

**jaarverslag TNO 1972**

**5**

**gezondheidsorganisatie**

**TNO**

**jaarverslag TNO 1972**

**5**

**gezondheidsorganisatie**

**TNO**

**GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO**

**Juliana van Stolberglaan 148**

**Postbus 297**

**'s-Gravenhage**

**Telefoon: 070-814481**

**Postgirorekening: 99889**

# INHOUD

|  |    |
|--|----|
| INLEIDING. . . . .   | 5  |
| ALGEMEEN . . . . .   | 7  |
| ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF                               |    |
| INSTITUTEN   |    |
| Instituut voor Gezondheidstechniek TNO . . . . .                 | 17 |
| Medisch-Fysisch Instituut TNO . . . . .                          | 23 |
| Radiobiologisch Instituut TNO . . . . .                          | 32 |
| Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO . . . . . | 45 |
| Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO. . . . .           | 51 |
| Gaubius Instituut TNO . . . . .                                  | 54 |
| WERKGROEPEN EN COMMISSIES  |    |
| Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO . . . . .                    | 60 |
| Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten . . . . .                     | 62 |
| Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO . . . . .                   | 66 |
| Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO . . . . .                       | 67 |
| Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA . . . . .                   | 69 |
| Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie . . . . .           | 73 |
| Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO . . . . .       | 76 |
| Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO . . . . .         | 81 |
| Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO . . . . .   | 85 |
| Werkgroep Psychohygiëne TNO . . . . .                            | 86 |
| Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO . . . . .            | 87 |
| Werkgroep Preventie Ischaemische Hartziekten TNO i.o. . . . .    | 90 |
| PROJECTGROEPEN   |    |
| Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO . . . . .              | 91 |
| Projectgroep Onderzoek Praediabetes TNO . . . . .                | 94 |
| Projectgroep Asbestexpositie TNO . . . . .                       | 94 |

## GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

|  |     |
|--|-----|
| INDIVIDUELE ONDERZOEKINGEN . . . . .   | 96  |
| <i>Afgesloten onderzoeken</i> . . . . .  | 97  |
| Toepassing van J <sup>125</sup> -fibrinogeen bij het onderzoek naar veneuze trombose en arteriosclerose . . . . .  | 98  |
| Onderzoek betreffende latente diabetes bij vrouwen . . . . .   | 103 |
| Wijzigingen in de porositeit van de huid onder invloed van klimatologische veranderingen en ouder worden . . . . . | 105 |
| Onderzoek naar enkele psychologische aspecten van de dienstweigeraars . . . . .                                    | 106 |
| Circulatoire belasting bij verpleeg- en reactiveringshandelingen . . . . .   | 108 |

### SAMENWERKING MET ZELFSTANDIGE INSTELLINGEN

|  |     |
|--|-----|
| Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid . . . . . | 110 |
| Centraalbureau voor Schimmelcultures . . . . .                         | 111 |
| Samenwerking op het gebied van CARA bij kinderen . . . . .             | 112 |
| Samenwerking met FUNGO . . . . .                                       | 113 |

## DIENSTEN

|   |     |
|---|-----|
| Centraal Proefdierenbedrijf TNO . . . . . | 114 |
| Radiologische Dienst TNO . . . . .        | 116 |
| Primatencentrum TNO . . . . .             | 119 |

## BIJLAGEN:

|  |     |
|--|-----|
| I: Organisationschema . . . . .  | 126 |
| II: Samenstelling van bestuur en dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .   | 129 |
| III: Samenstelling Raden en Commissies van Toezicht en Advies, commissies en overige colleges, werkzaam in het kader van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . . | 131 |
| IV: Instituten, werkgroepen, commissies en diensten, ressorterende onder de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .   | 137 |
| V: Publikaties . . . . .   | 145 |

## INLEIDING

In het Jaarverslag 1971 werd reeds voorspeld dat de groei van de Gezondheidsorganisatie TNO zich niet op de door het bestuur noodzakelijk geachte wijze kon voltrekken in verband met het feit dat het voor 1972 toegekende subsidie hiervoor ten enenmale ontoereikend was.

In het afgelopen jaar bleek duidelijk dat de Overheid voor 1973 ingrijpende bezuinigingsmaatregelen op velerlei gebieden zou moeten treffen en dat onder meer ook voor het toegepast wetenschappelijk onderzoek slechts in beperkte mate geldmiddelen beschikbaar zouden worden gesteld. In de tweede helft van 1972 werd vernomen, dat het overheidssubsidie voor de Gezondheidsorganisatie TNO in 1973 géén accres ten opzichte van 1972 zal vertonen. Aangezien daarentegen de prijsstijgingen zich in 1973 zullen voortzetten, betekent dit dat de Gezondheidsorganisatie TNO zich voor drastische beperking van haar uitgaven gesteld ziet. Dit brengt grote consequenties voor het te voeren onderzoekbeleid met zich mee. Reeds in 1972 hebben de bezuinigingsmaatregelen hun stempel op de activiteiten van de Organisatie gedrukt.

In de loop van 1972 is de vorig jaar aangekondigde 'basisfilosofie' (uitgangspunten voor het beleid) van de Gezondheidsorganisatie TNO aan het bestuur aangeboden en in principe door dit college aanvaard. De uiteindelijke versie, welke ook voor externe informatie zal dienen, wordt gereed gemaakt. Aan de hand hiervan zullen richtlijnen voor de uitwerking van het in de toekomst te voeren beleid worden opgesteld. In de basisfilosofie is tevens de grondslag gelegd voor het stellen van prioriteiten in het totale onderzoekprogramma van de Gezondheidsorganisatie TNO voor de volgende jaren.

Van de zijde van de Overheid zijn in 1972 enkele belangrijke rapporten gepubliceerd, welke betrekking hebben op de structurering van het wetenschappelijk onderzoek zowel binnen als buiten de universiteiten. In twee van deze rapporten, namelijk het Innovatie-advies van de Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid en het rapport van de Gespreksgroep Universitair Onderzoek, is ook de plaats van TNO in het totaal van het wetenschappelijk onderzoekbeleid ter sprake gebracht. Het bestuur meent, dat de Gezondheidsorganisatie TNO zich op grond van de uitgewerkte basisfilosofie zo flexibel kan opstellen, dat zij op de inhoud van deze rapporten op adequate wijze kan reageren.

Het in 1971 opgestelde onderzoekprogramma voor de komende jaren omvat een aantal gebieden van onderzoek waaraan hoge prioriteit wordt toegekend, doch waaraan door de financiële beperkingen onvoldoende gewerkt kan worden. Het betreft een aantal gebieden waarvoor de Overheid in verband met haar beleid ten aanzien van de volksgezondheid grote belangstelling heeft, te weten:

- hart- en vaatziekten
- kanker
- macro- en micromilieu
- hersenen en gedrag.

Wanneer de Gezondheidsorganisatie TNO extra activiteiten op deze terreinen wil entameren, zal het nodig zijn dat een aantal onderzoeken, waaraan thans gewerkt wordt, wordt afgebouwd dan wel aan anderen wordt overgedragen en dat research betrekking hebbende op hetzelfde onderzoekerrein, doch vanuit verschillende gezichtshoeken in diverse centra opgezet, wordt gecentraliseerd. Deze wijze van werken kan enerzijds mogelijk financieel een verlichting betekenen, maar kan anderzijds het gevaar van wetenschappelijke verarming inhouden. Toch heeft het bestuur gemeend tot deze beleidsomgeving te moeten besluiten. In het komende jaar zullen voorstellen terzake worden uitgewerkt.

Ten einde het rendement van de totale inspanning van de Gezondheidsorganisatie TNO tot zijn recht te doen komen, zal het deelnemen aan activiteiten, welke door andere onderzoekseenheden binnen TNO op voor de volksgezondheid van belang zijnde gebieden worden verricht, de zogenaamde 'dwarsverbanden' (zoals bijv. betreffende milieubeheer, toxicologie, planologie), blijvend worden bevorderd, evenals de samenwerking met instellingen buiten TNO.

Steeds zal het beleid van de Gezondheidsorganisatie TNO erop gericht moeten zijn haar onderzoekprogramma af te stemmen op de behoeften van de Overheid. Hiervoor is een wederzijds contact tussen de Organisatie en de belanghebbende ministeries onontbeerlijk.

## ALGEMEEN

### BESTUUR GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Op 10 mei werd afschrift ontvangen van het Koninklijk Besluit dd. 5 april 1972, no. 58, inhoudende de herbenoeming tot lid van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO, te rekenen van 1 januari 1972 voor een tijdvak van zes jaren, van Prof. Dr. W. F. B. Brinkman, Dr. A. Groen, Prof. J. de Groot, Prof. Dr. N. G. M. Orië en Prof. Dr. L. H. van der Tweel, terwijl voor dezelfde periode tot lid benoemd zijn de heren Dr. G. Blomhert, J. V. Duym en Prof. Dr. F. L. Meyler. De nieuw benoemde leden voorzien in de opengevallen plaatsen, ontstaan doordat Dr. J. Wester, Ir. G. H. Dop en Prof. Dr. D. de Wied om verschillende redenen geen herbenoeming konden aanvaarden.

Het bestuur heeft Dr. M. A. Bleiker aanbevolen voor benoeming door de Kroon tot tijdelijk bestuurslid voor de duur van zes jaren met het oogmerk hem na de benoeming te verkiezen tot ondervoorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO. Bij Koninklijk Besluit van 10 augustus 1972, no. 39, werd deze benoeming geëffectueerd. Hiermede is de plaats van ondervoorzitter, welke sedert het overlijden van Mr. P. H. Valentgoed op 14 maart 1971 was opengevallen, weer vervuld.

Totdat in het voorzitterschap van de Gezondheidsorganisatie TNO zal zijn voorzien, treedt Dr. Bleiker overeenkomstig de statuten op als waarnemend voorzitter.

### VERGADERINGEN

Het bestuur kwam in de verslagperiode driemaal bijeen; het dagelijks bestuur vergaderde twaalfmaal.

### FINANCIËN EN PERSONEEL

In het najaar van 1972 werd het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO voor het feit gesteld, dat voor 1973 geen subsidieverhoging mocht worden verwacht ten opzichte van 1972.



In de werkprogramma's voor de jaren 1972, 1973 en 1974 was rekening gehouden met een groei van activiteiten, onder meer op het gebied van experimentele gerontologie en betreffende atherosclerose en een versnelde ontwikkeling van het Primatencentrum TNO.

Een gelijkblijvend subsidie in een tijd, waarin de prijsstijgingen toenemen, leidt niet alleen tot de noodzaak van het afremmen van de groei, maar ook tot inperking van bestaande activiteiten.

Om te voorkomen dat abrupt maatregelen zouden moeten worden genomen, die sociaal niet verantwoord zouden zijn, werd besloten om voor één jaar de subsidieverlening voor onderzoeken, die buiten de eigen instituten en werkgroepen worden uitgevoerd, te beperken. Dit hield in dat in principe in 1973 alleen subsidie zou worden verleend ter voortzetting van onderzoeken die reeds in gang waren gezet.

Het bestuur heeft zich tevens beraden over een aantal punten, die bij de beleidsvoering in het financiële vlak in de komende jaren van belang zijn. Onder meer kunnen in dit verband worden genoemd de samenwerkingsverbanden, de organisatiestructuur van de werkeenheden en enkele aspecten met betrekking tot 'development'.

### *Samenwerkingsverbanden*

De onderzoeken hebben in het algemeen in hoge mate een gespecialiseerd karakter. Dit brengt mee, dat vaak samenwerking plaatsvindt met deskundigen buiten de eigen Organisatie. Dit heeft er toe geleid, dat in de afgelopen jaren een aantal nationale en internationale samenwerkingsverbanden is ontstaan. Als bijzonderheid kan hierbij worden vermeld, dat het altijd gaat om samenwerking 'met gesloten beurzen'. Twee of meer wetenschappelijke partners, gesteund door de eigen kliniek of het eigen instituut, werken gezamenlijk aan één bepaald onderzoekproject. Het geldt dat de Gezondheidsorganisatie TNO aan een dergelijk project besteedt, geeft dan ook geen juist beeld van de totale omvang van het gehele project. Ter illustratie moge dienen dat de Gezondheidsorganisatie TNO zelf circa 800 medewerkers in dienst heeft, terwijl bij de samenwerkingsprojecten nog ten minste 200 medewerkers zijn betrokken, die een dienstverband elders hebben.

### *Organisatiestructuur van de werkeenheden*

Veel onderzoekprogramma's worden uitgevoerd door onderzoekers van verschillende disciplines gezamenlijk in één werkeenheden. In de afgelopen jaren moest op financiële gronden worden afgezien van personeelsuitbreidingen met jongere medewerkers van een discipline die al in het project vertegenwoordigd was. Dit is wenselijk om de continuïteit van de verworven kennis en van de

werkmethoden te waarborgen. Wanneer door de prijsstijgingen het reëel beschikbare subsidie daalt, zullen de werkeenheden kleiner moeten worden. In veel gevallen zal een inperking niet mogelijk zijn zonder dat dit een essentiële wijziging meebrengt in de samenstelling van de bij de werkeenheden betrokken disciplines. De wijzigingen kunnen van dien aard zijn, dat het werken op een wetenschappelijk verantwoord niveau niet meer mogelijk is. Het in uitvoering zijnde project zal dan voortijdig moeten worden beëindigd. Gezien de structuur van de werkeenheden is het natuurlijk personeelsverloop een niet aanvaardbaar middel om het personeelsbestand van de Organisatie te verminderen. Het bestuur heeft er dan ook de voorkeur aan gegeven om na te gaan op welke wijze een meer gerichte beperking in het werkprogramma zou kunnen worden aangebracht. De gedachten gaan uit naar het verder ontwikkelen van criteria voor het vaststellen van een prioriteitsvolgorde van onderzoeken binnen de bestaande werkprogramma's. Daarbij zal nauw worden gelet op de aanbevelingen ter zake van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO.

### *Development*

Bij de doorlichting van de werkprogramma's is nog eens duidelijk gebleken, dat veel aandacht wordt besteed aan het toepasbaar maken van onderzoekresultaten (development). In vele gevallen is de klinische evaluatie een onderwerp van voortdurende zorg, die zich uitstrekt over een periode van gemiddeld drie jaar na het gereedkomen van het onderzoek in het laboratorium. In verband met het financieren van het werk gedurende deze drie jaar dient te worden opgemerkt, dat in de medisch-biologische wereld het vaak niet mogelijk is om octrooien te verwerven. De onderzoekresultaten komen veelal ten goede aan de patiëntenzorg. In deze fase van het werk kan geen financiële bijdrage worden gevraagd aan ziekenfonds of verzekering. De betreffende inrichting voor patiëntenzorg heeft voor dit soort doeleinden als regel geen eigen fondsen. Dit betekent dat de financiële consequenties volledig voor de Gezondheidsorganisatie TNO zijn.

Wordt een methodiek opgenomen in het erkende ziekenfondspakket, dan komen de financiële revenuen ten goede aan de instelling die verantwoordelijk is voor het toepassen van de methodiek. Hiermede vervalt voor de Gezondheidsorganisatie TNO de mogelijkheid om andere bijdragen dan subsidie te verwerven voor dit deel van het werk.

### *Besteding van het subsidie 1972*

Om een indruk te geven van de besteding van het subsidie 1972 is in de hierna volgende financiële overzichten gebruik gemaakt van de indeling van de activiteiten van de Gezondheidsorganisatie TNO volgens de NABS (*Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques*).

In het eerste overzicht is een samenvatting gegeven van de onderwerpen die binnen de Gezondheidsorganisatie TNO worden bewerkt; het tweede overzicht geeft een verdeling van het subsidie over de verschillende posten van de begroting van de Organisatie.

GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Besteding van het subsidie conform vaststelling begroting 1972 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   |
|---------|--|--------|
| 5.0     | Algemene onderzoekingen op het gebied van de bescherming van de gezondheid van de mens | 1.451  |
| 5.0.1   | Onderzoek op het gebied van psychohygiëne  | 1.506  |
| 5.0.2   | Studie van de gevaren van het gebruik van kernenergie                                  | 1.524  |
| 5.1     | Medische onderzoekingen  | 1.256  |
| 5.1.1   | Onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten                                       | 3.949  |
| 5.1.2   | Onderzoek op het gebied van kanker   | 3.489  |
| 5.1.3   | Onderzoek betreffende aandoeningen van de luchtwegen                                   | 209    |
| 5.1.3.1 | Onderzoek op het gebied van CARA   | 126    |
| 5.1.3.2 | Onderzoek op het gebied van tuberculose  | 186    |
| 5.1.4   | Onderzoek naar specifieke gezondheidsaspecten van de ouderdom                          | 841    |
| 5.1.5   | Onderzoek op het gebied van het centrale zenuwstelsel                                  | 1.429  |
| 5.1.5.1 | Onderzoek op het gebied van de epilepsie   | 160    |
| 5.1.6   | Onderzoek op het gebied van tand- en mondziekten                                       | 375    |
| 5.1.7   | Onderzoek op het gebied van immunologie  | 568    |
| 5.1.9   | Overige onderzoekingen   | 196    |
| 5.1.9.1 | Onderzoek op het gebied van transplantatie   | 1.071  |
| 5.1.9.2 | Onderzoek op het gebied van microbiologie  | 503    |
| 5.3     | Onderzoek op het gebied van het leefmilieu   | 190    |
| 5.3.1   | Onderzoek op het gebied van waterverontreiniging (incl. grondwater)                    | 1.084  |
| 5.3.2.1 | Buitenluchtverontreiniging   | 1.759  |
| 5.3.2.2 | Luchtverontreiniging in gebouwen   | 779    |
| 5.3.3   | Onderzoek op het gebied van geluidhinder/geluidwering                                  | 897    |
| 5.3.4   | Overige milieufactoren in gebouwen   | 89     |
| 5.3.4.1 | Verlichting en bezonning   | 145    |
| 5.3.4.2 | Binnenklimaat  | 1.095  |
| 5.3.4.3 | Algemene woonaspecten  | 201    |
| 5.4     | Farmacologisch en toxicologisch onderzoek  | 361    |
| 5.4.1   | Klinisch geneesmiddelenonderzoek   | 578    |
| 5.5.2   | Ontwikkelen van medische apparatuur  | 269    |
| 5.5.3   | Ontwikkelen van hulpmiddelen voor lichamelijk gebrekkigen                              | 539    |
| 5.6.1   | Onderzoek naar kwaliteit en eigenschappen van proefdieren                              | 1.229  |
| 5.6.2   | Productie van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek                              | 200    |
| 5.7     | Activiteiten op het gebied van keuren en ijken   | -      |
| 5.9     | Overige onderzoekingen   | 1.076  |
| 5.9.1   | Rationalisering ziekenhuisbedrijf  | 539    |
|         | Totaal   | 29.869 |

Op verzoek van het Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen is het werk ingedeeld volgens de NABS. Deze codering wordt in alle EEG-landen voor wetenschappelijk werk gebruikt. In elke groep is een onderverdeling aangebracht. Voor zover het werk niet past in een van de rubrieken van de onderverdeling, zijn de activiteiten ondergebracht bij het stamnummer (5.0; 5.1; 5.3; 5.4; 5.7 en 5.9).

Besteding van het subsidie conform vaststelling begroting 1972 volgens de indeling van de NABS

|   | Totaal<br>1972 | Algemene onderzoeken<br>op het gebied van de be-<br>scherming van de gezond-<br>heid van de mens | Onderzoek op het gebied<br>van psychohygiëne | Studie van de gevaren van<br>het gebruik van kernenergie | Medische onderzoeken | Onderzoek op het gebied<br>van hart- en vaatziekten | Onderzoek op het gebied<br>van kanker | Onderzoek betreffende<br>aandoeningen van de<br>luchtwegen |
|---|----------------|--|--|--|----------------------|---|---------------------------------------|--|
|   |                | 5.0  | 5.0.1  | 5.0.2  | 5.1                  | 5.1.1   | 5.1.2                                 | 5.1.3  |
| Algemene kosten*  | 1.779          | 86   | 90   | 91   | 75                   | 235   | 208                                   | 13   |
| Instituut voor Gezondheidstechniek<br>TNO                 | 5.466          |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Medisch-Fysisch Instituut TNO                             | 4.055          |  |  |  |                      | 1.711   |                                       | 190  |
| Radiobiologisch Instituut TNO                             | 6.174          |  |  | 1.385  |                      |   | 2.820                                 |  |
| Nederlands Instituut voor<br>Praeventieve Geneeskunde TNO | 3.088          | 1.365  | 859  |  |                      | 23  |                                       |  |
| Instituut voor Experimentele<br>Gerontologie TNO          | 1.245          |  |  | 14   |                      | 40  | 439                                   |  |
| Gaubius Instituut TNO                                     | 1.847          |  |  |  |                      | 1.847   |                                       |  |
| Werkgroep Tuberculine-onderzoek<br>TNO                    | 175            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Werkgroep TNO Tand- en Mondziek-<br>ten                   | 353            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Commissie Klinisch Geneesmid-<br>delenonderzoek TNO       | 544            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO                          | 39             |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Werkgroep TNO Epidemiologie van<br>CARA                   | 130            |  |  |  |                      | 6   |                                       | 6  |
| Werkgroep TNO voor Klinische<br>Neurofysiologie           | 435            |  |  |  |                      | 87  | 22                                    |  |
| Commissie voor Arbeidsgenees-<br>kundig Onderzoek TNO     | 177            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Laboratorium voor Ergonomische<br>Psychologie TNO         | 529            |  | 529  |  |                      |   |                                       |  |
| Werkgroep Keuring van Tandheel-<br>kundige Materialen TNO | -              |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Werkgroep Psychohygiëne TNO                               | 28             |  | 28   |  |                      |   |                                       |  |
| Gesubsidieerde Onderzoeken                                | 1.170          |  |  |  | 1.095                |   |                                       |  |
| Centraal Proefdierenbedrijf TNO                           | 580            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Radiologische Dienst TNO                                  | 155            |  |  | 34   |                      |   |                                       |  |
| Primatencentrum TNO                                       | 565            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Centraal Crediet  | 435            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Projectgroep Epilepsie-onderzoek<br>TNO                   | 150            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Projectgroep Transplantatie-<br>antigenen TNO             | 169            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Projectgroep Praediabetes TNO                             | -              |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Projectgroep Asbestexpositie TNO                          | 81             |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Projectgroep Patiënten-isolatie-<br>systemen TNO          | 170            |  |  |  |                      | 86  |                                       |  |
| Werkgroep Keuring van Tandheel-<br>kundige Materialen TNO | -              |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Statistische bewerking                                    | 300            |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| Publikaties   | 30             |  |  |  |                      |   |                                       |  |
| <b>Totaal</b>   | <b>29.869</b>  | <b>1.451</b>   | <b>1.506</b>                                 | <b>1.524</b>   | <b>1.256</b>         | <b>3.949</b>  | <b>3.489</b>                          | <b>209</b>   |

\* Deze post is procentueel toegerekend aan de verschillende codenummers

(Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques)

| Onderzoek op het gebied van CARA | Onderzoek op het gebied van tuberculose | Onderzoek naar specifieke gezondheidsaspecten van de ouderdom | Onderzoek op het gebied van het centrale zenuwstelsel | Onderzoek op het gebied van de epilepsie | Onderzoek op het gebied van tand- en mondzakten | Onderzoek op het gebied van immunologie | Overige onderzoeken | Onderzoek op het gebied van transplantatie | Onderzoek op het gebied van microbiologie |
|----------------------------------|---|---|---|--|---|---|---------------------|--|---|
| 5.1.3.1                          | 5.1.3.2                                 | 5.1.4   | 5.1.5   | 5.1.5.1                                  | 5.1.6   | 5.1.7                                   | 5.1.9               | 5.1.9.1                                    | 5.1.9.2                                   |
| 8                                | 11                                      | 50  | 85  | 10                                       | 22  | 34                                      | 12                  | 64   | 30  |
|                                  |   |   | 823   |  |   | 534                                     |                     | 838  | 398                                       |
|                                  |   | 752   | 195   |  |   |   | 39                  |  |   |
|                                  | 175                                     |   |   |  | 353   |   |                     |  |   |
| 118                              |   | 39  |   |  |   |   |                     |  |   |
|                                  |   |   | 326   |  |   |   | 70                  |  |   |
|                                  |   |   |   | 150                                      |   |   |                     |  | 75  |
|                                  |   |   |   |  |   |   | 75                  |  |   |
|                                  |   |   |   |  |   |   |                     | 169  |   |
| 126                              | 186                                     | 841   | 1.429   | 160                                      | 375   | 568                                     | 196                 | 1.071                                      | 503                                       |

Besteding van het subsidie conform vaststelling begroting 1972 volgens de indeling van de NABS

|  | Onderzoek op het gebied van het leefmilieu | Onderzoek op het gebied van waterverontreiniging (inclusief grondwater) | Buitenluchtverontreiniging | Luchtverontreiniging in gebouwen | Onderzoek op het gebied van geluidhinder/geluidwering | Overige milieufactoren in gebouwen | Verlichting en bezonning | Binnenklimaat |
|--|--|---|----------------------------|----------------------------------|---|------------------------------------|--------------------------|---------------|
|  | 5.3  | 5.3.1   | 5.3.2.1                    | 5.3.2.2                          | 5.3.3   | 5.3.4                              | 5.3.4.1                  | 5.3.4.2       |
| Algemene kosten*                                       | 11   | 65  | 105                        | 46                               | 53  | 5                                  | 9                        | 65            |
| Instituut voor Gezondheidstechniek TNO                 |  | 1.019   | 1.654                      | 733                              | 705   |                                    | 136                      | 1.030         |
| Medisch-Fysisch Instituut TNO                          |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Radiobiologisch Instituut TNO                          |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO | 98   |   |                            |                                  | 137   |                                    |                          |               |
| Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO          |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Gaubius Instituut TNO                                  |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO                    |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten                     |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Commissie Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO         |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO                       |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA                   |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie           |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO       |  |   |                            |                                  | 2   |                                    |                          |               |
| Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO         |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO   |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Werkgroep Psychohygiëne TNO                            |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Gesubsidieerde Onderzoekingen                          |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Centraal Proefdierenbedrijf TNO                        |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Radiologische Dienst TNO                               |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Primatencentrum TNO                                    |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Centraal Crediet                                       |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Projectgroep Epilepsie-onderzoek TNO                   |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO              |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Projectgroep Praediabetes TNO                          |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Projectgroep Asbestexpositie TNO                       | 81   |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Projectgroep Patiënten-isolatie-systemen TNO           |  |   |                            |                                  |   | 84                                 |                          |               |
| Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO   |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Statistische bewerking                                 |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Publikaties  |  |   |                            |                                  |   |                                    |                          |               |
| Totaal   | 190  | 1.084   | 1.759                      | 779                              | 897   | 89                                 | 145                      | 1.095         |

\* Deze post is procentueel toegerekend aan de verschillende codenummers

(Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques)

| Algemene woonapecten | Farmacologisch en toxicologisch onderzoek | Klinisch geneesmiddelen-onderzoek | Ontwikkelen van medische apparatuur | Ontwikkelen van hulpmiddelen voor lichamelijk gebrekkigen | Onderzoek naar de kwaliteit en eigenschappen van proefdieren | Productie van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek | Overige onderzoeken | Rationalisering ziekenhuisbedrijf |
|----------------------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---|--|---|---------------------|-----------------------------------|
| 5.3.4.3              | 5.4                                       | 5.4.1                             | 5.5.2                               | 5.5.3   | 5.6.1  | 5.6.2   | 5.9                 | 5.9.1                             |
| 12                   | 21  | 34                                | 16                                  | 32  | 73   | 12  | 64                  | 32                                |
| 189                  |   |                                   | 253                                 | 507   | 199  |   | 64                  | 507                               |
|                      | 235                                       |                                   |                                     |   |  |   | 137                 |                                   |
|                      |   | 544                               |                                     |   |  |   |                     |                                   |
|                      | 105                                       |                                   |                                     |   |  |   |                     |                                   |
|                      |   |                                   |                                     |   | 580  |   | 46                  |                                   |
|                      |   |                                   |                                     |   | 377  | 188   | 435                 |                                   |
|                      |   |                                   |                                     |   |  |   | 300                 |                                   |
|                      |   |                                   |                                     |   |  |   | 30                  |                                   |
| 201                  | 361                                       | 578                               | 269                                 | 539   | 1.229  | 200   | 1.076               | 539                               |



#### **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.

Elk instituut publiceert hiernaast afzonderlijk een uitvoerig verslag over de aldaar verrichte werkzaamheden. Deze verslagen zijn op aanvraag verkrijgbaar.

Voor de opzet van een aantal onderzoeken en de statistische bewerking van de hieruit verkregen gegevens is hulp verleend door het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek (IWIIS).

# ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF

## Instituten

### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

#### WATER EN BODEM

Het Ministerie van Verkeer en Waterstaat heeft een financiële bijdrage verleend voor de bouw van een proefinrichting volgens het in voorgaande jaren ontwikkelde oxydenitroproces waarmee, naast een optimale verwezenlijking van het proces in de oxydatiesloot, 90-95% van de in het afvalwater aanwezige stikstofverbindingen tegen zeer geringe kosten wordt verwijderd. Indien gewenst kunnen door het toevoegen van ijzerzouten ook de fosfaten voor meer dan 90% worden verwijderd.

Het oxylyseproces (slibvernietiging) werd belangrijk verbeterd, waardoor ten minste 50% zal kunnen worden bespaard op het voor de hydrolyse gebruikte loog. Verdere vermindering van kosten werd verkregen door veranderingen in de procesvoering.

Inzake het licht-slibprobleem wordt voortgegaan met het bestuderen onder welke bedrijfsomstandigheden het milieu in en om de actief-slibvlok ongeschikt is voor de groei van draadvormige bacteriën die de oorzaak zijn van het optredende verschijnsel. De kennis van draadvormige micro-organismen in het algemeen vormt het promotie-onderwerp van één der medewerkers van de Afdeling Water en Bodem van het Instituut.

Aan de toepassingsmogelijkheden van een aantal beluchtingssystemen voor water werd verder aandacht besteed door vergelijkend onderzoek.

In het kader van de Commissie 'Kwaliteit recreatiewater TNO' werden de werkzaamheden om te komen tot nieuwe normen waaraan oppervlaktewater voor baden en zwemmen moet voldoen voortgezet. Mede in verband hiermee werd veel aandacht besteed aan het vraagstuk van de eutrofie en verontreiniging van water door micro-organismen.

Bij het onderzoek naar het gedrag van minerale olie in de bodem konden ook

praktijkgevallen van grondwater- en bodemverontreiniging worden bestudeerd.

De onderzoeken naar de afbreekbaarheid en toxiciteit van stoffen die de fosfaten in wasmiddelen zouden kunnen vervangen, werden voortgezet in verband met de wenselijkheid om de fosfaatbelasting van het oppervlaktewater te verminderen.

Ten behoeve van bovengenoemde onderzoeken werd een aantal analysemethoden ontwikkeld of verbeterd, onder andere voor minerale oliën, diuron, organisch kwik en een aantal anorganische metaalverbindingen.

#### BUITENLUCHT

Voor het verkrijgen van inlichtingen over aard en verdeling van buitenluchtverontreinigingen zijn in Zuid-Holland meetpunten aanwezig in de volgende gebieden: Nieuwe Waterweg, Westland, Delft en omstreken, Zuid-Hollandse eilanden. Verder in Gouda en Boskoop. Ook zijn er meetnetten in Noord-Holland en Zeeland en, in beperktere omvang, in Noordoost Groningen, Gelderland en Drente. Eind 1972 waren er in totaal 104 meetpunten, bezet met in totaal 170 apparaten. Gemeten werd met neerslagvangers, Luikse bollen en apparaten voor de bepaling van zwaveldioxyde, standaardrook, fluorwaterstof, ozon, stikstofoxyden en polycyclische koolwaterstoffen.

Het onderzoek naar het voorkomen van lood in de buitenlucht werd voortgezet door metingen op een zestal plaatsen. Daarnaast werd op 9 meetpunten het loodgehalte in regenwater bepaald.

In opdracht van Rijkswaterstaat wordt door een aantal instituten onderzoek verricht over de samenhang tussen milieuverontreiniging en automobieler verkeer. Het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO bestudeert daarbij de invloed van de weglokatie en de tijdsnelheidsrelatie van het verkeer op de concentratieniveaus aan toxische bestanddelen in auto-uitlaatgassen in de buitenlucht, het Instituut voor Plantenziektenkundig Onderzoek te Wageningen de effecten van de gemeten niveaus op verschillende plantensoorten en de Technisch Fysische Dienst TNO-TH de geluidhinder.

In verband met de bestudering van de oxydatieve smogvorming in ons land werden op een aantal plaatsen in Zuid-Holland, bij het Noordzeekanaal en in Vlissingen metingen verricht naar het voorkomen van stikstofoxyden en ozon. Deze werden aangevuld met ozonmetingen vanuit vliegtuigen ter verkrijging van gegevens over de verticale concentratieverdeling daarvan.

In de commissie Luchtverontreiniging van de Gezondheidsraad werd medegewerkt aan het opstellen van ontwerp-richtlijnen voor de toelaatbare concentraties van een aantal de buitenlucht verontreinigende stoffen. Voorts aan de vaststelling

van criteria voor methoden en apparatuur ter bepaling van bedoelde verontreinigingen.

De ontwikkeling van een goedkoop systeem voor het vastleggen van automatisch verkregen meetuitkomsten op magneetband werd met goed resultaat afgesloten.

Ten behoeve van bovenstaande activiteiten werden nieuwe bepalingsmethoden en apparatuur ontwikkeld, die in de praktijk worden beproefd, c.q. toepassing vinden.

#### BINNENLUCHT

Als onderdeel van het onderzoek naar het gevaar voor silicose op verschillende werkplaatsen in de ijzer- en staalindustrie, dat in internationaal verband met financiële steun van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS) wordt uitgevoerd, werden eerder verkregen stofmonsters geanalyseerd. Over de resultaten werd rapport uitgebracht.

Onder leiding van het Coronel Laboratorium werden proefpersonen gedurende korte tijd (ca. 2½ uur) geëxposeerd aan trichloorethyleen om een eventueel dientengevolge optredende mentale belasting te kunnen vaststellen. Uit het onderzoek werd geconcludeerd dat ook bij de zwaarste expositie geen duidelijke beïnvloeding van de gemeten psychische en fysiologische parameters kon worden vastgesteld.

In verband met het toenemend gebruik van oplosmiddelen werd in een aantal industrieën de concentratie daarvan gemeten.

In huizen, kantoren, industrieën en een veilinghal werd een vrij groot aantal metingen naar het voorkomen van koolmonoxyde verricht. Ook werden vrij veel klachten over verontreiniging van de binnenlucht in huizen en kantoren onderzocht.

Er bestaan aanwijzingen dat asbest reeds in lage concentraties verantwoordelijk is voor het ontstaan van mesothelioma. Daarom werd, ten behoeve van het onderzoek van de Projectgroep Asbestexpositie TNO geëntameerde onderzoek naar het voorkomen van asbest in de buitenlucht, intensief gewerkt aan een methode voor het bepalen van de concentratie van submicroscopische asbestvezels in lucht, waarbij gebruik werd gemaakt van faciliteiten van het Centraal Laboratorium TNO en het Metaalinstituut TNO.

Samen met de Technisch-Physische Dienst TNO-TH werd gewerkt aan een holografische methode om concentratie en korrelgrootteverdeling van in lucht zwevend stof te meten. Ook hierbij verleent de EGKS financiële medewerking.

In verband met de behoefte aan 'persoonlijke monsterneming' van gassen en dampen uit de ademhalingszone van de geëxponeerde, werd een op Zweedse

gegevens berustende methode beproefd waarbij gebruik wordt gemaakt van adsorptie aan actieve kool. Bij een tweede methode werden gassen of dampen aangezogen en in een meegedragen plastic zak gepompt. Met beide methoden werden reeds zeer bevredigende resultaten verkregen voor de bepaling van ammoniak (continu), trichloorethyleen in lucht (zeer gevoelig), waterstof en van uit actieve kool gedesorbeerd kwik. Een bestaande analysemethode voor oxyderende gassen werd geschikt gemaakt voor de continue bepaling van chloor.

#### BINNENKLIMAAT

Over te verwachten verdelingen van de luchtdruk om gebouwen werd wederom een aantal adviesopdrachten uitgevoerd. Begeleid door de Normalisatie-commissie 351 08 'Ventilatie van woningen en andere gebouwen' werd onderzocht welke drukverdelingen bovendaks kunnen worden verwacht, met het doel om de hoogte van aldaar aan te brengen uitmondingen te kunnen vaststellen. Dit onderzoek leidde tot het inzicht dat sommige huidige bepalingen, aanbevelingen en voorschriften dienen te worden bijgewerkt.

Onderzoekingen, uitgevoerd in het stromingsanalogon, naar het verband tussen woningplattegrond en ventilatiemogelijkheden, alsook naar de werking van verticale ventilatiekanalen met natuurlijke trek, werden afgesloten.

Met financiële steun van de EGKS werden metingen verricht om de invloedparameters vast te stellen die het transport van verontreinigingen via de lucht in grote fabriekshallen bepalen. Ook dit onderzoek werd afgesloten.

Het ontwikkelen van een serie computerprogramma's voor het op kosten beoordelen van luchtleidingssystemen als functie van een groot aantal variabelen vond voortgang.

De werkzaamheden die ten doel hebben meteorologische gegevens en hun invloed op gebouwen met verschillende gebouwparameters zó te rangschikken dat het resulterende binnenklimaat op eenvoudige wijze kan worden gevonden, kwamen nagenoeg gereed. Het is de bedoeling dat dit resultaat de basis zal vormen voor richtlijnen waarmee verantwoorde keuze van een airconditioningsinstallatie, afgestemd op aan het binnenklimaat te stellen eisen, mogelijk zal worden.

Aan het werk van de Commissie 'Kruisinfectie' werd ook het afgelopen jaar intensief deelgenomen, met name aan het opstellen van specificaties voor aan het binnenklimaat te stellen eisen voor diverse afdelingen van academische ziekenhuizen.

Over de in ziekenhuizen optredende problemen bij ventilatie en klimatisering verschenen enkele publikaties. Het programma van onderzoek op dit gebied beoogt onder andere het verkrijgen van beoordelingscriteria voor ventilatiesystemen in operatiekamers.

Voor bepaalde systeembouwscholen werd een algemeen advies gegeven ten aanzien van de eisen waaraan bouw, binnenklimaat, verlichting en akoestische maatregelen moeten voldoen.

#### GELUID

Ten behoeve van de Stichting Bouwresearch wordt een brochure voorbereid: 'De ankerloze spouwmuur als woningscheidende wand'. Hierin wordt vastgesteld dat de akoestische resultaten met een ankerloze spouwmuur aanzienlijk beter zijn dan die met een traditionele 1-steensmuur: met een  $2 \times \frac{1}{2}$ -steens ankerloze muur kan ruimschoots worden voldaan aan de kwaliteitsklasse 'goed' volgens NEN 1070.

Voorts wordt aandacht besteed aan het kostenaspect, de stabiliteit van deze spouwmuur en de dimensionering daarvan.

Er werden metingen verricht van de overdracht van contactgeluid en flankerend luchtgeluid in flatwoningen van recente bouwdatum. In een aantal projecten met rijen eengezinswoningen bleek bij metingen op zolders en in trappehuizen onvoldoende luchtgeluidisolatie tussen de woningen te bestaan. Dit vond zijn oorzaak in flankerende transmissie via het pannendak.

Voor de registratie van buiten heersende geluidniveaus werd een automatische apparatuur vervaardigd en getest in de praktijk. Aangezien windrichting en -snelheid van invloed zijn bij de interpretatie der uitkomsten, werd aan de apparatuur een anemometer toegevoegd.

Het laboratoriumonderzoek naar de wijze waarop de geluidisolatie van dakconstructies tegen vliegtuiglawaai kan worden verbeterd, werd afgesloten. In samenwerking met de Afdeling Binnenklimaat werd vervolgens nagegaan hoe een kamer met gesloten dubbele ramen kan worden geventileerd zonder de daardoor bereikte geluidisolatie te schaden. Theoretisch werd aangetoond dat bij aanwezigheid van kieren de geluidhinder niet alleen bepaald wordt door de vermindering van de luchtgeluidisolatie ten gevolge van die kieren, maar dat de vorm van het lawaaispectrum buiten sterk medebepalend is.

Als zeer voorlopig resultaat van een uitgebreid literatuuronderzoek kan worden vermeld, dat daaruit bleek dat de ten gevolge van expositie aan fluctuerend geluid optredende mediane gehoorverliezen redelijk overeenstemmen met dezerzijds eerder opgestelde curven voor constant geluid.

Begonnen werd met de bewerking van gegevens over gehoorschade door expositie aan intermitterend lawaai. De uitkomst kan consequenties hebben voor de thans geldende 'damage risk contours' voor intermitterend lawaai.

Om de invloed van geluid op de slaap te bestuderen werd nagegaan wat de gevolgen zijn voor het normale slaappatroon wanneer het optreden van een

bepaald slaapstadium door een neutraal geluid kunstmatig wordt verhinderd.

#### VERLICHTING EN BEZONNING

Van de bezonnings/hemelfactormeter werden dit jaar 10 exemplaren verkocht; van de bezonningsschijf 45.

Er verscheen een beschrijving en gebruiksaanwijzing van de eerder ontwikkelde digitale luxmeter.

Medewerking werd verleend aan interdisciplinaire activiteiten ten behoeve van een uitgebracht advies inzake binnenklimaat, geluidwering en verlichting betreffende een ontwerp voor systeembouwscholen.

Enige rekenmethoden met betrekking tot binnenverlichting werden getoetst op hun merites voor de praktijk.

Voor het gebruik tijdens cursussen en dergelijke werd transportabele apparatuur gebouwd om lichtkleur en kleurweergave van diverse lampen te kunnen demonstreren.

In het kader van de Commission Internationale de l'Eclairage werd medegewerkt aan aanbevelingen inzake de dagverlichting.

#### WONEN EN BOUWEN

Als deel van het onderzoek naar het verband tussen woningkwaliteit en onder meer het optreden van astma kon een duidelijk verband worden aangetoond tussen het bouwjaar en de 'vochtwaarde' van woningen. Hierdoor is het mogelijk het aantal vochtige woningen in onze woningvoorraad op redelijk betrouwbare wijze te ramen. In combinatie met bewoningsgegevens kan dan ook een schatting worden gemaakt van het aantal personen van wie de gezondheid potentieel wordt benadeeld door de aanwezigheid van biologische noxen die alleen in een vochtig milieu kunnen bestaan.

Naar aanleiding van ontvangen klachten werd een aantal woonhygiënische adviezen verstrekt.

Het onderzoek naar het verband tussen menselijk gedrag (in het bijzonder van kleine kinderen) en woningstructuur wordt voortgezet. Er werden registratieschema's ontworpen waarmee een woning op zijn bruikbaarheid kan worden beoordeeld.

ALGEMEEN

Het afgelopen jaar stond duidelijk in het teken van bezinning op de waarde van in gang zijnde activiteiten en op de wijze van het inpassen van de werkzaamheden in grotere verbanden. De schaarste aan financiën was een reden temeer hiertoe over te gaan. Op verschillende gebieden van het werkterrein bestaat behoefte aan samenspraak, concentratie en coördinatie, waardoor meer duidelijkheid, met alle daaraan verbonden voordelen, ontstaat over het aanbod aan medisch toepasbaar technisch werk enerzijds en de behoefte daaraan van medische zijde anderzijds.

De in de afgelopen jaren in het Instituut ontwikkelde methode van ultrasone electroscan beeldvorming kreeg internationaal grote aandacht, hetgeen culmineerde in het benoemen van Ir. J. C. Somer tot erelid van 'the American Institute of Ultrasound in Medicine'. Moeilijkheden worden ondervonden bij het voorbereiden van de uitgebreide klinische evaluatie van deze methode, die wel eens in één adem genoemd wordt met de röntgen-diagnostiek, als zijnde complementair hieraan.

Een andere in het Instituut ontwikkelde methode werd operationeel, namelijk een wijze van automatisch interpreteren van vector- en electrocardiogrammen. Hoe universeel deze methode is, bleek bij het bevolkingsonderzoek te Vlaardingen, waar deze ook toegepast kon worden.

De paraatheid van het Instituut blijkt, nu alom aandacht ontstaat voor de veiligheid en betrouwbaarheid van elektro-medische apparatuur. De ervaring in de afgelopen jaren opgebouwd, werd onmiddellijk manifest toen de ziekenhuiswereld een beroep op het Instituut deed. Wel geldt ook hier weer dat wachttijden van maanden optraden door de noodzakelijke financiële beperkingen. Veiligheidsmetingen zouden direct moeten kunnen geschieden zodra daar behoefte aan is.

ONTWIKKELING HULPMIDDELEN LICHAAMELIJK GEBREKKIGEN

De moderne technische mogelijkheden van *prothesen en orthesen* worden slechts gedeeltelijk toegepast in de hulpmiddelen voor lichamelijke gehandicapten. Daar in Nederland het aantal geamputeerden groot is en het aantal patiënten met verlammingen toeneemt, is het van groot belang dat onderzoek op dit terrein plaatsvindt.

Een prototype van de door spiersignalen bestuurde twee-functie kunsthand wordt bij een patiënt in de praktijk beproefd. De patiënt is enthousiast en zal een rapport van zijn bevindingen schrijven.



Een mechanische polsdraaier, geschikt voor geamputeerden met nog een redelijk lange onderarmstomp, is gereedgekomen en zal in de praktijk worden geëvalueerd.

De aanpassing van de bovenbeenkoker van een kunstbeen geeft vooral bij bejaarden moeilijkheden in verband met de slechte toestand waarin de beenstomp verkeert. Met een ontwikkelde drukmeter wordt getracht inzicht te verkrijgen in de drukverdeling op deze bovenbeenkokers om tot een betere aanpassing te komen.

Er zijn aanwijzingen in de literatuur dat de thans in gebruik zijnde bekrachtigde handorthesen (hulpmiddel voor verlamde hand) sterk verbeterd kunnen worden. Afhankelijk van bestudering van de literatuur en onderzoek naar de maatschappelijke relevantie, zal nader onderzoek worden gestart.

Een zeer grote groep mensen lijdt aan *lage rugpijnen*; een diagnose kan vaak niet worden gesteld. Het hierdoor ontstane aantal verzuimdagen is economisch gezien zeer nadelig. Ook hier is onderzoek dringend gewenst. In samenwerking met Dr. Bonne, Diakonessenhuis te Arnhem, werden bij 7 proefpersonen elektromyogrammen van de rugspieren gemaakt en kinesiologicalische grootheden bepaald, terwijl dezelfde metingen zijn gedaan aan 2 patiënten. Bij één van deze patiënten hebben deze metingen ertoe bijgedragen dat direct tot klinische behandeling kon worden overgegaan.

*De vacuumvormtechniek* voor het maken van afdrucken van delen van het menselijk lichaam heeft een aantal voordelen boven de conventionele methode met gips. Zo is het mogelijk om afdrucken te maken onder belasting. Deze methode is niet onaangenaam voor de patiënt en bovendien is nabewerking door de instrumentmaker minder kostbaar. De methode wordt thans gebruikt bij het maken van beenkokers en van zitschalen voor patiënten die niet of nauwelijks kunnen zitten. De resultaten worden nog nader bestudeerd.

#### CARDIOVASCULAIRE FYSICA

Ondanks het vele onderzoek betreffende *de pompwerking van het hart*, ontbreekt het de clinicus nog steeds aan een betrouwbare, reproduceerbare en non-invasieve meetmethode om de mate van functioneren van het hart vast te stellen. Een aantal onderzoekingen op dit gebied moest niettemin worden gestopt, daar de aanschaf van een hybride computer niet kon doorgaan. Aan het model van hart en hartspier kon slechts adviserend worden meegewerkt, daar dit onderzoek thans aan de Technische Hogeschool te Delft, afdeling Natuurkunde, plaatsvindt.

Ook het onderzoek naar hartspiereigenschappen moet, wegens personeelsgebrek, tijdelijk worden gestopt. Dit wordt zeer betreurd daar dit meer onder-

bouwende onderzoek noodzakelijk is om op het gebied van de hartspiermechanica bijdragen te blijven leveren.

In nauwe samenwerking met Prof. Dr. J. Th. Ch. Vonk en Dr. P. Clerens, afdeling Cardiologie van het St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen, is het onderzoek van systolische tijdsintervallen tijdens inspanning voortgezet. Thans zijn 40 normalen en 60 patiënten onderzocht. Vooral de relatie tussen linker ventrikel ejectionstijd en hartfrequentie blijkt veel informatie te bevatten. Verschillende typen belasting worden nagegaan. De samenwerking met klinische centra is uitgebreid met de cardiologische afdelingen van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, het ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam en het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht.

De resultaten van het na-onderzoek van 40 kinderen, waarbij ongeveer 6 jaar geleden een functioneel hartgeruis werd geconstateerd, zijn uitgewerkt, met het resultaat dat vooral de bepaling van de pre-ejectieperiode een bijdrage kan leveren tot de diagnose van functionele hartgeruisen. Een duidelijke uitspraak is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van het kind. Een drietal afsluitende publikaties werden door de *British Heart Journal* geaccepteerd.

Het bepalen van *mechanische eigenschappen van menselijke bloedvaten* levert basisgegevens op voor de ontwikkeling van klinische meetmethoden. Zo kan uit dit soort gegevens worden voorspeld wanneer, in de kliniek, de hieronder beschreven cardiac output computer betrouwbaar kan worden ingezet.

Het onderzoek naar het elastisch gedrag van de arteriewand werd theoretisch afgerond met het opstellen van een parameterschattingsmodel voor dit elastisch gedrag. De meetresultaten van het visco-elastisch gedrag, gevonden bij varkens en andere dieren, werden met een ander model verwerkt. Getracht wordt gegevens te krijgen van menselijke bloedvaten.

Een betrouwbare *automatische regeling van de narcosediepte* zal de anaesthesist routinewerk uit handen nemen, waardoor meer aandacht aan de patiënt besteed kan worden. Een grotere efficiency behoort eveneens tot de mogelijkheden.

In samenwerking met de groep Hersenonderzoek werd een onderzoek verricht naar dynamische responsies in de hersenen op veranderingen in halothaanconcentraties bij honden met chronisch geïmplanteerde opnemers. Een goede directe relatie tussen de hersenactiviteit en halothaanconcentratie is aangetoond. Aangezien de hersendoorbloeding hierbij ook van belang is, vond hierover een voor-onderzoek plaats in samenwerking met de Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie. Dit is inmiddels afgesloten.

In samenwerking met Prof. Dr. J. F. Crul, afdeling Anaesthesiologie, St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen, wordt een studie gedaan betreffende een optimale inductie van ether-anaesthesie door combinatie van veneuze infusie en inspiratie. Met name in ontwikkelingslanden bestaat hiervoor grote belangstelling.

Ten behoeve van de patiëntenbewaking is een polsgolfopnemer ontwikkeld, welke wordt aangebracht in een soort halsband waarmee de polsgolf in de halsslagader tijdens inspanning wordt bepaald. In de praktijk voldoet deze methode goed. Industriële interesse zal worden gepolst.

Van de prototype serie van de cardiac output computer, waarmee via een bloeddrukmeting in de aorta onder andere een maat voor het hartslagvolume kan worden bepaald, zijn of zullen 4 exemplaren in Amerika en 2 exemplaren in Nederland (worden) geplaatst. De interesse van industriële zijde is groot.

#### HERSENONDERZOEK

Algemeen bestaat de behoefte aan begrip van de informatieverwerking in de hersenen, welke specifiek is voor de hoogste vormen van neuronale activiteit en de regeling van gedrag. De meeste hersenschorssystemen hebben een zeer complexe opbouw, maar de hippocampus is histologisch gezien betrekkelijk eenvoudig en daardoor vormt deze een nuttig model voor de bestudering van de biofysische achtergronden van hersenschorsfuncties. Bovendien is bekend dat functiestoornissen van de hippocampus (bijvoorbeeld epileptische foci) kunnen leiden tot gedragsstoornissen en op grond daarvan is het ook van onmiddellijk praktisch toepasbare betekenis de functionele grondslagen van neuronpopulaties in dit systeem te bepalen.

