., N. G. M. Orie and K. de Vries: Serotonin (5-Hydroxytryptamine) inhalation in patients with chronic nonspecific lung disease.  
*Scand. J. Resp. Dis.* 50 (1969) 301/308.
- Bos, E., K. Meeter, J. Stibbe, H. M. Vriesendorp, D. L. Westbroek, M. J. de Vries, J. Nauta and J. J. van Rood: Histocompatibility on orthotopic heart transplantation in dogs.  
*Transpl. Proc.* 3 (1971) 155/156.
- Brutsaert, D. L. and F. L. Meijler: Preface Proc. Symp. 'Contractile behaviour of heart muscle, organised in association with the 6th World Congr. of Cardiology', Antwerp, 14 Sept. 1970.  
 Publ. Departm., BMA House, Tavistock Sq., London WC1H9JR (1971).
- Crone, R. A. and J. G. van den Bosch: The sweet and bitter fruits of orthoptic exercise.  
 Perspectives in Ophthalm. II (1970) 171/178. Excerpta Med. Monograph. ISBN 90 219 2033 6.
- Crone, R. A. and N. Lafaut: Anomalous fusion in congenital trochlear paralysis.  
*Brit. Orthopt. J.* 28 (1971) 2/10.

- Deutman, A. F.: The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye.  
Proefschrift Medische Faculteit Rotterdam (1971).
- Estevez Uscanga, O.: A non-linear analog for luminance level dependent visual transfer characteristics.  
Abstr. 12e Fed. Verg. Med. Biol. Ver., Rotterdam, 1971.
- Gaer, L. van de and R. A. Crone: Latent and intermittent strabismus.  
Perspectives in Ophthalm. II (1970) 160/170. Excerpta Med. Monograph. ISBN 90 219 2033 6.
- Gelderer, H. H. van: Mucopolysaccharidosen.  
Ned. T. Geneesk. 115 (1971) 1083.
- Gemund, J. J. van, W. Th. Daems, P. M. A. Vio and M. A. H. Giesberts: Electron microscopy of intestinal suction-biopsy specimens as an aid in the diagnosis of mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases.  
Maandbl. Kindergeneesk. 39 (1971) 211.
- Greve, E. L.: Visual field analyser and threshold.  
Brit. J. Ophthal. 55 (1971) 704/708.
- Greve, E. L. en G. Verriest: Theorie en techniek van het gezichtsveldonderzoek.  
Uitg.: Stichting Wetenschappelijk Gezichtsveldonderzoek in samenw. met Uitg. Eurovisser C. V., Amsterdam (1971).
- Hemel, J. O. van: Studies on human chromosome satellite association.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1971).
- Jaszmann, L.: Over de menstruatie-hygiëne: uitwendig maandverband of inwendige tampon?  
T. Ziekenverpl. 24 (1971) 519/522.
- Jaszmann, L., A. M. Kayser en R. M. Rijks-van Beek: Menstruatie-hygiëne: uitwendig maandverband of inwendige tampon?  
Geneesk. Gids 2 (1971) 13/18.
- Jeekel, J. and D. L. Westbroek: Passive enhancement of skin heterografts.  
Transpl. Proc. 3 (1971) 714/716.
- Johansen, B., A. J. Hoelen, H. Schneider and F. L. Meijler: Clinical implications of frequency-force relation.  
Proc. Symp. 'Contractile behaviour of heart muscle', organised in association with the 6th World Congr. of Cardiology, Antwerp, 14 Sept. 1970.  
Publ. Departm. BMA House, Tavistock Sq., London WC1H9JR (1971).
- Kalverboer, A. F.: Over de relatie tussen neurologische dysfuncties en gedrag bij kinderen.  
In: Psychologen over het kind. Kinderpsychologische opstellen 2, p. 155/176. Uitg. Wolters-Noordhoff, Groningen (1971).
- Kalverboer, A. F.: Observation of exploratory behaviour of preschool children, alone and in the presence of the mother.  
Psychiat. Neurol. Neurochir. 74 (1971) 43/57.

