

jaarverslag TNO 1973

5

gezondheidsorganisatie



jaarverslag TNO 1973

5

gezondheidsorganisatie

TNO

Gezondheidsorganisatie TNO

Juliana van Stolberglaan 148

Postbus 297

's-Gravenhage

Telefoon: 070-814481

Postgirorekening: 99889

INHOUD

TEN GELEIDE	5
ALGEMEEN	7
ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF	
INSTITUTEN	
Instituut voor Milieuhygiene en Gezondheidstechniek TNO	14
Medisch-Fysisch Instituut TNO.	20
Radiobiologisch Instituut TNO.	31
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO.	43
Primatencentrum TNO	49
Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO.	56
Gaubius Instituut TNO	61
WERK GROEPEN EN COMMISSIES	
Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO	66
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	67
Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO	69
Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO	70
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	71
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie.	73
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO.	75
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	78
Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO	83
Werkgroep Psychohygiëne TNO	84
Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO	85
PROJECTGROEPEN	
Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO.	87
Projectgroep Onderzoek Praediabetes TNO	88
Projectgroep Asbestexpositie TNO.	91
GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN	
INDIVIDUELE ONDERZOEKINGEN	93
SAMENWERKING MET ZELFSTANDIGE INSTELLINGEN	
Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid	94

Centraalbureau voor Schimmelcultures	96
Samenwerking op het gebied van CARA bij kinderen.	97
Samenwerking met FUNGO.	98
Interuniversitair Oogheelkundig Instituut (IOI).	98

DIENSTEN

CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO.	99
RADIOLOGISCHE DIENST TNO.	100

BIJLAGEN:

I. Afgesloten gesubsidieerde onderzoeken. Samenvattende eindverslagen	103
II. Organisatieschema	123
III. Samenstelling van bestuur en dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO	124
IV. Samenstelling Raden en Commissies van Toezicht en Advies, commissies en overige colleges, werkzaam in het kader van de Gezondheidsorganisatie TNO.	126
V. Instituten, werkgroepen, commissies en diensten, ressorterende onder de Gezondheidsorganisatie TNO.	130
VI. Publikaties.	137

TEN GELEIDE

In het verslagjaar werd de functie van voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO helaas nog niet vervuld. De leiding van de Organisatie berustte bij de ondervoorzitter, bijgestaan door een zeer actief, bij de problemen betrokken, dagelijks bestuur en het secretariaat.

Met voldoening kan melding worden gemaakt van het feit dat Prof. Dr. E. M. Cohen bereid is gevonden met ingang van 1 februari 1974 de functie van voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO te aanvaarden.

1973 was voor de Gezondheidsorganisatie een jaar van consolidatie. De financiële beperkingen, welke aan de gehele Organisatie TNO werden opgelegd, dwongen de Gezondheidsorganisatie TNO een deel van haar activiteiten sterk te beperken. Omdat het bestuur het niet verantwoord achtte een aantal onderzoeken die in verschillende fasen van uitvoering verkeren en van groot belang voor de volksgezondheid moeten worden geacht, voortijdig te beëindigen, werd besloten gedurende één jaar (1973) geen subsidies te verlenen voor nieuwe in dat jaar te beginnen onderzoeken.

Een ver doorgevoerde prioriteitenstelling in het onderzoekprogramma, die tot stand kon komen met volledige medewerking van instituutdirecteuren en hoofden van werkgroepen, gesteund door de respectievelijke raden en commissies van toezicht en advies, maakte het mogelijk door concentratie van onderzoek en ombuiging van het researchprogramma gelden vrij te maken voor het entameren van nieuw onderzoek en het vormen van fondsen voor het toekennen van subsidies aan derden in de naaste toekomst.

Dank zij aller medewerking kon met het sterk gereduceerde budget toch nog een omvangrijk onderzoekprogramma tot uitvoering worden gebracht; over de resultaten hiervan wordt in dit verslag gerapporteerd.

De wnd. voorzitter
M. A. Bleiker

ALGEMEEN

VACATURE VOORZITTER GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Met verheugenis kan worden gemeld, dat het bestuur in zijn in juni gehouden vergadering met grote meerderheid van stemmen heeft besloten Prof. Dr. E. M. Cohen te verkiezen tot voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO. Prof. Cohen is buitengewoon hoogleraar in de fundamentele farmacologie aan de Rijksuniversiteit te Leiden; hij vervulde destijds de functie van directeur van het Medisch Biologisch Laboratorium TNO.

Nadat Prof. Cohen zich in principe bereid verklaard had het voorzitterschap te aanvaarden, is het terzake nodige verricht om Prof. Cohen te doen benoemen tot tijdelijk lid van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO voor een tijdvak van zes jaren. Deze benoeming werd gerealiseerd bij Koninklijk Besluit dd. 27 september 1973, no. 34.

Prof. Cohen is op 1 februari 1974 in functie getreden. Tot die datum 'is Dr. M. A. Bleiker als waarnemend voorzitter opgetreden.

BESTUUR GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Dr. P. S. Blom werd bij Koninklijk Besluit van 27 september 1973, no. 35 herbenoemd tot tijdelijk lid van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO voor een tijdvak van 6 jaar, ingaande per 1 augustus 1973.

VERGADERINGEN

Het bestuur vergaderde in de verslagperiode viermaal; het dagelijks bestuur kwam negenmaal in vergadering bijeen.

FINANCIËN EN PERSONEEL

In de Gezondheidsorganisatie TNO wordt gewerkt op basis van het meerjarenprogramma dat op onderdelen van jaar tot jaar wordt herzien. Volgens bestuursbesluit lag het in het voornemen om in de jaren 1972, 1973 en 1974 extra aandacht te besteden aan het onderzoek ten behoeve van de experimentele gerontologie en aan het preventief onderzoek ten behoeve van hart- en vaatziekten. Voor beide onderzoekgebieden zou een uitbreiding van het onderzoekpotentieel worden opgebouwd. Daarnaast zou de strikt noodzakelijke uitbouw van het Primatencentrum TNO met kracht worden bevorderd. In 1973 werd echter een basissubsidie ontvangen dat 0,2% lager was dan het overeenkomstige subsidie in 1972. Boven dit basissubsidie voor 1973 werd circa f 1.358.000 toege-

kend als een gedeeltelijke compensatie voor de stijging van de personele kosten, veroorzaakt door de algemene loonmaatregelen. Een nagenoeg gelijkblijvend subsidie in een tijd waarin prijsstijgingen toenemen, veroorzaakt niet alleen een beperking in de groei, maar moet tevens onherroepelijk leiden tot een teruggang in de bestaande activiteiten.

Met de medewerking en de volledige inzet van alle medewerkers (872 personen) werd getracht de programma's zo goed mogelijk te realiseren. Daartoe was echter additioneel subsidie noodzakelijk. Met erkentelijkheid kan worden vermeld, dat een aantal instellingen die reeds eerder subsidie verleenden hun financiële steun in 1973 continueerden, doch het was noodzakelijk daarnaast ook op andere instellingen, zowel nationale als internationale, een beroep te doen om bepaalde onderzoekprojecten te subsidiëren. Het indienen van dergelijke subsidie-aanvragen kost veel arbeidstijd van de onderzoekers. Bij het formuleren speelt namelijk de wetenschappelijke argumentatie een grote rol, zodat de werving van inkomsten langs deze weg heel moeilijk kan worden gedelegeerd aan administratieve medewerkers.

In 1973 werden (in willekeurige volgorde genoemd) onder meer bijdragen ontvangen van het Nederlands Astma Fonds, het Praeventiefonds, de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal, het Prinses Beatrix Fonds, de Nederlandse Hartstichting, het Nationaal Revalidatie Fonds, National Institutes of Health, European Late Effects Project Group, Euratom, de Wereldgezondheidsorganisatie, de Koninklijke Nederlandse Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, de Nederlandse Nierstichting, de Federatie voor Epilepsiebestrijding, de Macht van het Kleine, de Dr. Ed. Hoelen Stichting en het Nationaal Ziekenhuis Instituut.

Mede dank zij de extra fondsenwerving waren de inkomsten ruim f1.500.000 hoger dan eind 1972 was geraamd. Een deel van de extra inkomsten is verkregen in de vorm van ongeclausuleerde bijdragen voor vrij speurwerk, een deel als betaling van meerkosten voor de versnelling dan wel het in een andere richting sturen van een lopend programma. Dit resultaat is zeer verheugend. Toch rijst de vraag of deze wijze van fondsenwerving wel effectief is, omdat de hieraan voor wetenschappers verbonden activiteiten ten koste gaan van de eigenlijke functie: het verrichten van wetenschappelijk onderzoek.

Met het oog op de onzekere vooruitzichten voor 1974 is een terughoudend aanstellingsbeleid gevoerd. Mede omdat een aantal vacatures niet of laat in het jaar is vervuld, is een overschot verkregen op de post personele kosten. Daarnaast besloot het bestuur om in het jaar 1973 alleen onderzoek te subsidiëren dat reeds in 1972 in gang was. Een uitzondering is gemaakt voor onderzoek dat in samenwerking met de FUNGO wordt uitgevoerd.

Ten slotte werd veel aandacht gegeven aan de concentratie van werkzaamheden. In nauw overleg en in samenwerking met de Faculteit voor Diergeneeskunde te Utrecht werd een herstructurering geëffectueerd van het onderzoek ten behoeve van het Centraal Proefdierenbedrijf TNO. Een deel van het programma wordt nu gezamenlijk met medewerkers van de Faculteit uitgevoerd. Een ander deel is overgedragen aan de Faculteit. Wanneer het Proefdierenbedrijf daar behoefte aan heeft, verleent de Faculteit, tegen betaling, service. Een aantal medewerkers wordt of is door de Faculteit in dienst genomen.

Het is de bedoeling om in de komende jaren meer van dergelijke oplossingen na te streven, speciaal daar, waar de werkeenheden te klein zijn om een optimaal uitvoeren van het onderzoekprogramma te waarborgen. Deze concentraties vragen veel aandacht in de begeleiding van de daarbij betrokken medewerkers. De herstructurering geeft weliswaar uitzicht op een goed rendement in wetenschappelijke zin; een oplossing bij grote financiële tekorten betekent dit niet. Op blz. 11 is aangegeven hoe het overheidssubsidie in de jaren 1973 en 1974 zal worden verdeeld over de diverse hoofdstukken van de NABS (Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques). Het voor de activiteiten benodigde overheidssubsidie voor het jaar 1975 ligt aanzienlijk hoger dan dat in 1974.

Aangezien uit de eerste informatie reeds duidelijk is geworden, dat het voor 1975 benodigde subsidie niet zal worden verkregen, zal binnen de Gezondheidsorganisatie TNO moeten worden nagegaan welke programma's (verder) zullen moeten worden beperkt en in welke prioriteitenvolgorde dit zal moeten gebeuren. Bij de vaststelling van de prioriteitenvolgorde zal nauw gelet worden op de aanbevelingen van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO.

Het is zeer teleurstellend dat ondanks de inspanning van allen die betrokken zijn bij de werkzaamheden van de Gezondheidsorganisatie TNO eerder gedacht moet worden aan een afbraak dan aan een opbouw van de Organisatie.

Het is voor velen moeilijk te aanvaarden dat dit noodzakelijk is voor een Organisatie wier hoofdtaak is het verrichten van onderzoek op het gebied van volksgezondheid en milieuhygiëne en het bevorderen van de toepassing daarvan.

COÖRDINATIE VAN ONDERZOEK INZAKE GELUIDHINDER

Ten einde basisgegevens voor het toekomstige beleid op het gebied van de bestrijding van wegverkeerslawaaï te verkrijgen, heeft het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, tezamen met enige andere departementen, een gecoördineerd onderzoekprogramma opgesteld. Door de Interdepartementale Commissie Geluidhinder is dit onderzoekprogramma goedgekeurd. De financiële middelen om het onderzoek te doen uitvoeren zijn in principe bij de Overheid aanwezig.

Aangezien het onderzoekprogramma 'Wegverkeerslawaaï' nogal omvangrijk is en een aantal TNO-instituten een aandeel in de uitvoering hiervan kan hebben, heeft de directeur-generaal voor de Milieuhygiëne zich tot de Centrale Organisatie TNO en tot de Gezondheidsorganisatie TNO gewend met het verzoek binnen TNO te komen tot een coördinatie van onderzoek op het gebied van geluidhinder.

Overleg binnen TNO heeft ertoe geleid dat een Projectgroep Geluidhinder TNO is ingesteld ter coördinatie van het onderzoek en de kennisoverdracht op dit gebied en een Commissie van Begeleiding. Als projectcoördinator zal optreden Ir. G. J. Kleinhoonte van Os van de Technisch Fysische Dienst TNO-TH; als voorzitter van de Begeleidingscommissie is Dr. M. A. Bleiker benoemd.

Wat de inbreng van de zijde van de Gezondheidsorganisatie TNO betreft zal het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO reeds direct

een aandeel in het uit te voeren programma op het gebied van verkeerslawaaï hebben. Voorts is gedacht aan medewerking van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO en de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO.

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 (IWIS).

GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Besteding van het subsidie conform realisatie 1973 en vaststelling begroting 1974 volgens de indeling van de NABS (Nomenclature pour l'Analyse et la comparaison des programmes et Budgets Scientifiques).

Bedragen × f 1.000,—

Code	Onderwerp	Realisatie 1973	Vast- stelling begroting 1974
5.0	Onderzoek van algemene aard	1.816	1.324
5.0.1	Onderzoek op het gebied van de psychohygiëne	1.863	3.310
5.0.2	Studie van de gevaren van het gebruik van kernenergie	1.615	944
5.1.1	Onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten (incl. shock)	4.458	3.719
5.1.2	Onderzoek op het gebied van kanker	3.776	4.717
5.1.3	Onderzoek betreffende aandoeningen van de luchtwegen	238	108
5.1.3.1	Onderzoek op het gebied van CARA	170	167
5.1.3.2	Onderzoek op het gebied van tuberculose	160	178
5.1.4	Onderzoek naar specifieke gezondheidsaspecten van de ouderdom	1.042	1.272
5.1.5	Onderzoek op het gebied van het centrale zenuwstelsel	1.672	1.515
5.1.5.1	Onderzoek op het gebied van epilepsie	90	190
5.1.5.2	Onderzoek op het gebied van hersenen en gedrag	—	144
5.1.6	Klinisch geneesmiddelenonderzoek	507	608
5.1.8	Onderzoek naar de medische aspecten van de voeding	—	244
5.1.9	Overige onderzoeken	2.489	3.660
5.1.9.2	Onderzoek op het gebied van microbiologie	525	96
5.1.9.3	Onderzoek op het gebied van tand- en mondziekten	436	540
5.1.9.4	Onderzoek op het gebied van immunologie	596	1.279
5.3.0	Onderzoek van algemene aard op het gebied van het leefmilieu	198	222
5.3.1	Onderzoek op het gebied van waterverontreiniging	1.212	1.413
5.3.2.1	Onderzoek op het gebied van buitenluchtverontreiniging	1.947	2.211
5.3.3	Onderzoek op het gebied van geluidwering/geluidhinder	1.014	959
5.3.9.1	Onderzoek op het gebied van verlichting en bezonning	159	123
5.3.9.2	Onderzoek op het gebied van binnenklimaat	1.213	1.290
5.3.9.3	Onderzoek op het gebied van algemene woonaspecten	286	185
5.3.9.4	Onderzoek op het gebied van luchtverontreiniging in gebouwen	861	859
5.5.2	Onderzoek inzake ontwikkeling van medische apparatuur	309	849
5.5.3	Onderzoek inzake ontwikkeling van hulpmiddelen voor lichamelijk gebrekkigen	622	714
5.6	Onderzoek naar kwaliteit en eigenschappen van proefdieren	1.648	655
5.9	Overige onderzoeken	721	1.724
5.9.1	Rationalisering ziekenhuisbedrijf	621	835
5.9.2	Productie van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek	365	133
Totaal		32.629	36.187

STAAT VAN LASTEN EN BATEN 1973

LASTEN (in duizenden guldens)

	Personele kosten	Materiële kosten	Investe- ringen	Totaal
<i>Algemene kosten</i>	539,2	1.336,2	–	1.875,4
<i>Onderzoeken op eigen initiatief</i>				
Sectie 1				
Instituut v. Milieuhygiene en Gezondheidstechn. TNO	6.263,0	1.606,4	333,6	8.203,0
Medisch-Fysisch Instituut TNO	4.296,9	870,4	259,9	5.427,2
Radiobiologisch Instituut TNO	5.052,2	1.414,1	568,1	7.034,4
Nederl. Instituut v. Praeventieve Geneeskunde TNO	5.607,0	1.514,0	47,0	7.168,0
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	1.611,1	274,8	165,7	2.051,6
Gaubius Instituut TNO	1.566,8	526,1	213,1	2.306,0
Totaal Sectie 1	24.397,0	6.205,8	1.587,4	32.190,2
Sectie 2				
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	119,6	58,7	–	178,3
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	395,8	97,3	27,0	520,1
Commissie v. Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO	373,6	99,5	0,3	473,4
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	273,3	118,1	2,9	394,3
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	368,6	82,0	55,4	506,0
Commissie v. Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO	116,6	10,6	3,6	130,8
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	513,5	143,0	68,9	725,4
Werkgroep Psychohygiëne TNO	33,0	9,4	–	42,4
Totaal Sectie 2	2.194,0	618,6	158,1	2.970,7
Totaal onderzoeken op eigen initiatief	26.591,0	6.824,4	1.745,5	35.160,9
<i>Gesubsidieerde onderzoeken</i>	670,3	1.168,0	20,8	1.859,1
Diensten				
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	2.084,2	1.577,3	796,6	4.458,1
Radiologische Dienst TNO	492,2	449,4	113,0	1.054,6
Primatencentrum TNO**	608,8	456,1	109,8	1.174,7
Totaal Diensten	3.185,2	2.482,8	1.019,4	6.687,4
<i>Centraal Beheer</i>	352,8	∕. 124,8	∕. 360,4	∕. 132,4
Sub-totaal	31.338,5	11.686,6	2.425,3	45.450,4
Rente eigen vermogen				
<i>Saldo calculatorische afschrijving</i>				
Rente gebouwen en inventaris, huren		5.752,6		5.752,6
Aanschaffing volgens aanschafwaarde			∕. 3.129,8	∕. 3.129,8
Totaal	31.338,5	17.439,2	∕. 704,5	48.073,2

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

** Wordt in 1974 bij de instituten vermeld.

GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

BATEN (in duizenden guldens)

	Subsidie		Bijdragen en andere inkomsten van derden	Totaal	Saldo t.o.v. lasten
	Basis- subsidie*	Stimu- lerings- gelden			
<i>Algemene kosten</i>	2.179,7	–	17,5	2.197,2	321,8
<i>Onderzoekingen op eigen initiatief</i>					
Sectie 1					
Instituut v. Milieuhyg. en Gezondh. techn. TNO	6.101,9	–	2.050,7	8.152,6	∕ 50,4
Medisch-Fysisch Instituut TNO	4.684,0	45,0	673,4	5.402,4	∕ 24,8
Radiobiologisch Instituut TNO	6.567,7	–	722,7	7.290,4	256,0
Nederl. Instituut v. Praeventieve Geneesk. TNO	3.512,0	–	3.664,3	7.176,3	8,3
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	1.534,1	3,0	514,7	2.051,8	0,2
Gaubius Instituut TNO	2.004,0	–	309,9	2.313,9	7,9
Totaal Sectie 1	24.403,7	48,0	7.935,7	32.387,4	197,2
Sectie 2					
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	138,0	12,5	53,6	204,1	25,8
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	407,0	–	133,0	540,0	19,9
Commissie v. Klinisch Geneesm. onderzoek TNO	474,0	–	0,7	474,7	1,3
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	169,0	–	265,8	434,8	40,5
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	501,0	–	5,0	506,0	–
Commissie v. Arbeidsgeneesk. Onderzoek TNO	144,0	–	0,3	144,3	13,5
Laboratorium voor Ergonom. Psychologie TNO	653,0	–	60,0	713,0	∕ 12,4
Werkgroep Psychohygiëne TNO	9,0	–	38,0	47,0	4,6
Totaal Sectie 2	2.495,0	12,5	556,4	3.063,9	93,2
Totaal onderzoekingen op eigen initiatief	26.898,7	60,5	8.492,1	35.451,3	290,4
<i>Gesubsidieerde onderzoekingen</i>	945,3	–	25,0	970,3	∕ 888,8
Diensten					
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	636,7	7,0	3.814,4	4.458,1	–
Radiologische Dienst TNO	323,0	12,0	729,2	1.064,2	9,6
Primatencentrum TNO**	1.026,0	–	148,7	1.174,7	–
Totaal Diensten	1.985,7	19,0	4.692,3	6.697,0	9,6
<i>Centraal Beheer</i>	508,2	31,5	297,0	836,7	969,1
Sub-totaal	32.517,6	111,0	13.523,9	46.152,5	702,1
Rente eigen vermogen			2.622,8	2.622,8	
<i>Saldo calculatorische afschrijving</i>					
Rente gebouwen en inventaris, huren					
Aanschaffing volgens aanschafwaarde					
Totaal	32.517,6	111,0	16.146,7	48.775,3	702,1

ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF

Instituten

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

ALGEMEEN

Ten einde in de naam van het Instituut duidelijk tot uitdrukking te doen komen, dat het Instituut zich – binnen zijn taakomschrijving – ook bezig houdt met onderzoek betreffende de interactie tussen de mens en zijn milieu, is besloten de naam te wijzigen in Instituut voor Milieuhygiene en Gezondheidstechniek TNO. Dit is tevens in overeenstemming met de door het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiene gebruikte terminologie, dat zijn taak met betrekking tot de milieuhygiene ook beperkt tot de interactie mens en milieu.

WATER EN BODEM

De werkzaamheden in het kader van de Commissie 'Kwaliteit Recreatiewater TNO' resulteerden in een interimrapport, bestemd voor de Gezondheidsraad, over waterkwaliteitscriteria voor openlucht recreatie, voornamelijk baden en zwemmen. Dit rapport werd de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiene aangeboden. Vanuit de genoemde commissie wordt gepoogd verder op te stellen kwaliteitscriteria voor oppervlaktewater niet alleen te richten op het behoud van de lichamelijke gezondheid van de mens, maar vooral ook op het algemeen welzijn. Het beheer en behoud van een natuurlijk milieu, derhalve met een natuurlijke ontwikkeling van flora en fauna, neemt daarbij een belangrijke plaats in.

De samen met het Rijksinstituut voor Zuivering van Afvalwater uitgevoerde voorbereidingen voor de door het Ministerie van Verkeer en Waterstaat gesubsidieerde bouw van de proefinrichting voor de zuivering van afvalwater volgens het oxydenitro-principe werden afgesloten. In de tweede helft van 1973 werd met de bouw op het terrein van het Instituut aangevangen. De experimentele proeven in de bestaande oxydatiesloot over de 'optimale' bedrijfsvoering resulteerden in een succesvolle bestrijding van licht slib op basis van een gewijzigde zuurstofhuishouding. Uit onderzoeken naar de zuurstofbalans in de oxydatiesloot bleek dat de zuurstofoverdracht aan het actiefslibmengsel in ernstige mate kan afwijken van die aan schoon water. Onderzoek is gestart om dit verschijnsel zowel theoretisch als praktisch nader te bestuderen.

De fundamenteel gerichte studies over het verschijnsel licht slib, alsook de

herkenning en determinatie daarvan met behulp van elektronenmicroscopie, werden in het kader van een promotie-onderzoek voortgezet.

Ten behoeve van de op het programma staande verdere experimenten over het zuurstoftoevoervermogen en overige gedragingen van verticale-asbeluchters werden uitgebreide meet- en regeltechnische voorbereidingen getroffen. Met de Stichting 'Toegepast onderzoek reiniging afvalwater' (STORA) werd in principe overeenstemming bereikt om deel te nemen aan een onderzoek-project betreffende de werking van verticale-asbeluchters in praktijkzuiverings-inrichtingen.

Laboratoriumexperimenten over de afbraak en het gedrag van NTA-houdend afvalwater in een actief-slibzuivering kwamen in een afsluitend stadium. Voor de bepaling van dierlijke en plantaardige afvalvetten in het milieu werd een methode uitgewerkt en toegepast.

Over de toelaatbare bovengrenzen voor olie in water en bodem is een rapport verschenen.

Door het verlenen van medewerking in commissies en dergelijke werd voorts bijgedragen tot het totstandkomen van onderstaande rapporteringen:

concept-eindrapport van de Werkgroep 'Meting en bemonstering van afvalwater' (RIZA/TNO);

eindrapport van de Studiegroep 'Diepe ondergrondse lozing van afvalstoffen' (TNO);

memorandum van de Werkgroep 'Fosfaten' (KNCV) en de speciale Werkgroep 'Rijnwaterleidingmaatschappijen', ten behoeve van de Internationale Rijncommissie. Genoemd memorandum behandelt het eutrofiëringsvraagstuk in Nederland met nadruk op de invloed van grensoverschrijdende rivieren, met name de Rijn.

BUITENLUCHT

De meetnetten voor het verkrijgen van inlichtingen over aard en verdeling van buitenluchtverontreinigingen werden aangepast aan zich wijzigende situaties. Dit betekent bijvoorbeeld dat in Zeeland een aantal SO₂-meters werd weggehaald, terwijl op andere plaatsen, voornamelijk Oostelijk Zeeuws-Vlaanderen, enkele SO₂- en fluorpunten werden bijgeplaatst. Op Schouwen werd een groot achtergrondstation ingericht, waar voorlopig oxydanten, stikstofoxyden en SO₂ worden bepaald.

Het onderzoek naar het voorkomen van oxydatieve luchtverontreiniging in ons land, dat gedurende de winter vrijwel wordt gestaakt omdat dit type verontreiniging dan niet kan optreden, werd gedurende de rest van het jaar met kracht voortgezet door middel van automatische meting van oxydanten, stikstofoxyden en koolwaterstoffen op verscheidene punten.

Het onderzoek van de voornamelijk in het Rijnmondgebied optredende smog, aangeduid als proefproject Zuid-Holland, is nu in volle gang. Het wordt uitgevoerd in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en de lokale autoriteiten. Het Instituut voor Milieuhygiene en Gezondheidstechniek TNO beheert hierbij twee grote vaste meetstations en een meetwagen.

De projecten Schouwen, oxydatieve luchtverontreiniging en Zuid-Holland leveren gegevens die over en weer van nut zijn.

In het kader van de werkzaamheden van de Commissie Luchtverontreiniging van de Gezondheidsraad werd veel tijd besteed aan medewerking bij het opstellen van ontwerp-richtlijnen voor een aantal stoffen die in de buitenlucht kunnen voorkomen.

De benodigde meetmethoden werden waar nodig verder aangepast aan de behoeften. Het betreft hier voornamelijk meetmethoden voor koolwaterstoffen en stinkende zwavelverbindingen en automatische meetmethoden voor gebruik op vaste meetpunten.

Voor de Arbeitsgruppe 'Mehrkomponentenmessung organischer Verbindungen' van de Commissie 'Reinhaltung der Luft'-VDI wordt meegewerkt aan het opstellen van een richtlijn voor de gaschromatografische meting van organisch-chemische emissie.

BINNENLUCHT

In de verslagperiode werd weer een vrij groot aantal metingen in industrieën, ziekenhuizen, kantoren, woningen en auto's verricht. Het ging daarbij om stofconcentraties van onder andere kwarts, lood en asbest en om toxische gas- en dampconcentraties van onder meer koolwaterstoffen, esters, aldehyden, gechloreerde koolwaterstoffen, zuurstof, koolmonoxyde, zwavelwaterstof en pentachloorfenol.

In verband met de ervaring bij het bepalen van asbestconcentraties in lucht werd de Afdeling Binnenlucht ingeschakeld bij een door de Projectgroep Asbestexpositie TNO geëntameerd oriënterend onderzoek naar het voorkomen van asbest in drinkwater. Dit onderzoek werd afgesloten en een rapport werd uitgebracht.

In de proefkamer voor dampen en gassen werden proeven uitgevoerd voor de Commissie 'Preventie van rampen door gevaarlijke stoffen'. Zij hadden tot doel informatie te verschaffen voor het vaststellen van een eenmalige populatie-expositie-limietwaarde voor chloor.

Het Instituut nam voorts in belangrijke mate deel aan metingen voor deze commissie, die ten doel hadden het verifiëren van een theoretisch verspreidingsmodel van zware giftige gassen die bij rampen kunnen vrijkomen. Deze proeven werden op ware schaal uitgevoerd op de Maasvlakte met Freon als niet-giftig 'modelgas'. Ook werd medewerking verleend aan proeven die dienden om een inzicht te verschaffen in de penetratie van giftige gassen in huizen en de effectiviteit van maatregelen om deze penetratie tegen te gaan. Uit proeven is gebleken dat sommige materialen die bij de stoffering van huiskamers worden gebruikt vooral bij éénmalige blootstelling belangrijke hoeveelheden chloor kunnen absorberen.

BINNENKLIMAAT

Ten behoeve van de voorlopige concept-norm NEN 1087 werden in de wind-tunnel, in het ventilatie-analoon en in de praktijk vijf studies verricht die onder

meer aantoonde dat volgens de bestaande regels ontworpen ventilatiesystemen en rookgasafvoeren onder bepaalde condities niet of nauwelijks functioneren. Gebruikmakend van de resultaten van deze studies zullen eenvoudige ontwerpregels worden opgesteld.

Voor de Commissie 'Vliegtuighinder' werd een advies uitgebracht over de mogelijkheden tot ventilatie van geluiddichte woningen met behoud van de geluiddichtheid.

De Commissie 'Kruisinfectie' waarin dezerzijds medewerking wordt verleend, heeft thans voor driekwart van de afdelingen in academische ziekenhuizen de specificaties voor de daarin aan het binnenklimaat en aan de luchtbehandelingsinstallatie te stellen eisen geformuleerd.

In de proefkamer werden diverse opdrachten uitgevoerd, onder andere het vinden van een oplossing om in een bestaand gebouw alsnog een behaaglijk werkklimaat te realiseren en voorts onderzoek naar het goed functioneren van nieuw ontworpen installaties. Waar nodig werden aangebrachte technische wijzigingen nader onderzocht.

Het onderzoek naar het dynamisch gedrag van thermostaten werd afgesloten. Door dit onderzoek werd een inzicht verkregen welke combinatie van installatie- en thermostateigenschappen in staat is het gewenste binnenklimaat te handhaven. Op de kleine computer van het Instituut werden programma's verwerkt die het verloop berekenen van de binnentemperatuur en de energiebehoefte in diverse gebouwtypen bij diverse wisselende buitenomstandigheden.

In een aantal gevallen werd een onpartijdig onderzoek verricht ter beslechting van geschillen betreffende de technische uitvoering van klimaatinstallaties die niet aan de gestelde klimaatcriteria voldeden.

Op de lezingendag van de Nederlandse Technische Vereniging voor Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) werd een overzicht gegeven van het onderzoek aan klimaatinstallaties in de ontwerpfase en na ingebruikneming. In een aantal lezingen werd getoond hoe het voor de mens ontworpen gewenste binnenklimaat kan worden gerealiseerd en hoe onvolkomenheden aan bestaande installaties kunnen worden bepaald en gecorrigeerd.

Met de voortzetting van het onderzoek om de invloedparameters vast te stellen die het transport van verontreinigingen via de lucht in grote fabriekshallen (100.000 m³) bepalen wordt gewacht tot bij de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal aangevraagde verdere financiële steun zal zijn verleend. De verkregen inzichten uit het tot dusver verrichte onderzoek maken het mogelijk om maatregelen aan te bevelen, die er voor zorgen dat de verontreinigingen dusdanig worden afgevoerd dat de arbeidsomstandigheden van de in de fabriek werkzame mensen aanzienlijk verbetert.

Intensieve medewerking werd verleend aan een uitgave van de N.V. Nederlandse Gasunie, getiteld 'Binnenklimaat en Energieverbruik', die tot stand is gekomen in samenwerking met het Instituut TNO voor Bouwmaterialen en Bouwconstructies, de Nationale Woningraad en de Gasunie.

Aan bedrijfsartsen die deelnamen aan een door de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde aangevraagd bezoek aan het Instituut

werd weer de gelegenheid geboden kennis te nemen van de mogelijkheden voor de bepaling van klimaatfactoren die het fysiologische evenwicht van de mens onder werkomstandigheden beïnvloeden. Vooral het voorkomen en opheffen van ongewenste klimaatinvloeden bleek sterk in de belangstelling te staan.

Het op de Vaktentoonstelling 'Medica '73' te Utrecht getoonde ventilatiesysteem voor operatiekamers trok circa 3.000 bezoekers.

GELUID EN LICHT

Voor het onderzoek naar de invloed van koppelingen tussen spouwbladen op de bereikte luchtgeluidisolatie werd een aantal praktijkmetingen gedaan met ankers tussen de spouwbladen, alsook met alleen verankering op vloerhoogte. Dit ter vergelijking met de uitkomsten van vele reeds eerder uitgevoerde metingen aan uitvoeringen zonder dergelijke koppelingen. Het onderzoek vond plaats in samenwerking met de Stichting Bouwresearch.

Over de akoestische, constructieve en financiële aspecten van de ankerloze spouwmuur kwam een concept-publicatie gereed. Beide laatstgenoemde aspecten werden verzorgd door respectievelijk het Adviesbureau Hageman en het Bouwfonds Nederlandse Gemeenten.

Eveneens in samenwerking met dit Bouwfonds werd een vrij groot aantal geluidmetingen gedaan om de flankerende geluidoverdracht tussen eengezinswoningen via het dakbeschoot te onderzoeken. Gezocht wordt naar een niet te dure methode om deze overdracht te beperken.

Na voltooiing van de studie betreffende de afstraling van oneindig grote trillende platen, is een aanvang gemaakt met het effect van het begrensd zijn van de plaat.

Bij onderzoekingen aan kalkzandsteenblokken bleek dat de gebruikelijke uitwendige holten geen effect hebben op de luchtgeluidisolatie in vergelijking met die van ongeveer even zware massieve muren.

De vorig jaar geconstrueerde automatische apparatuur voor registratie van buiten heersende geluidniveaus werd nu toegepast in een opdracht ter bepaling van de op 'stille' plaatsen aanwezige zogenaamde achtergrondniveaus.

De Commissie 'Verkeerslawaaï' heeft een uit diverse projecten bestaand onderzoekprogramma, verband houdend met de op handen zijnde wet op de geluidhinder, opgesteld. Deze zullen door het Instituut en de Technisch-Fysische Dienst TNO-TH in gezamenlijk overleg worden uitgevoerd.

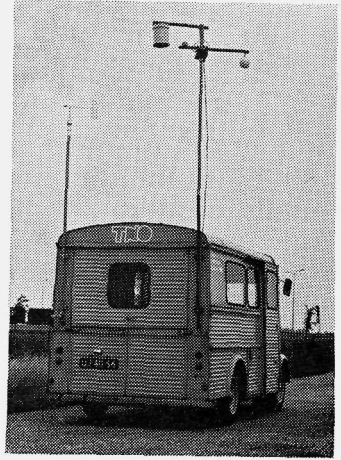
In het kader van een opdracht van dezelfde commissie werd een aanbeveling opgesteld voor de maatstaven ter beoordeling van verkeerslawaaï.

Tot nu toe verrichte onderzoekingen leidden tot de conclusie dat het wenselijk is na te gaan welke karakteristieken in het slaap-elektroëncefalogram gevoelig zijn voor in de praktijk voorkomende lawaaï-omstandigheden. Daarbij zal ook vooral op de gewenning worden gelet. Tegelijkertijd zal getracht worden de betekenis van die karakteristieken voor de slaapkwaliteit na te gaan. Als criterium zal onder andere de subjectieve beleving worden gekozen.

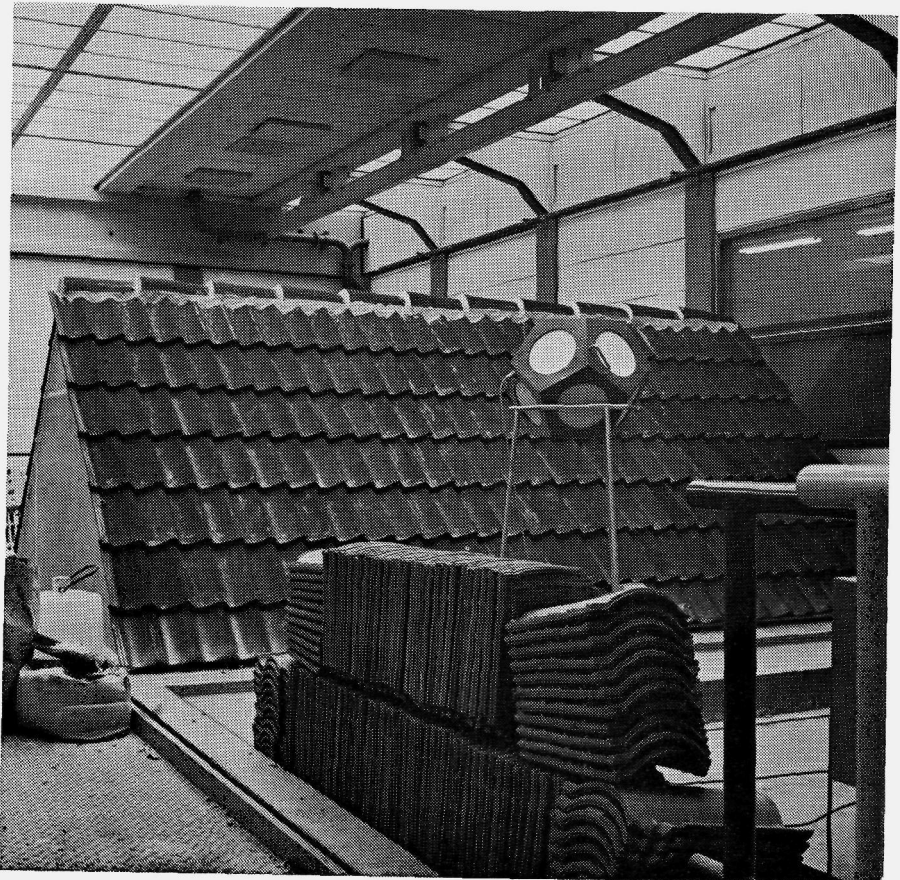
Wat betreft de hypothese dat permanente gehoorbeschadiging ten gevolge van

*Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek
TNO.*

*Meetwagen voor het onderzoek naar de invloed van de
windrichting op de demping van geluid.*



*Laboratoriumopstelling voor de meting van de geluid-
isolerende kwaliteit van dakconstructies.*



expositie aan intermitterend geluid veel geringer zou zijn dan die ten gevolge van constant geluid, kon worden aangetoond dat die alleen geldt voor exposities aan zeer hoge geluidniveaus.

Voor de bezonningsschijf blijkt belangstelling te zijn in de Verenigde Staten van Amerika. In verband hiermede zijn voorbereidingen getroffen voor levering van een proefserie van 500 stuks in een op enkele punten gewijzigde uitvoeringsvorm.

Reeds beschikbare gegevens betreffende verlichtingssterkte in het vrije veld als functie van de zonhoogte worden opnieuw bewerkt ten einde na te gaan in hoeverre ze corresponderen met een buitenlands onderzoek.

WONEN EN BOUWEN

Ten behoeve van een door de Commissie 'Verkeerslawaaï' van de interdepartementale Commissie 'Geluidhinder' geëntameerd onderzoekproject naar het effect van geluidwerende voorzieningen tegen verkeerslawaaï werd een vragenlijst opgesteld die gebruikt zal worden bij het enquêteren van bewoners van woningen langs autosnelwegen.

Op verzoek van de Nederlandse afdeling van de Commission Internationale de l'Eclairage werd medegewerkt aan de voorbereiding van een in het Instituut uit te voeren onderzoek naar de werkomstandigheden in een kantoortuin, waarbij fysische metingen zullen worden verricht met betrekking tot verlichting, geluid en klimaat. Ook zal een enquête worden gehouden naar de beleving van de visuele, akoestische, thermische en ruimtelijke omgeving.

In het kader van het onderzoek wonen en gedrag van kleine kinderen werd een intern rapport samengesteld, waarin een methode wordt ontwikkeld voor de beoordeling van een plattegrond op zijn geschiktheid voor gezinsleden en kinderverzorging gedurende het etmaal.

Het eindrapport van het epidemiologisch onderzoek naar het verband tussen vochtige woningen en astma is gereed gekomen.

In samenwerking met het Instituut TNO voor Bouwmaterialen en Bouwconstructies en het Research Instituut voor de Woningbouw werd een nota opgesteld ten behoeve van een noodzakelijke en effectieve aanpak van de renovatie-problematiek. De nota getiteld 'Voorstel gestructureerd pakket renovatie-onderzoek' werd medio 1973 aan de Minister van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening aangeboden.

MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

ALGEMEEN

In dit verslagjaar werd het feit herdacht, dat 25 jaar geleden door de huidige directeur, Ir. D. H. Bekkering, werd aangevangen met het verrichten van medisch-fysisch onderzoek binnen TNO. Ter gelegenheid van dit jubileum werd een symposium gehouden over Geneeskunde en Technologie in de Jaarbeurs

Congreszaal te Utrecht. Door de inzet van zeer velen is dit symposium, waaraan meer dan 500 personen hebben deelgenomen, tot een succes geworden.

Een ander heuglijk feit, dat niet onvermeld mag blijven, is de benoeming van twee medewerkers van het Instituut tot hoogleraar. Dr. Ir. J. H. van Bommel werd benoemd tot buitengewoon hoogleraar in de medische informatica aan de Vrije Universiteit te Amsterdam en Dr. Ir. J. E. W. Beneken tot buitengewoon hoogleraar in de medische elektrotechniek aan de Technische Hogeschool te Eindhoven. Voorts verdient vermelding dat het buitengewoon hoogleraarschap van Dr. W. Storm van Leeuwen werd omgezet in een ordinariaat in de klinische neurofysiologie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. Zijn plaats als leider van de groep Hersenonderzoek van het Instituut wordt ingenomen door Dr. F. H. Lopes da Silva. Prof. Storm van Leeuwen blijft als adviseur aan het Instituut verbonden. Naast deze verheugende berichten dient de moeilijke financiële situatie van TNO en daarmee tevens van het Medisch-Fysisch Instituut te worden vermeld. Deze noopt tot bezuiniging en vooral ook tot bezinning. De bezuiniging werd in hoofdzaak gevonden in wederom een sterke beperking van de investeringen en – via natuurlijke afvloeiing – in vermindering van de personeelsbezetting. Enig soelaas bood de financiële steun van bepaalde projecten door de Stichting FUNGO, de Nederlandse Hartstichting, het Praeventiefonds, het Nationaal Ziekenhuis Instituut, het Prinses Beatrix Fonds en het Nationaal Revalidatie Fonds.

Met een algemene bezinning over het onderzoekbeleid in en over de structuur van het Medisch-Fysisch Instituut is in de laatste maand van het verslagjaar begonnen. Hieraan zal in 1974 verder aandacht worden besteed.

ONTWIKKELING HULPMIDDELEN LICHAMELIJK GEBREKKIGEN

Een tweede prototype van de mechanische polsdraaier met hoekvergroting, gecombineerd met een door spierspanningen bestuurde één-functie kunsthand, werd door een patiënt enige tijd gedragen. Het opwekken van twee onafhankelijke stuursignalen wordt bemoeilijkt door de bediening van deze mechanische polsdraaier.

De aanpassing van een bovenbeenkoker van een kunstbeen geeft vooral bij bejaarden moeilijkheden. De drukopnemer is inmiddels uitvoerig gebruikt om de normaal-druk te meten tussen de rand van de koker en de huid. Uitgaande van een bepaalde basisvorm is een zestal randen van verschillende afrondingsstralen gemeten. Thans wordt nagegaan in hoeverre veranderingen in de basisvorm de resultaten beïnvloeden.

Gebleken is dat de in 1971 ontwikkelde myofoon, een apparaat dat twee spiersignalen omzet in korte toonpulsen van verschillende toonhoogte, niet alleen kan dienen voor de prothesetraining van patiënten, maar dat deze tevens van groot nut is bij de functionele neuromusculaire training bij herstel van verlammingen, peestransplantaties en dergelijke. Het doel is hierbij tweeledig: versterking van spieractiviteit en onderdrukking van tegenwerkende spieren tijdens beweging (coördinatietraining). Bij deze proeven is gebleken dat een visuele terugkoppeling van het spiersignaal zeer gewenst is bij de training. Op

grond van deze ervaring wordt de myfofon thans uitgerust met een visuele display. Van klinische zijde is veel belangstelling voor dit apparaat en medewerking voor evaluatie is toegezegd.

Grote groepen mensen lijden aan lage rugpijnen, zonder dat vaak een duidelijke diagnose kan worden gesteld. Naast het ongemak voor de patiënt bestaat tevens het economisch nadeel van een groot aantal verzuimdagen. Ten einde meer inzicht te verkrijgen in deze ziekte werden bij 54 proefpersonen de myogrammen van de rugspieren gemaakt en een aantal grootheden die in verband staan met bekken- en rugstand gemeten. Na bewerking en analyse van deze signalen met de PDP-11 rekenmachine kon een verbeterde meetopstelling worden gebouwd, waarmee bij 45 proefpersonen metingen werden verricht. De resultaten hiervan worden thans geanalyseerd.