Ten einde de informatie-overdracht van neuronale netwerken van de hippocampus te bestuderen werd een serie acute experimenten bij katten gedaan. Om de resultaten van deze experimenten te interpreteren werd een formeel model opgezet van de werking van de neuronen van de hippocampus.

Door toepassing van de nieuwe methode van 'operant' conditionering op basis van neuronale gebeurtenissen is het mogelijk geweest om een duidelijke correlatie tussen de activiteit van de hippocampus en een bepaald gedrag van de hond vast te leggen. Door middel van een computerprogramma is 'backward correlation' tussen elektrisch signaal van de hippocampus en gedragingen gedaan. Het referentiepunt is een goed gedefinieerd hippocampus elektrisch signaal; 16 gedragscomponenten zijn de afhankelijke variabelen. Statistisch is vastgelegd dat een verandering in hippocampus-activiteit gepaard gaat met een overgang van stilstand naar lopen. Dit bevestigt de hypothese dat de hippocampus een rol zou spelen bij controle van bewegingspatronen. Bij katten is een complementair onderzoek gedaan dat meer informatie heeft verstrekt over de dynamische eigenschappen van de neuronale circuits waarvan de hippocampus een deel vormt.

Klinisch neurofysiologisch onderzoek werd in het verslagjaar opnieuw verricht bij een patiënt met maligne dwang. Met de geïmplanteerde elektroden

werden, na een neuro-anatomische en neurofysiologische controle, kleine hersengebieden vernietigd door middel van elektrocoagulatie. De gedragstherapeutische behandeling wordt voortgezet. Ook bij een andere patiënt werden elektroden in de hersenen gebracht en is met neurofysiologisch onderzoek begonnen. Beide onderzoeken konden slechts worden gedaan dank zij een intensieve samenwerking met de medewerkers van de afdelingen Neurochirurgie, Psychiatrie, Neurologie en Elektroneurologie van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht. Door het in gebruik nemen van een nieuw stereotactisch apparaat kan het inbrengen van de elektroden nauwkeuriger en sneller plaatsvinden.

In samenwerking met het Rudolf Magnus Instituut te Utrecht werd een onderzoek gestart naar het effect van neuro-peptiden (ACTH 4-10) op hersenstructuren en gedrag bij honden.

Het elektro-encefalogram (EEG) is moeilijk te analyseren en te kwantificeren. Toch is het van groot belang om door middel van computeranalyse:

1. de elektro-encefalografist behulpzaam te zijn in het beoordelen van het EEG;
2. een zinvolle vergelijking te kunnen bewerkstelligen tussen EEG's van dezelfde patiënt, opgenomen onder verschillende omstandigheden;
3. een vroege herkenning van pathologische EEG-verschijnselen te bereiken.

De automatisering van het klinische EEG-verslag wordt door de 'EEG Computer Club', bestaande uit medewerkers van 8 Nederlandse EEG-afdelingen, bestudeerd in een taakgroep van deze club.

Een programma dat het vermogensspectrum van EEG's door middel van autoregressieve filters bepaalt, werd als routine in gebruik genomen.

In het kader van de 'Groupement pour l'Application de l'Informatique à la Neurophysiologie' (GAIN, Parijs) is een programma in ontwikkeling voor de topografische weergave van EEG-potentiaalvelden.

In samenwerking met het Royal Institute of Technology te Stockholm (Prof. L. H. Zetterberg) is een project voor de evaluatie van de automatische analyse van epileptische spikes in het EEG door middel van predictief filters begonnen.

#### LONGMECHANICA

Het doen van longfunctie- en longfysiologisch onderzoek aan patiënten is ingewikkeld en tijdrovend. Door toepassing van geautomatiseerde proces- en computertechnieken zal de bediening van de apparatuur en de verwerking van de resultaten eenvoudiger, betrouwbaarder en sneller verlopen. Bovendien kan meer aandacht aan de patiënt worden gewijd. De klinische meetopstelling voor longmechanica en ergometrie is in samenwerking met de afdeling Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht zover geautomatiseerd, dat de resultaten van de longmechanische metingen verwerkt kunnen worden door de

computer. De apparatuur om de meetresultaten op de band vast te leggen alvorens deze in de computer in te voeren – welke apparatuur in samenwerking met de groep Cardiovasculaire Fysica wordt ontwikkeld – is bijna gereedgekomen.

Voor het Asthmacentrum Heideheuvel in Hilversum werd een longmechanica-opstelling geconstrueerd, waarmee diagrammen van oesophagusdruk tegen longvolume kunnen worden opgenomen. Deze apparatuur functioneert thans naar genoegen.

Vooraf bij patiënten met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) is het van groot belang om de mechanische eigenschappen en de ventilatie van de longen kwalitatief en kwantitatief te kunnen beschrijven ten einde een optimale behandeling te kunnen instellen. Eén van de technische middelen om dit te bereiken is een snelle pneumotachograaf, waarmee de volumestroom van de lucht die wordt in- en uitgeademd gemeten kan worden, ook bij snelle veranderingen zoals bij hoesten. Deze pneumotachograaf is gereedgekomen en wordt in de kliniek bij proefpersonen en patiënten geëvalueerd.

De met water gevulde spirograaf is nog steeds het meest gebruikte apparaat voor het bepalen van veranderingen van het longvolume. Ten einde de invloed van bepaalde constructie-eigenschappen na te gaan wordt een theoretisch-mechanisch model ontwikkeld.

Ten slotte wordt getracht aan de hand van een dynamisch model meer inzicht te verkrijgen in de verdeling van de ventilatie over de beide longen.

#### ULTRAGELUIDSDIAGNOSTIEK

De klinische evaluatie van het eerste prototype van de Electroscan op de afdeling Elektroneurologie van het Academisch Ziekenhuis in Utrecht werd sterk geïntensiveerd. Circa 100 ruimte-innemende processen in de hersenen, waaronder steeds meer hydrocefalus (waterhoofd) patiënten, zijn onderzocht. De resultaten zijn zeer bemoedigend.

Voordat een tweede prototype werd geplaatst in de Neurologische Universiteitskliniek in Freiburg (Duitsland), werd hiermede gedemonstreerd met neurologische, gynaecologische en cardiologische patiënten. De reacties waren zonder uitzondering zeer positief. Ook de bevindingen in Freiburg met dit prototype zijn buitengewoon goed. Gezien de grote belangstelling van klinische zijde, als ook van de industrie, zal de bouw van een kleine serie Electroscan apparaten naar het zich laat aanzien gerealiseerd kunnen worden.

Daar ultrageluidsdiagnostische methoden onbloedig kunnen worden toegepast en onschadelijk en pijnloos zijn, is het mogelijk deze onbeperkt te herhalen en zelfs te gebruiken bij ernstig zieke of comateuze patiënten. Als tegenhanger van de röntgenmethoden biedt de ultrageluidsdiagnostiek grote voordelen.

Door het ontwikkelen van apparatuur voor het meten van ultrageluidsgrootheden en voor het ijken van transducer-eigenschappen werd het mogelijk een diepgaande studie van ultrageluidstransducers en speciaal arrays te maken, waardoor concrete kennis over de verbeteringsmogelijkheden is verkregen.

#### CYBERNETIEK

De mathematische beschrijving van zenuwmodellen wordt van belang geacht bij de interpretatie van metingen met micro- en oppervlakte-elektroden aan de hersenen. De analyse van dendrietenstelsels is, mede ten gevolge van een vacature, beperkt voortgezet met de bestudering van een taps toelopend dendrieten-segment.

Door toepassing van meer instrumentatie en automatisering in de geneeskunde worden steeds meer gegevens verzameld. Om aan de behoefte aan het sneller produceren en meer comprimeren van gegevens te voldoen, dient aandacht te worden geschonken aan het ontwikkelen van een groot aantal methoden. Onderzocht wordt het verband tussen correlatiefunctie en de zogenaamde relatiefunctie van tijdsafhankelijke grootheden. Beide methoden zijn voorbeelden van data-reductie, gebruikt om de frequentie en frequentie-stabiliteit van biologische ritmen op te sporen.

#### FYSIOLOGISCHE SIGNAALVERWERKING

##### *Perinataal onderzoek*

Door het ontwikkelen van methoden om gegevens te verschaffen over het kind en door het opsporen van kwantitatieve criteria om de toestand van het kind te kunnen vaststellen, beide in de pre-, peri- en postnatale periode, kan de obstetrische en neonatale zorg vergroot worden. Bovendien kan hierdoor vermindering worden bereikt van de perinatale morbiditeit, waardoor het aantal minder-valide kinderen wordt verlaagd.

De ontwikkeling van trenddetectie in de toestand van de ongeborene met behulp van een computer, welke plaatsvindt in samenwerking met de afdeling Verloskunde van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam, is in een operationeel stadium gekomen. Dit bewakings- en registratiesysteem wordt thans gebruikt voor de evaluatie van klinische gegevens over moeder en kind.

Om nader inzicht te verkrijgen in de regelmechanismen van de foetus worden, naast de ontwikkeling van een computermodel, dierexperimenten verricht met ongeboren lammeren en zwangere apen.

Verder wordt bij patiënten de relatie nagegaan tussen de prenatale hartactie en de moederlijke circulatie, met name de bloeddruk.

### *Elektrische hartfunctie*

De sterftkans bij hart- en vaatziekten is in Nederland nog steeds stijgende. Het is daarom van groot belang om methoden en technieken te ontwikkelen om te komen tot kwantitatieve uitspraken over de hartfunctie, gerelateerd aan andere signalen en gegevens van de patiënt.

De automatische interpretatie van elektrocardiogrammen (ECG) en vectorcardiogrammen (VCG) is als routine-activiteit in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht opgenomen. Vanaf alle opnamekamers kunnen zowel ECG's als VCG's ter verwerking aan het computersysteem worden aangeboden.

Naast een door de groep ontwikkeld diagnostisch systeem is ook het verwerkingssysteem van H.V. Pipberger operationeel gemaakt. Vooral de diagnostische opbrengst van de methoden in de kliniek wordt aan de 'klinische waarheid' getoetst.

Het onderzoek naar de relatie tussen het coronair angiogram (röntgenopname van de kransslagaders) en het VCG tijdens lichamelijke inspanning vertoont zeer positieve resultaten. Van de groep patiënten met weliswaar afwijkend coronair angiogram maar met normaal rust ECG/VCG kon een groot aantal met de ontwikkelde methode als 'abnormaal' worden geklassificeerd, zonder dat dit aanleiding gaf tot valse positieve resultaten. Een routinematige klinische methode voor deze inspanningsvectorcardiografie wordt ontwikkeld met steun van de Nederlandse Hartstichting.

Aan epidemiologisch onderzoek, dat in oktober in Vlaardingen in het kader van het bevolkingsonderzoek door de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA plaatsvond, werd medewerking verleend bij de opname en verwerking van het ECG/VCG. De verwerking van deze signalen geschiedde met behulp van de computer van het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht. Het materiaal van ruim 800 mannelijke personen werd op deze wijze in enige dagen verwerkt.

Het onderzoek naar een methode voor de trendbewaking van hartpatiënten richt zich vooral op de signaaldetectie en referentiepuntbepaling in het ECG. Deze methode leidde reeds tot zeer positieve resultaten. Bovendien werd een systeem voor de verwerking van ECG's van de hartbewakingsafdeling ontwikkeld en gesimuleerd op de computer.

### ADVIES EN INFORMATIEDIENST

De voor het Instituut beschikbare bronnen en de daarin vastgelegde informatie zijn niet voldoende toegankelijk. Een optimaal functionerend systeem ontbreekt.

Dit geldt ook op nationale en internationale schaal voor het gebied der 'Medical Engineering'.

De bestaande referaatdiensten, zoals Excerpta Medica, Index Medicus en INSPEC werden geëvalueerd. Hieruit is gebleken dat geen der systemen een volgend groot gebied van de 'Medical Engineering' bestrijkt. De groep werkt daarom aan een diepergaande selectie en indexerings van tijdschriftliteratuur en informatie uit andere bronnen.

De voorbereidingen van een 'pilot project' voor een 'Medical Engineering Information System' zijn in het stadium, dat een 'feasability study' van een dergelijk project bijna gereed is. Een groot aandeel hierin wordt geleverd door medewerkers van het Rekencentrum van de Technische Hogeschool te Delft. De derde partner, een industrie, is door reorganisatie aldaar uitgevallen. Het project zal daarom op beperktere schaal moeten worden voortgezet. In verband met het huidige personeelsgebrek wordt onderzocht of een zekere minimale grootte van dit project haalbaar is.

#### BEVORDERING TOEPASSINGEN

##### *Evaluatie van apparatuur*

Naar aanleiding van vragen uit de kliniek en op eigen initiatief werden 8 elektromedische instrumenten getest. De resultaten zijn in meetrapporten vastgelegd en aan geïnteresseerden toegezonden.

Naast deze enkelvoudige testen werden de evaluatie-onderzoeken van electrocardiografen, hartbewakingssystemen en defibrillatoren afgesloten. De resultaten zullen in korte vorm gepubliceerd worden in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, terwijl een uitvoerig rapport uitgegeven zal worden door het Nationaal Ziekenhuis Instituut, dat samen met de Nederlandse Hartstichting deze onderzoeken financieel ondersteunt.

##### *Adviezen*

De vragen om advies vanuit de ziekenhuizen, bedrijfsgeneeskundige diensten en andere instellingen nemen sterk toe. Deze vragen kunnen soms zonder meer beantwoord worden, vaker zal echter een klein onderzoek nodig zijn, terwijl in bepaalde gevallen zo'n onderzoek uitgroeit tot een omvangrijk advies inzake de meest geschikte meetmethode en -opstelling en tot een verdere begeleiding van de meetprocedure.

Er werden 89 adviezen verstrekt van de eerste twee soorten, terwijl van de 8 lopende uitgebreide adviezen 3 konden worden uitgebracht.



De vraag naar metingen in de ziekenhuizen ter vaststelling van de veiligheid van de elektrische installatie en de daarop aangesloten apparatuur van de zogenaamde 'high risk'-afdelingen (operatiekamer, intensieve verpleegafdeling, verkoeverkamer, etc.) wordt steeds groter. Deze activiteit kost daardoor meer tijd, temeer daar na verbetering op grond van het advies (indien daartoe aanleiding bestaat) een controlemeting plaatsvindt. In dit verslagjaar werden 44 veiligheidsmetingen verricht.

#### *Ontwikkeling meetmethoden*

Het ontwikkelde sinusaritmie-apparaat werd voorzien van een printer, waardoor de resultaten direct kunnen worden uitgetypt. De verdere klinische evaluatie van het apparaat vindt plaats door de verwerking van onderzoekresultaten van mentale inspanningsproeven bij buschauffeurs van de Nederlandse Spoorwegen.

Naar aanleiding van enkele vragen van medische zijde werd een automatische afleidingsschakelaar voor 7 afleidingen van het electrocardiogram ontwikkeld. Het eerste prototype wordt thans vervaardigd.

Een eenvoudig koelsysteem voor een perfusiesysteem, dat dient ter conservering van nieren, werd onderzocht. Het systeem blijkt bruikbaar voor perfusiesystemen van klein formaat.

Een aanvang werd gemaakt met het ontwikkelen van een testsysteem voor stethoscopen. Met dit systeem zullen de akoestische eigenschappen van stethoscopen onderzocht kunnen worden.

## RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

### ALGEMEEN

De toenemende schaarste aan fondsen, die zich zowel in de overheidssubsidies als in die van de Europese organisaties in 1972 manifesteerde, drukte haar stempel op alle activiteiten van het Instituut. Deze situatie valt juist in een periode dat een belangrijk deel van de bezetting van het Instituut betrokken is bij de ontwikkelingsfase van diverse programma's waaronder de patiëntenisolatie, de radiotherapie met snelle neutronen en de beenmergtransplantatie. Deze concentratie op de praktische toepassingen van de resultaten van het onderzoek van de afgelopen jaren is op zichzelf bevredigend, maar zou gepaard moeten gaan met een in gang zetten van nieuwe researchprogramma's, die de basis moeten vormen voor de ontwikkelingen in de toekomst. De noodzakelijke tijdelijke uitbreiding van de wetenschappelijke en technische staf is onder de thans vigerende omstandigheden echter helaas niet mogelijk.

*Beenmerg*

De medewerking aan klinische beenmergtransplantaties werd voortgezet in samenwerking met het J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenscherming te Leiden, de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunohaematologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden en het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht. Bovendien werd op dit gebied samengewerkt met verschillende buitenlandse klinieken, waaronder het Institut de Cancérologie en d'Immunogénétique te Villejuif en het Kinderspital te Zürich.

De behandeling van babies met gecombineerde immuundeficiëntie is in het klinische routinestadium gekomen voor zover het kinderen betreft waarvoor een HL-A compatibele broer of zuster als donor beschikbaar is. Dank zij de zogenaamde 'sneak-in' therapie, waarbij kleine hoeveelheden beenmergcellen worden getransplanteerd, en de zuivering van beenmergstamcellen, beide methoden die in het Radiobiologisch Instituut TNO werden ontwikkeld, wordt in deze gevallen thans overal een hoog percentage genezingen geboekt. De problemen liggen nog bij de grote beenmergtransplantaties die voor de behandeling van aplasieën nodig zijn. Hierbij ontstaat, zelfs bij gebruik van HL-A identiek beenmerg, in ongeveer 50% van de gevallen een ernstige soms lethaal verlopende graft-versus-host reactie. Na transplantatie van niet-identiek beenmerg ontstaat deze reactie in alle gevallen; de toepassing van stamcelconcentratie en zuivering kan althans in het apemodel de *acute* vorm van graft-versus-host reactie voorkomen, maar het is niet bekend of de late vorm, die eveneens dodelijk kan verlopen, er ook mee wordt voorkomen. Om het voordeel van gezuiverde stamcelpreparaten bij toepassing van HL-A identiek beenmerg te evalueren, werd in het apemodel een aantal transplantaties verricht met gezuiverde stamcellen van HL-A identieke niet-verwante donors. Daarmee werden weliswaar betere resultaten verkregen dan met stamcellen van niet-HL-A identieke niet-verwante donors, echter zonder dat op den duur een lethaal verlopende graft-versus-host complicatie kon worden voorkomen. Bij gebruik van zulke donors dienen derhalve nog additionele maatregelen te worden ontwikkeld, voordat klinische transplantaties met voordeel kunnen worden uitgevoerd. De oorzaken van het voorkomen van graft-versus-host reacties in 50% van de HL-A identieke verwante combinaties kunnen bij apen niet worden opgespoord wegens gebrek aan kinderrijke families bij deze diersoort. Evenmin kan daarom bij de aap worden onderzocht of stamcelzuivering het optreden van de complicatie in deze situatie in alle gevallen kan voorkomen. Daarom werd besloten om deze belangrijke vragen bij de hond in onderzoek te nemen. In 1973 zal derhalve een deel van het beenmergtransplantatie-programma op honden worden overgebracht.

Uit een analyse van de laat optredende graft-versus-host complicatie bij kinderen met gecombineerde immuundeficiëntie, die behandeld werden met niet-HL-A identieke beenmergstamcellen, is gebleken dat bij deze complicatie de laesies ten gevolge van infecties overheersen ten opzichte van de laesies die direct aan de graft-versus-host reactie moeten worden toegeschreven.

Daarom werd in het muizemodel onderzocht of deze complicatie kan worden verminderd door tijdelijke eliminatie van de microflora. Bij kiemvrije muizen en bij muizen die een zogenaamde kolonisatie-resistente flora (CRF) dragen, bleek de mortaliteit na allogene beenmergtransplantatie vrijwel afwezig te zijn als de microflora op bovenaangegeven wijze was veranderd. Bij de CRF muizen maakte het geen verschil of deze flora was aangebracht in oorspronkelijk kiemvrije dieren of dat deze door decontaminatie van conventionele dieren was verkregen. Nog belangwekkender was dat in tegenstelling tot eerder gepubliceerde resultaten van anderen, conventionalisering van de muizen reeds op de 40ste dag na de transplantatie mogelijk bleek zonder dat daarmee sterfte van betekenis optrad. De waarde van deze resultaten voor de kliniek wordt thans verder geëvalueerd in het apemodel, waarbij het late graft-versus-host syndroom wordt gezien na transplantatie van allogene gezuiverde beenmergstamcellen.

In verband met waargenomen complicaties werden de risico's van behandeling met ALS (antilymfocyten serum) van aplasiepatiënten als voorbereiding van de beenmergtransplantaties in een aplastisch apemodel onderzocht in samenwerking met het Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam. Daarbij bleek, dat deze risico's gering zijn indien het trombocyten-niveau zorgvuldig op peil wordt gehouden en op grond van deze bevindingen is het ALS inmiddels weer voor deze doeleinden in de kliniek gebruikt.

Op geleide van een in Rijswijk ontwikkelde *in vitro* kweekmethode werden zodanig geconcentreerde stamcelpreparaten uit ape- en menselijk beenmerg bereid, dat een morfologische identificatie van de stamcel mogelijk was. Met de gedetailleerde licht-microscopische en elektronen-microscopische beschrijving van de hemopoëtische stamcel bij de mens is dit gedeelte van het onderzoek afgesloten.

### *Organtransplantatie*

Het project orthotope harttransplantaties bij de rhesus aap, dat in nauwe samenwerking met de afdeling Thoraxchirurgie van de Rijksuniversiteit in Leiden twee jaar geleden werd geïnitieerd, is afgesloten met een serie transplantaties waarbij voortgezette nabehandeling met ALS en Imuran werd bestudeerd. Wegens gebrek aan fondsen zal het onderzoek over modificatie van de afstoting van harttransplantaten bij de aap in de toekomst worden uitgevoerd met de heterotope transplantatie-techniek.

Het onderzoek naar de effecten van gebruik van zogenaamde incomplete fenotypische RL-A identieke ontvanger-donor combinaties op de resultaten van niertransplantaties bij de aap werd voortgezet naar gelang hiervoor geschikte dieren ter beschikking kwamen. Tot dusverre geven de resultaten steun aan de opvatting dat deze vorm van donorselectie duidelijke voordelen heeft. Het onderzoek naar de toepasbaarheid van gelyofiliseerde allogene zenuwtransplantaten bij de aap kon nog niet worden afgerond omdat deze proeven een lange looptijd hebben.

Voor het overige concentreerde het onderzoek zich op het rattendmodel. Toediening van gezuiverde transplantatie-antigenen in combinatie met geringe doses ALS leverde een zeer duidelijke verlenging van de acceptatietijd van allogene huidtransplantaten op. Bij de dieren met langdurig intacte huidtransplantaten bleken de lymfocyten normaal reactief te zijn tegen de donor-antigenen, zodat het mechanisme dat aan deze verlenging ten grondslag ligt, waarschijnlijk enhancement is. Er werd een weefselkweekstelsel uitgewerkt waarmee bij de rat het voorkomen van zogenaamde blocking of enhancing antilichamen kan worden bepaald. Op geleide van deze bepalingen zal worden nagegaan welke doseringsschema's van gezuiverde transplantatie-antigenen tot verlenging van de acceptatieperiode van orgaantransplantaten kunnen leiden.

Daarnaast werd bij de rat veel onderzoek gedaan over actieve en passieve enhancement. Het bleek dat het immunologische reactievermogen van de ontvanger bepalend is voor het ontstaan van sterke enhancing sera. Het immunologische reactievermogen van de beide onderzochte rattestammen bleek sterk te verschillen. Dergelijke verschillen zijn ook door anderen waargenomen binnen diverse diersoorten en vormen het onderwerp van veel nieuw onderzoek. Het bleek verder dat een krachtige enhancing activiteit van het serum geen voordeel kon opleveren, tenzij de cellulaire reactiviteit gedurende de periode vlak na de actieve immunisatie vrijwel volledig kan worden onderdrukt. De kennis van de processen, die ten grondslag liggen aan het tot stand komen van een krachtige en langdurige enhancement, dient veel verder te worden uitgebreid voordat aan klinische toepassing van dit op zichzelf zeer aantrekkelijke principe kan worden gedacht. Aangezien de vorming van enhancing antistoffen ook van groot belang schijnt te zijn bij het opwekken van immuniteit tegen maligne tumoren – waar het voorkomen van deze antistoffen juist ongewenst is – lijkt een verdere investering in dit onderzoekprogramma ook vanuit het oogpunt van immunotherapie van kanker ten volle verantwoord.

#### CELLULAIRE IMMUNITEIT

De stagnatie in het onderzoek, die in 1971 was opgetreden als gevolg van een

coli-besmetting van de rattenkolonies, kon worden opgeheven doordat de produktie van de nieuw opgezette SPF (specifiek pathogeenvrije) rattenkolonie op gang kwam. Deze dieren bleken normaal reagerende lymfocyten op te leveren.

Het onderzoek van de biochemische processen, die worden opgewekt door stimulering van lymfocyten in vitro met diverse plantaardige en dierlijke antigenen, werd voortgezet. Daarbij bleek in overeenstemming met gelijktijdig verkregen resultaten elders, dat deze antigenen hun mitogene werking uitoefenen zonder dat ze in de cel behoeven door te dringen, zodat het essentiële stimulatieproces zich op een celmembraan moet afspelen. Aangezien er steeds meer aanwijzingen beschikbaar komen voor de opvatting dat de aspecifieke stimulatie van een groot deel van de lymfocytenpopulatie door deze stoffen op dezelfde wijze verloopt als de specifieke stimulatie van een zeer klein deel van de populatie door specifieke antigenen, lijkt het alleszins verantwoord om met dit model verder te werken.

Pogingen om een snelle bepalingmethode van het aantal met PHA reagerende lymfocyten te ontwikkelen ten behoeve van de evaluatie van beenmergpreparaten voor transplantatie werden voor wat betreft de incorporatie van gemerkt fosfaat in fosfolipiden gestaakt, omdat er in tegenstelling tot het muizemodel geen duidelijke correlatie bleek te bestaan met de resultaten van de thymidine incorporatie. Ten aanzien van de test, die berust op de bepaling van het aminozuurtransport, worden de proeven voortgezet, omdat hiermee de resultaten wat gunstiger waren.

Een betrouwbare meting van de cellulaire immuniteit in zeer kleine hoeveelheden perifeer bloed van kleine laboratoriumdieren is zowel in Rijswijk als in verschillende bij de European Late Effects Project Group (EULEP) aangesloten buitenlandse laboratoria gewenst voor het longitudinaal monitoren van de immuunstatus bij carcinogenese programma's. Omdat het Radiobiologisch Instituut TNO over veel ervaring op het gebied van de bepaling van de cellulaire immuniteit beschikt, werd de ontwikkeling van zulke testmethoden ter hand genomen. Bij ratten is inmiddels een geschikte micromethode uitgewerkt. Bij de muis is het onderzoek nog aan de gang. Uitbreiding van deze immuunstatus-bepalingen wordt voor 1973 voorzien in samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO en met financiële steun van EULEP.

Het onderzoek over de functie van de thymus werd voortgezet met de congenitaal thymusloze 'nude' muis, die gedurende het verslagjaar in grotere hoeveelheden beschikbaar kwam, dank zij verbeterde fokmethoden. Bovendien werd gevonden dat de vroegtijdige sterfte van deze dieren kon worden voorkomen door bestrijding van de hexamite infectie, waaraan ze in hoge mate bleken te lijden. Hiermee wordt deze mutatie ook voor langdurige onderzoeken bruikbaar. Behandeling van de geïnfecteerde muizen met thymusimplantatie gaf eveneens een duidelijke bescherming, zodat geconcludeerd mag

worden dat de cellulaire immuniteit een belangrijke rol speelt bij de afweer tegen deze darmparasiet.

In het kader van de Israëliisch-Nederlandse samenwerking werd met behulp van Israëliische deskundigen een *in vitro* testsysteem opgezet voor het aantonen van thymushormoon, dat eerder in het Weizmann Instituut was ontwikkeld. Met dit systeem werd voor het eerst een effect gezien van een gezuiverd extract, dat uit rattethymus was bereid met medewerking van Dr. Goldstein te Galveston (Texas). Dit extract bleek in staat het vermogen van miltcellen van de nude muis tot reageren tegen allogene miltcoupees *in vitro* te herstellen. Met dit testsysteem zal getracht worden het thymushormoon verder te zuiveren en te karakteriseren. De actieve hormoonpreparaten zullen ook in andere, eerder ontwikkelde systemen worden getest.

#### ANTILYMFOCYTEN SERUM

In samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven en het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis te Amsterdam werd de ontwikkeling van antilymfocyten(ALS)-preparaten voor klinisch gebruik voortgezet. De nadruk werd gelegd op het onderzoeken van de mogelijk nadelige effecten van de ALS-preparaten, zoals de verlaging van het trombocytengetal en de toxische effecten op beenmergstamcellen. Tevens werd een begin gemaakt met een bepaling van de dosis-effectrelatie van ALS-preparaten, waarvoor vrije huidtransplantaten als testobject worden gebruikt. In dit verband wordt verwezen naar de toepassing van lage doses ALS bij het opwekken van actieve enhancement met behulp van gezuiverde transplantatie-antigenen, dat eerder in dit verslag is beschreven.

#### EXPERIMENTELE TUMORTHERAPIE

##### *Radiotherapie*

In het verslagjaar werden bij een serie patiënten met longmetastasen testbestralingen uitgevoerd, waarbij het effect van een bepaalde dosis 15 MeV neutronen op een metastase werd vergeleken met het effect van <sup>60</sup>Cobalt gammastraling op een andere metastase bij dezelfde patiënt. De aldus verkregen waarden van de RBE (relative biological effectiveness) van 15 MeV neutronen voor verschillende tumortypen bleken met een factor van minstens 1,8 uiteen te lopen. Aangezien een zo grote variatie van de RBE van normale weefsels tot dusverre niet is gevonden, mag worden verwacht dat bestraling met 15 MeV neutronen van bepaalde

soorten tumoren van meer voordeel zal zijn dan voor andere. Dit onderzoek, dat de voorbereiding vormt voor 'clinical trials' met snelle neutrontherapie, wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdelingen Radiobiologie en Radiotherapie van de Gemeentelijke Universiteit te Amsterdam en de afdeling Radiotherapie van de Medische Faculteit te Utrecht.

Bij het rhabdomyosaroom van de rat werd een onderzoek verricht naar het vermogen van niet-prolifererende cellen in de tumor om in vitro clonen te vormen. Met behulp van in vivo incorporatie van gemerkt thymidine en autoradiografie van de cellen en clonen in weefselkweek op verschillende tijden na enten, kon worden vastgesteld dat het vermogen tot proliferatie van de in vivo prolifererende en van de in vivo rustende cellen vrijwel gelijk is. Deze resultaten zijn van belang voor de interpretatie van effecten van verschillende bestralingsbehandelingen van de tumor.

De gevoeligheid van cellen van een overentbare muizeleukemie voor snelle neutronen-bestraling werd vergeleken met die voor röntgenstraling. Voor in vitro bestraling onder goed geoxygeneerde condities werd een RBE van 1,5 gemeten, die aanzienlijk hoger is dan de RBE van snelle neutronen voor normale hemopoëtische cellen. Het onderzoek wordt voortgezet met in vivo bestralingen en met andere leukemieën.

### *Normale weefsels*

Met de onlangs ontwikkelde techniek voor de bepaling van de stralingsgevoeligheid van *capillair weefsel* werd de RBE van 15 MeV neutronen voor rathuidcapillairen gemeten. De gevonden waarde van 1,8 ligt iets lager dan de RBE-waarden die tot dusverre voor andere normale weefsels werden geregistreerd.

Bij de muis werd een systeem ontwikkeld voor de kwantitatieve bepaling van late schade aan de *bloedvaten*. Dit model berust op de meting van de verdwijning van radioactief chroom EDTA en van radioactief xenon uit de muizestaart, hetgeen een maat oplevert voor respectievelijk de permeabiliteit van het weefsel en van de bloeddorstrooming. Korte tijd na bestraling van de staart met een dosis van 3000 rad ontstond een geleidelijk voortschrijdende vermindering van de weefselpermeabiliteit, later gevolgd door een vermindering van de maximale bloeddorstrooming. Bij dit systeem zal de RBE van snelle neutronen voor late vaatbeschadiging worden onderzocht.

De late effecten van bestraling worden eveneens geanalyseerd voor het *ruggemerg* van de rat. Hierbij wordt een klein gedeelte van het ruggemerg bestraald en de schade gemeten op het tijdstip van optreden en de ernst van verlammingen en aan het histologische beeld. Voor snelle neutronen werd bij eenmalige bestraling een RBE gevonden van 1,1; voor bestraling in 5 fracties van 1,8. Deze waarden zijn voorlopig en dienen nader te worden geverifieerd.

Ook de late stralingseffecten op de *long* werden verder onderzocht. Dit systeem leverde nog een aantal problemen op, zodat het nog niet voor routinegebruik geschikt is.

Met het eerder ontwikkelde systeem voor de bepaling van late schade aan de *huid* van de rat werd een onderzoek ingesteld naar de effecten van geprotraheerde en van gefractioneerde bestraling; de resultaten werden vergeleken met de gegevens die voor de late schade aan de huid bij de mens bekend zijn. De overeenkomst was zodanig dat het verantwoord lijkt om de ratte huid als een goed model voor menselijke huid te beschouwen.

Ten behoeve van de verdere analyse van de energie-afgifte van ioniserende straling in weefsel en in het bijzonder van snelle neutronen, werd een aantal metingen verricht van het energieverlies van protonen van verschillende energieën in weefsel-equivalent materiaal. Dergelijke bepalingen zijn zowel van belang voor de radiotherapie als voor de evaluatie van de risico's van lage doses straling.

#### CHEMOTHERAPIE

Het onderzoek naar de effecten van verschillende chemotherapeutica op de overleving van rustende en prolifererende hemopoëtische stamcellen werd voortgezet. In dit systeem kon de proliferatieve afhankelijkheid van het biologisch effect van de stoffen worden vastgesteld. Bovendien werd het systeem gebruikt om na te gaan welke chemotherapeutica cellen in de proliferatie-cyclus kunnen brengen, waardoor ze gevoeliger worden voor de werking van een groot aantal chemotherapeutica. Het bleek dat de zogenaamde 'spindle poisons', de verbindingen van de vinblastinegroep, meer recruterend veroorzaken dan andere cytotoxische stoffen en dan bestraling. In twee verschillende tumor-systemen, een solide tumor en een leukemie bij muizen, werd vervolgens onderzocht in welke mate deze recruterend bijdraagt tot het therapeutische effect. Bij de solide tumor, waarvan slechts een deel van de cellen in cyclus is, bleek dat in veel sterkere mate het geval dan bij de leukemie, waarbij de meeste zo niet alle cellen voortdurend in het proliferatiestadium verkeren. Deze onderzoeken hebben het doel om de theoretische inzichten, die ten grondslag liggen aan de combinatie-chemotherapie van maligne tumoren uit te breiden.

Naar aanleiding van een elders beschreven beschermende werking van bepaalde anaesthetica (halothane en lachgas) tegen de cytotoxische effecten van vinblastine en cytosine arabinoside op snel prolifererende normale weefsels en op leukemiecellen van de muis, werd onderzocht of deze bescherming ook optreedt ten aanzien van solide tumoren. De eerste resultaten die verkregen werden met een transplanteerbaar mammacarcinoom bij de muis waren negatief, zodat verder onderzoek naar de mogelijkheden om met behulp van deze anaesthetica



het verschil in gevoeligheid voor chemotherapie tussen normale weefsels en tumoren te vergroten nuttig lijkt.

In verband met de toenemende vraag naar een mogelijkheid om chemotherapeutica voor individuele kankerpatiënten te selecteren op basis van een gevoeligheidsbepaling van de tumor in vitro, werd een oriënterend onderzoek verricht naar de frequentie waarmee menselijk tumorweefsel in weefselkweek tot groei kan worden gebracht. Een deel van het beschikbare tumormateriaal werd bovendien in nude (thymusloze) muizen getransplanteerd in de hoop dat het in afwezigheid van een cellulaire afweerreactie zou prolifereren. Van de meeste tumoren werden na kortere of langere tijd in vitro groeiende cellen verkregen, doch slechts in één van de 17 gevallen trad in de nude muis duidelijke groei op. Dit onderzoek zal worden voortgezet in het kader van de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC), waar een speciale projectgroep zich heeft belast met de ontwikkeling van een methode voor de in vitro bepaling van 'antimitogrammen' van menselijk tumorweefsel.

#### IMMUNOTHERAPIE

Voor de evaluatie van immunotherapeutische effecten in tumormodelsystemen zijn kwantitatieve methoden voor het bepalen van tegen tumorcellen gerichte cytotoxische activiteit van lymfocyten en van zogenaamde blocking factors in het serum onontbeerlijk. De ontwikkeling van zulke technieken had in dit verslagjaar prioriteit boven de uitvoering van experimentele immunotherapieprojecten. Hoewel er enige vorderingen werden gemaakt, voldoen de testen nog niet aan de gestelde eisen. Ook is de kennis van de factoren die het ontstaan van 'blocking' antilichamen bepalen nog onvoldoende. Onderzoek op dit punt vond voornamelijk plaats met transplantaten van normale weefsels (zie elders).

#### LEUKEMIE

Met de imitatie-opstelling voor extracorporale bestraling van het bloed (ECIB) bij leukemische ratten kon worden aangetoond dat door voorbehandeling met het lymfocyten-mobiliserende agens polymethacrylzuur (PMAA) het effect van ECIB kan worden versterkt. Het bleek echter moeilijk om deze winstfactor nauwkeurig te bepalen, omdat een kleine dosis strooistraling op het lichaam van de ratten in deze opstelling niet is te vermijden. Deze strooistraling heeft ook een antileukemisch effect. Derhalve is opnieuw begonnen met het ontwikkelen van vasculaire shunts voor de bestraling van het bloed.

Voor het onderzoek naar de toepasbaarheid van lymfocyten-mobiliserende agentia, dat in samenwerking met de afdeling Radiobiologie van de Medische

Faculteit Rotterdam plaatsvindt, werd voor een periode van twee jaar financiële steun ontvangen van zwo, waardoor een systematische screening van tal van nieuwe verbindingen in gang kon worden gezet. Vergelijking van de fysische en chemische eigenschappen van de actieve verbindingen uit deze reeks maakte het waarschijnlijk dat de bepalende eigenschap voor lymfocyten-mobilisatie de lading van het molecuul is. Vele van de onderzochte actieve polymeren bezitten anticoagulerende eigenschappen, die vergelijkbaar zijn met die van heparine. In samenwerking met de afdeling Hemostase van de Rijksuniversiteit in Leiden werd de anticoagulerende werking van een aantal actieve verbindingen bepaald. Uit de resultaten blijkt dat er geen strikte correlatie tussen de mobiliserende en de anticoagulerende activiteiten bestaat, hoewel protamine beide effecten in vivo tegenwerkt. Eén van de medewerkers verrichtte een oriënterend onderzoek in Upton (Brookhaven National Laboratories) naar de effecten van polymethacrylzuur bij kalveren en geiten die een ductus thoracicus drainage ondergingen. Deze proeven toonden een onverwacht sterke toxiciteit aan bij deze beide diersoorten, welke tot dusverre niet in Rijswijk kon worden bevestigd. Verder bleek dat polymethacrylzuur evenals andere polymere anionen niet alleen lymfocyten, maar tevens granulocyten mobiliseert, zij het met andere tijdsintervallen, hetgeen de mobiliserende werking op zowel lymfatische als myeloïde leukemieën bij proefdieren verklaart.

Inmiddels werd het celkinetisch onderzoek van de Shay leukemie in de rat voortgezet met celdistributiebepalingen van gemerkte cellen over het bloed en de organen. Met behulp van deze gegevens, groeicurves van de leukemie en overlevingscurves van de ratten, wordt getracht een computermodel van de groei van de leukemische celpopulatie op te stellen.

Met verschillende methoden werd een onderzoek naar het kolonievormend vermogen van leukemische cellen opgezet. In weefselkweeksystemen werden beenmerg- en miltcellen van leukemische knaagdieren onderzocht, enerzijds om een inzicht te krijgen in de clonogene eigenschappen van leukemische cellen, anderzijds om een kwantitatieve bepalingsmethode voor deze clonogene cellen te ontwikkelen. Daarnaast werden cellen van patiënten lijdende aan acute myeloïde leukemie in twee sterk uiteenlopende kweeksystemen bestudeerd om na te gaan of deze ziekte berust op het voorkomen van cellen met het vermogen tot ongelimiteerde proliferatie, dan wel op een stoornis in de differentiatie van myeloïde cellen en een daardoor verstoorde regulatie van de celdelingen. Voor het verkrijgen van de leukemische cellen werd medewerking verleend door een vijftal klinieken in binnen- en buitenland. Bovendien werd met een in Rijswijk ontwikkeld kweekstelsel een reeks van beenmergmonsters van patiënten met aplastische anemie onderzocht. Er werden aanwijzingen verkregen dat door middel van deze kweekmethode vroegtijdig, dat wil zeggen voordat klinische

symptomen ontstaan, een leukemie als oorzaak van de aplasie kan worden opgespoord. In verband met de mogelijke klinische implicaties wordt aan de uitbreiding van dit onderzoek in 1973 hoge prioriteit gegeven.

## CARCINOGENESE

### *Straling*

Het onderzoek naar de verhouding van de carcinogene werking van  $^{125}\text{J}$  en  $^{131}\text{J}$  op de schildklier van de rat, dat met steun van de Commissie Nucleaire Geneeskunde van de Wetenschappelijke Raad voor de Kernenergie (via het J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming) werd verricht, vond verdere voortgang. Van de groep dieren die het eerst ingespoten waren, werd  $1\frac{1}{2}$  jaar later de helft afgemaakt en histologisch onderzocht. Schildklier-tumoren werden niet gevonden, maar wel focale proliferatie van follicelcellen. In de groepen behandeld met de hogere doses werden tal van hypofysetumoren gezien. Besloten werd de observatieperiode te verlengen van  $1\frac{1}{2}$  jaar tot 2 jaar na injectie. Nog een extra groep dieren werd ingespoten om een voldoende groot aantal ratten per dosis na dit tijdsinterval te kunnen observeren. Dit onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met medewerkers van het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO en met Dr. Henneman en Ir. Docter van de Derde kliniek voor inwendige ziekten van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam.

De studies over de invloed van de thymus op door totale bestraling veroorzaakte leukemie, die al enige jaren lopen, werden voortgezet bij verschillende muizestammen. Het was bekend dat het optreden van 'vroege' leukemie na bestraling kan worden voorkomen door thymectomie. Normalisatie van de leukemiefrequentie kon niet worden verkregen door implantatie van één thymus van een pasgeboren muis, doch wel door implantatie van vier thymi. Opnieuw wordt thans nagegaan of deze werking van thymustransplantatie gebonden is aan de genetische herkomst van de thymi en of dit effect berust op een hormonale functie van de thymus.

Er is een onderzoek opgezet naar de gevoeligheid van de verschillende rattenstammen van het Instituut voor de inductie van mammacarcinoom door ioniserende straling. Ook wordt getracht een inzicht te krijgen in de rol van het immuunsysteem bij het ontstaan van door straling geïnduceerde tumoren.

In vitro studies over de carcinogene effecten van ioniserende straling brachten aan het licht dat een eenmalige bestraling van cellen van een muizefibroblast cellijn in een hoog percentage van de gevallen maligne transformatie veroorzaakt,

indien de bestraling een groot deel van de cellenpopulatie doodt. Inspuiting van de bestraalde cellen leverde in muizen tumoren op. Bovendien werd de verrassende waarneming gedaan, dat een mengsel van onbestraalde cellen en op andere wijze dan door bestraling gedode cellen (bijvoorbeeld door bevriezen en ontdooien) eveneens tot maligne transformatie leidt. Hieruit moet worden geconcludeerd, dat stralingscarcinogenese waarschijnlijk niet berust op een somatische mutatie van een of enkele cellen, maar op het vrijkomen van een agens uit dode of beschadigde cellen dat normale cellen kan transformeren. Alle pogingen om dit veronderstelde agens te identificeren met een oncogeen virus waren tot dusverre negatief. Indien het bovengemelde mechanisme kan worden bevestigd, zouden de inzichten in de dosis-effect relatie bij de carcinogenese door ioniserende straling, die van belang zijn voor de evaluatie van de risico's van kleine doses straling, drastisch worden gewijzigd.

### *Virus*

De rol van virus bij het ontstaan van leukemie van mammatumoren werd bij de muis verder onderzocht. Voor het Rauscher-virusmodel bij de muis werden gegevens verkregen die tot het opstellen van de hypothese leidden dat de maligne transformatie van met virus geïnfecteerde cellen plaatsvindt bij erytropoëtische stimulatie. Voor de perpetuatie van de ziekte zou continue erytropoëtische stimulatie nodig zijn. Daarmee zou althans deze vorm van leukemie geïncubeerd dienen te worden onder de hormoon-afhankelijke tumoren. Er werden tevens argumenten verkregen dat een soortgelijk mechanisme bij het ontstaan van myeloïde leukemie door infectie met het Rauscher-virus betrokken is, zij het dat in dat geval het granulopoëtine de rol van hormoon zou vervullen.

In samenwerking met de groep van Dr. S. Spiegelman, Institute of Cancer Research, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, en van Dr. Ph. Hageman, Nederlands Kanker Instituut, werd met behulp van de moleculaire hybridisatiemethode gevonden, dat in alle mammatumoren van muizen virusspecifiek ribonucleïnezuur (RNA) voorkomt, ook als er geen virusdeeltjes of antigenen in die tumoren te vinden zijn. In verscheidene normale weefsels, zoals milt, thymus, nier en testis, van muizen uit borstkankerstammen werd dit RNA ook gevonden, maar niet in die van muizen van niet-kankerstammen. Echter werd bij zeer oude muizen van de laatste groep dit RNA soms wel gevonden en bij jonge muizen als ze behandeld waren met röntgenbestraling of de kanker- verwekkende stof urethaan. Deze waarnemingen, die uitgebreid moeten worden, geven toch reeds steun aan de opvatting dat iedere muis genetische informatie voor een mammatumovirus bevat en dat bij het ontstaan van alle melkklier-tumoren zo'n virus een rol speelt.

In een aantal experimenten is onderzocht of vaccinatie van muizen, die het

provirus dragen, met geïnactiveerd mammatumovirus de ontwikkeling van tumoren op latere leeftijd kan beïnvloeden. De tot dusverre verkregen resultaten waren soms duidelijk positief, maar in andere gevallen ontstonden bij de gevacineerde muizen de tumoren juist sneller. In verband met het belang van een toekomstige bestrijding van kanker door middel van vaccinatie, worden de factoren die deze resultaten beïnvloeden verder onderzocht.

### *Chemische carcinogenese*

De experimenten over de rol van het immuunsysteem bij de inductie van mammatumoren en leukemie door dimethylbenzanthracene werden voortgezet en uitgebreid. Wegens de lange looptijd van de proeven kunnen geen nieuwe resultaten worden gerapporteerd.

### BEHEERSING VAN DE MICROFLORA

Het klinische testprogramma van de TNO-Pielkenrood patiëntenisolators en van een 'laminar flow' operatietafel voor patiënten met verminderde weerstand tegen infecties werd in samenwerking met klinieken in binnen- en buitenland voortgezet. Een minder kostbaar ontwerp voor een patiëntenisolator kwam in de klinische testfase. Ten behoeve van steriel laboratoriumwerk met tumorvirus werd een isolator ontworpen, die tegelijkertijd het te bewerken object beschermt tegen infecties van buitenaf en de verspreiding van de virussen buiten de isolator voorkomt. In het samenwerkingsverband van de Project Group on Clinical Gnotobiotics van de EORTC werd wederom een groot aantal biotyperingen verricht. Het is thans nog niet mogelijk om uit de resultaten conclusies te trekken ten aanzien van de efficiëntie van de verschillende isolatiesystemen die in dit internationale onderzoek zijn betrokken.

Veel aandacht werd besteed aan het verder uitwerken van de bacteriologische decontaminatie bij proefdieren en bij diverse patiënten. Verschillende nieuwe antibacteriële middelen werden hierbij op hun bruikbaarheid beproefd. De decontaminatie werd ook op grotere schaal toegepast bij apen die een totale bestraling gevolgd door beenmergtransplantatie ondergingen. In samenwerking met het klinisch-chemisch laboratorium van de afdeling Kindergeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum werden de verstoringen in de mineraal-excretie die tijdens decontaminatie optreden nader geanalyseerd, waardoor effectieve tegenmaatregelen konden worden ontwikkeld. De analyse van de samenstelling van de zogenaamde CRF (colonization resistance flora), die noodzakelijk is voor een verdere optimalisering en voor de uiteindelijke toepassing van de CRF, stuitte op grote technische moeilijkheden, waardoor weinig vorderingen werden gemaakt. Dit onderzoek wordt in nauwe samen-

werking met de Afdeling Medische Microbiologie van de Medische Faculteit Rotterdam voortgezet.

In verband met de voorbereidingen voor een geheel nieuwe opzet van een SPF-muizenfok werden gedurende het verslagjaar twee bacteriologische barrieresystemen uitgetest met kleine fokkolonies van muizen met CRF. Op grond van de resultaten wordt de planning van de nieuwe muizenfok thans voltooid.

In verband met de toenemende klinische toepassing van isolatie en bacteriologische decontaminatie van leukemiepatiënten werd een onderzoek opgezet naar de toxiciteit van chemotherapeutica bij gedecontamineerde muizen. Voor een aantal tot dusverre onderzochte chemotherapeutica werden opvallende verschillen gevonden met hun toxiciteit in conventionele dieren. 5-Fluorouracil en methotrexaat werden door gedecontamineerde muizen beter verdragen, terwijl de mortaliteit ten gevolge van behandeling met Imuran of cyclophosphamide bij gedecontamineerde muizen juist veel groter was. Deze resultaten maken verder onderzoek gewenst, onder meer naar de antileukemische activiteit van de genoemde verbindingen bij gedecontamineerde dieren.

#### NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

##### ALGEMEEN

Prof. Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen, directeur van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO (NIPG), heeft aan het eind van 1972 zijn functie neergelegd. Als medewerker is hij zestien jaar aan het Instituut verbonden geweest, eerst als wetenschappelijk medewerker bij de toenmalige afdeling 'Geestelijke Gezondheid', later als hoofd van de afdeling Voorlichting en ten slotte - vanaf 1 mei 1965 - als directeur.

Bij zijn benoeming tot directeur was het NIPG, na een periode van sterke beweging in de jaren vijftig, juist gestabiliseerd. Er waren drie onderzoekafdelingen: arbeids- en bedrijfsgeneeskunde, sociale hygiëne en geestelijke gezondheid, die vrij geïsoleerd en monodisciplinair werkten. Prof. De Kock van Leeuwen zag al spoedig in, dat actuele maatschappelijke vraagstukken dwongen tot bezinning op doelstelling, werkplannen en structuur van het Instituut, waarbij een der wezenlijke grondslagen zou dienen te zijn interdisciplinaire samenwerking van de wetenschappelijke medewerkers. Aan het pogen deze samenwerking tot stand te brengen heeft Prof. De Kock van Leeuwen al zijn krachten gegeven.

Totdat een nieuwe directeur is benoemd zal Dr. R. van der Vlist als waarnemend directeur optreden.

In het verslag over het jaar 1971 is duidelijk tot uiting gekomen dat het NIPG in een overgangsfase verkeert. De experimentele periode van structuurhervormingen werd op 1 januari 1973 beëindigd. De evaluatie van de reorganisatie heeft aangetoond dat, naast de positieve resultaten, de nieuwe vorm ook een aantal gebreken vertoonde, die in ieder geval dienden te worden opgeheven. Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft op grond van een aantal overwegingen besloten tot de algemeen gebruikelijke structuur terug te keren in de verwachting, dat de tijdens de reorganisatie verworven positieve resultaten, te weten grotere betrokkenheid en intensievere meningsuitwisseling tussen verschillende disciplines, behouden kunnen blijven.