- Kooijman, J. M.: Comparative performance of artificial kidneys.  
Proefschrift Technische Hogeschool, Delft (1971).
- Krauss, X. H., M. A. D. H. Schalekamp, G. Kolsters and W. H. Birkenhäger: Changes in the central and renal circulation in hypertensive patients after prolonged treatment with propranolol or after a myocardial infarction (abstract).  
*Folia Med. Neerl.* 14 (1971) 126.
- Leeksa, C. H. W.: Chromosomale afwijkingen bij hematologische aandoeningen.  
In: 19e Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland (1969).
- Leigh, B.: Radiation-induced loss of ring-X-chromosomes in the germ cells of *Drosophila melanogaster* males.  
*Mutation Res.* 8 (1969) 101/109.
- Leigh, B. and F. H. Sobels: Induction by X-rays of isochromosomes in the germ cells of *Drosophila melanogaster* males.  
*Mutation Res.* 10 (1970) 475/487.
- Maas, A. P. C. van der, F. A. G. Teulings and G. J. H. den Ottolander: The use of labelled fibrinogen in the diagnosis of venous thrombosis.  
*Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 26 (1971) no. 1.
- Mali, J. H. W.: Blindemansdermatologie. Klinische les.  
*Ned. T. Geneesk.* 114 (1970) 2029/2035.
- Mouton, R. P., R. E. Ballieux and J. W. Stoop: IgA and IgA anti-pneumococcal antibodies in human serum, colostrum and saliva.  
*A. van Leeuwenhoek* 35 (1969) 246.
- Mouton, R. P., J. W. Stoop, R. E. Ballieux and N. A. J. Mul: Pneumococcal antibodies in IgA of serum and external secretions.  
*Clin. Exp. Immunol.* 7 (1970) 201/210.
- Mukherjee, R. N. and F. H. Sobels: The effect of sodium fluoride and iodoacetamide on mutation induction by X-irradiation in mature spermatozoa of *Drosophila*.  
*Mutation Res.* 6 (1968) 217/225.
- Oosters, J. H.: Attitudeverandering bij co-assistenten psychiatrie. Onderzoek naar attitudeverandering bij co-assistenten gedurende hun stage psychiatrie.  
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1971).
- Pelikan, Z., W. J. Snoek, H. Booij-Noord, N. G. M. Orie and K. de Vries: Protective effect of disodium cromoglycate on the allergen provocation of the nasal mucosa.  
*Annals of Allergy* 28 (1970) 548/553.
- Planteydt, H. T., c.s.: Het onderzoek naar de perinatale sterfte in de provincie Zeeland in de jaren 1962 t/m 1967.  
Voordrachten verg. Ned. Ver. Obstetrie en Gynaecol. en Ned. Ver. Kindergeneesk. op 3-4.1971 te Utrecht.  
*Maandschr. Kindergeneesk.* 39 (1971) 292/386.  
Geb. uitg. H. E. Stenfert Kroese, Leiden 1971.