De in het vorige verslag vermelde vacuümvormtechniek, bestemd voor het maken van afdrukken van delen van het menselijk lichaam, is in een stadium gekomen dat nauwe samenwerking met de praktijk noodzakelijk is. Daartoe is in een tweetal revalidatie-instituten de apparatuur voor het maken van afdrukken van onderbeenstompen uitgezet.

Naast het afdrukken van onderbeenstompen is de vacuümvormtechniek ook zeer geschikt gebleken voor het vervaardigen van zitschalen. De schalen, die tot nu toe gemaakt zijn, blijken uitstekend te voldoen. Van de zijde van revalidatie-artsen en orthopedisten blijft de belangstelling onverminderd voortduren.

Ook voor het maken van voetafdrukken blijkt de vacuümvorm zeer goed bruikbaar te zijn. In samenwerking met een orthopedische schoenmakerij is daartoe geschikte apparatuur ontwikkeld en ter evaluatie uitgezet.

CARDIOVASCULAIRE FYSICA

Het onderzoek 'Schatting van hartparameters' wordt hoofdzakelijk verricht door afstudeerders van de Technische Hogeschool te Delft, die kunnen beschikken over de rekenfaciliteiten van het Hybride Rekencentrum aldaar. De coaching van deze studenten geschiedt door een medewerker van de groep en een stafid van de TH. Het onderzoek zal zich meer speciaal gaan richten op het hartspiermodel. De gebruikte methodieken kunnen een idee geven over de identificeerbaarheid van de hart(spier)parameters. Helaas zal dit onderzoek moeten worden gestopt wegens gebrek aan personeel en rekenfaciliteiten binnen het Instituut.

De resultaten van het in het vorige verslag genoemde onderzoek naar systolische tijdsintervallen (STI) tijdens inspanning in het St. Radboud Ziekenhuis te Nijmegen zijn uitgewerkt. Het eerste overzicht van 54 normalen en 34 patiënten is gereed gekomen. Uit een onderzoek verricht naar de orde van de regressielijn linker-ventrikel-ejectietijd versus hartslag, is bij een aantal patiënten een niet-lineair verband gevonden, terwijl de eerste orde regressielijn niet afwijkt van normaal. Op grond van STI-bepalingen bij een groep van 51 normalen en 61 coronair patiënten (waarvan 25 bovendien met een slechte ventrikelfunctie) zijn empirische scheidingsparameters bepaald. Een deel van dit project, de

bouw van een opnamestation, wordt gesteund door de Nederlandse Hartstichting.

Het onderzoek naar invloed van de groei op de bloedsomloop van kinderen is medio 1973 afgesloten.

Het bepalen van mechanische eigenschappen van menselijke bloedvaten wordt gedaan als ondersteunende research voor de toepassing van de door de groep ontwikkelde cardiac-output-computer. De verkregen afwijkingen in het slagvolume zouden afhankelijk kunnen zijn van de aorta- en arterie-compliantie en glad spierweefsel tonus. Het model voor het visco-elastische gedrag van de vaatwand werd toegepast op de gegevens verkregen door Dr. W. J. A. Goedhard bij experimenten met jonge biggen. Via Fourier analyse is getracht, aan de hand van gegevens van Dr. Meester over menselijke aorta in vivo, het visco-elastische gedrag te beschrijven. Dit is niet gelukt wegens onvoldoende meetnauwkeurigheid.

Een aanvang werd gemaakt met een studie betreffende de invloed van het autonoom zenuwstelsel op bloedvat-eigenschappen en de beïnvloeding hiervan door farmaca.

Wat betreft de ontwikkeling van een automatische regeling van de narcosediepte is voortgegaan met de inspuitingen met halothaan-bloedmengsels in de supintercostaal arterie. Er zijn daarbij mono-exponentiële responsies in het slagvolume waargenomen, die een tijdconstante van 2,7 minuten bezitten.

Voorts is het onderzoek naar veneuze toediening van aether, dat wordt gedaan in samenwerking met Prof. Dr. J. F. Crul, Dr. R. Garcia Martinez en Dr. Cramer, voortgezet met enkele klinische metingen, welke bevredigend verliepen.

Het onderzoek in samenwerking met Dr. E. J. Jonkman (Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie) en de groep Hersenonderzoek naar fluctuaties en niet-lineair gedrag in het elektro-encefalogram, X_e^{133} uitwascurven en cardiovasculaire variabelen wordt voortgezet. Het ontwikkelde model van de hersencirculatie blijkt alle tot nu toe gevonden fenomenen te kunnen verklaren.

Ten aanzien van de instrumentatie en methoden-ontwikkeling voor patiëntenbewaking kan worden medegedeeld, dat van de Cardiac Output Computer (COC) thans een serie van 8 prototypes is vervaardigd. Vier werden permanent geplaatst in klinieken in de Verenigde Staten en twee in Nederland. De overige twee worden gebruikt voor korte evaluaties op verschillende plaatsen. In één centrum in de Verenigde Staten werden circa 500 vrijwel gelijktijdige cardiac output en dye dilution bepalingen verkregen. Deze zijn verwerkt en gaven aanleiding tot het toepassen van een correctiefactor op basis van vroeger modelonderzoek. Een nieuwe logica werd voor COC ontworpen, gebaseerd op gegevens in de kliniek verkregen. De werking is beter en eenvoudiger dan het vorige ontwerp. De COC is thans overgedragen aan een Nederlandse industrie. De productie zal in de loop van 1974 starten.

Meetresultaten met de COC uit klinieken in Iowa City en Düsseldorf blijken zeer bemoedigend en vooral uit de Düsseldorf-gegevens zijn belangrijke conclusies voor de meting van hart-minuut-volume in het algemeen getrokken.

Uit de analyse van de resultaten van experimenten, waarin getracht werd de impuls-overdracht van korrelcellen van de fascia dentata van de hippocampus te bepalen, is gebleken dat de actiepotentialen van de korrelcellen zodanig gemengd zijn met een belangrijke veldpotentiaal, dat het moeilijk is deze actiepotentialen te extraheren van deze veldpotentiaal. Het onderzoek zal in een andere vorm worden voortgezet.

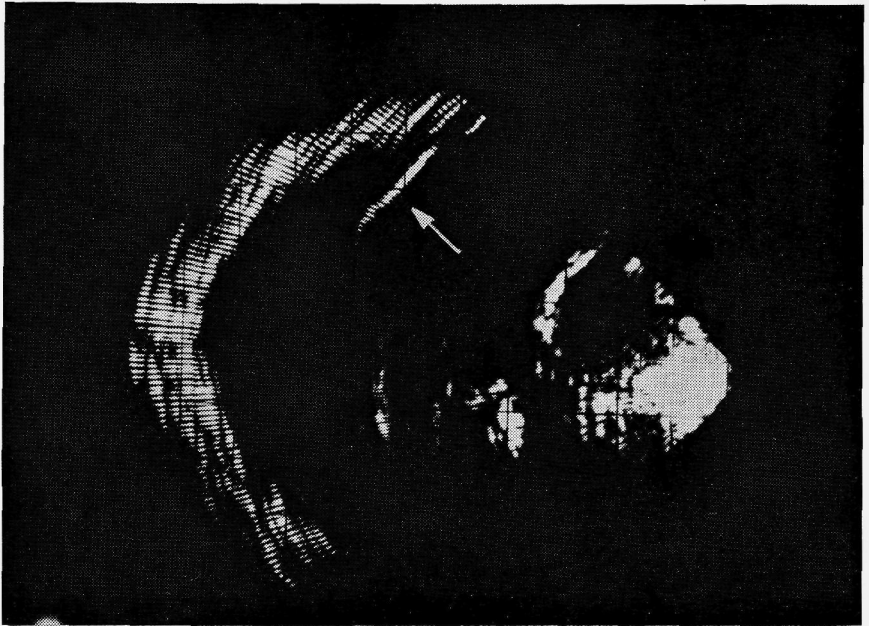
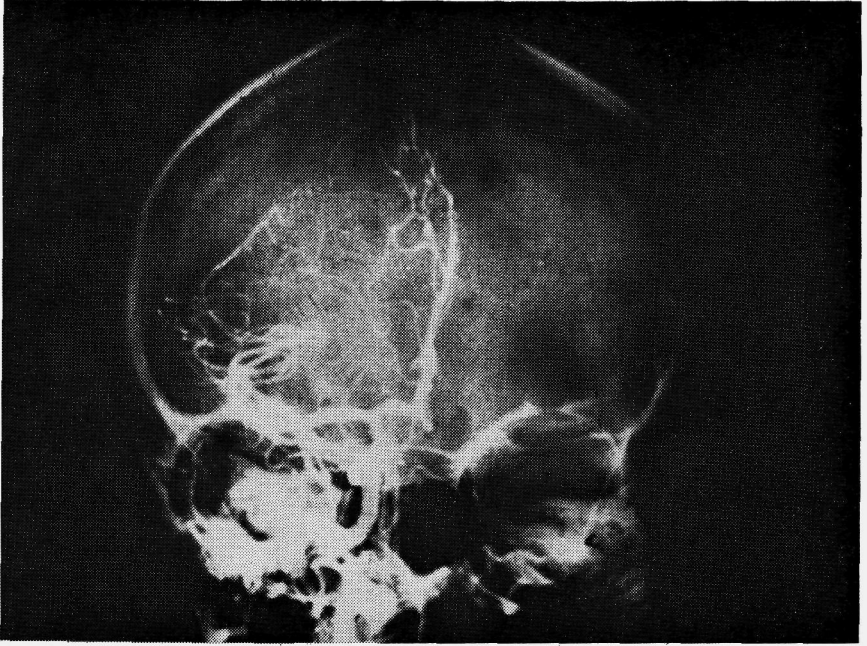
Uit het model van de korrelcellen van de hippocampus is naar voren gekomen, dat de ruimtelijke verdeling van de korrelcellen een belangrijke factor vormt in de interpretatie van de veldpotentialen van hersenstructuren. Ook is het mogelijk gebleken om aan de hand van het model schattingen te maken van belangrijke biofysische eigenschappen van de korrelcellen, zoals de elektronische lengte van dendrietten, die nog niet eerder gemeten konden worden. Vanuit dit model is tevens een meer algemeen model van populaties van neuronen afgeleid. Op deze wijze kunnen de extracellulaire velden van populaties van neuronen verder onderzocht worden als functie van ruimte-coördinaten.

Twee reeksen van experimenten naar de neurofysiologie van het gedrag zijn voortgezet ten einde de interactie van structuren van het limbische systeem met betrekking tot gedragspatronen te onderzoeken:

- a. In 1972 heeft de 'neural operant conditioning' bij honden uitsluitend plaatsgevonden volgens een eenvoudige procedure. Om dit fenomeen beter onder controle te brengen, kon de beloning afhankelijk worden gemaakt van de hippocampus frequentieverschuivingen, die zouden optreden tijdens een conditioneringsstimulus. Om het gedrag beter te kunnen beschrijven is een aanvang gemaakt met systematische opnamen van elektromyogrammen van relevante spieren en met opnamen door middel van verplaatsingsopnemers.
- b. In de tweede reeks experimenten met katten kon niet worden vastgesteld dat de hippocampusactiviteit gecontroleerd wordt door twee aparte reticulo-hypothalamische systemen. Desondanks is gebleken dat de laterale en mediale hypothalamische inputs naar de hippocampus twee belangrijke verschillen in het dynamische bereik en de latentietijd vertonen. Tevens werden methoden ontwikkeld om de overdrachtfuncties van de globale activiteit van de hippocampus te bepalen.

Bij de behandeling van drie patiënten werd medewerking verleend bij het neuropsychiatrisch en klinisch onderzoek. Hulp werd verleend bij het vervaardigen en het in de hersenen inbrengen van de elektroden. Zo veel mogelijk werd getracht onderdelen van de behandeling, welke geen verdere ontwikkeling behoeven, in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht te doen plaatsvinden. Meegewerkt werd bij het objectief beoordelen van het effect van de therapeutische maatregelen, zowel wat betreft het klinisch gedrag als de klinisch-neurofysiologische waarnemingen.

Bij honden met angstverschijnselen werden elektroden in de hersenen gebracht. Bij twee honden werden de gedragingen bestudeerd; hierbij is gebleken dat bij beide honden reeds bij de initiële waarnemingsperiode vermindering van 'angst'-verschijnselen ontstond zonder dat hierop gerichte maatregelen getroffen



Een röntgenopname (angiogram) (boven) en een elektroscanbeeld van dezelfde patiënt (onder). De hersenbloeding (subduraal hematoom) wordt op het elektroscanbeeld weergegeven als een reflectie aan het grensvlak tussen bloeding en omringend weefsel (zie pijl). Medisch-Fysisch Instituut TNO.

waren. Deze vermindering werd toegeschreven aan de algemene goede behandeling van de dieren. Na coagulatie van enig hersenweefsel bleek er een duidelijke gedragsverandering op te treden, echter meer in de vorm van toename van het algemene activeringsniveau dan van een vermindering van 'angst'verschijnselen. Het onderzoek naar neurofysiologische signalen, relevant voor de evaluatie van de klinische toestand van de patiënt, werd voortgezet. Reeds eerder vastgestelde en gepubliceerde waarnemingen werden bij nog twee patiënten bevestigd. Op het gebied van de ontwikkeling van digitale computermethoden heeft de taakgroep van de 'EEG computer club', bestaande uit 8 EEG afdelingen en het Medisch-Fysisch Instituut, een aantal voorstellen betreffende alpha- en mu-ritmen en theta-activiteit ten aanzien van de beschrijving van het EEG voor jonge volwassenen bestudeerd. Besloten is om 10 elektro-encefalogrammen op te nemen en te laten circuleren om de beschrijvingscriteria van alle betrokkenen te toetsen.

De kwantificatie van het EEG door middel van parameterschatting met behulp van autoregressieve filters heeft duidelijke voordelen boven de toepassing van Fourier transformatie, zoals datareductie en een maat voor nauwkeurigheid. Een begin is gemaakt met de evaluatie van de praktische waarde van deze methode op EEG's, opgenomen tijdens mentale en fysieke belasting van de mens.

De eerdergenoemde 'EEG computer club' heeft onder 8 leden eenzelfde magnetische band met kenmerkende EEG- en iksignalen verspreid. Op de verschillende laboratoria zijn deze signalen geanalyseerd met behulp van computermethoden, die plaatselijk gebruikt worden. Men is tot een aantal aanbevelingen gekomen, die de procedure van spectraal analyse van het EEG beschrijven.

Een onderzoek naar het effect van neuro-peptiden (ACTH 4-10) op hersenstructuren en gedrag is afgesloten met het resultaat, dat inderdaad de gemiddelde frequentie van het hippocampus thetaritme tijdens toediening van ACTH significant lager was dan bij de controlegroep.

LONGMECHANICA

In samenwerking met de afdeling Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht wordt de klinische opstelling voor longmechanica en ergometrie verder ontwikkeld. Daarbij worden onder andere de signalen van de ademvolumestroom en de oesophagusdruk automatisch verwerkt op de PDP-15 rekenmachine van het ziekenhuis. Uit deze gegevens worden andere longmechanische parameters berekend. Deze rekenmachineverwerking dient nog verder geëvalueerd te worden.

Een datalog systeem, waarmee de meetresultaten in digitale vorm op een magneetband kunnen worden vastgelegd, is in samenwerking met de groep Cardiovasculaire Fysica ontwikkeld en uitgetest. Met dit systeem kunnen 1 tot 10 analoge signalen achtereenvolgens omgezet worden in digitale vorm, vastgelegd op de band en ingelezen door de rekenmachine.

Met de ontwikkelde snelle pneumotachograaf zijn in de afdeling Longziekten

van genoemd ziekenhuis een aantal hoestsignalen van normalen en patiënten opgenomen. Voor de verwerking van deze signalen is een rekenmachineprogramma gemaakt.

De Commissie voor normalisatie in de longmechanica (ingesteld door de longmechanicagroep van de Europese Vereniging voor Klinische Ademhalingsfysiologie) heeft een aantal voorstellen rondgestuurd aan de leden van de groep betreffende de invoering van SI-eenheden in de longmechanica.

ULTRAGELUIDSDIAGNOSTIEK

De klinische evaluatie van het eerste prototype van de Electroscan in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht is afgesloten en opnieuw gestart op de afdeling Klinische Neurologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, dit in verband met de benoeming van Dr. H. A. C. Kamphuisen tot lector aan de Rijksuniversiteit aldaar.

De klinische evaluatie van het tweede prototype in Freiburg (Duitsland) wordt zeer intensief uitgevoerd. Het apparaat is in de dagelijkse routine in gebruik. Gebleken is dat verdere verbeteringen noodzakelijk zijn voor betrouwbare registratie van symmetrische pulsatie en het gescheiden zien van vaatwanden. De technieken hiervoor zijn ontwikkeld en zullen worden beproefd.

Een kleine serie Electroscan apparaten zal, naar het zich laat aanzien, gebouwd worden door dezelfde industrie, die het apparaat te zijner tijd in licentie zal vervaardigen. Besprekingen hierover zijn in een vergevorderd stadium.

Begonnen is met een studie naar de mogelijkheden van de toepassing van signaalverwerking met behulp van coherent licht op de Electroscan.

Ten einde verbetering van de computer-kwaliteit van de Electroscan beelden te bewerkstelligen, wordt een methode uitgewerkt waarbij gebruik gemaakt wordt van homomorfe filtertechnieken. Om de aanpassing op de schedel te verbeteren, worden experimenten gedaan met het aanbrengen van een $\frac{1}{4}$ λ -laagje op de array transducer. De technologie hiervan is moeilijk en wordt thans ontwikkeld.

CYBERNETIEK

De mathematische beschrijving van zenuwcellen is van belang bij de interpretatie van metingen van micro- en oppervlakte-elektroden in de hersenen. Dit onderzoek is beperkt gebleven tot literatuurstudie en het geven van adviezen.

De eigenschappen van hogere orde correlatiefuncties en frequentie-spectra zijn bestudeerd aan de hand van een modelvoorstelling van een tijdsafhankelijk proces. Het proces bootst de situatie na, waarbij meer dan één quasi-periodiek verschijnsel optreedt. Het meer of minder sterk afhankelijk zijn der aanwezige componenten is met de gebruikelijke (eerste orde) correlatiefunctie of met het frequentie-spectrum moeilijk vast te stellen, terwijl bijvoorbeeld in de tweede orde de verschillen soms duidelijk zichtbaar zijn.

In het project 'Trenddetectie in de toestand van de ongeborene', dat samen met de afdeling Verloskunde van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit wordt uitgevoerd, wordt nu gedurende de gehele periode – vanaf het eerste bezoek van de aanstaande moeder aan de polikliniek tot en met de neurologische follow-up van het kind – informatie over moeder en kind verzameld. Een 'data storage and retrieval' programma werd hiertoe ontwikkeld. Tijdens de geboorte worden foetale hartslag, weeën-intensiteit, biochemisch bloedonderzoek en dergelijke continu vervolgd. De jonggeborene wordt direct na de geboorte verbonden met bewakingsapparatuur, waardoor onder meer ademhaling, hartactiviteit en temperatuur worden vastgelegd. Ten slotte vindt daarna nog enkele malen met tussenperioden een neurologisch onderzoek van het kind plaats. De ontwikkeling van het verwerkingssysteem in de totale opzet is afgesloten. Verdere ontwikkelingen zullen nog plaatsvinden afhankelijk van wensen uit de praktijk.

Assistentie werd verleend bij en verwerking verricht van registraties van cardiovasculaire en biochemische parameters bij lammeren in utero. Het blijkt dat navelstreng-obstructies, of in het algemeen belemmering van de foetale circulatie, toch waarschijnlijk meer voorkomen dan aanvankelijk gedacht werd. Deze proeven zijn dan ook van groot belang ten einde de actieve mechanismen, die vooral tijdens de uitdrijvingsperiode een verhoogd risico teweeg brengen, op het spoor te komen.

In het onderzoek naar prenatale hartactie is de grote moeilijkheid de fysische en chemische onbereikbaarheid van het kind. Registraties van het foetale electrocardiogram, afgeleid van de buik van de moeder, blijken via computer-methoden aanzienlijk te kunnen worden 'opgescherpt', terwijl de pulsaties in de foetale navelstreng met ultrageluid kunnen worden geregistreerd. Eén en ander impliceert, dat onder gelijktijdige waarneming van mogelijke uterus-activiteit en moederlijke bloeddruk, wellicht de invloed van placenta-functie en navelstreng-doorstroming op de foetus kan worden nagegaan. Het onderzoek geeft tevens als voorlopig resultaat dat de hartslagfrequentie, gemeten gedurende de zwangerschap bij een foetus met verhoogd risico enkele dagen vóór het overlijden van de foetus, karakteristieke patronen gaat vertonen. Hiernaar zal verder onderzoek worden gedaan.

Bij de automatische interpretatie van electrocardiogrammen (ECG) en vectorcardiogrammen (VCG) is veel aandacht besteed aan het in algemeen bruikbare vorm brengen van de 'know how'. Het systeem is afhankelijk van de frequentie van bemonsteren en heeft alle eigenschappen van een goed gedocumenteerd programma. Eén van de meest belangrijke eigenschappen zal zijn, dat de resultaten zullen worden voorzien van betrouwbaarheidsindices. Het software pakket is grotendeels geschreven en in eenheden getest op een nog kleine hoeveelheid patiëntenmateriaal.

Om statistische verwerkingsmethoden op VCG's toe te passen, is een goed gediagnostiseerd bestand van groot belang. De opbouw van dit bestand maakt goede vorderingen; voor een deel wordt dit gerelateerd aan de 'klinische

waarheid' en voor een ander deel aan beoordelingen door een aantal groepen cardiologen als 'referees'.

Het medisch-klinisch research-aspect van het onderzoek naar relatie tussen coronair angiogram en VCG tijdens lichamelijke belasting, is in eerste fase afgesloten. De ontwikkelde methode wordt nu getest op alle cardiologische patiënten aan wie een uitgebreid hartonderzoek werd verricht.

In oktober vond, in samenwerking met de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA, wederom een uitgebreid bevolkingsonderzoek plaats in de gemeente Vlagtwedde. Hiervoor werd nieuwe apparatuur ontwikkeld en gebouwd.

Het op de PDP-9 ontwikkelde off-line systeem voor de bewaking van hartpatiënten werd in operationele vorm gebracht op de rekenmachine in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht. De gegevens van de eerste patiënten werden verwerkt, zodat een indruk van de 'filosofie' van het systeem verkregen kon worden. Het pilot onderzoek zal vooral dienen om te komen tot een definitieve opzet (medisch gewenst, economisch verantwoord) van hartbewaking.

Reeds enige jaren wordt advies en assistentie gegeven bij de verwerking van EEG-signalen van patiënten tijdens 'open hart'-operaties in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht. Systeemontwikkeling en signaalverwerking voor twee patiënten simultaan met behulp van een PDP-8 rekenmachine zal verder worden begeleid in de vorm van daadwerkelijke assistentie.

ADVIES- EN INFORMATIE DIENST

Hoewel uit de evaluatie van bestaande referaatdiensten, zoals Medlars, Excerpta Medica, Inspec en dergelijke is gebleken, dat geen van de systemen het gehele gebied van de 'medical engineering' bestrijkt, is toch besloten om uitsluitend te werken met externe terugzoeksystemen van Medlars (ook Index Medicus), Excerpta Medica en Fair. De interne literatuur-attending vindt uitsluitend plaats door verwijzing naar tijdschriften. Het ligt in de bedoeling om het informatiesysteem verder uit te breiden.

Het pilot onderzoek voor een 'Medical Engineering Information System' is afgesloten met een feasibility study. Verder onderzoek aan dit systeem zal niet plaatsvinden.

BEVORDERING TOEPASSINGEN

Ten einde het basisbestand van de instrumenttesten up to date te houden, werd een aantal elektromedische apparaten beproefd. De resultaten zijn in meetrapporten vastgelegd en worden op aanvraag aan geïnteresseerden toegezonden.

Naast deze enkelvoudige testen werd vergelijkend onderzoek verricht aan éénkanaals electrocardiografen (gepubliceerd door het Nationaal Ziekenhuis Instituut (NZI)), hartbewakingssystemen (eveneens gepubliceerd door het NZI) en defibrillatoren. Van deze drie onderzoeken verschijnt tevens een samenvattend artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Een begin is gemaakt met vergelijkend onderzoek aan driekanaals elektrocardiografen, beschermingstransformatoren en elektrische thermometers. Al deze onderzoeken worden in opdracht van het NZI uitgevoerd en door dit Instituut gefinancierd.

Een plan voor samenwerking met de KEMA op het gebied van het testen op veiligheid en bruikbaarheid van medisch-elektrische apparatuur wordt beproefd door middel van een pilot onderzoek. Hiertoe wordt een nierdialyse-apparaat bij beide instellingen onderzocht, waarbij de proefprocedure op basis van aanwezige kennis en apparatuur werd gesplitst. Er zal een meetrapport worden opgesteld onder gezamenlijke naam MFI-TNO/KEMA.

De vragen om advies nemen ieder jaar toe. Zo werden 79 vragen om advies beantwoord, die slechts een geringe hoeveelheid tijd vergden. Andere hadden onderzoek tot gevolg dat zich vaak uitbreidt tot de ontwikkeling van een bepaalde methodiek of instrument. Van de 6 in dit verslagjaar lopende of aangevangen adviezen van het laatste soort konden er 5 worden afgesloten.

De resultaten van de veiligheidsmetingen aan elektrische installaties van de 'high risk' afdelingen van ziekenhuizen (operatiekamer, intensieve verpleegafdeling, verkoeverkamer en dergelijke) worden aan de betrokken ziekenhuizen gemeld en van een eventueel advies voor verbetering voorzien. In dit verslagjaar werden 35 veiligheidsmetingen verricht.

Het ontwikkelde sinusaritmie-apparaat werd gebruikt bij een onderzoek naar mentale inspanning bij poststypistes van de Nederlandse Spoorwegen. De nauwkeurigheid van de tijdbasis werd door middel van een modificatie verbeterd. De ontwikkeling van dit apparaat is afgesloten. Wel wordt, bij inzet van dit apparaat bij bepaalde onderzoeken elders, een startbegeleiding gegeven.

De automatische afleidingsschakelaar voor 7 ECG afleidingen is gereed gekomen en getest in combinatie met een telemetriesysteem. Het instrument is voor klinische beproeving in Beatrixoord in Haren in gebruik genomen.

Een eenvoudig koelsysteem voor een transportabel nierperfusiesysteem werd ontwikkeld en uitgetest. Een aanvang werd gemaakt met een onderzoek naar de oxygenatie van de perfusievloeistof door middel van een gasstroom over het vloeistofoppervlak. Deze ontwikkeling geschiedt in samenwerking met Ir. J. E. A. Spaan, afdeling Werktuigbouwkunde, Technische Hogeschool te Eindhoven.

Voor het catheter-manometersysteem, dat in samenwerking met de groep Cardiovasculaire Fysica wordt verricht, is verwerkings- en uitleesapparatuur ontwikkeld en gebouwd. Een octrooi-aanvraag werd ingediend.

REPGO-TNO*-INSTITUTEN:

RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

ALGEMEEN

De vigerende schaarste aan fondsen en de toenemende noodzaak tot vernieuwing van apparatuur en researchactiviteiten noopten de directie een aantal interne reorganisaties in gang te zetten. Sommige researchprogramma's werden meer gericht op gebieden waar enige financiële deelname van derden mogelijk is. Daarbij doen zich, vooral ten aanzien van de internationale activiteiten, administratieve problemen voor die veel extra werk en mankracht vergen. De verschuiving van financiering door TNO naar financiering door derden wordt geforceerd tot stand gebracht onder druk van te kleine accessen die de inflatoire stijging van de kosten lang niet bij kunnen houden. Aangezien er intussen geen verruiming van andere geldstromen naar de gezondheidsresearch heeft plaatsgevonden, is het Instituut in hoofdzaak aangewezen op financiering uit het buitenland. Dank zij de heroriëntatie van het programma van het Radiobiologisch Instituut in de richting van een breder opgezette kankerresearch, die enige jaren geleden werd geïnitieerd, is het thans mogelijk steun te verwerven uit de sterk toegenomen fondsen van het kankerprogramma van de Verenigde Staten. Reeds nu valt echter te voorzien dat deze financiering van Nederlandse research een tijdelijk karakter zal hebben, omdat er op de duur geen houdbare argumenten zullen blijven bestaan om de bijdrage die Nederland kan inbrengen tot de oplossing van dit voor de Nederlandse bevolking even belangrijke probleem deels door het buitenland te doen financieren.

De integratie van centrale en service diensten met die van de andere REPGO-Instituten werd in het verslagjaar voortgezet, evenals de intensivering van de samenwerking op researchgebied. Hierdoor kwam de REP-groep als zodanig beter in de markt te liggen ten aanzien van de verwerving van subsidies van derden. In de verslagperiode viel op dat er een toename was van de vraag van derden, vooral van Europese groepen, naar proefdieren van bijzondere genetische of andere kwaliteiten. In vele gevallen kon aan deze vraag worden voldaan.

TRANSPLANTATIE

Beenmergtransplantatie

De medewerking aan klinische beenmergtransplantaties werd ook dit jaar voortgezet in samenwerking met het J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming te Leiden en de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunohaematologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden. Bovendien werd adviserend opgetreden bij een aantal beenmergtransplantaties in buitenlandse klinieken.

* REPGO-TNO: Deze groep omvat het Radiobiologisch Instituut, het Instituut voor Experimentele Gerontologie en het Primatencentrum van de Gezondheidsorganisatie TNO.

De toepassing van beenmergtransplantatie voor de behandeling van babies met gecombineerde *immundeficiëntie* levert nog problemen op in die gevallen waar een HL-A identieke broer of zuster als donor niet beschikbaar is. Het experimentele onderzoek voor de oplossing van dit probleem is thans zo ver gevorderd dat verificatie vanuit de kliniek moet worden afgewacht. De resultaten van dierproeven wijzen erop dat in zulke gevallen transplantatie met kleine hoeveelheden gezuiverde stamcellen van andere donors dient plaats te vinden, mits de patiënt tevoren volledig bacteriologisch gedecontamineerd is. In die gevallen waarbij de bacteriologische decontaminatie niet uitvoerbaar is, wijzen de laboratoriumgegevens erop dat een poging kan worden gedaan tot transplantatie van stamcellen uit foetale lever. In het verslagjaar werd veel aandacht besteed aan het verkrijgen van voldoende aantallen menselijke foetale levers, het bewerken van levercelsuspensies ter isolatie van gezuiverde stamcelpreparaten en het numeriek aantonen van het aantal stamcellen in deze suspensies. Bovendien werden de methoden ter preservering van foetale leverstamcellen bij lage temperatuur verder uitgewerkt, zodat een begin kon worden gemaakt met de aanleg van een foetale levercel-bank. Een uitgebreid onderzoek naar de specifieke eigenschappen van foetale leverstamcellen vergeleken met die van stamcellen verkregen uit het beenmerg van volwassenen, ligt hieraan ten grondslag. Dit onderzoek (in nauwe samenwerking met de afdeling Radiobiologie van de medische faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam) vond hoofdzakelijk plaats bij muizen en betreft zowel het vermogen tot prolifereren en differentiëren van de foetale stamcel als het optreden van graft-versus-host (GvH) reacties na transplantatie van allogene foetale stamcellen. Deze onderzoekingen zullen in het komende jaar worden uitgebreid met foetale cellen van rhesus apen.

Inmiddels werd het onderzoek reeds gedeeltelijk verlegd naar het probleem van de beenmergtransplantatie bij *aplasie*. Deze patiëntengroep betreft kinderen en volwassenen, voor wie veel grotere hoeveelheden beenmerg noodzakelijk zijn. Dit stelt bijzondere eisen aan de zuiveringsmethoden van stamcellen met behulp van de gradiënt techniek en er werd in de verslagperiode veel werk besteed aan de verfijning van deze separatiemethode. Als gevolg daarvan kon de opbrengst aan stamcellen worden verhoogd, zodat in meer gevallen dan voorheen een zuivering van stamcellen kan worden ondernomen bij de behandeling van kinderen en volwassenen met *aplasie*. Tevens werd nagegaan of kadaverbeenmerg bruikbaar is voor klinische toepassing. In dat geval zou het aantal beenmergcellen dat kan worden verkregen veel groter zijn dan bij het gebruik van levende donors. Met behulp van de *in vitro* methode voor het aantonen van hemopoëtische stamcellen, die enige jaren geleden in het Instituut is ontwikkeld, werden bepalingen gedaan bij kadavers van muizen, apen en mensen op verschillende tijdstippen na de dood (in samenwerking met Dr. U. W. Schaefer, Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung) der Universität Essen). Helaas bleek dat het aantal kolonievormende cellen in het beenmerg zeer snel afneemt na het overlijden, zodat de bruikbaarheid van kadaverbeenmerg voorlopig niet erg groot lijkt.

Preventie van complicaties: In verband met de verliezen die bij stamcelzuivering met de fysische methode altijd blijven optreden, werd gezocht naar andere mogelijkheden om de cellen die verantwoordelijk zijn voor de GvH reactie uit het beenmergtransplantaat te verwijderen. Een van de gevolgde benaderingen is het inactiveren van de immuuncompetente cellen in het beenmerg in vitro met behulp van antilymfocytensera. In verband met de beschikbaarheid van steeds verder gezuiverde en specifiekere antilymfocytenpreparaten wordt dit onderzoek bij de muis en de aap opnieuw opgenomen. Een andere benaderingswijze voor de oplossing van dit probleem is het vermeerderen van hemopoëtische stamcellen in vitro. Op deze wijze wordt gehoopt om, uitgaande van een betrekkelijk klein aantal stamcellen, door kweek in vitro een voldoende groot aantal stamcellen te verkrijgen voor de restauratie van aplastische individuen. Dit onderzoek vindt plaats met de afdeling Radiobiologie van de medische faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam en concentreert zich op de identificatie en de isolatie van factoren in de weefselkweekmedia, die de proliferatie van de hemopoëtische stamcel stimuleren. De kennis van dergelijke factoren is uiteraard eveneens van betekenis voor de analyse van leukemieën.

Een probleem dat dringend om oplossing vraagt doet zich voor bij de behandeling van beenmergplasieën en leukemieën met beenmerg van HL-A identieke broers of zusters van de patiënt. In ongeveer de helft van deze optimaal geselecteerde donor-ontvanger combinaties treedt toch nog GvH reactie op en weer de helft van deze reacties verloopt dodelijk. Het zou van grote betekenis zijn om tevoren te kunnen vaststellen in welke gevallen GvH ziekte wél en in welke gevallen deze complicatie niet zal optreden. Daarvoor zijn experimenten met grote families van niet ingeteelde diersoorten noodzakelijk. Het tot dusverre gebruikte preklinische model, de aap, is hiervoor minder geschikt vanwege de lange draagtijd en het geringe aantal jongen per worp. Voor dit onderzoek werd daarom overgeschakeld op de hond. In het verslagjaar werden in samenwerking met het Primatencentrum TNO de basiscondities uitgewerkt die nodig zijn voor een aanslaan van HL-A identiek donor-beenmerg in lethaal bestraalde honden. Het onderzoek is thans zo ver gevorderd dat regelmatig geslaagde beenmergtransplantaties onder deze condities kunnen worden verricht en dat kon worden geverifieerd dat bij de hond eveneens in 50% van de gevallen GvH ziekte optreedt. Het verschil met de klinische situatie is dat deze GvH ziekte bij de hond veel milder verloopt. Een aantal mogelijke prognostische parameters voor het optreden van GvH ziekte wordt in deze opstelling onderzocht.

Verschillende andere technieken ter voorkoming van GvH ziekte werden onderzocht, met name de rol van de *microflora* van de darm op de mortaliteit als gevolg van deze complicatie. Zoals bekend werd eerder bij muizen vastgesteld dat verandering van de microflora (totale verwijdering of vervanging door een niet-pathogene flora) gedurende een bepaalde korte periode na transplantatie de sterfte aan late GvH complicaties volledig kan voorkomen. Getracht werd bevestiging van dit zeer imponerende effect te verkrijgen bij de aap. Daartoe werden methoden uitgewerkt om apen gedurende kortere en langere tijd volledig te decontamineren. Hierbij deed zich een aantal problemen voor op het gebied van de water- en de mineraalstofwisseling, dat kon worden opge-

lost en bovendien bleek dat bepaalde antibiotica in hoge concentratie een remmende invloed uitoefenden op de regeneratie van het beenmergtransplantaat. Er werd een testsysteem bij de muis opgezet om deze ongewenste eigenschappen van antibiotica te kunnen detecteren. Het onderzoek bij de aap wordt in nauwe samenwerking met de klinici voortgezet en geïntensiveerd. Bovendien wordt bij muizen onderzocht op welke wijze de afwezigheid van de microflora profylactisch werkt ten aanzien van het optreden van het GvH syndroom.

Organtransplantatie

Het onderzoek werd vrijwel volledig geconcentreerd op de analyse van het fenomeen van de enhancement. Aan de twee rattestammen die tot dusverre voor dit onderzoek werden gebruikt en die in eigenschappen sterk uiteenlopen, werd een derde ingeteelde rattestam toegevoegd die immunologische eigenschappen vertoont welke tussen die van de beide andere in liggen. Verschillende methoden voor een kwantitatief detecteren van zogenaamde blocking factoren in het serum werden bestudeerd, doch tot dusverre werd geen methode gevonden die volledig voldoet. Alloantisera die enhancing activiteiten vertoonden, werden getest in de mixed lymphocyte culture (MLC) van rattel leukocyten en daarbij bleek dat die enhancing activiteit in vele gevallen gepaard ging met een remming van de MLC. Het mechanisme en de specificiteit van deze reactie worden thans onderzocht. Veel aandacht werd besteed aan de bereiding van een oplosbaar preparaat van transplantatie-antigenen. Het bleek dat op betrekkelijk eenvoudige wijze een membraanfractie uit de rattethymus kon worden geïsoleerd die een hoog gehalte aan transplantatie-antigenen bevat. De biochemische eigenschappen van deze membraanfractie werden beschreven. In het rattendmodel werd de invloed van enhancing regimes, al of niet gecombineerd met immunosuppressiva, op de overleving van harttransplantaten verder bestudeerd. Hierbij bleek dat de toepassing van additionele immunosuppressie in sommige gevallen leidde tot een versnelde afstoting in plaats van de gewenste verder vertraagde afstoting. Deze resultaten wijzen erop dat enhancement regimes slechts onder zeer bepaalde omstandigheden, die nog niet volledig gedefinieerd zijn, enige kans op verbetering van de overleving van transplantaten bieden en dat met klinische toepassing dient te worden gewacht totdat deze omstandigheden nauwkeurig zijn vastgesteld.

In verband met het regelmatig voorkomen van klinische thymustransplantaties werd onderzocht welke de invloed is van de bewaartijd van de foetale thymus op het groeivermogen van het weefsel na transplantatie. Daarvoor werden series proeven met muizen verricht en er werd gevonden dat een bewaarperiode van 24 uur bij 4° C geen nadelige invloed heeft op het groeivermogen van het implantaat. Dit is van praktisch belang omdat in vele gevallen de thymus van verre afstand moet worden aangevoerd. Het onderzoek werd uitgebreid naar een oriëntatie over de mogelijkheden van preservatie van kleine stukjes foetaal thymusweefsel bij temperaturen van vloeibare stikstof, in de hoop dat op deze wijze methoden kunnen worden gevonden welke de inrichting van een 'thymusbank' mogelijk maken.

CELLULAIRE IMMUNITEIT

Door het beschikbaar komen van proefdieren uit een nieuw opgezette specifiek pathogeen-vrije rattenkolonie kon dit onderzoek opnieuw met kracht ter hand worden genomen. De analyse van de biochemische processen, die ten grondslag liggen aan de zogenaamde mitogene werking van plantenlectines, concentreerde zich op de zogenaamde membraanprocessen en op het aminozuurtransport. De resultaten wijzen erop, dat korte tijd na de binding van de lectine aan de rattelymfocytenmembranen de novosynthese van een eiwitfactor optreedt die de capaciteit van het natrium-afhankelijke aminozuurtransport regelt. Er zijn nog niet genoeg gegevens verzameld om de betekenis van deze activering van het aminozuurtransport te kunnen evalueren. De pogingen om met gebruikmaking van de gegevens over het aminozuurtransport een snellere bepalingsmethode uit te werken voor de aanwezigheid van lymfocyten in gemengde populaties worden voortgezet.

Op verschillende manieren werd bijgedragen tot het programma van de DIMS groep (Development Immune Monitors Subgroup van de EULEP* organisatie). Bij verschillende proefdieren werden cellulaire immuniteitsparameters verder gestandaardiseerd. Daarbij werd vooral veel aandacht besteed aan de PHA respons van lymfocyten in het perifere bloed, die bij bepaalde muizestammen thans reproduceerbaar verloopt. Bij andere muizestammen is het echter niet mogelijk om positieve uitslagen te verkrijgen en de oorzaak van dit fenomeen wordt verder onderzocht. Het Radiobiologisch Instituut TNO verzorgde de bereiding en purificatie van een grote hoeveelheid gezuiverd anti-muis lymfocytenglobine en van anti-rat lymfocytenserum dat in het DIMS programma door alle deelnemers wordt gebruikt. In een gezamenlijk opgezet programma werd met een aantal parameters de immunosuppressie bepaald die optreedt na een korte en na een langdurige behandeling van muizen met het ALG preparaat. Dit onderzoek wordt voortgezet met gethymectomeerde muizen en met een combinatie van bestraling en behandeling met antilymfocytenserum (ALS). Op deze wijze wordt gehoopt de condities te kunnen vaststellen voor het verkrijgen van een bepaalde controleerbare graad van immuundepressie en later van immuunstimulatie bij muizen ten behoeve van de onderzoekingen over de invloed van de immuunstatus op het ontstaan van tumoren.

In het kader van de Israëliisch-Nederlandse samenwerking werd verder gewerkt aan het in vitro systeem voor het aantonen van thymushormoon dat uit het Weizmann Institute afkomstig is. Hoewel in dit systeem met bepaalde gezuiverde thymusextracten een positieve reactie kan worden geregistreerd, bleek het veel te bewerkelijk voor routine screening van preparaten op thymushormoon activiteit. Er wordt daarom getracht andere systemen te ontwikkelen voor het aantonen van kleine hoeveelheden thymushormoon.

ANTILYMFOCYTENSERUM (ALS)

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 een aantal afsluitende werkzaamheden verricht ten behoeve van het antilymfocytenserum voor klinisch gebruik. Daarbij werd onder meer nagegaan of het humane antilymfocytenserum bij toestanden van sterke immuundepressie toxische eigenschappen heeft. De resultaten van dit onderzoek zullen in de loop van het volgende jaar kunnen worden uitgewerkt. Het ALS programma is thans grotendeels in de klinische ontwikkelingsfase, zodat de bijdrage van het experimentele werk kan worden verminderd.

EXPERIMENTELE TUMORTHERAPIE

Radiotherapie

Op grond van de resultaten van klinische experimenten met 15 MeV neutronen bij patiënten met tumormetastasen in de longen, die in 1972 en 1973 in samenwerking met de afdelingen Radiobiologie en Radiotherapie van de Gemeente Universiteit van Amsterdam en de afdeling Radiotherapie van de Medische Faculteit te Utrecht werden verkregen, werden aanbevelingen gedaan om klinische trials met snelle neutronen in gang te zetten. Deze aanbevelingen leidden tot het verlenen van een rijkssubsidie, waarmee de firma Philips een klinisch neutronenapparaat construeerde, dat in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam zal worden ingeschakeld. Daarmee komt dit research-programma geheel in de fase van de klinische ontwikkeling. Het Radiobiologisch Instituut zal een deel van deze ontwikkeling, met name de dosimetrie, gedurende de aanloopperiode begeleiden. Het bereiken van dit stadium in de ontwikkeling van neutronetherapie van kanker kwam ook tot uitdrukking tijdens de Second Meeting on Fundamental and Practical Aspects of the Application of Fast Neutrons in Clinical Radiotherapy, die van 3 tot 5 oktober 1973 te Den Haag door stafleden van het Radiobiologisch Instituut werd georganiseerd voor 185 deelnemers uit de gehele wereld.

In internationaal verband werd veel tijd besteed aan standaardisatie van snelle neutronendosimetrie, waarvoor op verschillende plaatsen in Europa en in de Verenigde Staten metingen werden verricht. Het onderzoek naar de RBE (relative biological effectiveness) waarde van snelle neutronen voor normale weefselbeschadiging werd voortgezet. Daarbij wordt vooral veel aandacht besteed aan de late stralingseffecten op de long en op het centrale zenuwstelsel, alsmede op de bloedvaten en capillairen in verschillende delen van het lichaam. Het betreft hier alle nieuwe modellen voor het registreren van late stralingschade, die niet alleen noodzakelijk zijn voor de evaluatie van de effecten van snelle neutronen, doch die ook van betekenis kunnen zijn voor de kennis van het ontstaan van late effecten onder invloed van de conventionele stralingssoorten. In dit verband werd ook het werk aan de microdosimetrie, dat al enige jaren loopt, voortgezet.