#### ONDERZOEK

Het onderzoek in het NIPG zal zich voorlopig bewegen binnen de volgende gebieden:

1. Onderzoek ten behoeve van jeugdgezondheidszorg.
2. Onderzoek op het terrein van mens en arbeid.
3. Onderzoek met betrekking tot het fysieke en sociale milieu van de mens.
4. Onderzoek met betrekking tot gezondheidszorgvoorzieningen.

Tot deze velden van onderzoek kunnen de volgende projecten gerekend worden:

#### *Jeugdgezondheidszorg*

- Onderzoek naar de beïnvloeding van de attitude van consultatiebureau-artsen.
- Onderzoek naar de taakverdeling tussen schoolarts en schoolverpleegkundige.
- Onderzoek - in consultatiebureaus - van de psychomotorische ontwikkeling van zuigelingen.
- Epidemiologisch onderzoek van gehoorstoornissen bij 0- tot 18-jarigen.
- Gekwantificeerd elektro-encefalografisch onderzoek bij normaal begaafde kinderen met leerstoornissen (internationaal globaal aangeduid met de term 'minimal brain dysfunction').
- Vroegtijdige diagnostiek van leerstoornissen bij dergelijk soort kinderen.
- Onderzoek naar de ontwikkeling en het welzijn van kleine kinderen in moderne woonruimten.

#### *Mens en arbeid*

- Het COP-project 'Ziekteverzuim'.  
Dit project wordt uitgevoerd met subsidie van de Commissie Opvoering Produktiviteit van de Sociaal-Economische Raad. Het beoogt vooral middelgrote en kleinere bedrijven en andere instellingen te bewegen aan het vraag-

stuk van het ziekteverzuim grotere aandacht te besteden. Het onderzoek geschiedt in samenwerking met het Gemeenschappelijk Instituut voor Toegepaste Psychologie.

- Onderzoek naar het ziekteverzuim bij de sociale werkvoorziening.
- Onderzoek naar de mentale belasting van hen, die tewerkgesteld zijn in geautomatiseerde bedrijven.
- Onderzoek naar de arbeidsoriëntatie van jongeren en naar de gevolgen van vroegtijdig verlaten van het arbeidsproces wegens arbeidsongeschiktheid, vervroegde pensionering en dergelijke (project: 'Arbeid in de toekomst').
- Klimaatfysiologie.
- Onderzoek naar de eventueel nadelige invloeden van (ook nieuwe) chemische stoffen, die door de huid het lichaam kunnen binnendringen.  
Nauw hiermee samenhangend een poging tot het ontwerpen van een systematisch overzicht van allergie-veroorzakende chemicaliën.
- Onderzoek naar het voorkómen van lawaaidoofheid, en daarmee samenhangend onderzoek naar de interactie tussen oog en oor, onder invloed van zich buiten het lichaam bevindende factoren.

#### *Milieu studies*

- Onderzoek dat beoogt bouwstenen aan te dragen voor een optimaal milieubeleid in de provincie Zeeland (met dit project zal vermoedelijk eerst in 1973 gestart kunnen worden).
- Onderzoek naar de gebruikswaarde van de woonomgeving in twee buurten in de gemeente Delft.
- Onderzoek naar de sociaal-medische aspecten van de woning en de woonomgeving, mede in verband met het (eventuele) vóórkomen van flatneurose.
- Onderzoek naar de oorzaken van ongevallen in en om de woning.

#### *Gezondheidsvoorzieningen*

- Onderzoek gericht op het vinden van indicatoren voor de behoefte aan gezondheidszorg bij de bevolking.
- Onderzoek naar de rolproblematiek van chronisch zieken.
- Onderzoek getiteld 'maximale medische zorg', waarbij de vraag aan de orde komt waar de grenzen van de medische zorg aan lichamelijk en geestelijk gehandicapten liggen.

Over een aantal projecten wordt hieronder in het kort gerapporteerd.

In de tweede helft van het jaar is het 'Actieprogramma beperking ziekteverzuim' gestart, dat door de Commissie Opvoering Produktiviteit van de Sociaal-



Economische Raad gesubsidieerd wordt. Aan dit project ligt ten grondslag het algemeen bekende verschijnsel, dat de laatste jaren het (ziekte)verzuim in het bedrijfsleven belangrijk is toegenomen.

Door vroegere medewerkers van het NIPG is vastgesteld, dat dit toegenomen verzuim enerzijds het gevolg is van de uitgebreidere *mogelijkheden* tot verzuim, dat er echter anderzijds ook een duidelijke tendens tot verzuim*behoefte* geconstateerd kan worden. De groep, die het project 'Actieprogramma beperking ziekteverzuim' uitvoert, wil trachten meer klaarheid over oorzaken en achtergronden van het toegenomen (ziekte)verzuim te verkrijgen en suggesties te doen om die oorzaken – en daarmee het verzuim zelf – te beteugelen. De onderzoekers hebben een uitgebreid net van relaties binnen het bedrijfsleven opgebouwd, dat in het thans lopende jaar tot meer gefundeerde inzichten kan leiden.

Een tweede project, gewijd aan oorzaken van (ziekte)verzuim in het bedrijfsleven, was eind 1972 zo ver gevorderd dat het in 1973 afgesloten kan worden. Uitgangspunt van dit onderzoek was na te gaan in hoeverre er generatiegebonden verschillen in (ziekte)verzuimpatronen van arbeiders te vinden waren; vandaar de naam van het project: 'Generatie en ziekteverzuim'.

Van ongeveer 4000 arbeiders zijn frequentie, duur en diagnose(n) van hun verzuim nagegaan gedurende de jaren 1958 tot en met 1968. Het eindrapport, dat begin 1973 aan het Ministerie van Sociale Zaken (de opdrachtgever) aangeboden kon worden, bevat: a. een statistische analyse van ziektegegevens van die 4000 werknemers; b. het verslag van een enquête onder 353 werknemers behorend tot die groep van 4000 arbeiders, bij wie de invloed van de leeftijd op het ziekteverzuim centraal staat en c. verslag van eenzelfde soort enquête onder een even grote groep werknemers (353), waarbij de verschillen tussen veel- en weinigverzuimers centraal staan.

Onderzoek naar het ziekteverzuim bij de sociale werkvoorziening heeft tot doel vast te stellen of tussen sociale werkplaatsen verschillen bestaan in verzuim – en in het bijzonder de duur van dat verzuim – en een poging te doen die eventuele verschillen te verklaren. Met de leiders van 54 werkplaatsen voor gehandicapte werknemers is overeengekomen, dat zij een jaar lang alle gegevens over ziekteverzuim naar het NIPG zullen sturen; daar worden ze geregistreerd volgens een speciaal ervoor ontworpen procedure. Die gegevens worden nauwkeurig gecontroleerd en de groepsresultaten 4-wekelijks teruggerapporteerd aan de deelnemende werkplaatsen. Om achtergrondgegevens te verkrijgen volgt per bedrijf een interview met vier functionarissen. De ontvangen gegevens zijn onmiddellijk mechanisch verwerkt, opdat de analyse ervan op de kortst mogelijke termijn geschieden kan.

In 1972 is het materiaal van het onderzoek naar de 'Sociale aspecten van ziekte en gezondheid' bewerkt tot een proefschrift, dat in het voorjaar van 1973 zal verschijnen. De belangrijkste zaken, die in dat boek aan de orde komen, zijn: kennis van en opvattingen over ziekte en gezondheid; het gedrag van de huisarts en de tevredenheid daarover van de patiënt; achtergronden van doktersbezoek; oorzaken van uitstel van bezoek aan de dokter en afwijkende vormen van gezondheidszorg.

Aansluitend bij dit voltooide onderzoek is een nieuw project aangevat, dat gericht is op het vinden van indicatoren voor de behoefte aan gezondheidszorg bij de bevolking. Deze indicatoren zouden kunnen dienen om te bepalen of patiënten adequaat door huisarts, specialist en hun medewerkers geholpen kunnen worden, of dat patiënten met bepaalde klachten niet bij de arts terecht komen. Het is dus de bedoeling antwoord te krijgen op vragen betreffende aard, omvang en efficiëntie van medische voorzieningen. Tevens kunnen, aan de hand van de resultaten, suggesties gegeven worden ten aanzien van de doelstellingen van opleidingen voor functies in de gezondheidszorg (arts, verpleegkundige, enz.). Voor de uitwerking van de probleemstelling en voor het onderzoek zelf is nauwe samenwerking ontstaan met het Nederlands Huisartsen Genootschap en met het Nederlands Huisartsen Instituut. De kernen van de probleemstellingen luiden: a. wat doen mensen met vergelijkbare klachten of syndromen?; b. in hoeverre hebben bestaande medische structuren daarop invloed?; c. in hoeverre is hierop de structuur van de geboden zorg van invloed?

Enkele jaren geleden hebben medewerkers van het Instituut een onderzoek ingesteld naar de mate, waarin het gehoor van bosarbeiders schade leed door het werken met motorkettingzagen. Die schade bleek in het algemeen ernstiger te zijn dan verwacht werd. Naar aanleiding van deze bevindingen zijn destijds uitvoerige voorschriften geformuleerd ter (mogelijke) voorkoming van die gehoorbeschadiging; vooral is er toen op aangedrongen dat bosarbeiders gehoorkappen zouden dragen tijdens hun arbeid.

Door nauwe samenwerking met de Rijks Geneeskundige Dienst is het mogelijk geworden het gehoorbeschermingsprogramma te evalueren. Gebleken is, dat door goede voorlichting het aantal bosarbeiders, dat werkt met machinale werktuigen en daarbij nooit gehoorbeschermers droeg, tussen 1967 en 1971 met meer dan 25% gedaald is tot minder dan 5%. Het percentage bosarbeiders dat gehoorkappen draagt, is in diezelfde periode gestegen van ruim 10 tot meer dan 50. Deze actie tot bescherming van het gehoor van deze categorie werkers kan men dus geslaagd noemen.

Na analyse van de audiogrammen van bosarbeiders die met motorkettingzagen werken en altijd gehoorbeschermers dragen is gebleken, dat in de periode 1967-

1971 bij 10-15% van hen tóch het gehoor verslechterd is. Na uitsluiting van andere oorzaken moesten de onderzoekers wel tot de conclusie komen, dat toch blootstelling aan het lawaai van de motorkettingzagen de oorzaak van die gehoorverslechtering moet zijn. Op grond van deze bevindingen is gesteld, dat verlaging van het lawaainiveau van die werktuigen de enige garantie kan bieden dat bosarbeiders tijdens hun arbeid geen gehoorbeschadiging oplopen. De onderzoekers is gevraagd aanbevelingen op te stellen voor te nemen maatregelen, die als leidraad kunnen dienen zowel bij besprekingen in de internationale commissies van bosbouworganisaties als in de International Labour Organization te Genève.

In 1972 zijn drie wetenschappelijke medewerkers van het Instituut gepromoveerd.

De psycholoog T. Fris behaalde de doctorstitel op het proefschrift 'Gelegenheidsagressie'. Onderwerp van zijn onderzoek was: agressief gedrag van mensen. Het onderwerp is actueel, omdat het schijnt dat gewelddadig gedrag in de westerse samenleving toeneemt. In Dr. Fris' studie zijn invloeden beschreven die blijkens experimenteel onderzoek agressie bevorderen. Opdracht, instrumentaliteit (d.i. of men door agressie zijn doel bereikt), gelegenheid, drankmisbruik, statusverschillen en bepaalde televisiescènes kunnen aanleiding zijn tot agressie of haar versterken. Het zijn bepaald niet alleen karakter, instinct of frustratie, die agressief gedrag in de hand werken. In en na de tweede wereldoorlog is de kennis omtrent oorzaken, verloop en gevolgen van uiteenlopende agressieve gebeurtenissen steeds toegenomen. De indruk bestaat, dat deze kennis nog onvoldoende in het beleid toegepast wordt.

De zenuwarts J. F. van Ravenzwaai promoveerde op het onderwerp 'Konsultatie in de geestelijke gezondheidszorg'. Het probleem van het tekort aan mankracht in de gezondheidszorg doet zich vooral voor in het zich snel uitbreidende veld van de geestelijke gezondheidszorg. Eén van de pogingen om dit probleem te ondervangen is gebaseerd op het optreden van de psychiater als adviseur voor hulpverleners in het eerste echelon, zoals huisartsen, bedrijfsartsen, universiteitsartsen, studentenmentoren en anderen. De Amerikaan Gerald Caplan heeft hiervoor een methode ontwikkeld, die hij 'mental health consultation' noemt. Dr. Van Ravenzwaai heeft onderzoek gedaan naar de toepassing van die methode in Nederland. Adviseren van een zenuwarts aan een huisarts kwam vroeger ook voor. Het accent lag daarbij vooral op de problemen van de patiënt, aan wie de huisarts hulp moest bieden. In de 'mental health consultation' wordt het accent verlegd naar de problemen van de hulpverlener zelf, in zijn betrekking tot de patiënt. Het doel van deze consultatie is het verbeteren van het functioneren van de hulpverlener.

De kinderarts J. C. van Wieringen schreef een dissertatie over 'Seculaire groei-

verschuiving; lengte en gewicht surveys 1964-1966 in Nederland in historisch perspectief'. Aan de resultaten van zijn onderzoek is in het jaarverslag 1970 ruim aandacht besteed.

Tegen het eind van het jaar verscheen het boek 'Functional age of industrial workers; a transversal survey of ageing capacities and a method for assessing functional age'. Het bevat het eindrapport over het onderzoek naar de functionele leeftijd van industrie-arbeiders, enkele jaren geleden in het Instituut verricht. In het verslag 1968 is over de resultaten van het onderzoek uitvoerig bericht.

## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

### ALGEMEEN

Op 22 maart werd de nieuwe vleugel van het Instituut, die mede dank zij een belangrijke financiële bijdrage van het Praeventiefonds in 1971 gebouwd kon worden, officieel in gebruik genomen. Bij deze gelegenheid werd een Symposium gehouden waarop onder de titel 'Oud of Out' verschillende aspecten van het werk van het Instituut werden belicht. Met de ingebruikneming van deze vleugel zijn de mogelijkheden tot verdere uitbreiding van de tijdelijke huisvesting van het Instituut uitgeput. Realisatie van de nieuwbouwplannen in de nabije toekomst blijft dringend noodzakelijk, ten einde de verdere uitbouw van het Instituut te realiseren en tevens om te voorzien in de proefdierfaciliteiten voor langlopende onderzoeken.

Het bestuur heeft Dr. D. L. Knook met ingang van 1 september benoemd tot onderdirecteur van het Instituut.

De in het jaarverslag 1971 genoemde onderzoeken op het terrein van de functionele, cellulaire en morfologische aspecten van orgaanveroudering, de relatie tussen ouderdom en ziekte en de late gevolgen (degeneratieve afwijkingen, tumoren) van bestralingen werden voortgezet.

De contacten met het Academisch Ziekenhuis te Leiden, de Medische Faculteit Rotterdam en verschillende klinieken in het land werden geïntensiveerd.

Binnen het kader van het European Late Effects Project (EULEP) participeerden verschillende stafleden in activiteiten op het gebied van de carcinogenese en de standaardisatie van laboratoriummethoden, waaronder die betreffende de proefdierpathologie.

Evenals in de voorafgaande jaren bleef de nauwe samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO en het Primatencentrum TNO gehandhaafd. Wederom werd in REFGO-TNO verband door de drie Instituten gezamenlijk een

jaarverslag in de Engelse taal gepubliceerd. In deze benarde financiële periode komen de grote voordelen van samenwerking tussen de drie Instituten ten aanzien van efficiency, flexibiliteit en innovatie van het wetenschappelijk onderzoek duidelijk naar voren.

#### ORGAANVEROUDERING

Het onderzoek naar de functionele, cellulaire en ultrastructurele aspecten van veroudering van de *levercel* werd voortgezet. Naast het in vivo onderzoek werd een aanvang gemaakt met de bestudering van geïsoleerde levercellen. Het bleek mogelijk om uit jonge en oude levers parenchymale cellen te isoleren, die zowel ultrastructureel intact waren, als ook respiratoire eigenschappen bezaten, die overeenkwamen met in vivo waarden. Geïsoleerde cellen, afkomstig van jonge en oude levers, bleven gedurende een periode van 4-6 uur functioneel en morfologisch intact. Een aanvang werd gemaakt met het bepalen van de functionele capaciteit van de geïsoleerde levercellen door de opname te meten van de hoeveelheid <sup>35</sup>S gelabeld broomsulphaleïne (BSF). De mogelijkheid om door middel van 'velocity sedimentation' of dichtheidsgradiënt-centrifugatie geïsoleerde levercellen te fractioneren in verschillende polyplöidie-klassen wordt thans onderzocht ten einde de functionele betekenis van de polyplöidie van de levercellen na te gaan. Begonnen werd met onderzoekingen naar de functionele betekenis van ophoping van lipofuscine (ouderdomspigment) met het stijgen van de leeftijd in het cytoplasma van de levercel. De levercel is hiervoor een geschikt studieobject, aangezien het mogelijk is om langs experimentele weg zowel toename als afname van lipofuscine te bewerkstelligen in het cytoplasma van deze cel.

Het onderzoek naar de mogelijkheden, beperkingen en functionele aspecten van isologe transplantatie van *nieren* van oude ratten naar jonge ontvangers werd vervolgd. Bij de grote meerderheid van de ontvangers – onafhankelijk van de leeftijd van de getransplanteerde nier – trad ongeveer 8 maanden na de transplantatie een progressieve hydronefrose op gepaard gaande met dilatatie van ureter en blaas. Om na te gaan wat de oorzaak van deze laesie is, werd bij een nieuwe groep van niertransplantaties een andere operatietechniek gevolgd, waarbij de ureter niet in de blaas wordt geïmplanteerd, maar een ureter-anastomose wordt verricht.

Voor beoordeling van verouderingsaspecten van het *immunologisch apparaat*, alsmede voor de interpretatie van uitkomsten, verkregen via een experimentele benaderingswijze, zijn gegevens over de normale immuunstatus nodig. Betreffende de humorale immuniteit, zowel op het niveau van de immuunglobuline-synthetiserende cellen als in sera en secreta, werd een groot aantal gegevens verkregen bij chimpansees en rhesus apen. Bij de mens werd het, dank zij de

succesvolle ontwikkeling van een testsysteem voor specificiteitsbepaling met behulp van agarosebolletjes, mogelijk om gegevens te verkrijgen betreffende de precursorcellen waarbij de immuunglobulinen geassocieerd zijn met de celmembraan. Dit in tegenstelling met de immuunglobulinen secernerende cellen waarbij de immuunglobulinen cytoplasmatisch zijn gelokaliseerd. Deze onderzoeken worden verricht in nauwe samenwerking met Dr. J. S. Ploem, Pathologisch Laboratorium, afdeling Histochemie, Rijksuniversiteit te Leiden. Er werd een gemodificeerde techniek voor immuunabsorptie ontwikkeld, waardoor gemerkte antilichaamoplossingen beschikbaar kwamen. Een verfijnde analyse naar de immuunglobulinespecificatie van antilichamen is mogelijk geworden door combinatie van autoradiografie en immunoselectie. De toepasbaarheid van immuunfluorescentie-onderzoek onderging een aanzienlijke uitbreiding door nieuwe ontwikkelingen op technisch niveau.

#### OUDERDOM EN ZIEKTE

Uitkomsten van lichtmicroscopisch, elektronenmicroscopisch en immuno-fluorescentie-onderzoek wijzen erop, dat bij de totstandkoming van de leeftijdsafhankelijke *nierafwijkingen* bij de *Praomys (Mastomys) natalensis* afzetting van immuuncomplexen een rol speelt. Recente resultaten, verkregen met behulp van immunoferritineteknik steunen deze hypothese. De aard van het antigeen (antigenen) in deze complexen is nog onbekend. Noch serologisch, noch elektronenmicroscopisch werden tot op heden aanwijzingen gevonden dat een virus bij het ontstaan van deze afwijkingen betrokken is. Aangezien bij oudere dieren in zeer groten getale multiple kwaadaardige tumoren gevonden worden, dient de mogelijkheid overwogen te worden dat tumorantigenen een rol spelen. Met behulp van een elutietechniek wordt deze hypothese thans getest. Daarnaast zouden de nierlaesies ook veroorzaakt kunnen worden door een bij veroudering afnemende antilichaam-affiniteit na antigeenstimulatie. Verschillende antigenen, waaronder de eerder vermelde tumorantigenen, zouden hierbij een rol kunnen spelen. Aanwijzingen werden verkregen dat het eiwitgehalte van het voedsel eveneens invloed heeft op het ontstaan van deze nierafwijkingen. Nadere studies dienen te leren wat de betekenis is van deze afwijkingen en met name of zij kunnen dienen als modelsysteem voor vergelijkbare nierafwijkingen, die bij patiënten lijdende aan longcarcinoom of de ziekte van Hodgkin worden aange-troffen.

Het onderzoek naar op hoge leeftijd *spontaan voorkomende afwijkingen* (degeneratieve laesies, tumoren) bij verschillende ingeteelde muize- en ratte-stammen en de *Mastomys*, werd gecontinueerd. In samenwerking met Drs. J. N. M. Heersche, Laboratorium voor Celbiologie en Histologie, Rijksuniversiteit te Leiden, kon

recentelijk aangetoond worden dat het medullaire schildkliercarcinoom van de WAG/Rij rat het hormoon calcitonine vormt. Zowel in de weefselkweek van deze tumor als direct in tumorweefsel werd dit hormoon aangetroffen. Hiermede is aangetoond dat deze tumor gelijk is aan het bij de mens voorkomende medullaire schildkliercarcinoom. Verschillende verzoeken van buitenlandse onderzoekers werden ontvangen om materiaal van deze tumor te verkrijgen. In vele gevallen kon hieraan worden voldaan. Een nieuwe waarneming is het vóórkomen van spontane blaascarcinomen in de BN/Bi/Rij(Choco) rat, zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke dieren. De betekenis van deze bevinding wordt nader onderzocht. De bestudering van de zeldzaam voorkomende endomyocardiale fibrose van de rat kon worden uitgebreid doordat Drs. V. J. Feron, Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO (CIVO), de door hem gevonden gevallen in ratten uit de CIVO-kolonie ter beschikking stelde. Tot op heden is geen verklaring te geven voor het ontstaan van deze afwijking.

Reeds vele jaren geleden werden aanwijzingen verkregen voor een abnormaliteit op het niveau van de thymus bij de NZB muis, het nu klassieke model voor spontane *auto-immuniteit* bij proefdieren. Een veelbelovende vondst op het gebied van de cellulaire immuniteit bij dit proefdier was de waarneming dat de NZB thymus niet alleen morfologisch afwijkend, maar ook functioneel deficiënt is. Dit kon worden aangetoond bij transplantatie van de NZB thymus in het thymusloze diersmodel, de zogenaamde nu/nu muis. Dit gegeven kan belangrijke consequenties hebben voor het inzicht in het wezen en de preventie van auto-immuniteitsverschijnselen.

#### LATE GEVOLGEN VAN BESTRALING

In nauwe samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO werd het onderzoek naar de late gevolgen (degeneratieve afwijkingen, tumoren) van bestraling met verschillende soorten ioniserende straling op diverse weefsels (long, huid, zenuwstelsel) voortgezet. Ook de samenwerking op dit gebied binnen de European Late Effects Project Group (EULEP) werd gecontinueerd.

#### GAUBIUS INSTITUUT TNO

##### ALGEMEEN

De integratie van de werkzaamheden welke plaatsvonden in het Gaubius Instituut van de Rijksuniversiteit te Leiden met die van de Atherosclerose-Werkgroep van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft in het afgelopen jaar zijn beslag

gevonden en hoewel enkele beheerstechnische zaken nog niet geheel zijn afgewikkeld, kunnen alle activiteiten met ingang van 1 januari 1973 geacht worden plaats te vinden in het Gaubius Instituut van de Gezondheidsorganisatie TNO.

De zogenaamde hart- en vaatziekten zijn in Nederland, evenals in een aantal andere geïndustrialiseerde westerse landen, veruit de belangrijkste doodsoorzaak. In 1972 steeg in ons land het aantal sterfgevallen ten gevolge van deze ziekte met ongeveer 5% tot bijna 400 per 100.000 inwoners. De aandoening wordt op steeds jongere leeftijd, vooral bij mannen, gezien. Zeer veel aandacht en inspanning worden aan de behandeling van deze ziekten besteed. In de Verenigde Staten en in een aantal andere landen (onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie) worden onderzoeken verricht om te komen tot een zo goed mogelijke afbakening van de in het geding zijnde risicofactoren. Voorts zijn in diverse plaatsen van de wereld projecten begonnen, gericht op primaire preventie door het geheel of gedeeltelijk uitschakelen van de belangrijkste risicofactoren (verhoogde bloeddruk, hoge cholesterol-bloedspiegels en roken).

Naast deze activiteiten wordt in toenemende mate aandacht besteed aan de medisch-biologische/biochemische aspecten van het ontstaan van deze ziekten. De inspanningen zijn gericht op het doorgronden van de processen die leiden tot de stoornissen in de bloedcirculatie, welke op hun beurt de ischaemische ziekteverschijnselen van hart, hersenen en andere organen veroorzaken. De algemene verwachting is dat een degelijke kennis van deze processen zal leiden tot het aangeven van maatregelen die de stoornissen in de bloedcirculatie kunnen voorkomen of misschien tijdig kunnen opheffen.

Er zijn aanwijzingen dat onze voedings- en leefgewoonten een rol spelen bij het ontstaan van hart- en vaatziekten. Mocht dit zo zijn, dan zal de moderne mens bereid moeten zijn deze gewoonten in belangrijke mate te wijzigen. Hem hiertoe te brengen zal niet eenvoudig zijn. Een beter inzicht in de biologische aspecten in de relatie tussen voedings- en leefgewoonten en het ontstaan van hart- en vaatziekten zal het makkelijker maken overtuigende suggesties te geven.

Het aantal gebieden dat van belang is voor het begrijpen van de biologische aspecten van het ontstaan van hart- en vaatziekten is zeer groot. Voor het opstellen van een studieplan was daarom een keuze nodig. Deze keuze is voorlopig gevallen op het gebied van de lipiden- en fibrinehuishouding en op een aantal projecten dat betrekking heeft op de beschrijving van de vaatwand. Om op deze gebieden te werken zijn geavanceerde methodieken noodzakelijk voor bestudering van de in het geding zijnde processen. De reeds jaren in het Instituut aanwezige kennis op het gebied van de analyse van vetten wordt, waar nodig, intensief gebruikt. Voorts zijn of worden op de gebieden van de eiwit-, koolhydraat- en enzymchemie nieuwe inzichten verworven en methoden geïntrodu-



ceerd of ontwikkeld. Ook is een aantal specifieke histochemische technieken, naast de meer routinematige methoden gebruikelijk in de pathologie, in het laboratorium ingevoerd.

De voortgaande specialisatie op de onderscheiden deelgebieden maakt het steeds meer noodzakelijk de verschillende onderwerpen die in studie zijn, in deelprojecten te splitsen, die dan door onderzoekers met verschillende specialistische kennis gezamenlijk worden bestudeerd. Samenwerking met onderzoekers buiten het Instituut om de laboratoriumkennis te toetsen of toe te passen, komt steeds meer voor. Vaak gaat het hier om langlopende onderzoekingen, omdat resultaten slechts langzaam ter beschikking komen.

#### LIPIDENHUISHOUDING

De bloedcirculatie en de samenstelling van het bloedlipidenbestand nemen een centrale plaats in in het complex van factoren dat de lipidenhuishouding in het lichaam bepaalt. Kennis van bloedlipidenspiegels en van de daarmee verband houdende samenstelling en eigenschappen van de lipoproteïnen (aggregaten van lipiden en eiwitten die de verschijningsvorm zijn van de lipiden in het bloed) is dan ook onontbeerlijk. Om een beter inzicht te krijgen in een aantal lipiden-spiegels bij de Nederlandse bevolking, de invloed van voedings- en leefgewoonten daarop en om een mogelijke correlatie van deze waarden met hart- en vaat-ziekten na te gaan,

- werd voortgegaan met de jaarlijks terugkerende bepaling van cholesterol ten behoeve van het Zutphense bevolkingsonderzoek onder leiding van Prof. Van Buchem;
- werd een groot aantal bloedmonsters op lipidenwaarden onderzocht voor de Bedrijfsgeneeskundige Dienst van de Havens van Rotterdam;
- werden de lipidenstudies ten behoeve van het onderzoek naar de gezondheids-toestand van bejaarden in een huisartspraktijk te Rotterdam voortgezet;
- werden in samenwerking met de Geneeskundige Dienst van de Koninklijke Landmacht bloedmonsters van 120 recruten onderzocht en totaal lipiden- en cholesterolwaarden bepaald. De helft van de deelnemers aan deze studie gebruikte een dieet rijk aan meervoudige onverzadigde vetten. Dit dieet was in hoeveelheid calorieën lager dan het dieet van de controlegroep. Bij de dieetgroep was de gemiddelde cholesterolwaarde significant lager dan bij de controlegroep. Bovendien werd bij de dieetgroep een duidelijke stijging in de gemiddelde cholesterolwaarde gevonden na een kortdurende onderbreking van leef- en voedingsgewoonte van drie dagen. Bij de controlegroep werd dit niet gezien.

In samenwerking met leden van de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit in Leiden werd het onderzoek van patiënten met *hyperlipoproteïnemie* voortgezet. Bij sommige vormen van hyperlipoproteïnemie wordt na een koolhydraatrijk dieet een verhoging van triglyceriden of totaal lipide waargenomen. In dit verband werden bij een aantal vrijwilligers in verschillende leeftijdsgroepen koolhydraat-inductieproeven verricht, waarbij de deelnemers boven hun normale voedsel gedurende 8 dagen 100 gram suiker extra consumeerden. In plaats van een verhoging van triglyceriden of totaal lipide werd bij deze vrijwilligers eerder een lichte daling waargenomen. Ook werden studies verricht over het lipidenverlagend geneesmiddel atromidine. Ten behoeve van deze studie werd een methodiek uitgewerkt om de hoeveelheid atromidine te kunnen bepalen in het serum van patiënten die hiermee werden behandeld. Het bleek mogelijk om 0,2 microgram per ml atromidine in het bloed nog te bepalen. Dit is beduidend beneden de spiegel die gedurende behandeling in het bloed aanwezig is. Een aantal nieuwe families werd onderzocht waarvan sommige leden lijden aan erfelijke hyperlipoproteïnemie.

In samenwerking met de afdeling Veterinaire Inwendige Ziekten van de Rijksuniversiteit te Utrecht werd een onderzoek over hyperlipoproteïnemie bij pony's verricht. Bij deze dieren blijken duidelijk twee soorten hyperlipoproteïnen te kunnen worden vastgesteld (één waarbij voornamelijk de chylomicronen en één waarbij de pre $\beta$ -lipoproteïnen zijn verhoogd).

In het bloed komen lipiden uitsluitend voor gebonden aan eiwitten. Deze verbindingen worden *lipoproteïnen* genoemd. Het onderzoek naar de samenstelling en eigenschappen van de lipoproteïnen, zoals die in het bloed voorkomen, is voortgezet. Op basis van dichtheid kunnen de lipoproteïnen in verschillende klassen worden onderverdeeld, te weten chylomicronen, very low density lipoproteïns, low density lipoproteïns en high density lipoproteïns. Bestudering van de eiwitfractie van deze lipoproteïnen is van primair belang voor de biochemische benadering van de lipidenhuishouding. De isolatie en zuivering van drie peptiden uit een very low density lipoprotein fraction is inmiddels geslaagd. De uiteindelijke opbrengst van de gezuiverde fracties is echter dusdanig gering dat verdere experimenten met deze peptidenfracties nauwelijks mogelijk zijn. De mogelijkheid van de isolatie en zuivering op grotere schaal wordt nu onderzocht.

De samenstelling van de menselijke lipoproteïnen is verder nog gekenmerkt door de aanwezigheid van koolhydraatgroepen. Een researchproject met als eerste doelstelling de kwantitatieve koolhydraatanalyse van een aantal lipoproteïnen die eigenlijk lipoglycoproteïnen genoemd zouden moeten worden, is begonnen. De aandacht is gericht op de toereikendheid van de bestaande methoden voor de kwantitatieve koolhydraatanalyse in biologisch materiaal.

Fibrine, de belangrijkste bouwstof van een trombus en de matrix waarin bij weefselherstelprocessen bindweefselcellen groeien, kan door een in het lichaam aanwezig proteolytisch enzymstelsel worden opgeruimd (fibrinolyse). Fibrinolyse is een door enzymen gecontroleerd proces dat door activatoren op gang kan worden gebracht en door remmers kan worden vertraagd. De bestudering van dit proces is één van de doelstellingen uit het programma van het Gaubius Instituut TNO. Een begin is gemaakt met isolatie en zuivering van componenten uit dit systeem. Hierbij wordt onder andere gebruik gemaakt van de affiniteitschromatografie, een in de laatste jaren ontwikkelde methode waarmee eiwitten gezuiverd kunnen worden met een opbrengst en een graad van zuiverheid die tot voor kort onmogelijk was.

Voor bestudering van de fibrinolyse is een aantal meetmethoden in het laboratorium geïntroduceerd of wordt ontwikkeld. Met name zijn er voor de bepaling van de fibrinolytische activiteit van bloed als zodanig geen bevredigende methoden. Een groot aantal componenten van het fibrinolytisch systeem, dat tegelijkertijd in het bloed aanwezig is samen met vele andere eiwitten, maakt een kwantitatieve isolering en bepaling van deze componenten bijzonder moeilijk. Bestudering van de hiermee in verband staande problematiek heeft een groot aantal vraagstukken opgeworpen, die de gecompliceerdheid van de mechanismen van de fibrinolyse in het bloed onderstrepen.

De zogenaamde fibrineplaatmethode voor het onderzoek van de fibrinolyse werd in het laboratorium geïntroduceerd; deze bleek zeer reproduceerbaar te zijn. Bij deze methode ontstaan cilindervormige lysiszones waarvan de diameter een functie is van de lysisduur en van de aard en concentratie van de werkzame enzymen. De activiteit van een aantal proteolytische enzymen werd met deze methode geëvalueerd. Tijdens deze studie werd een aantal fundamentele aspecten van de methodiek onderzocht en werd met name inzicht verkregen in het belang van de diffusie in dit en andere biologische testsystemen. Gedurende het onderzoek kon de methode worden verbeterd door de zichtbaarheid van de lysiszone te vergroten met behulp van zijdelings invallend licht. Hiervoor werd een eenvoudig apparaat geconstrueerd.

Het uiteindelijke doel van deze biochemische studies is om meer inzicht te krijgen in de pathofysiologie en de beïnvloeding van het fibrinolytisch systeem. In dit kader werd in samenwerking met Prof. Dr. J. Vreeken, Interne Kliniek van het Wilhelmina Gasthuis te Amsterdam, een begin gemaakt met de studie van dag- en nachtritme van fibrinolyse bij normalen en bij een aantal patiënten. Ook werd begonnen met een studie over de invloed van nicotinezuur op het opwekken van de fibrinolytische activiteit in het menselijk organisme. In samen-

werking met Dr. W. H. M. v.d. Velden te Eindhoven werd de fibrinolyse in bloedmonsters van vrouwen in de menopauze met een duidelijke oestrogeen-deficiëntie vergeleken met monsters van vrouwen die een oestrogeen substitutie-therapie ontvingen. De behandeling gaf een significante verhoging van het plasminogeen, de precursor van het fibrinolytisch enzym. Om inzicht te verkrijgen in het optreden en de betekenis van fibrinestolsels bij ziekteprocessen is in samenwerking met de afdeling Pathologie van de Rijksuniversiteit te Leiden een aantal projecten in bewerking. Onder meer worden onderzoeken verricht naar het voorkomen van microthrombi in sectiemateriaal, in samenhang met de post-mortale fibrinolytische activiteit van het bloed en de verschillende weefsels.

#### DE VAATWAND

Het al in een vorig verslag genoemde onderzoek over de fibrinolytische activiteit van de vaatwand en het al of niet voorkomen van de weefselactivator, te relateren aan het optreden van arteriosclerose of andere ziekteverschijnselen, werd voortgezet. Voor dit onderzoek wordt de zogenaamde fibrine-slide techniek gebruikt. Door een modificatie van de methode bleek het in het afgelopen jaar mogelijk niet alleen activatoren, maar ook remmers van het fibrinolytisch systeem in weefsels aan te treffen. Met name zijn deze remmers gevonden in lever- en pancreasweefsel en in enkele vaten. Verdere bestudering van deze waarneming heeft prioriteit gekregen.

Het permeabiliteitsonderzoek van de aortawand werd voortgezet. Speciale aandacht werd besteed aan penetratiediepte van trypaanblauw als functie van de tijd. De proefuitkomst toont aan dat de penetratie volgens een diffusiepatroon verloopt en dat de diffusiesnelheid in de aorta slechts 1% van die in water bedraagt. De rol van het endotheel en van de zure mucopolysacchariden hierbij werd in de overwegingen betrokken.

Het onderzoek naar de concentratie en verdeling van nucleïne-zuren in normale en atherosclerotische menselijke aortae werd afgesloten. Een daling van het desoxyribonucleïnezuur (DNA) werd in de aorta gevonden in stadium 0 en 1 van atherosclerose. DNA-gehalten in de ernstige vaatlaesies waren aanzienlijk lager dan in het aangrenzende niet-aangedane weefsel. Door ook de ribonucleïnezuur (RNA)-waarden te bepalen, kon de ratio RNA/DNA worden berekend. Uit deze ratio kon worden afgeleid dat het RNA-gehalte van de aortacellen toeneemt gedurende het verloop van het atherosclerotisch ziekteproces. Dit in tegenstelling tot het onveranderd blijven van RNA in cellen tijdens het verouderingsproces.

Karakterisering van de toestand van atherosclerotisch aangedane vaten in het levend organisme wordt door het vrijwel ontbreken van niet-ingrijpende methoden bemoeilijkt. Een exploratief onderzoek is ingesteld om na te gaan

of het vaatstelsel op een voor de patiënt niet-belastbare wijze kan worden gekarakteriseerd aan de hand van twee fysieke kenmerken, te weten de elasticiteit van de aorta en de perifere weerstand. Bij de deelnemers aan het bevolkingsonderzoek te Zutphen zijn hiertoe de benodigde meetgegevens verzameld. Na de herleiding van deze gegevens tot de waarden voor elasticiteit en perifere weerstand wordt nog steeds aandacht besteed aan de correlatie met hart- en vaatklachten bij de deelnemers aan het Zutphense onderzoek.

## **Werkgroepen en commissies**

### **WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO**

#### **WERKZAAMHEDEN TEN BEHOEVE VAN HET INTERNATIONAL TUBERCULOSIS SURVEILLANCE CENTRE**

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 1972 zijn werkzaamheden voortgezet.

De werkzaamheden waren geconcentreerd op drie projecten, respectievelijk uitgevoerd in Indonesië, in Oeganda en op het eiland Sardinië.

In maart werd Indonesië bezocht. In samenwerking met het Ministerie van Volksgezondheid en de Indonesische Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose (PPRI) werd een 3000-tal scholieren in het district Tangerang, gelegen op West-Java, onderzocht. Hierbij bleek dat naast het voorkomen van veel specifieke tuberculinegevoeligheid ook een hoog percentage kinderen met specifieke tuberculinegevoeligheid werd gevonden. Een uitgebreid rapport over dit onderzoek is verschenen.

Ten einde de ontwikkeling van de resultaten van de tuberculosebestrijding te kunnen volgen, zal het onderzoek over 5 jaar worden herhaald.

Op het eiland Bali werd een trainingscursus voor tuberculine-onderzoek georganiseerd, waaraan 34 personen hebben deelgenomen.

In juni werd in het Kigezi-district in Oeganda een begin gemaakt met een nationaal tuberculine-onderzoek, dat ten dele werd gevolgd door een BCG-campagne. Bij het tuberculine-onderzoek waren 3500 kinderen betrokken.

Het onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met de Medical Research

Council's Tuberculosis and Chest Diseases Unit te Londen, de Medical Research Council's Statistical Research and Services Unit te Londen en het East-African Tuberculosis Investigation Centre te Nairobi (Kenya).

Uit het onderzoek is gebleken dat in genoemd gebied, dat gelokaliseerd is iets ten zuiden van de evenaar en gelegen is op ongeveer 2000 meter hoogte, aspecifieke tuberculinegevoeligheid in zeer beperkte mate voorkomt en het percentage reageerders met humane tuberculine laag genoemd kan worden. De bevindingen zijn in een uitgebreid rapport neergelegd. Ook dit onderzoek zal, zo de mogelijkheid zich voordoet, over een aantal jaren worden herhaald.

Ten slotte werd in de maanden november/december in drie gebieden op Sardinië een 3000-tal schoolkinderen onderzocht. Hierbij bleek dat de tuberculosebesmettingsprevalentie veel lager ligt dan oorspronkelijk werd aangenomen en dat ook aspecifieke tuberculine-gevoeligheid vrijwel niet voorkomt. Deze bevinding zal van verstrekkende invloed zijn op de reeds voorgenomen maatregelen voor tuberculose-preventie bij schoolkinderen op dit eiland.

Het rapport, waarin de door de Tuberculosis Surveillance Research Unit (TSRU) en het International Tuberculosis Surveillance Centre verrichte analyses van de onderzoeken in Marokko en Stuttgart zijn neergelegd, is verschenen.

Ook de dit jaar bij de bovengenoemde onderzoeken verkregen resultaten zullen in nauwe samenwerking met TSRU worden bewerkt en geanalyseerd.

#### EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

Het tuberculine-onderzoek bij de recruten, dat in samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst werd uitgevoerd, vond normaal voortgang. De tabel op blz. 62 geeft de aantallen onderzochte recruten in de jaren 1962 tot en met 1972, 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.

In tegenstelling tot de twee voorgaande jaren is er in 1972 weer een duidelijke daling van de besmettingsindex ingetreden.

In de laatste kolom is de predictie opgenomen van de percentages reacties groter dan 9 mm, zoals deze door Dr. Styblo werden berekend. Hieruit blijkt dat de waargenomen percentages en de berekende percentages tot 1967 parallel lopen, doch dat deze vanaf 1968 achterblijven bij de predictie.

|      | Aantal<br>recruten | 'vroeger'<br>met BCG<br>gevaccineerd | % 'vroeger'<br>met BCG<br>gevaccineerd | Aantal<br>reacties<br>> 5 mm | %<br>reacties<br>> 5 mm | %<br>reacties<br>> 9 mm | Predictie<br>Dr. Styblo |
|------|--------------------|--------------------------------------|--|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|      |                    |                                      |  | zonder BCG                   |                         |                         |                         |
| 1962 | 48.168             | 3.044                                | 6,3                                    | 4.920                        | 10,9                    | 9,0                     | 9,6                     |
| 1963 | 47.438             | 2.838                                | 6,0                                    | 4.161                        | 9,3                     | 7,7                     | 8,4                     |
| 1964 | 40.783             | 2.388                                | 5,9                                    | 3.158                        | 8,2                     | 6,9                     | 7,4                     |
| 1965 | 41.083             | 2.089                                | 5,1                                    | 3.278                        | 8,4                     | 6,3                     | 6,5                     |
| 1966 | 44.846             | 2.388                                | 5,3                                    | 3.141                        | 7,4                     | 5,5                     | 5,6                     |
| 1967 | 35.985             | 1.808                                | 5,0                                    | 2.259                        | 6,6                     | 5,0                     | 5,0                     |
| 1968 | 44.018             | 2.405                                | 5,5                                    | 2.505                        | 6,0                     | 4,7                     | 4,3                     |
| 1969 | 43.271             | 2.236                                | 5,2                                    | 2.304                        | 5,6                     | 4,4                     | 3,7                     |
| 1970 | 39.905             | 2.143                                | 5,4                                    | 2.177                        | 5,7                     | 4,3                     | 3,3                     |
| 1971 | 46.701             | 2.609                                | 5,6                                    | 2.478                        | 5,6                     | 4,5                     | 2,9                     |
| 1972 | 40.712             | 2.252                                | 5,3                                    | 1.751                        | 4,6                     | 3,7                     | 2,5                     |

#### GERICHT FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

In samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en met de Militair Geneeskundige Dienst werd het onderzoek met PPD, bereid uit een gevriesdroogde stamoplossing, voortgezet.

Het lijkt waarschijnlijk dat dit PPD in 1973 voor algemeen gebruik zal kunnen worden afgegeven.

Het in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, de Geneeskundige Hoofdingspectie en de Militair Geneeskundige Dienst uitgevoerde BCG-vaccinatie-project werd beëindigd. De postvaccinale tuberculinegevoeligheid van de gevaccineerden bij het verlaten van de militaire dienst is thans onderwerp van onderzoek.

Een interimrapport over de postvaccinale tuberculinegevoeligheid 8 weken na de vaccinatie is verschenen.

#### WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

##### ALGEMEEN

Met als leidraad de door de Gezondheidsorganisatie TNO ontwikkelde uitgangspunten voor het toekomstig beleid en de 'Recommendations for research into the etiology and prevention of dental caries' (WHO Technical Report Series

no. 494, 1972) werden de projecten der Werkgroep aan een kritische beoordeling onderworpen wat betreft hun sociale en wetenschappelijke relevantie. Na inventarisatie, evaluatie en vaststelling van prioriteiten vond een hergroepering der onderzoekingen plaats, die gericht en adequaat werken garandeert.

#### ONDERZOEK

Ten aanzien van de resultaten van 16½ jaar *drinkwaterfluoridering* werd een publicatie verzorgd, waarin andermaal het gunstige tandheelkundig effect werd aangetoond. Gezien de internationale belangstelling zal een Engelstalige versie volgen.

In het kader van de drinkwaterfluoridering werd het onderzoek bij 17- en 18-jarigen voortgezet; het veldwerk kon worden beëindigd en de verwerking der resultaten is gevorderd. Het tijdrovende onderzoek is gemotiveerd omdat deze leeftijdsgroep nog nooit is onderzocht; het is van belang om het effect van drinkwaterfluoridering ook bij volwassenen aan te tonen. Een voorlopig resultaat:

*ten aanzien van extracties door cariës per kind/volwassene*

| Leeftijd in jaren    | 7    | 9    | 11   | 13   | 15   | 17   | 18   |
|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| <i>Geb. kl. 1953</i> |      |      |      |      |      |      |      |
| Culemborg            | 0,01 | 0,15 | 0,30 | 0,78 | 1,47 |      | 2,87 |
| Tiel                 | 0,00 | 0,02 | 0,03 | 0,27 | 0,08 |      | 0,25 |
| <i>Geb. kl. 1954</i> |      |      |      |      |      |      |      |
| Culemborg            | 0,05 | 0,09 | 0,43 | 0,63 | 1,30 | 2,44 |      |
| Tiel                 | 0,00 | 0,02 | 0,12 | 0,06 | 0,18 | 0,44 |      |

Het onderzoek bij volwassenen zal drie-jaarlijks worden voortgezet.

Met voldoening kan worden vastgesteld, dat de gemeente Amsterdam tot fluoridering van het drinkwater is overgegaan.

Aan het cariësverloop in Nederland zal periodiek aandacht worden gegeven in het '*cariësprevalence-onderzoek bij 15-jarigen*' in wel en niet-gefluorideerd gebied. Blijft de toeneming aanhouden en wat zijn daarvan de implicaties ten aanzien van de behoefte aan tandartsen, hulpkrachten, sociale voorzieningen, etc.? In dit kader werd einde 1972 het veldwerk bij 272 15-jarigen, waarbij een kortere onderzoekmethode werd ingevoerd, beëindigd. Verwerking der gegevens en verslaggeving krijgen in 1973 hun beslag.

Het voornemen om geografisch *epidemiologisch cariësonderzoek* in Nederland



te verrichten wordt in inventariserende en organisatorische zin voorbereid. Achtergronden van dit onderzoek bij 6-, 12- en 40-jarigen zijn om naast wetenschappelijke informatie ook informatie van sociale aard te verkrijgen in verband met een behoeften-calculatie ten aanzien van schooltandverzorging en invoering van het 13-jarigen plan. Overleg en samenwerking met diverse instanties en instellingen dienen te worden ontwikkeld.

Het project voor *Tandheelkundige Gezondheidsvoorlichting en Opvoeding (TGVO)* in Tiel heeft met de ingebruikneming van het kleutercentrum op 25 februari definitief gestalte gekregen. Onder leiding van een projectcoördinator, van wie uitgebreide verslaggeving is ontvangen, werden alle wenselijke activiteiten in teamverband verricht. In het jaarlijkse rapport van het Instituut voor Sociaal-Economisch en Wetenschappelijk Onderzoek (ISEO), in december ontvangen, wordt een kleine attitudeverandering ten goede der geënquêteerde groepen gesignaleerd.

Het klinisch experimenteel *sealing-onderzoek* werd elk kwartaal met het bezoeken der 16 Tielse kleuterscholen voortgezet. Hoewel in verscheidene opzichten veel informatie werd verzameld, kon in praktische zin nog slechts weinig werk worden verricht in verband met de leeftijd der kleuters. In het project wordt nauw samengewerkt met Prof. Dr. J. Arends uit Groningen om tot een chemisch verantwoorde en praktisch toepasbare lak te komen, die de fissuren effectief afsluit. Doelstelling van het experiment is een additionele cariës-preventieve maatregel te ontwikkelen voor die plaatsen van het gebit die het meest cariës-gevoelig zijn, ook in geïmagineerd gebied.

Voor de *fluoridebepalingen* is het afgelopen jaar van grote betekenis geweest. Doordat drie maanden samengewerkt kon worden met Prof. I. Gedalia (Hadassah Universiteit, Jeruzalem), op initiatief van Prof. Backer Dirks in het laboratorium werkzaam, konden verscheidene problemen bij bepalingen in biologisch materiaal worden opgelost en bepalingen met de fluoride-elektrode worden ontwikkeld. Bovendien kreeg de Werkgroep de beschikking over een eigen gaschromatograaf. Een veelheid van belangwekkend onderzoek op dit gebied is en wordt verricht, ook op verzoek van en in samenwerking met diverse instellingen die in toenemende mate een beroep doen op de deskundigheid in de Werkgroep.

Een publikatie van onderzoek aan melk en serum zal binnenkort verschijnen; verslaggeving ten aanzien van voortgezet onderzoek bij arbeiders die blootstaan aan zeer hoge temperaturen (1967-1972) wordt ter hand genomen. Er bestaat internationaal behoefte aan fluoridebepalingen in biologisch materiaal; verwacht mag worden, dat hieraan duidelijk kan worden bijgedragen.

Aanschaf van apparatuur heeft de Werkgroep in het *micro-radiografisch en densitometrisch onderzoek* volledig onafhankelijk gemaakt. Doordat sinds enkele maanden een nauwe samenwerking met Prof. Arends tot stand is gekomen,

heeft het onderzoek grote dimensies aangenomen. Binnenkort zal er een publicatie ten aanzien van de methodiek verschijnen, terwijl een tweede en derde publicatie voltooid, respectievelijk in voorbereiding zijn. Deze laatste betreffen vergelijkend onderzoek van kwantitatieve micro-radiografie en electron probe micro-analyse van gedemineraliseerd glazuur.

Om klinische experimenten verantwoord op te zetten is het noodzakelijk voorafgaand in vitro experimenten te verrichten. Aangezien micro-radiografie direct elke verandering van het mineraalgehalte in glazuur registreert, is dit de methode om een indruk te krijgen van natuurlijke en kunstmatige demineralisaties, alsook om het effect van glazuurbeschermende stoffen te toetsen. Gedetailleerde plannen voor onderzoek te dien aanzien zijn ontwikkeld.