- Rhijn, M. van: Endemische jodiumdeficiëntie in het centrale bergland van Westelijk Nieuw-Guinea.  
Voeding 32 (1971) 330/352.
- Roever-Bonnet, H. de: Het belang van de serologie voor de diagnose 'Verkregen toxoplasmose'.  
Huisarts en Wet. 14 (1971) 303/308.
- Roever-Bonnet, H. de: Het belang van de serologie bij de diagnose 'Congenitale toxoplasmose'.  
Huisarts en Wet. 14 (1971) 332/336.
- Russelman, G. H. E. en L. H. van der Tweel: De invloed van omgevingshelderheden op het contrastzien.  
Abstr. 12e Fed. Verg. Med. Biol. Ver., Rotterdam, 1971.
- Sankaranarayanan, K.: The effects of oxygen and nitrogen post-treatments on the survival of irradiated stage-14 oocytes and a possible basis for sensitivity differences between stage-7 and stage-14 oocytes of *Drosophila melanogaster*.  
Mutation Res. 7 (1969) 369/383.
- Schalekamp, M. A. D. H., X. H. Krauss, M. P. A. Schalekamp-Kuyken, G. Kolsters and W. H. Birkenhäger: Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurement of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function.  
Clin. Sci. 41 (1971) 219/231.
- Schellart, N. A. M. en H. Spekrijse: Dynamische karakteristieken van de ganglionresponsies in de goudvisretina.  
Abstr. 12e Fed. Verg. Med. Biol. Ver., Rotterdam, 1971.
- Sobels, F. H.: Genetic repair phenomena and dose-rate effects in animals.  
Adv. in Biol. and Med. Physics 12 (1968) 341/350.
- Sobels, F. H.: Recent advances in radiation genetics with emphasis on repair phenomena.  
Proc. XII Intern. Congr. Genetics 3 (1969) 205/223.
- Sobels, F. H.: A study of the causes underlying the differences in radiosensitivity between mature spermatozoa and late spermatids in *Drosophila*.  
Mutation Res. 8 (1969) 111/125.
- Sobels, F. H. and B. Leigh: The induction by X-rays of double mosaics involving the Y-chromosome, supporting first cleavage segregation in *Drosophila melanogaster*.  
Mutation Res. 12 (1971) 100/101.
- Spekrijse, H. and T. van den Berg: Interaction between colour and spatial processes converging to retinal ganglion-cells in goldfish.  
J. Physiol. 215 (1971) 679/692.
- Spekrijse, H., D. van Norren and T. J. T. P. van den Berg: Flicker responses in monkey lateral geniculate nucleus and human perception of flicker.  
Proc. Nat. Acad. Sci USA 68 (1971) 2802/2805.
- Spekrijse, H., L. H. van der Tweel and L. H. Khoe: Psychophysics and electrophysiology of a case of amblyopia, ISCERG Symp. Brighton 1971.  
Vision Res. 11 (1971) 1205.
- Stoop, J. W., B. J. M. Zegers, P. C. Sander and R. E. Ballieux: Serum immunoglobulin levels in healthy children and adults.  
Clin. Exp. Immunol. 4 (1969) 101/112.

- Strengers, Th., J. J. C. P. A. Roovers en H. C. Olislagers: De ijzerstofwisseling bij bloedgevees.  
Ned. T. Geneesk. 115 (1971) 1065/1070.
- Teulings, F. A. G. and G. J. Biggs: Study of electrolytic labeling of fibrinogen with <sup>131</sup>Iodine by Sephadex G-10 gel filtration.  
Clin. Chim. Acta 27 (1970) 57.
- Thiele, F. A. J. und L. H. J. van Kempen: Die Porosität des menschlichen Haut.  
Fette, Seifen, Anstrichmittel 73 (1971) 190/194.
- Touwen, B. C. L.: A study on the development of some motor phenomena in infancy.  
Develop. Med. Child Neurol. 13 (1971) 435/446.
- Touwen, B. C. L. and H. F. R. Prechtl: The neurological examination of preschool and school children with minor nervous dysfunctions.  
Clinics in Develop. Med. no. 38. Ed.: Heinemann, London (1971).
- Tweel, L. H. van der, D. Regan and H. Spekrijse: Some aspects of potentials evoked by changes in spatial brightness contrast.  
In: Clin. Electoretinography. ISCEERG Symp., Istanbul 1.12.1971.
- Verdouw, P. D., A. C. Arntzenius and A. Noordergraaf: Modification of left ventricular ejection in response to whole body acceleration.  
Circulation 40 (1969), suppl. III, p. III-208.
- Verdouw, P. D., A. Noordergraaf, A. C. Arntzenius and P. Huisman: Relative movement between subject and support in Body Acceleration applied Synchronously with the Heartbeat (BASH)  
Proc. 8th Europ. Congr. Ballistocardiography and Cardiovascular Dynamics, Ljubljana, April 1971
- Verhoef, J.: Fagotypering van coagulase-negatieve staphylococcen.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1971).
- Verhoef, J., C. P. A. van Boven and B. Holtrigter: Restriction and modification of phages in coagulase-negative staphylococci.  
Antonie van Leeuwenhoek 37 (1971) 256/257.
- Vries, G. A. de: Pilzkrankungen beim Menschen. Botanisch-mykologische Grundbegriffe und diagnostischer Aussagewert der Kultur.  
In: Diagnostik und Therapie der Pilzkrankheiten und neuere Erkenntnisse in der Biochemie der pathogenen Pilze.  
Uitg.: Prof. Dr. H. Götz und Dr. H. Rieth, Grosse Verlag, Berlin (1970).
- Vries, G. A. de: Observations on Trichophyton Tonsurans.  
Sabouraudia 9 (1971) 1/5.
- Vries, K. de, H. Booi-Noord, R. van der Lende, G. J. Tammeling, H. J. Sluiter and N. G. M. Orie: Reactivity of the airways to exogenous stimuli.  
In: Chronic inflammation of the bronchi. Prog. Resp. Res. 6 (1971) 66/77.
- Westbroek, D. L., C. Rothengatter, H. M. Vriesendorp and J. J. van Rood: Histocompatibility and heterotopic segmental small bowel allografts survival in dogs.  
Europ. Surg. Res. 2 (1970) 401/407.