Met behulp van metingen van het DNA(desoxyribonucleïnezuur)-gehalte van

tumorcellen door middel van cytofotometrie werd vastgesteld dat continue straling met lage doseringssnelheid weinig invloed heeft op de progressie van de cellen door de G₁-fase, doch een duidelijk oponthoud van de cellen veroorzaakt in de S en de G₂+M fasen. Deze bevindingen openen de mogelijkheid om de effectiviteit van de stralingsbehandeling te vergroten door combinatie van bestraling bij lage doseringssnelheid met specifieke chemotherapie of met bestraling met hoge doseringssnelheid. Op het gebied van bestraling met lage doseringssnelheid werd veel aandacht besteed aan het bepalen van de RBE van snelle neutronen. Het verkrijgen van deze gegevens is van belang voor de stralingsbescherming en voor de interpretatie van bestralingen met Californium-252 in de kliniek.

Chemotherapie

Op het gebied van de experimentele chemotherapie van tumoren werden in EORTC*-verband diverse nieuwe chemotherapeutica getest in het modelsysteem van rustende versus snel prolifererende hemopoëtische cellen bij de muis. Dit modelsysteem wordt verder aangepast aan de toenemende vraag naar screening van potentiële chemotherapeutica. Met de L1210 leukemie van de muis werd verder geëxperimenteerd, waardoor thans zowel in vivo als in vitro kwantitatieve metingen van de werking van chemotherapeutica mogelijk zijn. Daarnaast kan in vitro een bepaling worden gedaan van het aantal normale hemopoëtische stamcellen in leukemisch beenmerg door gebruik te maken van selectieve kolonie-stimulerende factoren. Op die manier kan snel een indruk worden verkregen over de selectieve werking van chemotherapeutica op leukemisch weefsel en op normale cellen.

In het lokale perfusiesysteem bij de rat werden de proeven met methotrexate afgesloten en werd hierover gerapporteerd. Het onderzoek wordt voortgezet met verschillende andere chemotherapeutica in samenwerking met P. Schouwenburg en Dr. G. B. Snow van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

Het onderzoek naar de beschermende werking van anaesthetica en tranquillizers ten aanzien van de toxische effecten van chemotherapeutica op normale hemopoëtische stamcellen werd voortgezet. Er werden aanwijzingen verkregen dat deze beschermende werking niet optreedt bij leukemische cellen, doch verder onderzoek is nodig om na te gaan of dit principe in de kliniek bruikbaar is.

Het oriënterende onderzoek naar bruikbaarheid van nude muizen en van primaire weefselkweken voor het bepalen van de gevoeligheid van menselijke tumoren voor een scala van chemotherapeutica werd afgesloten. Voor dit onderzoek werd de medewerking verkregen van de afdelingen Heelkunde en Neurochirurgie van het Academisch Ziekenhuis Leiden, de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam en het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut (RRTI) te Rotterdam. De resultaten laten zien dat de nude muis minder in aanmerking komt als screeningsmodel omdat slechts een



zeer klein gedeelte van menselijke tumoren in deze muis een snelle groei vertoont. Daarentegen bleek een groot deel van de menselijke tumoren wel in weefselcultuur aan te slaan, zodat werd overgegaan tot het ontwikkelen van methoden om in vitro parameters vast te stellen voor de gevoeligheid van tumorcellen voor chemotherapeutica.

Er werd een begin gemaakt met een onderzoek naar de mogelijkheden van combinatie van chemotherapie en radiotherapie. Daarbij werd gebruik gemaakt van het R-1 rhabdomyosarcoom bij de rat en begonnen werd met de combinatie vinblastine en röntgenstraling. Daarbij bleek dat een behandeling met vinblastine gevolgd door bestraling duidelijk meer schade aan de tumor veroorzaakt dan overeenkomt met de som van de effecten van beide agentia. Dit onderzoek zal worden uitgebreid met andere behandelingsschema's, zowel van vinblastine als van bestraling, en met andere chemotherapeutica.

Tumorimmunologie en immunotherapie

In het verslagjaar werd een aantal experimentele tumormodellen geselecteerd of opgezet om kwantitatief onderzoek te verrichten naar de rol van de cellulaire en de humorale immuniteit bij de progressie van spontane en getransplanteerde tumoren. Onder meer wordt samen met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO gewerkt aan spontane melanomen bij de rat, een transplanteerbaar melanoom bij de muis, de Lewis lung tumor bij de muis, verschillende leukemieën bij ratten, inductie van hersentumoren bij de rat en spontane en transplanteerbare blaascarcinomen bij de rat. Daarnaast werd in samenwerking met het Primatencentrum TNO en het Sint Lucas Ziekenhuis te Amsterdam de lymfocytenreactie tegen coloncarcinoom bij een patiënt bestudeerd en tevens werd nagegaan of chimpansees specifiek tegen deze tumor kunnen worden geïmmuniseerd. Er werden aanwijzingen verkregen dat dit laatste inderdaad het geval is en de beschikbaarheid van een transplanteerbare lijn van het menselijke coloncarcinoom maakt het mogelijk dit onderzoek voort te zetten.

Het leukemiemodel bij de BN rat is nu zo ver ontwikkeld, dat naast elkaar bepalingen kunnen worden verricht van de aantallen leukemische 'stamcellen' en van normale hemopoëtische stamcellen. Een begin is gemaakt met het be-reiden van specifiek tegen de leukemiecellen gerichte antisera.

LEUKEMIE

Het onderzoek betreffende de functionele veranderingen van de hemopoëse bij leukemie werd voortgezet met gebruikmaking van voornamelijk acute myeloïde leukemiecellen van de mens. Tevens werden vergelijkbare studies verricht in een aantal transplanteerbare knaagdierleukemieën om na te gaan welke van deze leukemieën een geschikt model zou kunnen vormen voor de menselijke acute myeloïde leukemie. Met het 'thin agar layer system', zowel als met het Robinson systeem voor het kweken van celkolonies uit beenmerg, kon worden bevestigd dat het vermogen tot kolonievorming bij de acute myeloïde leukemie van de mens sterk vermindert of geheel afwezig is. Aan dit onderzoek werd medewerking verleend door een aantal klinieken in binnen- en buitenland.

Met dezelfde in vitro kweekmethode werd een groot aantal beenmergpunctaten onderzocht van patiënten lijdende aan beenmergplasie. Getracht wordt een verband vast te stellen tussen de uitslagen van de in vitro kweekmethode en de prognose van de ziekte. Het ziet ernaar uit dat de kweekmethode in staat is een preleukemische toestand in een vroeg stadium te ontdekken.

Eén van de transplanteerbare leukemieën bij de rat (BN leukemie) bleek in vitro dezelfde karakteristieken te vertonen als de acute myeloïde leukemie bij de mens, namelijk een sterke vermindering van het kolonievormende vermogen in het stadium dat het beenmerg nog maar zeer gedeeltelijk door leukemische stamcellen is geïnvadeerd. Deze leukemie groeit ook betrekkelijk langzaam vergeleken met andere transplanteerbare leukemieën en vertoont een hoog gehalte aan leukemische cellen in het perifere bloed in een vroeg stadium van de ziekte. Daarom is deze leukemie ook geschikter voor het onderzoek naar de invloed van extracorporale bestraling van het bloed dan de Shay leukemie waarmee vroeger dit soort experimenten werd uitgevoerd.

Het model bij de BN rat voor de extracorporale bestraling van leukemie is nu zover uitgewerkt dat daarmee bruikbare resultaten kunnen worden verkregen. Aan de hand van deze bevindingen zijn inmiddels, in samenwerking met het RRTI, activiteiten ontplooid om te komen tot toepassing van extracorporale bestraling bij patiënten met chronische lymfatische leukemie. De laboratoriummethoden, die nodig zijn om het effect van de extracorporale bestraling te kunnen analyseren, werden in de loop van dit jaar ontwikkeld. Op het gebied van de 'lymphocyte mobilizers' werd het onderzoek met polymethacrylzuur (PMAA) en zijn derivaten, dat met steun van ZWO is uitgevoerd, grotendeels afgesloten. In verband met de toxische bijverschijnselen van behandeling met PMAA werd gezocht naar andere, minder toxische mobilizers. Er is goede hoop dat deze gevonden kunnen worden in de groep van de dextraansulfaten. Deze stoffen worden thans in grotere hoeveelheden bereid en onderzocht op hun lymfocyten-mobiliserende en toxische eigenschappen bij de rat.

Het onderzoek naar de functionele eigenschappen van verschillende leukemieën bij knaagdieren werd uitgebreid met leukemieën die bij de muis geïnduceerd worden door verschillende hoeveelheden Rauscher leukemievirus. Onder bepaalde omstandigheden veroorzaakt het virus een myeloïde leukemie bij de muis en deze primaire leukemieën worden in weefselkweek verder geanalyseerd. Een vergelijking tussen diermodellen en menselijke leukemieën leverde verder op dat de Rauscher erytroblastose de meeste overeenkomst vertoont met de chronische myeloïde leukemie bij de mens. Getracht wordt na te gaan onder welke omstandigheden een zogenaamde blastencrisis ontstaat, die bij de mens veel voorkomt als eindstadium van de chronische myeloïde leukemie.

CARCINOGENESE

Straling

Het onderzoek naar de carcinogene werking van ¹²⁵I en ¹³¹I, dat in 1971 was begonnen met steun van de Commissie Nucleaire Geneeskunde van de Weten-

schappelijke Raad voor de Kernenergie, maakt goede voortgang. De laatste groep dieren zal in mei 1974 worden geanalyseerd. Naast gegevens over het ontstaan van tumoren in schildklier en hypofyse, worden ook gegevens verkregen over de effecten van de twee jodiumisotopen op de schildklierfunctie. Een volledig verslag kan eind 1974 worden tegemoet gezien.

De leukemogeenese studies bij muizen, waarbij met name de invloed van de thymus en van immunosuppressiva wordt onderzocht, liepen grotendeels in het verslagjaar ten einde. De bewerking van het histologische materiaal zal naar schatting nog één jaar in beslag nemen.

Begonnen werd met een uitgebreid onderzoek naar de inductie van mammatumoren bij de rat onder invloed van bestraling met neutronen met drie verschillende energieën, 15 MeV, 4 MeV en 0,2 MeV, in vergelijking met röntgenstraling van 200 kV. Dit onderzoek beoogt de kennis omtrent de risico's van neutronen te vergroten en omvat tevens een evaluatie van de invloed van continue verhoging van de oestrogeenspiegel op het ontstaan van mammatumoren door bestraling. Dit laatste in verband met de sterke toename van het gebruik van oestrogeen als anticoncepticum door vrouwen, waarmee de vraag is gerezen of bij deze categorie wellicht andere normen voor stralingsbeveiliging moeten worden aangelegd. Dit onderzoek zal een groot deel van de neutronengenerator-capaciteit in de komende jaren in beslag nemen; het heeft een looptijd van 5 jaar en wordt gesubsidieerd door het National Cancer Institute in de Verenigde Staten.

Voor de evaluatie van de carcinogene effecten van zeer kleine stralingsdoses is uitbreiding van de kennis van de mechanismen, die aan de inductie van tumoren door ioniserende straling ten grondslag liggen, nodig. Op grond van in de voorafgaande jaren verricht onderzoek in dit Instituut werd de hypothese geformuleerd dat stralingscarcinogenese niet berust op een somatische mutatie van een of meer cellen, maar op het vrijmaken van een agens uit dode of beschadigde cellen dat normale cellen kan transformeren. Thans is begonnen met een nieuw in vitro systeem, waarin transformatie na betrekkelijk kleine stralingsdoses kan worden geregistreerd. Dit systeem bestaat uit primaire cultures van hamsterembryocellen; de voorlopige resultaten geven eveneens de indruk dat de aanwezigheid van lethaal bestraalde cellen op zichzelf kan leiden tot transformatie van niet bestraalde cellen. Dit systeem schijnt zich goed te lenen voor verder onderzoek, met name van de dosis-effect relatie.

Virus

Met behulp van de moleculaire hybridisatiemethode zijn vele aanwijzingen gevonden dat iedere muis genetische informatie bevat voor een mammatumovirus. Genetische kruisingsschema's hebben aangetoond dat minstens twee virus-specifieke eigenschappen gecodeerd worden door muizegenen. Bij de muizestammen die niet spontaan melkkliertumoren ontwikkelen, wordt door straling of kankerverwekkende stoffen virus-specifiek ribonucleïnezuur (RNA) geïnduceerd. Infectieproeven hebben tot nu toe geen indicaties gegeven dat door deze kankerverwekkende behandelingen complete virusdeeltjes vrijko-

men. Wel werd in een aantal experimenten gevonden dat supralethale bestraling de productie van een infectieus tumorvirus bevordert.

Het onderzoek naar de mogelijkheid van vaccinatie van muizen, die reeds besmet zijn met een kankerverwekkend virus, tegen het ontstaan van melkklierkanker heeft geen nieuwe positieve resultaten opgeleverd die tot een betere vaccinatiewijze leiden. Het onderzoek, dat steeds meer implicaties voor het humane borstkankerprobleem schijnt te hebben, wordt voortgezet.

In samenwerking met Dr. J. C. H. de Man, Pathologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden, werd met behulp van de immunofluorescentiemethode nagegaan of in kweken van menselijke bottumoren antigenen voorkomen, die verwant zijn aan onderdelen van dierlijke RNA tumorvirussen. Verschillende kweken bleken een positieve reactie te geven, hoewel dit sterk varieerde per kweekpassage. Een aantal meldingen van het voorkomen van RNA tumorvirussen in menselijke tumoren bleek te berusten op besmetting met dierlijke virussen. Tot op heden kan worden uitgesloten dat de bestudeerde bottumoren besmet zijn met een muize- of apevirus.

BEHEERSING VAN DE MICROFLORA

Naast de bestudering van de farmacodynamiek van oraal toegediende antibiotica, werd bij apen en bij muizen onderzocht of nalidixinezuur gebruikt kon worden voor selectieve decontaminatie. Toen hiermee veelbelovende resultaten werden verkregen, is ook het konijn in het onderzoek betrokken. Gebleken is dat selectieve decontaminatie van zwangere konijnen onder isolatie nesten oplevert van dieren met een zogenaamde CRF (colonization resistance factor) darmflora. Selectieve decontaminatie blijkt ook mogelijk met het nieuwe combinatie-chemotherapeutikum Bactrimel (trimethoprim + sulfamethoxazole). Dit is eerst geprobeerd bij muizen en later ook toegepast bij cavia's en konijnen. Selectieve decontaminatie is recent ook met succes toegepast bij twee patiënten.

In de Unit for Laboratory Animal Medicine (ULAM) van de University of Michigan is door middel van biotypering de epidemiologie van infecties met gram-negatieve bacteriën bij kikkers onderzocht. Dit onderzoek heeft geleid tot adequate veranderingen in de verzorging van de dieren. De sterfte onder juist gespeende dieren was ongeveer 50% op het moment dat de studie werd aangevangen. Dit sterftepercentage nam spoedig na het invoeren van de verandering zeer sterk af.

Tevens werd in de ULAM de rol van aerobe gram-negatieve bacteriën onderzocht in de ontwikkeling van experimenteel geïnduceerde colitis ulcerosa bij cavia's. Hierbij bleek dat het ontstaan van colitis ulcerosa bij de cavia hoogstwaarschijnlijk niet samenhangt met de aanwezigheid van een bepaald biotype in de darmflora. Wel bleek er mogelijk een relatie te bestaan tussen een verlaging van de colonisatieresistentie in de darm, de aanwezigheid van een potentieel pathogeen micro-organisme en het ontstaan van de lesies. Inmiddels is een inventariserend onderzoek begonnen bij patiënten met colitis ulcerosa en aanverwante dikke

darm afwijkingen in samenwerking met Prof. Dr. A. J. Ch. Haex, afdeling Gastroenterologie van het Academisch Ziekenhuis, Leiden.

INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

ALGEMEEN

In 1973 vond een door de financiële omstandigheden gedwongen consolidatie van de research-werkzaamheden plaats. Dit impliceert dat een verdere uitbouw van de onderzoekprogramma's voorlopig niet te realiseren valt. Tevens laat het zich aanzien dat de plannen voor nieuwbouw van het Instituut niet op korte termijn verwezenlijkt kunnen worden. Verwacht wordt dat in 1974 met de verbouwing voor aanvullende proefdierverblijven in een der bestaande gebouwen op het terrein Lange Kleiweg (Rijswijk) wordt aangevangen en deze in dat jaar gereed zal komen. Deze ruimten zijn dringend nodig voor continuering van de lopende onderzoeken.

Verschillende stafleden participeerden ook dit jaar weer in de activiteiten van de European Late Effects Project Group (EULEP) op het gebied van de carcinogenese, de unificatie van proefdierpathologie en de standaardisatie van laboratoriummethodieken ten einde de onderlinge vergelijkbaarheid van uitkomsten te bevorderen.

Met het Radiobiologisch Instituut TNO wordt geparticipeerd in een overeenkomst, die aangegaan is met de National Institutes of Health (USA), om onderzoek te verrichten over het ontstaan van mammacarcinoom bij de rat onder invloed van de gecombineerde werking van neutronenbestraling en oestrogene stoffen.

Met verschillende ziekenhuizen en onderzoekcentra in binnen- en buitenland werden goede contacten onderhouden.

Evenals in voorafgaande jaren wordt in REPGO-TNO verband tezamen met het Radiobiologisch Instituut TNO en het Primatencentrum TNO een jaarverslag in de Engelse taal gepubliceerd.

ORGAANVEROUDERING

De beschikbaarheid van intacte parenchymcellen, geïsoleerd uit *rattelivers* van verschillende leeftijden, maakt het mogelijk de volgende vragen in een model-systeem te bestuderen:

- a. Zijn er met de leeftijd geassocieerde veranderingen in metabolische functies van celpopulaties?
- b. Wat is de invloed van de ophoping van lipofuscine (ouderdomspigment) op de celfunctie?
- c. Wat is de functionele betekenis van het optreden van polyploidie bij cellen?
- d. Kunnen uit de waarnemingen, gedaan aan geïsoleerde cellen, de verouderingsverschijnselen van intacte organen (c.q. de lever) verklaard worden?

Eén van de grote voordelen van dit systeem is de uitschakeling van eventuele storende factoren, zoals bijvoorbeeld verandering van de bloedcirculatie in het intacte dier, zodat de experimenten onder gestandaardiseerde omstandigheden verricht kunnen worden.

De celfuncties worden bestudeerd aan de hand van de eiwitsynthese, ademhaling, energievoorziening en het broomsulfaleïne-(BSP)-metabolisme. Voorlopige uitkomsten van studies met ³⁵S gelabeld BSP wijzen op een betere opname door cellen geïsoleerd uit levers van 30 maanden oude dieren dan door cellen geïsoleerd uit 3 maanden oude ratten. Deze toename kan gedeeltelijk worden toegeschreven aan een toename van de gemiddelde celgrootte (polyploidie) van de levercel tijdens het leven. De discrepantie met de eerder waargenomen afname van BSP-opname door de lever tijdens veroudering in intacte dieren lijkt verklaard te kunnen worden door verlies van intacte cellen tijdens het ouder worden. Aangezien voorlopige uitkomsten van morfometrisch onderzoek doen vermoeden dat in levercelsuspensies zich voornamelijk cellen bevinden afkomstig uit het pericentrale gebied van het leverlobje, zal in de toekomst nagegaan worden in hoeverre de in vitro waarnemingen indicatief zijn voor leverfunctieverlies.

Bekend is dat de hoeveelheid ouderdomspigment lineair toeneemt met de leeftijd in het cytoplasma van de zenuwcel, de spiercellen van het hart en de levercel. Aangezien het niet mogelijk is gebleken om na te gaan wat de invloed is van stapeling van dit pigment in de zenuwcel en hartspiercel voor het functioneren van het intacte orgaan, biedt het systeem van de geïsoleerde, intacte levercellen de mogelijkheid om deze vraag te bestuderen. Door toevoeging van koper aan het drinkwater van ratten kan stapeling van lipofuscine in de lever bewerkstelligd worden, terwijl toevoeging van meclofenoxaat de hoeveelheid lipofuscine vermindert. In de toekomst kan dan tevens in een modelsysteem nagegaan worden wat de reële betekenis is van behandeling van bejaarden met meclofenoxaat, die de hoeveelheid lipofuscine in de zenuwcel zou doen verminderen.

In het kader van de bestudering van de rol van *lysosomen* bij veroudering en ziekte werden de lysosomale enzymactiviteiten bepaald in totale leverhomogenaten en in geïsoleerde parenchym-, endotheel- en Kupffer-cellen afkomstig van jonge en oude ratten. Aanwijzingen werden verkregen voor met de leeftijd gerelateerde toename van een groot aantal lysosomale enzymactiviteiten in parenchymcellen. Aangezien de diverse enzymactiviteiten in verschillende mate toenamen, kan een heterogeniteit van de lysosomale populatie binnen een groep cellen verwacht worden. Voorlopige resultaten, verkregen bij de classificatie van gezuiverde lysosomen op grond van soortelijke dichtheid en enzympatroon steunen deze veronderstelling.

Het onderzoek naar de diverse aspecten van isologe *niertransplantaties* van nieren afkomstig van oude ratten naar jonge ontvangers werd voortgezet. Een groep ontvangers, waarbij een ureter-ureter anastomose werd verricht in plaats van een implantatie van de ureter in de blaas, leeft thans ruim anderhalf jaar met de getransplanteerde nieren. De eindresultaten van deze studie worden niet

eerder dan ultimo 1974 verwacht. In het kader van dit onderzoek worden de late functionele gevolgen van ischaemie van de nier, zoals deze optreedt bij transplantatie bij nieren van verschillende leeftijden, bestudeerd. Hiertoe worden bij intacte dieren, waarbij geen transplantatie plaatsvindt, de niervaten gedurende 45 minuten afgeklemd onder omstandigheden die de operatie simuleren.

Een beperkte heterogeniteit van de humorale *immuunreactie* is een verschijnsel dat op oudere leeftijd voorkomt. Een van de meest voorkomende uitingen van deze beperking staat bekend als idiopathische paraproteïnemie. Bij een onderzoek van sera van een groep gezonde bejaarden van 95 jaar en ouder werd in 15% van de gevallen een N-component aangetroffen. Bestudeerd worden momenteel de immuunglobuline(Ig)-spiegels van de verschillende Ig-classes en hun subklassen in het serum ten einde na te gaan of er nog verdere stoornissen in de immuunglobulineproductie plaatsvinden. Om inzicht te verkrijgen in de etiologie, de mechanismen en de betekenis van deze specifieke vorm van immuunglobulineproductie bij de oude mens is het noodzakelijk om over een diermodel te kunnen beschikken. Twee verschillende benaderingen werden hiervoor gekozen. In de eerste benadering werd bij 4 stammen ingeteelde muizen, te weten C57BL, CBA, C3H en BALB/c, nagegaan of er homogene immuunglobulinen in het serum voorkwamen. Geen homogene immuunglobulinen werden aangetroffen in het serum van CBA en BALB/c muizen. Daarentegen werden in 36% van de onderzochte C3H muizen van 24 maanden IgM paraproteïnen gevonden. Bij de C57BL muis werd een geleidelijke stijging van het percentage dieren met een M-component aangetroffen, dat liep van 0% op de leeftijd van 1 maand tot 50% bij 24 maanden oude dieren. Er bleek geen correlatie te bestaan tussen het voorkomen van een M-component en tumoren bij deze dieren, zodat wij hier kunnen spreken van een idiopathische paraproteïnemie. Een aanvang is gemaakt met het bestuderen van lymfoïde organen met immunofluorescentie van muizen met deze M-component. De tweede benadering bestaat uit het nagaan van de reconstitutie van het immuunapparaat bij lethaal bestraalde en vervolgens met beenmerg getransplanteerde apen en muizen. In beide gevallen werden voorbijgaand M-componenten gevonden. Deze bevindingen hebben de mogelijkheid geschapen om in proefdiermodellen de verschillende aspecten van de idiopathische paraproteïnemie te bestuderen. Begonnen werd met het bepalen van de aantallen immunologisch actieve cellen, wat betreft intracellulaire en membraangebonden immuunglobulinen in de diverse lymfoïde organen van de CBA en C57BL muis op verschillende leeftijd. In het kader van het lopend onderzoek naar de meervoudige specificiteit van immuunglobulinen in en op de cel kon aangetoond worden dat de combinatie van een bepaald cytoplasmatisch immuunglobuline en een andere immuunglobulineklasse op het celmembraan frequent kan voorkomen. Daarnaast werd aandacht besteed aan de verdere ontwikkeling van de kwantitatieve immunofluorescentie zowel ter standaardisering van de emissiemeting, als ook ten behoeve van specificiteitsmetingen aan conjugaten, waarbij gebruik wordt gemaakt van aan Sepharose of Sephadex bolletjes gekoppelde antigenen.

Als onderdeel van een geïntegreerd onderzoekprogramma ter bestudering van de relaties tussen immuunstatus, carcinogenese en *nierafwijkingen* werd bij de *Mastomys* een correlatie gevonden tussen de ernst van de *nierafwijkingen* en de aanwezigheid van tumoren. Verergering van de nierlesies wordt niet bevorderd door één specifieke tumorsoort en ook dieren zonder tumoren vertonen een duidelijke leeftijdsafhankelijke progressie van de *nierafwijkingen*. Blijkbaar heeft tumorgroei slechts een additioneel effect op de ernst van de nierlesies, die daarentegen veel sterker beïnvloed kan worden door de hoeveelheid eiwit in het voedsel te variëren.

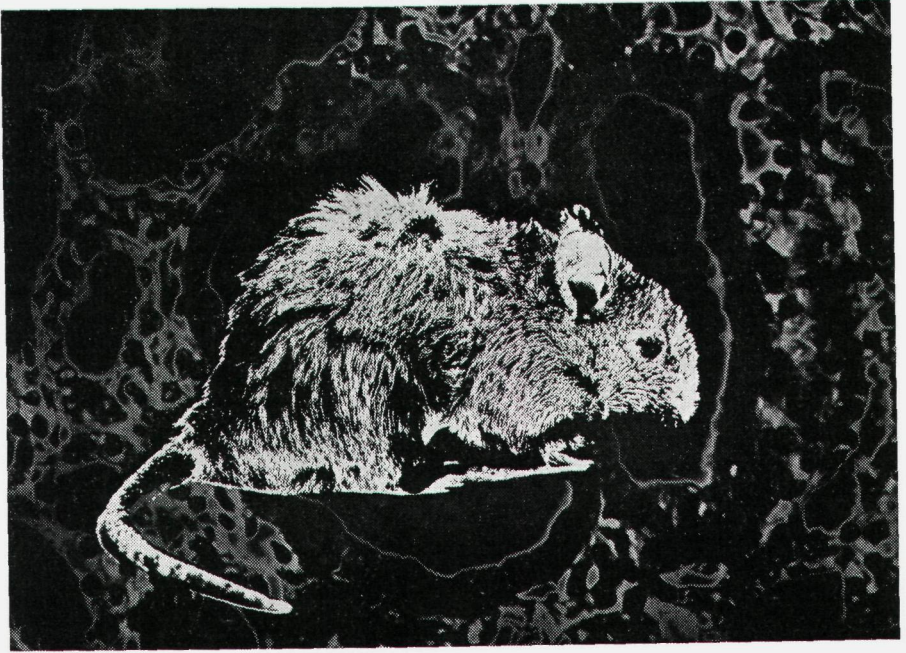
Zeer recent konden in serum van een oude *Mastomys* antistoffen tegen dwarsgestreept spierweefsel aangetoond worden van het type zoals beschreven bij patiënten lijdend aan myasthenia gravis. Nagegaan wordt of deze antistoffen tevens een rol spelen bij het tot stand komen van bovenvermelde *nierafwijkingen*.

De nierlesies varieerden sterk in ernst bij de verschillende dieren. Bij de ernstige afwijkingen werd in een hoog percentage renale osteodystrofie gevonden. De mogelijkheid dat de *Mastomys* een proefdiermodel kan vormen voor de bestudering van de verschillende aspecten van renale osteodystrofie bij chronische nierpatiënten wordt nader onderzocht.

Het onderzoek naar de vorming van *antilichamen* tegen exogene antigenen in NZB muizen, waarbij het *Escherichia coli* lipopolysaccharide (LPS) als thymusafhankelijk antigeen werd gebruikt, werd afgesloten. De toxiciteit van LPS voor NZB muizen kon door detoxificatie van het antigeen uitgeschakeld worden. De antilichaamvorming tegen LPS werd bestudeerd in 2, 4 en 10 maanden oude NZB muizen en vergeleken met even oude BALB/c muizen. Het aantal antilichaamvormende cellen op verschillende dagen na immunisatie was in alle bestudeerde NZB muizen lager. Bovendien vertoonden 4 en 10 maanden oude muizen een onregelmatig verloop van de immuunrespons met grote individuele variaties en een aantal nonresponders. Deze resultaten suggereren een al vroeg beginnende afname in B-cel functies in NZB muizen.

De functie van de *thymus* van de NZB muis werd bestudeerd door de gevolgen van transplantatie van bestraalde thymi in thymusloze 'nude' muizen na te gaan. Bestraalde thymi van 3 maanden oude NZB muizen waren niet meer in staat voorloper T-cellen tot T-cellen te differentiëren in de 'nude' muizen. Deze functie wordt toegeschreven aan het epitheliale gedeelte van de *thymus*. Thymi van pasgeboren NZB en BALB/c muizen en van 3 maanden oude BALB/c muizen waren hier wel toe in staat. Reeds eerder werd bij histologisch onderzoek een deficiëntie van het epitheliale gedeelte van de *thymus* van de NZB muis gevonden. Bovenstaande waarnemingen geven steun aan de opvatting dat in de NZB muis het epitheliale gedeelte van de *thymus* afwijkend is.

Bij patiënten met *orbitaaltumoren* kon op grond van immunologisch onderzoek van tumorcellen, serum en beenmerg worden aangetoond dat een aantal van deze tumoren bestaat uit woekeringen van immunologisch competente cellen. Dit resultaat heeft therapeutische en prognostische consequenties.



oude mastomys

Het onderzoek van de *proefdierpathologie* bij de verschillende in de REP-Instituten aanwezige proefdierspecies werd verder uitgebreid. De doelstelling van dit onderzoek is tweeledig. Enerzijds gaat het om gezondheidsbewaking van de aanwezige proefdieren. Anderzijds dienen basisgegevens verkregen te worden over het spontane optreden van degeneratieve lesies en tumoren. Dit is niet alleen van groot belang bij de keuze van een te gebruiken proefdier in ouderdomsonderzoek of in andere langlopende onderzoeken, maar vaak worden ook onverwachte waarnemingen gedaan die nieuwe proefdiermodellen opleveren voor medisch-biologisch onderzoek. Dit laatste wordt hieronder aan de hand van waarnemingen aan de schildklier en blaas van ratten toegelicht.

In het longweefsel van jonge ratten werd een *perivasculair, chronisch ontstekingsinfiltraat* gevonden, waarvan de etiologie nog onduidelijk is. Nagegaan wordt, in samenwerking met het Centraal Proefdierenbedrijf TNO en de Universiteit te Nijmegen, afdeling Medische Microbiologie, of hier sprake is van een *pneumocystis carinii* infectie. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat men te maken heeft met een overgevoeligheid voor een nog onbekende component.

De sterke infestatie van de dunne darm van de 'nude' muis met de flagellaten *Hexamita muris* en *Giardia muris* kon gereduceerd worden zowel door transplantatie met normale, bestraalde thymi als door behandeling met een anti-protozoaal middel (Emtryl, Specia). Beide behandelingen resulteerden in een langere levensduur van de 'nude' muis.

De studies aan het medullair schildkliercarcinoom van de WAG/Rij rat werden voortgezet. Deze tumor, die spontaan in hoge frequentie bij de WAG/Rij rat gevonden wordt, produceert calcitonine, een hormoon dat bij het calciummetabolisme een belangrijke rol speelt en er voor zorgt dat het calciumgehalte in het bloed niet te hoog wordt. Het bleek mogelijk om deze tumor te transplanteren, waardoor een experimentele situatie geschapen werd om verschillende aspecten van calcitonine te bestuderen. Aan de Rijksuniversiteit te Leiden, Laboratorium voor Celbiologie en Histologie (Drs. J. N. M. Heersche) wordt onder meer met behulp van deze calcitonine producerende tumor de regulatie van de calcitoninesecretie bestudeerd. Dr. P. Byfield, Endocrine Unit, Royal Postgraduate Medical School te Londen tracht het ratcalcitonine verkregen uit tumorweefsel te zuiveren om de aminozuursamenstelling vast te stellen, ten einde het te kunnen vergelijken met calcitonine afkomstig van andere species. In het serum van ratten, waarbij een getransplanteerd schildkliercarcinoom uitgroeide, werd een verhoogde calcitoninespiegel aangetoond. Opvallend was, dat al deze ratten een adenoom van de hypofyse hadden. De betekenis van deze waarneming wordt nader onderzocht.

De investuur naar de bij veroudering voorkomende afwijkingen bij de BN/BiRij rat is bijna voltooid. De meest opvallende vondst tot op heden was het voorkomen van blaascarcinomen met eenzelfde morfologisch beeld als bij de mens wordt gevonden bij 25% van de mannelijke dieren en ureter carcinomen bij 20% van de vrouwelijke dieren. Deze vondst is uniek, daar tot op heden de literatuur aangaf dat blaascarcinomen slechts zeer zelden worden gevonden bij de rat. Studies zijn aangevangen naar de correlatie van het morfologisch aspect van deze tumoren met hun biologisch gedrag. Daarnaast bestaat grote belang-

stelling van de zijde van verschillende onderzoekers om deze tumor te gebruiken bij studies naar de verschillende aspecten van blaascarcinoom, waaronder immunologische.

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.

PRIMATENCENTRUM TNO

ALGEMEEN

1973 was het eerste jaar waarin het Primatencentrum TNO als zelfstandige eenheid binnen de REPGO functioneerde. Zoals uit de taakomschrijving blijkt (zie bijlage V, p. 131) heeft het Centrum in principe een tweedelige taak, namelijk enerzijds het bedrijven van wetenschappelijk onderzoek op biomedisch en ethologisch gebied door de eigen staf, anderzijds het beschikbaar stellen van faciliteiten en gesaneerde subhumane primaten aan derden. Men kan dus spreken van een combinatie van een research-instituut en een gespecialiseerd service-bedrijf. De ervaring in 1973 heeft geleerd dat het, zij het niet zonder moeite, mogelijk was met het beschikbare verzorgende personeel het service-bedrijf gaande te houden.

Het op peil houden van het eigen wetenschappelijk onderzoek met de aanwezige minimale staf is echter een zware taak gebleken. Het is bekend dat voor het adequaat functioneren van een researchgroep het aantal beschikbare onderzoekers en hulpkrachten een kritieke factor vormt. Bij de afsplitsing van het Primatencentrum TNO van het Radiobiologisch Instituut TNO is met dat principe rekening gehouden; de toekomst van een levensvatbaar Primatencentrum in REPGO-verband werd gebaseerd op een gestadige groei in de jaren volgend op de afsplitsing. Deze 'basisfilosofie' werd vastgelegd in een 10-jarenplan dat in 1971 wegens financiële beperkingen reeds enigszins moest worden gewijzigd. Nu ook deze gewijzigde groeiplannen door budgettaire maatregelen, personeelsstop etc. waarschijnlijk niet kunnen worden uitgevoerd, ziet de 'wetenschappelijke' toekomst van het Primatencentrum er helaas wat somber uit.

ONDERZOEK EN DIENSTVERLENING

Door de onmogelijkheid om reeds in 1973 een veterinaire/patholoog of fysioloog aan te trekken is ook in het afgelopen jaar het gebied van wetenschappelijk onderzoek beperkt gebleven tot een speciaal onderdeel van de immunogenetica,

enkele gebieden van de transplantatiebiologie en bepaalde aspecten van de ethologie.

Immunologisch onderzoek

De immunogenetica van de weefselantigenen, met name de rol van het zogenaamde major histocompatibiliteitscomplex (MHC), was ook in 1973 het voornaamste studie-object. Dit chromosoomsegment van mens en dier bevat een aantal genetische systemen met belangrijke functies in de transplantatie-immunologie en is waarschijnlijk ook van grote invloed op meer algemene aspecten van de biologie (o.a. vatbaarheid voor infectieziekten). Het MHC bestaat uit minstens twee systemen die de serologisch definieerbare (SD) weefselantigenen bepalen, alsmede een of meer genetische systemen die de reactiviteit van lymfocyten in vitro (weefselcultuur) en waarschijnlijk in vivo reguleren. Dit zijn de zogenaamde MLC* loci wier produkten de 'lymphocyte-defined' of LD determinanten worden genoemd. Ten slotte liggen in hetzelfde chromosoomsegment ook nog de zogenaamde immune-response of Ir-systemen, die regelen of een individu effectief immunologisch kan reageren op antigenen of pathogenen. De genetische systemen van het MHC zijn dus duidelijk ook van groot belang voor biologische functies die buiten het directe gebied van de transplantatiebiologie liggen, zoals erfelijke bepaling van de bevattelijkheid voor infectieziekten, mogelijk kanker. Voor de bestudering van de betekenis van het MHC van de mens wordt in het Primatencentrum sinds jaren de rhesus aap als proefdiermodel gebruikt. Aangenomen kan worden dat het RhL-A systeem (de benaming van het MHC van de rhesus aap) qua organisatie en functie een nauwkeurige afspiegeling is van het HL-A systeem van de mens.

In de verslagperiode is de kennis van de SD systemen van RhL-A opnieuw uitgebreid; het merendeel van de antigenen van deze twee belangrijke systemen kan nu worden geïdentificeerd. Recent wordt aan de mogelijkheid gedacht dat de produkten van de genoemde LD of MLC systemen van minstens even groot belang zijn voor histocompatibiliteit als de bewuste SD antigenen. Met andere woorden, typeren en matchen van gastheer en donor voor deze nieuwe 'antigenen' (LD) is waarschijnlijk ook van invloed op de overleving van transplantaten. Het voornaamste MLC locus van de rhesus aap werd reeds in 1972 ontdekt en uitvoerig beschreven. Het onderzoek richt zich nu op het identificeren van de produkten van dit systeem, de zogenaamde LD determinanten en het bepalen van hun functie. In een aantal lopende programma's wordt geprobeerd de relatieve rol van de SD en de LD determinanten in de transplantatie-immunologie te bepalen. Ook de studie van de immune-response loci van rhesus apen heeft reeds tot positieve resultaten en een aantal publikaties geleid. Het speurwerk naar alle genoemde systemen van het MHC en hun biologische functie bij de rhesus aap zal zeker nog enkele jaren worden voortgezet.

Een aantal doorslaggevende experimenten betreffende de rol van het MHC bij bepaalde complicaties van de beenmergtransplantatie (de zogenaamde graft-versus-host reactie bij het gebruik van donoren die genotypisch identiek zijn

voor het MHC) kon niet snel genoeg bij de rhesus aap worden verricht omdat de daartoe benodigde grote apenfamilies niet voor dit doel beschikbaar waren. Het Primatencentrum verleende desondanks medewerking bij het uitvoeren van dit belangrijke project door de preliminaire onderzoeken met hondenfamilies door een tijdelijk medewerker van het Centrum te laten uitvoeren (zie verslag Radiobiologisch Instituut TNO, pagina 33).

Het onderzoek van de leukocytenantigenen van de chimpansee werd ook intensief gecontinueerd. Deze species is vanwege haar nauwe fylogenetische verwantschap met de mens potentieel van groot belang voor het kankeronderzoek. De lopende studies beperken zich nog voornamelijk tot het identificeren van weefselantigenen en hun gelijkenis met die van de mens. In 1973 is het gelukt een aantal nieuwe SD antigenen te identificeren en werd aannemelijk gemaakt dat deze antigenen worden beheerst door twee genetische systemen die zeer veel lijken op de twee SD systemen van HL-A bij de mens (hetgeen op grond van eerdere studies kon worden verwacht). De resultaten die bij een chimpansee-familie studie in Atlanta (USA) werden bereikt (zie 'internationale contacten', pagina 54) bevestigden de hypothese dat de genetische controle van de weefselantigenen van de chimpansee (2 'linked' loci van ChL-A) zeer veel overeenkomst vertoont met die van de mens (de 2 'linked' loci van HL-A). Ten slotte dient te worden vermeld dat de chimpansees van het Primatencentrum nog steeds werden gebruikt voor de productie van antisera voor menselijke weefseltypering. Daarnaast werd een aantal chimpansees geïmmuniseerd met menselijk tumorweefsel om antisera te verkrijgen die gericht zijn tegen menselijke tumor-specifieke antigenen*. Men neemt aan dat dergelijke reagentia, indien voldoende specifiek, van zowel diagnostisch als therapeutisch nut kunnen zijn in de humane tumorimmunologie. Een 'workshop' ter vergelijking van de specificiteiten van dergelijke sera zal in de loop van 1974 in de USA worden gehouden.

Ethologisch onderzoek

Het ethologisch programma richt zich op de bestudering van het sociale gedrag van apen. Onder sociaal gedrag worden alle gedragingen verstaan die samenhangen met de aanwezigheid van soortgenoten. Het programma heeft tot doel inzicht te verkrijgen in de mechanismen van de onderlinge beïnvloeding van individuen. Als zodanig vormt het een eerste stap naar de ontwikkeling van experimentele diermodellen voor menselijk gedrag en de daarmee samenhangende problemen ten aanzien van de gezondheidszorg.

Het onderzoek van het sociaal vachtverzorgingsgedrag van de beermakaak en de manier waarop dit het bij elkaar blijven van individuen bevordert, werd voortgezet. De studies werden verricht onder experimenteel gestandaardiseerde omstandigheden. Aangetoond kon worden dat er een wisselwerking bestaat tussen de nabijheid van een ander individu en de tijd die aan vachtverzorgingsgedrag wordt besteed, terwijl de vachtverzorging maakt dat er meer tijd dicht bij een ander wordt doorgebracht. In aansluiting hierop zal onderzocht worden wanneer de 'terugkoppeling' tot stand komt en wat het effect van deze terug-

koppeling kan zijn. Dit is belangrijk voor het inzicht in de organisatie van het sociale gedrag, die blijkbaar zodanig is dat voor een veelvuldig en vreedzaam met elkaar omgaan frequente vachtverzorging noodzakelijk is.

Eveneens bij beermakaken werd onderzoek verricht aan het verschijnsel van zelfgerichte agressie. Het betreft hier vrouwelijke apen die als volwassen werden geïmporteerd uit het wild. Na langere of kortere tijd ging een deel van deze dieren ertoe over om de diverse elementen van het vechtgedrag op zichzelf te richten. Overigens meestal zonder zichzelf te verwonden. Sommige dieren vertonen dit gedrag, dat vaak stereotiep en heftig verloopt, zeer frequent. Er zijn echter aanwijzingen dat dit gedrag ook bij dergelijke individuen weer kan verdwijnen. Onderzocht wordt thans op welke manier contact met soortgenoten dit gedrag kan versterken of verminderen. Deze studies kunnen aanknopingspunten geven voor het ontstaan van zelfgerichte agressie bij de mens.

Het ligt in de bedoeling om, zodra de ruimtelijke faciliteiten hiervoor beschikbaar zijn, aandacht te besteden aan pathologisch gedrag zoals dat voorkomt bij in het laboratorium gefokte apen. Hiertoe worden gerekend gedragingen die vermoedelijk niet door natuurlijke selectie worden bevorderd, bijvoorbeeld zelfgerichte agressie, het niet kunnen paren, het aannemen van statische houdingen (katatonie) en het maken van ritmische stereotiepe bewegingen. Deze studies zullen leiden tot een syndroombeschrijving die het uitgangspunt zal zijn voor een onderzoek naar de manier waarop deze syndromen versterkt of verminderd kunnen worden. Als materiaal voor deze onderzoeken zal grotendeels gebruik worden gemaakt van de reeds aanwezige rhesus apen families. Omdat van deze dieren de afstamming volledig bekend is, ontstaat er een unieke eerste aanzet tot een afzonderlijk onderzoek van de invloed van genetische en omgevingsfactoren op het ontstaan van dergelijke syndromen.

Eén van de factoren die van invloed zijn op het ontstaan van dergelijke syndromen is de manier waarop een jong dier door zijn moeder wordt behandeld. In dit verband werd een begin gemaakt met de bestudering van de interacties tussen moeder en kind. Deze onderzoeken vinden plaats aan de rhesus aap, de beermakaak en dank zij de gunstige fokresultaten bij chimpansees ook bij deze mensapen. De studies zijn vooralsnog beschrijvend van karakter. Het doel is evenwel om te komen tot een experimenteel onderzoek van het mechanisme volgens welk de moeder het ontstaan van pathologisch gedrag kan bevorderen dan wel verminderen. Dit onderzoek kan het inzicht verbeteren in het ontstaan van psychiatrische syndromen bij jonge kinderen en de manier waarop deze behandeld zouden moeten worden.

Dienstverlening

Evenals in de voorgaande jaren werd de 'dienstverlening' op immunologisch gebied voortgezet. Het aantal monsters anti-humaan lymfocytenserum (ALS) dat op verzoek van anderen door het Primatencentrum werd geijkt vertoonde een lichte stijging ten opzichte van het voorafgaande jaar. Ook enkele transplantatieprojecten werden in samenwerking met de andere REPGO-instituten en de Rijksuniversiteit te Leiden begonnen of voortgezet. Het aantal niet-immunolo-

gische programma's dat voor derden werd uitgevoerd bewoog zich op hetzelfde peil als in 1972.