Er zijn plannen in voorbereiding om klinisch onderzoek te verrichten met behulp van *fibro-optic (koudlicht) apparatuur*. In principe lijken mogelijkheden aanwezig naast en in plaats van de gebruikelijke röntgendiagnostiek. De N.V. Philips te Eindhoven stelde apparatuur ter beschikking.

Vergelijkende studie van *cariësprogressie* in wel en niet gefluorideerd gebied wordt voortgezet. Rangschikking en verwerking van gegevens van langdurig longitudinaal gevolgde kinderen kost veel tijd. In verband met de indicatiestelling bij behandeling is kennis hieromtrent van belang. Voorlopige resultaten kunnen in 1973 worden verwacht.

Voor *kortlopend onderzoek* en aanspraken op specifieke deskundigheid van buitenaf wordt tijd vrijgemaakt mits relevantie der projecten evident is. In dit kader dient een aantal onderwerpen te worden genoemd.

De Werkgroep gaf advies en nam deel aan het onderzoek 'Evaluatie kleuter-tandverzorging Enschede' en de verwerking der gegevens. Zij zal meewerken aan de verslaggeving, die in 1973 kan worden verwacht. Er bestaat nauwe samenwerking met de Stichting Jeugdandverzorging te Enschede.

Van 17-20 mei werd in Londen onder auspiciën van de WHO een conferentie gehouden, gewijd aan de kosten-baten relatie van verschillende toepassingen van fluoride. De door een representant van de Werkgroep verstrekte gegevens werden vooral belangwekkend geacht waar het de oudere leeftijdsgroepen betrof. Het besprokene dient als confidentieel beschouwd te worden totdat er een samenvattend rapport van de WHO zal zijn verschenen.

Aan Anticay (calciumsaccharosefosfaat), in kleine hoeveelheden toegevoegd aan voedingsmiddelen, worden cariësreducerende eigenschappen toegeschreven. Eén aspect van de beschermende werking werd in het laboratorium onderzocht. Het resultaat is interessant en afhankelijk van onderzoek van bacteriologische aspecten zal een klinisch experiment onder het oog worden gezien.

Het internationaal vergelijkend cariësonderzoek, in 1971 met Engelse onder-

zoekers begonnen, kon het afgelopen jaar géén voortgang vinden, doordat van Engelse zijde geen röntgenfoto's werden ontvangen. Het onderzoek onder te brengen onder 'kortlopend onderzoek' vereist de toevoeging 'weinig tijd kostend' ter rechtvaardiging van verdere ambities. Er zijn initiatieven genomen om meer vertraging te voorkomen; er wordt naar aanvulling met Zweedse gegevens gestreefd. Afgezien van de wetenschappelijke waarde zal dit onderzoek mogelijk bijdragen tot standaardisatie van epidemiologisch onderzoek.

In de sector kennisoverdracht hebben leden der Werkgroep diverse malen bijgedragen aan het tandheekkundig onderwijs in de vorm van demonstraties en voordrachten: fluoridebepalingen in speeksel, cariësonderzoek, effect drinkwaterfluoridering, sealing, etc. Tevens werden voordrachten verzorgd op diverse scholen, op een Rode Kruisbijeenkomst, op een bijeenkomst van een gezondheidscommissie van een politieke partij en op een fluoridesymposium te Groningen.

### *Beëindigd onderzoek*

Het veldwerk van het project 'Lokale applicatie Tiel' werd afgesloten. Verwerking der verkregen gegevens is gevorderd; afwikkeling in 1973 wordt beoogd. Voorlopig bestaat er geen reden om te veronderstellen dat de in 1971 gesignaleerde teleurstellende resultaten ten goede zijn veranderd.

Ten aanzien van het project 'Lokale applicatie Haagse tweelingen' zal binnenkort een publikatie verschijnen.

Het veldwerk van het behandelingsbereidheidsonderzoek werd beëindigd. Van de door het ISEO verrichte enquëtering is het rapport eind december ontvangen. Aanvullende berekeningen lijken noodzakelijk om tot definitieve bevindingen te komen, die in de loop van 1973 verwacht mogen worden.

Resultaten van het botdichtheidsonderzoek werden in een tweetal voordrachten gepresenteerd. Na 18 jaren drinkwaterfluoridering bleek het gemiddelde botmineraalgehalte bij volwassenen van 25-75 jaar in Tiel significant hoger te zijn dan in Culemborg. Het verschil is klein en nagenoeg gelijk over alle leeftijdsgroepen. Publikatie der resultaten kan in de tweede helft van 1973 tegemoet worden gezien.

## KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

Geneesmiddelen in relatie tot beroepsuitoefening en verkeer is een onderwerp, dat steeds meer aandacht krijgt. In dit verband is het van belang te vermelden dat onder auspiciën van de Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO van de 'Lijst van geneesmiddelen die automobilisten, z.g. veiligheidspersoneel, piloten enz. niet tijdens hun werk kunnen gebruiken', samengesteld door

Dr. F. A. Nelemans, een verbeterde en aangevulde uitgave als derde druk bij de Uitgeverij Van Gorcum te Assen is verschenen.

In het kader van onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten bestaat grote belangstelling voor bloedlipiden en cholesterol. Een in het verslagjaar uitgevoerd onderzoek was gericht op toepassing van geneesmiddelen (o.m. Ronicol retard) bij patiënten, waardoor het cholesterolgehalte in het bloed kan worden verlaagd.

Met behulp van huisartsen werd een onderzoek verricht bij patiënten, die zonder belangrijke afwijkingen te vertonen, een te laag lichaamsgewicht hebben. Gebleken is dat toediening van cyproheptadine (Periactin) bij deze patiënten leidt tot lichaamsvermeerdering en dat, zolang het geneesmiddel wordt gebruikt, dit hogere lichaamsgewicht standhoudt.

Bij onderzoek van pijnstillende middelen bleken paracetamol en glafenine in vergelijking met acetosal en fenacetine goed werkzaam te zijn bij menstruatiepijn en in de orthopedie.

Via de methode van de sequente analyse (een bepaalde techniek bij statistisch onderzoek) blijkt het mogelijk in de algemene praktijk slaapmiddelen te onderzoeken. Zo werd en wordt het effect van bepaalde slaapmiddelen tegen placebo en tegen elkaar nagegaan. Op deze wijze kon de werkzaamheid worden aangetoond van nitrazepam (Mogadon), glutethimide (Doriden), Isonox en metaqualon (Revonal). Tevens kon met behulp van deze techniek worden geconcludeerd, dat de patiënten nitrazepam verkiezen boven chlooraal-hydraat.

Met medewerking van enkele huisartsen en een apotheker werd een onderzoek verricht naar de vraag hoeveel tranquilizers van de zogenaamde benzodizepinegroep – chloordiazepoxide (Librium), clorazepaat (Tranxène), diazepam (Levium, Valium), lorazepam (Temesta), medazepam (Nobrium), oxazepam (Seresta) – worden voorgeschreven en hoeveel patiënten werkelijk tot de chronische gebruikers moeten worden gerekend. Een analyse van de verkregen cijfers leert dat men er rekening mede moet houden dat 10% van de Nederlanders ten minste éénmaal per jaar een recept voor één van deze stoffen krijgt, terwijl aan 1% van de bevolking 10 of meer malen een recept wordt afgegeven.

#### WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Ook in 1972 vond in het kader van het landelijke longitudinale onderzoek het verzamelen, met inschakeling van huisartsen, van gegevens over de lichamelijke en geestelijke toestand van bejaarden voortgang.

Dit jaar was de vijfde vervolgronde aan de gang. Van de in 1971 en 1972 ten behoeve van deze ronde uitgezonden 303 formulieren werden tot eind 1972

253 ingevuld terugontvangen, de overige worden in de eerste maanden van 1973 verwacht. De 253 formulieren betroffen 175 nog in leven zijnde en 78 inmiddels overleden bejaarden.

De codering van de formulieren uit de vierde herhalingsronde werd grotendeels voltooid.

De statistische bewerking ten behoeve van een regressie-analyse van een aantal gegevens in het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek ondervond door allerlei omstandigheden helaas vertraging en mondde ten slotte uit in een summier verslag. Over een eventuele verdere bewerking door TWIS-TNO wordt nog overleg gepleegd.

Een monografie betreffende de gegevens uit de eerste vier onderzoekronden is vrijwel voltooid. Publikatie zal in 1973 zijn beslag krijgen.

In verband met het feit, dat Dr. A. Beek, die in samenwerking met Dr. R. J. van Zonneveld het manuscript heeft opgesteld, zijn functie als rapporteur bij de Gezondheidsorganisatie TNO heeft neergelegd, heeft mevrouw Dr. N. Hoffmann-Knottenbelt zich bereid verklaard een deel van de afronding van dit rapport van Dr. Beek over te nemen. Dr. Beek heeft jarenlang grotendeels de bewerking en verslaggeving van gegevens uit deze eerste vier ronden in onderlinge vergelijking voor zijn rekening genomen. Hem komt dan ook grote dank toe voor zijn bijdrage aan dit onderzoek.

De gegevens uit het derde herhalingsonderzoek bij 58 in 1969 nog in leven zijnde mannelijke bewoners van een groot verzorgingstehuis in Amsterdam werden in de loop van het voorjaar 1972 in een artikel in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde gepubliceerd.

Het longitudinale verloop van een aantal variabelen in een tijdsbestek van 11 jaar werd bij deze bejaarden nagegaan. Tevens werd getracht een inzicht te verkrijgen in de eigenschappen waardoor deze personen zich onderscheidden van de overige bewoners, die in de loop der jaren waren overleden.

De objectieve gezondheidstoestand bleek, zoals te verwachten was, een duidelijke correlatie te tonen met het overlijden; hetzelfde was – zij het in mindere mate – het geval met de subjectieve gezondheid, te verstaan in de zin dat een slechte toestand vaak na kortere tijd leidde tot de dood.

Zowel het lichaamsgewicht als de lichaamslengte toonde in de loop der jaren een geleidelijke daling, die het grootste was bij de oudste leeftijdsgroepen.

De systolische bloeddruk steeg geleidelijk in de leeftijdsgroepen van 65-79 jaar; daarboven was dit niet het geval. Een daling van de systolische bloeddruk op hoge leeftijd blijkt eerder een ongunstig dan een gunstig teken te zijn. Omtrent de diastolische bloeddruk kon geen duidelijke tendens worden vastgesteld.

Het hemoglobinegehalte daalt in de loop der jaren, doch deze daling gaat sneller naarmate de personen ouder zijn geworden.

De bezinkingssnelheid stijgt zodanig dat zij bij alle leeftijdsgroepen een waarde bereikt, die voor niet-bejaarden als pathologisch geldt. Er kon een duidelijk verband tussen een stijging van de bezinkingssnelheid en het overlijden worden aangetoond.

Dit was nog in sterkere mate het geval voor de toestand van het geheugen; de bejaarde mannen, die binnen  $2\frac{1}{2}$  jaar na het eerste onderzoek waren overleden, hadden een belangrijk lagere score bij de geheugenproef behaald dan zij, die na 11 jaar nog in leven waren.

In een casuïstiek werden de gegevens bijeengebracht van een man, die van zijn 93ste tot zijn 104de levensjaar regelmatig is gevolgd en op 106-jarige leeftijd overleed.

In een bijlage werd verder een verslag uitgebracht omtrent een component-analyse en een discriminant-analyse van de onderzochte variabelen.

#### WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

##### EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

##### *Het follow-up project Vlagtwedde-Vlaardingen*

Van 16 t/m 20 oktober 1972 werd onder leiding van het hoofd van de Werkgroep een follow-up onderzoek gedaan van alle mannen en vrouwen geboren tussen 1 oktober 1911 en 1 oktober 1954, die betrokken waren bij de epidemiologische bevolkingsonderzoeken in 1965 en 1969 in Vlaardingen. Het longonderzoek werd uitgevoerd door een team van circa 120 personen, bestaande uit medewerkers van de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA, van de longafdelingen van het Academisch Ziekenhuis te Groningen en te Utrecht en de Stichting "Tuberova" te Schiedam. Het pulmonale gedeelte van het onderzoek bestond uit het opnemen van een anamnese, een uitgebreid longfunctie-onderzoek, alsmede allergie-onderzoek, histaminedrempel-onderzoek en röntgenonderzoek. Door een team van de Afdeling Cardiologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen samen met het Medisch-Fysisch Instituut TNO te Utrecht werd bij dezelfde populatie een cardiologisch onderzoek verricht.

In vijf dagen tijd werden 1679 mannen en vrouwen onderzocht; het opkomstpercentage bedroeg 80,5.

### *Het project Waterweg Noord*

In 1972 werden voorbereidingen getroffen voor een onderzoek naar het effect van pieken in de luchtverontreiniging op het optreden van symptomen van CARA en afwijkingen in de longfunctie. Op grond van de anamnestiche en spirometrische bevindingen van de – in het kader van het eerder genoemde project – in 1969 in Vlaardingen onderzochte populatie zijn de toen onderzochte vrouwen ingedeeld in vier CARA-categorieën. Een uit een aselechte steekproef gekozen aantal personen uit ieder van deze vier categorieën zal gedurende één jaar aan het onderzoek medewerking verlenen.

Als controlepopulatie zal een wat leeftijd, CARA-symptomen en rookgewoonte betreffende overeenkomstige groep vrouwen in de wijk Ommoord van Rotterdam aan het onderzoek deelnemen.

### *Nazorg project*

De Werkgroep heeft medewerking verleend aan een 'Nazorg project' van Prof. Jançik te Groningen, namelijk door dezelfde populatie waarbij de Werkgroep in 1970 een epidemiologisch onderzoek had verricht op 26 en 27 oktober nogmaals te onderzoeken. Het doel van dit onderzoek was na te gaan of de intensieve begeleiding van CARA-patiënten, die bij een deel van de onderzochte populatie was toegepast, ook inderdaad effect had gehad. De rol van de Werkgroep in dezen was uitsluitend een hulpverlenende.

### *Waarnemingsuitkomsten van vroeger onderzoek*

De analyse van waarnemingsuitkomsten van de onderzoekingen in Vlagtwedde en Vlaardingen werd voortgezet. Tevens werd de verwerking van uitkomsten van het onderzoek op Schiermonnikoog afgerond. Een en ander heeft geresulteerd in het uitbrengen van een bundel van 12 rapporten voor intern gebruik, waaruit gegevens zijn geput voor een aantal voordrachten en publikaties. Enkele trends die uit deze rapporten naar voren komen zijn:

1. Bij een goede training van de enquêteurs werden bij toepassing van de gestandaardiseerde MRC-EGKS\* vragenlijst geen significante verschillen in prevalentie van respiratoire symptomen gevonden:
  - a. tussen verschillende enquêteurs in een transversaal onderzoek;
  - b. bij eenzelfde enquêteur, indien hij eenzelfde populatie met tussenpozen van een half jaar onderzocht.

Ook konden geen verschillen in prevalentie van respiratoire symptomen tussen verschillende seizoenen worden aangetoond.

\* MRC-EGKS = Medical Research Council/Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal.

2. In ongeveer twee jaar tijds is 7,2% van de personen die in 1969 waren onderzocht uit Vlaardingen vertrokken, waarvan circa drievierde deel tot het vrouwelijk geslacht behoorde. 18,4% van alle mannen en vrouwen gaf als reden van vertrek aan klachten over de luchtverontreiniging, welke voor het grootste deel tot uiting kwamen in respiratoire lasten. In vrijwel al deze gevallen werden ook in 1969 bij het toenmalige onderzoek respiratoire symptomen gevonden.

De prevalentie van respiratoire klachten bij de verhuizers was niet hoger dan bij degenen die niet waren verhuisd.

3. Ten aanzien van een mogelijk verschil in prevalentie van respiratoire symptomen bij bewoners in districten in Vlaardingen met verschil in luchtverontreiniging werd – alhoewel het bijzonder moeilijk was gehele wijken te onderscheiden die een consistent en duidelijk verschil in luchtverontreinigingsniveau vertoonden – bij de personen die woonden in het sterkst verontreinigde gebied een iets hogere prevalentie van respiratoire symptomen gevonden dan bij personen die woonden in minder verontreinigde wijken. De verschillen waren echter klein en niet significant.

Bij de personen wonend in een omgeving met een volgens de publieke opinie sterke luchtverontreiniging werd eveneens een iets hogere prevalentie gevonden dan bij de bewoners van wijken waar volgens de algemene opinie minder verontreiniging aanwezig was. Ook hier was echter het verschil tussen de beide gebieden klein en niet significant. (Deze wijken komen niet geheel overeen met de wijken waar de meeste verontreiniging werd *gemeten*.) Er blijkt tussen de beide gebieden die zijn gekozen op grond van de publieke opinie geen groter verschil in prevalentie van respiratoire symptomen te zijn dan tussen de beide gebieden waar inderdaad een verschil in luchtverontreiniging werd gemeten. Dit zou erop kunnen wijzen dat de beantwoording van de vragen over respiratoire symptomen niet van betekenis wordt beïnvloed door de wetenschap dat men in een verontreinigd gebied woont.

4. Er zijn enkele aanwijzingen gevonden voor het bestaan van een relatie tussen het werken in een 'stoffig beroep' en het vóórkomen van respiratoire symptomen. Er is geen verband aangetoond tussen het hebben van een 'stoffig beroep' en een gestoorde longfunctie.
5. De frequentie van positieve huisstofallergietests in de bevolking is zeer hoog. Er is geen verband aangetoond tussen de aanwezigheid van respiratoire symptomen en het vinden van positieve huidallergietests. Wel is er een relatie aangetoond tussen een aantal respiratoire symptomen en de aanwezigheid van bloedeosinofilie, terwijl er voorts aanwijzingen zijn van een relatie tussen een verhoogd aantal eosinofiele cellen in het bloed en het aantreffen van positieve huidallergietests.



Bij toepassing van een grotere verdunning van de gebruikelijke huisstof-allergeen-concentratie werd een relatie tussen enkele respiratoire symptomen en de aanwezigheid van positieve reacties aangetoond. Bij de personen met een positieve reactie op de grotere huisstofverdunningen werd vaker een verhoogd aantal eosinofiele cellen in het bloed aangetroffen dan bij de gebruikelijke concentraties.

6. Bij jongere mannen en vrouwen is – evenals bij de oudere personen in Vlagtwedde en Vlaardingen – een duidelijk verband aanwezig tussen het vinden van een positieve histaminedrempel en de presentie van respiratoire symptomen. In het algemeen werden meer positieve histaminedrempels aangetroffen in Vlagtwedde dan in Vlaardingen, hetgeen de mogelijkheid dat de histaminedrempel wordt veroorzaakt door exogene prikkels minder waarschijnlijk maakt. Een verband tussen aanwezigheid van huidallergie en een positieve histaminedrempel is niet aangetoond en evenmin tussen de aanwezigheid van bloedeosinofilie en de aanwezigheid van een positieve histaminedrempel.
7. Bij het nagaan in hoeverre er een verandering in prevalentie van respiratoire symptomen per leeftijdsgroep wordt gevonden indien met 3 jaar tussentijd een 'transversaal' onderzoek in een bepaalde woonplaats zou worden gedaan, is gebleken dat bij de mannen de prevalentie van hoesten en opgeven van sputum in 1970 in het algemeen iets lager was dan in 1967. Daarentegen is de prevalentie van dyspnoegraad 2 of meer in het algemeen hoger. De overige symptomen gaven een redelijk stationaire prevalentie te zien, althans zeker geen consistente verschillen. De verklaring voor de hogere prevalentie van hoesten en opgeven van sputum in 1967 zou kunnen worden gevonden in het feit dat er in 1967 meer sigarettenrokers in deze leeftijdsklasse waren dan in 1970. Daar staat echter tegenover dat binnen de categorieën identieke sigarettenrokers er in 1970 toch een lagere prevalentie van hoesten en opgeven van sputum werd geconstateerd dan in 1967.  
Bij de vrouwen werden geen verschillen van betekenis in prevalentie gevonden.
8. Onderzoek in 1967 en in 1970 in Vlagtwedde naar de rookgewoonten bij de mannen en vrouwen van 20-39 jaar leverde op, dat bij de mannen het aantal niet-rokers in 1970 groter is. Verder is het percentage mannen dat alleen sigaretten rookte toegenomen en het percentage dat zowel sigaretten als sigaren rookte afgenomen. Vermoedelijk zullen beide uitkomsten het gevolg zijn van de verschuiving in samenstelling binnen de deelpopulatie 20-39 jaar in 1967 en in 1970. Bij de vrouwen is er een toename van het roken geconstateerd.
9. Aan de hand van de in 1967 en 1970 verkregen gegevens uit Vlagtwedde werd een onderzoek verricht naar de variatie van antwoorden op de vragen van de gestandaardiseerde questionnaire, indien met tussentijd van 3 jaar

een interview werd afgenomen. Het blijkt dat de beantwoording van de meeste vragen betreffende chronische respiratoire symptomen redelijk stationair is. Alleen was er een grotere variabiliteit voor de vragen betreffende dyspnoe graad 2 of meer en de vraag betreffende 'ooit last van piepen op de borst' dan bij de overige vragen het geval was. Uit het materiaal zou kunnen worden geconcludeerd dat er een 'toename' zou kunnen zijn van de prevalentie van dyspnoe indien een cohort over 3 jaar wordt vervolgd, terwijl de prevalentie van chronische hoest, chronische expectoratie, piepen en astma-aanvallen stationair blijft. Eén van de verklaringen hiervoor zou kunnen zijn dat de kortademigheidsklachten over het algemeen sterker beïnvloed worden door de leeftijd dan hoesten en opgeven.

Tevens is echter gebleken dat de toename in prevalentie van dyspnoe speciaal wordt gezien bij de rokers en de ex-rokers en het is dus ook mogelijk dat de 'toename' in prevalentie verband houdt met roken.

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

### INSTRUMENTATIE

Eind 1972 is de PDP-15 computer uitgebreid met een 4K geheugeneenheid. Hierdoor is het mogelijk geworden software met die van andere centra uit te wisselen. Tevens kan nu ook gebruik gemaakt worden van andere programma-talen, bijvoorbeeld ALGOL. De hardware en software ten behoeve van de on-line registratie van 16 EEG-kanalen zijn gereedgekomen. Daarna is de software voor de simultaan registratie van de data van 16 EEG-kanalen en van 16 r-CBF-kanalen ten behoeve van verwerking door de computer voltooid en met succes toegepast bij enkele r-CBF (regional cerebral blood flow) metingen bij patiënten.

### ONDERZOEK OVER DE KWANTIFICATIE VAN HET ELEKTRO-ENCEFALOGRAM (EEG)

Voor het testen van hardware, software en registratiemethoden is een aantal EEG's met behulp van de computer geregistreerd. Programmatuur voor de frequentie-analyse van deze EEG's werd voltooid en toegepast, zowel op het spontane EEG als ter bestudering van responsies op ritmische lichtflitsprikkeling. Appara-tuur is ontwikkeld om de lichtflitsherhalingsfrequentie nauwkeurig in te stellen en aan te passen bij het frequentie-onderscheidend vermogen van de analyse-methoden. Het ligt in de bedoeling in eerste instantie de frequentiekaracteristieken bij lichtflitsprikkeling bij een serie normalen en bij patiënten met eenzijdige hersenafwijkingen te bestuderen.

Analysemethoden voor het beschrijven van het stationaire deel van het EEG met een beperkt aantal parameters zijn in studie. Verwacht wordt dat deze in de loop van 1973 getoetst kunnen worden.

Ten einde het mogelijk te maken voldoende data van het EEG binnen aanvaardbare tijd met de computer te bewerken, blijkt het noodzakelijk de PDP-15 configuratie uit te breiden met een schijfgeheugen. Hiervoor blijkt het meest geschikt te zijn het schijfgeheugen met verwisselbare schijven, dat ontwikkeld is voor de PDP-11 computer. Voor de aanpassing is dan ook de centrale processor van de PDP-11 nodig. Dit heeft nog enkele belangrijke andere voordelen, namelijk dat zowel randapparatuur als programmatuur van de PDP-11 kan worden gebruikt en dat er ook weer uitwisseling mogelijk is met andere centra (o.a. Werkgroep Hersenonderzoek van het Medisch-Fysisch Instituut TNO te Utrecht).

De leden van de Werkgroep hebben ook in het afgelopen jaar medegewerkt aan de activiteiten van de EEG Computer Club. Het betreft hier in de eerste plaats een project om te komen tot een gestandaardiseerde registratie en beschrijving van het EEG. Op de volgens overeengekomen procedures geregistreerde en op de magneetband vastgelegde EEG's zullen door verschillende laboratoria de daar ontwikkelde analysemethoden worden toegepast, zodat de resultaten kunnen worden vergeleken.

De bewerking en de resultaten verkregen bij het onderzoek over de visuele responsies op rechthoekig gemoduleerd licht zijn nu vrijwel voltooid. Dit is onder andere mogelijk geworden door het grote aantal complexe gegevens in samengestelde figuren weer te geven. In de laatste fase is vooral aandacht besteed aan de veranderingen van de responsies tijdens verschillende slaapstadia bij deze verschillende proefpersonen. Er bleken sterke veranderingen in de vorm en uitbreiding van de responsies op te treden, waarbij echter veel overeenkomst bestond tussen deze veranderingen bij de drie proefpersonen. De resultaten zijn voorshands vastgelegd in een intern rapport.

#### HERSENCIRCULATIE

Na een vrij langdurige onderbreking in verband met verbouwingen en modificatie van de apparatuur en opstelling werd het onderzoek naar de regionale cerebrale bloeddorstrooming met gelijktijdige registratie van het EEG hervat. Eventuele verschillen in het grondpatroon van het EEG onder invloed van veranderingen in  $p\text{CO}_2$  of vaatverwijdende middelen kunnen nu worden gekwantificeerd. De procedure werd gewijzigd: het is nu mogelijk om in aansluiting aan het r-CBF onderzoek een carotis angiografie te doen via de voor het circulatie-onderzoek ingebrachte catheter.

Van de onderzochte patiënten werden het EEG en de circulatiegegevens gelijktijdig vastgelegd op de digitale magneetbanden van de computer (zie ook TNO-nieuws 27 (1972) 711/716. De bewerking van de gegevens van het onderzoek van de eerste reeks patiënten vordert goed. Verwacht wordt, dat hierover in 1973 het proefschrift van P. M. C. Mosmans kan verschijnen.

#### DOPLER METINGEN

Een eerste onderzoek bij een reeks van 250 patiënten naar de stroomsnelheid in het extracranieële deel van de hersenarteriën door middel van Doppler metingen werd afgesloten. De bevindingen werden in een intern rapport vastgelegd.

#### ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN HALOTHAAN-NARCOSE OP DE CEREBRALE BLOEDDOORSTROMING

Medewerking werd verleend aan dier-experimenten, welke door medewerkers van het Medisch-Fysisch Instituut TNO te Utrecht werden uitgevoerd. Bij 7 honden werd de CBF gemeten volgens de in de Werkgroep gebruikelijke Xenon 133-Clearance methode en met behulp van apparatuur van de Werkgroep. Er deden zich technische moeilijkheden voor, voornamelijk door de vele anastomosen tussen interna- en externa-systeem bij de hond, maar deze konden grotendeels worden ondervangen. De resultaten werden vastgelegd in een intern rapport. Het ligt in de bedoeling deze experimenten begin 1973 te hervatten, zo mogelijk met gelijktijdige meting van de intracranieële druk.

#### METING VAN DE INTRACRANIEËLE DRUK

Voor het onderzoek van de Werkgroep is meting van de intracranieële druk van belang, voornamelijk in combinatie met de meting van de r-CBF en met het gekwantificeerde EEG. Hoewel het niet in de bedoeling ligt zelf uitgebreid spuurwerk te gaan verrichten op het gebied van de intracranieële druk, was toch een oriëntatie over deze methode van onderzoek noodzakelijk. Bovendien lijkt het voor de kliniek van belang te zijn intracranieële drukmeting te kunnen toepassen. In verband hiermede werd deelgenomen aan het 'First International Symposium on Intracranial Pressure', dat in juli 1972 in Hannover werd gehouden. Persoonlijke contacten over de problemen betreffende deze methodiek werden gelegd met de Neurochirurgische Universiteitskliniek te Essen.

#### ONDERZOEK NAAR DE GELEIDINGSSNELHEDEN VAN PERIFERE RATTEZENUWEN

Door de Werkgroep werden enige experimenten gedaan met ratten ten behoeve van het Radiobiologisch Instituut TNO. Een verslag hierover werd opgemaakt en ter verdere uitwerking overgedragen aan dit Instituut.

#### ONDERZOEK BIJ PATIENTEN MET TRANSIENT-ISCHAEMIC ATTACKS

Voortgezet werd het onderzoek over correlatie van klinische, elektrografische, angiografische en pathologisch-anatomische bevindingen bij 44 gevallen met zogenaamde transient-ischaemic attacks (TIA), die in een periode van 20 jaar in de St. Ursulakliniek werden geobserveerd.

Tevens wordt een onderzoek gedaan naar het verschijnsel van de zogenaamde 'intracerebral steal'.

#### ORGANISATORISCHE ACTIVITEITEN

Medewerkers van de Werkgroep zijn betrokken bij een aantal organisatorische en didactische activiteiten op nationaal en ten dele ook op internationaal niveau. In dit verband werd deelgenomen aan een aantal symposia, terwijl voorts enkele individuele voordrachten werden gehouden.

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

De in 1971 in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde opgenomen publikatie: 'Wat biedt de bedrijfsgeneeskunde?' gaf een momentopname van dat ogenblik. De inhoud werd deels achterhaald door nieuwe gedachten, die zich onder meer manifesteerden in de activiteiten van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) en haar Commissie Wetenschappelijk Onderzoek (CWO). Getracht zal moeten worden het onderzoekprogramma van de CARGO zo nodig ten dele hierbij aan te passen.

Onderwerp van studie binnen de bedrijfsgeneeskunde – en derhalve ook binnen de CARGO – blijft de relatie tussen mens en werk en de stoornissen, die hierbij kunnen optreden, alsmede het voorkómen daarvan. Dit voert logischerwijs tot gebieden die reiken tot buiten de grenzen waarbinnen de bedrijfsgeneeskunde zich (al dan niet terecht) in het algemeen heeft bewogen. Het zijn immers niet alleen de factoren arbeid en arbeidsomgeving alsmede de gezondheid van individu en groep, die bepalend zijn voor het functioneren van de mens in zijn arbeidstaak, ook komt uit bedrijfsgeneeskundige kring naar voren, dat het personeelsbeleid nog lang niet voldoende is afgestemd op de behoeften van de mens.

Het plan bestaat dan ook in 1973 een onderzoek te starten naar het functioneren

van de mens in de arbeid en dit dan periodiek te herhalen. Een dergelijke nieuwe richting van onderzoek in de bedrijfsgeneeskunde zal echter nog heel wat studie vooraf eisen.

De coördinator werkte intensief mede aan een theoretische studie over de relatie tussen belasting en belastbaarheid. Eind januari 1973 wordt deze studie gepubliceerd in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde. Met kritische zin bouwt deze studie voort op de publikatie van de CARGO 'Fysiologische methoden voor het bepalen van belasting en belastbaarheid'.

In de hierboven ontwikkelde gedachtengang zijn nieuwe perspectieven geopend. Daarnaast bestaat van de zijde van de bedrijfsarts behoefte aan antwoord op een aantal praktische vragen, zoals: Welke functionele belasting is toelaatbaar en welke niet? Welke arbeidsbelasting is optimaal? Kan men een oordeel uitspreken over de praktische arbeidsgeschiktheid, als men de belastbaarheid uit laboratoriumproeven meent te kennen?

Het is duidelijk dat bij gezonde jonge mensen, gegeven een sterke motivatie en een groot adaptatie- en regeneratievermogen, een gedurfde (veeleisende) belasting mogelijk is; bij hen wier belastbaarheid verkleind is (en moeilijk vergroot kan worden!) is meer terughoudendheid nodig. Niettemin heeft men ook daar behoefte aan criteria, aan richtlijnen. Een bijdrage tot een antwoord op bovenstaande vragen te geven is het doel van een groep binnen de CARGO, die zich met name op dit ogenblik in het bijzonder bezighoudt met het opstellen van criteria voor werkhervatting na een hartinfarct in aansluiting op een geslaagde revalidatie door de cardiologische revalidatiegroep van het St. Antonius Ziekenhuis in Utrecht. In dit onderzoek wordt ervan uitgegaan, dat voor de bepaling van de functionele belasting (in dit geval de cardiale) het meten van de hartslagfrequentie de enige methode is, die tijdens de arbeid gedurende geruime tijd in de praktijk mogelijk is. De behandelend cardioloog heeft een indruk van de belastbaarheid van de patiënt, indien hij de patiënt heeft onderworpen aan een opklimmende belastingsproef op de ergometerfiets tot het voor de patiënt maximaal haalbare en hij daarbij gegevens verzamelt over hartslagfrequentie en bloeddruk. Deze belastbaarheidsbepaling berust echter op metingen aan de mens in een kunstmatige, goed gedoseerde fysieke taak, waartoe de patiënt veelal optimaal is gemotiveerd. De vraag rijst of de hierbij verzamelde gegevens te gebruiken zijn voor toepassing in een arbeidssituatie, die heel wat complexer is dan de omstandigheden waaronder de fietsproef heeft plaatsgevonden. Uit de waarnemingen is wel gebleken, dat heel wat gebruikelijke arbeidstaken, wat cardiale belasting betreft (althans gemeten aan de hartslagfrequentie), weer uitvoerbaar zijn na een succesvolle, deskundig geleide revalidatie, mits de betreffende patiënt voldoende gemotiveerd is tot zijn werk en mits hij de veel voorkomende

remmingen tot arbeidshervatting heeft overwonnen. Voor het slagen van deze revalidatie is vaak psychologische en/of maatschappelijke begeleiding noodzakelijk. Werkhervatting na een ernstig accident als een hartinfarct is een zaak van ernstig medisch overwegen, waarbij niet alleen de belastbaarheid van de patiënt aandacht verdient, doch evenzeer de arbeidsbelasting. Misschien is dat laatste wel het moeilijkste; het behoort tot de taak van de bedrijfsarts om hierover te adviseren; hij moet dit dan echter doen op grond van reële kennis, waartoe ook het meten gerekend kan worden. Op grond van tijdens het onderzoek verkregen ervaring kan worden geconcludeerd, dat verder onderzoek van de arbeidsbelasting nog geboden is, in het bijzonder om de waarde van bedrijfs-geneeskundige adviezen ten aanzien van werkhervatting te vergroten. Een probleem zal echter blijven, dat elke werksituatie moeilijk te voorspellen piekbelastingen kent, die niet behoeven te behoren tot de eigenlijke taak. Zij zijn noch in het normale leven, noch in de arbeidssituatie, noch in vrije tijd, noch in de gezinsverhoudingen te voorkomen, al kan worden getracht deze te beperken.

Als twijfel blijft bestaan over de mogelijkheden van werkhervatting na klinisch inspanningsonderzoek dient verder onderzoek te worden gedaan. Zo kan het voorkomen, dat patiënten na gehele of gedeeltelijke werkhervatting blijven klagen, hetgeen uit de resultaten met de belastingsproef niet kan worden verklaard, of wel dat de clinicus geen reële indruk heeft van de taak die een patiënt na werkhervatting zal moeten verrichten.

Dat sportbeoefening – ook zonder wedstrijdelement – een vrij zware cardiale belasting betekent, is gebleken uit een klein onderzoekje bij paardrijden in een manege, waarbij de gemiddelde polsfrequentie gedurende een klein uur 128 bij ervarenen en 169 bij minder ervarenen bedroeg. Bij het draven in galop werd een piekbelasting van respectievelijk 144 en 175 genoteerd!

De Werkgroep Relatie Lawaai en Lawaaidoofheid publiceerde in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde een praktische handleiding voor de bedrijfsarts onder de titel 'Beroepshardhorendheid en de bedrijfsarts'. Een mondelinge toelichting op dit rapport werd gegeven tijdens de Bedrijfs-geneeskundige Dagen in Amersfoort. Nu deze werkgroep in haar rapport duidelijk heeft gesteld waar de grenzen van het gevaar voor gehoorverlies liggen, is het zaak om volgens de aanbevelingen te handelen; onbegrijpelijk blijft het, dat schadelijk lawaai nog zo makkelijk aanvaard wordt. Waar deze werkgroep geleidelijk geworden was tot een overlegorgaan van een aantal deskundigen op het gebied van de relatie lawaai en gezondheid, zal het werk van deze groep zeker moeten worden voortgezet, maar in een wat andere richting, hetgeen tot naamverandering leidde, namelijk: 'Werkgroep Lawaaiinvloeden'.

Eveneens verscheen het reeds eerder aangekondigde boekje 'Richtlijnen voor

de bestrijding van industrieel lawaai', samengesteld door een studiec commissie onder leiding van het lid van de CARGO, Ir. J. A. van Berne. In dit boekje worden aan de hand van een negentigtal figuren goede en foute situaties gesignaleerd met het doel overmatig geluid, afkomstig van werktuigen en machines, waar mogelijk, te vermijden of te beperken. In het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs geneeskunde wordt dit boekje onmisbaar genoemd voor elke bedrijfs geneeskundige bibliotheek.

Een bibliografie kwam tot stand over vrijwel alle bedrijfs geneeskundige literatuur van Nederlandse auteurs uit de jaren 1967-1971, zulks door een medewerkster van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO en van het Coronel Laboratorium. Deze uitgave werd op initiatief van de CARGO opgenomen in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde (supplement no. 3, 1972) en bevindt zich dus in handen van praktisch alle bedrijfs artsen.

Einde 1972 verscheen in hetzelfde tijdschrift het eindrapport van de Projectgroep Standaardisatie van onderzoeksmethoden van de gezichtsfunctie. In bewerking is thans nog een overzicht van de mogelijke consequenties van de in dit rapport gedane aanbevelingen voor bestaande keuringsreglementen betreffende de gezichtsfunctie. Daarnaast resteert dan nog de vraag in hoeverre bestaande keuringsreglementen zijn aangepast aan de werkelijke eisen, die het betreffende beroep in de praktijk stelt. Keuringsreglementen mogen de rechtszekerheid vergroten, zij zijn onbillijk, indien hierin eisen worden gesteld die hoger liggen dan in de praktijk noodzakelijk is.

In principe is in de CARGO het besluit genomen, dat ten behoeve van de voortgang van het wetenschappelijk onderzoek ten gerieve van hen, die zich nader willen oriënteren over een bepaald bedrijfs geneeskundig onderwerp, een informatiecentrum onder leiding van de coördinator zal worden opgericht. De eerste stappen om tot uitvoering hiervan te komen zijn einde 1972 genomen.

In het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam is een onderzoek gaande naar de mogelijk niet aanvaardbare biologische effecten bij personen die beroepshalve en derhalve langdurig zijn blootgesteld aan gehalogeneerde koolwaterstofoplosmiddelen (o.a. trichloorethyleen, tetrachloorethyleen, trichloorethaan).

Verder is in samenwerking met het Instituut voor Gezondheidstechniek TNO een onderzoek gestart naar de mogelijkheden van biologische monsterneming (metabolieten in urine, concentratie in uitademingslucht) bij personen blootgesteld aan dergelijke stoffen. In eerste instantie richt dit onderzoek zich op



het opstellen van een 'kwantitatieve balans' bij expositie aan deze stoffen om aan de hand daarvan te komen tot een gefundeerde biologische monsterneming. Ook de invloed van inspanning op opname en uitscheiding van de betreffende stoffen zal worden onderzocht. Op grond van literatuurgegevens is een rekenmodel opgesteld, waarmee het mogelijk is het gehele proces van opname, metabolisme en uitscheiding met een analogo-computer te simuleren.

Beide reeksen onderzoekingen worden in nauwe samenwerking met Duitse onderzoekers opgezet.

Ook in 1972 werd nuttig werk verricht door de Studiecommissie Documentatie Gevaarlijke Stoffen. De leden van deze Commissie verzorgen met grote toewijding het medische gedeelte van de zogenaamde 'Chemiekaarten'.

In het afgelopen jaar kwam in het voorlopig verslag van het keuringsonderzoek 'Jeugdige Werknemers in Bedrijven' een inventarisatie gereed van het voorkomen van de bevindingen in de gekeurde populatie. Dit betrof een onderzoek naar de gezondheidstoestand jeugdigen van 14 t/m 18 jaar, die bij de aan het onderzoek deelnemende bedrijven in het onderzoekjaar solliciteerden.

Bij een verdere bewerking werden alle keurlingen ingedeeld naar ernst en aard van de waargenomen bevindingen, verdeeld naar leeftijd, geslacht, sociale klasse en toestand van het ouderlijk gezin waaruit de keurling afkomstig was. De mechanische bewerking van dit onderzoek kwam gereed; de analyse van de verkregen gegevens zal in het komende jaar plaatsvinden.

De bewerking van het onderzoek naar het verzuim en de verzuimoorzaken van de jeugd van 14 t/m 18 jaar in de deelnemende bedrijven tijdens het onderzoekjaar vond goede voortgang. De normale parameters van het verzuim werden, verdeeld naar geslacht en nationaliteit en gespecificeerd naar 16 GAK-diagnose hoofdgroepen per deelnemende arts berekend. Tevens werd voor iedere deelnemende arts een verzuimduur- en verzuimfrequentie-patroon, verdeeld naar geslacht en nationaliteit en gespecificeerd naar 16 GAK-diagnose hoofdgroepen, opgesteld.

Een nauwkeurige vergelijking van de beide basispopulaties en de bij het keurings- en verzuimonderzoek verkregen gegevens maakte helaas een koppeling van beide onderzoekprojecten weinig zinvol. De begeleidingscommissie besloot daarom de verzuimgegevens over te dragen aan het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO voor een verdere statistische bewerking in het kader van aldaar lopende onderzoekingen betreffende het ziekteverzuim.

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. Bij beide worden onderscheiden toelaatbare belasting, onderbelasting, overbelasting en optimale belasting. Psychologische, fysiologische en neurofysiologische effecten van nauwkeurig geanalyseerde mentale werkbelasting in praktijk en laboratoriumsituaties worden systematisch nagegaan.

Het onderzoek heeft uiteindelijk tot doel: vormgeving van taken, taakhulp-middelen en taakomgeving zowel materieel als procedureel en organisatorisch met de mentale werkbelasting als criterium.

#### ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

Dit betreft:

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

Ad a. wordt onderzoek verricht bij de verkeersleiding op Schiphol en bij Ford; ad b. wordt vooral onderzoek gedaan in meer extreme situaties, omdat daarin gemakkelijker externe criteria kunnen worden gehanteerd.

Het onderzoek naar de belastende factoren in de luchtverkeersleidingstaak kreeg grotere mogelijkheden door het gebruik van een simulator, waarmee het effect van verschillende verkeersconfiguraties systematisch kon worden nagegaan. Hierbij worden de grenzen van de menselijke informatieverwerkende capaciteit onderzocht, afhankelijk van systeemvariabelen die niet onder de controle van de verkeersleider vallen, zoals verkeersaanbod, baancombinaties etc. Een eerste fase, waarin werd nagegaan in hoeverre de simulatortaak realistisch is, werd afgesloten met een rapport getiteld: 'Simulatie-onderzoek verkeersleiders Schiphol I'. Tevens kwam een samenvattend rapport gereed over de belasting van de verkeersleider onder de titel: 'Ergonomische begeleiding van luchtverkeersleiding'.

Medewerking wordt verleend aan een studie naar beoordelingscriteria voor de uitvoering van luchtverkeersleidingstaken. Bij de verdere uitwerking van de gegevens van de in het jaarrapport 1971 vermelde tijdstudie aan de hand van een stroomdiagram betreffende de verkeersleidingstaak kwam naar voren, dat het aantal beslissingen per tijdseenheid, gecombineerd met de complexiteit per

beslissing, een goede schatting van de mentale belasting in deze taak kan geven. Over de resultaten van dit laatste onderzoek werd verslag uitgebracht op het Tweede Congres van de 'Stress in Air Traffic Control Research Association-SATCRA' in Bournemouth.

Het onderzoek naar de taakuitvoering en de taakbeleving van caissières werd afgesloten met een rapport. Met behulp van de dubbeltaakmethode werden de zwakke punten van de caissièretaak getest. Tevens werden aan de hand van een speciaal geconstrueerde vragenlijst de subjectieve aspecten van de taak bestudeerd. De taak bleek zeer gevoelig voor aandachtsschommelingen. Bij drukte wordt teruggevallen op routine en stereotype reacties. Prijsveranderingen en speciale aanbiedingen worden dan minder aangehouden. Fouten worden systematisch in het voordeel van de klant gemaakt. De zelfcritiek daalt, zodat automatisch afgelezen absurditeiten niet worden opgemerkt. Uit de vragenlijst bleek een positieve motivatie ten opzichte van de taak te bestaan.

In samenwerking met Philips werd een onderzoek opgezet aangaande mentale belasting van controletaken. Principes van controletaken in de praktijk werden vertaald in een aantal schriftelijke tests. Deze tests werden afgenomen onder verschillende bezwarende condities van mentale belasting.

Voorts werd onderzoek verricht over de specifieke mentale belasting van het bedienen van een lichtbestuurde schrijfmachine, die door de Technische Hogeschool in Delft voor lichamelijk zwaar gehandicapten is ontwikkeld. In samenwerking met het revalidatiecentrum 'De Hoogstraat' in Leersum en de Technische Hogeschool in Delft werd een speciaal instructie- en oefenschema opgesteld. De invloed van bepaalde ontwerp-parameters op de mentale belasting werd nagegaan door voor en na zo'n speciale instructie van zes maanden de sinusaritmie en de prestatie te meten. Van een deel van dit onderzoek werd verslag gedaan op de 8th Annual Conference on Manual Control te Ann Arbor, Michigan.

Over het onderzoek in de slijperij bij Ford werd rapport uitgebracht. De resultaten werden met de leiding, maar ook met de werknemers in de slijperij bediscussieerd. Hieruit resulteerde een voorstel tot tamelijk ingrijpende verandering, hetwelk kon worden gerealiseerd en sinds een half jaar tot aller tevredenheid werkt. De bijdrage van het LEP tot de ergonomische begeleiding van herstructurering van taken in het constructieve vlak wordt voortgezet en uitgebreid in het kader van een meerjarig contract.

De pilot-study over de invloed van vliegen in de straaljager op het cardiovasculaire systeem werd afgerond met een rapport 'Cardiovascular stress during flight', dat aan de Koninklijke Nederlandse Luchtmacht werd aangeboden. Zowel bij het onderzoek als bij de rapportering is er naar gestreefd, dat de aan-

pak, de registratie- en verwerkingstechnieken kunnen dienen als uitgangsbasis voor een uitgebreider onderzoek naar de taakbelasting van straaljagerpiloten.

Ten einde de toepassingsmogelijkheden van in het laboratorium ontwikkelde technieken in extreme omstandigheden na te gaan, werd onderzoek gedaan bij kikkvorsmannen van de Koninklijke Marine en bij burgerduikers. Er werden cardiogrammen gemaakt tot 20 meter diepte. Tevens werd tot op deze diepte de beschikbare informatieverwerkende capaciteit gemeten met behulp van een binaire keuzetaak.

Op de Noordzeebodem, op 20 meter diepte, in donker water, bestond de meest belastende conditie uit het gedurende 30 seconden uit de mond nemen van het mondstuk van de luchttoevoer.

In de Sloterplas, op 13 meter diepte, in betrekkelijk helder water, bestond de meest belastende conditie uit het verlaten van het onderwaterhabitat en terugkeren naar de wateroppervlakte met achterlating van de persluchtapparatuur. Uitgebreide veiligheidsmaatregelen waren genomen, zoals deze door de Stichting Duikresearch zijn geformuleerd.

Gezien het toenemende belang van duikwerkzaamheden en het feit dat in de naaste toekomst hooggekwalificeerde technici ingewikkelde constructies onder water zullen gaan aanbrengen, is het onderzoek naar de informatieverwerkende capaciteit in deze omstandigheden van zeer groot belang.

Als tweede extreme omstandigheid werd het klimmen en staan op een steil opgestelde magirusladder, 30 meter hoog, bij brandweerlieden onderzocht. Hierbij werden eveneens sinus-aritmie en informatieverwerkende capaciteit gemeten. Dezelfde metingen werden gedaan bij brandweeroefeningen in met traangas gevulde bunkers.

Als derde extreme omstandigheid werd de invloed van het parachute springen op emotionele reacties onderzocht.

In samenwerking met de Vrije Universiteit te Amsterdam wordt in dit kader het effect van systematische desensitisatie (onderdrukking van emotionele reacties) door bio-feedback geëvalueerd. Dit onderzoek is een replicatie van het in het vorig jaarverslag vermelde onderzoek aangaande specifieke fysiologische reacties op emotionele belasting geïnduceerd door parachute springen.

Tussen twee opeenvolgende registraties ondergaan de proefpersonen nu echter een desensiterende behandeling.

*Het ontwikkelen van meetprocedures aangaande de fysiologische reacties op mentale taakbelasting (functionele belasting)*

In het kader van de ontwikkeling van een data-acquisitiesysteem (DAS) kwam een prototype van een multiplexer-scanner gereed. Met behulp hiervan is het mogelijk maximaal 10 langzame variabelen computer-compatible vast te leggen. Met het oog op het vastleggen van discontinue variabelen (bijv. prestatie scores) werden enige verbeteringen in dit systeem aangebracht.

Ten aanzien van het scoringsprobleem van de sinus-aritmie werden 160 minuten-registraties betreffende 18 proefpersonen, onder uiteenlopende condities verkregen, bewerkt volgens 25 verschillende scoringsmethoden. Deze scores werden tezamen met de adem-frequentiescores gecorreleerd. Een factoranalyse leverde 4 benoembare factoren op, die voor 80% de totale hoeveelheid variantie verklaarden. De resultaten van dit vooronderzoek worden gepubliceerd in *Ergonomics*.

Een moeilijkheid bij het gebruik van de sinus-aritmie als maat van de mentale taakbelasting wordt gevormd door de invloed van andere dan mentale taakfactoren op de hartslag. In dit kader werd een onderzoek gedaan naar de invloed van spraak. Spreken beïnvloedt het ademhalingsritme en daardoor de regelmaat van de hartslag.

De literatuurstudie betreffende een nadere mathematische beschrijving van de sinus-aritmie in relatie tot andere fysiologische grootheden werd afgesloten met een rapport getiteld: 'A mathematical approach of s.a. in relation to other physiological variables'.

*De betekenis van mentaal arbeidsvermogen en gereduceerd mentaal arbeidsvermogen voor het taakgedrag*

Onderzoek wordt verricht aangaande de mens als regelaar bij gereduceerde aandachtscapaciteit. Een deel van de beschikbare aandachtscapaciteit van gezonde proefpersonen wordt bij deze experimenten in beslag genomen door een eenvoudige repeterende taak.

Het onderzoek naar mentaal arbeidsvermogen en taakgedrag wordt belemmerd door het bestaan van een vacature.

*Reacties in cerebro bij mentale over- en onderbelasting*

De invloed van mentale taakbelasting op de visuele evoked potential (VEP) werd onderzocht. Bij 16 proefpersonen is in de verschillende afleidingen gekeken naar verschuivingen in de latentietijd en toe- of afname van de amplitudo's

van de verschillende componenten. Hieruit bleek dat twee verschillende reactie-typen in de veranderingen van de VEP zijn te onderscheiden. Bij het type I is er een verkorting van de latentietijd opgetreden welke in de meeste gevallen ge-paard gaat met een toename van de amplitudo. Bij het type II is er een verlenging van de latentietijd met een afname in de amplitudo. Er zijn aanwijzingen dat de herstelcurve ná de taak afhankelijk is van de zwaarte van de taak. Bij zwaardere mentale belasting is de herstelperiode onevenredig lang. Dit scheidt de mogelijk-heid tot het meten van de invloed van de mentale taakbelasting in de praktijk, nadat het werk is afgelopen. De meting kan dan geschieden in een speciaal daar-voor geschikte ruimte, wanneer het werk zelf en de fysieke omgeving de metingen zouden hinderen.