Westbroek, D. L., C. Rothengatter, H. M. Vriesendorp, J. J. van Rood, R. G. J. Willighagen and M. J. de Vries: Histocompatibility and allograft rejection in canine small-bowel transplants. Evidence for the existence of a major histocompatibility locus in the dog.  
*Transpl. Proc.* 3 (1971) 157/160.

#### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

Feron, V. J. and J. W. M. A. Mullink: Mucosal cysts in the gastrointestinal tract of Beagle dogs.  
*Laboratory Animals* 5 (1971) 193/201.

Mullink, J. W. M. A.: Development of the renal glomerulus in dogs.  
*T. Diergeneesk.* 96 (1971) 443/449.

Mullink, J. W. M. A.: Glomerulonephritis bij de hond.  
*T. Diergeneesk.* 96 (1971) 1587/1599.

Mullink, J. W. M. A.: Ziekten bij caviae.  
*Diergeneesk. Memorandum* 17 (1971) 183/216.

Mullink, J. W. M. A. and Chr. L. Rümke: Reaction on hexobarbital and pathological control of mice given acidified drinking water.  
*Z. Versuchstierk.* 13 (1971) 196/200.

Nikkels, R. J.: Kiemvrije konijnen.  
*Biotechn.* 10 (1971) 34/36.

Nikkels, R. J. and J. W. M. A. Mullink: Bordetella bronchiseptica pneumonia in guinea pigs. Description of the disease and elimination by vaccination.  
*Z. Versuchstierk.* 13 (1971) 105/111.

#### RADIOLOGISCHE DIENST TNO

Julius, H. W.: De Dosimetriedient TNO.  
Uitg. Persoonsdosimetrie, Nederl. Ver. v. Stralingshygiëne, maart 1971.

Julius, H. W. and C. W. Verhoef: Calibration of Whole-body counting equipment using computers instead of phantoms.  
*Proc. IAEA/WHO Symp. on the Assessment of Radioactive Organ and Body Burdens, Stockholm, Nov. 1971.*



## OVERIGE PUBLIKATIES

- Bonjer, F. H.: Criteria for physical strain.  
*Ergonomics* 13 (1970) 348/349.
- Bonjer, F. H.: Mogelijkheden en perspectieven van de screening als wapen tegen ischaemische hartziekten.  
*Ned. T. Geneesk.* 115 (1971) 1770/1771.
- Bonjer, F. H.: Opsporing en preventie van ischaemische hartziekten.  
*T. Soc. Geneesk.* 49 (1971) suppl. 5, 46/47.
- Bonjer, F. H.: Commissie Opsporing en Preventie Ischaemische Hartziekten (СОПН).  
*Hart. Bull.* 2 (1971) 21.
- Bonjer, F. H. Ergonomie – Ingeieurswerk?  
Medische en fysiologische aspecten.  
*De Ingenieur* 83 (1971) G31/32.
- Bonjer, F. H.: Ergonomie, gezien door de wetenschappelijke onderzoekers.  
In: *Ergonomisch onderzoek in de Nederlandse Staalindustrie*. Uitg.: РЭС – Ergonomisch Gemeenschapsonderzoek, Luxemburg. Doc. no. 1945/71 n – РСБ (1971).