UITBREIDING VAN FACILITEITEN

Ondanks de budgettaire restricties is het mogelijk gebleken de faciliteiten van sommige onderdelen van het Primatencentrum TNO te verbeteren. De hiertoe beschikbaar gestelde fondsen werden voor een deel reeds in 1973 besteed en wel als volgt:

1. De quarantaine faciliteiten werden met $\pm 25\%$ verruimd. Dit was hoogst noodzakelijk omdat voordien, bij reparaties of bij onvoorziene verlenging van een quarantaine-periode, de aanvoer van proefdieren stagneerde. Ook kon een bescheiden obductieruimte binnen de quarantaine-afdeling worden ingericht.
2. Er werd een begin gemaakt met de vergroting van de fokfaciliteiten voor rhesus apen.
3. Een deel van een der gebouwen kon eindelijk worden omgebouwd om als werk- en observatieruimte voor de afdeling ethologie te dienen. De onder punt 2 en 3 vermelde werkzaamheden zullen hopelijk in mei 1974 gereed zijn.

Intussen valt te verwachten dat ook voor 1974 gelden beschikbaar zullen komen voor verdere dringend nodige verbetering van bestaande faciliteiten. Hoogste prioriteit zal worden gegeven aan een verdere uitbouw van de fokfaciliteiten voor zowel rhesus apen als chimpansees. De bestaande voorzieningen voor de opvang en verzorging van pasgeboren en opgroeiende chimpansees zijn absoluut onvoldoende. Voorts moeten ruimten worden gecreëerd om proefdieren voor langere observatieperioden te kunnen isoleren. Helaas ziet het er niet naar uit dat het budget toereikend zal zijn om in 1974 reeds een bescheiden laboratorium voor een veterinaire dienst of voor de geplande afdeling reproductie-fysiologie in te richten.

PRIMATENFOK

Chimpansees

Voor de fok van chimpansees was 1973 een vrij gunstig jaar. Ondanks de bijna primitief te noemen behuizing van de dieren en het relatief geringe aantal geslachtsrijpe vrouwtjes, zijn 3 levende babies geboren en waren aan het eind van het jaar 4 dieren zwanger*. Helaas moet voor dezelfde periode ook het verlies van 1 chimpansee-baby aan een acute infectieziekte worden vermeld. De noodzaak om deze fragiele dieren optimaal te kunnen huisvesten en verzorgen wordt hiermee nog eens duidelijk onderstreept. De toegepaste fokmethode (harem-type fok) houdt rekening met de verlangens van immunogenetici, waardoor het aantal per jaar gefokte dieren enigszins wordt beperkt

* Inmiddels zijn in januari 1974 2 levende chimpansee-babies geboren en zijn opnieuw 4 dieren zwanger.

maar een maximaal aantal volledige stamboomfamilies wordt verkregen. Maar ook met dit soort fokmethode blijkt de opbrengst voldoende te zijn om de chimpanseekolonie van het Centrum geleidelijk te doen groeien. Hiermee wordt tevens een kleine bijdrage geleverd tot het behoud van deze bedreigde, waardevolle primatenspecies.

Makaken en andere apensoorten

Wat de fok van rhesus apen betreft kon niet aan de toenemende vraag naar het 'produkt' (zwangeren, foetaal weefsel, pasgeborenen etc.) worden voldaan. Dit lag deels aan het ontbreken van de nodige faciliteiten, deels aan een geleidelijke veroudering van de bestaande fokkolonie. Pas in 1973 kon door de toegenomen capaciteit van quarantaine- en fokruimten aan een vergroting en verjonging van de rhesus fokkolonie worden begonnen. De tot januari 1974 bereikte resultaten zijn bevredigend en rechtvaardigen de verwachting dat in het komende jaar de vraag van derden zal kunnen worden gehonoreerd.

De fok van beermakaken (*M. arctoides*), een species die nu reeds moeilijk door import is te verkrijgen en waarnaar aanzienlijke vraag bestaat, zal in 1974 enigszins worden uitgebreid. Van de andere primatensoorten kan de voortzetting van een bescheiden fok van 'marmosets' en 'galago's' worden vermeld. Het is mogelijk dat de marmosetfok ook zal worden uitgebreid, aangezien de vraag naar deze Zuid Amerikaanse apen (die gevoelig zijn voor oncogene virussen van andere diersoorten) blijft toenemen.

INTERNATIONALE SAMENWERKING EN CONTACTEN

Vermelding verdient vooral de poging van de staf van het Primatencentrum TNO om te komen tot een door de Europese Commissie gesteunde 'federatie' van primatencentra in Europa. Na inleidende gesprekken met de bevoegde instanties in Brussel werd in het Primatencentrum TNO op 7 mei een door Euratom gesponserde contactbijeenkomst gehouden door vertegenwoordigers van de voornaamste primatenfaciliteiten in een aantal Europese landen. De unaniem bereikte aanbevelingen werden in december tijdens de vergadering van de zogenaamde PREST* groep in Brussel gepresenteerd. De groep stond niet onwelwillend tegenover deze voorstellen; ze behelzen onder andere een bescheiden subsidie van de Europese Commissie aan bestaande of te creëren centra, het bekostigen van jaarlijkse vergaderingen van de leiders der instituten, alsmede het verrichten van een inventarisatie van import, gebruik en fokmogelijkheden van primaten in Europa. De kansen om in de loop van 1974 dit Europese samenwerkingsplan te realiseren, lijken niet ongunstig.

Verontrust door de steeds moeilijker wordende import van sommige primatensoorten in Europa, werd in oktober door de British Medical Research Council in Londen een vergadering belegd waarbij de directeur van het Primatencentrum TNO eveneens was betrokken. Helaas kon ondanks veel begrip voor de moeilijke

* PREST = Politique de la Recherche Scientifique et Technique. Dit comité is o.a. belast met de bundeling van research-aangelegenheden in Europees verband.

situatie niet worden overgegaan tot het nemen van adequate maatregelen, met name het op grote schaal fokken van sub-humane primaten voor biomedische research in Europa.

Op wetenschappelijk niveau bestond in 1973 uitvoerige samenwerking met een aantal Amerikaanse primatencentra. Een Primatencentrum* in New York verleende medewerking bij het typeren van 55 chimpansees. Dit betrof een samenwerking waarbij naast de New York University ook de Colombia University was betrokken. Kort daarop volgde, in september, de '2nd International Workshop for Primate Immunogenetics', georganiseerd door Duke University en het befaamde Yerkes Primate Center in Atlanta. Het bijzondere hiervan was de mogelijkheid om een groot aantal chimpansee families te kunnen typeren. Dit heeft geleid tot nieuwe inzichten over het zogenaamde histocompatibiliteitscomplex van chimpansees (zie 'onderzoek en dienstverlening'). Ten slotte kon eveneens in september een aantal stamboomfamilies van rhesus apen in het Primate Center of Wisconsin, in Madison, Wisc. worden getypeerd. De resultaten van de verschillende activiteiten hebben tot een intensieve internationale uitwisseling van typeringssera geleid en zelfs tot de overdracht aan het Primatencentrum van enkele, op immunogenetisch gebied zeer waardevolle rhesus apen.

Een unieke samenwerking is verder tot stand gekomen met het 'Institute of Psychiatry' van London University. Door wettelijke bepalingen kon de leider van een neurofysiologisch gedragsstudieproject niet aan de door hem benodigde 4 jonge chimpansees komen. Het Primatencentrum TNO bleek in staat hem een aantal van de eigen dieren voor 1-2 jaren in bruikleen aan te bieden.

Interessant is verder een mogelijke samenwerking met de World Health Organization op een wel zeer actueel werkterrein: immunologisch anti-fertiliteitsonderzoek. Een WHO-werkgroep heeft uit humaan chorion-gonadotrofine een substantie geïsoleerd die, in theorie, na inspuiting vrouwen tegen zwangerschappen zou kunnen immuniseren. De uit menselijk hormoon geïsoleerde substantie 'kruisreageert' met het homologe hormoon van de chimpansee, niet met dat van lagere apen. Er werd een beroep op het Primatencentrum gedaan om geslachtsrijpe chimpansee-vrouwtjes voor dit onderzoek beschikbaar te stellen. De onderhandelingen over het uitvoeren van dit interessante project (effectiviteit, reversibiliteit, toxiciteit etc. van het 'vaccin') verkeren in een gevorderd stadium.

Ten slotte zij vermeld dat de directeur van het Primatencentrum TNO is toegetreden tot de Studygroup on Primates van de ICLA (International Council of Laboratory Animals).

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

ALGEMEEN

Zoals reeds in het vorig jaarverslag vermeld, heeft Prof. Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen per 1 januari 1973 zijn functie neergelegd van directeur van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO (NIPG). De onderdirecteur Dr. R. van der Vlist werd bereid gevonden het directoraat waar te nemen totdat in de opvolging van Prof. De Kock van Leeuwen zou zijn voorzien.

Met ingang van 1 mei 1973 werd Dr. M. J. Hartgerink tot directeur van het NIPG benoemd. Dr. Hartgerink was tot dan toe hoofd van de stafafdeling Epidemiologie en Informatica van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

Met ingang van 1 mei 1973 verliet de onderdirecteur Dr. J. M. L. Phaff het Instituut in verband met zijn benoeming tot geneeskundig inspecteur van de afdeling Moederschapszorg van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

Eveneens werd in het vorig verslag reeds vermeld, dat per 1 januari 1973 een periode eindigde waarin in het NIPG geëxperimenteerd werd met structuurhervormingen. In afwachting van de komst van de opvolger van Prof. Dr. De Kock van Leeuwen werd intern in het NIPG een minimale structuur gehanteerd. Deze voorzag in feite uitsluitend in de positie van de waarnemend directeur, de hoofden van een aantal dienstverlenende afdelingen en in de positie van projectleiders, daarmee uitdrukkelijk het standpunt innemend dat een definitieve structuur mede door de opvolger van Prof. De Kock van Leeuwen zou moeten worden geformeerd. Dit proces, waarbij voortdurend overleg met de Raad van Beheer en het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie wordt gevoerd, is nog niet afgerond. Te verwachten valt, dat het NIPG zal terugkeren tot meer 'gangbare' structuren, echter op een zodanige wijze, dat de tijdens de reorganisatie verworven positieve resultaten, zoals een grotere betrokkenheid der medewerkers en een intensieve meningsuitwisseling tussen verschillende disciplines, behouden kunnen worden.

ONDERZOEK

Het onderzoekerrein van het NIPG omvat de volgende werkvelden:

1. Onderzoek ten behoeve van de Jeugdgezondheidszorg.
2. Onderzoek op het terrein van Mens en Arbeid.
3. Onderzoek met betrekking tot Mens en Milieu.
4. Onderzoek met betrekking tot Gezondheidszorgvoorzieningen.

In het verslagjaar werd aan de volgende projecten gewerkt:

Jeugdgezondheidszorg

- Onderzoek naar de beïnvloeding van de attitude van consultatiebureauartsen.

Dit project wordt thans met een aantal publikaties in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde afgesloten.

- Onderzoek naar de taakverdeling tussen schoolarts en schoolverpleegkundige.
- Onderzoek naar de psychomotorische ontwikkeling van zuigelingen.
- Epidemiologie van de gehoorstoornissen van 0- tot 18-jarigen.
- Gekwantificeerd elektro-encefalografisch onderzoek, speciaal gericht op normaal begaafde kinderen met leerstoornissen.
- Vroegtijdige herkenning van leerstoornissen bij kleuters.
- Onderzoek naar de ontwikkeling en het welzijn van kinderen in moderne woonruimten.

Mens en Arbeid

- Het COP-project ziekteverzuim.
Dit project wordt uitgevoerd mede met subsidie van de Commissie Opvoering Productiviteit (COP) van de Sociaal-Economische Raad. Het project voorziet in de ontwikkeling van een – door bedrijven hanteerbaar – registratiesysteem en beoogt voorts kleinere en middelgrote bedrijven en andere instellingen te bewegen aan het vraagstuk van het vermijdbaar ziekteverzuim grotere aandacht te besteden.
- Onderzoek naar het ziekteverzuim bij de sociale werkvoorziening.
- Onderzoek gericht op menselijke stuur- en regeltaken, zoals die onder meer in de geautomatiseerde industrie voorkomen.
De projectgroep richt zich daarbij op de mentale zwaarte van de taak en de subjectieve beleving hiervan.
- Onderzoek naar de arbeidsoriëntatie van jongeren.
- Onderzoek gericht op de bestudering van de aanpassing aan een arbeidsloos bestaan als gevolg van een vroegtijdig verlaten van het arbeidsproces wegens arbeidsongeschiktheid.
- Thermo-fysiologisch onderzoek.
- Onderzoek naar de mogelijk nadelige invloeden van chemicaliën op de huid en de toxiciteit van nieuw ontwikkelde chemische stoffen. Daarmee nauw samenhangend een poging tot het ontwerpen van een systematisch overzicht van allergie-veroorzakende stoffen.
- Onderzoek naar het vóórkomen en de preventie van lawaaidoofheid en de bestudering van de extra-auditieve invloeden van geluid op de mens, met name op het gezichtsvermogen.

Mens en Milieu

- Onderzoek naar de gebruikswaarde van de woonomgeving in twee buurten in de gemeente Delft.
- Literatuurstudie naar de sociaal-medische aspecten van de woning en de woonomgeving, mede in verband met flatneurose.
- Onderzoek gericht op de psycho-hygiënische aspecten van verhuizing.
- Exploratief onderzoek met betrekking tot de relatie wonen en gezondheid, mede gebaseerd op de hiervoor vermelde literatuurstudie.
- Onderzoek met betrekking tot ongevallen in en om de woning.

Gezondheidszorgvoorzieningen

- Onderzoek naar de rolproblematiek van chronisch zieken.
- Onderzoek getiteld 'Maximale medische zorg', waarbij de vraag aan de orde komt naar de grenzen van de medische zorg bij lichamelijk gehandicapten.
- Onderzoek naar de wijze waarop gezondheidszorgvoorzieningen onderling functioneren, met name bij langere ziekteduren.

Dit project wordt mede met behulp van subsidie van de Sociale Verzekerings Raad uitgevoerd, als onderdeel van een drietal projecten die door het NIPG ter hand zullen worden genomen.

Nadere informatie over enkele projecten

Bij de studies ten behoeve van de *Jeugdgezondheidszorg* lag in 1973 het accent op het opsporen van de fysieke en psychologische oorzaken van leerproblemen, waarmee bepaalde groepen kinderen te kampen hebben. Het lijken vooral kinderen te zijn met lichte hersenbeschadigingen, ontstaan tijdens of kort na de geboorte. Vermoedelijk is één der mogelijkheden om die beschadigingen vast te stellen het toepassen van het elektro-encefalogram (EEG). De toepassing van het EEG als functiediagram van corticale activiteit is in de gezondheidszorg zo ingeburgerd, dat zij dreigt een routine-handeling te worden bij iedere verdenking van een dysfunctie van het centrale zenuwstelsel. In 1969 werden al, in de zogenaamde erkende EEG-afdelingen, ongeveer 136.000 registraties verricht. In 1972 was dit aantal gestegen tot rond 182.400. Ook in het NIPG zijn vele EEG's gemaakt bij kinderen die leerproblemen vertonen.

Die snelle stijging van het aantal gemaakte EEG's gaat niet gepaard met een evenredige toeneming van geschoolde EEG-lezers, zodat men thans tracht via computerverwerking van die registraties tot globale uitspraken te komen. Over de waarde van het gekwantificeerde EEG voor de diagnostiek van normaal begaafde kinderen met leerproblemen zijn in ons land nog geen gegevens beschikbaar. In het NIPG tracht men een bijdrage te leveren tot het bepalen van die waarde; medewerkers van het Instituut werken daarbij nauw samen met onderzoekers van andere researchinstellingen.

Ook wordt getracht het probleem van die leerproblemen psychologisch, schoolgeneeskundig en neuropediatisch te benaderen. Zo zijn onder meer van 400 kinderen uit 's-Hertogenbosch en Rosmalen, die de kleuterschool zouden verlaten, uitvoerige gegevens verzameld om na te gaan, waar bij hen leemten zitten in de belangrijkste leerfuncties. Tevens tracht men na te gaan in hoeverre de kinderen ten aanzien van die functies nog 'leerbaar' zijn. Ten behoeve van dat onderzoek is een psychologische 'testbatterij' ontwikkeld en zijn cultureel-pedagogische inlichtingen ingewonnen over de gezinnen, waaruit de kleuters-met-leerproblemen afkomstig zijn. Tevens werden de kinderen uitvoerig schoolgeneeskundig onderzocht. Thans zal een 100-tal kinderen ook neuropediatisch onderzocht worden.

Een enigszins verwant 'Onderzoek naar leesproblemen bij kinderen in de eerste klassen van de lagere school' zal in 1974 afgesloten worden.

betrekking tot menselijke stuur- en regeltaken. De daartoe ingestelde projectgroep verricht onderzoek naar die taken, waarbij aan de hand van aangeboden informatie complexe technische systemen worden geregeld en gestuurd. Dit soort taken zal in de toekomst sterk toenemen. Problemen met betrekking tot de aanpassing van mens en technisch systeem aan elkaar kan daarbij leiden tot ernstige risico's voor taakuitvoerders en hun omgeving. Het onderzoek is er dan ook op gericht condities te vinden, zowel met betrekking tot de taak zelf als met betrekking tot de omgeving hiervan, waaronder stuur- en regeltaken optimaal of op zijn minst beter dan nu kunnen worden vervuld. Op basis van een pilot study kon een voorstel worden ontwikkeld voor vergelijkend onderzoek naar een groot aantal stuur- en regeltaken. De Commissie Opvoering Productiviteit van de Sociaal-Economische Raad zal dit project subsidiëren.

In 56, naar bedrijfsgrootte en urbanisatiegraad geselecteerde sociale werkplaatsen is onderzoek verricht naar de relatie tussen sociaal beleid en ziekteverzuim. Met behulp van een speciaal ontworpen registratiesysteem zijn gedurende één jaar ziekteverzuimgegevens verzameld. Uit de onderzoekresultaten blijkt dat bedrijven met een sociaal beleid, gericht op het functioneren van de individuele werknemer, worden gekenmerkt door een relatief laag ziekteverzuim-niveau. Het bieden van adequate arbeid aan gehandicapten onder beschuttende omstandigheden en een op de individuele problematiek gericht sociaal beleid draagt meer bij tot het welbevinden van de werknemer dan het bieden van een hoog produktieniveau dat kan wedijveren met het vrije bedrijf.

In het kader van het project gericht op de arbeidsoriëntatie van jongeren verscheen een verslag betrekking hebbend op 23 diepte-interviews. Dit verslag moet worden beschouwd als een voorstudie voor een groter project. Het bespreekt de houding tegenover 'werk' van cliënten van het Experimenteel Werkbestedingsbureau in Amsterdam. Het bleek dat deze cliënten fundamenteel kritiek hebben op het gebrek aan inspraak, de belonings- en beslissingsstructuur en de doeleinden van het bedrijfsgebeuren, waardoor de meeste bedrijven worden getypeerd. In 1974 zal mede op basis van de resultaten van dit vooronderzoek een uitgebreider onderzoek volgen.

De laatste jaren neemt het aantal mensen dat het arbeidsbestel vóór de pensioengerechtigde leeftijd verlaat sterk toe. Vooral de stijging van het aantal werklozen en arbeidsongeschikten is daar debet aan. Aangezien arbeid zowel in het maatschappelijke als in het individuele leven tot nog toe een zeer centrale plaats inneemt, verkeren de niet-werkenden in een uitzonderingssituatie, die verschillende problemen met zich meebrengt. Men denke aan moeilijkheden bij de tijdsbesteding en bijvoorbeeld gevoelens van nutteloosheid, sociale relatie en dergelijke, gevoelens die voortkomen uit het gemis aan arbeid als een centrale waarde in het leven. Ook in het kader van dit project werd vooronderzoek met een rapport afgesloten. Op basis van dit rapport werd een voorstel tot onderzoek ontwikkeld, dat in 1974 zal worden uitgevoerd.

In het kader van het werkveld *Mens en milieu* werd onder andere aandacht besteed aan de verhuissituatie. De verhuissituatie wordt, in de studie naar het aanpassingsproces van gezinnen met schoolgaande kinderen na verhuizing, ge-

plaatst in het theoretische kader van een crisissituatie. De gezinnen worden uit een vertrouwde sociale en materiële situatie gehaald en moeten zich aanpassen aan de nieuwe omgeving. Dit kan inhouden een verstoring van het psychologische evenwicht en het geleidelijk vinden van een nieuwe aanpassing. Duidelijk blijkt dat de moeders van die gezinnen meer moeilijkheden ondervinden dan de vaders. Maar rond acht maanden na de verhuizing blijken de meeste moeders en vaders geen echte klachten meer te hebben. Kinderen anticiperen, in het algemeen, niet op de verhuizing; ze worden er in feite plotseling mee geconfronteerd. Juist gezien het feit dat de kinderen niet anticiperen, hadden de onderzoekers sterke negatieve gedragsreacties van hen verwacht; ze hebben die echter in het vergaarde onderzoeksmateriaal niet kunnen vinden. Misschien is dit te wijten aan de methode van onderzoek: het invullen van vragenlijsten. Toch zijn enkele voorzichtige conclusies wel te geven: bij jongens treft men eerder een positieve reactie aan op de sociale omgeving dan bij meisjes. Uit andere informatiebronnen is bekend geworden, dat kinderen direct na de verhuizing wel degelijk gedragsproblemen hebben.

Er is een uitvoerige literatuurstudie verricht met betrekking tot de vraag, of het wonen in hogere woonlagen tot schadelijke gevolgen kan leiden voor de geestelijke volksgezondheid, dus tot de zogenoemde flatneurose. De resultaten van die studie geven geen aanleiding tot het vaststellen van een eenduidige relatie. Er is wél een redelijke evidentie gevonden, dat gezinnen met jonge kinderen het wonen in de hogere woonlagen als hinderlijk ervaren. Niet gevonden is, dat dergelijke hinder de veroorzaker kan zijn van geestelijke ongezondheid.

Het verzamelen van beschrijvingen van ongevallen die gemeld zijn uit een kleine gemeente kon worden voltooid. Het vergaarde materiaal is door zijn heterogeniteit zo weerbarstig, dat de onderzoekers (nog) niet tot een systematische ordening van deze beschrijvingen en het formuleren van conclusies daaruit konden komen.

Gemeenten in het zuiden van ons land tonen, in het algemeen, hogere frequenties voor agressieve misdrijven dan de noordelijk gelegen gemeenten. In tegenstelling tot de verwachting kenmerken de grotere gemeenten zich door relatief lagere frequenties voor agressieve misdrijven. Dit zijn twee voorlopige conclusies van het zeer uitvoerige onderzoek naar de kenmerken van gemeenten en verschillen in ziekte- en afwijkend gedrag. Het te bestuderen materiaal is echter zo omvangrijk en gecompliceerd, dat die voorlopige gevolgtrekkingen niet als definitief beschouwd mogen worden.

In het kader van het werkveld *Gezondheidszorgvoorzieningen* werd onder andere aandacht besteed aan de evaluatie van hartrevalidatie. Over de resultaten van de evaluatie van poliklinische revalidatie van hartpatiënten kan gemeld worden, dat die revalidatie tot een duidelijke verbetering van de lichamelijke toestand voert maar dat de psychologische kenmerken veel minder eenduidig (b)lijken te veranderen. De veel gestelde hypothese: hoe meer tijd er verlopen is na het optreden van het hartinfarct des te minder resultaat kan men verwachten van fysieke training, kon in dit onderzoek weerlegd worden. Nadere en meer defini-

tieve resultaten komen waarschijnlijk in 1974 beschikbaar.

Het onderzoek naar de sociale aspecten van ziekte en gezondheid is in mei afgesloten met het verschijnen van het proefschrift 'Naar de dokter. Enkele achtergronden van ziektegedrag en gezondheidszorg' (E. Th. Cassee). Uit het onderzoek kan men concluderen, dat het aannemelijk is dat er tussen het cultuurpatroon van de gezondheidszorg en grote delen van de bevolking – met name ouderen en mensen met minder opleiding – een grote discrepantie bestaat. De gezondheidszorg wordt gekenmerkt door een wetenschappelijke benadering van ziekte en gezondheid; in de 'lekencultuur' overheerst veelal een traditioneel-magische ziektebenadering. Voorts is geconstateerd dat het gedrag van de huisarts verschilt naar gelang de sociale positie van de patiënt.

In 1973 zijn nog een wetenschappelijk medewerker en twee oud-medewerkers van het Instituut gepromoveerd op onderwerpen, die door hen tijdens hun arbeid in het NIPG zijn bewerkt. Het zijn:

- de zenuwarts R. A. de Boer op het proefschrift 'Nascholing van huisartsen; resultaten van het werk van studiegroepen in medische psychologie';
- de arts mw. H. W. J. M. Fennis op het proefschrift 'Medische demografie van bejaarden: bevolking, sterfte, ziekte en invaliditeit';
- de arts G. J. Heederik op het proefschrift 'Van kasboekregister naar burgerlijke stand; medisch-demografische aspecten van de registratie van huwelijken, geboorte en sterfte'.

GAUBIUS INSTITUUT TNO

ALGEMEEN

Voor een rationele preventie of genezing van arteriosclerose ontbreekt het hiertoe vereiste inzicht in de processen die de in het geding zijnde afwijkingen in de vaatwand veroorzaken. Een duidelijke oorzaak en gevolg relatie is nog steeds onbekend. In verband hiermee is de studie van de medisch-biologische/biochemische aspecten van het ontstaan en verloop van arteriosclerose noodzakelijk. Desbetreffende activiteiten, genoemd in het voorgaand jaarverslag, werden dit jaar voortgezet en zijn met name gerelateerd aan de fibrine- en lipidenhuishouding in het menselijk lichaam.

Dit wetenschappelijk onderzoek met vaak een uit de kliniek afkomstige probleemstelling vereist de inzet van onderzoekers met verschillende opleiding, zoals chemici, biochemici, biologen en medici. Ter bevordering van deze multidisciplinaire aanpak traden dit jaar drie biochemici en een wetenschappelijk georiënteerde medisch specialist tot de groep toe.

Uitkomsten van het onderzoek zullen voorts weer getoetst moeten worden aan ervaring uit de kliniek. Voor een aantal projecten is dan ook een nauwe samenwerking gezocht en tot stand gekomen met afdelingen van de verschillende deelspecialistische gebieden uit de interne geneeskunde, de dermatologie en de pathologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Nauwe contacten werden voorts onderhouden met onderzoekers in Nederland op het terrein van hemostase en trombose, een terrein waaraan een van de onderzoekgebieden van het Gaubius Instituut TNO, namelijk de fibrinehuishouding, nauw gelieerd is. Deze onderzoekers hebben zich verenigd tot de zogenaamde coördinatiegroep Trombose en Haemostase Onderzoek Nederland, THON. Een project door deze groep voorgesteld met betrekking tot de interactie van bloedstollingsfactoren en lipiden werd gezamenlijk voorbereid en zal met steun van de Gezondheidsorganisatie TNO en de FUNGO in uitvoering worden genomen.

FIBRINEHUISHOUDING

Fibrine in het lichaam: waar, wanneer en hoe?

Fibrine-afzettingen spelen in het lichaam een belangrijke rol bij een aantal processen. Volgens de trombogene theorie over het ontstaan van arteriosclerose zou in het bijzonder een overmaat aan fibrine in het arteriële bloedvat hiervoor verantwoordelijk zijn. De stolling is hierbij in het geding als proces waarbij fibrine wordt gevormd. Uit fysiologisch oogpunt kan fibrine echter niet als eindpunt worden gezien, daar fibrine niet een blijvende structuur in het lichaam is. Na gefunctioneerd te hebben voor de bloedstelping of weefselherstelprocessen moet het fibrine worden opgeruimd.

Dit opruimingsproces heet fibrinolyse. Wáár fibrine, wanneer en hoe is hierbij een belangrijke vraag. Sectiemateriaal van een groot aantal organen is hiertoe onderzocht op het voorkomen van fibrine. Gevoelige, zij het vrij delicate methoden van aantonen met behulp van histologische en histochemische kleurtechnieken moesten hiervoor in het laboratorium worden geïntroduceerd. Uit dit onderzoek is duidelijk gebleken dat fibrine vaak en wijd verspreid aanwezig is en een rol speelt bij orgaanbeschadiging en doodsoorzaak. Een proefschrift over dit onderzoek is in voorbereiding.

Componenten van het fibrinolytisch systeem

Deze zijn slechts zeer ten dele bekend, evenals hun rol en onderlinge relatie bij het proces van de fibrinolyse. De ontrafeling van deze problematiek is een belangrijke doelstelling van het onderzoek. Het programma stoelt hierbij op het bestaande inzicht dat de fibrinolyse wordt geregeld door enerzijds reactiebevorderende stoffen, zogenaamde activatoren, en anderzijds reactievertragende (verhinderende) verbindingen, zogenaamde remmers.

Begonnen is met het isoleren en zuiveren van een aantal componenten van het systeem uit menselijk bloed en weefsel. Het betreft hier in de eerste plaats het plasminogeen, de voorloper van het eigenlijke fibrinolytische enzym: het plasmine. Daarnaast is een begin gemaakt met het isoleren van de activator van de omzetting van plasminogeen in plasmine, zowel uit weefsel als uit bloed.

Om het inzicht in de werking van plasmine te verdiepen, werd een aantal eiwitplitsende enzymen, proteasen, die niet direct gelieerd zijn aan het fibrinolytisch systeem, maar die in staat zijn fibrine af te breken, bestudeerd. Als neven-

produkt van dit onderzoek kwam een betrekkelijk eenvoudige gestandaardiseerde methode voor het meten van de activiteit van proteasen tot stand. Voor de bestudering van de factoren die de fibrinolyse beïnvloeden is het verder van belang te beschikken over een fibrine-substraat, vrij van verontreinigingen. De pogingen hiertoe hebben geleid tot het in handen krijgen van het zuiver fibrinemonomeer.

Fibrinolyse van het bloed

Voor een juist begrip van de rol van de fibrinolyse in het lichaam is kennis van de fibrinolyse in het bloed onontbeerlijk. In het bloed zijn echter alle componenten van het systeem aanwezig en deze onafhankelijk van elkaar te evalueren is nog onmogelijk. Verkenning van dit gebied heeft geleid zowel tot een verbeterd inzicht in de beperkingen van de zogenaamde euglobulinemethode en tot een betere standaardisering van deze methode. Met deze methode werd het dagritme, dit is de fibrinolytische activiteit als functie van de tijd van de dag, bij een aantal normalen nader bestudeerd. Hierbij kon worden bevestigd, dat de activiteit in het bloed aan het eind van de dag ruim is verdubbeld vergeleken met de activiteit aan het begin van de dag.

Fibrinolytische activiteit van weefsels, de vaatwand in het bijzonder

Dit onderzoek werd intensief voortgezet met inschakeling van de vorig jaar genoemde nieuwe methode om weefselremmers van de fibrinolyse aan te tonen. Het feit dat deze weefselremmers niet bestand bleken tegen verhitte maakte het mogelijk hun bestaan onomstotelijk vast te stellen. Dit is een belangrijke nieuwe vondst. De afwezigheid van fibrinolytische activiteit in weefsels blijkt nu een echt ontbreken van deze activiteit te kunnen zijn, maar ook veroorzaakt te kunnen worden door de aanwezigheid van remmers die aanwezige activiteit maskeert. Deze ontdekking maakt het nodig het eigen onderzoek en dat van anderen over de fibrinolytische activiteit van weefsels te her-evalueren.

De vaatwand

Speciale aandacht werd besteed aan het bestuderen van de fibrinolytische activiteit van het vaatstelsel. Hiertoe werden weefsels verkregen tijdens het leven (biopsie materiaal) en na de dood (autopsie materiaal) bestudeerd. Er werd gevonden dat de binnenkant (intima) van de slagaderwand over het algemeen geen activiteit vertoont en die van de aderen veelal wel. Incidenteel gevonden activiteit bij de intima van de slagaderwand kan onder meer gerelateerd zijn aan ter plaatse aanwezige fibrineneerslagen. Een gedetailleerde studie van de fibrinolytische activiteit van de oppervlakte-aderen van het been heeft aangetoond dat deze activiteit van proximaal naar distaal geleidelijk aan afneemt. Bij het onderzoek van het vaatstelsel kwam het bestaan van een remmer van de fibrinolyse in het middengedeelte, media, van de slagaderwand vast te staan. Deze remmer kan waarschijnlijk vrij gemakkelijk naar het lumen van het vat diffunderen en aan de binnenkant zijn invloed doen gelden. Voor lokaal optredende herstelprocessen aan de binnenkant van een vat is dit van groot belang

omdat de remmer de opruiming van fibrine kan vertragen. Hierdoor wordt dit lokale herstelproces in belangrijke mate afhankelijk van de fibrinolytische activiteit van het bloed.

LIPIDENHUISHOUDING

De onderzoeken op het gebied van de lipidenhuishouding zijn gericht op de beheersing van het lipidenbestand van het lichaam en van de verdeling van dit bestand over de plaatsen van voorkomen. Een grondig inzicht in de processen van toe- en afvoer en van zowel de stapeling in als de onttrekking aan weefsels is hiervoor van primair belang. De bloedcirculatie neemt hierbij een centrale plaats in. Kennis van aard en hoeveelheden van de lipiden in het bloed is derhalve noodzakelijk, evenals van de wijze waarop de lipiden in het bloed zijn gedispergeerd. Lipiden komen in het bloed vrijwel uitsluitend voor gebonden aan eiwitten. Deze verbindingen worden lipoproteïnen genoemd en worden vaak onderverdeeld in High-Density, Low-Density en Very Low Density fracties naar gelang van hun dichtheid. Een aantal erfelijke ziekten is beschreven waarbij verschillende klassen lipoproteïnen in overmaat voorkomen. Bij sommige van deze ziekten wordt arteriosclerose vervroegd waargenomen. In verband hiermee is een nauwkeurige karakterisering van deze ziekten van belang en dient zich vervolgens het probleem aan of door bestudering van de betreffende stofwisselingsprocessen de oorzaken van de geconstateerde afwijkingen kunnen worden opgespoord. *Patroonherkenning is uiteraard van groot belang en op ruime schaal reeds ondernomen.* In een streven naar een misschien wenselijke verfijning werd in het afgelopen jaar een aantal nieuwe families in het onderzoek betrokken.

De eiwitten van de lipoproteïnen zijn mede-bepalend voor de aard en mate van vetbelading en zijn derhalve een belangrijke fractie. De isolatie en zuivering van deze eiwitfracties zijn dan ook ter hand genomen. Een aantal gezuiverde eiwitfracties werd verkregen. Het onderzoek betreffende de aminozuursamenstelling en de N-terminale eindgroep van deze gezuiverde fracties werd begonnen. Een belangrijke karakteristiek van deze eiwitten is het feit dat er ook suikers aan gekoppeld zijn. Een goed reproduceerbare en gevoelige methode om deze suikers te meten is in het laboratorium geïntroduceerd. Deze suikerfractie van het Low Density Lipoproteïne (LDL) is bij een aantal normalen en patiënten lijdende aan het type II hyperlipoproteïnemie (verhoogd LDL) onderzocht. Verschillen werden hier tot nu toe niet gevonden. Daarentegen werd bij patiënten met suikerziekte wel een aanwijzing verkregen dat er afwijkingen in deze suikerfractie zijn.

Het accent van het onderzoek wordt geleidelijk aan meer gericht op wijzigingen in de processen van de lipidenhuishouding als verklaring voor de hyperlipidemie en voor de respons op de toegepaste therapie. Het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed wordt algemeen gepropageerd als belangrijk voor de preventie van hart- en vaatziekten. Of deze stelling juist is moet nog worden bewezen, maar algemeen wordt getracht het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen. Speciaal bij patiënten van het type II is dit een probleem. Sinds enkele

jaren wordt hiervoor een nieuw middel gepropageerd, het zogenaamde cholestyramine. Voor een oriëntatie over het effect van dit middel en in verband met eventuele bijverschijnselen wordt een aantal patiënten tijdens de behandeling aan een balansstudie onderworpen. Inmiddels is dit bij twee patiënten gebeurd. Een onmiskenbaar verhoogde steroluitscheiding in de ontlasting werd hierbij waargenomen, evenals een duidelijke verlaging van de cholesterolspiegel in het bloed.

Studies met het lipidenverlagende geneesmiddel Atromidine^R werden voortgezet. Dit middel kan een verhoogde Very Low Density Lipoproteïnespiegel (VLDL) doen dalen. Bij een aantal patiënten zijn aanwijzingen gevonden dat het middel de samenstelling van de lipoproteïnen verandert. In verband hiermee worden er studies gedaan over de invloed van Atromidine^R op de samenstelling van het VLDL.

Belangrijke lipiden uit het VLDL zijn de triglyceriden. Deze groep van lipiden moge dienen om een ander facet van de lipidenhuishouding te belichten. Geconsumeerde vetten bestaan voornamelijk uit deze tryglyceriden, die echter ook door het lichaam worden aangemaakt uit suikers. Lipiden- en suikerhuishouding zijn hier dus nauw gelieerd. Dit wordt verder onderstreept door het bekende verschijnsel dat bij patiënten met het type IV (VLDL verhoogd) belasting met suikers leidt tot verhoogde lipidenpiegels in het bloed (triglyceriden in het bijzonder). Op dit terrein blijken er veel raakvlakken met diabetes te zijn. Voorts is arteriosclerose bij diabetici een zeer veelvuldig voorkomende complicatie. Het op dit gebied begonnen onderzoek is in eerste instantie gericht op het nagaan van de invloed van de maaltijdfrequentie op 'de bloedlipidenpiegels bij diabetici.

Ten behoeve van een beter inzicht in een aantal belangrijke lipidenwaarden bij de Nederlandse bevolking, de invloed van voedings- en leefgewoonten daarop en om een mogelijke correlatie van deze waarden met hart- en vaatziekten na te gaan, is een aantal reeds eerder gemelde projecten voortgezet (deelnemers aan het Zutphense bevolkingsonderzoek, havenarbeiders in Rotterdam, bejaarden in een huisartspraktijk te Rotterdam en dienstplichtigen van de Koninklijke Luchtmacht). Voorts werd een nieuw project over de lipidenwaarden bij diverse patiënten uit 'high risk' families van de Thrombosedienst begonnen.

Uit de literatuur en uit eigen waarnemingen is gebleken dat in de aorta van mestkalveren arteriosclerotische veranderingen optreden. Door de Gezondheidsdienst voor Dieren in Noord-Brabant wordt een onderzoek verricht naar de invloed van het lipiden-type in de voeding van mestkalveren op het optreden van deze afwijkingen. Een aantal lipidenwaarden in het bloed van deze kalveren werd gemeten.

Werkgroepen en commissies

WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

INTERNATIONAAL TUBERCULINE-ONDERZOEK

Sinds 1971 voert de Werkgroep onderzoek uit in het kader van de activiteiten van het International Tuberculosis Surveillance Centre (ITSC).

Dit centrum, gesticht als samenwerkingsverband tussen de Wereldgezondheidsorganisatie, de International Union against Tuberculosis, de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose en de Gezondheidsorganisatie TNO, organiseert het tuberculine-onderzoek bij scholieren in een dertigtal landen. Doel van het onderzoek is het bepalen van de besmettingsgraad met tuberkelbacteriën bij scholieren in de onderscheiden gebieden en het berekenen van het besmettingsrisico met tuberkelbacteriën dat zij lopen. Door het vervolgen van de trend van dit risico is het mogelijk de waarde van verschillende methoden van georganiseerde tuberculosebestrijding te beoordelen en de toepassing daarvan te evalueren.

In 1973 werden onderzoeken uitgevoerd in twee gebieden in Venezuela, in Beieren, in West-Duitsland en in Roemenië.

De resultaten van deze onderzoeken zijn tweeledig. Ten eerste blijkt dat in het merendeel van technisch ontwikkelde landen een laag tot zeer laag besmettingsrisico voor tuberkelbacteriën bestaat van minder dan 5 per 1000 per jaar. In de meeste van deze landen is dit risico in de orde van grootte van 1 tot 3 per 1000, in enkele landen bedraagt dit zelfs minder dan 1 per 1000 (Nederland). Ten tweede blijkt het besmettingsrisico in technisch ontwikkelde landen te dalen met ongeveer 10% per jaar.

Het hoofd van de Werkgroep bracht in april en in mei een ééndaags bezoek aan het WHO-hoofdkwartier in Genève ter voorbereiding van het programma 1974 van ITSC. Ook werd in mei het bureau van de International Union against Tuberculosis te Parijs bezocht.

In januari 1973 werd een week doorgebracht in Venezuela (Maracaibo) ter voorbereiding en introductie van het tuberculine-onderzoek.

Enkele leden van de Werkgroep namen deel aan het in september gehouden 22ste Internationale Tuberculose Congres in Tokio, alwaar het hoofd van de Werkgroep een voordracht hield over 'Epidemiological trends in low prevalence countries'.

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

Epidemiologisch gericht tuberculine-onderzoek in eigen land, dat onder meer bij de recruten van de Koninklijke Landmacht en de Koninklijke Luchtmacht wordt verricht in samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst, laat zien dat de besmettingsgraad met tuberkelbacteriën onder de Nederlandse jonge

mannen van 19 jaar nog steeds dalende is. Het percentage besmette recruten bedroeg in 1953: 20,2%; in 1963 was dit reeds gedaald tot 7,7%. In 1973 bedroeg dit 2,7% (induraties groter dan 9 mm met 1 TU PPD Rt 23 + Tween 80).

GERICHT FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

Gericht fundamenteel tuberculine-onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid. Hierbij werd de houdbaarheid beproefd van gevriesdroogd PPD ten opzichte van PPD-oplossingen na verschillende perioden van bewaren onder uiteenlopende condities.

Een onderzoek naar de werkzaamheid (het allergeniserend vermogen) van een nieuw Nederlands BCG-vaccin werd afgesloten. Rapporten over dit onderzoek zijn in druk.

WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

ALGEMEEN

Het jaar 1973 kenmerkte zich door accentverleggingen in de diverse activiteiten van de Werkgroep.

Aangezien in wetenschappelijk opzicht praktisch de gehele problematiek rondom de drinkwaterfluoridering is opgelost, zullen in dit kader slechts relevante, door de Wereldgezondheidsorganisatie aanbevolen onderzoeken worden voortgezet. In dit verband zijn te noemen: onderzoek naar het tandheelkundig effect bij volwassenen, chemisch-analytisch onderzoek van biologisch materiaal en onderzoek naar de beperktheid van het beschermende effect van fluoride bij de toenemende suikerconsumptie.

In de Nederlandse tandheelkundige wereld zijn velerlei activiteiten gaande in verband met de verder toenemende discrepantie tussen de hoeveelheid cariës en het curatieve potentieel. Aan dergelijke sociaal gerichte activiteiten wordt, indien hierom wordt verzocht, door de Werkgroep medegewerkt, mits zij een reële bijdrage lijken te leveren tot het oplossen van de tandheelkundige nood-situatie.

Het gericht fundamentele glazuuronderzoek heeft een zwaarder accent gekregen. De verkregen resultaten openen mogelijk perspectieven ten aanzien van de ontwikkeling van alternatieve cariës-preventieve middelen.

Er doen zich incidenteel belangwekkende, binnen de taakstelling van de Werkgroep passende, omschreven onderwerpen van onderzoek voor. De flexibiliteit voor het verrichten van dergelijk onderzoek van doorgaans beperkte duur zal worden gehandhaafd.

ONDERZOEK

In het kader van de drinkwaterfluoridering is de verslaggeving van het onderzoek der 17- en 18-jarigen vrijwel beëindigd. In deze leeftijdsgroepen is het

aantal extracties in Tiel gemiddeld een half gebitselement per individu, in Culemborg bedraagt dit 3 elementen. Uit de longitudinale gegevens kan worden berekend, dat in Culemborg en Tiel per extractie respectievelijk 2,42 en 2,25 caviteiten werden verwijderd. Aangezien er per element 4 tot 6 locaties aanwezig zijn, waar een caviteit kan ontstaan, is het duidelijk dat het aantal vlakken 'at risk' in Culemborg sterk afneemt in tegenstelling tot dat in Tiel. In Tiel zal dan ook schijnbaar meer cariës gaan optreden dan in Culemborg. In extremis zal zich dit voordoen als de Culemborgse controlepersoon volledig tandeloos is geworden. Overigens bedraagt de cariësreductie bij deze jonge volwassenen als gevolg van de waterfluoridering nog steeds 50%.

De resultaten van het in 1972 verrichte 3-jaarlijkse cariës experience-onderzoek bij 15-jarigen tonen aan dat het cariësbestand van de proximale vlakken in deze leeftijdsgroep stationair is gebleven. Er zijn gemiddeld 2,3 caviteiten per kind in Tiel en 9,4 in Culemborg; de cariësreductie in Tiel bedraagt 76%, evenals dit in 1969 het geval was.