Tevens wordt de mogelijkheid nagegaan om tot een objectieve indicatie van de individuele mentale belastbaarheid te komen.

Bij het voortzetten van het evoked response onderzoek wordt ernaar gestreefd te komen tot een neurofysiologisch model van de mentale belasting.

In samenwerking met de Valerius Kliniek werd de ontwikkelde evoked poten-tial techniek met succes toegepast bij het diagnostiseren van psychogene blind-heid, tumor en vroegoptredende hersenbeschadigingen bij zeer jonge kinderen.

#### OVERIGE ACTIVITEITEN

Door de op instigatie van het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO in het leven geroepen researchstichting 'Stress in Air Traffic Control As-sociation' werd in samenwerking met het Medical Aviation Institute der Royal Air Force in Farnborough een tweede congres georganiseerd te Hurn. Het congres was gewijd aan simulatietechnieken. Verkeersleiders zelf namen ook deel aan het congres.

In het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO vond – over het meten van de mentale belasting onder auspiciën van de Société d'Ergonomie de Langue Française en de Nederlandse Vereniging voor Ergonomie – een colloquium plaats, onder de titel: 'Les variables physiologiques dans la recherche sur la charge mentale'.

#### WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

De activiteiten, die in het voorgaande jaar werden gestart om *afdrukmaterialen op alginaatbasis* te keuren, zijn afgerond. Met acht fabrikanten werd de betreffende keuringsovereenkomst gesloten. Eind september 1972 zijn de keuringsresul-taten gepubliceerd. In deze publikatie zijn enige conclusies vermeld, die zijn ge-

baseerd op de onderzoeken die naast het feitelijke keuren hebben plaatsgevonden. De belangrijkste conclusie is, dat de methode ter bepaling van de verhardingstijd niet realistisch is en dat de practicus zich beter kan baseren op de gegevens die door de fabrikanten worden verstrekt. Tevens was het mogelijk een vuistregel op te stellen aangaande de krimp, die de materialen ten gevolge van uitdrogen ondergaan. Deze specifieke eigenschap is namelijk niet in de betreffende specificatie opgenomen.

De werkzaamheden, die naast de routinekeuringen hebben plaatsgevonden, hebben ertoe geleid dat een concept is opgesteld voor de revisie van de betreffende specificatie. Dit concept houdt in dat de fabrikant alle essentiële eigenschappen van het materiaal in de gebruiksaanwijzing moet vermelden.

In het afgelopen jaar is gestart met de voorbereidingen om te komen tot het keuren van *goudlegeringen*. Bij het afsluiten van de keuringsovereenkomsten heeft zich het probleem voorgedaan, dat een bepaalde proef, zoals in de betreffende specificatie staat beschreven, door de fabrikanten niet kan worden uitgevoerd. Het betreft in feite de vervaardiging van een 90 mm lange proefstaaf, waaraan de mechanische eigenschappen van de goudlegeringen moeten worden bepaald. Deze proefstaaf kan namelijk niet onder normale omstandigheden en met de gebruikelijke apparatuur worden gegoten. Derhalve is een aanvang gemaakt met het ontwerpen van een proefstaaf waarbij genoemde problemen worden vermeden.

Op de uitnodigingen voor het keuren van *gietwas* zijn tot nu toe weinig reacties ontvangen. Het algemene probleem doet zich voor, dat bij elk nieuw materiaal weer andere fabrikanten benaderd moeten worden. Deze worden dan voor het eerst met het keuringsprobleem geconfronteerd en hebben tijd nodig om de consequenties te overzien en om maatregelen te treffen waardoor, zonodig, hun materiaal de toets der kritiek kan doorstaan.

#### WERKGROEP PSYCHOHYGIËNE TNO

In het verslagjaar werd in de Commissie van Toezicht en Advies aandacht gewijd aan het opstellen van een werkprogramma voor de door het bestuur ingestelde Werkgroep Psychohygiëne TNO, welke zal worden geleid door Prof. Dr. R. Giel. Deze is nauw bij de voorbereidingen betrokken.

Onder meer werd een tweetal naar voren gebrachte projecten in de overwegingen opgenomen, te weten over de flatneurosen en de arbeidsongeschiktheid. De mogelijkheden tot uitvoering lijken voorshands problematisch omdat het moeilijk is praktisch toetsbare hypothesen op te stellen.

Vooruitlopend op het ontwikkelen van een totaal plan van onderzoek heeft de

Commissie, in overleg met de medisch socioloog Dr. J. L. Jessen uit Groningen, een voorstel uitgewerkt om diens gegevens, verkregen uit een enquête bij een steekproef uit de Nederlandse bevolking, te gebruiken voor een eerste screening naar de samenhang tussen de woonsituatie en ongezondheid, zowel in de vorm van lichamelijke als van psychische klachten, alsmede voor het gebruik van zenuwmiddelen. Het bestuur heeft zijn goedkeuring aan dit voorstel gehecht. Tegen het eind van 1972 zijn Dr. Jessen en zijn medewerkers begonnen met de analyse van dit materiaal.

Voorts is met goedkeuring van het bestuur besloten een sociaal psycholoog aan te trekken voor het uitwerken van een onderzoeksplan naar vervreemding. Hierbij wordt gedacht aan het opsporen van die categorie mensen met dysfuncties die in een maatschappelijke knelpositie niet uitlopen op ziektegedrag. Hierover wordt op verschillende plaatsen reeds onderzoek gedaan. Deze medewerker zal begin 1973 met zijn bezigheden kunnen aanvangen.

Het zelfmoordproject onder leiding van Prof. Dr. N. Speijer en Prof. Dr. C. S. Kruijt, dat reeds gestart was voor de Werkgroep werd ingesteld, is afgesloten. De uit het onderzoek verkregen gegevens worden statistisch bewerkt.

Zoals reeds in het vorige jaarverslag werd vermeld, heeft het voormalig Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid zich bereid verklaard voor 90% in de kosten van de onderzoeken bij te dragen.

#### COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO (CLEO)

Hieronder volgt een verslag van een aantal onderzoeksprojecten, gericht op de epilepsiebestrijding, welke worden uitgevoerd in het kader van de CLEO. Deze vervult hierbij een coördinerende en/of een superviserende taak.

Het onderzoek naar bepalingsmethoden voor het meten van bloedspiegels van anti-epileptica en naar de betekenis van de gevonden waarden gaat gestadig voort. Het armamentarium bestrijkt nog steeds niet het gehele gebied van in Nederland gebruikelijk toegediende anti-epileptica. Vooral het ontbreken van een klinisch bruikbare methode (grote series, snelle uitkomsten) voor de benzodiazepines laat zich als een gemis voelen. Een vroegere proef met een stikstofdetector is op technische onvolkomenheden van het instrument gestrand. Sedert kort kan het laboratorium beschikken over een enigszins andere uitvoering van deze detector, waarmee voor vergelijkbare problemen elders goede resultaten zijn geboekt. Het veelvuldig gebruik dat bij de behandeling van epilepsie van carbamazepine wordt gemaakt, maakt het meer en meer duidelijk dat van een goede bepalingstechniek vereist wordt dat grote series in een tamelijk kort tijdsbestek verwerkt kunnen



worden. De noodzaak de monsters via een dunne-laag-chromatografische stap eerst van cholesterol te ontdoen voordat zij geschikt zijn voor de gaschromatografische carbamazepine-bepaling is een bezwaar van de huidige methode. Er wordt naar andere oplossingen gezocht.

De voortgang van de werkzaamheden is in het verslagjaar wat de technische aspecten betreft in zekere zin gedwarsboemd door de tijdrovende voorbereidingen die de publikatie van een op 13 en 14 april te Noordwijkerhout met steun van de CLEO georganiseerde Workshop on the Determination of Antiepileptic Drugs in Body Fluids (WODADIBOF) met zich meebracht.

Over de verschillende aspecten van bovengenoemd onderzoek werd mondeling gerapporteerd op de WODADIBOF, tijdens het 5e Europese Symposium over Epilepsie te Londen en tijdens een jaarvergadering van de Duitse afdeling van de Internationale Liga tegen Epilepsie te Bonn.

Het onderzoek naar amino-acidurieën bij lijdende aan epilepsie heeft geleid tot 117 analyses. Vijfendertig bleken een afwijkend uitscheidingspatroon te vertonen, dat wil zeggen er kwamen aminozuren in voor die gewoonlijk niet in een normaal uitscheidingspatroon worden aangetroffen, bijvoorbeeld het bèta-amino-isoboterzuur, of er kwamen aminozuren in een uitzonderlijk grote hoeveelheid voor. Acht van deze urines betroffen een tweede monster, dat wil zeggen dat enkele maanden vooraf van dezelfde patiënt eveneens urine was onderzocht, waarin géén afwijkend aminozuur-excretiepatroon werd aangetroffen. (De 35 afwijkende analyses betroffen 22 eerste en 13 tweede urines. Bij 5 patiënten waren derhalve zowel de eerste als de tweede urinemonsters afwijkend.) Deze onderzoeken vergen verdere uitwerking, met name wat betreft correlatie met serumspiegels van aminozuren en wat betreft overeenstemming met bevindingen elders, die uitgaan van niet aan epilepsie lijdende patiënten of van gezonde controlepersonen.

Daarnaast is een aanvang gemaakt met analyses van het GABA (gamma-aminoboterzuur)-gehalte in geëxideerde hersencoupees van het rhinencephalon van caviae, welke coupees blootgesteld waren aan het anti-epilepticum dipropylacetaat.

De afronding van het onderzoek naar psychologische aspecten van epilepsie, althans van het daarop betrekking hebbende proefschrift van Drs. C. H. W. van Zijl, heeft goede voortgang. Het is echter gebleken dat de meer moderne tweedimensionale persoonlijkheidsmodellen, zoals die van Eysenck en de modificatie van Claridge, onvoldoende mogelijkheden bieden de problematiek te verduidelijken. Daarom is teruggегrepen op oudere onderzoekers zoals Pavlov en Heymans, die een driedimensionaal systeem gebruikten. Het door Van Zijl voorgestelde model is opgebouwd uit de dimensies tonische 'arousal', 'arousal' modulering (gemodificeerd naar Claridge) en een derde dimensie waarvoor de

naam 'mobilisering' wordt voorgesteld. Het blijkt dat de onderzochte patiënten lijdende aan epilepsie vooral in deze laatste dimensie een afwijkende positie ten opzichte van gezonde controlepersonen innemen.

De beschrijving van het effect van penicilline op de elektrische activiteit van via de nervus olfactorius gestimuleerde geëxcideerde rhinencephalonschijfjes van cavia's is thans persklaar. Met dit model is een aantal onderzoeken verricht ten einde inzicht te verkrijgen in het anti-epileptisch effect van dipropylacetaat. Het descriptieve gedeelte van dit onderzoek zal waarschijnlijk in 1973 worden afgerond. Getracht zal worden meer fundamentele informatie met dit systeem te verwerven door middel van metingen met intracellulaire elektroden. Aangezien de neuronen in het betrokken gebied echter een relatief geringe diameter hebben, is het vooralsnog de vraag of dit binnen de technische mogelijkheden zal vallen.

Het onderzoek naar de invloed van lichamelijke arbeid op het optreden van epileptische aanvallen wordt voortgezet. In deze fase kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. In de herstelfase na continue arbeid is de kans op het optreden van epileptische activiteit in het EEG groter dan tijdens rust. Dit komt dus overeen met de gegevens verkregen uit de klinische observatie.
2. Als er een duidelijke toename is van de epileptische activiteit in de herstelfase, is de *verandering* van de pH uitgaande van de rustfase significant groter dan in die gevallen waarbij de toename van de epileptische activiteit niet aantoonbaar is.
3. Binnen de onderzochte groep patiënten kon geen verband aangetoond worden tussen de aard van de epileptische activiteit en de reactie op arbeid.
4. Evenmin kon er een correlatie aangetoond worden tussen het feit of de patiënt al of niet goed gereguleerd was, met andere woorden de aanvalsfrequentie en de reactie op lichamelijke arbeid.

In het verslagjaar werd een onderzoek naar de anti-epileptische werkzaamheid van Kö 1173 (1-(2', 6' -dimethyl-phenoxy)-2 aminopropaan) opgezet. De analyse van de invloed van dit middel op de frequentie van de aanvallen van de behandelde tot dusver therapieresistente patiënten gaf een indifferent resultaat. Een vrijwel gelijk aantal patiënten in de placebo- en in de Kö 1173-groep liet een vermindering van de aanvalsfrequentie zien. Nadere analyse van de bloedspiegels van Kö 1173 en die van de tegelijkertijd toegediende basismedicatie moet nog plaatsvinden, evenals de evaluatie van de EEG's.

Een 'survival of the fittest' type onderzoek naar de werkzaamheid van Clona-

zepam leverde bevredigende resultaten op in overeenstemming met elders opgedane ervaringen.

In hoeverre het dipropylacetamide zich in positieve of negatieve zin onderscheidt van, dan wel identiek werkzaam is als het dipropylacetaat vormt momenteel eveneens het onderwerp van studie.

Het explorerend sociologisch onderzoek naar de manier waarop in een gezin gereageerd wordt op het feit dat een van de kinderen epilepsie heeft, omvat momenteel 14 'case studies'. De interviews worden thans uitgewerkt, waarna een analyse plaats kan vinden.

De peilstations van het Nederlands Huisartsen Instituut zijn omstreeks mei 1972 begonnen met een longitudinaal onderzoek naar het vóórkomen van epilepsie. De uitwerking van dit project blijkt niet volgens de verwachting te gaan. In juni 1973 zal een evaluatie plaatshebben. Inmiddels is met steun van het Praeventiefonds door de Federatie voor Epilepsiebestrijding een enquête gehouden onder alle huisartsen in Zeeland naar het vóórkomen van epilepsie in hun praktijk. De eigenlijke enquëtering zal eind januari 1973 zijn voltooid.

Eind 1972 werden voorbereidingen getroffen voor de uitvoering van de pilot study inzake de behandeling van gedragsstoornissen door middel van anti-epileptica bij patiënten lijdend aan encephalopathia infantilis zonder klinisch waarneembare epileptische manifestaties, doch met epileptische EEG-manifestaties.

Voorts zal in 1973 worden begonnen met een onderzoek naar de gemiddelde responsies bij normalen en bij epilepsiepatiënten met het oogmerk een beter inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van de epilepsie.

#### WERKGROEP PREVENTIE ISCHAEMISCHE HARTZIEKTEN TNO i.o.

De Commissie van Toezicht en Advies Preventie Ischaemische Hartziekten TNO onder voorzitterschap van Dr. M.J. Hartgerink hield zich ook in 1972 bezig met de belangrijkste activiteiten op het gebied van hart- en vaatziekten in Nederland.

Het staat vast dat preventieve cardiologie een van de belangrijkste facetten van de filosofie op het gebied van hart- en vaatziekten is.

De Commissie volgt nauwlettend de onderzoeken, welke door bedrijfsartsen worden verricht in het kader van de Commissie Preventie Ischaemische Hartziekten (COPIH) van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs-geneeskunde.

Een ander belangrijk preventief epidemiologisch onderzoek op dit gebied is het 'Consultatiebureau-project'. Het project wordt uitgevoerd in samenwerking tussen de consultatiebureaus van Doetinchem, Tilburg en Rotterdam en wordt gefinancierd door het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. De projectgroep is samengesteld uit vertegenwoordigers van de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot Bestrijding der Tuberculose, de Nederlandse Hartstichting en de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. De Gezondheidsorganisatie TNO werkt aan het project mede in de persoon van Dr. K. Styblo, die de evaluatie van het project verzorgt en toeziet op het gebruik van de juiste onderzoeksmethoden, meettechnieken en het verrichten van de metingen.

Elk der drie consultatiebureaus onderzoekt per jaar ongeveer 3000 personen, uiteraard op vrijwillige basis. Het project is voornamelijk gericht op personen jonger dan 50 jaar. De proefonderzoekingen hebben een uniforme opzet en betreffen:

- a. Het gestandaardiseerd meten en registreren van risicofactoren in de geselecteerde bevolkingsgroepen.
- b. Het bieden van advies en begeleiding aan personen met verhoogde risicofactoren.
- c. Het evalueren van de onderzoeksgegevens en van de interventieresultaten.
- d. Follow-up.
- e. Critische beoordeling van werkwijze en gebruikte methodieken.

Met het oproepen van de personen werd in oktober 1972 begonnen; tot eind januari 1973 zijn meer dan 2000 personen onderzocht.

## Projectgroepen

### PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

In het afgelopen jaar zijn belangrijke vorderingen gemaakt in ons inzicht betreffende de genetische codering van de transplantatie-antigenen en hun rol in de homograft reactie.

Gebleken is dat in de nabijheid van de loci die coderen voor de transplantatie-antigenen nog ten minste twee andere loci liggen die de uitkomst van de 'mixed lymphocyte culture' (MLC) reactie bepalen.<sup>1</sup>

Verder kon worden aangetoond dat, indien donor en recipiënt identiek zijn voor dit MLC locus en de ontvanger niet door bloedtransfusies is geïmmuniseerd, de overleving van huidtransplantaten significant wordt verlengd.<sup>2</sup> Dit geldt niet alleen voor verwante donor-ontvanger combinaties, maar ook voor onverwante

combinaties. Het was reeds bekend dat, indien de ontvanger wel geïmmuniseerd was, matching voor de antigenen van het Four en mogelijk het LA locus essentieel is.<sup>3</sup>

Een analyse van de niertransplantaties, verricht onder auspiciën van Eurotransplant, heeft aangetoond dat er een opvallende parallel bestaat tussen de resultaten van bovengenoemde huidtransplantaten en de situatie bij de niertransplantaten. Zoals te verwachten was, is de prognose van niertransplantaten in geïmmuniseerde ontvangers significant slechter dan die van niertransplantaten in niet geïmmuniseerde ontvangers.

In analogie van hetgeen bij de huidtransplantaten werd gevonden, blijkt de prognose bij de niet geïmmuniseerde ontvangers slechts verbeterd te kunnen worden door donor-recipient paren te selecteren die identiek zijn voor het MLC locus, terwijl bij geïmmuniseerde ontvangers de prognose zeer significant verbeterd kan worden door er voor te zorgen dat donor en ontvanger dezelfde HL-A antigenen dragen en dan vooral dezelfde antigenen voor het Four locus.<sup>4</sup>

Deze gegevens zijn om verschillende redenen belangwekkend. Zij suggereren dat de ontvanger het donorweefsel herkent via het MLC antigeen van de donor. Deze eerste fase leidt tot activering van het immunologisch apparaat. Het geactiveerde immunologisch apparaat атаqueert dan het transplantaat via de determinanten van het Four locus. Belangwekkend is ook dat na een ongeveer gelijk aantal bloedtransfusies sommige patiënten wel en anderen geen antistoffen tegen HL-A maken. De factoren die dit vermogen c.q. onvermogen bepalen zijn onbekend en dienen om evidente redenen te worden onderzocht. Het ligt in de lijn der verwachting dat de toepassing van de hier genoemde gegevens het mogelijk zal maken de prognose van toekomstige niertransplantaten wezenlijk te verbeteren en daarmee ook de validiteit van de getransplanteerde patiënten. Een en ander is een schoolvoorbeeld van het 'profijtbeginsel in de medisch-biologisch research' zoals het onlangs werd toegelicht door Van Bekkum (*Intermediair* 8(1972) 15).<sup>5</sup>

Een tweede belangrijk aspect van de HL-A antigenen is de aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid, dat zij genetisch nauw gecorreleerd zijn met de loci die het vermogen tot immuunreactiviteit bepalen.<sup>6</sup> Deze hypothese kreeg verdere steun door de resultaten van de vijfde Histocompatibiliteits Workshop. Tijdens deze workshop werd de distributie van de HL-A antigenen in meer dan 30 bevolkingsgroepen bestudeerd en gecorreleerd met de vatbaarheid voor bepaalde ziektebeelden. De Projectgroep bestudeerde Bosjesmannen (samen met Dr. M. C. Botha en Dr. T. Jenkins), Aymara Indianen (samen met Dr. P. Rubinstein) en chimpansees (samen met Dr. H. Balner, Rijswijk).<sup>7,8,9</sup> In de Nederlandse bevolking werd het voorkomen van Morbus Hodgkin, mamma-carcinoom (samen met Dr. F. Cleton van het Antonie van Leeuwenhoekhuis)

en coeliakie (samen met Dr. A. J. C. Haex, Leiden) bestudeerd. De gegevens van het coeliakie-onderzoek lijken reeds nu significant te zijn en bevestigen een ook elders waargenomen verhoogde incidentie van de HL-A antigenen 1 en 8. Deze gegevens zouden ook voor de derde wereld van het meeste belang kunnen zijn, daar diarree een van de meest belangrijke doodsoorzaken van jonge individuen is.

In samenwerking met het Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming en de afdelingen Klinische Haematologie en Kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd een tweetal beenmergtransplantaties verricht. Bij één patiënt, die aan een ernstige vorm van aplastische anemie leed, werd de behandeling gecompliceerd door een levensgevaarlijke trombopenie, die gedurende meer dan twee maanden gecompenseerd kon worden door gebruik te maken van geselecteerde onverwante trombocyten-donors. Het was mogelijk om op deze manier de bloedingen praktisch geheel te voorkomen. Dit is des te opmerkelijker aangezien de ontvanger door voorafgaande bloedtransfusies sterk geïmmuniseerd was en ongeselecteerde trombocyten in enkele minuten afbrak.<sup>10</sup> Het zal dan ook noodzakelijk zijn een grote groep van bloedtransfusiedonors te typeren, om toekomstige aplastische patiënten adequaat te kunnen helpen.

Ten slotte zij vermeld dat in het kader van de automatisering van het histocompatibiliteitsonderzoek Bruning en medewerkers een methodiek hebben ontwikkeld om met een aan de PDP-8 gekoppelde scanningsmicroscop in 3 minuten 60 microserologische reacties af te lezen.<sup>12</sup> De gegevens worden in een computergeheugen geslagen en geïnterpreteerd. Dit procédé kan worden beschouwd als een doorbraak op het gebied van de automatisering van serologische reacties.<sup>11,12</sup>

#### REFERENTIES :

1. Eysvoogel, V. P., J. J. van Rood, E. D. du Toit and P. Th. A. Schellekens: Position of a locus determining mixed lymphocyte reaction distinct from the known HL-A loci. *Europ. J. Immunol.* 2 (1972) 413.
2. Koch, C. T., J. P. van Hooff, A. van Leeuwen, J. G. van den Tweel, E. Frederiks, H. van der Steen, H. M. A. Schippers and J. J. van Rood: The relative importance of matching for the MLC versus the HL-A loci, in organ transplantation. *Histocompatibility Testing 1972*. Munksgaard, Copenhagen (in press).
3. Rood, J. J. van, A. van Leeuwen, A. M. J. Schippers, W. H. Vooy, E. Frederiks, H. Balner and J. G. Eernisse: Leukocyte groups, the normal lymphocyte transfer test and homograft sensitivity. *Histocompatibility Testing 1965*. Munksgaard, Copenhagen (1965) p. 37. (Series Haematologica 11).

4. Hooff, J. P. van, H. M. A. Schippers, G. J. van der Steen and J. J. van Rood: Efficacy of HL-A matching in Eurotransplant.  
The Lancet 11 (1972) no. 7792, p. 1385.
5. Bekkum, D. W. van: Rendement van de medisch-biologische research.  
Intermediair 8 (1972) no. 34, p. 15.
6. Rood, J. J. van: The control of the immune response and its relevance in human oncology.  
TNO-nieuws 27 (1972) 683-686.
7. Botha, M. C., E. D. du Toit, T. Jenkins, A. van Leeuwen, J. D'Amaro, P. Meera Khan, G. J. van der Steen, J. J. van Rood and J. A. van der Does: The HL-A system in the Bushmen (San) and Hottentot (Khoikoï) population of South West Africa.  
Histocompatibility Testing 1972. Munksgaard, Copenhagen (in press).
8. Does, J. A. van der, J. D'Amaro, A. van Leeuwen, P. Meera Khan, L. F. Bernini, E. van Loghem, L. Nijenhuis, G. J. van der Steen, J. J. van Rood and P. Rubinstein: HL-A typing in Chilean Aymara Indians.  
Histocompatibility Testing 1972. Munksgaard, Copenhagen (in press).
9. Leeuwen, A. van, J. A. van der Does, J. D'Amaro, G. J. van der Steen, E. van Loghem, P. Meera Khan, J. J. van Rood and H. Balner: Study of the HL-A system in a colony of chimpanzees.  
Histocompatibility Testing 1972. Munksgaard, Copenhagen (in press).
10. Speck, B., F. E. Zwaan, J. J. van Rood and J. G. Bernisse: Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HL-A identical unrelated donor.  
Transplantation (in press).
11. Steen, G. J. van der and J. D'Amaro: Computer selection of donor-recipient pairs.  
Tissue Antigens 2 (1972) 189-195.
12. Rood, J. J. van, J. D'Amaro, R. S. Doetjes and G. van der Steen: The role of the computer in a histocompatibility laboratory.  
Antigens 2 (1972) 196-201.
13. Bruning, J. W., R. Douglas, M. Scholtus and J. J. van Rood: Automatic reading and recording of the microlymphocytotoxicity test.  
Tissue Antigens 2 (1972) 473-477.

#### PROJECTGROEP ONDERZOEK PRAEDIABETES TNO

De pilot study inzake het al dan niet synchroon optreden van diabetische micro-angiopathie met afnemende insulinereserve is afgesloten. Na coördinatie en bewerking van de uit de klinieken te Leiden en Groningen verkregen gegevens zal over de verrichte studie uitvoerig verslag door de Projectgroep worden uitgebracht.

#### PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

De stand van zaken bij de diverse onder handen zijnde projecten is als volgt:

Met het epidemiologisch onderzoek naar de *relatie tussen het voorkomen van mesothelioom en blootstellen aan asbest* werd grote voortgang geboekt. De pilot

study in de regio Rotterdam bleek voldoende om aan te tonen, dat in vrijwel elke mesothelioom-anamnese beroepsmatige asbestexpositie kan worden gevonden.

De naspeuring naar anamnestiche gegevens gaf echter bij de controlegroep aanzienlijke moeilijkheden; de contacten waren hier nog moeilijker te leggen.

In de loop van het jaar werd besloten een soortgelijk onderzoek in te stellen in het oosten en noorden van het land, waar nauwelijks zware industrie is te vinden.

Naar verwachting zal medio 1973 door Dr. J. P. J. Versteeg definitief over zijn bevindingen worden gerapporteerd.

Als gevolg van de kwantitatieve interpretatie-moeilijkheden vond het onderzoek naar het voorkomen van *asbestvezels in de buitenlucht* weinig voortgang. Monsters buitenlucht werden derhalve nog niet op grote schaal onderzocht, maar een oplossing van de initiële problemen lijkt nabij.

De ontwikkeling van een apparaat voor *detectie en tellen van asbestvezels* werd per 1 oktober 1972 gestart als studie-object bij Prof. Frankema in de Technische Hogeschool te Delft.

*De centrale registratie van mesotheliomen* vindt onverminderd voortgang. Dank zij de blijvende medewerking van een groot aantal Nederlandse patholoog-anatomen ontstaat een steeds duidelijker beeld over de verspreiding van de ziekte. De in het vorige jaarverslag genoemde mesothelioom-commissie van drie patholoog-anatomen werkt intensief samen in twijfelgevallen.

Getracht wordt de hand te leggen op obductie-materiaal, dat in Engeland elektronenmicroscopisch wordt onderzocht (Dr. Pooley, Cardiff). Deze gratis onderzoeken leverden verbluffende resultaten op; Dr. Pooley publiceerde hierover in de *British Journal of Industrial Medicine*.

In de periode 1969-1971 werden in totaal 140 mesothelioomgevallen geregistreerd. Daarbij moet bedacht worden, dat dit beslist niet alle mesotheliomen in Nederland in die jaren waren.

Ten aanzien van de *documentatie* over de relatie asbest en gezondheid verdient vermelding, dat de Begeleidingscommissie van de Projectgroep toetrad als 'sustaining member' van de Permanent Commission and International Association on Occupational Health, ten behoeve van de subcommissie voor asbest. Hierdoor zullen alle informaties, publikaties, e.d. van deze subcommissie worden gezonden aan de Gezondheidsorganisatie TNO.



## GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

### Individuele onderzoeken

In verband met de zeer beperkte financiële mogelijkheden van de Gezondheidsorganisatie TNO voor 1973 werd in 1972 niet – zoals telkenjare gebruikelijk is – de mogelijkheid geopend vóór 1 september aanvragen in te dienen voor subsidie ten behoeve van in 1973 door derden aan te vatten nieuwe onderzoeken. Verwacht werd dat het in de ontwerpbegroting 1973 opgenomen bedrag zeker nodig zou zijn om onderzoekers van reeds lopende projecten in staat te stellen hun onderzoeken in 1973 voort te zetten, c.q. af te ronden. Het bestuur meende hieraan voorrang te moeten verlenen.

Toch werden nog acht aanvragen voor subsidiëring van nieuwe onderzoeken ontvangen. Aan de gegadigden is medegedeeld, dat van de voorgestelde onderzoeken is kennis genomen, doch dat de behandeling noodgedwongen moet worden uitgesteld omdat de financiële situatie voor 1973 voorshands geen ruimte biedt nieuwe projecten te honoreren.

### IN 1972 AANGEVANGEN ONDERZOEKINGEN

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

Onderzoek naar de mogelijkheid van automatisering van gezichtsveldonderzoek. Pilot study (Dr. G. M. Bleeker).

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).

### IN 1972 VOORTGEZETTE ONDERZOEKINGEN

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. Leeksa).

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

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

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 bij patiënten met reumatoïde arthritis (J. Weber).

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).

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

#### AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN

Van de hieronder genoemde, in 1972 afgesloten onderzoeken, is het eindverslag in bewerking:

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

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

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).

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

Een aantal onderzoekingen vonden hun afsluiting in een eindrapport c.q. een of meer publikaties. De bevindingen worden, kort samengevat, hieronder weergegeven.

#### TOEPASSING VAN J<sup>131</sup>-FIBRINOGEEN BIJ HET ONDERZOEK NAAR VENEUZE TROMBOSE EN ARTERIOSCLEROSE

Over dit onderwerp werd onder leiding van Dr. G. J. H. den Ottolander met medewerking van Drs. F. A. G. Teulings, Drs. A. P. C. van der Maas en Dr. W. Schopman in de jaren 1969 en 1970 een onderzoek verricht. De resultaten zijn in een aantal publikaties neergelegd. Hieraan wordt het volgende ontleend.

Fibrinogeen neemt in de zogenaamde hemostatische balans een sleutelpositie in. Het molecuul wordt afgebroken tot fibrine, doch eveneens (Takeda, 1970) direct gecataboliseerd, zónder voordien eerst omgezet te zijn tot fibrine (Regoeczi, 1971). Duidelijk is, dat het gebruik van een radio-isotoop als merker het onderzoek van het metabolisme aanzienlijk heeft verbeterd. Een voorwaarde is, dat deze merker de stollingseigenschappen van fibrinogeen niet zal beïnvloeden; daarenboven dienen radio-actieve Jodiumionen niet opnieuw voor resynthese van eiwitten te worden benut, hetgeen – bij voldoende blokkade van de schildklier – volgens Cohen (1956) en Lewallen (1959) inderdaad niet geschiedt.

De door Teulings (1970) ontwikkelde joderingsmethode is gebleken een accurate en controleerbare procedure in te houden, terwijl de methode tevens het voordeel heeft van minimale manipulaties met de radio-isotoop, zodat het mogelijk is een gemerkt fibrinogeenpreparaat van constante kwaliteit te verkrijgen.

Met het doel inzicht te verkrijgen in de veneuze trombosefrequentie bij gehospitaliseerde patiënten, werd – naast een onderzoek bij normalen – een retro-

spectief onderzoek verricht bij patiënten, bij wie de diagnose veneuze trombose op klinische criteria was gesteld, naast een prospectief verrichte studie, waarbij een groep patiënten werd geselecteerd, waarvan bekend is, dat zij een verhoogd risico lopen veneuze trombose tijdens de behandeling van hun ziekte te acquireren.

Naast dit klinisch verrichte onderzoek werden nog metabolische studies gedaan bij diverse soorten en groepen patiënten.

Opgemerkt dient te worden, dat bij alle patiënten gebruik werd gemaakt van fibrinogeen (Kabi) van eenzelfde lotnummer, dat met  $J^{131}$ -Natrium (Philips Duphar) werd gemerkt volgens een gestandaardiseerde methode van concentratie, zuurgraad, elektrolyseduur en gel-filtratie; het stollingsvermogen van het preparaat was steeds meer dan 90%. Bij alle te onderzoeken personen werd een dosis van ongeveer  $70 \mu\text{C}$   $J^{131}$ -fibrinogeen opgelost in een 10 ml isotone zoutoplossing, intraveneus toegediend, waarna lokale scintillatietelling boven de onderste extremiteiten werd geëffectueerd alsmede consecutieve tellingen in plasmamonsters. De radio-activiteit van de plasmamonsters werd uitgezet op een semi-logaritmische schaal, waarna uit de helling van de verkregen lijn de biologische halveringstijd van  $J^{131}$ -fibrinogeen werd berekend.

#### VENEUZE TROMBOSEDIAGNOSTIEK IN DE KLINIEK

De volgende groepen werden geselecteerd:

- a. 16 Personen, beschouwd als normaal, niet lijdende aan een ziekte, waarbij enige invloed op het fibrinogeenmetabolisme kon worden verwacht.
- b. 16 Patiënten met veneuze trombose, bevestigd door klinische symptomatologie, longembolie en positieve longscanning, of autopsie.
- c. 10 Patiënten (6 vrouwen en 4 mannen, leeftijd 56-85 jaar) met ernstige decompensatio cordis op grond van het symptomencomplex: verhoogde centraal veneuze druk, verlengde circulatietijd, hepatomegalie en perifeer oedeem, of longoedeem.

##### a. *Normale proefpersonen*

In de groep van 16 normale proefpersonen bedroeg de biologische halveringstijd van  $J^{131}$ -fibrinogeen gemiddeld 3,8 dagen (spreiding 2,9-4,7 dagen, s.e.m. 0,14 dagen). De curve, geschreven door de gevonden waarden van de opeenvolgende plasmamonsters had op semi-logaritmische schaal een bi-exponentieel verloop, waaruit een verdeling bleek van het  $J^{131}$ -fibrinogeen over de intra- en extra-vasculaire ruimte gedurende ongeveer 48 uur, gevolgd door een rechtlijnig verloop, hetgeen de verdwijning uit het plasma representeert.

Aan 2 van bovengenoemde 16 normale proefpersonen werd een coumarine-derivaat (acenocoumarolum) toegediend. De curve van deze proefpersonen bleek

een tri-exponentieel verloop te vertonen, zodanig, dat enige dagen na toediening van het acenocoumarolum een knik in de curve ontstond, waarna een nieuwe rechte werd verkregen met verlengde biologische halveringstijd. Bij de eerste proefpersoon veranderde de halveringstijd van 4,2 dagen tot 4,6 dagen, bij de tweede was dit van 3,3 dagen tot 4,3 dagen. Daar acenocoumarolum de aanmaak van 4 stollingsfactoren verhindert, zal de omzetting van fibrinogeen tot fibrine verminderen. Verondersteld wordt derhalve, dat ook bij normalen door deze inhibitie depositie van fibrine langs de vaatwand afneemt. Dit fenomeen steunt de mening, dat in normale, fysiologische omstandigheden een voortdurende depositie van fibrinevezels op het vaatendotheel als onderdeel van de zogenaamde hemostatische balans aanwezig is.

#### b. *Patiënten met veneuze trombose*

Lokale scintilligrafie boven beide onderste extremiteiten werd dagelijks uitgevoerd gedurende maximaal 3 dagen na toediening van  $J^{131}$ -fibrinogeen. Daarna werd de radio-activiteit van het been té gering, zodat ten gevolge van de achtergrondstraling geen bruikbare meting meer kon worden verricht. De patiënt werd in buikligging onderzocht, waarbij merktekenen werden aangebracht op beide benen, op die plaatsen, waar de radio-activiteit werd gemeten, boven de knieholte met 5 cm, onder de knieholte met  $2\frac{1}{2}$  cm tussenruimte. Op deze wijze werd een curve van beide benen verkregen, welke het aantal impulsen per tijds-eenheid per meetpunt aan elk been aangeeft. Een zogenaamde 'count ratio' werd geïntroduceerd, hetgeen het quotiënt van de radio-activiteit per meetpunt van het ene been in vergelijking met dat punt van het contralaterale been representeert. Bij normalen ontstaat op deze wijze een breukengebied van bovenbeen, knie en onderbeen, zijnde  $x \pm 2 \text{ S.d.} = 1,04 \pm 0,16$ . De gemiddelde count ratio van de patiënten met manifeste veneuze trombose in de kuit bedroeg 1,36, zijnde hoog significant vergeleken met het spreidingsgebied van normale proefpersonen ( $p < 0,002$ ). Niettemin kon bij 4 patiënten met een duidelijke long-embolie, bevestigd door longscanning, doch zonder tekenen van trombosebeen, geen verschil tijdens lokale scintilligrafie worden aangetoond.

De gemiddelde biologische halveringstijd bij 13 patiënten met veneuze trombose was 2,45 dagen (spreiding 1,8-3,1 dagen, s.e.m. 0,10 dagen). Na toediening van acenocoumarolum normaliseerde de halveringstijd tot gemiddeld 3,7 dagen (spreiding 3,1-4,8 dagen, s.e.m. 0,12 dagen). Bij groepsgewijze vergelijking is het gemiddelde verschil van veneuze trombose-patiënten ten opzichte van normalen statistisch hoog significant ( $p < 0,001$ ). Het tijdsinterval tussen het begin van acenocoumarolumtoediening en het moment in de curve, waarop de halveringstijd langer bleek te worden, bedroeg gemiddeld 4 dagen; de gemiddelde protrombine-tijdindex (patiënt/control) bedroeg daarbij 2,3. Deze waarneming

geeft een sterke indicatie tot instellen van krachtige anticoagulantia-therapie.

De uitvoering van lokale scintilligrafie boven de onderste extremiteiten bij zeer zieke patiënten is met de gebruikte methode niet altijd mogelijk, bovendien slechts 4 dagen te volgen en van geen waarde, indien de trombose bilateraal is gesitueerd of zich in het kleine bekken bevindt. Geconcludeerd kan worden dat de detectie van veneuze trombose door middel van dagelijkse bepaling van de biologische halveringstijd van  $J^{131}$ -fibrinogeen bij patiënten, die niet worden geopereerd, sneller en betrouwbaarder is dan lokale scintilligrafie, al blijft dit laatste onderzoek additief waardevol, vooral voor lokalisatiedoeleinden.

### c. *Patiënten met decompensatio cordis*

Bij 4 van de 10 onderzochte patiënten, behorende tot de zogenaamde 'high risk' groep wat betreft het ontwikkelen van veneuze trombose – met name de onderzochte patiënten met manifeste decompensatio cordis, behandeld met diuretica – werd een verkorte biologische halveringstijd aangetoond, welke hoogstwaarschijnlijk door het ontstaan van veneuze trombose werd veroorzaakt. Om technische redenen kon geen lokale scintilligrafie bij deze patiënten worden geëffectueerd. De vraag naar de reden van het ontstaan van veneuze trombose in een groot percentage bij deze patiënten is speculatief.

## METABOLISCHE STUDIES BIJ DIVERSE SOORTEN EN GROEPEN PATIËNTEN

### *Patiënten met levercirrhose*

Door Kwaan en anderen (1959) en de groep van Verstraete (1971) is reeds eerder beschreven, dat lage fibrinogeenconcentraties naast die van andere stollingsfactoren bij levercirrhose aanwezig zijn en het gevolg zijn van een insufficiënte synthese door de lever, hoewel de produktie van een abnormaal fibrinogeenmolecuul niet geheel kon worden uitgesloten. Blombäck e.a. (1966), Amris e.a. (1964) alsook McFarlane, Tood en Cromwell (1964) toonden aan, dat bij patiënten met levercirrhose ten opzichte van normalen een verhoogde catabolic fractional rate en een verhoogd plasmafibrinogeen volume uit een bi-exponentiële curve kon worden berekend, hetgeen door Tytgat, Collen en Verstraete (1971) kon worden bevestigd.

Het onderhavige onderzoek betrof 9 patiënten met merendeels histologisch aangetoonde levercirrhose, waarbij uit een bi-exponentiële curve geen duidelijk verkorte biologische halveringstijd of veranderde catabolic fractional rate kon worden gevonden bij fibrinogeenspiegels, die gemiddeld niet van die bij normalen verschilden. Het plasmafibrinogeenvolume bij levercirrhose was evenwel gemiddeld ruim 4000 ml, ten opzichte van bij normalen 3000 ml en de plasmafibrinogeenpool was dienovereenkomstig eveneens hoger, namelijk 15,8 gr (bij

normalen 10,5 gr). Dit verschil kon niet worden verklaard uit leeftijds- of gewichtsverschil van de patiënten met levercirrhose ten opzichte van normalen.

Opgemerkt dient echter te worden, dat bij alle levercirrhosepatiënten, die overleden en ter obductie komen, vrij vocht in de buikholte werd aangetroffen, ook wanneer klinisch geen ascites was vastgesteld. Het vergrote bloedvolume en plasmavolume bij levercirrhosepatiënten ten opzichte van normalen vormt uiteraard een verklaring voor het verhoogde plasmafibrinogeenvolume en de verhoogde plasmafibrinogeenpool. Is de plasmafibrinogeenpool bij levercirrhosepatiënten groter dan bij normalen en blijkt bij gelijke fibrinogeenspiegels het fibrinogeencatabolisme in relatieve zin niet te verschillen, dat moet een verhoogde dagelijkse afbraak van het fibrinogeen bestaan. Uiteraard werd hierbij uitgegaan van een zogenaamde steady state. Om het ten opzichte van normalen verhoogde plasmafibrinogeenvolume als ook de absoluut verhoogde fibrinogeenhoeveelheid te handhaven, moet bij levercirrhose de lever klaarblijkelijk in staat zijn de fibrinogeensynthese te verhogen. Dit laatste kon door berekening worden bevestigd, waarbij bleek, dat de dagelijkse synthese van de fibrinogeen bij levercirrhosepatiënten gemiddeld zeer veel hoger was dan die van normalen (resp. 2,90 gr/dag en 5,09 gr/dag; met andere woorden ruim  $1\frac{1}{2}$  maal zoveel).

Bij hypergeometrische analyse van de data bleken deze verschillen statistisch significant. Het verschil van de verkregen uitkomsten van met name biologische halveringstijd en catabolic fractional rate ten opzichte van die in de literatuur kon worden verklaard door uit te gaan van een tri-exponentiële curve, waarbij een derde compartiment aan dit model werd toegevoegd, zijnde het ascitescompartiment. Bij vergelijking van de zo verkregen curve met de oorspronkelijke bi-exponentiële benadering bleek de eerste beter passend met de gevonden meetwaarden dan de laatste ( $\Sigma D_2$  tri-exponentieel is ongeveer  $1/7 \Sigma D_2$  bi-exponentieel).

De conclusie is dan ook dat bij levercirrhose de analyse met behulp van het tweecompartimentensysteem waarschijnlijk niet juist is, omdat de tri-exponentiële analyse exacter moet worden geacht.

#### *Patiënten met hyperfibrinogenemie*

Uit eerder onderzoek is bekend dat zowel de biologische halveringstijd van gemerkt fibrinogeen als de catabolic fractional rate onafhankelijk is van de fibrinogeenconcentraties in het plasma.

Onderzocht werden enkele aspecten van het fibrinogeenmetabolisme bij 10 patiënten, allen met een plasmafibrinogeenspiegel van ten minste 600 mg%. Ook bij dit onderzoek werd geen verschil gevonden in biologische halveringstijd en catabolic fractional rate ten opzichte van normalen. Ook het plasmafibrinogeenvolume is praktisch gelijk, hetgeen niet het geval is met de plasmafibrinogeenpool,

welke significant verschilt. Dit is begrijpelijk, daar de plasmafibrinogeenpool uit de fibrinogeenspiegel wordt berekend.

Belangrijker is, dat de uit deze pool berekende synthese hoger ligt dan bij normalen (ongeveer 8 gr per dag tegenover ongeveer 3 gr per dag). Ook hierbij blijkt dus dat bij verhoogde fibrinogeenspiegel en gelijke catabolic fractional rate er in absolute zin een verhoogde afbraak plaatsvindt, die in de steady state in evenwicht is met een verhoogde synthese. Evenals bij levercirrhose (waar een verhoogde plasmafibrinogeenpool door een verhoogde synthese ten opzichte van normalen dient te worden gehandhaafd) bestaat er bij hyperfibrinogenemie ter handhaving van een vergrote plasmafibrinogeenpool in de steady state een in absolute zin verhoogde afbraak, welke door verhoogde synthese in evenwicht wordt gehouden.

#### ONDERZOEK BETREFFENDE LATENTE DIABETES BIJ VROUWEN

Het onderzoek werd in de jaren 1970/1972 verricht door mevrouw Dr. J. Terpstra met medewerking van de heren J. K. Radder en R. E. Nikkels. Een samenvatting van het onderzoek volgt hieronder.

Naar aanleiding van literatuurgegevens van Luft en Siperstein, die reeds, voordat afwijkingen in de glucosetolerantie konden worden aangetoond, een verminderde insulinesecretie en een verdikking van de capillaire basaalmembraan vonden in het beginstadium van diabetes mellitus, werd onderzoek verricht bij vrouwen met latente diabetes mellitus, dat wil zeggen met een gestoorde glucosetolerantie in de zwangerschap en een normale orale glucosetolerantietest (GTT) buiten de zwangerschap.

Getracht werd na te gaan of bij deze vrouwen buiten de graviditeit afwijkingen konden worden gevonden in de glucose- en insulinespiegels tijdens diverse belastingsproeven (orale GTT, intraveneuze GTT, glucose-infusietest volgens Luft en intraveneuze tolbutamidetest) enerzijds en in de vasculaire status (elektronenmicroscopisch onderzoek van spiercapillairen en fluoresceïne-angiografie van de fundus oculi) anderzijds. De gegevens werden vergeleken met die van een controlegroep, bestaande uit vrijwillig(st)ers met een normale cortison-GTT en een negatieve familie-anamnese wat diabetes mellitus betreft.

De volgende resultaten werden verkregen:

Na orale glucosebelasting werden bij de latente diabeticae hogere bloedsuikerwaarden, hoewel nog binnen de gestelde norm vallend, verkregen dan bij de normale personen; hierbij werden evenredig hogere insulineaarden gevonden.



Bij de intraveneuze GTR is de verdwijningssnelheid van glucose (uitgedrukt als K-waarde) significant lager bij de latente diabeticae dan bij de controlegroep. In alle gevallen lag de K-waarde echter in het als normaal beschouwde gebied.

Zowel na intraveneuze belasting met glucose als na tolbutamidoediening werd bij beide groepen een snelle afgifte van insuline gezien.

Tijdens de glucose-infusietest, waarbij gedurende een uur een constante hoge bloedsuikerspiegel werd nagestreefd, werden twee toppen in de insuline'secretie' waargenomen: een initiële piek na 2 tot 6 minuten en een tweede top na 45 tot 90 minuten.

Significante verschillen tussen beide groepen konden niet worden aangetoond, maar er lijkt een tendens te bestaan tot wat lagere insulinespiegels bij bloedsuikerwaarden boven  $\pm 300$  mg% bij de latente diabeticae vergeleken met de controlegroep.

Bij de latente diabeticae dalen de bloedsuikerspiegels bij de intraveneuze GTR beneden de uitgangswaarde. Ook tijdens de intraveneuze tolbutamidoediening blijven zij langer op een laag niveau bij deze groep vergeleken met de controlegroep. Dit zou kunnen wijzen op een stoornis in de homeostase bij latente diabeticae.

Voor het vaatonderzoek werd een biopsie genomen uit de musculus quadriceps femoris, waarin een aantal capillairen werd bekeken. De dikte van de basaal-membraan werd gemeten naar analogie van de methode van Siperstein. Er werden geen duidelijke verschillen aangetoond tussen normale proefpersonen en latente diabeticae.

Het onderzoek werd daarom uitgebreid met een groep personen met potentiële diabetes (i.c. personen met een normale GTR waarvan beide ouders diabetes hebben), een groep jeugdige personen met pas ontdekte diabetes en een groep jeugdige personen met 2-16 jaar bestaande diabetes.

Tussen de groep met potentiële diabetes en de controlegroep bestaat geen verschil in dikte van de basaal-membraan. Er is een tendens tot verdikking van de basaal-membraan in de groep met latente diabetes, zich voortzettend in de groep met pas ontdekte diabetes. Bij de groep met langdurig bestaande diabetes is de basaal-membraan significant verdikt. Bij deze laatste groep werd geen verband gevonden tussen de duur van de diabetes en de dikte van de basaal-membraan.

Naast het elektronenmicroscopisch onderzoek werd bovendien het vaatbed van de retina onderzocht met behulp van fluoresceïne-angiografie. Bij circa 120 patiënten van de polikliniek met latente diabetes werden in ongeveer 20% van de gevallen vaatafwijkingen in de retina gevonden, bestaande uit een of enkele micro-aneurysmata, een enkele maal afsluitingen van capillairen of een te duidelijke afbeelding van het vaatbed rondom de macula.

In de groep met potentiële diabetes komen ook reeds enkele personen voor met mogelijk tekenen van een beginnende diabetische retinopathie.

Bij de controlepersonen werden geen afwijkingen gevonden.

De voorlopige conclusie uit dit onderzoek is, dat in vroege stadia van diabetes mellitus, waarbij met de gebruikelijke wijze van onderzoek (GRR) nog geen afwijking wordt gevonden, toch reeds een tendens bestaat tot veranderingen in de koolhydraatstofwisseling en de vasculaire toestand.

#### WIJZIGINGEN IN DE POROSITEIT VAN DE HUID ONDER INVLOED VAN KLIMATOLOGISCHE VERANDERINGEN EN OUDER WORDEN

Ten einde wijzigingen in de porositeit van de huid onder invloed van klimaat, leeftijd, geslacht en genetische dispositie en/of door externe inwerking in een numerieke waarde te kunnen uitdrukken, is in de afgelopen drie jaar een aantal meetmethoden en apparaten ontwikkeld, waarmee men de mate van porositeit van de huid in cijfers kan vastleggen. Het desbetreffende onderzoek werd verricht door Drs. F. A. J. Thiele onder leiding van Prof. Dr. J. W. H. Mali.

De porositeit is één van de belangrijkste fysische eigenschappen van de huid, omdat zij bepaalt in hoeverre schadelijke omgevingsfactoren de huid kunnen beschadigen, waardoor ten slotte huidafwijkingen en met name eczemen kunnen ontstaan.

In de loop van het onderzoek is gebleken, dat het mogelijk is met een combinatie van de verschillende methoden een verandering van de porositeit van de huid aan te tonen, lang voordat deze zich klinisch in de vorm van roodheid, schilfering of eczematouse huidafwijkingen manifesteert.

Hierdoor is het dus mogelijk te voorkomen dat arbeiders een bepaalde taak wordt opgedragen die aanleiding tot eczeem zou geven omdat de porositeit van hun huid zo groot is. Anderzijds kan nu de rol van verschillende schadelijke invloeden, die elkaar summeren of elkaar opheffen, worden nagegaan.

Dit bleek vooral belangrijk voor de grote groep van patiënten die lijden aan een chronisch eczeem van de handen, waarvoor tot op heden geen afdoende verklaring is gevonden (ongeveer de helft van alle handeczemen). Voortdurende sub-klinische beschadigingen, resulterend in veranderingen van de porositeit van de huid, blijken een belangrijke factor bij hun ontstaan te vormen. De porositeit wordt enerzijds bepaald door aan het organisme inherente factoren (genetisch bepaald, hormonaal, regulatorisch), anderzijds wordt zij door de omgeving beïnvloed.

Bij deze laatste factor speelt de relatieve vochtigheid van de lucht een grote rol. De invloed van deze factor werd door Spruit en Malten bestudeerd.

Omdat de ontwikkeling van de verschillende meetmethoden langer heeft geduurd dan werd verwacht, kon met het tweede deel van het onderzoek, met name de verandering van de porositeit in verband met de leeftijd, eerst enkele maanden geleden worden begonnen.

De meetapparaten zijn naar de kliniek overgebracht en worden daar nu voor een systematisch onderzoek naar de porositeit van de huid bij normale personen en patiënten met huidafwijkingen ingezet. Verwacht wordt binnen enkele maanden voldoende gegevens te hebben voor statistische verwerking. De spreiding van de normale waarden blijkt namelijk minder groot te zijn dan aanvankelijk werd gevreesd.

Het ligt in de bedoeling dit deel van het werk in een dissertatie van de heer Thiele te kunnen vastleggen. Inmiddels zijn reeds verschillende publikaties over het onderzoek verschenen en er zullen nog enkele volgen.

#### ONDERZOEK NAAR ENKELE PSYCHOLOGISCHE ASPECTEN VAN DE DIENSTWEIGERAARS

Het onderzoek werd in de maanden augustus t/m oktober 1971 verricht door de arts M. Kabela onder supervisie van Prof. Dr. N. Speijer, hoogleraar in de Sociale Psychiatrie in Leiden. Ook andere vakspecialisten hebben hun medewerking aan de voorbereiding van het onderzoek en aan de verwerking van de gegevens verleend.

De bedoeling van dit onderzoek was gegevens te verkrijgen over de volgende aspecten:

- De relatie en de houding van de ouders van de gewetensbezwaarden tot de militaire dienst en het dienstweigeren.
- De aard van de gewetensbezwaren van de proefpersonen zelf.
- Enkele essentiële voorwaarden voor de vorming van een gezonde persoonlijkheid:
  - het ouderlijk milieu van de gewetensbezwaarden,
  - de emotionele en pedagogische relatie van hun ouders tot hen, in hun jeugd,
  - de identificatie van de gewetensbezwaarden met hun vader en moeder.
- Het ideaalbeeld van de gewetensbezwaarden, dat zij van zichzelf hebben.
- Het scoren van de gewetensbezwaarden op de neuroticismeschaal van de Amsterdamse Biografische Vragenlijst.
- Zijn zij meer nonconformistisch of juist autoritair geaard?

Het lag in de bedoeling een groep van 100 dienstplichtigen, die kort geleden beroep hebben gedaan op de Wet Gewetensbezwaren en die dus pas met de

procedure voor erkenning van hun bezwaren zijn begonnen, te onderzoeken en deze dan met twee groepen soldaten te vergelijken. Namelijk met 100 gewone dienstplichtigen, die sinds kort de militaire dienst vervullen en 100 technisch-specialisten.

Het onderzoek van de militairen bleek achteraf helaas niet te realiseren, omdat van het Ministerie van Defensie geen toestemming is ontvangen een vergelijkbare groep militairen te onderzoeken. Er zijn dus slechts testgegevens van de gewetensbezwaarden beschikbaar.

Eind 1971 werd er bij 176 *dienstplichtigen*, die dat jaar beroep hebben gedaan op de Wet Gewetensbezwaren Militaire Dienst, op vrijwillige basis een psychologisch onderzoek verricht. Voor het onderzoek werd van tevoren geen representatieve groep gewetensbezwaarden geselecteerd. Bij vergelijkingen achteraf bleek dat de geselecteerde groep gewetensbezwaarden vrij goed overeenkomt met de kenmerken van het landelijk totaal van gewetensbezwaarden.

Samenvattend leiden de resultaten van het onderzoek tot de volgende conclusies:

De ouders van de gewetensbezwaarden staan positief tegenover het besluit van de gewetensbezwaarden de militaire dienst te weigeren.

De voornaamste redenen waarom de onderzochte groep gewetensbezwaarden weigerde de militaire dienst te vervullen waren in volgorde van opgave:

1. algemeen zedelijke motieven,
2. godsdienstige motieven,
3. politieke motieven.

Volgens dit onderzoek lijkt het dat de psycho-sexuele ontwikkeling van de gewetensbezwaarden normaal is verlopen. Homosexualiteit komt bij hen niet vaker voor dan bijvoorbeeld bij studenten. Volgens de gewetensbezwaarden was de gezinssfeer bij hen thuis in hun jeugd gunstig en ook de relatie tot hun ouders werd door de gewetensbezwaarden positief beoordeeld.

Eveneens beoordeelden de gewetensbezwaarden hun ik-ideaal (zoals ik in werkelijkheid ben), zowel als hun vader zeer positief. De identificatie met hun vader lijkt goed te zijn.

Op de ABV-test (test volgens de Amsterdamse Biografische Vragenlijst) scoorden de gewetensbezwaarden hoog op de N-schaal (neurotische labiliteit voor zover gemanifesteerd in de uiting van psychoneurotische klachten) en op de NS-schaal (neurotische labiliteit voor zover gemanifesteerd in de uiting van functioneel lichamelijke klachten).

Ook de CSR-76 test (Conceptual System Test) gaf interessante resultaten te zien: slechts 5% van de onderzochte gewetensbezwaarden scoorden dominant op systeem I, wat betekent dat zij weinig in traditionele zin autoritair zouden zijn. Zij verzetten zich niet sterker tegen een autoriteit dan proefpersonen van een

representatieve steekproef van de mannelijke bevolking. Zij zijn voorts sterk afhankelijk van interpersoonlijke sympathie en in het algemeen kunnen zij zelfstandig beslissen wat goed en slecht voor hen is.

## CIRCULATORIE BELASTING BIJ VERPLEEG- EN REACTIVERINGS- HANDELINGEN

### INLEIDING

Als resultaat van een onderzoek, verricht in de jaren 1969/1972 door een Werkgroep in het Algemeen Ziekenhuis 'Zonnestraal' te Hilversum, kan het volgende, kort samengevat, worden vermeld.

Met de in de laatste decennia toenemende vergrijzing van onze bevolking is het belang van de behandeling van ouderdomsziekten toegenomen. Het inzicht brak baan, dat hierbij van den beginne af voorop moet staan het zover mogelijk terugdringen van een gehele of gedeeltelijke invaliditeit.

Kenmerkend voor deze nieuwe opvattingen is de reacterende behandeling van patiënten getroffen door een cerebraal vaataccident (c.v.a.) respectievelijk hartinfarct. Deze behandeling belast het circuloire apparaat. Uitingen hiervan zijn hartfrequentie en tensiestijging.

Ter voorkoming van verdere schade aan het reeds gelaedeerde systeem is een zorgvuldige dosering van de uitwendige belasting door verpleeghandelingen en reacterende oefeningen noodzakelijk.

Voor een dergelijke dosering is inzicht in de circuloire belasting, die door deze belasting wordt veroorzaakt, vereist.

Het onderzoek heeft tot doel de verschillende verpleegkundige handelingen en oefeningen in te delen naar de mate van de circuloire belasting, waarvoor de hartfrequentie wordt gehanteerd (deel I).

Tevens werd in het kader van de begeleiding van patiënten met een c.v.a. (hemiplegiepatiënten) een gestandaardiseerde belastingstest ontwikkeld (deel II).

### I. ONDERZOEK VERPLEEGHANDELINGEN EN REACTIVERING

Bij 24 c.v.a.-patiënten van 65 jaar en ouder en bij 24 patiënten, die een hartinfarct hadden doorgemaakt met leeftijden wisselend van 39-84 jaar, werden de polsfrequentie en het electrocardiogram gedurende 2½ uur continu telemetrisch geregistreerd op de ochtend van twee opeenvolgende dagen. In deze tijd passeerden de patiënten alle normale verpleeghandelingen, gevolgd door een standaard oefenprogramma in de oefenzaal om te eindigen met lopen en traplopen.

Op de ene dag verrichtte de patiënt alle verpleeghandelingen als wassen, kleden, ontbijt en stoelgang zelf, op de andere dag werd hij/zij verpleegd door een verpleegkundige.

Aan de hand van de verkregen meetresultaten werd een scala van de in zwaarte opklimmende verpleeg- en reactiveringshandelingen opgesteld.

De consequenties van de verkregen meetuitkomsten voor het klinisch handelen zijn als volgt samen te vatten:

Gerangschikt naar geleidelijk toenemende belasting werd als resultaat voor de *c.v.a.-patiënten* de volgende reeks gevonden: passieve verpleeghandelingen, actieve verpleeghandelingen, oefenhandelingen in de oefenzaal. Deze volgorde komt overeen met de volgorde, waarin zij in het algemeen aan de patiënten worden gepresenteerd.

Voor de *hartinfarctpatiënten* bleek de belasting van actief wassen, kleden en toiletgebruik relatief groot, namelijk groter dan die van lichte oefeningen op de roeibank, weerstandsbank en op het rad. Het lijkt dan ook zinvol deze oefeningen bij hartinfarctpatiënten aan wassen, kleden en toiletgebruik *vooraf* te laten gaan.

## II. ONTWIKKELING VAN EEN GESTANDAARDISEERDE CIRCULATOIRE BELASTINGSTEST

Ten behoeve van het onderzoek naar de individuele belastbaarheid van te reactiveren bejaarde patiënten werd, na een aantal oriënterende onderzoeken voor twee onderscheiden belastingstypen, een gestandaardiseerde proefopzet ontwikkeld:

- a. een ergometerfietsproef (zittend), waarbij met één been, het gezonde, getrapt werd en het paretische been in een vaste stand gefixeerd werd;
- b. een zwengelproef, waarbij met één arm, de gezonde, een zwengel rondgedraaid werd.

De belasting werd trapsgewijs opgevoerd volgens het volgende schema: 3 minuten rust in zittende houding, vervolgens per 2 minuten stijgende belasting opklimmend met 10 Watt bij de fiets- en met 5 Watt bij de zwengelproef. Na het staken van de belasting herstelfase in rust gedurende 7 minuten. Als streeftempo werd in verband met de leeftijd van patiënt een toerental van 30 aangehouden.

Tijdens de belasting werden polsfrequentie en elektrocardiogram continu geregistreerd. Periodiek werd de tensie gemeten.

Op grond van de resultaten werd aan de hand van de algemeen geldende criteria voor statische respectievelijk dynamische belasting de aard van de belasting bestudeerd.

## Samenwerking met zelfstandige instellingen

### ALGEMENE NEDERLANDSE VERENIGING TER VOORKOMING VAN BLINDHEID

Over de onderzoeken, welke worden verricht in het kader van de samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid kan het volgende worden vermeld:

De eerste fase van het onderzoek naar de *blindheidsoorzaken* van de 1300 kinderen, aanwezig in de voor hen bestemde scholen en instituten in Nederland, met inbegrip van de dubbelgehandicapten (mentaal en visueel gestoorden) kon in 1972 worden afgesloten.

Van de door de werkgroep der Internationale Vereniging ter Voorkoming van Blindheid opgestelde vragenlijst werden de van de oogartsen der instituten en scholen verkregen antwoorden in een daarvoor ontworpen codering vertaald, waarna overname van de  $1300 \times 72$  cijfers op codedocumenten volgde.

Een en ander geschiedde centraal door Mevrouw Dr. J. Schappert-Kimmijser, die evenals vorige jaren de leiding van het onderzoek had. Het wachten is nu op het overnemen der cijfers op ponskaarten, in de hoop dat met behulp van de computer daarna antwoord zal kunnen worden gegeven op een aantal nog gerezen vragen.

Reeds nu is gebleken, dat naast de erfelijkheid andere pre- en perinatale factoren een belangrijke rol spelen bij het optreden van bepaalde congenitale oogafwijkingen. Het onderzoek zal zich dan ook vooral op dit punt moeten toespitsen.

Het laat zich aanzien, dat reeds in 1973 een rapport over het Nederlandse materiaal zal kunnen worden uitgebracht. Hoewel ook in 1972 contacten met de internationale werkgroep werden onderhouden, vorderden de werkzaamheden van deze commissie ten gevolge van gebrek aan tijd en mankracht van de meeste deelnemers helaas veel langzamer.

Aan de in 1971 verzamelde gevallen van de *ziekte van Spielmeyer-Vogt* werden in 1972 nog enige toegevoegd. De genealogische bewerking werd voortgezet; verband tussen families kon in enkele gevallen reeds worden aangetoond.

Het onderzoek naar het *pigment-glaucoma* werd in 1972 gecontinueerd, waarbij de verpleegkundige medewerkster een aandeel had in het opsporen van familieleden van patiënten ten behoeve van het onderzoek.

Uit de Afdeling voor Medische Mycologie van het Centraalbureau voor Schimmelcultures wordt het volgende gemeld:

De cursus Medische Mycologie, die van 7-30 maart in het Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) werd gehouden, werd door 8 artsen en analisten bijgewoond. Hij heeft ten doel bij artsen belangstelling te wekken voor mycologische problemen, en laboratoria en ziekenhuizen in de gelegenheid te stellen hun personeel een mycologische scholing te laten opdoen.

Het feit dat voor deze cursus geput kan worden uit de grote collectie pathogene zowel als saprofietische schimmels en actinomyceten van het CBS is van uitermate groot belang. Aan deze collectie, waarvan het onderhoud een voortdurende zorg vereist, werden dit jaar 13 nieuwe schimmelstammen en 179 typecultures van actinomyceten toegevoegd.

Zowel uit binnen- als buitenland werd een intensief gebruik gemaakt van de mogelijkheid van dienstverlening die de medisch-mycologische afdeling als referentie-laboratorium biedt. Zo werden in totaal 363 inzendingen voor onderzoek ontvangen, waaronder 637 cultures. Het aantal cultures, dat tot op de soort werd gedetermineerd bedroeg 607. Van 229 isolaties werd alleen het geslacht bepaald.

Voor een chemische industrie werden 6 foto's en 6 tekeningen van huidschimmels gemaakt ter illustratie van een brochure en voor Prof. Dr. D. A. A. Mossel te Utrecht zo tekeningen van toxische fungi voor zijn boek over schimmels in voedingsmiddelen.

Twee artikelen werden ter publikatie aangeboden. Eén artikel, geschreven in samenwerking met Dr. J. J. Laarman te Leiden, beschrijft een eerste geval van Lobomycose bij een exemplaar van een in Suriname gevangen dolfijn (*Sotalia guianensis*). Voor het verdere onderzoek naar de epidemiologie van deze zeer interessante, zeldzame, voornamelijk bij de mens voorkomende cutane mycose is dit geval van grote betekenis.

Het andere artikel, geschreven in samenwerking met Mw. C. R. Josephus Jitta te Amsterdam, behandelt een in Nederland waargenomen epizoötie bij paarden, die veroorzaakt werd door *Trichophyton equinum* var. *equinum*. Gezien de toenemende hippische belangstelling onder de bevolking en de daarmee samenhangende grotere infectiekansen, wordt gewezen op de noodzaak van mycologisch onderzoek bij voorkomende gevallen van huidmycosen bij paarden en pony's.

De bestudering van een blauw pigment producerende schimmel, die enige malen van de haren en huid van mensen werd gekweekt, werd voortgezet.



Het ligt in de bedoeling deze schimmel te beschrijven als een nieuwe soort in een nieuw geslacht van de familie der Moniliaceae.

Ten einde de diagnostiek van materiaal dat op Cryptococcose moet worden onderzocht te verbeteren, werd in navolging van Bartsch en Staib (Die Naturwissenschaften 12 (1965) 16, p. 477), een extract gemaakt van *Taraxacum officinale* en *Hypochaeris radicata*. *Cryptococcus neoformans* kolonies, die op voedingsbodems groeien, waaraan dit extract is toegevoegd, kleuren zich selectief bruin in tegenstelling tot bijvoorbeeld *Candida*, *Torulopsis* en andere gisten.

In de loop van 1972 werden in Z. en O. Flevoland 90 grondmonsters verzameld, waaruit vooral veel *Aspergillus fumigatus* werd gekweekt. Van de keratolytische *Arthroderma uncinatum* (st. con. *Trichophyton ajelloi*) werden twee kolonies geïsoleerd. Wederom werden verscheidene stammen gekweekt van de thermotolerante *Streptomyces*, die de groei van *Trichophyton mentagrophytes* en *Trichophyton rubrum* remt. Pogingen om een werkzaam, celvrij extract te verkrijgen hebben tot nu toe steeds gefaald. Ten einde deze ontdekking niet voor Nederland verloren te laten gaan, werden de stammen voor verder onderzoek naar Gist & Brocades gezonden.

Uit het laatstgenoemde blijkt, dat uit een onderzoek naar de verspreiding van keratinofiele schimmels – dat alleen effect sorteert wanneer het over vele jaren wordt voortgezet – zeer belangrijke nevenaspecten naar voren komen, die ook van nut kunnen zijn in andere gebieden van de medische mycologie.

#### SAMENWERKING OP HET GEBIED VAN CARA BIJ KINDEREN

In 1972 – het laatste jaar van het onderzoek – vond het anamnestic onderzoek wederom plaats in de wijken Hoogvliet en IJsselmonde, en wel van 14 februari-10 maart 1972. Evenals in de twee voorgaande jaren werd het lichamelijk onderzoek gecombineerd met het instrumenteel onderzoek. Dit vond plaats in het gebouw van de G.G. en G.D. aan de Van Swietenlaan, van 17 april-26 mei 1972.

De van de oorspronkelijke groep in 1972 overgebleven 1036 kinderen werden opgeroepen. Hiervan werden volledig onderzocht (anamnese, lichamelijk en instrumenteel onderzoek) 913 kinderen. Dit is een percentage van 88. Van 71 kinderen werd alleen de anamnese verkregen.

Redenen om niet aan het instrumenteel onderzoek deel te nemen waren: werkkring van het kind, verhuizing, huiselijke moeilijkheden of weigering van het kind. Van 52 kinderen werd geen enkel gegeven verkregen, ook niet bij later huisbezoek voor een anamnese. Redenen: verhuizing, werkende moeders, en in enkele gevallen weigering. Voor zover kan worden nagegaan, was de gezondheidstoestand nooit een reden om niet deel te nemen.

Evenals in 1971 werd aan de kinderen een aantal vragen gesteld over roken en druggebruik. Dit gebeurde op formulieren, waarbij de naam niet behoefde te worden ingevuld. Wel werden school of beroep ingevuld; en ook de plaats waar het eerst gerookt was. Van 319 ondervraagde kinderen bleek 57% te roken. Het percentage dat drugs gebruikte was 4, tegen 1% in 1971.

Het onderzoek naar allergie werd bij kinderen alleen in het eerste jaar van het onderzoek uitgevoerd. De volgende jaren werd dit nagelaten, daar de kinderen deze test zeer onaangenaam vonden, zodat het gevaar bestond dat de opkomst er negatief door zou worden beïnvloed. Daar het toch belangrijk wordt geacht te weten of in de 5 jaren van het onderzoek verschuivingen in het allergiepatroon zijn opgetreden, is na afloop van het eigenlijke onderzoek aan alle kinderen een brief gezonden met het verzoek nog één keer voor een allergie-onderzoek te komen.

In december 1972 werden hiervoor 840 kinderen aangeschreven. Hiervan reageerden 530 positief. Dit onderzoek zal plaatsvinden in februari en maart 1973.

#### SAMENWERKING MET FUNGO

Sedert 1969 bestaat een samenwerkingsverband tussen de Gezondheidsorganisatie TNO (GO) en de Stichting voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek (FUNGO) voor onderzoek op het gebied van weefsel- en orgaantransplantatie. Hiervoor is indertijd ingesteld de Commissie Transplantatie-onderzoek GO-TNO/FUNGO. De hieronder vallende onderzoekingen, welke door derden worden verricht, worden door de GO en de FUNGO gemeenschappelijk gesubsidieerd.

Aangezien wederzijds de behoefte wordt gevoeld deze samenwerking ook tot andere onderzoekgebieden uit te strekken (gedacht wordt onder meer aan een deel van de immunologie), vond een aantal bijeenkomsten plaats met het doel de mogelijkheden van het stimuleren van gemeenschappelijke projecten na te gaan en hierbij tevens te overwegen in hoeverre gezamenlijke financiering hiervan mogelijk zal zijn, eventueel met additionele financiering door derden.

Aan de bijeenkomsten werd deelgenomen van de zijde van de FUNGO door Prof. Dr. D. de Wied, Prof. Dr. C. Haanen, Prof. Dr. J. J. van Rood en Drs. H. G. van Brummen; van de zijde van de GO door Dr. P. S. Blom, Dr. J. Meijer, Dr. M. A. Bleiker en Mw. M. W. H. Slag.

Aan de hand van een opgestelde inventarisatie van de onderzoekgebieden, welke reeds door beide instellingen worden bestreken, is deze 'Contactcommissie GO-TNO/FUNGO' begonnen met het maken van een keuze van eventueel te entameren onderzoekingen. Wanneer de keuze van het gezamenlijke werkterrein zal zijn gemaakt, zal vervolgens van gedachten worden gewisseld hoe de samenwerking zou kunnen worden geëffectueerd.

## DIENSTEN

### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

Over het geheel genomen verliep de afzet van dieren gunstig. Weliswaar bleven de afzet-cijfers van ratten en konijnen iets beneden de verwachting maar de afwijkingen zijn zo gering, dat ze geacht kunnen worden te vallen binnen de gebruikelijke marge van onzekerheid bij de afzet-prognose. De verkoop van honden en hamsters was echter respectievelijk 50% en 80% beter dan was voorzien.

Hierdoor, maar ook door een zeer zorgvuldig beheer en een verdere opvoering van de doelmatigheid van de arbeid, is het jaarresultaat betrekkelijk gunstig.

Veel aandacht werd besteed aan het actueel houden van het dierenassortiment. Op verzoek en soms ook door bemiddeling van gebruikers werd een aantal nieuwe aanwinsten verkregen. Zo werd dit jaar een fokkern van New Zealand White konijnen aangeschaft, welke bestemd is voor de levering van konijnen voor teratologisch onderzoek.

Voorts werden de muizen-inteeltstammen DBA/2, C 57 BL/6, Balb/c en het model 'nude' in het assortiment opgenomen. Dit laatste is behalve door haarloosheid vooral interessant door het ontbreken van de thymus. Eveneens werd een rat met erfelijk bepaalde hoge bloeddruk verkregen.

Iedere twee maanden wordt een 'huisorgaan' aan de afnemers en andere geïnteresseerden toegezonden, waarin het aantal verkrijgbare dieren uit de groep inteeltstammen en modellen, die voor bruikbaarheidsonderzoek ter beschikking staan, wordt geannonceerd.

Van de in eigen beheer ontwikkelde inteeltstammen worden gratis proefmonsters ter beschikking gesteld op voorwaarde, dat men later schriftelijk rapporteert over zijn bevindingen met deze stammen. In dit verband is een vergelijkend onderzoek naar de immune response bij muizen vermeldenswaard. Een stam onderscheidde zich door een afwijkende reactie.

Het bedrijf werd in het voorjaar geconfronteerd met een milde wormbesmetting (*Oxyuris*) bij de muizen. Dit maakte een algehele herbevolking van de paviljoens noodzakelijk. Deze ongewenste gebeurtenis vestigde de aandacht op de vraag of er wel een optimaal gebruik wordt gemaakt van de onderverdeling in kleine gespreide fok-eenheden. Verbeteringen zijn in overweging en zullen worden uitgewerkt.

Mucoïde enteritis bij konijnen vormde nog steeds een ernstig probleem. De sterfte bleek minder te worden door tijdens de kritische periode tetracyclines toe te dienen. Deze therapie is waarschijnlijk niet geschikt voor integrale toepassing, daar het toedienen van antibiotica kan interfereren met de experimenten, die de gebruikers uitvoeren. De mogelijkheid tot selectieve toepassing alsook de toepassingstechnieken zijn nog in onderzoek.

De hamsterskolonie is van een geïmproviseerd dierenverblijf overgebracht naar een goed ingericht fokpaviljoen. Dit had tot gevolg, dat de fertiliteit sterk verbeterde en een vroeger voorkomende seizoensfluctuatie in de fokresultaten nivelleerde tot een nagenoeg constant hoog niveau.

De handelbaarheid van volwassen Beagles liet bij sommige afnemers te wensen over. Een in de eigen fokkolonie ingesteld onderzoek naar het gedrag ten opzichte van de mens leverde aanwijzingen voor de veronderstelling, dat een te gering contact met de verzorgers tijdens de opfokperiode de hoofdoorzaak zou zijn. Een gewenningsprogramma voor pups is in ontwikkeling. De resultaten zijn tot op heden gunstig. Door gegevens te verzamelen volgens een gestandaardiseerde methode kunnen bovendien de van nature vreesachtige dieren worden opgespoord en als toekomstig fokdier worden uitgesloten.

Bij de ratten kwam vanaf het begin van het verslagjaar een kleine afwijking in de longen voor, die aanvankelijk aan aspiratie werd toegeschreven. In de loop van het jaar nam de ernst van de afwijking toe. Bij een uitgebreid onderzoek, dat in december 1972 werd ingesteld, werden ernstige afwijkingen, waarvan de oorzaak niet bekend is, geconstateerd.

De opbouw van een ziektevrrije kattenkolonie verliep ongekend gunstig. In één jaar zijn uit drie vrouwelijke dieren acht worpen geboren. Er zijn thans één-entwintig vrouwelijke dieren. Wanneer er in dit tempo verder kan worden gefokt, kan al in de tweede helft van 1973 tot een bescheiden leverantie van SPF-katten worden overgegaan.

Veel aandacht werd besteed aan de vergroting van monsternamen voor bacteriologische en pathologische kwaliteitscontrole van ziektevrrije ratten en muizen, zonder dat dit extra werk vergt. In dit verband zijn 'pooling'-methoden de aangewezen wegen.

De ontwikkeling van een methode voor serologische diagnostiek door middel van immunofluorescentie is een eindweegs gevorderd en zal in het komende jaar voor toepassing gereed zijn.

Het onderzoek naar de bloeddruk bij de verschillende muize-stammen en het verband met orgaan-afwijkingen vordert goed. Een publikatie over de methodiek is persklaar. Het laat zich aanzien, dat het onderzoek in 1975 kan worden afgesloten.

Het inventariserend onderzoek in de Experimentele Biologische Afdeling werd

helaas door de reeds vermelde worminfectie doorkruist. Hierdoor kon met het onderzoek, dat een lange looptijd heeft, nog niet worden begonnen.

## RADIOLOGISCHE DIENST TNO

### ALGEMEEN

In verband met het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd heeft Prof. Dr. J.J. Went de wens te kennen gegeven zijn functie van hoofd van de Radiologische Dienst TNO per 1 januari 1973 neer te leggen. Op deze plaats betuigt de Gezondheidsorganisatie TNO haar erkentelijkheid voor de wijze waarop Prof. Went een lange reeks van jaren de werkzaamheden van de Radiologische Dienst heeft begeleid. Zijn deskundigheid op velerlei gebied en zijn grote belangstelling voor zowel de radiologische veiligheid als de nucleaire geneeskunde zijn van grote invloed geweest op de ontwikkeling van het laboratorium.

### STRALINGSDOSIMETRIE

De automatische verwerking van de rond 250.000 dosisgegevens per jaar - waarvoor de apparatuur op 1 januari van het verslagjaar door de Dienst voor periodieke dosiscontrole ten behoeve van radiologische werkers in gebruik is genomen - blijkt geheel aan de verwachtingen te voldoen. De aanzienlijk geringere kans op vergissingen bij het prepareren van de dosismeldingen, de belangrijke tijdsbesparing daarbij en de betere presentatie wegen ruimschoots op tegen het bij het inschakelen van computers onvermijdelijke verlies aan soepelheid van de procedure. Het registreren van de personen-doses op naam in plaats van op dosimeternummer, zoals nu gebruikelijk, is de zeer wenselijke doch omvangrijke en kostbare volgende stap. Toch is het vastleggen van de gegevens der protectie-dosimetrie op deze wijze van wezenlijk belang voor de stralingsbescherming, in het bijzonder voor die radiologische arbeiders die van werkgever veranderen of worden 'uitgeleend' aan andere instellingen (zoals kernenergie-centrales). Van deze personen immers raken de dosisgegevens volgens het huidige systeem versnipperd en zijn niet dan met grote moeite bijeen te brengen. Het realiseren van een dergelijk centraal verwerkingsorgaan zal daarenboven als uitgangspunt kunnen dienen voor de registratie van doses ioniserende stralen, door individuele leden van de bevolking ontvangen ten gevolge van medisch-diagnostische röntgenonderzoeken. De resultaten van, ook in Nederland uitgevoerde, dosismetingen in ziekenhuizen wijzen uit dat hier een nog te weinig ontgonnen maar belangrijk terrein openligt.

Het totale aantal bij de filmbadgedienst aangesloten radiologische werkers (waarbij ook die buiten Nederland) is gestegen tot 9490.

De ontwikkeling van het automatisch evaluatie-instrument voor thermoluminescentie dosimeters (TLD's) heeft zeer veel inspanning gevraagd, doch het hoofddoel lijkt bereikt: gevoeligheid, reproduceerbaarheid, snelheid en universaliteit van het experimentele prototype voldoen aan de verwachtingen. In samenwerking met Instrumentum TNO en andere TNO-instituten is een tweede, commercieel, prototype in voorbereiding. Naar het ter beschikking komen van het definitieve instrument wordt reeds nu door diverse belangstellenden uitgekeken. In de nu aangebroken fase zullen een vinger- en handdosimeter en een universele personen-dosimeter, alle gebaseerd op de thermoluminescentiemethode, worden ontworpen en ontwikkeld. Het gehele TLD-systeem zal, in combinatie met het uitleesinstrument, geheel automatisch kunnen werken, waarbij gebruik kan worden gemaakt van de computer-faciliteiten die inmiddels voor de filmbadgedienst zijn ingeschakeld.

Dit toekomstige dosimetriesysteem zal, naar verwacht wordt, van groot nut zijn, ook voor de dosimetrie in de röntgendiagnostiek en het omgevingsonderzoek op grote schaal, terwijl ook de toepassing ten behoeve van een meer frequente controle op de output van röntgentherapietoestellen in het verschiet ligt.

De Radiologische Dienst TNO verleent haar medewerking aan de voorbereiding van de toepassing der thermoluminescentie ten behoeve van de periodieke personen-dosiscontrole in Euratom-verband.

#### WHOLE-BODY COUNTER

Het totaal aantal contaminatiemetingen (231) heeft een niet onaanzienlijke stijging te zien gegeven. Het zijn vooral de extra en intensieve reparatiewerkzaamheden aan de reactor van de kernenergiecentrale te Dodewaard geweest en de controle-metingen van het personeel van de – nog niet in bedrijf zijnde – kernenergiecentrale te Borssele, die tot de verhoging van het aantal verzoeken om besmettings-onderzoeken hebben geleid. Bij de gevonden contaminaties was er géén die het maximaal toelaatbare niveau benaderde, laat staan overschreed.

Het ijzerresorptie-onderzoek in samenwerking met het Academisch Ziekenhuis te Utrecht is afgesloten en beschreven in een dissertatie: 'Absorptiepatroon van hemoglobine-ijzer bij de mens', waarop de heer K. S. Liem in februari 1973 in Utrecht is gepromoveerd. Het onderzoek naar de relatie tussen de opname van ijzer in het lichaam en de voedingsgewoonten in Nederland, dat werd uitgevoerd in samenwerking met de Landbouw Hogeschool te Wageningen is eveneens afgesloten. De resultaten van de hiervoor verrichte proefdierenexperimenten zijn verwerkt in het proefschrift van Dr. Ir. A.B. Cramwinckel: 'Onderzoek naar bestanddelen van de voeding die een remmende invloed op de ijzerretentie hebben'.

In samenwerking met het Instituut voor Sociale Geneeskunde der Rijks-

universiteit te Utrecht is, in het kader van het 'Overvecht-onderzoek' – waarbij getracht wordt verband te leggen tussen het vóórkomen van mammacarcinoom en de lichaamssamenstelling en steroid excretie – van een 60-tal vrouwen tussen 40 en 60 jaar de 'lean-body mass' bepaald door  $^{40}\text{K}$  meting. De uitkomsten zullen worden vergeleken met de densitometrische bepalingen, uitgevoerd door het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO, met de verwachting dat het inzicht in beide meetmethoden erdoor kan worden verdiept.

Vorbereidingen worden getroffen voor een onderzoek naar de lichaamssamenstelling van 4- tot 6-jarige kinderen als onderdeel van een programma van de Katholieke Universiteit te Nijmegen, terwijl ook nog het lichaamskalium zal worden gemeten van een groep 40-jarige mannen in het kader van een screeningsprogramma van het Algemeen Ziekenfonds te Arnhem.

Verheugend is de oprichting van een werkgroep body-composition waardoor het contact met deskundigen van andere disciplines zal kunnen worden geïntensiveerd.

Door gebrek aan mankracht en omdat aan andere onderzoeken in het laboratorium een hogere prioriteit moest worden toegekend, moesten de theoretische calibratieberekeningen van de body counter worden opgeschort. De uitvoering van een Euratom-vergelijgingsprogramma moest daarom opnieuw worden uitgesteld.

#### MEDISCH SPEURWERK

De in 1972 door Instrumentum TNO gebouwde scanner werd in het begin van het verslagjaar geïnstalleerd en in bedrijf gesteld. Op grond van de opgedane ervaringen werd besloten bij volgende exemplaren enkele wijzigingen aan te brengen, ten einde de bediening nog verder te vereenvoudigen. De voornaamste daarvan zijn een iets grotere scanbreedte (tot 40 cm maximaal) en een elektrische aandrijving voor de instelling van de hoogte van de detector boven de tafel.

Inmiddels wordt door Instrumentum TNO reeds een tweede exemplaar gebouwd ten behoeve van het Gemeenteziekenhuis te Arnhem.

De scanner zal nog aan aantrekkelijkheid winnen, wanneer voorzieningen worden getroffen voor de automatische verwerking van de verkregen telresultaten tot een scanfiguur. Om deze reden werd aan de Technisch Fysische Dienst TNO-TH gevraagd om voor het tekenen van de scans, dat tot nu toe nog met de hand pleegt te geschieden, een computerprogramma te ontwikkelen. Met genoemde wijze van dataverwerking zullen de aan het tekenen met de hand inherente onnauwkeurigheden kunnen worden vermeden, terwijl ook het aanzien van de scans erop vooruit zal gaan.

Hoewel het programma reeds in mei gereedkwam, werd nog geen beslissing

genomen over de financiering van de noodzakelijke uitbreiding van de nu beschikbare computerconfiguratie. Mede als gevolg hiervan moesten verdere activiteiten om de scanner in productie te laten nemen – waarvoor automatische dataverwerking een *conditio sine qua non* is – worden opgeschort.

In het verslagjaar werden 1013 (1062 in 1972) onderzoeken verricht ten behoeve van ziekenhuizen.

## PRIMATENCENTRUM TNO

### ALGEMEEN

In 1972 werd de afsplitsing van het Primatencentrum (PC) ten opzichte van het Radiobiologisch Instituut (RBI) voltooid door een aantal administratieve mutaties. Een afzonderlijke Raad van Toezicht en Advies werd geïnstalleerd en op 1 oktober 1972 werd Dr. H. Balner tot directeur benoemd. Het met primatenwerk belaste personeel van het RBI werd bijna volledig aan het PC overgedragen. Door interne verschuivingen was het verder mogelijk om, ondanks de financiële beperkingen, eind 1972 de staf van academisch gevormde medewerkers van het PC enigszins uit te breiden. Er wordt naar gestreefd in de loop van 1973 een full-time veterinaire patholoog aan te trekken die, naast de uitvoering van een eigen research-programma, de gezondheidszorg van de grote primatenkolonie op zich zal nemen.

### UITBREIDINGSPANNEN EN INTERNATIONALE COÖRDINATIE

Om optimaal als onderzoekcentrum en toeleveringsbedrijf te kunnen functioneren, is een aanzienlijke schaalvergroting van het thans bestaande Centrum noodzakelijk. In de loop van 1971/1972 werd, na een grondige analyse, een 10-jaren plan voor uitbreiding van het PC gelanceerd. Dit plan voorzag in een geleidelijke groei waardoor personeel, faciliteiten en apenbestand omstreeks 1978 zouden zijn verdubbeld. Door de van overheidswege ingestelde financiële beperkingen zal deze groei echter sterk moeten worden getemporeerd. Nieuwbouw van proef-dierfaciliteiten en laboratoriumruimte zal voorlopig niet kunnen worden gerealiseerd.

Een lichtpunt in deze ontwikkeling vormt de recente toewijzing aan het PC van een gebouwencomplex op het TNO-terrein in Rijswijk. Een deel hiervan zal in de loop van 1973 worden verbouwd om althans in de meest urgente behoeften van de ethologiegroep te kunnen voorzien. Tevens wordt er naar gestreefd om door verdere verbouwingen van dit complex in de loop van 1973/1974 de thans precare huisvesting van de chimpansees op een acceptabel niveau te brengen, de



faciliteiten voor makaken-fok en huisvesting te verbeteren en de quarantainevoorzieningen te verruimen.

De voorlopig vertraagde uitbreidingsmogelijkheden nopen tot een vergaande specialisatie en een zekere beperking van de eigen onderzoekprogramma's. In het kader van een internationale coördinatie van de werkzaamheden is specialisatie op zichzelf geen nadeel. Ook de Amerikaanse regionale primatencentra zijn duidelijk gespecialiseerd opdat de onderzoekprogramma's en bijzondere voorzieningen zo min mogelijk worden gedupliceerd. Europa beschikt nog niet over een soortgelijke keten van regionale centra, maar er bestaan vergevorderde plannen voor de bouw van nationale centra in een aantal Europese landen. Tussen het PC in Rijswijk en de instanties die belast zijn met de uitbouw van de buitenlandse instituten bestaat echter sinds 1968 een nauwe samenwerking. De 'taakverdeling', dat wil zeggen de indeling van wetenschappelijke vakgebieden die door afzonderlijke centra worden bestreken, geschiedt in onderling overleg. Helaas is de realisatie van de andere Europese centra aanzienlijk vertraagd zodat het Primatencentrum TNO zeker tot omstreeks 1975 het enige functionerende centrum in West-Europa zal blijven.

#### ONDERZOEK

Door reeds genoemde omstandigheden bleven de eigen researchprogramma's van het Primatencentrum ook het afgelopen jaar beperkt tot het terrein van de immunologie en de ethologie. Aan reproductie-fysiologie en pathologie kon helaas slechts minimale aandacht worden besteed; voor een realistische aanpak van dergelijke onderzoekprogramma's blijft het aantrekken van een veterinaire-patholoog een eerste vereiste.

#### *Immunologie*

De meeste immunologische programma's van het PC houden verband met de studie van genetische systemen die gezamenlijk het zogenaamde histocompatibiliteitscomplex vormen. De biologische betekenis van het histocompatibiliteitscomplex wordt thans vrij algemeen erkend: kennis van dit complex is onontbeerlijk voor een inzicht in de fundamentele immunologie, de transplantatie-immunologie en de oncologie (kankerresearch). De rhesus aap blijft voor het PC het voornaamste studie-object, onder andere omdat de sinds 1965 bestaande fok van rhesus apen een aanzienlijk aantal families heeft opgeleverd (voor genetische studies essentieel).

In de afgelopen jaren is het belangrijkste systeem van weefselantigenen van de rhesus aap (RhL-A) uitvoerig bestudeerd en beschreven. Vanaf 1971 werd ook

aandacht besteed aan de reactiviteit in gemengde lymfocytenkweken (MLC); deze reactiviteit is een graadmeter voor histocompatibiliteit en tevens een *in vitro* model voor cellulaire herkenningsmechanismen. Het voornaamste genetische systeem dat MLC-activiteit van rhesus apen bepaalt, werd in 1972 geïdentificeerd. Evenals het RhL-A systeem is dit een deel van het genoemde histocompatibiliteits-complex. Hier bevinden zich verder de genetische loci die de immuun-activiteit (Ir) regelen. Deze systemen zijn bepalend voor de specificiteit en sterkte van afweerreacties tegen ziekteverwekkers (o.a. kankervirussen) en derhalve van grote biologische betekenis. In samenwerking met een aantal vooraanstaande onderzoekers op dit gebied\* is in 1972 een begin gemaakt met de studie van de genetische systemen die de immuun-activiteit van rhesus apen bepalen. Omdat met subhumane primaten wordt gewerkt, kan worden aangenomen dat de resultaten relevant zullen zijn voor de waarschijnlijk ook genetisch gecontroleerde immuunreactiviteit van de mens.

Soortgelijke immunogenetische studies worden, op bescheidener schaal, ook bij chimpansees uitgevoerd. Hier wordt het onderzoek bemoeilijkt door het uiteraard beperkte aantal proefdieren en het vrijwel ontbreken van grote families. Ondanks deze beperkingen blijft de chimpansee, door de nauwe verwantschap met de mens, een bijzonder interessant studie-object. In navolging van de internationale 'Workshop and Symposium on Transplantation Genetics of Primates' dat in 1970 door het PC in Rijswijk werd georganiseerd, zal medio 1973 in de Verenigde Staten een soortgelijk evenement plaatsvinden (Yerkes Primate Centre, Atlanta). Het histocompatibiliteitscomplex van chimpansees zal tijdens deze workshop het voornaamste onderwerp zijn, hetgeen het belang van immunogenetische studies bij deze primatensoort nog eens onderstreept.

Dienstverlening op immunologisch gebied werd op ongeveer dezelfde schaal als in 1971 voortgezet. *In vivo* testen van humaan antilymfocyten serum (ALS) in makaken behoorde ook in 1972 tot de routine-activiteiten van het PC en werden meestal in opdracht van farmaceutische industrieën verricht. De in het Primaten-centrum TNO ontwikkelde ijkmethode voor dit belangrijke biologische immunosuppressivum wordt thans vrijwel overal door gezondheidsautoriteiten verplicht gesteld en door de farmaceutische industrieën toegepast.

In samenwerking met de andere REFGO-instituten en de Rijksuniversiteit te Leiden werd een aantal transplantatie-projecten uitgevoerd; het aandeel van het PC in deze projecten lag – naast het leveren van de geschikte proefdieren – op het gebied van histocompatibiliteit en immunosuppressie. Dergelijke programma's zijn uiteraard afgestemd op de vraagstellingen die zich op dit gebied in de kliniek voordoen.

\* Prof. H. O. Mcdevitt, Stanford, Prof. B. Benacerraf, Harvard, Prof. M. Sela, Weizmann Institute en Prof. J. J. van Rood, Leiden.

## *Ethologie*

De ethologische studies richtten zich ook in 1972 op de causale en functionele analyse van het sociale gedrag van apen. Evenals in de fysiologie en de anatomie komen apen in hun sociale gedrag in veel opzichten overeen met de mens. Daardoor kan ethologisch onderzoek van het sociale gedrag van apen belangrijk bijdragen tot het formuleren van waarschijnlijk zeer realistische en toetsbare hypothesen omtrent het menselijk sociale gedrag. Bij het onderzoek werd de aandacht in het bijzonder gericht op het sociaal-vachtverzorgingsgedrag ('grooming'). Dit gedrag neemt zowel wat betreft de tijd die er aan besteed wordt, als de samenhang die het vertoont met andere sociale gedragingen, een uitermate belangrijke plaats in in het gedragsrepertoire van zeer veel apensoorten. Algemeen wordt dan ook verondersteld dat dit gedrag op de een of andere manier het onderhouden van vreedzame contacten met soortgenoten bevordert. In deze opzichten lijkt het eenzelfde functie te vervullen als het converseren in het menselijk gedragsrepertoire.

Bij het sinds 1970 lopende onderzoek is de beermakaak het verkozen proefdier, omdat deze soort zich het gemakkelijkst aanpast aan de steeds wisselende experimentele omstandigheden. Een groep van factoren die het verzorgingsgedrag opwekt werd nader onderzocht. Hierbij bleek dat min of meer gelijktijdig optredende neigingen om zowel dichtbij een ander dier te blijven, als er vandaan te gaan een belangrijke rol spelen. Dit betekent dat een vooralsnog niet nader geïdentificeerd conflict een centrale plaats in het sociale gedrag inneemt. Nadere uitwerking moet aan het licht brengen welke gedragsystemen hierbij betrokken zijn, zodat de aard van het conflict geanalyseerd kan worden. Deze analyse zou een belangrijke basis kunnen zijn voor het begrijpen van ambivalentie in het menselijk sociale gedrag waarbij snelle wisselingen van gemoedstoestanden optreden.

Bij de beermakaak werden eveneens waarnemingen gedaan aan dieren die zelfgerichte agressie vertonen. Dit waarnemingsmateriaal dient ervoor om na te kunnen gaan in hoeverre het optreden van dit verschijnsel verband houdt met 'grooming'. Het onderzoek zou aan het licht kunnen brengen onder welke omstandigheden agressiviteit plotseling op het dier zelf gericht wordt. De betekenis voor de mens is, dat het aanknopingspunten heeft met verschijnselen als zelfgerichte agressie zoals automutilatie en suicide.

De bovengenoemde hypothesen komen voort uit onderzoek van interacties tussen twee dieren. Om de functie van de gevonden oorzaak-gevolg relaties goed te kunnen interpreteren, zal het weldra nodig zijn om hun houdbaarheid te toetsen aan het veel complexere gedrag van apen in sociaal goed geïntegreerde groepen. Plannen voor het creëren van de mogelijkheden hiertoe zijn in voorbereiding.

Mede doordat de bestaande en de nieuw te creëren faciliteiten daartoe ruime mogelijkheden geven, zal ook de ontwikkeling van het sociale gedrag in de jonge aap (ontogenie) nader bestudeerd worden. Dit onderzoek zal vooral gebeuren aan

rhesus apen en beermaakaken, maar zal zich ook zoveel mogelijk uitstrekken tot de chimpansee. Dergelijk onderzoek richt zich op de identificatie van de factoren in de vroege jeugd, die sociale gedragsafwijkingen op latere leeftijd tot gevolg hebben, dan wel voorkómen. Tot deze afwijkingen behoren onder andere verschijnselen als paringsincompetentie, autisme, automutilatie, ongeremde agressiviteit en mogelijk zelfs schizofrenie. De meest directe betekenis is, dat de onderzoekresultaten kunnen leiden tot een verbeterd inzicht in het ontstaan van analoge verschijnselen (psychopathieën) bij de mens en de manier waarop zij behandeld moeten worden.

#### ANDERE ACTIVITEITEN

Activiteiten op het gebied van reproductiefysiologie en pathologie zijn beperkt gebleven door het gebrek aan geschikt personeel. De in 1971 door Dr. Boorman van het Instituut voor Experimentele Gerontologie toegepaste zwangerschapstest voor chimpansees bleek ook in 1972 uitstekend te voldoen. Helaas konden de in het vooruitzicht gestelde programma's aangaande ovulatie-regulatie en kunstmatige inseminatie bij subhumane primaten nog niet worden verwezenlijkt.

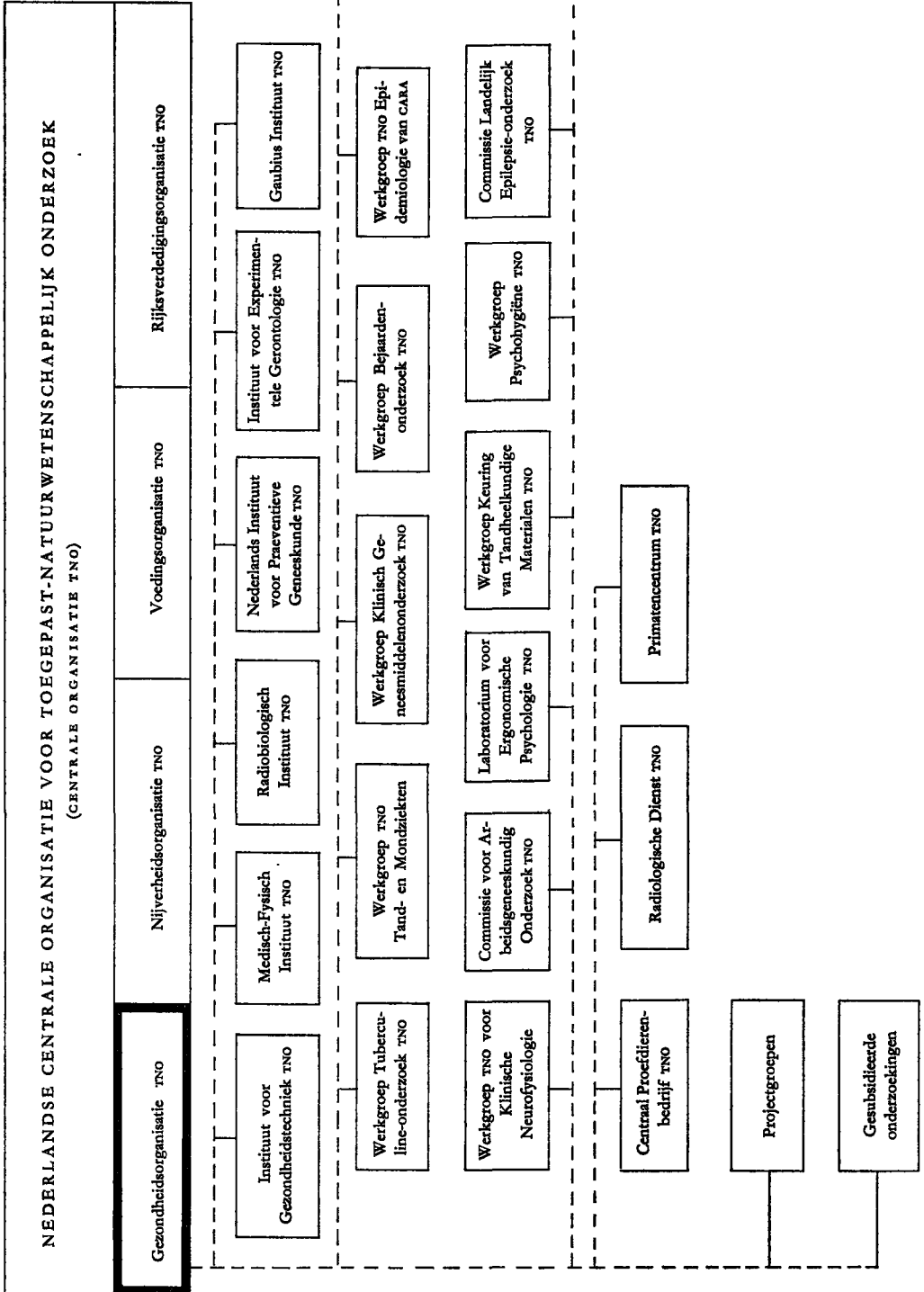
De chimpansee-fok verliep in 1972 bepaald gunstig. Helaas zijn echter twee van de vier in 1972 geboren chimpansee-babies aan acute infectieziekten te gronde gegaan. Dit verlies was aanleiding voor een verdere verscherping van de isolatiemaatregelen gedurende de eerste zes levensmaanden van de chimpansee-babies en onderstreept de noodzaak van de voor 1973 nagestreefde aparte huisvesting van moeders en jonge kinderen.

De fok van rhesus apen en op beperkte schaal van beermaakaken werd voortgezet, maar de voorgenomen uitbreiding van de makakenfok kon helaas nog niet worden verwezenlijkt. In verband met de toenemende vraag naar marmosets, die vooral in de USA op ruime schaal voor kankeronderzoek worden gebruikt, werd in 1972 een begin gemaakt met de fok van deze interessante primatensoort. Deze uitbreiding houdt onder andere verband met spuurwerk op het gebied van de kankerviropologie, dat in samenwerking met Dr. P. Bentvelzen van het Radiobiologisch Instituut zal worden aangevangen. Ook de fok van galago's (*Galago crassicaudatus*) werd in 1972 op bescheiden schaal ter hand genomen.