De laatste gegevens van het in 1971 en 1972 uitgevoerde tandheelkundig, sociaal-economisch en gedragswetenschappelijk onderzoek bij 17- en 18-jarigen in Culemborg en Tiel werden in het begin van 1973 van het Instituut voor Sociaal-Economisch en Wetenschappelijk Onderzoek (ISEO) ontvangen. Na verwerking der vele gegevens kon de vraag of het bezit van een goed gebit leidt tot grotere gebitsverzorgingsgezindheid, met eliminatie van het sociaal-economische milieu als beïnvloedende factor, in een publikatie bevestigend worden beantwoord. Dit resultaat is belangwekkend, omdat het aantoont dat drinkwaterfluoridering eveneens een gunstige invloed heeft op de 'dental awareness' en niet, zoals wordt beweerd, leidt tot het cultiveren van een ongunstig tandheelkundig gedrag.

Door vergelijking van de gebitsprothesedichtheid van 25- tot 75-jarige Culemborgse en Tielse mannen en vrouwen kon ook de gunstige invloed van fluoride op het gebit van volwassenen, na 17 jaren drinkwaterfluoridering, worden aangetoond. Het verslag is ter publikatie aangeboden.

In Amsterdam en N.O.-Friesland werden op verzoek cariësonderzoeken verricht als nulpuntsmetingen aan het begin van grootscheepse TGVO-activiteiten*). Te zijner tijd zal de Werkgroep de resultaten der acties door middel van een evaluerend onderzoek bepalen.

Het microradiografisch en densitometrisch onderzoek aan glazuur is voortgezet. Er is een gestandaardiseerde methode voor kunstmatige demineralisatie ontwikkeld, die reproduceerbaar is. Hierdoor is het mogelijk het effect van cariëspreventieve stoffen te toetsen. Door kwantitatief microradiografisch onderzoek en electron probe micro-analytisch onderzoek (Arends) van éézelfde kunstmatig gedemineraleerd glazuur werd inzicht verkregen in de aard van het demineralisatieproces en de invloed van SnF_2 en aminofluoride daarop. Dit inzicht leidde tevens tot remineralisatie-experimenten bij initiële glazuurontkalkingen. De eerste resultaten geven aanleiding tot de verwachting dat er mogelijkheden in de toepasbaarheid ontwikkeld kunnen worden.

Door aanschaffing van moderne apparatuur voor het vervaardigen en bewerken van glazuurcoupes was het mogelijk technieken te ontwikkelen om op efficiëntere wijze als voorheen kwalitatief beter onderzoeksmateriaal te verkrijgen. Aanschaffing van een interferentiemicroscop met een ingebouwde hardheidsmeter maakt het mogelijk essentieel aanvullend onderzoek te doen aan gemineraliseerd en geremineriseerd glazuur. In het begin van het jaar verscheen een inleidende publikatie omtrent dit onderzoek; vervolgens zijn in de loop van 1973 nog 4 publikaties ingestuurd. Het ligt in de bedoeling dat deze publikaties in 1974 in een dissertatie worden gebundeld.

Op twee buitenlandse congressen werden voordrachten over het glazuuronderzoek gepresenteerd; op het ORCA-congres in Zürich werd medewerker Drs. A. Groeneveld, met een aantal anderen, geselecteerd voor de ORCA-prijs 1974. Ook bij andere gelegenheden bleek waardering voor dit onderzoek te bestaan.

Kortelings zijn publikaties verschenen over het botdichtheidsonderzoek (Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde), over de lokale applicatie bij tweekingen (Caries Research), over afdichting van fissuren met behulp van kunststoffen en over het verband tussen een goed gebit en gebitsverzorgingsgezindheid (Ned. Tijdschrift voor Tandheelkunde). Tevens is een Engelstalige publikatie verschenen over drinkwaterfluoridering in de International Edition van het Tijdschrift voor Tandheelkunde. Ingestuurd en geaccepteerd zijn verslaggevingen over de waarde van 'fibre-optics' als diagnostisch hulpmiddel in de tandheelkunde, over het resultaat van een gecombineerd röntgenologisch, macroscopisch, microscopisch en microradiografisch onderzoek van initiële glazuurcariës en over een vergelijkend prothesedichtheidsonderzoek bij volwassenen in Culemborg en Tiel. In voorbereiding zijn publikaties over het fluoride-effect op het gebit van 17- en 18-jarigen, over het effect van de fluoridering en de kleutertandverzorgingsdienst in Enschede en over lokale applicatie in Tiel.

KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

In dit verslag wordt volstaan met het vermelden van de belangrijkste uitkomsten van een aantal verrichte onderzoekingen.

Nadat was aangetoond dat de toepassing van *cytostatica* – middelen, die de vermeerdering van (kanker)cellen remmen – de vooruitzichten van patiënten bij wie kankergezwellen van de long waren weggenomen, niet veranderde, kon worden vastgesteld dat een geregelde controle van de geopereerde patiënten niet noodzakelijk is. Er kan worden volstaan met doktersbezoek wanneer de patiënt daar behoefte aan heeft of (bepaalde) klachten krijgt. Dit resultaat kan voor de patiënten een verlichting van hun zorgen en voor de arts een vermindering van onrendabel werk betekenen. Het is zeker dat dit ook voor andere gebieden der geneeskunde geldt.

Aan de hand van een dubbelblind onderzoek met β -pyridil-carbinol in retard

vorm kon worden vastgesteld dat het enerzijds mogelijk is om zonder bijzondere maatregelen bij de helft van alle patiënten die een cholesterolgehalte in hun serum van meer dan 300 mg% hebben het gehalte beneden deze 300 mg% te krijgen, maar dat men er aan de andere kant rekening mede moet houden dat in de dagelijkse praktijk een derde van de patiënten deze therapie niet volhoudt. Een onderzoek is uitgevoerd aan de hand van recepten-analyse bij een paar apotheekhoudende artsen, resp. een apotheker naar het gebruik van de *tranquillizers* uit de benzodiazepine-groep (waarvan Librium de eerste vertegenwoordiger is). Het gebruik door de individuele patiënten werd nagegaan; tevens werd onderzocht welke arts de patiënten, die geregeld één van deze stoffen gebruikten, het eerste recept heeft afgegeven. Op grond van de aanwezige getallen moet men aannemen, dat 1% van de Nederlandse bevolking dagelijks één van deze stoffen gebruikt. Bij 80% van deze patiënten is het de huisarts of de algemene internist die het eerste recept heeft afgegeven.

In een dubbelblind onderzoek met medewerking van huisartsen kon de symptomatische werking van *loperamide als anti-diarrhoicum* duidelijk worden vastgelegd.

In vijf verzorgingstehuizen voor voornamelijk geestelijk gestoorde bejaarden werd een onderzoek ingesteld naar de vraag hoe geneesmiddelen die bedoeld zijn om *seniele dementie* te bestrijden of voortgang ervan tegen te houden, moeten worden onderzocht. Er werd een zeer groot aantal gegevens verkregen die nader zullen worden geanalyseerd.

WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

De in mei 1971 gestarte vijfde vervolgronde van het landelijke longitudinale onderzoek met inschakeling van huisartsen werd voortgezet; de laatste formulieren van deze ronde werden voor invulling in de maand september 1973 uitgezonden. Van de in 1971, 1972 en 1973 ten behoeve van deze ronde uitgezonden formulieren (totaal 416) werden er tot eind 1973 387 ingevuld terug ontvangen. Deze betroffen 266 nog in leven zijnde en 121 inmiddels overleden bejaarden. De codering van gegevens van nog in leven zijnde bejaarden werd voltooid en van overledenen uit de vierde vervolgronde voortgezet; de codering van gegevens van nog in leven zijnde bejaarden uit de vijfde vervolgronde werd ter hand genomen. De administratieve werkzaamheden waren, ondanks het sterk geslonken aantal nog bij het onderzoek betrokken bejaarden, omvangrijker dan aanvankelijk werd gedacht.

De uitgave van een monografie betreffende de gegevens uit de eerste vier onderzoekronden wacht nog op voltooiing van de statistische bewerking door het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek (IWIS). Voorbereidingen werden getroffen om de nog bij het onderzoek betrokken bejaarden (in levensduur de 'elite': de jongsten onder hen zijn 84 jaar!) begin 1974, min of meer gelijktijdig, nogmaals vrij uitvoerig te doen onderzoeken. Hiertoe werd in overleg met het IWIS een nieuw, wat verkort, 'status'-formulier

ontworpen, waarin onder meer de belangrijkste elementen van de oorspronkelijke status zijn opgenomen.

De betrokken huisartsen (circa 200) ontvingen in december een brief met het verzoek in het voorjaar 1974 opnieuw hun medewerking aan dit onderzoek te willen verlenen.

WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

HET FOLLOW-UP PROJECT VLAGTWEDDE-VLAARDINGEN (PROJECT 1)

Van 26 oktober t/m 2 november werd in Vlagtwedde het derde vervolgonderzoek op CARA (chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen) verricht bij alle mannen en vrouwen geboren tussen 1 oktober 1921 en 1 oktober 1952, die al eerder onderzocht waren in 1965, 1967 en in 1970. Bij allen werd een onderzoek gedaan naar het functioneren van de luchtwegen, bij mannen boven 23 jaar werd tevens een hartonderzoek verricht. Het pulmonale deel van het onderzoek bestond uit het opnemen van een anamnese met behulp van de standaard-questionnaire van de MRC-EGKS, een uitgebreid longfunctie-onderzoek (er werden 6 verschillende longfunctietests uitgevoerd), sputumonderzoek en röntgenonderzoek.

In 6 dagen tijds werden 2246 mannen en vrouwen onderzocht. Het team bestond uit circa 130 medewerkers afkomstig uit de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA, de longafdelingen van het Academisch Ziekenhuis te Groningen en Utrecht, het Fysiologisch Laboratorium te Leiden, de Interprovinciale Dienst voor Bevolkingsonderzoek op Tuberculose en andere Ziekten van de Borstorganen in de drie noordelijke provinciën, de afdeling cardiologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen en het Medisch-Fysisch Instituut TNO te Utrecht.

PROJECT WATERWEG NOORD (PROJECT 2)

In 1973 werd een onderzoek uitgevoerd naar de relatie tussen pieken in de luchtverontreiniging en het optreden van symptomen van CARA, respectievelijk afwijkingen in de longfunctie. Twee groepen, elk van 396 vrouwen, werd gevraagd gedurende het gehele jaar 1973 dagelijks in een dagboekje aan te tekenen of ze wel of niet respiratoire klachten hadden en zo ja in welke graad van ernst. De eerste groep was samengesteld uit Vlaardingse vrouwen die tevens in het kader van project 1 worden onderzocht en die bij het eerste onderzoek in Vlaardingen 18 tot 42 jaar waren. De groep werd onderverdeeld in vier categorieën, op grond van graad van CARA toegekend op basis van de antwoorden op de questionnaire tijdens het onderzoek, vermeld bij project 1.

De tweede groep vrouwen was woonachtig in Ommoord, een wijk van Rotterdam met weinig luchtverontreiniging. De groep werd gevormd door uit vrouwen van 18 tot 42 jaar behorend bij de groepspraktijk te Ommoord een 'partner' te zoeken bij ieder van de Vlaardingse vrouwen en door te matchen op graad van CARA, leeftijd en rookgewoonte. De 792 vrouwen die aan de studie deel-

namen werden wekelijks bezocht door een lid van het team om te zien hoe de dagboekjes waren ingevuld en om bij hen enkele eenvoudige longfunctiemetingen te doen. In beide plaatsen werden dagelijks metingen verricht van de luchtverontreiniging (SO₂, NO, NO₂, rook, aldehyden, fluoriden en H₂SO₄). Tevens werden de temperatuur, de vochtigheid, de windrichting en het type weer geregistreerd.

WAARNEMINGSUITKOMSTEN VAN EERDER VERRICHTE ONDERZOEKINGEN

De analyse van waarnemingsuitkomsten van onderzoeken in Vlagtwedde en Vlaardingen werd voortgezet. Voor intern gebruik werden tien rapporten opgesteld. Hieruit zijn gegevens geput voor een aantal voordrachten en publicaties. Daarnaast werden enkele voordrachten en publicaties voorbereid over de volgende recente waarneming:

Van iedere man of vrouw die in de beide woonplaatsen twee keer was onderzocht (met drie jaar tussentijd) werden de waarden van de vitale capaciteit (VC) van het eerste en het tweede onderzoek vergeleken en dit werd ook gedaan met de waarden van de Een Seconde Waarde (ESW). In Vlagtwedde (zonder luchtverontreiniging) bleek dat in doorsnee de waarden van de VC en ESW bij het tweede onderzoek lager waren dan bij het eerste onderzoek. Dit was in overeenstemming met de verwachting, daar bekend is dat boven de leeftijd van 20 jaar de longfunctie geleidelijk afneemt met toenemende leeftijd. In Vlaardingen bleken echter de waarden van de VC en ESW gemeten in het tweede onderzoek in het algemeen hoger te zijn dan de waarden gemeten in het eerste onderzoek, hetgeen tegengesteld was aan de verwachting! Mogelijk kan deze waarneming worden verklaard door het feit dat het eerste onderzoek plaatsvond tijdens een korte periode van verhoogde luchtverontreiniging, terwijl het tweede onderzoek uitgevoerd werd tijdens een periode van ongewoon lage luchtverontreiniging.

Beide onderzoeken in Vlaardingen vonden in vijf dagen plaats. Indien men voor iedere onderzoekdag het verschil in luchtverontreiniging vergelijkt met het gemiddelde van de individuele verschillen in VC of ESW, dan blijkt dat op de dag dat het verschil in verontreiniging het hoogst was, het verschil in longfunctie ook het grootst was. De verschillen in longfunctiewaarden fluctueerden dus concomitant met de verschillen in luchtverontreiniging. Verondersteld werd daarom dat de piek in de luchtverontreiniging tijdens het eerste onderzoek aanleiding is geweest tot een *tijdelijke* daling van de VC en ESW bij vele personen. Uiteraard moet deze voorlopige conclusie getoetst worden in project 2: Waterweg Noord.

Bij de analyse van waarnemingsuitkomsten wordt momenteel aandacht besteed aan de vraag of de personen die tijdens het eerste onderzoek een longfunctiedaling hebben gehad, ook door andere characteristics kunnen worden onderscheiden van degenen die tijdens het eerste onderzoek geen longfunctiedaling hebben gehad.

WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

INSTRUMENTATIE EN PROGRAMMATUUR

In december 1973 is het schijfgeheugen geïnstalleerd. Het aanpassen van de programmatuur aan deze nieuwe configuratie is vrijwel gereed. Tevens is een begin gemaakt met een studie van het on-line verkrijgen van de analyses van het elektro-encefalogram (EEG). Ten behoeve van de analyse van de responsies op ritmische lichtflitsen werd een stuurgenerator gebouwd om met stappen van 1/10 c/sec te kunnen prikkelen.

Tevens wordt synchron met de lichtflitsen een sinusvormig signaal meegeregistreerd ten behoeve van een fase-onderzoek. Een modulator voor sinusoidaal moduleren van het licht is vrijwel gereed.

ONDERZOEK OVER DE KWANTIFICATIE VAN HET EEG

De pilot study over de frequentiespectra van het spontane en door ritmische lichtflitsprikkeling gemodificeerde EEG bij normale proefpersonen en bij patiënten met éézijdige cerebrale lesies is voortgezet. Bij normale proefpersonen is een herhalingsonderzoek gedaan ten einde een indruk te verkrijgen over de reproduceerbaarheid. Bij de registratie wordt meer aandacht besteed aan het constant houden van de bewustzijnsgraad. Hiertoe wordt aan de proefpersonen gevraagd hun visuele impressies bij de lichtflitsprikkeling weer te geven. Gebleken is dat hiermede niet alleen de responsies meer reproduceerbaar worden, maar dat in het algemeen ook de visuele impressies vaak op reproduceerbare wijze zeer afhankelijk zijn van de prikkelfrequentie.

Het bleek wenselijk in bepaalde frequentiegebieden, onder andere in het bereik van het spontane alfaritme, met stappen van 1/10 c/sec in plaats van 1 c/sec te prikkelen. De voorlopige indruk is dat dit inderdaad een veel meer gedifferentieerd beeld van de responsie en van de symmetrie geeft. Wel betekent dit uiteraard een uitbreiding van het onderzoek per geval, hetgeen ook meer tijd voor opname en verwerking vergt.

In totaal werden bij 17 proefpersonen 30 onderzoeken verricht met uitgebreide analyse van de flitspatronen en voorts ook van de spontane activiteit. Voorts werden bij 53 patiënten 63 onderzoeken gedaan. Op grond van de tot dusver verkregen resultaten zal getracht worden om te komen tot een programma dat bij een groter aantal proefpersonen en patiënten kan worden toegepast.

Verder werd begonnen met het nader analyseren van ongewone potentiaalverdelingen van epileptiforme ontladingen in speciaal geselecteerde gevallen. Door de mogelijkheid het EEG op de digitale magneetband van de computer te registreren en later de potentiaalverdelingen van het verschijnsel met gekozen intervallen te reconstrueren, kan een beter inzicht worden verkregen in de wijze waarop deze ontladingen ontstaan.

HERSENCIRCULATIE

De bepalingen van de regional Cerebral Blood Flow (rCBF) bij neurologische patiënten werden voorlopig afgesloten. Tot 31 december 1973 zijn in totaal 78 patiënten onderzocht. Bij 50 van hen werd simultaan het EEG geregistreerd. Bij 20 patiënten kon tevens computerverwerking van het EEG worden toegepast. Dit geschiedde in het bijzonder van de perioden, waarin ook de rCBF werd gemeten.

De bewerking van de verkregen gegevens werd in 1973 grotendeels voltooid. Speciale aandacht werd daarbij besteed aan de statistische bewerking. Dit betrof met name een toetsing van de statistische significantie van afwijkende reacties van de rCBF bij de zogenaamde functieproeven. Voorts werd de correlatie tussen de rCBF en een onafhankelijk van alle verdere gegevens bepaalde score van de regionale, respectievelijk diffuse EEG-afwijkingen onderzocht.

Er werd een literatuuronderzoek gedaan naar de invloed van bloeddrukveranderingen op de rCBF. De eigen geringe ervaringen op dit gebied werden aan de literatuur getoetst.

Het Doppler onderzoek werd voortgezet. In het afgelopen jaar werden 350 patiënten onderzocht. Dit aantal illustreert de waarde, die van klinische zijde aan dit onderzoek wordt gehecht. De registratie met de inmiddels verkregen 4-kanaals Elema-Schönander schrijver werkt goed. Er bleek een bevredigende correlatie te bestaan met de angiografische en andere klinische gegevens, doch een verdere bewerking is nog noodzakelijk.

METING VAN DE INTRACRANIËLE DRUK

Dit onderzoek blijft problemen geven door de onbetrouwbaarheid van de beschikbare transducers. Slechts bij één patiënt (met een Spitz-Holter drain) kon langdurig de liquordruk gemeten worden met behulp van een vloeistof-transducer. Dit leverde geen bijzondere technische problemen op, maar deze methode is niet zonder meer geschikt voor toepassing bij 'intensive care' patiënten. Tot nu toe is het niet gelukt om de beschikking te verkrijgen over transducers, die bij ijking in een proefopstelling voldoende stabiel zijn. Na contact met andere klinieken, die op dit gebied werkzaam zijn, wordt getracht om tot een betrouwbare, voor de praktijk geschikte, methode te komen.

ORGANISATORISCHE ACTIVITEITEN

Medewerkers van de Werkgroep waren wederom betrokken bij een aantal organisatorische en didactische activiteiten op nationaal en internationaal niveau.

Vermelding verdient onder andere de deelname aan de voorbereiding van de symposia voor EEG-laboranten en de 'extramuraal' organisatorische bijeenkomsten tijdens het congres van de 'International Federation of Societies for Electroencephalography', dat in september in Marseille werd gehouden.

COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO (CARGO)

ALGEMEEN

De coördinator heeft ook in het afgelopen jaar actief medegewerkt aan het tot stand komen van een theoretische studie over de problemen van de relaties tussen belasting en belastbaarheid. De resultaten van dit denkwerk werden neergelegd in een aantal artikelen in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde. Over de inhoud van deze artikelen werd een discussie gevoerd op de Bedrijfs-geneeskundige Dagen, die werd ingeleid door de coördinator onder de titel 'Korte inleiding tot een discussie rond het model van belasting en belastbaarheid' (wordt in 1974 gepubliceerd). Het gaat te ver op deze plaats diep in te gaan op de vele problemen, die in bovengenoemde reeks en bij de discussie hierover aan de orde zijn gesteld. Als belangrijkste gedachte moge naar voren worden gebracht, dat als complement van het medisch handelen nooit vergeten mag worden een onderzoek in te stellen naar de veelsoortige factoren die tezamen de belasting vormen. Zielhuis en Versteeg spreken in dit verband in een klinische les van potentiële bedreigingen vanuit de leefsituatie. Het is de taak van elke sociaal-geneeskundige (inclusief de huisarts als de sociaal-geneeskundige in het gezin) er met alle kracht naar te streven – zo nodig met inschakeling van andere deskundigen – dat de belasting zo veel mogelijk wordt aangepast aan de objectieve en subjectieve belastbaarheid van de mens. Aan deze taak ontleent de sociaal-geneeskundige de kern van zijn opdracht; uit de mogelijkheden tot slagen dient hij de energie te putten om voort te gaan op dit moeilijk begaanbare terrein.

Deze gedachten sluiten goed aan bij de opvattingen, die leven in de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs-geneeskunde (NVAB) en die zijn neergelegd in een rapport over de plaatsbepaling van de bedrijfsgezondheidszorg in het beleid van de onderneming. In dit rapport wordt gesteld, dat de taak van de bedrijfsgezondheidszorg is 'bevorderen en beschermen van de gezondheid van allen die beroepsarbeid verrichten, voor zover het betreft problemen die samenhangen met de relatie mens tot beroepsarbeid'. 'Die relatie kan pas goed zijn, wanneer de mens zich in zijn arbeid welbevindt'. Daargelaten of dit doel ooit bereikbaar zal zijn, is er in ieder geval op dit gebied nog een grote taak te verrichten door de bedrijfsarts. Een eerste moeilijkheid voor de arts is dit welbevinden meer te concretiseren, c.q. hiernaar systematisch te streven.

Een zeer groot onderzoek in dit verband is opgezet in het Dr. Veeger Instituut te Nijmegen onder de titel 'Model bedrijfsgezondheidszorg' en in een iets andere richting in het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO te Leiden onder de titel 'Periodiek Onderzoek Functioneren' (POF). Het zoeken naar een juiste schaal voor het waarderen van het welbevinden en naar de wijze waarop dit door de bedrijfsarts kan worden gesignaleerd en geëvalueerd is nog een moeilijke opgave.

Van praktische zin getuigt de reële aanpak door een aantal bedrijfs-geneeskundige diensten van de gerichte opsporing van (dreigende) ischaemische hartziekten (het zogenaamde COPIH-onderzoek).

Al deze onderzoeken resulteren nu of in de toekomst in een taakverzwaring van vele bedrijfsgeneeskundige diensten; het betekent tevens een belemmering voor meer direct door de CARGO in de bedrijfsgeneeskundige diensten te entameren onderzoeken, waarbij nog komt dat het tekort aan bedrijfsartsen momenteel groot is.

VOORLICHTING

Door de CARGO werd een enquête ingesteld bij een aantal instituten en bij alle geregistreerde bedrijfsgeneeskundige diensten in Nederland over lopende en afgesloten onderzoeken, respectievelijk door hen samengestelde rapporten over arbeids- en bedrijfsgeneeskundige vraagstukken, ten behoeve van hen die zich op een bepaald gebied willen oriënteren. Van de 115 aangeschreven instanties antwoordden er 86 (75%) en van deze 86 hadden 34 niets te bieden. Bij 52 instellingen liggen rapporten ter inzage. Hierdoor beschikt de CARGO thans centraal over informatie, die ten dienste staat van allen, die zich op een bepaald terrein verder willen oriënteren. De adressen zijn bij de coördinator (Dr. J. Jongh, p/a Medisch-Fysisch Instituut TNO, Postbus 5011 te Utrecht) verkrijgbaar. In hoeverre deze dienstverlening kan en moet worden uitgebreid staat nog ter discussie.

BELASTING EN BELASTBAARHEID

Het op schrift stellen van enige ervaringen betrekking hebbende op onderzoek inzake de problemen rond de revalidatie van hartpatiënten, met name ten aanzien van de werkhervatting, waarin de coördinator een klein aandeel had, is door ziekte vertraagd. Toch kunnen hier wel enige ervaringen worden vermeld. Een hartinfarct is een zo ernstige ziekte, die de toekomstverwachtingen van de patiënt zodanig verstoort – en dat wel veelal plotseling en onverwacht – dat een actieve revaliderende begeleiding noodzakelijk is. Bij deze revalidatie dient niet alleen aandacht geschonken te worden aan de patiënt (diens belastbaarheid), maar vooral ook aan de levensomstandigheden in al zijn facetten (de belasting). Het gehele proces van de revalidatie dient geleidelijk te geschieden, met name de overgang van het intramurale gedeelte naar het extramurale van de behandeling. Inschakeling hierbij van te veel instanties zonder een goede coördinatie heeft een veelal onnodige vertraging van een – soms ook nog onbevredigende – reïntegratie van de patiënt in de samenleving ten gevolge. Het is zaak hierin verbetering te brengen; dit is trouwens een probleem waarmee niet alleen de hartpatiënt te maken heeft. Het gaat hierbij niet slechts om economische belangen (herstel van het tijdelijk verloren gegaan arbeidsvermogen), maar nog meer om reïntegratie van de patiënt in het maatschappelijk leven, ten einde het welbevinden van de patiënt zo veel mogelijk te bevorderen. Het is van belang dat de revalidatie niet alleen afgestemd is op vergroting van de belastbaarheid, doch deze moet evenzeer gericht zijn op een aanpak van de leefsituatie van de patiënt, die in medische kringen nog te veel gezien wordt als een onveranderbaar gegeven. Revalidatie aldus gezien is geen wat men wel noemt 'zuivere medische

aangelegenheid', maar heeft even zo vele psychosociale en maatschappelijke zijden. De strijd wat hierin het belangrijkste is lijkt weinig zinvol; maatschappelijke reïntegratie is een zaak van hecht teamwork, zowel intramuraal als extramuraal.

Ieder mens heeft een bepaald arbeidsvermogen, deels constitutioneel gegeven, deels gebonden aan leeftijd, geslacht en gezondheid, doch even zo zeer beïnvloedbaar door training en scholing. Vele jaren is een primaire vraag in de arbeidsgeneeskunde geweest welk gedeelte van dit arbeidsvermogen gebruikt mag worden zonder de gezondheid te schaden; thans komt meer en meer de vraag naar voren hoeveel hiervan gebruikt mag en ook moet worden om zich wel te bevinden, c.q. een goede gezondheid te bewaren. Er is dus een maximum en er is een minimum; waar ligt het optimum? Aan de CARGO werd de vraag gesteld of dit maximum wordt overschreden bij stukadoorsarbeid, met name bij de ouderen onder hen, die immers een geringere belastbaarheid bezitten. Daar het hier in eerste instantie ging om de fysieke arbeidsbelasting, is bij een vijftiental stukadoors die deels traditioneel, deels op iets meer gemechaniseerde wijze (spuiten) stukadoorsarbeid verrichten, tijdens het werk de hartslagfrequentie (één der belangrijkste functies voor het meten van de functionele fysieke belasting) gemeten en gerelateerd aan de diverse elementen waaruit de totale taak van de stukadoors is opgebouwd. De hartslagfrequentie toetsend aan de normen, die hiervoor in het algemeen gehanteerd worden, is geconcludeerd, dat stukadoorsarbeid zwaar is en wel zo zwaar, dat bij ouderen en bij hen die een verminderde fysieke belastbaarheid hebben, kansen op overbelasting niet denkbeeldig zijn. Bij het onderzoek is twijfel gerezen over de waarde van de voor dit doel gebruikelijke normen, die uit de literatuur ter beschikking stonden. Wanneer de mens als meetlat voor de functionele belasting wordt gebruikt door de polsfrequentie te relateren aan de daarbij behorende arbeidsbelasting op de ergometerfiets, dan wordt deze twijfel vergroot door de onderlinge verschillen die zijn waargenomen tijdens uitoefening van eenzelfde arbeid door verschillende personen. Over de resultaten van deze proeven wordt binnenkort verslag uitgebracht, waarbij nader zal worden ingegaan op de gerezen twijfel over de gehanteerde methode.

OGEN EN BEROEP

Onder leiding van Dr. Van Balen werd een concept keuringseisen opgesteld, dat een vertaling omvat van een aantal bestaande keuringseisen van de gezichtscherpte en het kleurenzien in de standaardisatie, zoals deze destijds door de Projectgroep Standaardisatie Onderzoekmethoden Gezichtsfunctie was samengesteld. In welke vorm deze interpretatie van de keuringseisen zal worden gepubliceerd zal binnenkort worden besproken.

TOXICOLOGIE

Een aantal bedrijfsartsen alsmede de Medische Dienst van de Arbeidsinspectie werken nog steeds aan het medische gedeelte van de zogenaamde Chemiekaar-

ten, die een landelijke uniforme voorlichting op grote schaal beogen over de gevaren van chemische stoffen. Een gidskaart, die een toelichting geeft op de in deze kaarten gebezigde terminologie, kwam in concept gereed.

Onder het hoofd 'toxicologische epidemiologie' zijn door het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam onder leiding van Drs. A. C. Monster onderzoeken gestart over de kwantitatieve relaties tussen de expositie aan gehalogeneerde koolwaterstoffen bij verschillende uitwendige fysieke belastingen en enkele biologische monsters (uitgeademde lucht, bloed en urine). In de eerste plaats wordt gezocht naar het verband tussen opgenomen hoeveelheden trichloorethyleen en de uitscheidingsnelheden van trichloorazijnzuur en trichloorethanol in de urine en de concentraties van deze metabolieten in het bloed.

LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

ALGEMEEN

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, taakhulpmiddelen en taakomgeving zowel materieel als procedureel en organisatorisch met de mentale werkbelasting als criterium.

ONDERZOEK IN DE PRAKTIJK

Het onderzoek in de praktijk is gericht op:

- a. Het ontwikkelen van speciale op de mentale werkbelasting gerichte taakanalysemethoden.

Onderzoek wordt verricht bij de verkeersleiding op Schiphol en bij Ford.

- b. Ontwikkeling en validatie van in de laboratoriumsituatie ontwikkelde meetmethoden betreffende de mens en zijn taak.

Onderzoek wordt vooral gedaan in meer extreme situaties, omdat daarin gemakkelijker externe criteria kunnen worden gehanteerd.

Het onderzoek naar de belastende factoren in de luchtverkeersleidingstaak concentreerde zich op enkele ergonomische aspecten van het toekomstige verkeersleidingssysteem op Schiphol (SARP-II).

Er werd een uitgebreid onderzoek verricht naar de ergonomische aspecten van het SARP-II console. Het resultaat van dit onderzoek is samengevat in een rap-

port, aangeboden aan de Rijks Luchtvaart Dienst, getiteld: 'Ergonomische aspecten van het SARP-II Console'.

Verder werd in samenwerking met het Nationaal Lucht- en Ruimtevaart Laboratorium onderzoek verricht naar de verlichting van de operationele ruimte bestemd voor SARP-II. Hierover zijn twee tussentijdse rapporten verschenen. Op grond van deze rapporten werden uitgebreide metingen verricht aangaande verschillende typen verlichtingen in combinatie met het aanwezige prototype van een recent ontwikkeld *daglicht*-radarscherm. De conclusies van dit onderzoek, benevens het uiteindelijke advies, worden samengevat in een rapport dat begin 1974 gereed zal komen.

Voor het XXI International Congress of Aviation and Space Medicine (17-21 september te München) werd een internationaal panel georganiseerd onder de titel 'controllers stress in future systems' onder auspiciën van de SATCRA*, genoemd in jaarverslag 1972.

Gedurende de zomerdruchte werd bij vijf luchtverkeersleiders tijdens een volledige werkdag een registratie verricht, zowel van een aantal aspecten van de taak als van de fysiologische variabelen: R-R intervallen, ademhalingsexcursies en plethysmogram. Het experiment concentreerde zich op de rust-werk overgangen. Hierbij werd de luchtverkeersleider op een rollende stoel naar en van een afgescheiden ruimte achter de werkplek getransporteerd om invloed van energetische belasting te minimaliseren. Geanalyseerd werden:

- de overgangen van rust naar werk en van werk naar rust met betrekking tot de fysiologische variabelen
- de mogelijke trend in deze overgangen over de gehele dag
- het verband tussen de fysiologische variabelen en objectieve parameters van de luchtverkeersstroom.

In de loop van 1974 zal hierover worden gerapporteerd.

Er werd een discussienota opgesteld aangaande een meerjarenplan met betrekking tot de ergonomische begeleiding van luchtverkeer. Deze nota vormde de basis voor een gesprek tussen de directeur-generaal van de Rijks Luchtvaart Dienst en de Ergonomische Begeleidingscommissie Schiphol. Een researchplan op lange termijn zal worden opgesteld.

Het in het jaarrapport 1972 vermelde onderzoek, verricht in samenwerking met Philips, naar mentale belasting bij controletaken werd afgesloten met een samenvattend rapport getiteld: Inspektietaken betreffende 'Soldeerpunten'.

Bij Ford werd voorbereidend werk verricht om te komen tot een systematische ergonomische begeleiding van de herstructurering van taken waarbij de activiteit zich in de eerste plaats richt op de bedrijfsmiddelen. In dit kader wordt een lijst opgesteld van penibele werksituaties. Aan de speciale problematiek van de oudere werknemer wordt aandacht besteed. Mogelijkheden van alternatieve produktiemethoden aangaande het 'lopende band' werk worden nagegaan.

De gegevens verkregen bij het diepzee-onderzoek, dat in samenwerking met de Koninklijke Marine is gedaan naar de invloed van duikstress op de menselijke informatieverwerkende capaciteit werden uitgewerkt. Hierover werd verslag

uitgebracht op de First Annual Scientific Meeting of the European Undersea Biomedical Society (Stockholm). Vergelijken bij boven-water omstandigheden was de afname van de informatieverwerkende capaciteit onder water 11% en onder kritische omstandigheden (30 seconden onderbreken van de luchttoevoer) 27%. De informatieverwerkende capaciteit werd gemeten met een binaire keuzetaak in vrij tempo gedurende activiteiten waarin de informatieverwerking gering is. Het onderzoek in de Sloterplas is in samenwerking met de Stichting Duik Research afgesloten. De informatieverwerkende capaciteit werd bij 15 proefpersonen gemeten in een onderwaterhuis op 15 meter diepte en tijdens de terugkeer naar het wateroppervlak met achterlating van de duikapparatuur in het huis (z.g. 'free escape'). Vergelijken bij de informatieverwerkende capaciteit in het onderwaterhuis vond tijdens de 'free escape' een gemiddelde reductie van 78% plaats. Tevens traden grote individuele verschillen aan het licht (8%-100% reductie). Over dit onderzoek werd gerapporteerd op het XXI International Congress of Aviation and Space Medicine (München). Tijdens het 5e Congres van de International Ergonomics Association te Amsterdam werd een workshop 'Undersea Exploration' georganiseerd. Er was contact met het Instituut voor Wegtransportmiddelen TNO over psychologisch-ergonomische aspecten van het gebruik van kinderzitjes.

ONDERZOEK IN HET LABORATORIUM

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

De resultaten van het in het jaarverslag 1972 vermelde onderzoek inzake scoringsproblemen van de *sinus-aritmie* werden samengevat in een artikel getiteld: 'The information content of successive RR-interval times in the ECG. Preliminary results using factor analysis and frequency analysis', gepubliceerd in *Ergonomics*. Op grond van de resultaten verkregen met het factor-analyseren van de eerder gekozen set scores werd een aantal vervangen door andere scores die deels ontleend werden aan de literatuur en deels nieuw zijn. Het onderzoek wordt voortgezet.

De *bloeddruk* is een belangrijke psychofysiologische variabele, omdat deze op zichzelf een indicator is van mentale belasting, invloed heeft op de sinus-aritmie en een directe relatie heeft met de gezondheid.

Een nadeel is echter dat de bloeddruk niet onbloedig continu geregistreerd kan worden. Wel is het mogelijk bij iedere hartslag een variabele te registreren die nauw gerelateerd is aan de bloeddruk, namelijk de snelheid waarmee de puls-golf zich voorplant over de vaatwanden. De tijd werd gemeten in milliseconden tussen de R-top van het ECG en de top van de puls-golf aan het rechter oor-lelletje. Om deze meting mogelijk te maken, werd een digitale piekdetecteur gebouwd en getest. Daarna werd met behulp van het DAS (Data Acquisitie Systeem), zoals vermeld in het jaarverslag 1971, nagegaan of er een invloed gevonden kon worden van een mentale taak (binaire keuzetaak met 25 en 75 tonen/min.) op de puls-golftransmissietijd. Er bleek een significant verschil tussen de 75

tonen-taak en de rustconditie. Voor 8 personen was de tijd korter en voor 3 personen langer dan in de rustconditie. Voor alle 11 personen was er een toename in het aantal golven, hetgeen overeenkomt met de n-score voor de sinus-aritmie. Er wordt een Fourieranalyse op de pulsgolf-gegevens uitgevoerd. Het streven is te komen tot een vergelijking met de resultaten verkregen met foto-elektrische meting van de druk, het volume en de stroom van het bloed in de vinger (Penas 1973).

Er werd verder gewerkt aan de *ontwikkeling van programma's* in Fortran voor het verwerken van fysiologische variabelen als indicatoren van mentale belasting, te weten sinus-aritmie, ademhaling (de ademprequentie en de in- en uit-ratio worden per minuut berekend), plethysmogram (de amplitudo van de puls, amplitudo van de dikrote top en de afstand van de dikrote top tot de pulshoogte worden per minuut berekend). Van deze drie fysiologische variabelen worden bovendien zodanige tijdreeksen afgeleid dat Fourier analyse hierop mogelijk is.

Voorlopig voor één jaar is de medewerking verkregen van een 'visiting professor in biological engineering'. Mede geïnspireerd door het werk van het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO heeft deze gast zich reeds in vorige jaren beziggehouden met signaalverwerkingsproblemen die zich voordoen bij sinus-aritmie registraties. Hij ontwikkelde een digitale verwerkingstechniek van hartslag intervaltijden, rekening houdend met de fysiologische mechanismen van informatie-overdracht door de pacemaker. Langs deze weg wordt getracht een continue indicatie te verkrijgen over het feit of de mentale 'reserve capaciteit' wel of niet wordt aangesproken. De resultaten van dit onderzoek zullen in de loop van 1974 in Ergonomics verschijnen.

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

Behoudens bijzondere motivering is de mens bij het toenemen van de mentale taakbelasting eerder geneigd de taak op minder belastende wijze uit te voeren dan de mentale inzet te vergroten. Het is van belang het (eventueel niet direct waarneembare) effect daarvan op de taakuitvoering te kunnen voorspellen. Gevolgen van vermoeidheid, hypoxie, gebrek aan motivatie, commotio en dergelijke zijn op vergelijkbare wijze te kwantificeren. Wanneer dit effect in een formule kan worden uitgedrukt, dan zal men aan de hand daarvan bij nieuw te ontwerpen produktie- en andere systemen een aantal taken kunnen aanpassen aan de mogelijkheden van individuen met globaal gereduceerde mentale verwerkingscapaciteit, zodat deze toch in het maatschappelijk proces opgenomen kunnen worden.

In het laboratorium wordt een deel van de mentale verwerkingscapaciteit van gezonde personen in beslag genomen door een dubbeltaak. Het effect van te weinig beschikbare capaciteit op taakuitvoeringen wordt zo systematisch nagegaan. Er wordt gestreefd dit effect in een formule uit te drukken. Als een stap om tot zo'n formalisering te komen, wordt een instabiele regeltaak uitgevoerd waarbij de capaciteitsreductie wordt gedoseerd met behulp van een binaire keuzegenerator.

Reacties in cerebro bij mentale over- en onderbelasting

De experimenten, in 1972 uitgevoerd als voortzetting op de in het vorige jaarverslag vermelde studie, werden nader kwalitatief geëvalueerd. De resultaten en de hieruit voortvloeiende hypothesen werden neergelegd in een afsluitend rapport getiteld: 'De invloed op de visuele evoked response (VER) van het uitvoeren van een binaire keuze taak'. De belangrijkste conclusies kunnen in de onderstaande punten kort worden samengevat:

1. Er bestaan duidelijke verschillen in latentietijd en vorm tussen monopolaire en bipolaire afgeleide VER. De monopolaire afleidingen vertonen in hun secundaire deel een significant kortere latentietijd dan de bipolaire.
2. Interindividuele middeling van de VER blijkt een waardevolle methode te zijn om veranderingen in de gemiddelde VER van de steekproefpopulatie te meten. Zij toont tevens aan dat de VER interindividueel slechts binnen bepaalde grenzen varieert, waardoor afwijkingen van de norm pathologische betekenis hebben.
3. Met behulp van deze methode en door middel van interindividuele topwaarde middeling kan worden aangetoond dat de amplitudo van het secundaire deel van de VER statistisch significant toeneemt tijdens taakcondities. De in het vorig jaarverslag beschreven onderverdeling in twee typen van reacties blijkt onder verschillende taakcondities slechts ten dele op te gaan.
4. Een belangrijke uitkomst is dat deze amplitudoverandering nog na uitvoering van de taak waarneembaar blijft en dat de tijd nodig om weer tot waarden van de VER vóór de taakconditie terug te keren verband houdt met de zwaarte van de taak.
5. Er is op basis van deze gegevens een neurofysiologisch model gevormd dat de functie van subcorticale centra bij taakuitvoering poogt te verklaren. Dit model vormt de basis waarop verdere experimenten zullen worden opgezet.
6. Het belang van deze resultaten voor de praktijk is gelegen in het feit, dat met deze methode een maat kan worden geconstrueerd om de invloed na te gaan van een bepaalde taak op het centrale zenuwstelsel. Daar deze invloed nog na uitvoering van een taak waarneembaar is, kunnen in praktijksituaties metingen worden verricht onder standaardcondities; zij interfereren namelijk niet met de taak en de metingen vóór en ná de taak die onder dezelfde condities kunnen worden uitgevoerd.

Een drietal publikaties over deze onderwerpen is in bewerking en zal in de loop van 1974 verschijnen.

Het gebruik van de evoked response in klinische toepassingen werd in samenwerking met de Valerius Kliniek te Amsterdam verruimd. De procedure wordt routinematig gebruikt bij de diagnostiek van zeer verschillende ziektebeelden. Met name de toepassing bij vroegtijdige diagnostiek van multiple sclerose blijkt veelbelovend. Bij een recent opgezet onderzoek in deze kliniek naar cerebrale afbraakprocessen bij oudere mensen wordt gebruik gemaakt van deze techniek. In een bijdrage aan de nieuwsbrief van de computerclub werd verslag gedaan over het 8e Internationale Congres van Electro-encefalografie en Klinische Neurofysiologie te Marseille.

Er werd een studie opgezet om andere signaalverwerkingstechnieken op de VER toe te passen. Deze studie, die nog lang niet is afgerond, heeft wel reeds te zien gegeven dat voor analyse in het frequentiedomein Fourier analyse niet de meest geschikte techniek is. Complexe demodulatie en decompositie van het signaal met behulp van Walsh-functies lijken veelbelovende technieken, waarvan de merites echter nog aan een nader onderzoek onderworpen zullen moeten worden.

Apparatuur

Door het gereedkomen en in gebruik nemen van een zeer flexibele analoge bouwdoosstelsel is een grote stap gedaan in de richting van standaardisering van de dataverwerking binnen het laboratorium. In dit stelsel zijn naast de verwerkende eenheden als versterkers en filters ook stimulusgeneratoren ondergebracht, zoals een random interval generator en twee analoge pseudo-ruis-generatoren. De bouwdoos wordt uitgebreid met digitale eenheden om aan te sluiten bij het digitale verwerkingssysteem dat reeds in het laboratorium in gebruik is.

WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIELEN TNO

In het afgelopen jaar zijn verschillende fabrikanten van tandheelkundige producten uitgenodigd tot het afsluiten van een keuringsovereenkomst voor *gietgoud*, *gietwas* en *kunsthars voor prothesebasis*. In vergelijking tot de gunstige ervaring bij het afsluiten van keuringsovereenkomsten voor andere materialen, is de respons nog niet groot. De reden hiervan kan zijn dat de betreffende specificaties momenteel worden herzien. Daarnaast komt bij kunsthars het extra probleem naar voren dat één materiaal diverse handelsnamen kan bezitten. In het Jaarverslag 1972 is reeds melding gemaakt van de problematiek die optreedt bij het bepalen van de mechanische eigenschappen van *gegoten goudlegeringen*. Uit experimenten is gebleken dat de meest homogene staaf wordt verkregen als de gietvorm via een doorlopend kanaal vanaf de onderzijde wordt gevuld. De treksterkte kon zodoende met een redelijke nauwkeurigheid worden bepaald, maar de rek (maat voor de taaiheid) vertoonde toch een grote spreiding. Uit filmopnamen tijdens het vullen van een gietvorm (bestaande uit plexiglas) met een vloeibaar metaal (kwik) kon worden afgeleid, dat tijdens het vullen van de gietvorm druppelvorming ontstond, welke aanleiding kan zijn tot het insluiten van verontreinigingen. Voor een gelijkmatige vulling van de gietvorm is daarom een breed gietkanaal nodig met een reservoir aan het einde. De benodigde hoeveelheid metaal is dan echter zo groot dat het smelten met de gebruikelijke tandtechnische apparatuur bezwaren gaat opleveren. Momenteel wordt gezocht naar andere beproevingsmethoden waarbij kleine proefstaafjes een betrouwbare informatie verschaffen.