De dienstverlening en leveranties aan derden werden zo goed mogelijk gecontinueerd. Door het beschikbaar stellen van bloedmonsters, weefsels en organen van de diverse primatensoorten, kon medewerking worden verleend aan talrijke researchprogramma's van andere instituten. De verkoop van in het pc gesaneerde proefdieren bewoog zich in 1972 ongeveer op hetzelfde niveau als in de voorafgaande jaren. Met de bestaande quarantainefaciliteiten zou het echter

onmogelijk zijn om aan een verhoogde vraag naar gesaneerde apen te voldoen. Daarom wordt ernaar gestreefd de quarantaine-afdeling (die nog steeds tijdelijk in een trailerpark is gevestigd) in de loop van 1973 uit te breiden zodat een groter aantal gesaneerde proefdieren geleverd kan worden.

*Bijlage I*



NETHERLANDS (CENTRAL) ORGANIZATION FOR APPLIED SCIENTIFIC RESEARCH TNO

Organization for Health Research  
TNO

Organization for Industrial  
Research TNO

Organization for Nutrition  
and Food Research TNO

National Defence Research  
Organization TNO

Research Institute for  
Public Health  
Engineering TNO

Institute of Medical  
Physics TNO

Radiobiological  
Institute TNO

Netherlands Institute  
for Preventive  
Medicine TNO

Institute for Experi-  
mental Gerontology  
TNO

Gaubius Institute TNO

Tuberculin Research  
Unit TNO

Caries  
Research  
Unit TNO

TNO Unit for Clinical  
Research of  
Medicaments

TNO Research Unit for  
health aspects of ageing  
in old people

TNO Research Unit  
for Epidemiology  
of CNSLD

TNO Research Unit  
for Clinical Neuro-  
physiology

TNO Research Com-  
mittee on Occupa-  
tional Health

Laboratory for  
Ergonomic Psychology  
TNO

Research Unit for  
Testing Dental  
Materials TNO

TNO Research Unit  
for the Epidemiology  
of Mental Health

TNO Research  
Committee on  
Epilepsy

Central Institute for the  
Breeding of Laboratory  
Animals TNO

Radiological Service  
Unit TNO

Primate Centre TNO

Research Groups

Subsidized Research

## Bijlage II

### BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

*Samenstelling per 1 april 1973*

#### 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:

*Gedelegeerden, tevens leden, ingevolge artikel 6 van de statuten*      *Plaatsvervangende gedelegeerden, tevens plaatsvervangende leden, ingevolge artikel 6 van de statuten*      *Aangewezen op voordracht van:*

|                   |                |   |
|-------------------|----------------|---|
| W. B. Gerritsen   | Ir. W. C. Reij | Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne |
| Dr. A. J. Piekaar | Dr. E. Haas    | Minister van Onderwijs en Wetenschappen       |

*Gewone leden ingevolge artikel 7 van de statuten*      *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*      *Datum van aftreden*

|                      |  |          |
|----------------------|--|----------|
| 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 Tandheelkunde       | 1-1-1975 |
| Dr. G. Blomhert               | Gezondheidsraad  | 1-1-1978 |
| Prof. Dr. W. F. B. Brinkman   | Senaat R.K. Universiteit te Nijmegen                               | 1-1-1978 |
| J. V. Duym                    | Koninklijk Instituut van Ingenieurs                                | 1-1-1978 |
| Dr. A. Groen                  | Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie | 1-1-1978 |
| Prof. J. de Groot             | Gezondheidsraad  | 1-1-1978 |
| Prof. Dr. F. L. Meijler       | Senaat Rijksuniversiteit te Utrecht                                | 1-1-1978 |
| Prof. Dr. N. G. M. Orië       | 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 |
| Dr. M. A. Bleiker         |  | 10-8-1978 |

*Dagelijks bestuur:*

Dr. M. A. Bleiker, ondervoorzitter (wnd. voorzitter)  
 Dr. R. E. Ballieux  
 Dr. P. S. Blom  
 W. B. Gerritsen (plv. Ir. W. C. Reij)  
 Dr. J. Meijer  
 Dr. A. J. Piekaar (plv. Dr. E. Haas)  
 Prof. Dr. N. Speijer

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

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

*Pemningmeester:* 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 1973*

### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

#### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. N. J. A. Groen, voorzitter  
J. V. Duym  
Mr. J. W. G. Floor  
Ir. A. de Graaff  
Dr. Ph. A. Idenburg

Ir. M. H. Steenbergen  
Drs. K. Vellema  
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. Verkuyt  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

### RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

#### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. K. Breur, voorzitter  
Prof. Dr. F. Dekking, ondervoorzitter  
Ir. J. S. Woldringh

Prof. Dr. A. Zwaveling  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

### RAAD VAN BEHEER

Prof. J. de Groot, voorzitter  
D. Bronsgeest  
Prof. Dr. L. Burema  
Prof. Ir. L. Huisman

Dr. J. L. Jessen  
Mr. J. Kramer  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. J. Oort, voorzitter  
Dr. J. Dequeker  
Dr. T. E. W. Feltkamp  
Dr. H. de Jager

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

## GAUBIUS INSTITUUT TNO

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

(In oprichting)

## 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  
Dr. F. H. Cox  
Prof. Dr. C. den Hartog  
Prof. Dr. B. Houwink

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

## COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

Dr. K. H. Brandt, voorzitter  
Prof. Dr. T. Huizinga, ondervoorzitter  
Dr. A. J. M. Daniëls  
Dr. J. A. H. Gooszen

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

## 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  
Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen  
Dr. J. M. J. Tans

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

#### COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO

A. Th. Groot Wesseldijk, voorzitter  
Ir. J. A. van Berne  
J. Bosman  
R. Drion  
H. Hoolboom

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. 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  
Prof. Dr. F. C. M. Driessens

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

#### WERKGROEP PSYCHOHYGIENE TNO

##### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Prof. Dr. W. Buikhuisen  
Dr. E. Dekker  
Dr. J. Fris

Prof. Dr. I. Gadourek  
Dr. M. A. J. Romme  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

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

Prof. Dr. H. M. van Praag  
Prof. Dr. A. Staal  
Prof. Dr. P. E. Voorhoeve  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP PREVENTIE ISCHAEMISCHE HARTZIEKTEN TNO i.o.

### COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. M. J. Hartgerink, voorzitter  
Prof. 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  
Prof. Dr. J. Th. Ch. Vonk  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

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

Prof. Dr. H. Doorenbos, voorzitter  
Prof. Dr. P. R. Bouman  
Dr. F. Gerritzen  
Dr. F. M. Gerritzen  
Prof. Dr. J. J. Groen  
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. Reitama  
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  
Prof. Dr. J. P. Kuiper  
Dr. R. van der Lende

J. Miedema  
Dr. H. T. Planteydt  
Dr. A. Wink  
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

## CONTACTCOMMISSIE GO-TNO/FUNGO

Dr. M. A. Bleiker  
Dr. P. S. Blom  
Dr. J. Meijer  
Mw. M. W. H. Slag

Drs. H. G. van Brummen  
Prof. Dr. C. Haanen  
Prof. Dr. J. J. van Rood  
Prof. Dr. D. de Wied

## 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  
Prof. Dr. J. Oort

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

## PRIMATENCENTRUM TNO

### RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. J. W. R. Everse, voorzitter  
Prof. Dr. G. P. Baerends  
Dr. H. Cohen

Dr. J. M. Greep  
Prof. Dr. J. J. van der Werff ten Bosch  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## *Bijlage IV*

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

#### *Taakomschrijving en adressen*

#### 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 - 569330.
- Telex:* 31453 zptno nl.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Taak:* Te bevorderen, dat natuurkundige en technische verworvenheden worden aangewend ten behoeve van de geneeskunde. Het Instituut verricht 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:* 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.
- 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.
  - Onderzoek van de reactie van cellen en weefsels op blootstelling aan ioniserende straling en andere agentia of milieufactoren met een vergelijkbare werking.
  - 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.
  - 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 - 140930.
- Telax:** 32785 reppo nl.
- Telegramadres:** REPGO RIJSWIJKZH.

## NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Taak:** Het Instituut stelt zich ten doel onderzoek te verrichten:
- naar de factoren die de gezondheid van de mens in zijn totale leefmilieu beïnvloeden;
  - naar de sociaal-medische en sociaal-psychologische aspecten van de gezondheidszorg;
  - 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 (tot 1 jan. 1973).
- 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.

*Onderdirecteur:* Dr. D. L. Knook.

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

*Telefoon:* 015 - 140930.

*Telex:* 32785 repgo nl.

*Telegramadres:* REP GO RIJSWIJKZH.

## GAUBIUS INSTITUUT TNO

*Taak:* Het verrichten zowel als het (mede) bevorderen van wetenschappelijk onderzoek inzake al hetgeen kan worden gerekend tot 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 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:* 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 uitvoering 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.

## 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 aspecifieke respiratoire aandoeningen).
- Hoofd:* Dr. R. van der Lende.
- Adres:* p/a Neurologische Kliniek, Academisch Ziekenhuis, Oostersingel 59, Groningen.
- Telefoon:* 050 - 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.
- Plv. hoofd:* Dr. E. J. Jonkman.
- Adres:* p/a St. Ursula Kliniek, Eikenlaan 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 5011, 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, Jutfaseweg 7, Postbus 5036, Utrecht.

*Telefoon:* 030 - 881411.

## WERKGROEP PSYCHOHYGIENE TNO

*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.

*Hoofd:* Prof. Dr. R. Giel.

*Adres:* Afdeling Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis, Oostersingel 59, Groningen.

*Telefoon:* 050 - 139123.

## COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

*Taak:* Te bevorderen, dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de epilepsie-bestrijding; 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 van onderzoek op verzoek van en/of in samenwerking met derden, mits dit onderzoek valt binnen de taakstelling van het Bedrijf.
- 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 bètastralen 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.
  - Spoorwerk en diensten op het gebied van de nucleaire geneeskunde, in het bijzonder het ontwikkelen van tracertechnieken en het scannen met radio-isotopen.
- Hoofd:* Prof. Dr. J. J. Went (tot 1 jan. 1973).
- Adres:* p/a KERMA, Utrechtseweg 310, Arnhem.
- Telefoon:* 085 - 457057.

## PRIMATENCENTRUM TNO

- Taak:*
- Algemeen:**
- Het scheppen van optimale omstandigheden voor medisch-biologisch onderzoek dat met het oog op het menselijk welzijn noodzakelijk bij primaten dient te worden verricht.
  - Het vermeerderen van de kennis van de biologische eigenschappen van subhumane primaten.
- Specifiek:**
- Het verzamelen, houden en fokken van apen onder zodanige condities dat aan de eisen die het wetenschappelijk onderzoek ten aanzien van deze diersoort stelt, kan worden voldaan.

- Het beschikbaar houden van faciliteiten ten behoeve van derden die onderzoeken aan apen wensen te verrichten.
- De uitvoering van alle voor het verwezenlijken van bovengestelde doeleinden benodigde researchprogramma's, alsmede van researchprogramma's ten behoeve van derden.

*Directeur:* Dr. H. Balner.  
*Adres:* Lange Kleiweg 151, Rijswijk 151, Rijswijk Z.H.  
*Telefoon:* 015 - 140930.  
*Tolex:* 32785 repgo nl.  
*Telegramadres:* REFGO RIJSWIJKZH.

## *Bijlage V*

### LIJST VAN PUBLIKATIES

#### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

Bitter, C.: Gezondheidszorg en geluidhinder.  
De Ziekenfondagids 25 (1972) 92-93; 96.  
Publikatie no. 424.

Bitter, C.: Geluidhinder, een oud probleem in een nieuw kleed. Geluidhinder, niets nieuws onder de zon?  
Bouw 27 (1972) 1544-1547.  
Publikatie no. 429.

Blokzijl, P. J. and R. Guicherit: The occurrence of polynuclear aromatic hydrocarbons (PAH) in outdoor air.  
TNO-nieuws 27 (1972) 653-660.  
Publikatie no. 440.

Bossers, P. A.: De beoordeling van reinheid en comfort in operatiekamers. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. C1-C22.  
Publikatie no. 434.\*

Bossers, P. A.: Luchtverdeling in operatiekamers. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1971 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties (1971) p. B1-B29.  
Publikatie no. 398.

Bouwman, H. B.: Mogen deuren in een ziekenhuis open blijven staan? Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. F1-F15.  
Publikatie no. 437.\*

\* De publikaties no. 397-401 zijn, evenals de publikaties no. 433-439, uitsluitend gebundeld verkrijgbaar.



- Bouwman, H. B.: Optimale snelheden in luchtkanalen. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1971 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties (1971) p. C1-C35.  
Publikatie no. 399.\*
- Bouwman, H. B. en K. C. Winkler: Is recirculatie in een ziekenhuis onaanvaardbaar? Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. G1-G22.  
Publikatie no. 438.\*
- Brasser, L. J.: Presentatie van meetuitkomsten van luchtverontreinigingsconcentraties in verband met normen voor de beperking van deze concentraties.  
Techn. Gemeenteb. 57 (1971) 303-310.  
De Ingenieur 84 (1972) G7-15.  
Publikatie no. 392.
- Crommelin, R. D.: Het dynamisch gedrag van warmtewisselaars en koelers van een air-conditioningsinstallatie. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1971 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties (1971) p. D1-D30.  
Publikatie no. 400.\*
- Eijk, J. van den: Geluid en geluidmeting.  
Rapport no. 39 (jan. 1972).
- Eijk, J. van den: Wereldgezondheidsorganisatie en lawaaibestrijding.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 236-237.  
Publikatie no. 421.
- Eijk, J. van den: Sound insulation between dwellings: Correction to  $10 \cdot \log S/A$  or to  $10 \cdot \log T/O.5$ ?  
Applied Acoustics 5 (1972) 305-307.  
Publikatie no. 448.
- Eijk, J. van den: Geluidhinderproblematiek. Het begrip decibel nader toegelicht.  
Isolatie Journaal 2 (1972) 501.  
Publikatie no. 446.
- Eijk, J. van den en C. Bitter: Loopgeluiden van burens.  
Woningraad 32 (1972) 145-147.  
Publikatie no. 375N.
- Feitsma, B.: De invloed van zonnestraling in woon- en werkruimten.  
Woningraad 32 (1972) 259-270.  
Publikatie no. 426.

- Feitsma, B.: Zonwering. Het beperken van zon-instraling door ramen.  
 Bouwwereld 68 (1972) 31-37.  
 Publikatie no. 423.
- Gids, W. F. de: De plattegrond van een isolatiekamer uit luchttechnisch oogpunt beschouwd. Voor-  
 dracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te  
 Delft.  
 In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. D1-D21.  
 Publikatie no. 435.\*
- Gomperts, M. C.: Sound nuisance from slits at windows.  
 Report no. 40 (April 1972).
- Guicherit, R.: Indirect determination of nitrogen oxides by a chemiluminescence technique.  
 Atmospheric Environment 6 (1972) 807-814.  
 Publikatie no. 420.
- Guicherit, R.: Environmental lead in the Netherlands. Section A: Status report on the overall situ-  
 ation.  
 Intern. Symp. 'Environmental health aspects of lead', Amsterdam, 2-6 Oct. 1972.  
 Publikatie no. 431.
- Guicherit, R. en P. J. Blokzijl: Luchtverontreiniging door het verkeer.  
 rno-nieuws 27 (1972) 163-169.  
 Publikatie no. 422.
- Guicherit, R., R. Jeldes and F. Lindqvist: Determination of the ozone concentration in outdoor air  
 near Delft - The Netherlands.  
 Environmental Pollution 3 (1972) 91-110.  
 Publikatie no. 382.
- Gunst, E. van: Klimatische Bedingungen in Sporthallen. Environmental conditions in sport halls.  
 Sport- und Bäderbauten 11 (1971) 134-139.  
 Publikatie no. 412D/E.
- Gunst, E. van: Behaaglijkheid in sportaccommodaties.  
 Verwarming en Ventilatie 29 (1972) 169-178.  
 Publikatie no. 412N.
- Gunst, E. van: Spuurwerk dient te beginnen en te eindigen in de praktijk. Voordracht voor de Nederl.  
 Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
 In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. A1-A12.  
 Publikatie no. 433.\*
- Gunst, E. van, W. van As en A. van der Velden: Windbelasting op gevelelementen met betrekking tot  
 sterkte, stijfheid, luchtdoorlating en regendichtheid.  
 Bouw 27 (1972) 624-626.  
 Publikatie no. 427.

- Jeltes, R. en E. Burghardt: Automatische GC-meting met een C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> monitor.  
Chem. Wkbl. 68( 1972) 16-19.  
Publikatie no. 416N.
- Jeltes, R. and E. Burghardt: Automatic gas chromatographic measurement of C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> hydrocarbons in air.  
Atmospheric Environment 6 (1972) 793-805.  
Publikatie no. 416E.
- Jeltes, R. and W. A. M. den Tonkelaar: Gas chromatography versus infra-red spectrometry for determination of mineral oil dissolved in water.  
Water Research 6 (1972) 271-278.  
Publikatie no. 403.
- Jeltes, R. en W. A. M. den Tonkelaar: Chemisch onderzoek van olieverontreiniging.  
H<sub>2</sub>O 5 (1972) 288-293.  
Publikatie no. 413.
- Joosting, P. E. and J. de Vries: Environmental lead in the Netherlands. Section B: Appraisal of lead exposure in customs officers and policemen at a highway frontier station.  
Intern. Symp. 'Environmental health aspects of lead', Amsterdam, 2-6 oct. 1972.  
Publikatie no. 431.
- Lindqvist, F.: A differential galvanic atmospheric ozone monitor.  
Analyst 97 (1972) 549-558.  
Publikatie no. 385.
- Lindqvist, F. and R. W. Lanting: A modified permeation device for the preparation of trace gas mixtures.  
Atmospheric Environment 6 (1972) 943-946.  
Publikatie no. 425.
- Meyer, P. B. and W. E. de Koning-Pierens: Detection and measurement of the concentration of asbestos in air.  
TNO-nieuws 27 (1972) 661-666.  
Publikatie no. 442.
- Natan, F. J. M.: Herstellungsverfahren von Prüfgasen.  
Voordracht verg. Werkgroep 'Prüfgase' in der Bundesanstalt für Materialprüfung in Berlin, 4 mei 1972.  
Publikatie no. 428.
- Ouden, H. Ph. L. den: De opzet van een isolatie-afdeling bezien vanuit luchttechnisch oogpunt. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. E1-E11.  
Publikatie no. 436.\*

- Ouden, H. Ph. L. den: Rookverspreiding en ventilatiesystemen. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1971 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1971) p. A1-A25.  
Publikatie no. 397.\*
- Ouden, H. Ph. L. den: De plaats van uitmonding van verticale kanalen bij eengezinshuizen.  
Woningraad 32 (1972) 440-443.  
Publikatie no. 430.
- Passchier-Vermeer, W.: Gehoorverlies ten gevolge van continue expositie aan constant lawaai met een breed frequentiespectrum.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 16-20.  
Publikatie no. 407.
- Passchier-Vermeer, W.: Gehoorverlies ten gevolge van continue expositie aan niet-constant lawaai.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 21-25.  
Publikatie no. 409.
- Passchier-Vermeer, W.: Een grens tussen veilig en onveilig geluid.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 26-32.  
Publikatie no. 418.
- Passchier-Vermeer, W.: Kort overzicht van voor de praktijk bruikbare gegevens uit de publikaties 407, 408, 409 en 418.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 47-48.  
Publikatie no. 419.
- Passchier-Vermeer, W. en J. van den Eijk: Reproduceerbaarheid der continue audiometrie.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 7-10.  
Publikatie no. 408.
- Pasveer, A.: Der Oxydationsgraben – ein einfaches und wirtschaftliches Verfahren zur vollständigen Reinigung von Abwässern. Voordracht 12. Symp. Intern. de la Commission Internationale des Industries Agricoles et Alimentaires, Budapest, Hongarije, 10-13 maart 1970.  
Publikatie no. 432a.
- Pasveer, A. und K. Viehl: Reinigung der Abwässer in Betrieben der Nahrungsmittelindustrie nach dem Belebungsverfahren.  
Voordracht 12. Symp. Intern. de la Commission Internationale des Industries Agricoles et Alimentaires, Budapest, Hongarije, 10-13 maart 1970.  
Publikatie no. 432.
- Scholte Ubijng, D. W.: Milieuverontreiniging met kwik en kwikverbindingen.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 193-195.  
Publikatie no. 415.
- Soeleman, R. S.: Problemen bij het samenstellen van pakketten van klimaatvariabelen voor de standaardberekening van het binnenklimaat in gebouwen. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1971 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1971) p. E1-E24.  
Publikatie no. 401.\*

- Waaij, D. van der, D. W. van Bekkum en E. van Gunst: Werkgroep Isolatie Patiënten.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 97-102.  
Publikatie no. 451.
- Wal, J. F. van der: Luchtfilters voor toepassing in ziekenhuizen. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver.  
v. Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties ziekenhuizen (1972) p. H1-H11.  
Publikatie no. 439.\*
- Willigers, L. H. J.: Geluidoverdracht bij aansluiting van wand op gevel. Praktische wenken voor het  
voorkomen en afdichten van geluidlekken.  
Bouwwereld 68 (1972) 53-58.  
Publikatie no. 444.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Bemmel, J. H. van, G. van Herpen and C. A. Swenne: Methods for beat-to-beat and statistical classification.  
Quantitation in Cardiology, University Press, Leiden (1972) 133-140.
- Bemmel, J. H. van: Activities of the group 'Physiological Signal Processing'.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 148-149.
- Bemmel, J. H. van and G. van Herpen: Critical appraisal of quantitative electrocardiology.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 150-154.
- Bemmel, J. H. van, A. F. L. Veth, J. de Haan, B. Versteeg, H. van der Weide and H. W. A. Vennix:  
Research on the foeto-placental unit.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 155-159.
- Beneken, J. E. W.: Voorbeelden van simulatie ten behoeve van bloedsomlooponderzoek.  
In: Een introductie tot de computer in de geneeskunde (red.: V. A. de Groot), p. 229-262. Uitg.:  
G. J. Mulder Stichting, Med. Faculteit Rotterdam (1972).
- Beneken, J. E. W.: Enige toepassingen van analoog-computer technieken in de studie van de bloedsomloop.  
Ingenieursbl. (België) 3 (1972) 1-4.
- Beneken, J. E. W.: Activities of the group 'Cardiovascular Physics'.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 23-25.
- Beneken, J. E. W., Some computer models in cardiovascular research.  
In: Cardiovascular Fluid Dynamics (ed.: D. H. Bergel) p. 173-223. Acad. Press (1972).

- Beneken, J. E. W., G. M. A. van der Hoeven, P. J. A. Clerens and J. J. H. Donders: Accurate systolic time intervals measured entirely non-invasively, during uninterrupted exercise and their diagnostic value.  
Proc. Europ. Congr. Cardiol., Madrid (1972).
- Boter, J., B. van Eijnsbergen en H. Hollander: Ontwerp van een testprocedure voor een vergelijkend onderzoek van patiëntenbewakingssystemen.  
Bouw en Techniek voor Instellingen 3 (1972) 41-44.
- Boter, J., B. van Eijnsbergen and H. Hollander: A procedure designed for comparative testing of patient monitoring systems.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 191-194.
- Brekelmans, F. E. M.: Tone modulation of EMG signals for patient training.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 20-21.
- Brutsaert, D. L., V. A. Claes and J. J. H. Donders: Effects of controlling the velocity of shortening on force-velocity-length and time relations in cat papillary muscle. Velocity clamping.  
Circ. Res. 30 (1972) 310-315.
- Distelbrink, C. A., C. A. Ascoop, P. A. de Lang and M. A. van de Aker-Jansen: The exercise VCG in relation to coronary arteriography in patients with isochemic heart disease.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 179-182.
- Donders, J. J. H.: A force velocity relation for cardiac muscle, based upon A. F. Huxley's sliding filament method.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 50-53.
- Doornbos, P. and J. C. Somér: An electrically variable analogue delay line achieved by fast consecutively commutated capacitors.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 109-113.
- Douma, J. H.: Foam model for the influence of gravity on elastic behaviour of lungs.  
Bull. Physio-path. Resp. 8 (1972) 856-866.
- Duisterhout, J. S., J. H. van Bommel, S. J. Hengeveld and G. van Herpen: Signal processing and wave form analysis.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 160-166.
- Eijnsbergen, B. van: Activities of the group 'Promoting Applications'.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 183.
- Germans, F. H.: Activities of the group 'Prosthetic Research'.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 10.
- Haaijman, W., A. Kamp, W. Storm van Leeuwen, C. van Veelen, F. W. de Quartel and C. F. M. Schrijer: Fractionated multifocal cingulate and orbital frontal cortex electro coagulation in malign obsessional neurosis (description of a case).  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 81-85.

- Hoeks, A., F. H. Lopes da Silva and A. van Rotterdam: Confidence intervals of coherence functions.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 77-81.
- Hoopen, M. ten: Analysis of point processes: correlation functions versus frequency spectra.  
 Abstr. Europ. Meeting on Cybernetics and Systems Research, Wenen, May 1972.
- Hoopen, M. ten: Activities of the Group 'Cybernetics'.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 123.
- Hoopen, M. ten: R-wave sequences treated as a point process.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 124-137.
- Hoopen, M. ten: Variance of average response computations.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 138-147.
- Hoopen, M. ten and H. A. Reuver: Systems with response-dependent dead time.  
 Brit. J. Math. and Statist. Psychol. 25 (1972) 69-82.
- Kamp, A., W. P. Haaijman, C. F. M. Schrijer and W. Storm van Leeuwen: EEG recording by means of radiotelemetry from depth electrodes implanted in man.  
 Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 119 s.p.
- Kamp, A., W. P. Haaijman, C. F. M. Schrijer et W. Storm van Leeuwen: La radiotélémetrie de l'EEG chez les malades avec électrodes implantées chroniques.  
 Rev. EEG Neurophysiol. 1 (1971) 287-294.
- Kamp, A., C. F. M. Schrijer and W. Storm van Leeuwen: Occurrence of 'beta bursts' in human frontal cortex related to psychological parameters.  
 Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 257-267.
- Kamp, A., J. Troost and C. F. M. Schrijer: An application of spectral analysis of the EEG to an investigation of signs of cerebrovascular insufficiency.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 85-89.
- Kuiper, J.: Activities of the group 'Advice and Information Department'.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 120-122.
- Laros, C. D. and J. Swierenga: Rehabilitation program in patients with obstructive-destructive lung disease.  
 Respiration (Basel) 29 (1972) 344-358.
- Lopes da Silva, F. H.: Methodological advances in clinical neurophysiology.  
 Ingenieursbl. 41 (1972) 124-128.
- Lopes da Silva, F. H., A. Hoeks and H. Smits: Model of brain rhythmic activity.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 97-105.
- Lopes da Silva, F. H., A. Kamp, C. F. M. Schrijer and D. Arnolds: Operant conditioning of hippocampal electric signals and correlated motor activity.  
 Progr. Rep. MFI 3 (1972) 67-70.

- Lopes da Silva, F. H., N. T. Smith, A. Zwart and W. W. Nichols: Spectral analysis of EEG during halothane anesthesia. Input-output relations.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 311-319.
- May, J. F., J. S. Duisterhout, G. van Herpen and L. G. Bierwolf: ECG/VCG processing in epidemiology.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 167-172.
- Nichols, W. W., A. Zwart and A. van Dieren: Automatically controlled halothane anesthesia. Some technical and physiological aspects.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 54-64.
- Nimwegen, C. van, B. van Eijnsbergen and J. Boter: A simple device for indirect measurement of blood pressure in mice.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 184-190.
- Reuver, H. A. and M. ten Hoopen: Threshold model for clustered firing of neurons.  
Kybernetik 11 (1972) 1-4.
- Rideout, V. C., B. de Wit and J. E. W. Beneken: Energy spectrum of a transient wave form as a function of time and frequency.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 26-31.
- Rotterdam, A. van: A discrete formalism for the computation of extracellular potentials.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 89-97.
- Smith, N. Ty, A. Zwart and J. E. W. Beneken: Interaction between the circulatory effects and the uptake and distribution of halothane: Use of a multiple model.  
Anesthesiology 37 (1972) 47-58.
- Snoeck, B.: Clock pulse generator for driving electrically variable delay circuits.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 106-108.
- Soerjanto, R.: Myo-elektrische handprothese, een belangrijke stap voorwaarts.  
Geneesk. Gids 3 (1972) 138-142.
- Soerjanto, R. and D. W. Wijkman: Practical evaluation of myoelectric control systems for hand-prostheses.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 11-19.
- Somer, J. C.: Activities of the group 'Ultrasound Diagnostics'.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 105.
- Somer, J. C. and J. W. J. M. van Dael: Application of a non-linear processing technique to ultrasound pulse-echo systems for improving angular resolution.  
In: Ultrasonics in Biology and Medicine (ed.: L. Filipczynski) p. 201-213. PWN-Polish Scientific Publ., Warsaw (1972).



- Somer, J. C. and H. A. C. Kamphuisen: Principle and results of electronic sector scanning with ultrasound for medical diagnosis.  
In: *Ultrasonics in Biology and Medicine* (ed. L. Filipczynski) p. 215-22. PWN-Polish Scientific Publ., Warsaw (1972).
- Somer, J. C., H. A. C. Kamphuisen and W. A. Oosterbaan: The ultrasonic diagnosis of intracerebral tumours by means of electronic sector scanning method: Electroscan.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 704-710.
- Somer, J. C., H. A. C. Kamphuisen and W. A. Oosterbaan: Some results obtained with electronic sector scanning in patients with cerebral disease.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 114-119.
- Somer, J. C. and A. van Rotterdam: Computer calculated directional pattern of an array-transducer transmitting very short pulses and with certain amplitude tapers.  
*Ultrasonics in Biology and Medicine* (ed.: L. Filipczynski) p. 221-227. PWN-Polish Scientific Publ. Warsaw (1972).
- Storm van Leeuwen, W.: Activities of the group 'Brainresearch'.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 65-66.
- Storm van Leeuwen, W., A. Kamp and R. S. Reneman: Occurrence of periodic activity during hypothermia in dogs.  
*Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 32 (1972) 576 s.p.
- Swenne, C. A., M. Hermans, J. H. van Bommel and Th. Relik: ECG monitoring by digital computer for coronary care.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 173-175.
- Talmon, J. L., G. van Herpen and J. H. van Bommel: Diagnostic methods.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 176-178.
- Tielen, A. M., C. W. M. Giesen, F. H. Lopes da Silva and W. Storm van Leeuwen: The characteristics of the pacemaker innervating the coxal adductor of the locust.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 70-77.
- Troost, J., A. Kamp, H. A. C. Kamphuisen et W. Storm van Leeuwen: Contenu de la fréquence de l'EEG en fonction de l'effort physique et mental chez des malades présentant une insuffisance cérébrovasculaire.  
*Rev. EEG Neurophysiol.* 11 (1971) 326-330.
- Vollenhoven, E. van, W. W. Nichols and V. C. Rideout: Comparison between internally and externally recorded first heart sound.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 36-40.
- Wesseling, K. H., J. A. P. Weber and B. de Wit: Five component viscoelastic model parameters for human arteries.  
*Progr. Rep. MFI* 3 (1972) 50-53.

Wit, B. de: An inexpensive analog to digital converter for data logging or DVM use.  
Progr. Rep. MFI 3 (1972) 32-35.

Zwart, A., N.Ty Smith and J. E. W. Beneken: Multiple model approach to uptake and distribution of halothane. The use of an analog computer.  
Comp. and Biomed. Res. 5 (1972) 228-238.

## REPGO-INSTITUTEN

(Radiobiologisch Instituut TNO, Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO, Primatencentrum TNO).

Appelman, A. W. M. and H. Balner: Mixed leukocyte cultures in rhesus monkeys.  
Transpl. Proc. 4 (1972) 17-20.  
Publikatie no. 570.

Balfour, I. C., G. D. Pegrum, G. B. Williams and H. Balner: Platelet complement fixation. An in vitro test of the immunosuppressive activity of antilymphocyte globulin.  
Transplantation 14 (1972) 308-316.  
Publikatie no. 653.

Balner, H.: Standardization of anti-human lymphocyte sera by in vivo testing.  
In: Behring Mitteilungen 51 (1972) 1. Behringwerke A.G., Marburg.  
Publikatie no. 673.

Balner, H.: Reduced incidence of X-ray induced leukemia after treatment with anti-lymphocyte serum.  
Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. 16 (1971) 981-986.  
Publikatie no. 546.

Balner, H.: Immunological surveillance against neoplasia.  
TNO-nieuws 27 (1972) 678-682.  
Publikatie no. 635.

Balner, H., A. D. Barnes, J. d'Amaro, C. C. Darrow and P. Demant: Joint report of first histocompatibility workshop on primates.  
Transpl. Proc. 4 (1972) 141-147.  
Publikatie no. 575.

Balner, H., H. Dersjant, W. van Vreeswijk and B. W. Gabb: Tissue typing of rhesus monkeys. Application in transplantation research.  
Transpl. Proc. 4 (1972) 3-9.  
Publikatie no. 568.

- Balner, H., B. W. Gabb, H. Dersjant, W. van Vreeswijk, A. van Leeuwen and J. J. van Rood: Leukocyte groups in non-human primates, their relation to histocompatibility and to human HL-A antigens. In: *Comparative genetics in monkeys, apes and man* (ed.: B. Chiarelli) p. 97-128. Acad. Press, New York (1972).  
Publikatie no. 587.
- Balner, H., E. M. Lance and A. P. Monaco: Immunosuppression: Antilymphocyte serum. In: *Progress in Immunology. 1st Intern. Congr. Immunology* (ed.: B. Amos) p. 1383-1387. Acad. Press, New York (1971).  
Publikatie no. 543.
- Balner, J. and J. J. van Rood (eds.): *Transplantation genetics in primates. Proc. 1st Histocompatibility Workshop and Symposium for Primates, Sept. 1971, Rijswijk.* Transpl. Proc. 4 (1972).
- Balner, H., W. van Vreeswijk, H. Dersjant, J. d'Amaro, A. van Leeuwen and J. J. van Rood: Leukocyte antigens of chimpanzees (ChL-A).  
Transpl. Proc. 4 (1972) 43-48.  
Publikatie no. 571.
- Barendsen, G. W.: Concluding remarks. Biological aspects. Proc. 3rd Symp. on Microdosimetry, Stresa (Italy) Oct. 18-22, 1971, p. 905-913 (ed.: H. G. Ebert). C.I.D. (Luxembourg) (1972).  
Publikatie no. 553.
- Barendsen, G. W.: The relative biological effectiveness of densely ionizing radiations for damage to cells, tumours and normal tissues.  
Proc. Meeting on Biomedical Applications of the Pion Beam from the 590 MeV Isochronous Cyclotron, 1971, p. 73-94. SIN, Zürich (1971).  
Publikatie no. 582.
- Barendsen, G. W.: Concluding remarks summarizing radiobiological factors in the design of new clinical trials.  
In: *Radiology. Proc. 2nd Congr. Europ. Ass. of Radiology, Amsterdam, June 14-18, 1971, p. 414-417.* (eds: J. R. Blickman, W. H. A. M. Penn, E. H. Burrow et al.). Excerpta Medica, Amsterdam (1972).  
Publikatie no. 623.
- Barendsen, G. W.: Radiotherapy with fast neutrons.  
In: *Radiology. Proc. 2nd Congr. Europ. Ass. of Radiology, Amsterdam, June 14-18, 1971, p. 446-451.* (eds: J. R. Blickman, W. H. A. M. Penn, E. H. Burrow et al.). Excerpta Medica, Amsterdam (1972).  
Publikatie no. 624.
- Barendsen, G. W. and J. J. Broerse: Radiotherapeutical application of fast neutrons and  $\pi$ -mesons. *Atoomkernenenergie 18* (1971) 247/252.  
Publikatie no. 545.
- Barendsen, G. W. and J. J. Broerse: Dose-effect relations for damage to mammalian cells and tumours by radiations of different quality; implications for radiation protection and for cancer therapy. Proc. Intern. Congr. on Protection against Acceleration and Space Radiation, Geneva (Switzerland), April 26-30, 1971, p. 151-162. CERN, Geneva (1971).  
Publikatie no. 560.

- Barendsen, G. W., J. J. Broerse, K. Breur and H. A. van Peperzeel: Evaluation of possible advantages of 15 MeV neutrons for tumour radiotherapy.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 721-730.  
 Publikatie no. 640.
- Bekkum, D. W. van: Use and abuse of hemopoietic cell grafts in immune deficiency diseases.  
*Transpl. Rev.* 9 (1972) 3-53.  
 Publikatie no. 559.
- Bekkum, D. W. van: Experimental treatment of leukemia: attempts to improve the results of extracorporeal irradiation of the blood by cell mobilizing agents.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 731-736.  
 Publikatie no. 641.
- Bekkum, D. W. van: Experimental basis of bone marrow transplantation.  
*Schweiz. Med. Wschr.* 102 (1972) 1562-1567.  
 Publikatie no. 630.
- Bekkum, D. W. van, H. Balner, K. A. Dicke, F. G. van den Berg, G. H. Prinsen and C. F. Hollander: The effect of pretreatment of allogeneic bone marrow graft recipients with antilymphocytic serum on the acute graft-versus-host reaction in monkeys.  
*Transplantation* 13 (1972) 400-407.  
 Publikatie no. 578.
- Bekkum, D. W. van and E. P. Cronkite: Radiation effects on the lymphoid systems and its functions. In: *Progress in Immunology. 1st Intern. Congr. of Immunology 1971*, p. 1205/1209. (ed.: B. Amos). Acad. Press, New York (1971).  
 Publikatie no. 544.
- Bekkum, D. W. van and K. A. Dicke: Treatment of immune deficiency disease with bone marrow stem cell concentrates.  
 In: *Ontogeny of acquired immunity. A CIBA Foundation Symp., London, Nov. 23-25, 1971*, p. 223-247. Elsevier, Amsterdam (1972).  
 Publikatie no. 610.
- Bekkum, D. W. van und B. D. Verhoog: Immunologie der Nerventransplantation.  
*Med. Mitt. (Melsungen)* 46 (1972) 295-307.  
 Publikatie no. 611.
- Bentvelzen, P.: Breast Cancer (Correspondence).  
*Nature* 236 (1972) 247.  
 Publikatie no. 555.
- Bentvelzen, P.: Interaction between host genome and oncornaviruses in oncogenesis.  
 In: *Virus-cell interactions and viral antimetabolites. 7th FEBS Meeting 22 (1972) 1/13*. (ed.: D. Shugar). Acad. Press, London (1972).  
 Publikatie no. 586.

- Bentvelzen, P.: Hereditary infections with mammary tumor viruses in mice.  
 In: RNA Viruses and Host Genome in Oncogenesis. Proc. Conf. Amsterdam, May 12-15, 1971,  
 p. 309-337. (eds: P. Emmelot and P. Bentvelzen). North Holland Publ. Co., Amsterdam (1972).  
 Publikatie no. 622.
- Bentvelzen, P.: The role of viruses in the origin of cancer.  
 TNO-nieuws 27 (1972) 644-652.  
 Publikatie no. 634.
- Bentvelzen, P.: Evidence against the neoplastic nature of virus induced erythroblastosis in mice. (Letter  
 to the Editor).  
 Eur. J. Cancer 8 (1972) 583-584.  
 Publikatie no. 654.
- Bentvelzen, P., A. M. Aarssen and J. Brinkhof: Defectivity of Rauscher murine erythroblastosis virus.  
 Nature-New Biology 239 (1972) 122-123.  
 Publikatie no. 614.
- Bentvelzen, P., J. Brinkhof en D. Aarssen: Een herpes(achtig) virus geassocieerd met leukemie bij  
 mensen.  
 In: Twintigste Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland (1972) p. 47-52.  
 Uitg. J. H. Bussy, Amsterdam.  
 Publikatie no. 616.
- Bentvelzen, P. and J. H. Daams: Oncornaviruses and their proviruses.  
 Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17 (1972) 245-248.  
 Publikatie no. 567.
- Bentvelzen, P., J. H. Daams, P. Hageman, P. Calafat and A. Timmermans: Interactions between viral  
 and genetic factors in the origin of mammary tumors in mice.  
 J. Nat. Cancer Inst. 48 (1972) 1089-1094.  
 Publikatie no. 591.
- Bentvelzen, P., S. Offers, J. H. Daams, P. Hageman en J. Calafat: Oncorna virussen en hun provirussen.  
 Voordracht voor de 12e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen  
 ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april, 1971.  
 Publikatie no. 536.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Changes in amino-acid uptake in stimulated rat lymphocytes.  
 Proc. Sixth Leucocyte Culture Conf. 1972, p. 243-261. (ed.: M. R. Schwarz). Acad. Press, New York.  
 Publikatie no. 566.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Kinetics of 2-aminoisobutyric acid transport in stimulated lymphocytes.  
 In: Abstr. of communications 8th Meeting Fed. of Europ. Biochemical Societies, Amsterdam,  
 August 20-25, 1972. Free Communications, Session 7, Abstr. 55.  
 Publikatie no. 606.

- Betel, I. and K. J. van den Berg: Interaction of concanavalin A with the lymphocyte membrane.  
 In: Abstr. of communications 8th Meeting Fed. Europ. Biochemical Societies, Amsterdam, August  
 20-25, 1972. Free Communications, Session 7, Abstr. 54.  
 Publikatie no. 605.
- Betel, I. and K. J. van den Berg: Interactions of concanavalin A with rat lymphocytes.  
 Eur. J. Biochem. 30 (1972) 571-578.  
 Publikatie no. 633.
- Bezooijen, C. F. A. van: Liver cell polyploidization, an aging phenomena.  
 In: 9th Intern. Congr. Gerontol., Kiev, July 2-7, 1972.  
 Section Session. Abstracts. Abstract 22, 3 (1972) 14.  
 Publikatie no. 596.
- Bezooijen, C. F. A. van en C. F. Hollander: Functie van isooloog getransplanteerde rattenieren van ver-  
 schillende leeftijden. Voordracht voor de 13de Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigenen  
 en van Verenigenen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nedetland, Am-  
 sterdam, 6-8 april 1972.  
 Publikatie no. 655.
- Bezooijen, C. F. A. van, F. R. de Leeuw-Israel, D. L. Knook and M. J. van Noord: Correlation between  
 liver cell polyploidization and function in vivo and in vitro with age.  
 Digestion 6 (1972) 266.  
 Publikatie no. 627.
- Boorman, G. A. and C. F. Hollander: Occurrence of spontaneous cancer with aging in an inbred strain  
 of rats.  
 TNO-nieuws 27 (1972) 692-695.  
 Publikatie no. 637.
- Boorman, G. A., M. J. van Noord and C. F. Hollander: Naturally occurring medullary thyroid carci-  
 noma in the rat.  
 Arch. Pathol. 94 (1972) 35-41.  
 Publikatie no. 603.
- Boorman, G. A. en D. van der Waaij: Bij apen voorkomende ziekten die kunnen overgaan op mensen,  
 inclusief de mogelijkheden van bescherming.  
 Biotechn. 11 (1972) 183-185.  
 Publikatie no. 647.
- Boot, L. M., P. Bentvelzen, J. Calafat and G. Röpcke: Interaction of X-ray treatment, a chemical car-  
 cinogen. Hormones and viruses in mammary gland carcinogenesis.  
 Oncology 1970, Proc. 10th Int. Cancer Congr., Vol. 1. Year Book Medical Publ. Chicago (1971)  
 434-440.  
 Publikatie no. 585.

- Broerse, J. J. and G. W. Barendsen: RBE of fast neutrons as a function of dose, neutron energy and biological end-point.  
In: Radiobiological applications of neutron irradiation. Vienna, IAEA, 1972. p. 135-146.  
Publikatie no. 613.
- Broerse, J. J. and J. E. Broers-Challiss: Methods for determination and computation of absorbed dose and neutron spectrum within biological objects.  
In: Radiobiological applications of neutron irradiation. Vienna, IAEA, 1972, p. 57-66.  
Publikatie no. 612.
- Brommer, E. J. P.: The role of the stem cell in Rauscher murine leukaemia.  
Proefschrift Medische Faculteit Rotterdam (1972).
- Brommer, E. J. P. en P. Bentvelzen: Leukemie-virus en hematologische differentiatie bij muizen.  
In: Twintigste Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland, p. 27-37.  
Uitg.: J. H. Bussy, Amsterdam (1972).  
Publikatie no. 615.
- Clasener, H.: Pathogenicity of the L-phase of bacteria.  
Ann. Rev. Microbiol. 26 (1972) 55.  
Publikatie no. 667.
- Curtis, S. B.: The prediction of oxygen enhancement ratio in stopping negative pion beams.  
Proc. Meeting on Biomedical Applications of the Pion Beam from the 590 MeV Isochronous Cyclotron. SIN, Zürich (1971) p. 95-125.  
Publikatie no. 583.
- Curtis, S. B., G. W. Barendsen and A. F. Hermens: A cell kinetic model of tumor growth and regression after irradiation.  
Abstr. 20th Ann. Meeting of the Radiation Research Society, Portland, Oregon, May 14-18, 1972, p. 16.  
Publikatie no. 563.
- Curtis, S. B. and M. C. Wilkinson: The heavy particle hazard - What physical data are needed?  
Proc. Nat. Symp. on Natural and Manmade Radiation in Space, Las Vegas 1971. NASA TM X-2440, Washington (1972) 1007-1015.  
Publikatie no. 581.
- Davids, J. A. G., G. W. Barendsen and J. J. Broerse: Recent results of fast-neutron radiobiology and their significance for radiation protection and tumor radiotherapy.  
Proc. 4th Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, Sept. 6-16, 1971. IAEA, Vienna 13 (1972) 465-479.  
Publikatie no. 580.
- Dersjant, H. and H. Balner: The use of antilymphocyte serum in subhuman primates.  
Primates in Medicine 7 (1972) 1-17.  
Publikatie no. 620.

- Dersjant, H., W. van Vreeswijk en H. Balner: Weefseltypering bij rhesus apen.  
Voordracht voor de 12e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
Publikatie no. 537.
- Dersjant, H., W. van Vreeswijk and H. Balner: Cross-species tissue typing between rhesus monkeys, speciosa monkeys and chimpanzees.  
Transpl. Proc. 4 (1972) 93-96.  
Publikatie no. 574.
- Dicke, K. A. and D. W. van Bekkum: Preparation and use of stem cell concentrates for restoration of immune deficiency diseases and bone marrow aplasia.  
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17 (1972) 645-649.  
Publikatie no. 643.
- Dolphin, G. W., L. M. van Putten et al.: General discussion.  
In: Biomedical implications of radiostrontium exposure. Proc. Symp. Davis (California), Febr. 22-24, 1971, p. 376-393. (ed.: M. Goldman and L. K. Bustand). USABC Technical Information Center, Oak Ridge (1971).  
Publikatie no. 579.
- Dooren, L. J., J. M. Vossen en D. van der Waaij: Pediatrische toepassing van 'Laminar flow systems'.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 102-108.  
Publikatie no. 548.
- Dorf, M. E., E. K. Toth and H. Balner: Cross-reactions of HL-A antibodies. V: Relationship between human HL-A 11 and chimpanzee ChW-11 specificities.  
Tissue Antigens 2 (1972) 461-472.  
Publikatie no. 644.
- Emmelot, P. and P. Bentvelzen: Preface at a Conference on RNA Viruses and Host Genome in Oncogenesis.  
In: RNA Viruses and Host Genome in Oncogenesis. Proc. Conf. Amsterdam, May 12-15, 1971 p. VIII/X. (eds: P. Emmelot, P. Bentvelzen). North Holland Publ. Co., Amsterdam (1972).  
Publikatie no. 621.
- Es, A. A. van: A technique for massive skin grafting in rats.  
Lab. Animal Science 22 (1972) 404-406.  
Publikatie no. 604.
- Feltkamp, Th. M.: Glomerular basement membrane-reactive antibodies in anti-lymphocyte sera: in vitro and in vivo characteristics.  
Europ. J. Immunol. 2 (1972) 166.  
Publikatie no. 676.
- Fischer, J. J. and H. S. Reinhold: The cure of rhabdomyosarcoma BA 1112 with fractionated radiotherapy.  
Radiology 105 (1972) 429-433.  
Publikatie no. 668.



- Ford, A. C.: Salmonellosis, simians and man.  
 Expériment. Animale 5 (1972) 1-11.  
 Publikatie no. 588.
- Gaalen, J. M. van, R. van der Berg, H. Bouwman, F. J. Gommers, A. Hoogerbrugge, G. J. W. van der Mey en H. T. M. Nieuwerkerk: Zoötechniek: Aap, kikker, landbouwhuisdieren.  
 In: Proefdierkunde. (Red.: W. J. J. van der Gulden, C. L. van Hooijdonk et al.) p. 53-94. Uitg.: Van Mameren, Nijmegen (1972).  
 Publikatie no. 652.
- Gaalen, J. M. van, B. C. Kruyt en H. T. M. Nieuwerkerk: Zoötechniek van knaagdieren en vleeseters.  
 In: Proefdierkunde (red. W. J. J. van der Gulden, C. L. van Hooijdonk et al.) p. 83/164. Uitg.: Van Mameren, Nijmegen (1972).  
 Publikatie no. 651.
- Gabb, B. W., A. Piazza, J. d'Amaro and H. Balner: Genetics of RhL-A system of rhesus monkeys.  
 Transpl. Proc. 4 (1972) 11-16.  
 Publikatie no. 569.
- Goosen, C.: Gedrag van apen in laboratoria.  
 Biotechn. 11 (1972) 203.
- Goosen, C.: Op zoek naar het welzijn. Toepassingsmogelijkheden van ethologisch onderzoek aan apen.  
 Intermediair 8 (1972) no. 35, 31.  
 Publikatie no. 618.
- Goosen, C.: The chimpanzee breeding unit at the Primate Centre rno, The Netherlands.  
 In: Breeding Primates (ed.: W. I. B. Beveridge) p. 38. Karger, Basel (1972).  
 Publikatie no. 628.
- Goosen, C.: Breeding macaques at the Primate Centre rno, The Netherlands.  
 In: Breeding Primates (ed.: W. I. B. Beveridge) p. 88. Karger, Basel (1972).  
 Publikatie no. 629.
- Goosen, C., T. M. Speltie and G. Boorman: Chimpanzee breeding and pregnancy diagnosis in the Primate Centre rno.  
 Lab. Primate Newsletter 11 (1972) 1-3.  
 Publikatie no. 601.
- Hermens, A. F.: Proliferatie *in vivo* en *in vitro* van tumorcellen afkomstig van een transplanteerbaar rhabdomyosarcoom bij de rat.  
 Voordracht voor de 12e Fed. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
 Publikatie no. 538.
- Hilgers, J., J. H. Daams and P. Bentvelzen: The induction of precipitating antibodies to the mammary tumor virus in several inbred mouse strains.  
 In: Immunological Parameters of Host-Tumor Relationships. (ed: D. W. Weiss) p. 154-160. Acad. Press, New York (1971).  
 Publikatie no. 617.

- Hogeweg, B. and G. W. Barendsen: Local energy distributions for  $\alpha$ -particles of different energies in relation to the evaluation of critical sizes and energy requirements involved in the induction of damage in mammalian cells.  
Proc. 3rd Symp. on Microdosimetry, Stresa (Italy), Oct. 18-22, 1971. (ed. H. G. Ebert) p. 857-872. CID, Luxembourg (1972).  
Publikatie no. 554.
- Hollander, C. F.: The value of comparative aging studies in animals.  
In: 9th Intern. Congress of Gerontol., Kiev, July 2-7, 1972. Symposia. Condensations of papers 2 (1972) 23-26.  
Publikatie no. 592.
- Hollander, C. F.: Possibilities to delay the ageing process.  
In: Ageing of the central nervous system. Biological and psychological aspects. Symp. Interdisciplinary Society of Biological Psychiatry and the Dutch Society of Neuro-Psychology (eds: H. M. van Praag and A. F. Kalverboer) p. 183-189. F. Bohn, Haarlem (1972).  
Publikatie no. 645.
- Hollander, C. F. en J. Higginson: Multipele pathologie bij de 'multimammate mouse' (*Mastomys natalensis*).  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 625.  
Publikatie no. 631.
- Hollander, C. F., W. Hijmans, D. L. Knook en M. J. van Noord: Biologisch verouderingsonderzoek. Verslag van het 9de Internationale Congres voor Gerontologie te Kiev, 2-7 juli 1972.  
Ned. T. Gerontol. 3 (1972) 350-353.  
Publikatie no. 658.
- Hollander, C. F. en F. R. de Leeuw-Israel: Enkele aspecten van isologe transplantatie van oude ratten naar jonge ontvangers.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 722-723.  
Publikatie no. 597.
- Hollander, C. F., R. L. Marquet, G. A. Heystek, H. Sniijders, J. Vincent, H. J. Stol and H. L. F. Brom: Cardiac allograft pathology in rhesus monkeys.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 911.  
Publikatie no. 632.
- Hollander, C. F. and M. J. van Noord: Focal epithelial hyperplasia: A virus induced oral mucosal lesion in the chimpanzee.  
Oran Surg. 33 (1972) 220-226.  
Publikatie no. 550.
- Hollander, C. F., M. J. van Noord, F. G. van Pelt and C. Zurcher: Praomys (*Mastomys*) natalensis in aging and cancer research.  
TNO-nieuws 27 (1972) 696-698.  
Publikatie no. 638.

Huber, O. and W. Hijmans: Immunofluorescence on skin biopsies from patients with rheumatoid arthritis.

In: Rheumatoid Arthritis, p. 429-432. (eds.: W. Muller, H. G. Harwerth and K. Fehr). Acad. Press, London and New York (1971).

Publikatie no. 551.

Hijmans, W.: Immunological aspects of ageing in man.

In: 9th Intern. Congr. Gerontol., Kiev, July 2-7, 1972. Section Session. Abstracts. Abstract 58 3 (1972) 26.

Publikatie no. 595.

Hijmans, W.: Immunologische methoden.

In: Methoden van medisch-biologisch onderzoek, deel I, p. 44-53 (red.: H. C. Hemker en J. C. Riemersma). Universitaire Pers, Leiden (1972).

Publikatie no. 662.

Hijmans, W. and J. Rádl: Immunology of aging-experimental approach and application.

TNO-nieuws 27 (1972) 687-691.

Publikatie no. 636.

Hijmans, W. and H. R. E. Schuit: Immunofluorescence studies on immunoglobulins in the lymphoid cells of human peripheral blood.

Clin. Exp. Immunol. 11 (1972) 483-494.

Publikatie no. 608.

Hijmans, W., H. R. E. Schuit, Teiko Yamashita and I. Schechter: An immunofluorescence study on the specificity of antibodies synthesized in separate cells after the administration of an immunogen with double specificity.

Europ. J. Immunol. 2 (1972) 1-4.

Publikatie no. 599.

*In Vitro Culture of Hemopoietic Cells.*

The Proceedings of a Workshop/Symposium on In Vitro Culture of Hemopoietic Cells, held at the Radiobiological Institute TNO, Rijswijk, Sept./Oct. 1971. Ed. by: D. W. van Bekkum and K. A. Dicke. Rijswijk, Radiobiological Institute TNO, 1972.

Publikatie no. 558.

Hierin verschenen de volgende artikelen van medewerkers van REFGO-TNO:

Nakeff, A.: Proliferation of megakaryocytes in vitro. p. 121-135.

Publikatie no. 558a.

Dicke, K. A. and D. W. van Bekkum: Evidence for the identity of CFU<sub>s</sub> and CFU<sub>c</sub>. p. 136-148.

Publikatie no. 558b.

Betel, I.: Concentration and assay of 'agarase' from vibrio agar liquifacien. p. 166-167.

Publikatie no. 558c.

Noord, M. J. van and A. Nakeff: The technique for electron microscopic analysis of cells obtained from bone marrow cultures. p. 168-172.

Publikatie no. 558d.

- Schaefer, U. W., K. A. Dicke and J. C. Klein: In vitro and in vivo studies with stored bone marrow cells of mouse and monkey. p. 187-196.  
Publikatie no. 558e.
- Dicke, K. A. and U. W. Schaefer: Monkey bone marrow cultures. p. 221-224.  
Publikatie no. 558f.
- Dicke, K. A.: Human bone marrow cultures. p. 363-366.  
Publikatie no. 558g.
- Jongejan, W. J. and L. M. van Putten: The effects of <sup>131</sup>I and <sup>125</sup>I on mouse and rat thyroid.  
Int. J. Radiat. Biol. 22 (1972) 489-499.
- Kal, H. B. and G. W. Barendsen: Effects of continuous irradiation at low dose-rates on a rat rhabdomyosarcoma.  
Brit. J. Radiol. 45 (1972) 279-283.  
Publikatie no. 557.
- Klein, J. C., A. M. van der Westen en J. Hasper: Maligne transformatie door carcinogene stoffen in vitro. Voordracht voor de 12e Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
Publikatie no. 539.
- Knook, D. L.: Age-related changes in isolated cells of rat liver.  
In: 9th Intern. Congr. Gerontol., Kiev, July 2-7, 1972. Symposia. Condensations of papers 2 (1972) 94-96.  
Publikatie no. 594.
- Knook, D. L.: The electron transport system of Klebsiella aerogenes.  
Proefschrift Vrije Universiteit, Amsterdam (1972).  
Publikatie no. 648.
- Knook, D. L.: Electronentransport bij Klebsiella.  
Vakbl. Biol. 21 (1972) 451.  
Publikatie no. 661.
- Lahiri, S. K. and L. M. van Putten: Location of the G<sub>0</sub>-phase in the cell cycle of the mouse haemopoietic spleen colony forming cells.  
Cell Tissue Kinet. 5 (1972) 365-369.  
Publikatie no. 609.
- Leeuw-Israel, F. R. de, C. F. A. van Bezooijen and C. F. Hollander: Ploidy as a possible explanation for the variation in liver function during the life span of the rat.  
Z. Alternsforsch. 26 (1972) 29-33.  
Publikatie no. 626.
- Maruyama, T. and C. J. Bouts: Attenuation of 15 MeV neutrons in multilayer shields composed of steel, polyethylene and borated materials.  
Phys. Med. Biol. 17 (1972) 420-424.  
Publikatie no. 576.

- Meijers, K. A. E., B. de Leeuw and M. Voormolen-Kalova: The multiple occurrence of myeloma and asymptomatic paraproteinaemia within one family.  
*Clin. Exp. Immunol.* 12 (1972) 185-193.  
Publikatie no. 625.
- Nelson, J. M.: Influence of intestinal mucosal renewal rate on development of gastrointestinal injury and survival time of irradiated gerbils.  
*Radiat. Res.* 49 (1972) 367-380.  
Publikatie no. 556.
- Nelson, J. M.: Radiosensitivity of a cultured mouse osteosarcoma to X-rays and fast neutrons.  
Abstr. 20th Ann. Meeting Radiation Research Society, Portland, Oregon, May 14-18, 1972, p. 31.  
Publikatie no. 564.
- Nieuwerkerk, H. T. M.: The Institute of animal technicians.  
*Biotechn.* 11 (1972) 123-127.  
Publikatie no. 584.
- Noord, M. J. van: Ultrastructural and immunological aspects of aging rodent kidney.  
In: 9th Intern. Congr. Gerontol., Kiev, July 2-7, 1972. Symposia. Condensations of papers 2 (1972) 54-57.  
Publikatie no. 593.
- Noord, M. J. van and C. F. A. van Bezooijen: The biological basis of ageing. Verslag cursus "The biological basis of ageing", Universiteit van Leeds, 10-13 april 1972.  
*Ned. T. Gerontol.* 3 (1972) 206-208.  
Publikatie no. 646.
- Noord, M. J. van, F. G. van Pelt, C. F. Hollander and W. Th. Daems: The development of ultrastructural glomerular alterations in *Praomys (Mastomys) natalensis*.  
*Lab. Invest.* 26 (1972) 364-375.  
Publikatie no. 589.
- Noord, M. J. van, F. G. van Pelt en C. Zurcher: Interpretatie van glomerulaire afwijkingen in *Praomys (Mastomys) natalensis*.  
Voordracht voor de 13de Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nederland. Amsterdam, 6-8 april 1972.  
Publikatie no. 656.
- Offers, S., P. Bentvelzen, D. Aarssen, J. Brinkhof, J. C. Klein en J. Calafat: Redding van een sarcoma virus uit chemisch getransformeerde cellen.  
Voordracht voor de 12e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
Publikatie no. 540.
- Page Faulk, W. and W. Hijmans: Recent developments in immunofluorescence.  
*Progr. Allergy* 16 (1972) 9-39.  
Publikatie no. 660.

- Pelt, F. G. and M. J. Blankwater: Immunological and clinical investigations on blood, urine and kidney in aging *Pracomys (Mastomys) natalensis* with spontaneous glomerulo-nephritis.  
*Gerontologia* 18 (1972) 200-216.  
 Publikatie no. 657.
- Puite, K. J., D. L. J. M. Crebolder, B. Hogeweg and J. J. Broerse: Intercomparisons of absorbed dose and dose distribution for X-irradiations, using mailed LiF thermoluminescent dosimeters.  
*Phys. Med. Biol.* 17 (1972) 390-399.  
 Publikatie no. 577.
- Putten, L. M. van: The kinetics of cell kill and cell proliferation in relation to curability and malignant disease.  
 In: *The design of clinical trials in cancer therapy* (ed. M. Staquet) p. 115-131. Publ. EORTC, Editions Scientifiques Européennes, Brussels (1972).  
 Publikatie no. 562.
- Putten, L. M. van: Experimental chemotherapy of tumours.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 718-720.  
 Publikatie no. 639.
- Rádl, J.: Immunoselection technique and its applications.  
 In: *Proc. 19th Colloquium 'Protides of the Biological Fluids' 1971*, p. 541-545. (ed.: H. Peeters). Pergamon Press, Oxford/New York (1972).  
 Publikatie no. 565.
- Rádl, J., L. J. Dooren, V. P. Eijssvoogel, J. J. van Went and W. Hijmans: An immunological study during post-transplantation follow-up of a case of severe combined immunodeficiency.  
*Clin. Exp. Immunol.* 10 (1972) 367-382.  
 Publikatie no. 549.
- Rádl, J. en W. Hijmans: Immunreacties met betrekking tot de leeftijd.  
*Ned. T. Gerontol.* 3 (1972) 90-91.  
 Publikatie no. 598.
- Rapaport, F. T., A. S. Markowitz, A. P. Raisbeck, J. H. Ayzavian and H. Balner: Cross-reactions between human, chimpanzee and streptococcal antigens.  
*Transpl. Proc.* 4 (1972) 87-91.  
 Publikatie no. 573.
- Reinhold, H. S.: 'In vivo' systemen met enkele 'in vitro' mogelijkheden.  
 Voordracht voor de 12e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
 Publikatie no. 541.
- Reinhold, H. S.: Radiations and the microcirculation.  
*Front. Radiat. Ther. Onc.* 6 (1972) 44-56.  
 Publikatie no. 552.
- Reinhold, H. S.: The relationship between tumour vascularisation and response to radiotherapy.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 737-741.  
 Publikatie no. 642.

- Riet, J. van 't, D. L. Knook and R. J. Planta: The role of cytochrome b<sub>5</sub> in nitrate assimilation and nitrate respiration in *Klebsiella aerogenes*.  
*FEBS Letters* **23** (1972) 44-46.  
 Publikatie no. 659.
- Rood, J. J. van, A. van Leeuwen and H. Balner: HL-A and ChL-A: Similarities and differences.  
*Transpl. Proc.* **4** (1972) 55-62.  
 Publikatie no. 572.
- Schaefer, U. W., K. A. Dicke and D. W. van Bekkum: Recovery of haemopoiesis in lethally irradiated monkeys by frozen allogeneic bone marrow grafts.  
*Rev. Europ. Etudes Clin. Biol.* **17** (1972) 483-488.  
 Publikatie no. 590.
- Schaefer, U. W., D. P. B. M. Snel and G. A. Boorman: Intraperitoneal administration of allogeneic bone marrow cells in lethally irradiated rhesus monkeys.  
*Exp. Hematol.* **22** (1972) 98-99.  
 Publikatie no. 600.
- Snell, K. C. and C. F. Hollander: Tumors of the testes and seminal vesicles in *Pracomys (Mastomys) natalensis*.  
*J. Nat. Cancer Inst.* **49** (1972) 1381-1394.  
 Publikatie no. 666.
- Svehag, S-E., P. Haxner, L. Manhem, H. Balner et al.: Further studies on the properties of antihuman thymocyte IgG: antibody specificities, opsonin activity correlated to immunosuppression, lymphopenia and hyporesponsiveness to horse IgG in primates.  
*Transplantation* **14** (1972) 21.  
 Publikatie no. 675.
- Swart, A. C. W.: Chromatografie.  
 In: *Methoden van medisch-biologisch onderzoek*, deel I, p. 108-117. (red. H. C. Hemker en J. C. Riemersma). Universitaire Pers, Leiden (1972).  
 Publikatie no. 663.
- Swart, A. C. W.: Eiwitzuivering.  
 In: *Methoden van medisch-biologisch onderzoek*, deel I, p. 124-129 (red.: H. C. Hemker en J. C. Riemersma). Universitaire Pers, Leiden (1972).  
 Publikatie no. 664.
- Swart, A. C. W.: Gelfiltratie.  
 In: *Methoden van medisch-biologisch onderzoek*, deel I, p. 129-134. (red. H. C. Hemker en J. C. Riemersma). Universitaire Pers, Leiden (1972).  
 Publikatie no. 665.
- Tannock, I. F., N. Marshall and L. M. van Putten: An attempt at selective chemotherapy of hypoxic cells: Triethylenemelamine and irradiation of a C<sub>3</sub>H mouse mammary tumour.  
*Europ. J. Cancer* **8** (1972) 501-507.  
 Publikatie no. 649.

- Vossen, J. M. and D. van der Waaij: Reverse isolation in bone marrow transplantation: Ultra-clean room compared with laminar flow technique. I. Isolation systems.  
Rev. Europ. Etudes Clin. Biol. 17 (1972) 457-461.  
Publikatie no. 607.
- Waaij, D. van der, D. W. van Bekkum en E. van Gunst: Werkgroep Isolatie Patiënten.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 97-102.  
Publikatie no. 547.
- Waaij, D. van der, J. M. Berghuis en J. E. C. Lekkerkerk: De invloed van antibiotica op de kolonisatie-resistentie van muizen.  
Voordracht voor de 12e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter Bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Rotterdam, 22-24 april 1971.  
Publikatie no. 542.
- Waaij, D. van der, J. M. Berghuis-de Vries and J. E. C. Lekkerkerk-van der Wees: Colonization resistance of the digestive tract and the spread of bacteria to the lymphatic organs in mice.  
J. Hyg. Camb. 70 (1972) 335-342.  
Publikatie no. 602.
- Waaij, D. van der: Bacteriologische aspecten van ventilatiesystemen van operatiekamers.  
Het Ziekenhuis 2 (1972) 314-319.
- Waaij, D. van der: Het vermijden van kruisinfecties in ziekenhuizen via de lucht. Het verslag van het IVe Intern. Symp. on Aerobiology. Voordracht voor de Ned. Techn. Ver. voor Verwarming en Luchtbehandeling (rvvl) op 26 okt. 1972 te Delft.  
In: Klimaatinstallaties in ziekenhuizen (1972) p. B1-B8.

#### NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Ackermans, E.: Housing environment and children's play activities. Abstract.  
In: National Swedish Institute for Building Research. Open space in housing areas; documentation of a colloquium. Stockholm (1972) 63-68.
- Ackermans, E.: De beplanting van de woonomgeving en de ontwikkeling van het spelende kind.  
In: Het spelende kind in het groen; studieconf. Nederl. Ver. van hoofden van gemeentelijke beplantingen, 24/25 febr. 1972, Amersfoort (1972) 41-50.
- Ackermans, E.: Enkele kondities voor het gemotiveerd en deskundig meebesturen op basis van vrijwilligheid in de welzijnssector.  
In: Menswetenschappen vandaag (red. C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder e.a.) p. 378-396.  
Uitg.: Boom, Meppel (1972).



- Ackermans, E.: Stedebouw, spelebouw 3: De woonomgeving in Zweden en Denemarken.  
Ouders van nu (1971) no. 4, 86-91.
- Bink, B. and J. M. Dirken: Work-physiological parameters of ageing.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken). p. 47-65. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Bitter, C.: Geluidhinder door vliegtuigen.  
In: Menswetenschappen vandaag (red. C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder, e.a.) p. 251-268.  
Uitg. Boom, Meppel (1972).
- Bleeker, J.: Eenvoudige door een kristal bestuurd stroboscoop.  
Polytechn. T. ed. E. 27 (1972) 750-752.
- Centrale Raad voor de Volksgezondheid, vaste commissie verpleging (voorz. R. L. van Voorthuysen):  
Rapport taak van de verpleegkundige.  
Versl. Rap. Volksgezondh. (1972) nr. 8.
- Centrale Raad voor de Volksgezondheid: Tweede advies nomenclatuur van inrichtingen voor gezondheidszorg (m.m.v. R. L. van Voorthuysen).  
Versl. Rap. Volksgezondh. (1972) nr. 22.
- Clemens Schröner, B. L. F.: Keerzijden en parallellen in de gezinsvoogdij.  
In: Menswetenschappen vandaag (red.: C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder e.a.) p. 222-248.  
Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Clemens Schröner, B. L. F.: De vereniging tegen kindermishandeling.  
T. Maatschappijvraagstukken en Welzijnswerk 26 (1972) 278-282.
- Danev, S. G., C. R. de Winter and G. F. Wartna: Information processing and psychophysiological functions in a task with and without time stress.  
Activ. nerv. sup. (Praha) (1972) 8-12.
- Diederiks, J. P. M. en J. R. Kraan: Modellen en accumulatie van kennis in de sociologie.  
Sociol. Gids 19 (1972) 1-14.
- Diederiks, J. P. M. en J. R. Kraan: Toepassing van een theoretisch model in een explorerende fase van onderzoek.  
Sociol. Gids 19 (1972) 157-168.
- Dirken, J. M. (ed.): Functional age of industrial workers; a transversal survey of ageing capacities and a method for assessing functional age.  
Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dirken, J. M.: Background and aim of the study.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 1-9. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).

- Dirken, J. M.: The design of the study.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 10-16. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dirken, J. M.: The problem, the data and the strategy.  
In: Functional age of industrial workers (ed. J. M. Dirken) p. 141-149. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dirken, J. M.: The structure of the variables and the multiple regressions.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 151-170. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dirken, J. M.: Four equal yardsticks for functional age.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 171-200. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dirken, J. M. and G. F. Wartna: Ageing and mental functions.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 27-45. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Doeleman, F.: Echelons in de gezondheidszorg.  
Med. Contact 27 (1972) 1227-1230.
- Doeleman, F.: De functie van gezondheidsvoorlichting en -opvoeding in de gezondheidszorg.  
Amsterdams Gezondheidscongres 13 okt. 1972, Amsterdam. p. 17-19. Uitg.: Staatsdrukkerij, Amsterdam (1972).
- Doeleman, F.: Planning van gezondheidszorg op ecologische grondslag.  
In: Gezondheidsecologie; verslag van de Provinciale Gezondheidsdag 1971, mei 1971 te 's-Gravenhage, p. 25-34. Uitg.: Prov. Raad voor de Volksgezondheid in Zuid-Holland (1972).
- Doeleman, F.: De Nederlandse opleiding tot sociaal-geneeskundige.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 666-670.
- Doeleman, F.: Postuniversitaire opleidingen in de sociale geneeskunde in Groot Brittannië.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 54-61.
- Drop, M. J.: De geldigheid van de geregistreeerde frequenties van afwijkend en ziektegedrag; medisch-maatschappelijke voorzieningen als 'cijfersproducerende' instanties.  
Mndbl. Geest. Volkgez. 27 (1972) 2-11.
- Dijkhuis, G.: The sample of Dutch industrial workers.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 17-24. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Dijkstra, A.: Werknemers in de sociale werkvoorziening zonder medisch konstateerbare afwijkingen.  
T. Aangep. Werkvoorz. 7 (1972) 135-138.

- Ekkers, C. L. en G. P. Hoefnagels: Agressie en straf op het voetbalveld.  
Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Fris, T.: Gelegenheidsagressie. Enige resultaten van experimenteel onderzoek.  
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1972).
- Gemund, J. J. van and M. S. Laurent de Angulo: The effects of early hypothyroidism on IQ, school performance and electroencephalogram pattern in children.  
In: Normal and abnormal development of brain and behaviour (eds: G. B. A. Stoeltinga and J. J. van der Werff ten Bosch) p. 299-313. Uitg.: University Press, Leiden (1971).
- Graaff, J. S. de: Het verzuimpatroon van vrouwelijke werknemers in Nederland in vergelijking met dat van hun mannelijke collega's.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 194-203.
- Herman, B.: The education of United States physicians regarding epidemiology.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 76-78.
- Herman, B.: International studies on cancer in migrants.  
TNO-nieuws 27 (1972) 672-676.
- Herman, B.: Second world conference on smoking and health.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 406-410.
- Josten, J. G. J. E.: Concepties van zorg en de realiteit van behoeften.  
In: Menswetenschappen vandaag (red.: C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder e.a.) p. 397-410.  
Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Josten, J. G. J. E.: Personality and adjustment in relation to work and age.  
In: Functional age of industrial workers (ed.: J. M. Dirken) p. 77-96. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Keijzer, A., M. Woerlee, B. D. R. Kluver and M. Buist: Direct measurement of sensible heat transfer between man and his environment.  
J. Appl. Physiol. 33 (1972) 677-680.
- Klinkhamer, H. A. W.: Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde 25 jaar.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 117-118.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Preventie van psychische ontsporingen. Mogelijkheden voor jeugdarts en bedrijfsarts bij de preventie van psychische derailementen als gevolg van wisselwerking tussen mens en milieu.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 819-821; 855.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Een voorbeeld ter lering. (Inleiding bij de oprichtingsverg. Ver. v. beleid en management in de gezondheidszorg op 10 maart 1972 te Utrecht.)  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 676-679; 686.  
Metamedica 51 (1972) 211-217.  
Ziekenhuis 2 (1972) 400-404.

- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: *Waarom we tot samenwerking zullen moeten komen.*  
*Gezondheidszorg* 64 (1972) 15-18.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de en R. A. de Boer: *Geneeskunde, een gedragswetenschap.*  
 In: *Menswetenschappen vandaag* (red. C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder e.a.) p. 411-421.  
 Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Kuipers, H.: *De realiteit in het laboratorium.*  
 In: *Menswetenschappen vandaag* (red. C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder, e.a.) p. 345-377.  
 Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Laar, F. van: *Richtlijnen voor schoolaudiometrie.*  
*T. Soc. Geneesk.* 50 (1972) 25-28.
- Laar, F. van: *Vuistregels voor bedrijfsartsen inzake preventie lawaaidoofheid.*  
*T. Soc. Geneesk.* 50 (1972) suppl. bij no. 9, 46.
- Lindeman, H. E.: *Lawaai en lawaaidoofheid.*  
 In: *Nieuw geluid voor slechthorenden* (1972, okt.) p. 5-7.
- Lindeman, H. E.: *Some aspects of ageing of the senses.*  
 In: *Functional age of industrial workers* (ed: J. M. Dirken) p. 67-75. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Luteijn, I.: *Digitale registratie op een eenvoudige cassetterecorder.*  
*Polytechn. T. ed. E.* 27 (1972) 515-520.
- Merens-Riedstra, H. S. en P. L. Stroink: *Werkloosheid, of arbeid? als sociaal probleem.*  
*Mens en Ondern.* 26 (1972) 279-283.
- Metz, W.: *Onnozel leven.*  
 Uitg.: Callenbach, Nijkerk (1972).
- Nass, Ch. A. G., J. J. Radder, P. van Leeuwen, J. P. Hop and G. Dijkhuis: *An improved statistical model for functional age.*  
 In: *Functional age of industrial workers* (ed.: J. M. Dirken) p. 201-205. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Oeberius Kapteijn, J. C., C. P. Bruins, H. J. Dokter and J. M. L. Phaff: *The general practitioner in the Netherlands; general outlines of health care.*  
*Int. J. Hlth. Serv.* 2 (1972) 263-271.
- Penn, O. C. K. M.: *Mathematische modellen ten dienste van fysiologie en geneeskunde.*  
*Ned. Milit. Geneesk. T.* 25 (1972) 240-242.
- Phaff, J. M. L.: *Commentaar op de verklaring inzake beleidsvoornemens.*  
*Gezondheidszorg* 64 (1972) 2-3.

- Phaff, J. M. L.: Het gesloten circuit.  
In: Ontwikkelingslijnen in de geneeskunde (red. J. de Waard) p. 124-137. Uitg.: Spruyt, Van Mantgem en De Does, Leiden (1972).
- Phaff, J. M. L.: Ziekenhuis, onderdeel van een gesloten circuit.  
In: Voordrachten gehouden t.g.v. de Medica '71, p. 37-49. Uitg.: Koninkl. Nederl. Jaarbeurs, Utrecht.
- Piena, F. L.: Attenuatie van tien gehoorbeschermingsmiddelen gemeten met 1/3 octaaf ruisbanden.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij no. 9, 33-41.
- Ravenzwaaij, J. F. van: Konsultatie in de geestelijke gezondheidszorg.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Groningen (1972).
- Rees, H. van: Mutual influence on the metabolism of some industrial solvents in rats.  
In: Toxicological problems of drug combinations. Proc. XIII meeting Europ. Soc. for the study of drug toxicity, Berlin, June 1971, p. 69-74. Excerpta Medica intern. congress series, 254.
- Schröder, M.: De Schaduwadviser.  
In: Menswetenschappen vandaag (red.: C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder, e.a.) p. 294-324. Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Schroots, J. J. F.: Prediktie, inferentie en decisie: een evaluatie van de neurofysiologische test.  
Ned. T. Psychol. 27 (1972) 309-340.
- Sluijs, H. van der: A standard analysis of daily energy expenditure and patterns of activity.  
In: Functional age of industrial workers (red.: J. M. Dirken) p. 97-128. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Snethlage, E. en M. van de Poel-Bot: Bibliografie Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde II, 1967 t/m 1971.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 3 bij no. 16, 1-44.
- Straten, J. van: Doeltreffend besturen in een veranderende samenleving. Verslag van de najaars-efficiency-dagen 1971.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 119-128.
- Straten, J. van: De (jonge) akademikus en het bedrijfsleven. Verslag van de Bedrijfssociologische Studiedagen 1972.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 240-257.
- Straten, J. van: Variabele werktijden: probleem van hedendaags personeelbeleid.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 332-338.
- Straten, J. van: Verantwoordelijkheidsverruiming in de directe werksituatie.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 355-364.
- Stroink, P. L.: Jonge werknemers alléén maar 'bruidjes-van-morgen'?  
Mens en Ondern. 26 (1972) 258-266.

- Vlist, R. van der: *Kommentaar (op 'Verantwoordelijkheidsverruiming in de direkte werksituatie')*.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 364-367.
- Vlist, R. van der: *Universiteit en bedrijfsleven*.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 217-223.
- Vlist, R. van der: *Vervreemding in het werk: twee mogelijkheden voor de toekomst*.  
In: *Menswetenschappen vandaag* (red.: C. J. Lammers, M. Mulder, M. Schröder e.a.) p. 179-195.  
Uitg.: Boom, Meppel (1972).
- Voorthuysen, R. L. van: *De hedendaagse taak van de verpleegkundige op het terrein van gezondheidszorg en maatschappelijk welzijn*. Conf. Uppsala F.N.I.N.A.  
T. Ziekenverpl. 25 (1972) 841-843.
- Voorthuysen, R. L. van: *Opleiding in Finland*.  
T. Ziekenverpl. 25 (1972) 355-356.
- Voorthuysen, R. L. van: *De jeugdverpleegkundige in Zweden en Finland*.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 336-337.
- Voorthuysen, R. L. van: *De Vaste Commissie van bijstand en advies verpleging*.  
T. Ziekenverpl. 25 (1972) 265-266.
- Wassen-van Schaveren, P. C.: *Wie verandert er eigenlijk?*  
T. Ziekenverpl. 25 (1972) 1247-1250.
- Wieringen, J. C. van: *Seculaire groeiverschuiving. Lengte en gewicht surveys 1964-1966 in Nederland in historisch perspectief*.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1972).
- Wingen, J. W. van: *A proposal for a simple input-output system in ALGOL 60*.  
Algol Bull. no. 33 (1972) AB.33.3.1; 5-16.
- Wink, A.: *Bijnierschorsactiviteit als maat voor arbeidsbelasting*.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 170-173.
- Wink, A.: *Effect of long-term exposure to low levels of toxic substances on urinary excretion of 17-oxogenic steroids and 17-oxosteroids*.  
Ann. Occup. Hyg. 15 (1972) 211-215.
- Wink, A.: *Influence of age upon steroid excretion*.  
In: *Functional age of industrial workers* (ed. J. M. Dirken) p. 129-137. Uitg.: Wolters-Noordhoff, Groningen (1972).
- Winsemius, W.: *Omgaan met de dingen; een voorspel tot veiligheidseducatie*.  
Mens en Ondern. 26 (1972) 19-31.
- Winter, C. R. de: *Improvisations dans les tâches manuelles*.  
In: *Accidents et sécurité du travail: collection du Travail Humain*, p. 187-199. Presses universitaires de France, Paris (1972).

Winter, C. R. de: Onderzoek huisongevallen.  
Bull. G.v.o. 1 (1972) no. 3, p. 2-6.

Zola, I. K.: The concept of trouble and sources of medical assistance; to whom one can turn, with what and why.  
Soc. Sci. Med. 6 (1972) 673-679.

Zola, I. K.: The medicalizing of society.  
Huisarts en Wet. 15 (1972) 229-230.

#### GAUBIUS INSTITUUT TNO

Freeman, B. H., A. M. Stephen and P. van der Bijl: Gas-liquid chromatography of some partially methylated alditols as their trimethylsilyl ethers.  
J. Chrom. 73 (1972) 29-33.  
Publikatie no. 94.

Gent, C. M. van: Lipid composition of lipoprotein fractions.  
In: Protides of the biological fluids. Proc. 19th Colloquium, 1971 (ed.: H. Peeters) p. 75-79. Pergamon Press, Oxford (1972).  
Publikatie no. 92.

Haverkate, F.: Specific staining of living plant nematodes with 4-dimethylaminobenzediazocyanide.  
Nematologica 18 (1972) 414-416.  
Publikatie no. 97.

Haverkate, F., J. W. Brevoord and A. Verloop: Automatic recording of uptake of pesticides and related compounds by small plant parasites. I. Description of the method.  
Pestic. Sci. 3 (1972) 1-11.  
Publikatie no. 90.

Klynstra, F. B. and H. A. M. Rothuis-ter Haar: Concentration and distribution of nucleic acids in normal and atherosclerotic human aortas.  
Recueil 91 (1972) 1319-1328.  
Publikatie no. 96.

Pries, C.: Problem cases in phenotyping.  
In: Protides of the biological fluids. Proc. 19th Colloquium, 1971 (ed.: H. Peeters) p. 293-297. Pergamon Press, Oxford (1972).  
Publikatie no. 91.

Pries, C.: Biochemische parameters voor het screened onderzoek.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 431-432.

Thorsen, S., P. Brakman and T. Astrup: Influence of platelets on fibrinolysis: a critical review.  
Hematol. Rev. 3 (1972) 123-179.

#### WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

Bleiker, M. A.: De werkzaamheden van het Tuberculineteam van het International Tuberculosis Surveillance Centre (ITSC) in 1971.

Tegen de Tuberculose 68 (1972) 81-84.

Drost, W. S. J., M. A. Bleiker, A. J. Verbrugh en J. E. Vogelenzang: Overgevoeligheid voor tuberculinedampen.

T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 574-578.

#### WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

Houwink, B.: De ruimten in carieus oppervlakteglaazuur. Een klinisch en polarisatie-microscopisch onderzoek.

Ned. T. Tandheelk. 79 (1972) 181-191.

Houwink, B. en J. F. de Wijn: Lichamelijke ontwikkeling van 15-jarigen bij gebruik van ongefluorideerd water.

Ned. T. Tandheelk. 79 (1972) 275-280.

Kwant, G. W.: Gebitsverval eist preventieve maatregelen.

Med. Contact 27 (1972) 1063-1065.

Kwant, G. W., B. Houwink, O. Backer Dirks, A. Groeneveld en W. O. R. de Jager: Fluoridetoevoeging aan drinkwater IV. Resultaten van het onderzoek Tiel-Culemborg na 16½ jaar.

Ned. T. Tandheelk. 79 (1972) 316-327.

#### WERKGROEP KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

Booy, R. H.: Pijnbestrijding met eenvoudige analgetica in de tandheelkunde.

Ned. T. Tandheelk. 79 (1972) 69-75.

Nelemans, F. A.: Nebenwirkungen von Arzneimitteln bei Bejahrten.

Z. Gerontol. 5 (1972) 126-127.



Nelemans, F. A.: Pijnstillende middelen in de tandheelkunde.  
Ned. T. Tandheelk. 79 (1972) 59-68.

Nelemans, F. A.: Report on a double-blind investigation into the influence of  $\beta$ -pyridyl-carbinol on the cholesterol level of the blood.  
Arzneim. Forsch. 22 (1972) 1410-1413.

Nelemans, F. A.: Combinatiepreparaten.  
Pharm. Wkbl. 107 (1972) 429-434.

Nelemans, F. A.: Farmacologia clinica e requisiti preclinica degli studi clinici in Olanda.  
Gazzetta Sanitaria 43 (1972) 214-216.

Nelemans, F. A.: Drugs affecting adrenergic functions.  
In: Side effects of drugs (eds: L. Meyler and A. Herzheimer). Vol. VII (1972) 224-238.

Nelemans, F. A.: Cholino mimetic drugs and anticholinesterases.  
In: Side effects of drugs (eds: L. Meyler and A. Herzheimer). Vol. VII (1972) 239-242.

Zelvelder, W. G.: Therapeutische waardebebepaling van slaapmiddelen.  
Geneesk. Gids 3 (1972) 108-109.

#### WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Beek, A., R. J. van Zonneveld, G. P. J. Moes-Swaab en M. Wigbout: Vervolgonderzoek van bejaarden in een verzorgingstehuis. Resultaten van een derde herhalingsonderzoek.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 306-317.

Zonneveld, R. J. van: The ageing and aged worker.  
Introduction Proc. Colloquium Eur. Soc. Res. Comm. IAG, Bagnolet 1971, p. 11-14. CIGS, Paris (1972).

Zonneveld, R. J. van: Arzneimittelverbrauch im Alter (Herausgeber: W. Doberauer).  
In: Scriptum geriatricum, p. 37-48, Wenen (1972).

Zonneveld, R. J. van and A. Beek: Assessment of health; some results of longitudinal studies.  
Proc. 9th Intern. Congr. Gerontol., Kiev 2 (1972) 197-200.

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

- Lende, R. van der, J. P. M. de Kroon, G. J. Tammeling, B. F. Visser, K. de Vries, J. Wever-Hess en N. G. M. Orie: Prevalentie van respiratoire symptomen en gemiddelde 1-seconde waarden (FEV<sub>1</sub>) in een stad met luchtverontreiniging, vergeleken met een niet verontreinigd gebied. Voordracht voor de 13e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nederland. Amsterdam, 6-8 april 1972.
- Lende, R. van der, G. G. van der Meulen, B. F. Visser en J. Wever-Hess: Onderzoek naar variaties tussen onderzoekers en tussen seizoenen in de prevalentie van respiratoire symptomen bij mannen en vrouwen op Schiermonnikoog. T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 775-783.
- Lende, R. van der, G. G. van der Meulen and J. Wever-Hess: Investigation into observer and seasonal variation of the prevalence of respiratory symptoms at Schiermonnikoog. Intern. J. Epidemiol. 1 (1972) 47-50.
- Lende, R. van der and N. G. M. Orie: The MRC-ECCS Questionnaire on respiratory symptoms (use in epidemiology). Scand. J. Resp. Dis. 53 (1972) 218-226.
- Niermeyer, P., Ph. H. Quanjer, G. J. Tammeling, R. van der Lende en L. Th. van der Weele: Flow-volume curven bij epidemiologisch onderzoek. Voordracht voor de 13e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nederland. Amsterdam, 6-8 april 1972.
- Visser, B. F., J. T. Groenou en R. van der Lende: Verband tussen ongelijkmatige ventilatie en anamnestic gegevens bij mannen en vrouwen in Vlagtwedde en Vlaardingen. Voordracht voor de 13e Fed. Verg. van Medisch Biologische Verenigingen en van Verenigingen ter bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek in Nederland. Amsterdam, 6-8 april 1972.

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

- Drift, J. H. A. van der: Evaluatie van twaalf maanden L-DOPA behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 2185-2193.
- Drift, J. H. A. van der and N. K. D. Kok: Steal mechanisms between carotid and vertebral/basilar system. Proc. Intracranial Symp. of Salzburg 1972. C. C. Thomas, Springfield-Illinois, USA.
- Franken, E. M. B. and E. J. Jonkman: The effect of trepanation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 443.

Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (ed.-in-chief: A. Rémond). Vol. 14: Clinical EEG, IV (ed.: O. Magnus).  
Part A: Cardiac and vascular diseases (ed.: J. H. A. van der Drift).  
Part B: Traumatic disorders (ed. J. Courjon).  
Elsevier Publ. Comp., Amsterdam (1972).

Holst, M. J. C. van der en O. Magnus: Zaagtandvormige deltagolven (zetagolven).  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 444.

Huffelen, A. C. van and O. Magnus: Four c/sec vertex spindles.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 442.

Jonkman, E. J.: Provocatie van afwijkingen in het EEG door toediening van Secobarbital.  
Hoofdlijnen (1972) no. 4, 85-88.

Jonkman, E. J.: Meting van de intracranieële druk.  
Hoofdlijnen (1972) no. 3, 64-65.

Jonkman, E. J. and P. C. M. Mosmans: Aspects of regional cerebral circulation. Measurements in patients with intracranial tumours.  
TNO-nieuws 27 (1972) 711-716.

Magnus, O.: De epilepsieën.

In: Neurologie voor de algemene praktijk (Red.: R. van den Bergh en J. F. Folkerts) Hfdst. 19, p. 246-292. Agon-Elsevier, Amsterdam (1972).

Ponsen, L.: RC-filters (1).  
Hoofdlijnen (1972) no. 2, 41.

Ponsen, L.: RC-filters (2).  
Hoofdlijnen (1972) no. 3, 62-63.

Ponsen, L.: Subclinical regional seizure discharges (SRSD) in the EEG.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 33 (1972) 442.

Poortvliet, D. C. J.: Van continu naar discreet.  
Hoofdlijnen (1972) no. 2, 59-60.

## COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO (CARGO)

Beroepshardhorendheid en de bedrijfsarts.

Artikelenreeks in T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 2 bij nr. 9, 1/48.

Hierin verschenen de volgende artikelen:

Plomp, R.: Het audiometrisch onderzoek, p. 3-5.

Spoor, A.: Cursus bedrijfsaudiometrist, p. 6.

- Passchier-Vermeer, W. en J. van den Eijk: Reproduceerbaarheid der continue audiometrie, p. 7-10.
- Spoor, A.: Audiogram en leeftijd, p. 11-15.
- Passchier-Vermeer, W.: Gehoorverlies ten gevolge van continue expositie aan constant lawaai met een breed frequentiespectrum, p. 16-20.
- Passchier-Vermeer, W.: Gehoorverlies ten gevolge van continue expositie aan niet-constant lawaai, p. 21-25.
- Passchier-Vermeer, W.: Een grens tussen veilig en onveilig geluid, p. 26-32.
- Piena, F. L.: Attenuatie van tien gehoorbeschermingsmiddelen gemeten met 1/3 oktaaf ruisbanden, p. 33-41.
- Kuiper, J. P.: Veiligheidswet en lawaaibestrijding, p. 42-43; 45.
- Leeuwen, H. A. van: Ontwikkeling van een spraak-audiometrische onderzoeksmethodiek voor bedrijfsgeneeskundige toepassing, p. 44-45.
- Laar, F. van: Vuistregels voor bedrijfsartsen inzake preventie lawaaidoofheid, p. 46.
- Monster, A. C.: Biologische monsterneming bij expositie aan gechloteerde koolwaterstof-oplosmiddelen.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 380.
- Projectgroep Standaardisatie van Onderzoeksmethoden van de Gezichtsfunctie: Eindrapport.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) 945-949.
- Snethlage, E. en M. van de Poel-Bot: Bibliografie Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde II. 1967 t/m 1971.  
T. Soc. Geneesk. 50 (1972) suppl. 3 bij nr. 16, 1-44.
- Studiecommissie inzake Bestrijding van Geluidhinder: Richtlijnen voor de bestrijding van industrieel lawaai.  
Uitg.: Gezondheidsorganisatie TNO (1972).

#### LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

- Blom, J. L.: Advanced averager improvement.  
Decus Program Library (1972) nr. 8-536, p. 1-10.
- Blom, J. L.: ps-8 Analysis systems of evoked potentials.  
Proc. Decus Europe, eighth Seminar, Straatsburg (1972) p. 21-23.
- Kalsbeek, J. W. H.: La fatica mentale in fabbrica.  
In: Enciclopedia della Scienza e della Tecnica Mondadori (1972).
- Kalsbeek, J. W. H. (Interview met): 'Ergonomie kun je ook gewoon taakhygiëne noemen'.  
Onderneming vno 1 (1972) no. 17, 5-7; 12-13.
- Kalsbeek, J. W. H.: Charge mentale et fréquence cardiaque.  
In: Résumé des présentations faites au séminaire sur la vigilance et ses troubles. Lierneux, Luik (1972).

WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

Schoenmakers, H. P. L.: Alginaten gekeurd.  
Ned. Tandartsenbl. 27 (1972) 648.

COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO (CLEO)

Lugt, P. J. M. van der: Epilepsie en Verkeer. De medische geschiktheid van epilepsiepatiënten tot deelname aan gemotoriseerd wegverkeer.  
Proefschrift Medische Faculteit Rotterdam (1972).

Lugt, P. J. M. van der: Epilepsie en verkeer.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 1918-1919.

Meinardi, H.: Other antiepileptic drugs.  
In: Antiepileptic drugs (eds: D. M. Woodbury, J. Kiffin Penry and R. P. Schmidt) Hfdst. 56, p. 487-496. Raven Press, New York (1972).

PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

Bruning, J. W., R. Douglas, M. Scholtus and J. J. van Rood: Automatic reading and recording of the microlymphocytotoxicity test.  
Tissue Antigens 2 (1972) 473-477.

Eysvoogel, V. P., J. J. van Rood, E. D. du Toit and P. Th. A. Schellekens: Position of a locus determining mixed lymphocyte reaction distinct from the known HL-A loci.  
Eur. J. Immunol. 2 (1972) 413.

Hooff, J. P. van, H. M. A. Schippers, G. J. van der Steen and J. J. van Rood: Efficacy of HL-A matching in Eurotransplant.  
The Lancet II (1972) no. 7792, p. 1385.

Rood, J. J. van: The (relative) importance of HL-A matching in kidney transplantation.  
Folia Biol. 18 (1972) 78.

Rood, J. J. van: The control of the immune response and its relevance in human oncology.  
TNO-nieuws 27 (1972) 683-686.

Rood, J. J. van, J. d'Amaro, R. S. Doetjes and G. van der Steen: The role of the computer in a histocompatibility laboratory.  
Tissue Antigens 2 (1972) 196-201.

Steen, G. J. van der and J. d'Amaro: Computer selection of donorrecipient pairs.  
*Tissue Antigens* 2 (1972) 189-195.

#### PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

Meyer, P. B. and W. E. de Koning-Pierens: Detection and measurement of the concentration of asbestos in air.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 661-666.

Planteydt, H. T.: Asbestos and mesothelioma in the Netherlands.  
*TNO-nieuws* 27 (1972) 667-671.

#### GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

Birkenhäger, W. H., M. A. D. H. Schalekamp and G. Kolsters: Volume control.  
*Folia Med. Neerl.* 15 (1972) 118-128.

Birkenhäger, W. H., M. A. D. H. Schalekamp, X. H. Krauss and G. Kolsters: Consecutive haemodynamic patterns in essential hypertension.  
*The Lancet*, March 11, 1972, 560-564.

Birkenhäger, W. H., M. A. D. H. Schalekamp, X. H. Krauss, G. Kolsters, M. P. A. Schalekamp-Kuyken, B. J. M. Kroon and F. A. G. Teulings: Systemic and renal haemodynamics, body fluids and renin in benign essential hypertension with special reference to natural history.  
*Europ. J. Clin. Invest.* 2 (1972) 115-122.

Borst-Eilers, E.: Rhesusimmunisatie: ontstaan en preventie.  
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1972).

Casaer, P. and Y. Akiyama: Neurological criteria for the estimation of the post-menstrual age of newborn infants.  
In: *Normal and Abnormal Development of Brain and Behaviour*. Leiden University Press (1971) 148-175.

Doeschate, J. ten: Clinical aspects of keratomalacia. Voordr. Jerusalem Seminar on prevention of blindness.  
*Israel J. Med. Sci.* 8 (1972) 1184-1189.

Giesberts, M. A. H. and A. A. Kroes: Urinary glycosamino-glycans in Hurler and Hunter syndromes. Abstr. 3rd Europ. Symp. on Connective Tissue Research.  
*Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29 (1972) suppl. 123, p. 13.

- Greve, E. L. and W. M. Verduin: Mass visual field investigation in 1834 persons with supposedly normal eyes.  
Albr. v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 183 (1972) 286-293.
- Hooghwinkel, G. J. M.: Lysosomale enzym-opathieën.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 558-562.
- Inagaki, E. and F. H. Sobels: Post-radiation repair at specific loci in *Drosophila* spermatids.  
Mutation Res. 15 (1972) 229-232.
- Kalverboer, A. F.: Observations of free-field behaviour in preschool boys and girls in relation to neurological findings.  
In: Normal and Abnormal Development of Brain and Behaviour. Leiden University Press (1971) 187-207.
- Khoe, L. H., H. Spekrijse en L. H. van der Tweel: Elektrofysiologie en psychofysica van een amblyoop voor helderheid en spatieel contrast.  
Abstr. 13e Fed. Verg. Med. Biol. Verg., Leiden (1972).
- Kooijman, J. M.: The flow and mass transfer in haemodialysers: The influence of non-Newtonian blood flow.  
Chem. Eng. J. 4 (1972) 189-196.
- Kooijman, J. M. and D. C. van Zanten: The flow of a Cassonian fluid through parallel-plate channels and through cylindrical tubes.  
Chem. Eng. J. 4 (1972) 185-188.
- Kraus, X. H., M. A. D. H. Schalekamp, G. Kolsters, G. A. Zaal and W. H. Birkenhäger: Effects of chronic beta-adrenergic blockade on systemic and renal haemodynamic responses to hyperosmotic saline in hypertensive patients.  
Clin. Sci. 43 (1972) 385-391.
- Maas, A. P. C. van der, F. A. G. Teulings, W. Schopman and G. J. H. den Ottolander: The influence of acenocumarole on the fibrinogen turnover in normal subjects, venous thrombosis and congestive heart failure.  
Thrombos. Diath. Haemorrh. 28 (1972) 496.
- Malten, K. E. und F. A. J. Thiele: Einige Ergebnisse experimenteller Hautbelastungs-Prüfungen.  
Arch. Derm. Forsch./Arch. Derm. Res. 244 (1972) 61-69.
- Meerschaert, F. A. M.: Het Sanflippo syndroom.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1972).
- Muller, H. K.: Een oriënterend somatometrisch en densitometrisch onderzoek.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1972).
- Pronk, J. C., E. Hooyen-Bosma and G. W. F. Edgar: Sialic acid in erythrocytes of patients with amaurotic idiocy and Huntington's chorea.  
Humangenetik 17 (1972) 65-68.

- Schappert-Kimmijser, J.: Problemen rondom het visueel gehandicapte kind. Voordr. 165e verg. Ned. Oogheelk. Gezelschap, 11-12 dec. 1970.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 806-807.
- Sobels, F. H.: A dose-fractionation study to determine how long breaks induced in various stages of spermatogenesis of *Drosophila* stay open.  
Rev. Suisse de Zoologie 79 (1972) fasc. suppl. 143-151.
- Spekreijse, H., L. H. Khoe and L. H. van der Tweel: A case of amblyopia; electrophysiology and psychophysics of luminance and contrast.  
In: The visual system: Neurophysiology, biophysics and their clinical applications (ed.: G. B. Arden) p. 141-156. Plenum Publ. Corp., New York (1972).
- Spekreijse, H. and L. H. van der Tweel: System analysis of linear and nonlinear processes in electrophysiology of the visual system.  
Proc. Royal Neth. Acad. Sci., Series C 75 (1972) 77-105.
- Spekreijse, H., L. H. van der Tweel and D. Regan: Interoculaire sustained suppression: Correlations with evoked potential amplitude and distribution.  
Vision Res. 12 (1972) 521-526.
- Swierenga, J., C. D. Laros and G. E. Vlassenroot: 'Idiopathic' bronchiectasis.  
Selected Papers 12 (1969) 48-61.
- Tandt, W. R. den: Acid hydrolases in cultured amniotic fluid cells.  
Clin. Chim. Acta 40 (1972) 199-204.
- Thiele, F. A. J.: Mesures physiques de l'hydratation de la peau humaine.  
Actualités de Dermopharmacologie 4 (1972) 123-138.
- Thiele, F. A. J., H. G. W. M. Hemels and K. E. Malten: Skin temperature and water loss by skin.  
Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc. 58 (1972) 218-223.
- Thiele, F. A. J. and L. H. J. van Kempen: A micro method for measuring the carbon dioxide release by small skin areas.  
Br. J. Derm. 86 (1972) 463-471.
- Thiele, F. A. J. and K. E. Malten: Insensible water loss. The intersubject variations related to skin temperature, forearm circumference and sweat gland activity.  
Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc. 58 (1972) 199-217.
- Touwen, B. C. L.: Neurological follow-up of infants born after obstetrical complications.  
In: Normal and Abnormal Development of Brain and Behaviour.  
Leiden University Press (1971) 179-186.
- Verhoef, J., C. P. A. van Boven and K. C. Winkler: Phage-typing of coagulase-negative staphylococci.  
J. Med. Microbiol. 5 (1972) 9-19.



Verhoef, J., A. J. Hoff, B. Holtrigter and A. C. M. van der Drift: Deoxyribonucleic acid base composition of *Staphylococcus epidermidis* and its phages.  
J. Gen. Microbiol. 69 (1971) 279-283.

Vries, G. A. de en J. J. Morriën: Een geval van zwartkorrelige maduracose in Nederland.  
Ned. T. Geneesk. 116 (1972) 308-310.

#### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

Linde-Sipman, J. S. van der and J. W. M. A. Mullink: Hydrops fetalis in the dog; a record of ten cases.  
Zbl. Vet. Med. A. 19 (1972) 8-14.

Mullink, J. W. M. A.: Glomerulonefrose bij de hond. I. De morfologie van de opgetreden veranderingen. II. Het voorkomen in het kader van verschillende ziektebeelden. III. De glomerus bij honden met een chronische interstitiële nefritis.  
T. Diergeneesk. 97 (1972) 292-301; 301-307; 308-316.

#### RADIOLOGISCHE DIENST TNO

Cramwinckel, A. B.: Onderzoek naar bestanddelen van de voeding die een remmende invloed op de ijzerretentie hebben.  
Proefschrift Landbouwhogeschool, Wageningen (1972).