De Werkgroep heeft ook deelgenomen aan een internationale beproeving van de consistentie van *gecapsuleerde silicaatcementen*, waarvan de testprocedure

door het hoofd van de Werkgroep was ontwikkeld. De resultaten, neergelegd in het rapport ISO/TC 106, WG 1, N 113, waren zodanig dat de testprocedure is opgenomen in de betreffende Draft ISO Recommendation.

Tevens is deelgenomen aan een internationaal onderzoekprogramma naar de betrouwbaarheid van beproevingsmethoden van *alginaten*, welke de basis vormen voor de herziening van de ISO-Recommendation voor afdruckmaterialen op alginatbasis.

WERKGROEP PSYCHOHYGIENE TNO

In 1973 kon de Werkgroep Psychohygiëne TNO niet volledig tot ontwikkeling komen. Wel was het mogelijk om enige voortgang te boeken bij het onderzoek naar de 'flatneurosen'. Een oriënterend onderzoek kon worden uitbesteed aan een groep van Dr. J. L. Jessen van het Sociologisch Instituut van de Rijksuniversiteit te Groningen. Tijdens een onderzoek naar de geneesmiddelenconsumptie met behulp van een landelijke steekproef werden eveneens gegevens verzameld betreffende de woonsituatie, een aantal gezondheidsvariabelen en de mate van neuroticisme van de ondervraagden.

Door een ernstige ziekte van Dr. Jessen, welke helaas ten slotte eindigde met zijn overlijden, trad er bij de rapportage van dit onderzoek vertraging op. Intussen is het rapport echter voltooid en is gebleken dat er geen duidelijk verband bestaat tussen de woonsituatie en de gezondheidsvariabelen. Dit betekent echter niet dat hiermee het onderzoek voltooid is. Ten eerste was de registratie van de woonsituatie bij dit onderzoek nogal summier en daarbij de definiëring van een flat tamelijk zwak. In de tweede plaats ging het bij de gezondheidsvariabelen voornamelijk om de gezondheidsbeleving van de proefpersonen en niet om de objectief aantoonbare gezondheid.

Dit oriënterende onderzoek gaf met name geen wijzigingen voor een nader onderzoek van een groep proefpersonen met een verhoogd risico op klachten, gekoppeld aan de woonsituatie. Er lijken echter wel aanwijzingen te bestaan voor wat men zou kunnen bestempelen als klaaggedrag bij mensen, die dan ook over velerlei zaken klagen, of het nu de woning, de gezondheid, het inkomen of iets anders betreft. Intussen heeft dit onderzoek geleid tot de formulering van een project betreffende dit klaaggedrag en de daarbij behorende negatieve perceptie van bijvoorbeeld het wonen.

Hiernaast bleek een vrijwilliger bereid zich bezig te houden met het onderzoek naar persoonlijke factoren bij de langdurige arbeidsongeschiktheid door ziekte, dat eveneens op het programma van de Werkgroep staat. Na literatuuronderzoek werd een plan voor dit onderzoek opgesteld dat in 1974 van start kan gaan. De situatie van de Werkgroep is thans zodanig dat met deze twee projecten in januari 1974, met twee full-time medewerkers, een socioloog en een arts, kan worden begonnen.

COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO (CLEO)

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

Het onderzoek naar bepalingmethoden voor het meten van bloedspiegels van anti-epileptica en naar de betekenis van de gevonden waarden heeft in het afgelopen jaar vooral voortgang geboekt op het terrein van het verfijnen van de technieken. De extractie-efficiëntie van een aantal oplosmiddelen met betrekking tot in waterig milieu opgeloste anti-epileptica is door het team van het Instituut voor Epilepsiebestrijding te Heemstede in samenwerking met het Farmacologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden bestudeerd. De methode van centrifugale microfiltratie is geïntroduceerd. Het ontwikkelen van rechtstreekse microdestillatie van dipropylazijnzuur uit serum naar de kolom van een gaschromatograaf is goed op gang.

Er zijn dit jaar ook tegenslagen geweest. Het is niet gelukt een voldoende gevoelige bepalingmethode te ontwikkelen voor het Mexyletine (Kö 1173), een stof die in het Instituut voor Epilepsiebestrijding was onderworpen aan een klinisch onderzoek naar de anti-epileptische werkzaamheid.

Pogingen om hydroxyphenyl-phenyl-hydantoïne (HPPH), de voornaamste metabooliet van fenytoïne, gaschromatografisch in urine te bepalen, voldeden nog niet aan de verwachtingen door de hoge polariteit van deze stof. Aanvankelijk schenen betere resultaten te kunnen worden bereikt met een colorimetrische bepaling volgens Butler. Naderhand bleek echter dat ook metaboolieten van andere medicamenten, in het bijzonder carbamazepine, een ongewenste bijdrage leverden in de gevonden uitkomsten. Wegens het grote belang dat aan een betrouwbare HPPH-bepaling is te hechten, zal de gaschromatografische benadering in 1974 worden voortgezet.

Wat de toepassingen van de methodieken betreft, heeft vooral het dipropylazijnzuur sterk in de belangstelling gestaan. De resorptie en distributie zijn onderzocht. De correlatie van bloedspiegels en klinisch effect is bestudeerd.

De arts A. E. H. Sonnen van de Dr. Hans Berger Kliniek te Breda heeft zijn onderzoek naar ethosuximide voortgezet.

In het Instituut voor Epilepsiebestrijding is gezocht naar de efficiëntie van suppositoria voor de toediening van carbamazepine en fenytoïne. In verband met een beoordeling van de mate waarin de acceptor (de patiënt) de toegediende anti-epileptica omzet, is in Heemstede een onderzoek opgezet naar het gebruik van de glucaarzuuruitscheiding als indicator.

Wat betreft de onderzoekingen naar de psychologische aspecten van de epilepsie zijn de volgende activiteiten te signaleren.

Door het Instituut voor Zintuigfysiologie TNO werd een onderzoek gedaan naar de oorzaken van verminderd prestatieniveau bij sommige mensen met epilepsie. Dit onderzoek gebeurde in samenwerking met de Sociale Werkplaats en de Psychologische Dienst van het Instituut voor Epilepsiebestrijding. Het eerste deel van het onderzoek vond plaats in 1972. Het tweede deel in 1973.

Een rapport over de bevindingen van het eerste deel is reeds verschenen. Over het tweede deel verschijnt een rapport in het voorjaar 1974. In samenhang met dit onderzoek werd bij een andere groep patiënten een scriptie voorbereid door A. Hatenboer naar psychologische variabelen met toepassing waarvan een onderscheid gemaakt kan worden tussen hen die wel en geen prestaties leveren welke men op grond van milieu en begaafdheid mocht verwachten. De scriptie zal in het voorjaar 1974 gereedkomen. Verder werd het onderzoek naar mentale belastbaarheid voortgezet. Nagegaan werd wat de relatie is met de medicatie en de epilepsie. Deze relaties werden ook nader onderzocht wat betreft reactiesnelheid en andere psychologische variabelen. De bevindingen zullen worden verwerkt in een proefschrift, dat in de loop van 1974 zal verschijnen.

Het onderzoek naar de interactie van penicilline en dipropylazijnzuur gemeten aan de elektrische activiteit van elektronisch gestimuleerde in vitro geïsoleerde, rhinencefale cortexplakken leverde belangwekkende resultaten op, welke thans ter perse zijn.

Het onderzoek naar de invloed van lichamelijke arbeid op het optreden van epileptische aanvallen is in dit verslagjaar voortgezet met een bestudering van intervalarbeid.

Eveneens is een aanvang gemaakt met een eliminatie van de invloed van mentale belasting op het optreden van aanvallen bij proefpersonen die aan het lichamelijke arbeidsonderzoek deelnamen. Hiertoe zal gebruik worden gemaakt van een binaire keuzegenerator.

In augustus werd door een projectgroep onder leiding van Dr. C. H. M. Brunia in de Dr. Hans Berger Kliniek te Breda begonnen met een onderzoek betreffende de registratie van gemiddelde responsies bij normalen en epilepsiepatiënten met het doel tot een beter inzicht te geraken in de pathofysiologie van de epilepsie. Bij epilepsiepatiënten is het van belang veranderingen van deze responsies vast te stellen voor en na het optreden van piekgolf-activiteit in het EEG.

Er wordt aan drie projecten gewerkt:

- a. Reflex-onderzoek in relatie tot bilateraal synchrone piekgolfactiviteit in het EEG.
- b. Gemiddelde responsies op stimuli waarmee de APR en HR worden opgeroepen bij normale proefpersonen.
- c. Interval histogrammen van het alfa-ritme na alfa-training of yoga-beoefening.

Op 13 november werd een Epilepsieresearchdag georganiseerd. De ochtendzitting omvatte na een inleiding van Prof. Dr. H. de Wied een discussie over algemene beleidslijnen bij de organisatie van research. In de middag werd in vier groepen vergaderd over eventuele samenwerking op het terrein van:

I. Basismechanismen van de werkwijze van anti-epileptica.

II. Klinische chemie met betrekking tot anti-epileptica.

III. Sociologie en psychologie met betrekking tot epilepsie.

IV. Neurofysiologie met betrekking tot epilepsie.

Voorts werd deelgenomen aan een aantal buitenlandse congressen, waar onder andere over werkzaamheden in het kader van de CLEO werd gerapporteerd.

Projectgroepen

PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

In het afgelopen jaar is de ontwikkelingstrend van 1972 met succes doorgetrokken. Het accent lag op:

1. het verder ontrafelen van de immunogenetica van het major histocompatibiliteitssysteem;
2. het evalueren van de rol van het HL-A systeem in de homograft reactie en
3. het bestuderen van de mogelijkheid dat de aanwezigheid van sommige HL-A antigenen predisponeert tot het optreden van een aantal ziektebeelden.

De conclusie lijkt onontkoombaar dat het gedeelte van het chromosoom dat codeert voor de HL-A antigenen een belangrijke rol moet spelen in de verdediging van de biologische integriteit van het individu.

Hieronder volgen puntsgewijs de belangrijkste resultaten van het onderzoek:

Ad 1. Naast de LA en Four loci, in de directe nabijheid van het Four locus, blijkt een derde locus te liggen, het AJ locus, waarvan de produkten met de lymfocytotoxiciteitstest aangetoond kunnen worden en dus primair serologisch gedefinieerd zijn (SD = serologically defined). Met sera, voornamelijk verkregen uit Scandinavië, werd de panel getypeerd om de onderzoekers in staat te stellen zelf ook sera te vinden en werd een 15-tal families met een cross-over tussen Four en LA getypeerd, in de hoop een cross-over tussen Four en AJ te vinden (deze is nog niet beschreven). Zover echter zonder succes.

Verder werden methodieken ontwikkeld om de MLC determinanten te herkennen. Deze determinanten worden gecodeerd door een locus dat in de nabijheid van het Four locus ligt. Mixed lymphocyte culture (MLC) determinanten kunnen allogene lymfocyten tot thymidine incorporatie stimuleren en spelen waarschijnlijk een belangrijke rol in de homograft reactie.

In de eerste plaats werden uit de kinderen van 160 neef-nicht huwelijken 12 individuen geselecteerd die dezelfde informatie van beide ouders voor de HL-A antigenen hadden overgeërfd. Zulke haplohomozygote of 'typing' cellen kunnen gebruikt worden om de MLC determinanten te bepalen. Op deze wijze werd een panel van 60 cellen getypeerd en een aantal families onderzocht. Het bleek dat sommige MLC determinanten vaak samen voorkomen met sommige serologisch gedefinieerde determinanten (bijvoorbeeld HL-A 7 en HL-A 8), terwijl voor andere dit niet het geval is.

In de tweede plaats werden antistoffen gevonden tegen de MLC determinanten. Daar trombocyten antilichamen tegen MLC determinanten niet, maar antistoffen tegen SD determinanten wél absorberen, kan men de anti-MLC antistoffen zuiveren door middel van absorbtie met trombocyten. Voorlopige uitkomsten wijzen erop dat althans sommige van deze antistoffen dezelfde determinant kunnen herkennen als de typing cellen.

Ad 2. Om de rol van de MLC determinanten in de homograft reactie te bepalen, werden huidtransplantaten verricht tussen onverwante donor-ontvanger com-

binaties. De resultaten hiervan tonen aan dat compatibiliteit voor de MLC determinanten (in de niet-geïmmuniseerde ontvanger) een grotere verlenging van de huidoverleving veroorzaken dan compatibiliteit voor de SD determinanten alleen. Overleving is het langst indien donor en ontvanger identiek zijn voor èn SD èn LD.

Indien de ontvanger geïmmuniseerd is (bijvoorbeeld door voorafgaande bloedtransfusies) dan is compatibiliteit vooral van de SD antigenen van het Four locus belangrijk zoals bij een analyse van niertransplantaten verricht onder auspiciën van Eurotransplant bleek.

Om op een meer systematische wijze de interactie tussen SD en de MLC determinanten te kunnen onderzoeken werd in samenwerking met Dr. M. Bach (Wisconsin, Madison), die bij de Projectgroep een kort 'sabbatical' doorbracht, Dr. Westbroek (Rotterdam) en Dr. Vriesendorp (Rijswijk, RBI) de technisch moeilijke honden-MLC-test opgezet en een begin gemaakt met het ontrafelen van het polymorfisme van het MLC locus in de hond.

Om een beter inzicht te krijgen in het metabolisme van de HL-A antigenen op het celoppervlak, vooral in verband met 'enhancing' antilichamen, werden experimenten verricht in samenwerking met Dr. P. Wernet (The Rockefeller University, New York, Dr. H. G. Kunkel) wat betreft oppervlakte labelling van de celmembraan. Verder gelukte het anti-SD antilichamen met een hoge specifieke activiteit met ¹²⁵J te labelen.

Ad 3. De studies naar de correlatie van het optreden van gluten enteropathy en HL-A 8 (40 patiënten) (in samenwerking met Dr. A. J. Ch. Haex), Morbus Bechterew en HL-A 27 (111 patiënten) (in samenwerking met Dr. A. Cats) werden voortgezet. Bij 200 mammacarcinoom-patiënten kon geen relatie met HL-A worden aangetoond, ook niet in de 9 families met familiale mammacarcinoom (in samenwerking met Dr. De Jong en Dr. Cleton, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam). Het zal essentieel zijn deze families met typing cells te onderzoeken.

PROJECTGROEP ONDERZOEK PRAEDIABETES TNO

Eind 1968 werd in de Contactgroep TNO inzake onderzoek op het gebied van diabetes mellitus een voorstel betreffende een gezamenlijk onderzoek naar voren gebracht. De deskundigen in deze Contactgroep waren na een aantal vergaderingen, voorafgaand aan dit voorstel, tot de conclusie gekomen, dat de beste wijze waarop de Contactgroep de problematiek van de diabetes mellitus in het geheel van de gezondheidszorg zou kunnen benaderen, zou kunnen zijn het gezamenlijk bewerken van een project. In de Contactgroep was reeds een aantal onderwerpen ter sprake geweest, waarover een advies was gegeven aan de Gezondheidsorganisatie TNO. Sterk werd echter de behoefte gevoeld onder auspiciën van TNO een deelaspect van het probleem van de volksziekte diabetes mellitus te bestuderen, ten einde op deze wijze door een actieve bijdrage in de

research van dit ziektebeeld meer inhoud te kunnen geven aan de adviserende taak van de Contactgroep.

De doelstelling van het project was het verrichten van een prospectief onderzoek bij mensen met aanleg tot het ontstaan van diabetes mellitus, in dit geval potentiële diabetici, kinderen van diabetische ouders. In het bijzonder zou worden nagegaan het gedrag van de insulinespiegels in het bloed op verschillende prikkels, terwijl bovendien de dikte van de basaalmembraan van spiercapillairen zou worden gemeten. Het doel was nadere gegevens te verkrijgen over het voorkomen van afwijkingen in één of beide van de genoemde parameters. In 1970 besloot de Gezondheidsorganisatie TNO tot het doen verrichten van een pilot study in de universiteitscentra te Leiden en Groningen, respectievelijk onder leiding van Dr. J. Terpstra en Prof. Dr. H. Doorenbos.

Inmiddels was in onderlinge besprekingen van de Contactgroep de oorspronkelijke opzet in de volgende zin gemodificeerd:

1. De te onderzoeken personen, potentiële diabetici en controlepersonen, zouden gedurende het onderzoek opgenomen worden in de kliniek.

2. In Leiden zouden worden gedaan:

de orale glucosebelastingsproef met 100 g glucose;

de cortison-glucosebelastingsproef;

de glucose-infusietest volgens Luft;

de intraveneuze tolbutamidetest.

In Groningen:

de orale glucosebelastingstest met 100 g glucose;

de cortison-glucosebelastingstest;

de infusietest volgens Luft, waarbij echter de gehele hoeveelheid glucose in 20 minuten in plaats van in één uur wordt gegeven;

de argininetest.

Het overige deel van het programma werd in beide centra op identieke wijze afgewerkt, met dien verstande dat in Leiden geen plethysmografie werd verricht.

Bij de uitvoering van de pilot study deden zich een aantal voorziene en een aantal niet-voorziene moeilijkheden voor. De groep potentiële diabetici in Leiden en Groningen bleek gemiddeld rond 40 jaar te zijn. Om diverse redenen was het niet mogelijk een controlegroep van dezelfde leeftijd te verkrijgen. In beide centra werd hiervoor gebruik gemaakt van studenten-vrijwilligers afkomstig uit de leeftijdsgroep 20-25 jaar. Deze, helaas onvermijdelijke, ongelijkheid van de controlegroep met de probandi maakte een uiteindelijke beoordeling van de resultaten moeilijk, daar volgens sommige onderzoekers de dikte van de basaalmembraan toeneemt met de leeftijd, terwijl de insulinereserve zou afnemen.

Daarnaast moest, met name in Leiden, een groot aantal kinderen van diabetische ouderparen worden afgewezen op grond van afwijkingen in de glucosetolerantie. Latente en subklinische diabetes bleken in een vrij hoog percentage voor te komen.

Door middel van uitwisseling van sera tussen Leiden en Groningen werden de chemische bepalingen alsmede de radio-immuno-assay van insuline vergeleken.

Het bleek, dat de uitkomsten in beide centra goede overeenkomst vertoonden. De meting van de basaalmembraan bleek mede afhankelijk te zijn van de persoonlijke interpretatie. Deze resulteerde in geringe verschillen tussen beide centra, wanneer elektronenmicroscopische foto's van de spierbiopten werden uitgewisseld en vergeleken. Wanneer echter in het ene centrum een basaalmembraan als te dik werd aangemerkt, kon dit door het andere centrum worden bevestigd.

Het samenvoegen van de gegevens van beide centra voor gezamenlijke statistische bewerking was niet mogelijk door:

- a. verschillen in de selectieprocedure van de probandi in beide centra;
- b. verschillen in de uitvoering van de glucose-infusietest volgens Luft;
- c. verschillen in de fixatie en kleuring van het voor elektronenmicroscopie bestemde materiaal.

In onderling overleg werd daarom besloten, dat beide centra afzonderlijk zouden rapporteren over de verkregen resultaten. Aan deze rapportage wordt de hierna volgende samenvatting met conclusies ontleend:

Ondanks de moeilijkheden, die in het algemeen verbonden zijn aan gemeenschappelijk onderzoek in twee centra, is het gelukt te komen tot vergelijkbare bepalingen. Bij de selectie van potentiële diabetici werden in Leiden meer moeilijkheden ondervonden dan in Groningen, omdat een groter aantal nakomelingen van diabetische ouders moest worden afgewezen wegens het gestoord verlopen van de glucozetolerantietest (GTT), dan wel de cortison-glucozetolerantietest (CGTT). In beide centra moest echter veel voorbereidend onderzoek worden gedaan om te komen tot een verantwoorde selectie van potentiële diabetici.

De in het Groninger onderzoek gevonden verschillen bij de GTT, de CGTT en de arginine-infusietest moeten worden beschouwd tegen de achtergrond van het leeftijdsverschil tussen de potentiële diabetici en de controlegroep, waardoor deze verschillen dan ook met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden. Bovendien betreffen deze verschillen slechts geïsoleerde punten in het verloop van de belastingscurven. Dit geldt ook voor het op zich opmerkelijke feit, dat de triglyceridenconcentraties bij de potentiële diabetici (Groningen) hoger waren dan bij de normalen. Ook hier is de invloed van de leeftijd niet uit te sluiten.

Als gemeenschappelijke en samenvattende conclusie van het onderzoek in beide centra kan worden gesteld, dat tussen probandi en controlepersonen geen duidelijke verschillen konden worden aangetoond in insulinespiegels en dikte van de basaalmembraan. Voor het eventueel aantonen van verschillen is een veel grotere groep potentiële diabetici nodig, waartegenover een vergelijkbare controlegroep dient te staan. De pilot study heeft ook geleerd, dat het longitudinaal vervolgen van de groep potentiële diabetici mogelijk tot een betere beantwoording van de vraagstelling zou kunnen leiden.

PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

De stand van zaken bij de diverse onderhanden zijnde projecten is als volgt: *Het epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen het voorkomen van mesothelioom en blootstelling aan asbest* werd afgesloten, ondanks de grote moeilijkheden, die het verkrijgen van anamnestiche gegevens bij de controlegroep opleverde. Overduidelijk blijkt, dat de oorzaak van het mesothelioom in de beroepsfeer wordt gevonden; opvallend is echter de enorme diversiteit van beroepen waarin contact met asbest aanwezig is. Een publikatie over dit onderzoek zal verschijnen zodra het panel van patholoog-anatomen gereed is met de herbeoordeling van de microscopische tumor-preparaten van de onderzochte mesothelioompatiënten.

Naar aanleiding van de bevindingen bij het onderzoek werd door Prof. Dr. R. L. Zielhuis en Dr. J. P. J. Versteeg een klinische les voor het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde geschreven, waarin het grote belang van een zorgvuldige arbeidsanamnese aan de orde wordt gesteld: een in de praktijk vaak verwaarloosd onderdeel! Deze klinische les werd door de redactie van het Tijdschrift geaccepteerd.

In het kader van het onderzoek naar het *voórkomen van asbest in de buitenlucht* werden in Rotterdam acht luchtmonsters genomen en geanalyseerd. In deze monsters kon geen asbest worden aangetoond.

Te Borne werden in de onmiddellijke omgeving van een stortplaats van eterniet, in samenwerking met de Technische Hogeschool Twente, acht luchtmonsters genomen en geanalyseerd. De indruk bestaat, dat de hier gevonden asbestconcentraties in de buurt van de detectiegrens van de gebruikte methode liggen. Er werd enig asbest aangetoond, al vertoonden de uitkomsten een zeer grote spreiding. De geschatte detectiegrens van de gebruikte methodiek ligt bij circa 10^{-7} mg asbest/m³ lucht.

Vóór eventueel verder onderzoek van monsters wordt verricht, dient een beter inzicht te worden verkregen in de foutenbronnen van de gebruikte werkwijze. Een programma werd opgesteld om grootte en aard van de foutenbronnen die bij de bepaling een rol spelen, te bepalen. Deze foutenanalyse moet worden uitgevoerd eer eventueel opnieuw met asbestbepalingen in lucht kan worden begonnen.

De ontwikkeling van een *apparaat voor het verkennen en tellen van asbestvezels in de lucht* – in samenwerking met de Technische Hogeschool te Delft (Prof. Ir. H. J. Franken) – vordert gestaag. Dit onderzoek kan vermoedelijk in 1974 worden afgesloten.

Het oriënterend onderzoek naar het *voorkomen van asbestvezels in drinkwater* en de schadelijkheid daarvan voor de volksgezondheid werd beëindigd. Het rapport hierover werd aan de Hoofdinspectie voor de Hygiëne van het Milieu aangeboden. Als voorlopige conclusie kan worden gesteld, dat er geen aanwijzingen bestaan voor een gevaar voor de bevolking. Of en hoe dit onderzoek eventueel zal worden voortgezet is afhankelijk van de beslissing van de overheid in dezen. In ieder geval zou dit zeer hoge kosten met zich meebrengen gezien

omvang en tijdsduur van een dergelijk onderzoek. In 1974 zal het rapport in de vorm van een publikatie verschijnen, waarschijnlijk in het tijdschrift *H₂O*.

Gezien de toenemende aanwijzingen van het *gevaar voor de incorporatie van talk* werd hiernaar, mede op verzoek van de Arbeidsinspectie, een oriënterend onderzoek ingesteld. In vrijwel alle talksoorten wordt asbest gevonden; bovendien zijn er aanwijzingen voor het voorkomen van mesotheliomen als gevolg van arbeid in talkverwerkende industrieën (bijvoorbeeld rubberindustrie). Besloten werd dit onderzoek voort te zetten als *programma-onderdeel van de Begeleidingscommissie Asbestexpositie TNO*.

Dit voorjaar ontstond onrust in de omgeving van de plaats Borne (O.), waar de Eternit-fabriek uit Goor regelmatig het asbest-cement-afval stortte in een afvalkuil. Een en ander zou tot veel stuiven aanleiding zijn. De begeleidingscommissie werd gevraagd in dezen te adviseren. Prof. Verbraak van de Technische Hogeschool Twente voerde enkele onderzoeken uit van luchtmonsters waarbij het Instituut voor Milieuhygiene en Gezondheidstechniek TNO medewerking verleende. Daarnaast kon worden aangetoond, hoe gering de binding van asbest aan cement in asbestcement-materiaal in werkelijkheid is. Een *vóórkomen van mesotheliomgevallen in mogelijk verband met deze afvalkuil* kon niet worden vastgesteld.

Het concept voor het *asbestbesluit*, uit te vaardigen door de overheid met betrekking tot het *be- en verwerken van asbest in de industrie* werd enkele malen in de commissie besproken. Het ligt in de bedoeling, dat dit besluit in 1974 zal worden gepubliceerd.

Ir. P. B. Meyer bezocht van 18-20 november in Durham N.C. (USA) het congres van het National Institute of Environmental Health Sciences, handelend over de gevolgen van via het spijsverteringskanaal opgenomen asbest.

GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

Individuele onderzoeken

IN 1973 VOORTGEZETTE ONDERZOEKINGEN

Zoals reeds in het Jaarverslag 1972 werd vermeld, liet de financiële situatie van de Gezondheidsorganisatie TNO het niet toe subsidies te verlenen voor nieuwe in 1973 aan te vangen onderzoeken. Het bestuur meende, dat subsidiëring van reeds lopende projecten moest prevaleren ten einde de onderzoekers in staat te stellen hun onderzoek voort te zetten, c.q. af te ronden. De volgende onderzoeken konden aldus worden gecontinueerd:

MFA 282 A21. Onderzoek naar reactiepatronen bij gebruik van gemoduleerd licht met behulp van de Computer of 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).

RBA 641 B31. Chromosomenonderzoek bij myeloproliferatieve aandoeningen (Dr. C. H. W. Leeksa).

GO 683-61. Onderzoek inzake reninebepaling bij circulatieveranderingen (Dr. W. H. Birkenhäger).*

GO 691-6-09. Onderzoek naar het werkingsmechanisme van biguanides, getest op geïsoleerde vetcellen (Dr. J. Terpstra).

GO 691-66. Onderzoek inzake opsporing en identificatie van patiënten lijdende aan gargoylisme en verwante ziektebeelden door middel van urine-onderzoek (Dr. M. A. H. Giesberts)*.

GO 691-67. Onderzoek naar de resorptie, retentie en utilisatie van oraal toegediend ijzer bij patiënten met reumatoïde arthritis (J. Weber).

GO 701-57. 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).

GO 702-61. Onderzoek betreffende een mogelijke differentiatie tussen mentaal gezonde en zieke personen op grond van de keuzecapaciteit en de hartritmegegevens (R. E. Offerhaus).

GO 705-68. Correlatief biochemisch-klinisch onderzoek van de 'carrier status' bij amaurotische idiotie (Prof. Dr. J. Huizinga).*

GO 711-23. Onderzoek naar de ijzerstofwisseling, in het bijzonder de absorptie van ijzer, bij gezonde bejaarden (Drs. J. J. M. Marx).

GO 711-77. Onderzoek naar de mogelijkheid van automatisering van gezichtsveldonderzoek. Pilot study (Prof. Dr. G. M. Bleeker).

GO 712-63. Onderzoek betreffende de inwerking van zuren op tandglazuur (Prof. Dr. J. Arends).

GO 714-61. Onderzoek naar het voorkomen van thymus-afhankelijke respectievelijk Bursa-afhankelijke lymfocyten bij de mens (Dr. R. E. Ballieux).

Enkele onderzoeken zullen in 1974 worden gecontinueerd. Een aantal onderzoekprojecten kon in het verslagjaar worden afgesloten. Over de vermelde onderzoeken aangeduid met een * wordt in bijlage I van dit jaarverslag in het kort gerapporteerd. In deze bijlage zijn tevens de bevindingen vermeld van enkele reeds eerder beëindigde onderzoeken.

NIEUWE IN 1974 TE ENTAMEREN ONDERZOEKINGEN

Bij behandeling van de ontwerp-begroting 1974 in maart 1973 besloot het bestuur voor 1974 wederom een post in de begroting op te nemen voor subsidiëring van nieuwe onderzoeken. In de vakbladen werd kenbaar gemaakt, dat onderzoekers in de gelegenheid werden gesteld subsidie-aanvragen in te dienen voor in 1974 te beginnen onderzoeken. Er werden 24 aanvragen ontvangen. Helaas bleek het niet mogelijk over alle aanvragen vóór het eind van het verslagjaar te beslissen. Het bleek noodzakelijk over een aantal voorgelegde projecten nog nader overleg met de onderzoekers te plegen; dit kon pas in januari 1974 worden geëffectueerd.

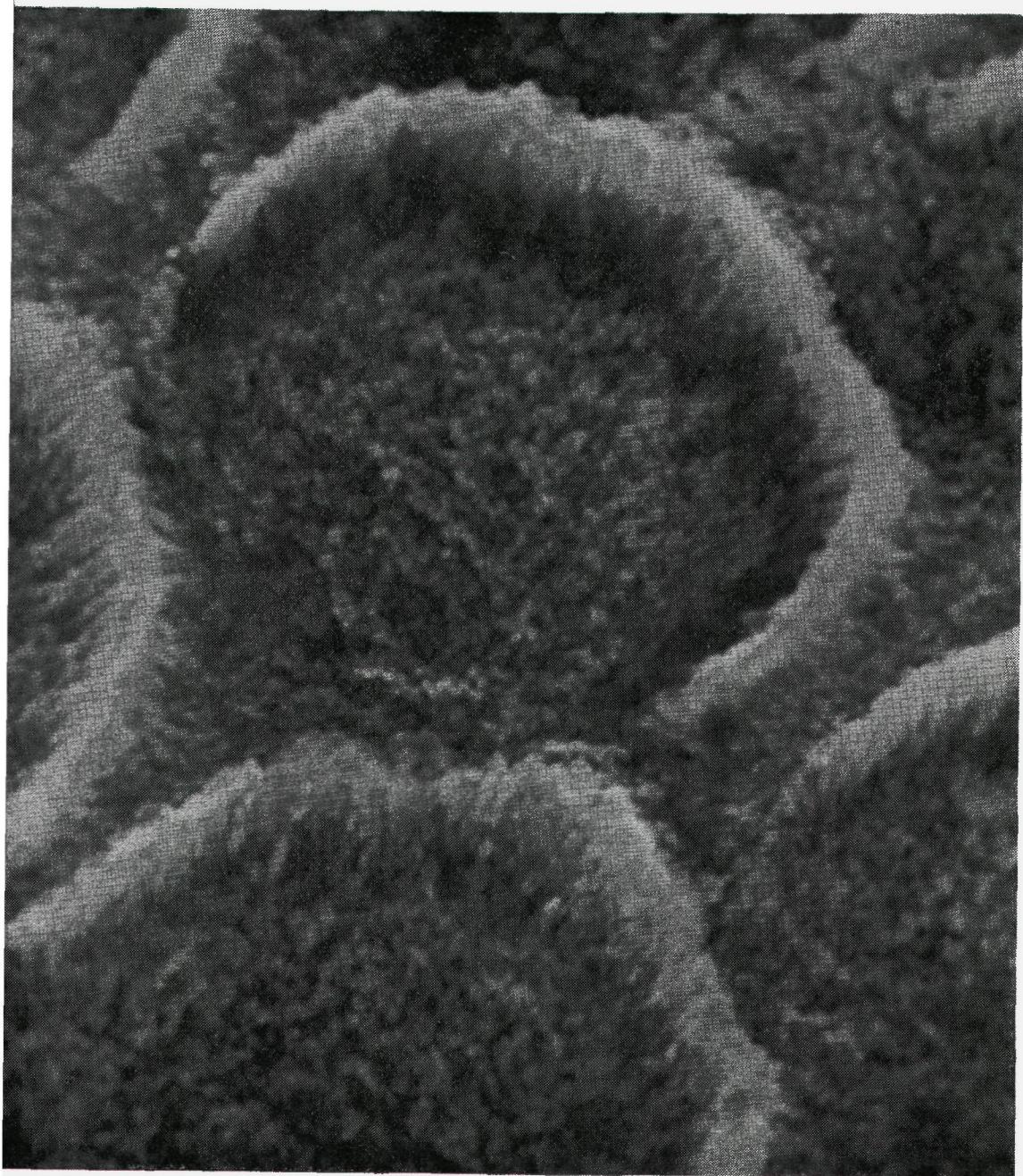
Samenwerking met zelfstandige instellingen

ALGEMENE NEDERLANDSE VERENIGING TER VOORKOMING VAN BLINDHEID

PROJECT SLECHTZIENDE / BLINDE KINDEREN

Met betrekking tot 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) kan het volgende worden vermeld:

De in het Jaarverslag 1972 aangekondigde overname der codecijfers op ponskaarten vond in 1973 plaats. Met behulp van de computer werd daarna antwoord gegeven op een deel der gerezen vragen. Met name werden de gegevens bewerkt en konden de exacte cijfers in een achttal tabellen worden ingevuld.



Tandglazuur aangetast door citroenzuur. Vergroting van een glazuurprisma 16.000 x, opname met behulp van het rasterelektronenmicroscop van het Centrum voor Medische Elektronenmicroscopie – Materia Technica van de Rijksuniversiteit te Groningen – in het kader van het door de Gezondheidsorganisatie TNO gesubsidieerde onderzoekproject GO 712-63: Onderzoek inzake de inwerking van zuren op tandglazuur.

Met de bedoeling de mogelijkheid te scheppen voor een vergelijking met het materiaal, dat Eva Lindstedt in Zweden bewerkte en waarvan de resultaten door haar gepubliceerd werden in het rapport: 'Severe visual impairment in Swedish children' werden de tabellen zo ver dit kon geschieden aan de hare aangepast.

Vergelijking van de gegevens zal plaatsvinden in een voordracht, die in mei 1974 in de algemene vergadering van de Internationale Vereniging ter Voorkoming van Blindheid te Parijs gehouden zal worden.

Het laat zich nu reeds aanzien dat het Nederlandse materiaal daarnaast aanleiding geeft tot nadere vraagstellingen en tot het trekken van bepaalde, voor de toekomst belangrijke conclusies. De bedoeling is hierop in een uitvoerig rapport, dat hoogstwaarschijnlijk nog dit jaar in de Documenta Ophthalmologica zal verschijnen, nader in te gaan.

PROJECT ZIEKTE VAN SPIELMEYER-VOGT

De aandacht van de Vereniging werd enkele jaren geleden gevestigd op het feit dat er enkele tientallen patiënten met de ziekte van Spielmeyer-Vogt in Nederland zijn. Dit is een zeer ernstige familiale ziekte waarbij eerst het gezichtsvermogen slecht wordt en daarna gevarieerde neurologische verschijnselen optreden, die meestal fataal zijn. De Vereniging liet genealogische gegevens verzamelen over enkele getroffen families en werkte daarna mee aan het totstandkomen van een werkgroep, waarin een aantal neurologen, oogartsen, biochemici en genetici samenwerken om de diagnostiek nader uit te werken en mede op grond daarvan de 'genetic counseling' van deze families een goed fundament te kunnen geven. Het werk van de groep wordt gecoördineerd door Mw. M. C. B. Loonen, kinderneurologe te Rotterdam.

CENTRAALBUREAU VOOR SCHIMMELCULTURES

Uit de Afdeling Medische Mycologie wordt het volgende gemeld:

De cursus Medische Mycologie, die van 6-29 maart in het Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS) werd gehouden, was dit jaar met zijn 15 eraan deelnemende artsen en analisten geheel volgeboekt. Hieruit blijkt dat er in medische kringen grote behoefte bestaat aan de mogelijkheid om kennis en technische ervaring in de medische mycologie te kunnen opdoen.

Begin februari werd een algemeen landelijk overzicht van alle activiteiten op medisch-mycologisch gebied in Nederland die in het jaar 1971 plaatsvonden aan 91 instellingen toegezonden. De voornaamste bedoeling hiervan is de onderlinge contacten te bevorderen. Door de late ontvangst van enkele instituutsverslagen kon dit overzicht helaas niet eerder gereedkomen.

Aan de collectie pathogene schimmels en actinomyceten konden in het verslagjaar onder andere enige nieuwe isolaties van *Coccidioides immitis* en *Paracoccidioides brasiliensis* worden toegevoegd.

Het aantal voor mycologisch onderzoek ontvangen inzendingen bedroeg 299, het aantal cultures 407.

Door vergelijkend onderzoek werd gevonden dat de bruin-pigment vormende *Trichophyton candellabreum* Listemann nov.sp. een overgang vormt tussen *Trichophyton rubrum* var. *nigricans* en *Trichophyton mentagrophytes* var. *goetzii*. Bij analyse van 88 in Zuidelijk en Oostelijk Flevoland en in de Noordoostpolder verzamelde grondmonsters werden alleen in de twee laatstgenoemde gebieden enige vertegenwoordigers van facultatief pathogene, keratine-aantastende schimmels gevonden en wel van *Trichophyton ajelloi* en *Trichophyton terrestre*. Onder de vele thermofiele en thermotolerante isolaties bevond zich veel *Thermoactinomyces vulgaris*, die als één van de voornaamste veroorzakers van boerelont wordt beschouwd. Geen der stammen vertoonde antibiotische activiteit voor huidschimmels. Ten behoeve van een tweetal antibiotica- respectievelijk enzym-producerende firma's werden uitgebreide vergelijkende onderzoeken verricht over de taxonomie van twee *Streptomyces*-stammen.

Op 17 mei werd in het Dolfinarium te Harderwijk, na telefonische afspraak met Dr. W. H. Dudok van Heel, een huidstans genomen van één van de Tuimelaars (*Tursiops truncatus*), die *tinea circinata*-achtige huidlesies vertoonde. Het onder moeilijke omstandigheden verzamelde, zeer kleine weefselstukje bestond alleen uit epidermis, waarin geen schimmel of actinomyces kon worden aangetoond. Het ligt in de bedoeling om nieuw materiaal te verzamelen zodra een goede methode is gevonden voor het nemen van een dolfijn-huid biopsie.

Van de pathogene schimmel *Monosporium apiospermum* Sacc. werd het type onderzocht. Typemateriaal van *Glenospora graphii* en *Graphium eumorphum* kon tot nu toe niet worden verkregen.

Een cultuur, die door Fagner uit een otitis externa-geval was gekweekt en als *Graphium eumorphum* was gedetermineerd en een 4-tal marine isolaties van *Monosporium apiospermum* werden in een vergelijkend onderzoek betrokken.

SAMENWERKING OP HET GEBIED VAN CARA BIJ KINDEREN

Het eigenlijke CARA-onderzoek bij kinderen, dat in 1968 in Rotterdam startte, werd in 1972 voor het laatst verricht. Bij nadere bestudering van het verkregen materiaal leek het echter gewenst om te proberen het allergie-onderzoek, dat alleen in het eerste jaar plaatsvond, alsnog op vrijwillige basis na afloop van het eigenlijke onderzoek te herhalen.

Hiertoe werden in december 1972 840 uitnodigingen verzonden; 530 kinderen antwoordden positief. Deze werden opgeroepen van 26 februari tot 2 maart en van 12 tot 16 maart 1973. 439 kinderen kwamen inderdaad. Zij werden getest op overgevoeligheid voor huisstof, pollen, haren en veren door medewerksters van de Gezondheidsorganisatie TNO. Twee artsen namen, indien de kinderen daar geen bezwaar tegen hadden, daarna bloed uit de vinger af voor onderzoek op het IgE-gehalte.

De onderzoekresultaten van de afgelopen vijf jaren zijn in 1973 uitgewerkt en zullen in het eerste halfjaar van 1974 worden gepubliceerd.

STICHTING FUNDAMENTEEL GENEESKUNDIG ONDERZOEK (FUNGO)

De in 1972 ingestelde Contactcommissie GO-TNO/FUNGO heeft in de verslagperiode een aantal onderzoekgebieden van gezamenlijke interesse verder afgetast en enige ingebrachte voorstellen voor de praktische uitvoering van bepaalde onderwerpen van onderzoek kritisch bekeken. Aan belanghebbende onderzoekers is gevraagd plannen voor het gezamenlijk entameren van onderzoek over de gekozen onderwerpen uit te werken en aan de commissie voor te leggen.

Intussen wordt nader overleg gepleegd over de taak die de commissie in de toekomst kan vervullen.

INTERUNIVERSITAIR OOGHEELKUNDIG INSTITUUT (IOI)

Eind 1973 besloot het bestuur in te gaan op een voorstel tot een mogelijke samenwerking met het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut te Amsterdam (IOI) in een Afdeling 'Visuele Systeem Analyse'. Besloten is tot een samenwerking in die zin, dat subsidie kan worden verleend voor bepaalde concreet geformuleerde onderzoeken (maximale duur: drie jaar), die vallen binnen de taakstelling van de Gezondheidsorganisatie TNO en waaraan een duidelijk omschreven vraagstelling en werkplan ten grondslag liggen.

Op door het IOI ingediende subsidie-aanvragen voor de volgende onderzoeken is reeds in positieve zin gereageerd:

- Onderzoek gericht op spatio-temporele aspecten van het zien (voortzetting en ombuiging in klinische richting van het eerder genoemde onder leiding van Prof. Dr. L. H. van der Tweel c.s. uitgevoerde onderzoekproject MFA 282 A 21: reactiepatronen bij gebruik van gemoduleerd licht met behulp van de Computer of Average Transients).
- Onderzoek naar de mogelijkheid van automatisering van het gezichtsveldonderzoek (voortzetting van de pilot study van het eerdergenoemde onderzoekproject GO 711-77).

DIENSTEN

CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

In het verslagjaar werden er meer muizen en caviae, maar minder konijnen afgeleverd dan was begroot. De afleveringsresultaten van de overige diersoorten waren in overeenstemming met de verwachting. De afzet van ingeteelde muizen en ratten en van muizen en ratten met erfelijk bepaalde afwijkingen, die ook bij de mens voorkomen, nam toe. Ten dele is deze toename te danken aan het feit, dat deze groepen in ziektevrige status zijn gebracht, maar ook is het een ontwikkeling in het proefdiergebruik, die overal geconstateerd wordt, namelijk verfijning en vergroting van de diversiteit binnen de soorten.

Veel aandacht werd besteed aan een verbetering van de organisatie van de repopulatie van dierenkolonies met onaanvaardbare infecties. Er wordt naar gestreefd om de ad hoc oplossingen om te zetten in een routinemaatregel, waarbij van de voornaamste diersoorten constant een repopulatiekern achter een absolute barrière aanwezig zal zijn.

Ook werd veel aandacht gegeven aan het bedrijfsvoeringsproces, zowel wat betreft hygiënische aspecten als ten aanzien van de gehanteerde methoden. Als routine werd een bacteriologische procescontrole ingevoerd. Voorts werden de diverse bedrijfsprocessen door twee technologisch geschoolde gast-medewerkers geanalyseerd, waarna een rapport werd opgesteld met adviezen voor het invoeren van een aantal verbeteringen. Deze adviezen liggen gedeeltelijk in de materiële sfeer. Het laat zich aanzien, dat het tempo van realisering vertraagd moet worden door het in onvoldoende mate aanwezig zijn van de benodigde geldmiddelen.

Naast de reeds lang bestaande bacteriologische kwaliteitscontrole is nu ook een histologische kwaliteitscontrole van ziektevrige dieren ingevoerd. Voor de bacteriologische controle bestaan normen, die vrij algemeen aanvaard zijn. Ten aanzien van de bij de histologische controle te hanteren normen is dit geenszins het geval. De controle blijkt desondanks in de praktijk van grote waarde te zijn als vergelijkingsbasis voor de door de gebruikers waargenomen beelden.

Er werd onderzoek verricht naar de oorzaak van histologische afwijkingen in rattelongen bij dieren, onder andere afkomstig van het Centraal Proefdierenbedrijf TNO. In een samenwerkingsverband met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO in Rijswijk wordt dit onderzoek uitgevoerd in de Medische Faculteit te Nijmegen.

Een volledige repopulatie van de muizenkolonies werd in het verslagjaar uitgevoerd. Dit was nodig, omdat er in de loop van 1972 een milde infectie van Oxyu-

ren werd geconstateerd. Een dergelijke infectie is in een ziektevrije kolonie onaanvaardbaar.

Het uit te voeren onderzoek ter karakterisering van ingeteelde muize- en rattestammen werd in 1973 gestart. Het omvat een inventarisatie van een aantal eigenschappen van deze stammen. Het grote probleem hierbij is welke eigenschappen van zodanig belang zijn voor de gebruiker, dat het Centraal Proefdierenbedrijf TNO over deze basiskennis moet beschikken. Een beperking bij deze keuze van onderwerpen wordt gevormd door de beperkte mogelijkheden van uitvoering, waarover het Bedrijf beschikt. Het is een vrij langdurig onderzoek waarvan de eerste uitkomsten eind 1974 ter beschikking zullen komen.

Het regelmatig bekendmaken van eigenschappen van inteeltstammen betreffende de gebruikswaarde leverde een verheugend aantal reacties op. Ook dit is geheel in overeenstemming met elders geconstateerde tendensen.

De handelbaarheid van de honden, voorheen een probleem, is aanzienlijk beter nu een dagelijks gewenningsprogramma voor de pups in de opgroeiperiode is ingevoerd.

Het zo langzamerhand meer dan dringend geworden programma voor nieuwbouw en verbouw van proefdierruimten kon niet worden uitgevoerd, omdat de daarvoor benodigde financiële middelen nog niet werden toegewezen. Dit betekende onder meer, dat met de leverantie van ziektevrije katten nog niet kon worden begonnen.

RADIOLOGISCHE DIENST TNO

STRALINGSDOSIMETRIE

Voor de eerste maal kon, dank zij de automatisering van de gegevensverwerking van de filmdosimetriedienst, aan alle bij deze dienst aangesloten radiologische werkers een integraal dosis-jaaroverzicht (1972) worden verschaft. Uit de gunstige reacties daarop mag worden opgemaakt dat dit overzicht in een behoefte voorziet.

In samenwerking met het rekencentrum van de N.V. KEMA is een begin gemaakt met de realisatie van een centrale dosis-databank voor al het personeel deel uitmakend van of werkend voor de Nederlandse elektriciteitsbedrijven. De opzet omvat een dosisregistratie op naam en voorziet in regelmatige, frequente meldingen van verwerkte informatie aan de aangesloten instellingen, waartoe de kernenergiecentrales te Dodewaard en Borssele, de KEMA en enkele servicebedrijven zullen behoren.

Het beheer van dit registratiesysteem – dat nu reeds op beperkte schaal operationeel is – zal na voltooiing in 1974 aan de Radiologische Dienst TNO worden overgedragen, waarmee dan zal zijn voldaan aan de principiële wens deze informatiebewaking te leggen in handen van een onafhankelijke instelling. De in dit kader opgedane ervaringen en de ontwikkelde programmatuur zullen van groot nut zijn bij het realiseren van een algemene centrale dosisregistratie, waaraan in groeiende mate behoefte wordt gevoeld.

Het totale aantal door de filmdosimetriedienst gecontroleerde radiologische werkers (waarbij ook die buiten Nederland) heeft de, administratief, magische grens van 10.000 overschreden: het waren er 10.100 (in 1972: 9.400).

Het prototype van het instrument voor het automatisch evalueren van thermoluminescentiedosimeters (TLD's), dat samen met Instrumentum TNO werd gebouwd, kon ter gelegenheid van het derde internationale congres van de International Radiation Protection Association (IRPA) te Washington worden gepresenteerd, waar het met bemoedigende belangstelling is ontvangen. De ontwikkeling van het ontwerp – waarop octrooi is aangevraagd – kan waarschijnlijk in 1974 worden voltooid. Een geheel op TLD gebaseerde, automatisch evalueerbare, personendosimeter is in samenwerking met het Kunststoffen- en Rubberinstituut TNO in voorbereiding. De vervaardiging van een enkelvoudige, doch voor meerdere toepassingen bruikbare, TL-dosimeter zal in deze ontwikkeling de eerste fase vormen.

WHOLE-BODY COUNTER

Dank zij de relatie met de Technische Hogeschool Twente, leidende tot de plaatsing van stagiaires natuurkunde bij de Radiologische Dienst TNO, kon de ontwikkeling van de semi-theoretische responsie-berekeningstechnieken weer worden opgevat. Het computerprogramma kon zodanig worden gegeneraliseerd dat voor een willekeurige detectoropstelling de responsie kan worden berekend van een niet-homogene activiteitsverdeling in een inhomogeen opgebouwd fantoom. Daarmee is de weg vrij voor een vergelijkende studie van fantoom-typen en detectorconfiguraties, die noodzakelijk is voor de voorbereiding van een internationaal vergelijkingsprogramma voor whole-body counters, dat onder auspiciën van Euratom zal worden uitgevoerd.

De beschikbaar gekomen mogelijkheden konden reeds worden toegepast bij het vinden van een optimale meetopstelling, gebruikt voor het onderzoek van de 'lean body mass' (LBM) (⁴⁰K-methode) bij 5- tot 6-jarige kinderen dat in het kader van een samenwerkingsprogramma met de Katholieke Universiteit te Nijmegen en de Landbouw Hogeschool in Wageningen werd uitgevoerd. Zowel in dit project als bij het 'Overvecht onderzoek' betreffende postmenopauze vrouwen (waarin met het Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Rijksuniversiteit te Utrecht en het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO werd samengewerkt) bestond de mogelijkheid de LBM te vergelijken met de resultaten van densitometrisch onderzoek. De slechte correlatie tussen de uit deze laatste methode berekende vetvrije massa en de LBM werd aanvankelijk als teleurstellend gezien, doch de gedachte begint veld te winnen dat deze grootheden verschillende betekenissen hebben. Een nadere bestudering van het begrip LBM lijkt in elk geval op zijn plaats.

MEDISCH ONDERZOEK

Van de door de Radiologische Dienst TNO ontwikkelde scanner is een tweede exemplaar gereedgekomen en geïnstalleerd in het Gemeenteziekenhuis te

Arnhem. Deze tweede versie heeft enige wijzigingen ondergaan, waardoor de mogelijkheid is geschapen de scanner ook te gebruiken als renografietafel (door beurtelings meten van de activiteit in linker en rechter nier).

Doordat het Gemeenteziekenhuis zo het grootste deel van de routinewerkzaamheden van de Radiologische Dienst heeft kunnen overnemen, is er meer tijd beschikbaar gekomen voor het voortzetten van de eigenlijke taak: het onderzoeken en ontwikkelen van nieuwe methoden en technieken voor medische diagnostiek met radioisotopen.

De, nog steeds operationele, experimentele scanner werd zodanig gewijzigd dat het te onderzoeken orgaan niet slechts in een rechthoekig doch, naar keuze, ook volgens een uit gelijkzijdige driehoeken bestaand patroon van roosterpunten kan worden afgetast. Uit experimenten is komen vast te staan dat het theoretisch voordeel van deze methode (een gelijkmatiger verdeling van de meetpunten in het observatiegebied) in de praktijk niet zeer sterk tot zijn recht komt. Wèl zal de verwerking van de meetgegevens per computer er door worden verbeterd en vergemakkelijkt. Helaas echter kon de uitbreiding van de bestaande computerconfiguratie – die voor de afronding van dit project van wezenlijk belang is – om financiële redenen nog niet worden gerealiseerd.

In de laatste maanden van het verslagjaar kon weer aandacht worden besteed aan de ontwikkeling van een scintografietoestel met 10 kristallen in lijn en twee multiplicatorbuizen. De werking van dit nieuwe systeem berust op een verdeling over de beide multiplicatorbuizen van het bij een scintillatie geproduceerde licht in een verhouding die afhangt van de plaats van het scintillerende kristal. Uit de verhouding van de door de twee buizen geleverde signalen kan dan bepaald worden in welk kristal, dus op welke plaats, een foton werd waargenomen. Het gelijktijdig waarnemen van een hele strook van het af te beelden orgaan zal in principe resulteren in een vijfmaal kortere observatietijd dan voor dezelfde hoeveelheid informatie nodig zou zijn bij gebruik van de gewone scanner.

De contacten met het Isotopenlaboratorium Voorburg te Vught werden bestendig. De zowel theoretische als experimentele onderzoeken betreffende de klaring van Hippuran werden voortgezet en leidden tot de conclusie, dat het twee-compartimenten model voor de verschijnselen rond de klaring ontoereikend is. Een nieuw model met verdeling van de tracer over drie compartimenten blijkt beter aan de werkelijkheid te beantwoorden.

Voor de kernenergiecentrales Dodewaard en Borssele werden periodiek metingen verricht van het tritiumgehalte in reactor- en afvalwater.

AFGESLOTEN GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

Samenvattende eindverslagen

HET RENINE-ANGIOTENSINE SYSTEEM BIJ VERANDERINGEN IN DE CIRCULATIE (project GO 683-61).

Het onderzoek werd verricht in de jaren 1969 tot en met 1973. Aan het project hebben in de loop der jaren de volgende academici deelgenomen: Dr. W. H. Birkenhäger, Dr. M. A. D. H. Schalekamp, M. P. A. Schalekamp-Kuyken, Dr. L. A. van Es, A. Houwing, H. J. Lamers, Dr. A. H. Mulder, X. H. Krauss, G. Kolsters, G. A. Zaal, T. L. Kho en A. Wester.

Renine is een enzym, dat door specifieke (juxta-glomerulaire) cellen in de nier wordt geproduceerd. Het enzym wordt aan het bloed afgegeven en splitst uit een bloedeiwit een bloeddruk-verhogende stof af, het angiotensine. Aanvankelijk werd verondersteld dat dit mechanisme alleen in werking trad, wanneer de bloedtoevoer naar de nier door een aandoening van de nierslagader werd afgeknepen. De productie van renine door de nier zou dan dienen om de doorbloeding van het orgaan via een algemene bloeddrukverhoging zo optimaal mogelijk te laten verlopen. Geleidelijk is men, gesteund door gevoeliger bepalingsmethoden van renine in het bloedplasma, tot de overtuiging gekomen, dat het renine-angiotensine-systeem een veel algemenere betekenis heeft dan dat van een zelfverdedigingsmechanisme van de nier bij een incidenteel voorkomende nierslagadervernauwing. Het lijkt vooral een rol te spelen bij de regulatie van de bloeddruk en bij de wisselwerking tussen bloedvat-kaliber en bloedvat-vulling. Wat dit betreft zijn er aanwijzingen dat het als feed-back systeem nauw verweven is met het adrenergische systeem.

Het onderzoek is er op gericht geweest om aan de hand van een zo gevoelig mogelijke bepalingsmethode na te gaan in hoeverre veranderingen in de bloedsomloop de activiteit van het renine-angiotensine-systeem beïnvloeden. Men kan bij normale proefpersonen de bloedsomloop vertragen door het lichaam met het hoofd omhoog te kiepen op een draaitafel onder een hoek van 45°. Bij deze manoeuvre bleek de plasmarenineconcentratie in een uur tot een veelvoud te stijgen, een stellige aanwijzing, dat het renine in de fysiologie een rol speelt.

Het is in de klinische research een ervaringsfeit, dat men de fysiologische betekenis van een mechanisme soms beter kan onderkennen door het verkennen van pathologische dan van fysiologische situaties, evenzo goed als een caricatuur

een beter portret kan zijn dan een natuurgetrouwe copie. Dit is de reden, dat het onderzoek na deze eerste verkenning bij normalen al spoedig werd verlegd naar patiënten.

Een onderzoek bij patiënten met een stoornis in het adrenergische systeem leerde, dat hier in het algemeen ook de prikkelbaarheid van het renine-angiotensine-systeem ver beneden het normale reactiepatroon lag. Een intact adrenergisch systeem is dus voorwaarde voor een optimaal functioneren van het renine-angiotensine-systeem. Dit is een duidelijke illustratie van hetgeen hierboven is gesteld: het bestuderen van een pathologische situatie kan soms meer informatie over de fysiologie geven dan de fysiologie zelf.

Eén van de belangrijkste ontsporingen in de circulatie is de hoge bloeddruk (hypertensie). Bloeddrukverhoging komt in de gemeenschap in zo'n hoge frequentie voor, dat men zonder overdrijving van een 'volksziekte' kan spreken. Het probleem is van vele gezichtshoeken uit bestudeerd, vooral vanuit de epidemiologische hoek. Het wezen van de aandoening blijft hierbij echter buiten beschouwing. Wanneer men vanuit de fysiologie het ontstaan van bloeddrukverhoging beredeneert, is er slechts één conclusie mogelijk: bloeddrukverhoging is in wezen te herleiden tot een discrepantie tussen vloeistofregulatie en vaatregulatie. Men kan bloeddrukverhoging opwekken door het lichaam continu te belasten met zout en water. De vloeistofregulatie (dat wil zeggen het op een juist peil houden van de voorraad water en zout in het lichaam) wordt hierdoor ontwricht. Wanneer nu het hartvaatstelsel te veel tegenspel geeft, ontstaat hypertensie. Voegt het vaatstelsel zich wel naar de grotere inhoud, dan blijft de hypertensie achterwege. Omgekeerd kan een vernauwing van het vaatstelsel als zodanig ook de bloeddruk opdrijven. Tenzij de nier het vloeistofvolume aanpast (door de uitscheiding van water en zout), zal er een permanente hypertensie kunnen ontstaan. Aangezien er aanwijzingen zijn, dat het renine-angiotensine-systeem zowel van invloed is op de vaatregulatie als op de vloeistofregulatie, lag het voor de hand het hypertensievraagstuk in dit onderzoek te betrekken. Hierbij bleek zich een patroon voor te doen, dat aanvankelijk ondoorzichtig was. Bij de meeste hypertensiepatiënten was het reninegehalte in het bloedplasma normaal en het steeg bij het kliepen van de patiënt zoals bij normale proefpersonen het geval is. Bij omstreeks 30% van de patiënten was het reninegehalte lager dan normaal en er was geen duidelijke stijging bij het kliepen. Bij een kleine fractie van de patiënten was het reninegehalte meer of minder sterk verhoogd ten opzichte van de norm. Deze differentiatie binnen het verzamelbegrip 'essentiële' hypertensie is ook door andere onderzoekers waargenomen. De interpretatie hiervan kan tweeledig zijn. De groep van Laragh in New York is de mening toegedaan, dat men te maken heeft met drie vormen van essentiële hypertensie. Volgens de meeste onderzoekers moet men hierbij aannemen dat het renine in een dezer groepen onderdrukt wordt door een zout-retinerend hormoon. De werkgroep heeft zich van deze algemeen verbreide opinie gedistantieerd op grond van de volgende argumenten:

1. Er bestaan geen demarcatiezones tussen de drie groepen, dat wil zeggen er is een vloeiend spectrum van lage via normale tot hoge reninewaarden.

2. Er bestaat geen verschil tussen de drie groepen (zo men een kunstmatige indeling in groepen maakt) wat betreft het extracellulaire vloeistofvolume, het bloedplasmavolume, het gehalte aan het voornaamste zoutretinerende hormoon (aldosteron) in het bloedplasma en de produktie van dit hormoon.
3. Het plasmareninegehalte is lager naarmate de patiënt ouder is. Bij normale volwassen proefpersonen bestaat een dergelijk verband met de leeftijd niet. Dit suggereert dat het plasmareninegehalte daalt naarmate het hypertensieproces langer voortduurt.
4. Uit vroegere onderzoeken is gebleken, dat de nierdoorbloeding ten opzichte van glomerulusfiltratie daalt naarmate het hypertensieproces voortduurt. Er kan echter een fase ontstaan waarbij de glomerulusfiltratie eveneens gaat dalen. Er dreigt dan een snelle progressie van de hypertensie. Gebleken is nu, dat het plasmareninegehalte lager is, naarmate de wanverhouding tussen glomerulusfiltratie en nierdoorbloeding toeneemt. Deze relatie werd doorbroken zodra ook de glomerulusfiltratie gestoord was: hier werd een patroon van stijgende waarden gevonden.

Gezien deze uitkomst lijkt het veel aannemelijker dat de plasmarenineconcentratie daalt ten gevolge van een toenemende druk in de bloedvaten ter plaatse van de producerende cellen dan ten gevolge van een hormonale afwijking.

Het onderzoek naar de activiteit van de juxta-glomerulaire cellen in de loop van het hypertensieproces werd aangevuld met een bepaling van de reninesecretie snelheid. Hiertoe werd met behulp van het edelgas ^{133}Xe de nierdoorbloeding bepaald, terwijl tegelijkertijd het reninegehalte in het nierarteriebloed en het niervenebloed werd gemeten. De hieruit afgeleide reninesecretie bleek zo mogelijk nog duidelijker met het vorderen van de leeftijd van de hypertensiepatiënt af te nemen dan het reninegehalte in het perifere bloed.

Hieruit valt af te leiden, dat het renine geen rol speelt bij het ontstaan respectievelijk onderhouden van essentiële hypertensie, maar dat door het veronderstelde mechanisme het renine-angiotensine-systeem juist enigszins corrigerend optreedt.

Geheel anders wordt het reactiepatroon wanneer het hypertensieproces als het ware uit de hand loopt. Bij vaatbeschadiging, gepaard gaande met een daling van de glomerulusfiltratie, begint het renine te stijgen en deze stijging kan zelfs het ontstaan van een maligne hypertensie in de hand werken. Uitgaande van de hypothese, dat de juxta-glomerulaire cellen drukgevoelig zijn, kan men deze veranderingen in het plasmarenine duiden als een gevolg van een drukdaling ter plaatse van de juxta-glomerulaire cellen, doordat grotere toevoerende arterietakken door het hypertensieproces zijn beschadigd respectievelijk vernauwd.

Rond het thema 'het gedrag van het plasmarenine bij circulatieveranderingen' werden nog diverse andere onderzoeken verricht. De circulatie werd bij hypertensiepatiënten afgezwakt door behandeling met het beta-adrenerg blokkerende middel propranolol (een erkend bloeddrukverlagend middel). Bij de aldus behandelde patiënten kan bijna zonder uitzondering een daling van het hartminutenvolume en de nierdoorbloeding worden aangetoond. Hierbij volgde de plasmarenineconcentratie geen vast patroon; er werden zowel stijgingen als dalingen als onveranderde concentraties gevonden. De verklaring hiervoor is,

dat propranolol niet alleen de contractiekracht van de hartspier dempt, maar ook de reninesecretie, die door sympathicusprikkels wordt opgewekt, afremt.

In het onderzoek is voorts getracht veranderingen in het plasmarenine op te wekken door de circulatie te versterken. Hiertoe werden intraveneuze infusies met hypertoonische zoutoplossing aan patiënten met ongecompliceerde hypertensie toegediend. Het gevolg was, dat het bloedvolume, het hartminutenvolume en de nierdoorbloeding aanmerkelijk stegen (overigens zonder bloeddrukstijging). Desondanks werd het plasmareninegehalte door deze manoeuvre niet beïnvloed. Blijkbaar reageren de juxta-glomerulaire cellen niet op een verhoogde doorbloeding, wanneer een bloeddrukstijging uitblijft. In tegenstelling hiermee bleek het plasma-aldosteronegehalte wel acuut te dalen.

Het bestaan van twee uiteenlopende regulatie-mechanismen voor de produktie van deze stoffen is een nieuw gegeven, waarvan de betekenis in de komende periode zal worden onderzocht.

Bij langer durende volumebelasting gelukte het wel de renineproduktie te onderdrukken, maar hierbij steeg dan ook de bloeddruk. Er werden proeven verricht met een zoutrijk dieet en met zoutretinerende stoffen, zoals fluoro-hydrocortison en drop.

Een situatie, waarin zich een excessieve volumebelasting van het organisme voordoet, is de acute nierontsteking (glomerulonefritis). In de beginfase van de ziekte wordt bijna geen urine geproduceerd. Deze periode kan een week duren, waardoor de hoeveelheid vloeistof in het lichaam met 6-12 liter kan toenemen. Deze vloeistofretentie leidt tot oedeemvorming en hypertensie. Na 1-2 weken volgt herstel, waarbij er een dramatische vochtontlading plaatsvindt. Enkele dagen nadien wordt de bloeddruk weer normaal. De bevindingen ten aanzien van de plasmarenineconcentratie waren als volgt. Op het hoogtepunt van de vloeistofretentie en hypertensie is het plasmarenine subnormaal tot normaal. Ten tijde van de normalisatie van de bloeddruk vindt er een stijging plaats tot abnormale hoge waarden. Deze resultaten wijzen op een dubbel mechanisme in de reninesecretie. Vanuit de algemene circulatie bezien, reageert het renine volgens het verwachtingspatroon: bij hoge bloeddruk is het gehalte lager dan bij normale bloeddruk. Daarop gesuperponeerd is een extra prikkel: tijdens de indrukwekkende vloeistofretentie is het gehalte relatief te hoog en na het herstel van vloeistofbalans en bloeddruk is het absoluut te hoog. Deze extra prikkel tot reninesecretie lijkt te moeten worden toegeschreven aan een mede-betrokken zijn van de juxta-glomerulaire cellen in de ontsteking van de glomeruli.

Chronische nefritis met rudimentaire nierfunctie is een ziekteproces dat zich bij uitstek leent om de wisselwerking tussen veranderingen in de lichaamsvloeistofvolumina en het plasmarenine te bestuderen. Hier wordt namelijk het totale vloeistofvolume door middel van de kunstnier bijgeregeld om een overbelasting met vocht en daarmee het ontstaan van hypertensie zo goed mogelijk tegen te gaan. Op deze wijze gelukt het inderdaad de bloeddruk bij ongeveer de helft van de patiënten in de hand te houden. Bij de overigen ontwikkelt zich een hypertensie, die ondanks stelselmatige vochtonttrekking niet te stuiten is. Bij de eerste categorie kon worden aangetoond, dat het plasmareninegehalte in de

regel niet of nauwelijks verhoogd is. Soms is het zelfs excessief laag, mogelijk door destructie van juxta-glomerulaire cellen. Bij de groep patiënten met hardnekkige hypertensie is het renine doorgaans duidelijk verhoogd en het stijgt naar rato bij vochtonttrekken. De bloeddruk blijkt bij deze patiënten gunstig te reageren op verwijdering van de bron van het renine, te weten de aangetaste nieren. Deze ingreep is verantwoord, omdat dergelijke schamele nierrrestanten toch geen betekenis meer hebben voor de stofwisseling: de patiënt is geheel afhankelijk van de kunstnier.

SAMENVATTING

In de loop van het 5-jarenplan werd het renine-angiotensine-systeem in het kader van de regulatie van de bloedsomloop bestudeerd bij patiënten met uiteenlopende ziektebeelden. Er werden tal van aanwijzingen gevonden dat het systeem afgestemd is op het drukkiveau in de arterietakjes ter hoogte van de juxta-glomerulaire cellen waar het renine wordt geproduceerd.

De praktische consequenties van dit onderzoek zijn voorlopig als volgt:

1. Bij hypertensie is de plasmareninebepaling geen afdoende criterium om de oorzaak van hypertensie vast te stellen. Een verhoging van het plasmarenine kan evengoed bij gecompliceerde hypertensie voorkomen als bij een vernauwing van een nierslagader. Een verlaging van het plasmarenine kan wijzen op het bestaan van vloeistofretentie (hyperaldosteronisme) als oorzaak van de hypertensie, maar kan evenzeer het gevolg zijn van een langdurig bestaande essentiële hypertensie. Bepaling van de aldosteronsecretie of het plasmaaldosteronergehalte is in het laatste geval noodzaak.
2. De alom gepropageerde gedachte, dat men de behandeling van de hypertensiepatiënt kan afstemmen op het plasmareninegehalte, kon door de onderzoekers niet worden gesteund. De bestrijding van hypertensie is helaas nog steeds gebonden aan de 'trial and error' methode.
3. Bij chronische nieraandoeningen geeft het plasmareninegehalte een duidelijke aanwijzing omtrent het te volgen beleid: een laag tot normaal plasmareninegehalte houdt in, dat de bloeddruk te regelen is met vloeistofonttrekking, terwijl een sterk verhoogd reninegehalte impliceert dat zonder nierextirpatie van bloeddrukregulatie geen sprake kan zijn.

Het is te voorzien, dat nog verdere gevolgtrekkingen voor de praktijk zullen volgen.

ONDERZOEK INZAKE OPSPORING EN IDENTIFICATIE VAN PATIENTEN LIJDEND AAN GARGOYLISME EN VERWANTE ZIEKTEBEELDEN DOOR MIDDEL VAN URINE-ONDERZOEK (project GO 691-66)

INLEIDING

In de jaren 1971 t/m 1973 is in het laboratorium van de afdeling Kindergeneeskunde van het Academisch Ziekenhuis te Leiden een inventariserend onderzoek

uitgevoerd naar het voorkomen van mucopolysaccharide (MPS)-stapelingsziekten met MPS-urie. Het onderzoek werd uitgevoerd door een werkgroep bestaande uit M. A. H. Giesberts, biochemicus, J. J. van Gemund, kinderarts, mw. A. A. Kroes en mw. M. Y. Chin.

De 'klassieke' indeling van de mucopolysaccharidosen (MPS-osen) (McKusick 1964/1965) onderscheidt 6 typen op grond van klinische, radiologische, genetische en biochemische bevindingen. Deze biochemische bevindingen houden verband met hoeveelheid en aard van de met de urine uitgescheiden MPS.

Bestudering van de primaire lysosomale enzymdeficiënties bij deze ziektebeelden zal wellicht aanleiding geven tot een andere, c.q. meer uitgebreide indeling. Hoewel in een aantal gevallen de bepaling van de activiteit van het deficiënte enzym in plasma, leukocyten of fibroblasten mogelijk is, is onderzoek van MPS in urine thans nog vrijwel het enige onderzoek dat voor (snelle) diagnostiek wordt uitgevoerd. A fortiori geldt dit voor de beginperiode van dit onderzoek.

Het onderzoek in Leiden heeft zich gericht op twee vraagstellingen:

1. Valt er een schatting te maken van het aantal patiënten in Nederland lijdend aan MPS-ose met MPS-urie?
2. Hoe is de verdeling van de gevonden patiënten over de diverse typen?

Ad 1. Bij de typen I t/m III (McKusick) resp. Hurler, Hunter en Sanfilippo is (zeer) ernstige mentale retardatie één der symptomen van de ziekte. Alle patiënten met mentale retardatie van onbekende oorzaak en één of meer andere symptomen, onder andere doofheid en/of corneatroebelingen en/of skeletafwijkingen etc., komen voor onderzoek in aanmerking. In dit verband zijn vele honderden patiënten onderzocht. Bij de typen IV t/m VI, respectievelijk Morquio, Scheie en Maroteaux-Lamy staan ophthalmologische of radiologische kenmerken op de voorgrond en is het intellect ongestoord. Deze (diffuse) ziektebeelden geven vaak geen aanleiding te denken aan een stapelingsziekte.

Ad 2. Het patroon van de met de urine uitgescheiden MPS hangt samen met het ziekte-type. Isotatie en fractionering van MPS uit urine leveren dus belangrijke diagnostische gegevens op.

Met uitzondering van type II, Hunter, zijn alle ziektebeelden autosomaal erfelijk (inborn errors). Vroege opsporing en classificatie zijn daarom in verband met genetic counseling van groot belang.

ONDERZOEK

Tussen 1966 en 1971 werd een pilot study uitgevoerd. Hierin werd een betrouwbare screeningmethode voor het vaststellen van MPS-urie ontwikkeld, alsmede technieken voor isolatie en fractionering van MPS uit urine.

In 1971 lukte het door verdere analyse van uit urine geïsoleerde MPS-fracties tot een ondubbelzinnige classificatie van patiënten op basis van urine-onderzoek te komen.

RESULTATEN

In de periode 1971 t/m 1973 werden \pm 600 urines onderzocht. In totaal, de periode van de pilot study meegerekend, werden 114 patiënten opgespoord. Gerekend over de gehele onderzoeksperiode bleek \pm 10% van de ingezonden urines positief te zijn. Urines werden ingezonden vanuit universitaire (kinder-) klinieken, inrichtingen voor zwakzinnigenzorg en perifere ziekenhuizen, vooral door kinderartsen en in mindere mate door neurologen en orthopedisch chirurgen. In samenwerking met inzenders werden familiegegevens verzameld, zodat ook een overzicht verkregen werd over het familiair voorkomen van deze erfelijke stofwisselingsziekten. In een aantal gevallen kon, post mortem, op grond van statusgegevens achteraf een diagnose worden gesteld, wanneer bij een nog in leven zijnde sib de ziekte ontdekt werd.

Tabel I geeft een overzicht van deze gegevens.

TABEL I Overzicht van het totaal aantal patiënten en het familiair voorkomen der MPS-osen*

Type	Naam	Aantal gezinnen met			Totaal aantal	
		1 pat.	2 pat.	3 pat.	gezinnen	patiënten
I	Hurler	14	3	1	18	23
II	Hunter	14	-	1	15	17
III	Sanfilippo	23	15	2	40	59
IV	Morquio	3	-	1	4	6
V	Scheie	2	-	-	2	2
VI	Maroteaux-Lamy	2	-	-	2	2
					81	109
Nog niet geclassificeerd						5
Totaal aantal patiënten						114

* Met inbegrip van 12 patiënten, waarbij de diagnose op grond van statusgegevens post mortem gesteld werd.

Zoals ook door andere onderzoekers werd gevonden, komt type III het meest frequent voor. Niet bekend in de literatuur is het voorkomen van klinische heterogeniteit bij het Sanfilippo syndroom. Naast patiënten met vroege, snelle ontwikkeling van het ziektebeeld, gepaard gaande met vroege dood (< 20 jaar) komt de groep voor met latere, trage ontwikkeling van het ziektebeeld en met langere overleving (langer dan 30 tot 35 jaar). Deze klinische heterogeniteit hangt niet samen met de genetische heterogeniteit, maar is wel familiair. De genetische heterogeniteit komt tot uiting in de aanwezigheid van twee enzymdeficiënties binnen het Sanfilippo syndroom, respectievelijk aanleiding gevend tot Sanfilippo type A en Sanfilippo type B. Deze typen zijn klinisch identiek. De gegevens over de bijna 60 Sanfilippo-patiënten laten voorzichtige schattingen toe over de frequentie van het Sanfilippo-gen, dat naar de mening van de onderzoekers nagenoeg even frequent is als het gen voor de fenyketonurie. De andere typen komen in mindere mate voor en zijn ten dele (zeer) zeldzaam.

Nagegaan werd verder nog het voorkomen van (nog) niet ontdekte patiënten met een MPS-ose in een kleuterbureau populatie. Voor dit onderzoek waren geen 24 uurs-urines beschikbaar, zodat de MPS-uitscheiding gecorreleerd werd met de kreatinine-uitscheiding in dezelfde urine. Voor de resultaten zie tabel II.

TABEL II Resultaten onderzoek kleuterbureaupopulatie in 1973

Jaarklasse	Leeftijd	Aantal	MPS*	MPS/Kreatinine**
1967	5-6	3	1,30 ± 0,46	15
1968	4-5	23	1,36 ± 0,51	15
1969	3-4	42	1,31 ± 0,85	18
1970	2-3	43	1,51 ± 0,84	20
1971	1-2	10	1,00 ± 0,44	24
Totaal		121		

* mg glucuronzuur/100 ml.

** mg/g.

Alle gegevens van deze jaarklassen vertoonden een normale verdeling. Er werden geen hoge waarden gevonden die op een MPS-ose zouden kunnen wijzen. Uit het onderzoek van deze (kleine) steekproef valt geen conclusie te trekken ten aanzien van het voorkomen van niet ontdekte MPS-ose patiënten op de kleuterleeftijd.

CORRELATIEF BIOCHEMISCH-KLINISCH ONDERZOEK NAAR DE CARRIER-STATUS BIJ AMAUROTISCHE IDIOTIE (project GO 705-68)

INLEIDING

Het onderzoek dat werd verricht in het Instituut voor Antropobiologie in Utrecht onder leiding van Prof. Dr. J. Huizinga, is opgezet met het doel een methode te vinden om dragers van de afwijkende genen voor de juveniele en laat-infantiele vorm van amaurotische idiotie te kunnen detecteren. Dit is van belang voor het geven van preventief-genetisch advies. Hoewel deze ziektebeelden zeldzaam zijn, werd de mogelijkheid niet uitgesloten dat het bij deze ziekte zo op de voorgrond tredende verschijnsel van epilepsie, dat ook frequent voorkomt in de familie van de patiënten, gerelateerd zou kunnen worden aan een biochemische of morfologische parameter.

KLINISCH ONDERZOEK

De conclusie van een elektro-encefalografisch onderzoek bij 6 echtparen, ouders van patiënten, luidt dat het niet mogelijk is een verband te vinden tussen de afwijkingen, die in de elektro-encefalogrammen (EEG's) van een aantal van hen worden waargenomen en de ziekte van de kinderen. Drie van de zes onderzochte echtparen vertonen een probleemloos EEG. Er is één echtpaar waar

beide partners duidelijke afwijkingen vertonen, één echtpaar waarbij de man irritatieve verschijnselen heeft en de vrouw geen bijzonderheden toont en één echtpaar waarbij de vrouw irritatieve afwijkingen vertoont en de man geen bijzonderheden heeft. Een kritische analyse van deze vier gevallen toonde aan dat de oorzaak van de afwijkingen, die bij 2 van de 4 onderzochten werden gevonden, geen verband hield met de ziekte van de kinderen.

BIOCHEMISCH ONDERZOEK

Uit het onderzoek naar de eventuele verhoging van n-acetylneuraminezuur in lipoïd-extracten van erythrocyten van patiënten lijdende aan juveniele en laat-infantiele amaurotische idiotie en hun ouders blijkt, dat de verhoging waarvan in de literatuur sprake is, niet kon worden gereproduceerd. De mogelijke rol van peroxydatieproducten van poly-onverzadigde vetzuren (PUFA's), waarvan bekend is dat zij de neuraminezuurbepaling storen, werd onderzocht; er kon geen verhoogde PUFA-spiegel worden aangetoond, noch in erythrocyten noch in het serum. Ook de peroxydatie-gevoeligheid van serum en erythrocyten bleek niet af te wijken van de norm. De totale hoeveelheid neuraminezuur in de erythrocyten, alsmede het door proteolytische enzymen van intacte erythrocyten afsplitsbare gedeelte bleek eveneens geen verschil op te leveren tussen patiënten en normalen.

Ook het onderzoek naar de onderlinge rangschikking en de samenstelling van de eiwitten in het erythrocytenmembraan leidde niet tot de gewenste resultaten; proteolytische afbraak van intacte erythrocyten en van geïsoleerde membranen, gevolgd door polyacrylamide elektroforese in SDS toonde geen verschillen tussen patiënten, normalen en een neurologische controlegroep.

Het onderzoek naar de samenstelling van haareiwitten heeft tot nu toe niet voldoende resultaten opgeleverd om een uitspraak te kunnen doen omtrent de eventuele bruikbaarheid van een haareiwitanalyse als testmethode op heterozygoten.

MORFOLOGISCH ONDERZOEK

Het onderzoek naar de aanwezigheid van gevacuoliseerde lymfocyten en granulae in leukocyten is uitgevoerd in materiaal, afkomstig van drie families; patiënten met juveniele amaurotische idiotie, sibs en ouders van patiënten alsmede van een omvangrijke controlegroep. Hoewel de in de literatuur beschreven vacuoles in lymfocyten en de granulae in de leukocyten in vrijwel al het 'pathologisch materiaal' aanwezig zijn (zowel bij patiënten als bij de zekere heterozygoten), bleek het niet mogelijk om een verband te leggen tussen heterozygotie en de frequentie waarmee deze afwijkingen in het bloedbeeld worden aangetroffen.

KLINISCHE TOEPASSING VAN PATIENTENBEWAKINGSAPPARATUUR IN EEN BEADEMINGSCENTRUM (project GO 651-62)

Hoewel aanvankelijk breder opgezet, is het onderzoek uitsluitend gericht geweest op de vraag aan welke eisen bewakingsapparatuur moet voldoen om in een beademingscentrum als klinisch hulpmiddel te kunnen functioneren.

Na een oriënteringsperiode, die al in 1963 begon, kon het eigenlijke onderzoek in 1967 starten. Het vergde een tijdsduur van 6 jaren. De leiding berustte bij Prof. Dr. H. J. Sluiter en W. Artz, internist. Wetenschappelijke en technische hulp werd geboden door het Medisch-Fysisch Instituut TNO, de afdeling Medische Fysica van de Rijksuniversiteit te Groningen, de Division of Biomedical Engineering van de Medical Research Council, Londen en door de Technische Dienst van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Het onderzoek vond plaats op het Beademingscentrum van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, een afdeling met 8 bedden, waar patiënten met respiratoire insufficiëntie, door welke oorzaak dan ook ontstaan, worden behandeld.

Bij het oriënterend onderzoek was gebleken, dat de op dat moment leverbare bewakingsapparatuur vrijwel uitsluitend was afgestemd op toepassing in hart-bewakingsafdelingen en in afdelingen voor onmiddellijk-postoperatieve zorg. Hierbij staat het electrocardiogram in vele gevallen in het centrum van de belangstelling. De omstandigheden op een beademingscentrum verschillen vooral van de genoemde afdelingen wat betreft de veelsoortigheid van de te bewaken fysiologische grootheden (in ieder geval respiratie en circulatie), de gewenste duur van de bewaking – die op een beademingscentrum tot enkele weken kan bedragen – en de veelal zeer intensieve verpleging (door verplegenden, fysiotherapeuten). Vrijwel alle patiënten op een beademingscentrum worden bovendien behandeld met intensieve fysiotherapie van de thorax en luchtwegen, iets wat herhaaldelijk interfereert met bewakingsapparatuur waarvan de opnemers op de thorax moeten worden aangelegd. Tot slot kan nog opgemerkt worden dat bij patiënten op een beademingscentrum vrijwel steeds ook andere apparatuur is ingeschakeld, met name beademingsapparatuur.

Na uitvoerige terreinverkenning werd uiteindelijk een bewakingssysteem geconstrueerd, samengesteld uit onderdelen die door de firma's Godart en T.E.M. (Crawley, Engeland) werden geleverd. Aan deze apparatuur werd op wens van de onderzoekers een groot aantal (meer dan 20) modificaties aangebracht, in vele gevallen resulterend in een beter functioneren van de bewakingsapparatuur. Het uitdenken en uitproberen van deze modificaties heeft veel tijd in beslag genomen.

In het kort kunnen de resultaten van de werkzaamheden in de onderzoeksperiode als volgt worden samengevat:

Respiratie

In de loop der jaren werd bewakingsapparatuur geconstrueerd volgens het impedantieprincipe. Hiermee bleek het niet alleen mogelijk kwalitatieve maar ook kwantitatieve gegevens betreffende de respiratie waar te nemen. De appara-

tuur functioneerde in een deel van de gevallen zeer behoorlijk, maar was aan het eind van de onderzoeksperiode zeker nog niet volledig ontwikkeld.

Circulatie

De aanvankelijke opzet was de bewaking van zowel de polsslag als het electrocardiogram. Hiervoor werd onder andere een speciale pols-hartmodule ontwikkeld. Het opnemen van een polsgolf gedurende langere tijd bleek in de praktijk door allerlei signaalvorming zeer veel problemen te bieden. Ook de zelfontwikkelde oopnemer bracht geen definitieve oplossing. Uiteindelijk werd het accent meer gelegd op de electrocardiografische bewaking, waarbij zich geen speciale problemen voordeden.

Bloeddruk

De bloeddruk werd onbloedig gemeten volgens de methode van De Dobbeleer, ontwikkeld door Godart N.V. Ook hierin moest een aantal modificaties worden aangebracht om de apparatuur veiliger te doen functioneren. De resultaten waren teleurstellend. Bij comateuze patiënten zonder al te sterke onwillekeurige bewegingen kon deze methode wel enig resultaat opleveren, bij de overige patiënten bleken de artefact-mogelijkheden zodanig groot te zijn, dat van een behoorlijk functioneren van deze apparatuur slechts sprake kon zijn onder voortdurend technisch toezicht.

Alarmfilosofie

Veel aandacht is besteed aan het ontwikkelen van een alarmfilosofie. In tegenstelling tot de gangbare bewakingsapparatuur is bij de in het onderzoek gebruikte apparatuur uitgegaan van een drietal 'alarmen', te weten:

- a. Het calamiteitenalarm: alleen in werking tredend bij uitval van circulatie of respiratie gedurende een bepaalde tijd. Het alarm wordt zowel optisch als akoestisch aangegeven, maar is geblokkeerd als er een (elektrode)storing aan ten grondslag ligt.
- b. Het storingsalarm, uitsluitend optisch geïndiceerd.
- c. Een attentiesignaal: hierdoor worden overschrijdingen van te voren vastgestelde grenzen optisch geïndiceerd. In de gebruikte T.E.M.-indicatoren bestond deze optische indicatie uit een kleuromslag van de kolom van groen naar rood.

Elektrische veiligheid

Veel tijd is gestoken in het ontwikkelen van een acceptabele elektrische veiligheid zowel voor de patiënt als voor het behandelend personeel. Richtlijnen bleken hiervoor niet te bestaan. In nauwe samenwerking met diverse instanties werd uiteindelijk een installatie aangelegd die deze elektrische veiligheid in hoge mate vertoonde ('zwevend net', scheidingstransformatoren).

Verbindingen en bevestigingen

Doordat de gangbare elektroden in vele gevallen bij langdurige bewaking te kort schoten, werd in eigen beheer een elektrode ontwikkeld, bestaande uit silicon-

rubber met een groot contactvlak. Uitvoerige metingen toonden aan dat deze elektrode aan de gestelde hoge eisen voldeed. In dit verband werd ook uitvoerig aandacht geschonken aan de diverse draadverbindingen. Met name bij patiënten op een beademingscentrum, die zeer geregeld fysiotherapie van de thorax moeten ondergaan, is het van groot belang om de hoeveelheid draden die een thorax kruisen zo gering mogelijk te houden. Hoewel grote vorderingen op dit gebied gemaakt werden, was bij het afsluiten van de onderzoeksperiode zeker nog niet alles tot volle tevredenheid geregeld.

Registratie van de gegevens

Eén van de uitgangspunten was, dat de geïndiceerde gegevens ook zoveel mogelijk mechanisch moesten worden geregistreerd. Om een indruk te geven over de orde van grootte: indien 4 van de 8 patiënten op een beademingscentrum op de gangbare fysiologische variabelen gedurende 24 uur worden gecontroleerd, betekent dit registratie van 1200 metingen. De T.E.M.-printers werden voor dit doel van een aantal modificaties voorzien.

Intermenselijke contacten

Het inschakelen van de bewakingsapparatuur betekent een verandering in de contacten tussen patiënt en verplegende, patiënt en arts, verplegende en arts. Door vele gesprekken en herhaalde voorlichting werd getracht zoveel mogelijk helderheid in deze materie te brengen. Van nadelige invloed hierbij was het sterk wisselen van de groep leerling-verplegenden, waardoor een continuïteit van de informatie-overdracht niet gewaarborgd kon worden.

Bij het afsluiten van dit verslag kan gesteld worden dat er in de verslagperiode grote vorderingen gemaakt zijn op het gebied van de bewakingsapparatuur, dat echter op zeer vele onderdelen nog verder onderzoek noodzakelijk zal zijn.

Eén belangrijke conclusie kon uit dit onderzoek wel worden getrokken: het aanvankelijke standpunt, dat alle opgenomen patiënten gedurende de gehele opname 24 uur per dag bewaakt zouden moeten worden wat betreft de gangbare fysiologische variabelen, bleek in de praktijk een onhoudbaar standpunt te zijn. Het beleid is omgebogen in die zin dat momenteel uitsluitend patiënten op scherpe indicaties worden bewaakt, waarbij verschillende niveaus van intensiteit van bewaking worden onderscheiden. Een en ander bevindt zich echter nog in een experimenteel stadium. Uit het onderzoek is ook vast komen te staan, dat het van groot belang is dat in het geregelde overleg over de bewakingsapparatuur alle betrokken partijen hun inspraak moeten hebben. Ideaal lijkt het om een arts volledig te belasten met de verdere leiding van de ontwikkeling van de bewakingsapparatuur.

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN METABOLE ZUUR-BASE EVENWICHTS-
VERSTORINGEN OP DE GEVOELIGHEID VAN SPIERVERLAMMENDE STOFFEN
(project GO 662-6-08)

In 1967 werd aan Prof. Dr. J. P. Crul een subsidie beschikbaar gesteld voor de aanschaf van apparatuur nodig voor het verrichten van een onderzoek naar de invloed van metabole zuur-base evenwichtsverstoringen op de gevoeligheid van spierverslammende stoffen.

Het eindverslag over dit onderzoek is uitgebracht in de vorm van een artikel 'Acidosis and neuromuscular blockade', dat zal verschijnen in 'Acta anaesthesiologica Scandinavica'. Een samenvatting van dit verslag volgt hieronder.

Het effect van een acidose op de werking van spierverslammende stoffen werd *in vivo* bestudeerd op de tibialis van de kat en *in vitro* op het nervus phrenicus diafragma preparaat van de rat.

Tijdens een partiële verlamming met succinylcholine, decamethonium en pancuronium infusen werden zuren geïnfundeed waarvan een redelijke intracellulaire penetratie mocht worden verwacht. Gebruikt werden 5,5 di-methyl-2,4 oxazolidinedione (DMO) met pK 6,1 en ascorbinezuur (pK 4). Deze zuren veroorzaken binnen 20 minuten een metabole acidose, waarbij het proefdier in goede algemene conditie blijft.

Respiratoire acidose werd veroorzaakt door inhalatie van 10% CO₂ in O₂ gedurende 10 minuten. Twitch zowel als tetanische contracties werden bestudeerd.

In vitro experimenten werden noodzakelijk geacht om de secundaire effecten van een acidose *in vivo*, zoals veranderingen in circulatie- en catecholamine-spiegels, uit te sluiten. Bovendien kon *in vitro* ook een niet-intracellulair binnendringend zuur als HCl worden uitgetest. Bij blanco DMO en ascorbinezuur experimenten bleken de contracties van de tibialis te worden gedeprimeerd, indien de zuurgraad daalde onder de 7,0.

Tijdens de succinylcholine, decamethonium en pancuronium experimenten werd een daling van de zuurgraad onder 7,0 vermeden. Ook *in vitro* werd deze grens niet overschreden.

Een respiratoire acidose veroorzaakt een geringe depressie van de twitch contracties van de tibialis, ook indien een zuurgraad boven 7,0 gehandhaafd blijft. *In vitro* veroorzaakt een acidose een geringe depressie van de twitch contracties. Partiële succinylcholine en decamethonium verlammingen werden zowel *in vivo* als *in vitro* door een metabole en respiratoire acidose geantagoneerd. Het effect was hetzelfde voor de twitch en tetanische contracties en onafhankelijk van de pK-waarden van de toegediende zuren.

Een pancuronium verlamming werd door een respiratoire en metabole acidose gepotentieerd. Hetzelfde effect was waarneembaar voor de verschillende zuren bij de *in vivo* en de *in vitro* experimenten. De resultaten van de *in vitro* experimenten waren echter statistisch niet significant.

Als mogelijke oorzaak van bovengenoemde effecten worden veranderingen in de membraan potentiaal genoemd als gevolg van elektrolytverschuivingen intravertus extracellulair.

INVLOED VAN STEROÏDEN OP DE DRUK VAN DE NIET-ZWANGERE MENSEN-UTERUS (project GO 691-16)

INTRODUCTIE

Het onderzoek werd in de jaren 1970, 1971 en 1972 verricht in het St. Lucas Ziekenhuis te Amsterdam door Dr. T. K. A. B. Eskes met medewerking van Drs. M. Th. W. Siregar-Emck.

Aanleiding tot dit onderzoek was de waarneming, dat enkele registraties van de intra-uteriene druk, verricht bij vrouwen die hormonale contraceptiva gebruiken, een duidelijk afwijkend beeld gaven van registraties verkregen van vrouwen met een regelmatige ovulatoire cyclus (Bengtsson 1970, Eskes e.a. 1970).

De vraag rees:

- a. of dit veranderde beeld continu aanwezig zou zijn;
- b. of er een verschil zou bestaan tussen de verschillende contraceptiva;
- c. of het veranderde beeld voor iedere vrouw, die een bepaald contraceptivum gebruikte, hetzelfde zou zijn.

Voor een juiste beoordeling van de curven was zowel een kwantitatief onderzoek (Braaksma 1970) als een onderzoek naar patroonsherkenning noodzakelijk (Hein 1972).

METHODE EN MATERIAAL

De intra-uteriene drukmetingen werden gemaakt met een opentip sponscatheter (Hendricks 1964, Bengtsson 1968, Eskes 1968, Braaksma 1970). Deze vinylcatheter met een diameter van 0,7 mm (Becton, Dickinson Co, Rutherford NY no. NX 020), gevuld met een heparine-zoutoplossing, werd verbonden met een drukkamer (Elema EMT 490 A, Bell and Howell) en een eenkanalig schrijfsysteem (Siemens).

Medewerking aan dit onderzoek geschiedde op geheel vrijwillige basis. De contraceptiva, die gebruikt werden, waren:

- zgn. combinatiepil Lyndiol 2,5^R (0,075 mestranol en 2,5 lynestrenol);
Eugynon^R (0,05 mg ethinyloestradiol en 0,5 mg norgestrel);
Stederil^R (0,05 mg ethinyloestradiol en 0,5 mg norgestrel);
sequentiemethode Serial^R (16 tabl. 0,1 mg ethinyloestradiol;
5 tabl. 0,1 mg ethinyloestradiol en 1 mg megestrolacetaat;
7 tabl. lactose);
continue dosering Orgametril^R (5 mg lynestrenol);
depot-werking Depo-Provera^R (150 mg medroxyprogesteronacetaat i.m./3 mnd).

Als vergelijkingsmateriaal dienden intra-uteriene drukregistraties verkregen van vrouwen met bewezen ovulatoire cycli.

Van iedere proefpersoon werden met een week tussenruimte vier registraties

gemaakt. Vier segmenten van zeven minuten aaneensluitend werden per registratie berekend en beoordeeld. Met conventionele middelen (Braaksma 1970) werden berekend basale tonus (mm Hg), amplitudo (mm Hg), frequentie (aantal contracties per tien minuten) en het aantal Monte Video-eenheden (produkt van frequentie en amplitudo). Frequentiehistogrammen werden van de gemiddelde metingen van deze parameters gemaakt.

Patroonsherkenning (Hein 1972) werd na 'blind' maken en coderen van de segmenten verricht door twee van elkaar onafhankelijke onderzoekers.

RESULTATEN

Basale tonus

In de ovulatoire cycli steeg deze geleidelijk tot de ovulatoire periode en in de tweede helft van de cyclus daalde de tonus tot de menstruatie begon. Deze variatie ontbrak in de berekeningen van de zogenaamde pilcurven. Een zeer lage tonus als in de menstruele periode was in de Lyndiol- en Provera-curven continu aanwezig. Bij de Eugynon- en Orgametril-curven werd een matig verhoogde tonus gevonden. De basale tonus van de Serial-registraties kwam overeen met waarden uit de ovulatoire periode van de controle-cycli.

Amplitudo

De amplitudo was klein tijdens de ovulatoire periode en bereikte de hoogste waarde tijdens de menstruele periode van de ovulatoire cycli. Bij de 'Pil'-curven was de amplitudo in het algemeen laag, overeenkomend met de lage amplitudo rondom de ovulatie. De cyclische variatie ontbrak in deze curven geheel.

Frequentie

In de ovulatoire cycli was de frequentie het hoogst tijdens de ovulatoire periode en zeer laag in de menstruele periode. Vooral de Lyndiol- en de Provera-curven hadden een zeer lage frequentie in alle registraties. De Eugynon- en Orgametril-curven hadden een hogere frequentie, vergelijkbaar met de laat-ovulatoire premenstruele periode. De Serial-curven hadden voor een groot deel de hoge frequenties zoals bekend in de ovulatoire periode van de controle-cycli. In alle curven ontbrak de variatie in frequentie zoals in het verloop van een ovulatoire cyclus.

Monte Video-eenheden

De uterusactiviteit, gedefinieerd door het produkt van amplitudo en frequentie (Monte Video-eenheid) is in de ovulatoire cycli hoog in de eerste fase en rondom de ovulatie. Uit bovengenoemde bevindingen volgde dat het aantal Monte Video-eenheden van Lyndiol- en Provera-curven laag was, van Eugynon- en Orgametril-curven iets hoger, terwijl de Serial-curven het hoogste aantal Monte Video-eenheden bereikten. In vergelijking met de ovulatoire cycli was de uterusactiviteit laag.

Patroonsherkenning

Het was in het merendeel der curven (70%) mogelijk de vier segmenten van zeven minuten van een registratie weer samen te voegen. Niet mogelijk was het de dag van medicatie te herkennen of te differentiëren tussen Lyndiol- en Provera-curven.

De Serial-registraties waren goed te onderscheiden van de overige 'pil'-curven door de overeenkomst in patroon met de proliferatieve fase van de ovulatoire cyclus.

Het patroon van het merendeel van de 'pil'-curven werd herkend als het beeld behorende tot de tweede helft van de cyclus, continu aanwezig ongeacht de duur van het gebruik van een preparaat.

CONCLUSIE

Door het gebruik van orale of intramusculaire contraceptiva ontstaat een intra-uterien drukpatroon, dat de variaties van de verschillende fasen van de ovulatoire cycli mist.

De verschillende fasen van de ovulatoire cycli, die onderscheiden kunnen worden zijn: de eerste helft (oestrogene fase) van de cyclus, de peri-ovulatoire periode, de tweede helft van de cyclus (oestrogene en progestatieve werking) en de menstruele fase.

Tijdens het gebruik van contraceptiva ontstaat zowel kwalitatief als kwantitatief een tamelijk monotoon beeld. Dit beeld heeft voor de combinatiepreparaten en Depo-Provera de meeste overeenkomst met de tweede helft en met het menstruele patroon.

De sequentiecurven hebben een geheel ander patroon, overwegend lijkend op het patroon van de eerste helft van de ovulatoire cyclus. Daardoor is de uterus-activiteit van deze curven hoger dan van de andere groepen.

Individueel waren er ook verschillen bij alle soorten contraceptiva. Als er bijvoorbeeld een tamelijk hoge basale tonus aanwezig was, werd deze in alle registraties van de desbetreffende vrouw gevonden. Hetzelfde gold voor amplitudo en frequentie.

Kleine variaties blijven wel bestaan, gezien het feit, dat vier stukken van een registratie uit een totaal van tweehonderd segmenten voor het grootste deel van vijftig registraties bijeen gezocht konden worden.

ANTIGENEN IN SCHIMMELS EN HUN KLINISCHE BETEKENIS BIJ CARA (project GO 694-62)

INLEIDING

In de Afdeling Allergologie van de Interne Kliniek (Prof. Dr. N. G. M. Orie) van het Academisch Ziekenhuis te Groningen werd van 1970 tot en met 1972 bovenvermeld onderzoek uitgevoerd onder leiding van Dr. K. de Vries.

De aanleiding van het onderzoek berustte op de volgende gronden:

- Bij de evaluatie van de huidtesten met verschillende schimmel-allergeen-extracten viel op, dat uiteenlopende schimmelsoorten bij bepaalde patiënten steeds positieve reacties te zien gaven, waardoor de vraag naar voren kwam of niet één of meer gemeenschappelijke schimmelantigenen hiervoor verantwoordelijk gesteld moesten worden.
- De klinische bevindingen, dat na inhalatie-onderzoek met een schimmelextract (*Asp. fumigatus*) verschillende reactiepatronen optraden: vroege en/of late bronchusobstructieve reacties al of niet gepaard gaande met koorts en leukocytose.

TECHNISCH GEDEELTE

Een van de grote problemen was om een gestandaardiseerde antigeenoplossing te krijgen. De *Aspergillus fumigatus* werd hierbij in eerste instantie onderzocht. Bij het testen van de antigeensamenstelling blijkt deze af te hangen van de grootte van het inoculum, de voedingsbodem, de duur van de kweek en de zuurgraad van de voedingsbodem, welke tijdens het kweken van de schimmel veranderde. De techniek van bereiding van de antigeentestoplossingen werd gestandaardiseerd op bovengenoemde punten, zodat een maximaal aantal precipitatielijnen bij een referentieserum werd gevonden. Behalve de *Aspergillus fumigatus* werden antigeenoplossingen gemaakt van de *A. nidulans*, *A. repens*, *A. versicolor*, *Alternaria tennis*, *Cladosporium herbarum* en *Penicillium notatum*. Bij een aantal sera die precipitatie-reacties vertoonden tegen de schimmelantigeenoplossingen werden absorptieproeven verricht: de antisera werden geabsorbeerd door het *Asp. fumigatus* antigeen en daarna werd de precipitatie-reactie (Ouchterlon techniek) ten opzichte van de andere schimmelantigeenoplossingen verricht. Er konden tussen de verschillende aspergilli en de andere soorten zowel gemeenschappelijke als niet-gemeenschappelijke antigenen worden aangetoond. Er bestaan niet meer gemeenschappelijke antigenen binnen de *Aspergillus* groep dan tussen de *Aspergillus* groep en de rest.

Deze bevindingen van verschillende en gemeenschappelijke antigenen konden bevestigd worden door immuun elektroforetisch onderzoek. Het gelukte tot dusverre niet om door chromatografische scheiding de antigenen te isoleren.

KLINISCHE BEVINDINGEN

De bovengenoemde schimmelantigeenoplossingen werden getest in 420 sera, afkomstig van personen uit een steekproef van een bevolkingsonderzoek. De frequentie, waarbij twee of meer precipitatielijnen werden gevonden bedraagt omstreeks 20%. De antigeenoplossing van de *Cladosporium herbarum* vertoont relatief een hoge frequentie van precipitatielijnen (28%); de *Alternaria tennis* antigenen de laagste frequentie (11%).

Ten aanzien van de leeftijd bestaan er geen verschillen in frequentie. Het voorkomen van precipitatielijnen ten opzichte van de verschillende antigeenoplossingen is onderling sterk gecorreleerd: deze correlatie is binnen de *Aspergillus*-groep niet sterker dan tussen de andere geteste schimmelsoorten onderling.

Deze bevinding is wel in overeenstemming met het bovenbeschrevene over de absorptieproeven.

Er werden tevens 150 sera onderzocht van patiënten met CARA: hierbij werd een hogere frequentie gevonden (40-50%) met de testsera, terwijl het correlatiepatroon hetzelfde beeld vertoont als bij de steekproef uit het bevolkingsonderzoek.

Bij de klinische groep kon geen correlatie gevonden worden tussen de aanwezigheid van precipitatielijnen en laat optredende huidreacties (type III allergische reacties).

Er werd evenmin een relatie gevonden in deze steekproef tussen het voorkomen van precipitatielijnen tegen schimmelantigenen en het voorkomen van borstklachten als hoesten, sputum opgeven, kortademigheid en piepen op de borst.

Een eenvoudige betrekking tussen het voorkomen van precipitinen en bepaalde allergische reacties van longen en luchtwegen is niet aanwezig.

Het was mogelijk om bij een kleine groep patiënten (30) ten aanzien van het vraagstuk van de relatie tussen precipitinen en klinische reactie nader onderzoek te verrichten waarbij de patiënten gegroepeerd kunnen worden naar serologisch onderzoek, huidallergie-onderzoek (negatief, vroeg en/of laat reactie) en provocatie-onderzoek (negatief, vroeg en/of laat reactie). Met het gangbare reactiepatroon na huisstofallergeen-inhalatie werd een aantal afwijkingen gevonden; vroeg- en laat-bronchusobstructieve afwijkingen worden ook gevonden bij patiënten met negatief directe huidtesten; het maximum van de vroege respons treedt later op dan bij die met het huisstof; het cromoglicaat geeft een afwezige tot matige protectie van de vroeg-reactie.

Deze bevindingen suggereren, dat schimmelantilichamen wel een klinische betekenis kunnen hebben. De voorwaarden waaronder zij een rol spelen zijn onbekend; ook moet een ander mechanisme verondersteld worden dan de klassieke type I-allergische reactie.

Het meest opvallende resultaat van het onderzoek is het hoge percentage personen met precipitinen tegen schimmelantigenen in de bevolking, welke onder (nog onbekende) omstandigheden tot klinisch allergische verschijnselen aanleiding kunnen geven, waarschijnlijk bij hen, die tot de CARA-groep behoren. Een bijkomend belangwekkend verschijnsel is, dat de direct bronchusobstructieve reacties waarschijnlijk ook via een ander mechanisme dan de type I-allergische reactie tot stand kunnen komen.

BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE DARMFLOORA (project GO 701-63)

Voor het verrichten van een bacteriologisch onderzoek van de darmflora werd aan Prof. Dr. K. C. Winkler in 1971 en 1972 subsidie verleend. Het onderzoek was gericht op kwantitatieve bepaling van de belangrijkste bacteriegroepen in faeces bij zieke kinderen, vooral bij colitis ulcerosa, en bij een groep controlekinderen.

Over het onderzoek is uitvoerig gerapporteerd in het in mei verschenen proefschrift van mevrouw J. A. A. van der Wiel-Korstanje, getiteld 'Bifidobacteriën en enterococci in de darmflora van de mens'.

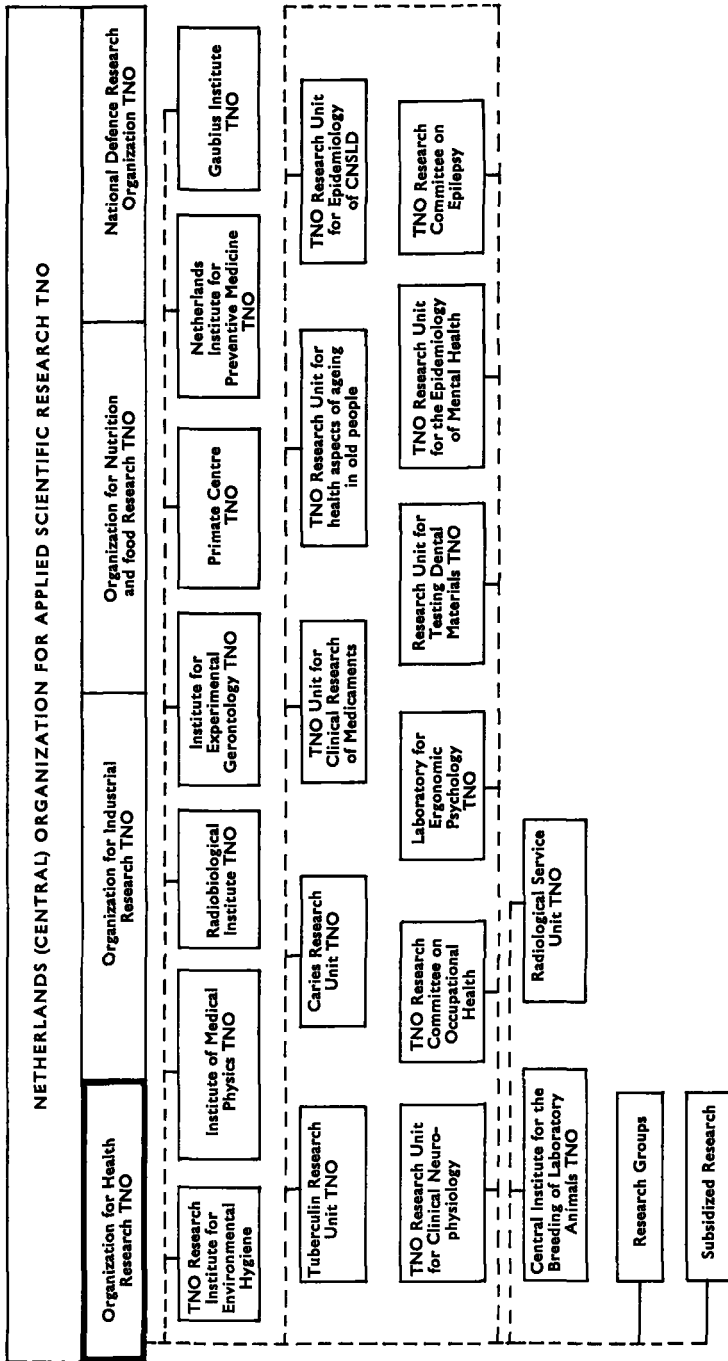
Een korte samenvatting van het onderzoek volgt hieronder.

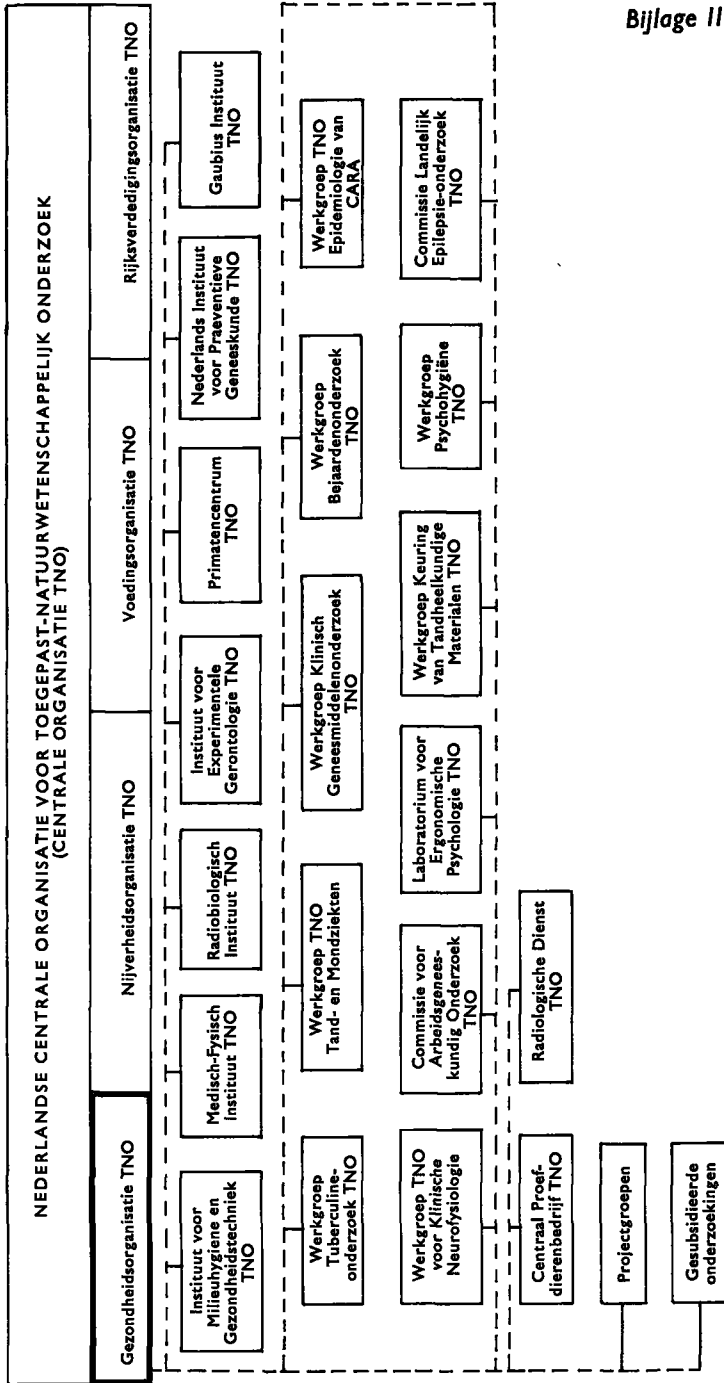
Bij colitis ulcerosa is een aantal enterococci per gram faeces regelmatig verhoogd (10^7 - 10^9) ten opzichte van een controlegroep (10^5 - 10^7). Ook het aantal soorten is toegenomen. Bij patiënten komt vooral *Streptococcus mobilis* voor. Vele streptococci kunnen mucine en hyaluronzuur tot melkzuur afbreken, wat het hoge melkzuurgehalte bij colitis ulcerosa verklaart. Alleen de van patiënten afkomstige stammen zijn tot hyaluronzuur-afbraak in staat.

Met behulp van een nieuwe voedingsbodem werd het mogelijk de anaerobe faecesflora op eenvoudige wijze kwantitatief te tellen en te differentiëren ten aanzien van Bifidobacteriën en de Bacteroides groep. Bij gezonden is de darmflora vrij constant. Bij colitis ulcerosa bestaat een floraverschuiving (dysbiose). De verhouding Bacteroides/Bifidobacterium is veel groter dan één. De enterococci zijn sterk verhoogd. De graad van dysbiose kan in een darmfloradeviatiegraad (DDG) tot uitdrukking worden gebracht. Deze schommelt bij gezonden van rond $0 \pm 1,26$ en ligt bij colitis ulcerosa meestal tussen + 3 en + 5.

Ook bij andere chronische darmziekten werd een afwijkende DDG gevonden, waarbij de aard van de floraverschuiving dikwijls karakteristiek is voor het ziektebeeld.

Het geslacht Bifidobacteriën blijkt onder bepaalde omstandigheden cytochrom te vormen. Vele stammen zijn tot nitraatreductie in staat. Sommige stammen kunnen (na aanvankelijke anaerobe groei) aerob doorgroeien en zuurstof als waterstofacceptor gebruiken.





Bijlage II

Bijlage III

BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Samenstelling per 1 maart 1974

GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

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

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

Telefoon: 070-814481.

BESTUUR

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

Prof. Dr. N. Speijer	Senaat Rijksuniversiteit te Leiden	1-1-1975
J. Stork	Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der 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. Ir. 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
Prof. Dr. E. M. Cohen	27-9-1979

Dagelijks bestuur:

Prof. Dr. E. M. Cohen, voorzitter (vanaf 1-2-1974)
Dr. M. A. Bleiker, ondervoorzitter
Dr. R. E. Ballieux
Dr. P. S. Blom
Drs. W. B. Gerritsen (plv. Ir. W. C. Reij)
Dr. E. Haas (plv. Drs. F. L. Hes)
Dr. J. Meijer
Prof. Dr. N. Speijer

Secretaris: Mw. M. W. H. Slag

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

Penningmeester: Drs. F. H. J. Essenstam

Bijlage IV

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

Samenstelling per 1 maart 1974

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN 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. 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

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. Knoop
Prof. Dr. O. Mühlbock
Prof. Dr. J. Th. R. Schreuder
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

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

RAAD VAN BEHEER

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

Mr. J. Kramer
Drs. W. B. J. M. van der Meeren
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

COMMISSIE VAN TOEZICHT EN ADVIES

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

Mw. Dr. H. C. Hallo
Dr. J. Meijer
S. Schrotten
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. O. Eggink
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
R. Drion
Dr. M. J. Hartgerink
H. Hoolboom
Ir. P. B. Meijer

Ir. M. H. Steenbergen
W. F. K. Verhoeff
Prof. Dr. R. L. Zielhuis
H. Zuidema
Mw. M. W. H. Slag, secretaris
G. Ragay, adj.-secretaris

CURATORIUM INZAKE ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

Dr. Ir. J. R. de Jong, voorzitter
J. Bosman
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

Dr. M. A. J. Romme, voorzitter
Dr. E. Dekker
Dr. T. Fris

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

COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Dr. K. F. Kerrebijn, voorzitter
Dr. R. Bambang Oetomo
Dr. J. H. Bruens
Prof. Dr. A. P. Cassee
Dr. J. van Manen

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

CONTACTGROEP TNO INZAKE ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN DIABETES MELLITUS

Prof. Dr. H. Doorenbos, voorzitter	Dr. A. van 't Laar
Prof. Dr. P. R. Bouman	Dr. J. D. Mulder
Dr. F. Gerritzen	Dr. W. D. Reitsma
Dr. F. M. Gerritzen	Dr. P. M. J. Schweitzer
Prof. Dr. J. J. Groen	Mw. Dr. J. Terpstra
Dr. A. J. Houtsmuller	Dr. J. L. Touber
Dr. H. A. M. Hulsmans	Dr. J. J. Witte
Mw. Dr. E. H. W. van Kammen-Wijnmalen	Dr. R. J. van Zonneveld
Dr. H. M. J. Krans	Mw. M. W. H. Slag, secretaris

BEGELEIDINGSCOMMISSIE ASBESTEXPOSITIE TNO

Dr. J. Stumphius, voorzitter	J. Miedema
Dr. K. Biersteker	Dr. H. T. Planteydt
Dr. J. Jongh	Prof. Dr. J. Swierenga
Ir. A. R. Kolff van Oosterwijk	Dr. A. Wink
Prof. Dr. J. P. Kuiper	Prof. Dr. R. L. Zielhuis
Dr. R. van der Lende	Mw. M. W. H. Slag, secretaris

BEGELEIDINGSCOMMISSIE TNO MEDISCHE MYCOLOGIE

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

CONTACTCOMMISSIE GO-TNO / FUNGO

Dr. M. A. Bleiker, voorzitter	Drs. H. G. van Brummen
Dr. P. S. Blom	Prof. Dr. C. Haanen
Dr. J. Meijer	Prof. Dr. J. J. van Rood
Mw. M. W. H. Slag	Prof. Dr. D. de Wied

CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

RAAD VAN TOEZICHT EN ADVIES

Dr. J. W. R. Everse, voorzitter	Prof. Dr. J. Oort
Prof. Dr. W. K. Hirschfeld	Prof. Dr. P. Verburg
Drs. B. C. Kruyt	Prof. Dr. F. Wensinck
Prof. Dr. C. van der Meer	Mw. M. W. H. Slag, secretaris

Bijlage V

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

Taakomschrijving en adressen

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

I

- Taak:** Het uitvoeren van onderzoek en het geven van voorlichting met betrekking tot:
- 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.

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 radio-actieve 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.
- Telex:** 32785 repgo nl.
- Telegramadres:** REPGO RIJSWIJKZH.

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 ouders domverschijnselen 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:** REPGO RIJSWIJKZH.

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 Z.H.
Telefoon: 015-140930.
Telex: 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: Dr. M. J. Hartgerink (vanaf 1-5-1973).
Onderdirecteur: Dr. R. van der Vlist.
Adres: Wassenaarseweg 56, Postbus 124, Leiden.
Telefoon: 01710-50940/50946.

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, toestel 38.

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:** 01751-79441.

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 (CLEO)

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 proefdiergebruik, 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 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 verlenen van diensten en geven van voorlichting terzake van stralingsbescherming.
 - Het ter beschikking stellen van middelen voor persoonlijke stralingscontrole; het verrichten van onderzoek en ontwikkeling op het gebied van de personendosimetrie.
 - Periodieke controle van inrichtingen voor stralingstherapie.
 - Het meten van radio-activiteit in het lichaam door middel van whole-body counting voor klinische doeleinden en stralingsbescherming.
 - Onderzoek en ontwikkeling van methoden en instrumenten op het gebied van de medische diagnostiek met radio-isotopen.

**Dosimetrie-
dienst en Whole
body counter:** Drs. H. W. Julius.

**Medisch
spuurwerk:** Dr. L. H. M. van Stekelenburg.

Adres: Utrechtseweg 310, Arnhem.

Telefoon: 085-457057.

LIJST VAN PUBLIKATIES

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

- Beukering, F. C. van, P. Boekesteyn und R. D. Crommelin: Die Ausbreitung von Luftverunreinigungen in einer Werkhalle durch Konvektionsströmungen.
Staub-Reinh. Luft **33** (1973) 192-196.
Publikatie no. 441.
- Blokszijl, P. J.: Kankerverwekkende stoffen in de buitenlucht.
Natuur en Techniek **41** (1973) 151-161.
Publikatie no. 450.
- Bossers, P. A.: Die Lüftung in Operationsräumen.
In: Reinraumtechnik I, Berichte des Intern. Symp. Reinraumtechnik, Zürich, 18-20 Okt. 1972; S. 13-16.
Publikatie no. 445.
- Bossers, P. A.: Ventilatie van operatiekamers.
Voordr. t.g.v.h. Jubileumcongres Nederl. Anaesthesisten Ver. 26 jan. 1973, Rotterdam.
Publikatie no. 452.
- Bossers, P. A.: Toepassing van een steekproef als meetprocedure voor de keuring van een klimaatinstallatie. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: Onderzoek Klimaatinstallaties (1973) 37-46.
Publikatie no. 475*.
- Bossers, P. A., R. D. Crommelin and E. van Gunst: Ventilation of operating theatres.
In: Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. in Enschede (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 591-594. Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 453.
- Bouwman, H. B.: Luchtstromingen door een open deur. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: Onderzoek Klimaatinstallaties (1973) 75-82.
Publikatie no. 478.*
- Brasser, L. J.: Luchtverontreiniging, een globaal overzicht van het studiegebied.
De Gieterij **7** (1973) 19-23.
Waterstaat in de provincies **4** (1973) 1-9.
De Constructeur **12** (1973) 3-5 (Beknopt).
Publikatie no. 471.

- Eijk, J. van den: Geluidhinder in woningen – moet dat nou?
TNO-Project 1 (1973) 394-397.
Bouw 28 (1973) 1513-1514.
Publikatie no. 465.
- Gids, W. F. de: Kan een enquête bijdragen tot het verbeteren van het klimaat in een geklimatiseerd kantoorgebouw? Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: Onderzoek Klimaatinstallaties (1973) 47-56.
Publikatie no. 476.*
- Guicherit, R.: Photochemical smog formation in The Netherlands.
Proc. 3rd Intern. Clean Air Congress, Düsseldorf, 8-12 Okt. 1973, p. C 98-101.
Publikatie no. 459.
- Guicherit, R.: Het optreden van fotochemische smogvorming in Nederland.
Extern 2 (1973) 617-626.
Publikatie no. 464.
- Gunst, E. van: Airconditioning geeft gebouwen een ademhalingsstelsel.
Succes 45 (1973) 28-29; 61.
Publikatie no. 454.
- Gunst, E. van: Inleiding. Technische procedures bij het tot stand komen van klimaatinstallaties. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: Onderzoek Klimaatinstallaties (1973) 7-13.
Publikatie no. 472.*
- Ham, Ph. J.: Onderzoek naar de werking van een temperatuurregelsysteem bij toepassing van luchtbehandelingsinstallaties gecombineerd met radiatorenverwarming. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: Onderzoek Klimaatinstallaties (1973) 57-73.
Publikatie no. 477.*
- Jeltes, R.: Meting van olieverontreiniging in het milieu.
Voordracht voor de Oriëntatiedagen Milieumeting VIA-TNO, okt. 1973, Delft.
Publikatie no. 469.
- Jeltes, R. und E. Burghardt: Automatische gaschromatographische Messung von C₁-C₈-Kohlenwasserstoffen in Luft.
Voordracht op de Referate-Sitzung 'Anwendung gaschromatographischer Methoden zur Erfassung gasförmiger Schadstoffe', VDI-Haus, Düsseldorf, 6 Febr. 1973, S. 71-93.
Publikatie no. 416D.
- Jeltes, R., E. Burghardt, R. S. Deelder, R. J. de Kock, J. G. Koen and P. H. Tommassen: Automatic gas-chromatographic determination of light hydrocarbons and sulphur compounds in air.
Proc. 3rd Intern. Clean Air Congress, Düsseldorf, 8-12 Okt. 1973, p. C42-44.
Publikatie no. 470.
- Jeltes, R. en W. A. M. den Tonkelaar: Chemische analyse van olie en industriële chemicaliën in het milieu.
Gemeentewerken 2 (1973) 11-14.
Publikatie no. 447.

- Kroes, T. J.: Onderzoek ten behoeve van het ontwerp van de inblaascondities voor inductie-units voor een gebouw uitgevoerd met cassette-plafonds. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: *Onderzoek Klimaatinstallaties (1973)* 27-36.
Publikatie no. 474.*
- Meyer, P. B.: Staubmessungen in der holländischen Eisengießerei-industrie.
Staub-Reinh. Luft **33** (1973) 76-79.
Publikatie no. 443.
- Meyer, P. B. en W. E. de Koning-Pierens: Asbest in de biosfeer.
Natuur en Techniek **41** (1973) 290-296.
Publikatie no. 458.
- Pasveer, A.: The oxidation ditch: principle, results and applications.
Proc. Symp. Low cost waste treatment, CIPHERI, Nagpur (India) 27-29 Oct. 1969; p. 165-171.
Publikatie no. 460.
- Pasveer, A.: Problems in operation of oxidation ditches.
Proc. Symp. Low cost waste treatment, CIPHERI, Nagpur (India) 27-29 Oct. 1969; p. 205-211.
Publikatie no. 461.
- Pasveer, A.: Tertiary treatment with oxidation ditches.
Proc. Symp. Low cost waste treatment, CIPHERI, Nagpur (India) 27-29 Oct. 1969; p. 219-223.
Publikatie no. 462.
- Pasveer, A.: DOC/BOD relationships for sewage and industrial wastes.
Proc. Symp. Low cost waste treatment, CIPHERI, Nagpur (India) 27-29 Oct. 1969; p. 325-332.
Publikatie no. 463.
- Scholte Ubing, D. W.: Milieubeheer en de verwerking van afvalstoffen in de aardkorst: enkele uitgangspunten en begrippen.
H₂O **6** (1973) 146-147.
Publikatie no. 456.
- Soeleman, R. S.: Een praktische methode om het temperatuurgedrag in gebouwen te voorspellen. Voordracht voor de Nederl. Techn. Ver. v. Verwarming en Luchtbehandeling (TVVL) op 30 okt. 1973 te Delft.
In: *Onderzoek Klimaatinstallaties (1973)* 15-25.
Publikatie no. 473.*
- Waaij, D. van der and J. F. van der Wal: 'Laminar' airflow ventilation: crossflow or downflow?
In: Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. in Enschede (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 584-587.
Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 453a.

MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Andreas, A. en J. Boter: Enige aspecten betreffende de beveiliging van de ziekenhuispatiënt tegen elektrische ongevallen.
Geneesk. Gids 4 (1973) 247-251.
- Ascoop, C. A., A. V. G. Brusckke and C. A. Distelbrink: The exercise ECG and VCG in relation to the findings from coronary angiography.
Proc. 12th Intern. Colloq. Vectorcardiographicum (1972). Presses Acad. Europ., Bruxelles (1973).
- Ascoop, C. A., C. A. Distelbrink en A. V. J. Mattart: De waarde van elektro- en vectorcardiografie tijdens inspanning voor de diagnose van ischemische hartziekten.
Ned. T. Geneesk. 117 (1973) 146-151.
- Bekkering, D. H.: Invited paper. The history of biomedical education in the Netherlands.
Med. & Biol. Eng. 10 (1972) 579-583.
- Bemmel, J. H. van: Kwantitatieve analyse van medische gegevens. Voordracht Symp. Geneeskunde en Technologie te Utrecht, 7 dec. 1973.
Bijlage bij TNO-Project 1 (dec. 1973) 15-23.
- Bemmel, J. H. van, J. S. Duisterhout, G. van Herpen and L. G. Bierwolf: Push button VCG/ECG processing system.
In: Computer application on ECG and VCG analysis, p. 112-130. (Eds.: Chr. Zywiets and B. Schneider) N.H. Publ. Comp. (1973).
- Bemmel, J. H. van, J. de Haan, L. A. M. Stolte, B. Versteeg, A. F. L. Veth and H. van der Weide: Computer-assisted perinatal intensive care.
Perinatal Medicine 3rd Europ. Congr. of Perinatal Medicine, Lausanne, April 1972, p. 229-232. Publ.: Hans Huber, Bern, Stuttgart, Vienna.
- Bemmel, J. H. van and S. J. Hengeveld: Clustering algorithm for QRS and ST-T waveform typing.
Comp. Biomed. Res. 6 (1973) 442-456.
- Bemmel, J. H. van and S. J. Hengeveld: Clustering of ECG waveforms. Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 371.
- Bemmel, J. H. van, C. A. Swenne and S. J. Hengeveld: Beat-to-beat and statistical classification of ECG complexes.
Proc. Symp. and Colloq. on the electrical field of the heart, Brussels, June 1973, p. 597-602.
- Bemmel, J. H. van, J. L. Talmon, J. S. Duisterhout and S. J. Hengeveld: Template waveform recognition applied to ECG/VCG analysis.
Comp. Biomed. Res. 6 (1973) 430-441.
- Beneken, J. E. W.: Simulatie van systemen. 1. Simulatie van de bloedsomloop en enige toepassingen.
De Ingenieur 85 (1973) 260-262.
- Boter, J., B. van Eijnsbergen, G. J. van Keulen, M. Y. Snoeck-de Waard en W. Sterken: Een vergelijkend onderzoek van elektrocardiogrammen.
Ned. T. Geneesk. 117 (1973) 887-895.

- Boter, J., B. van Eijnsbergen, G. J. van Keulen, M. Y. Snoeck-de Waard en W. Sterken: MFI-test éénkanaals electro-cardiografen.
Uitg.: Nationaal Ziekenhuisinstituut, Utrecht, NZI-publ. 73.33 (april 1973).
- Boter, J., B. van Eijnsbergen en J. I. Hollander: MFI-test hartbewakingsystemen.
Uitg.: Nationaal Ziekenhuisinstituut, Utrecht. NZI-publ. 73.42 (nov. 1973).
- Clark, P. (m.m.v. R. Soerjanto en D. W. Wijkmans): Dutch develop 2-function myoelectric hand.
Med. Tribune Apr. 11 (1973) 3.
- Clerens, P. J. A., J. Th. Ch. Vonk, G. M. A. van der Hoeven and J. E. W. Beneken: Systolic time intervals at rest and during exercises. A measure of cardiac function.
Neth. J. Med. 16 (1973) 79-84.
- Dieren, A. van en D. W. Wijkmans: Vacuum vormfixatie op de operatietafel.
Biotechn. 12 (1973) 117-119.
- Distelbrink, C. A., J. H. van Bommel, H. J. Ritsema van Eck and C. A. Ascoop: Linear transformation of a set of low-noise leads towards the Frank VCG. Validities of dipole approximations.
Proc. Symp. and Colloq. on the electrical field of the heart, Brussels, June 1973, p. 108-115.
- Donders, J. J. H., J. C. Zuidervaart, J. P. Robijn and J. E. W. Beneken: Estimation of heart function parameters by hybrid optimization techniques.
Proc. 3rd IFAC Symp. on Identification and system parameter estimation, The Hague/Delft, 12-15 June 1973 (Ed.: P. Eykhoff) N.H. Publ. Comp., Amsterdam (1973).
- Douma, J. H.: A model for the airway resistance during growth.
Bull. Physio-pathol. Resp. 9 (1973) 1236-1237.
- Douma, J. H., C. Jacquemin, P. L. Kamburoff, R. Peslin and B. F. Visser: Quantities and units in respiratory mechanics.
Bull. Physio-pathol. Resp. 9 (1973) 1242.
- Duisterhout, J. S., J. H. van Bommel and S. J. Hengeveld: Adaptive method for wave-form recognition of VCG's by use of amplitude-time windows.
Proc. Symp. and Colloq. on the electrical field of the heart, Brussels, June 1973, p. 124-130.
- Duisterhout, J. S., J. H. van Bommel and J. L. Talmon: Event detection in biological signals.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 93.
- Eijnsbergen, B. van: Trends in de ziekenhuisinstrumentatie en de consequenties daarvan. Voordracht Symp. Geneeskunde en Technologie te Utrecht, 7 dec. 1973.
Bijlage bij TNO-Project 1 (dec. 1973) 7-14.
- Eijnsbergen, B. van: Trends in de ziekenhuisinstrumentatie en de consequenties daarvan.
Techn. Gids 42 (1973) 1242-1249.
- Eijnsbergen, B. van en J. Boter: Veiligheid en betrouwbaarheid van elektromedische apparatuur.
Verslag Jubileum Congres Ned. Anesth. Ver., 26 jan. 1973, Rotterdam, p. 34-40.
- Eijnsbergen, B. van, E. H. L. Engelhardt and J. Boter: Comparative testing of defibrillators.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 162.

- Freund, H. J., J. C. Somer, K. H. Kendel and K. Voigt: Electronic sector scanning in the diagnosis of cerebrovascular disease and space-occupying processes.
Neurology **23** (1973) 1147-1159.
- Germans, F. H., M. W. Koster, D. W. Wijkmans and N. van der Mey: A technique for making impressions.
Proc. 1st Intern. Congr. Prosthetics techniques and functional rehabilitation, Vienna, 19-24 March, 1973, No. IV-100.
- Haan, J. de, J. H. van Bommel, L. A. M. Stolte, A. F. L. Veth, J. Janssens and T. K. A. B. Eskes: Trend detection in the fetal condition.
Int. J. Gynecol. & Obstetrics **10** (1972) 202-206.
- Haaijman, W. P., W. Storm van Leeuwen en C. W. M. van Veelen: Behandeling van een patiënte met een ernstig dwangsyndroom met behulp van multifocale coagulatie in de witte stof van de frontale en cingulaire hersenschors.
Ned. T. Geneesk. **117** (1973) 1264-1270.
- Hermans, M., C. A. Swenne and J. H. van Bommel: Reliability of QRS detection.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 190.
- Hoeven, G. M. A. van der, J. E. W. Beneken and P. J. A. Clerens: A new atraumatic technique of recording systolic time intervals at rest and during exercises.
Neth. J. Med. **16** (1973) 70-78.
- Hoeven, G. M. A. van der, C. de Monchy and J. E. W. Beneken: Studies on innocent praecordial vibratory murmurs in children. I: Systolic time intervals and pulse wave transmission times in normal children.
Brit. Heart J. **35** (1973) 669-678.
- Hoopen, M. ten: Some properties of second order correlation functions in relation to biological rhythm research.
In: Identification and system parameter estimation, part 2, p. 599-606. (Ed.: P. Eykhoff)
Proc. 3rd IFAC Symp., The Hague/Delft.
- Hoopen, M. ten and H. A. Reuver: Aspects of average response computation by aperiodic stimulation.
Med. & Biol. Eng. **10** (1972) 621-630.
- Kamphuisen, H. A. C. and J. C. Somer: Presentation of some results achieved with the electronic sector scanning method: Electroscan.
Revue de Médecin de Tours **7** (1973) 427-436.
- Kamphuisen, H. A. C., J. C. Somer and W. A. Oosterbaan: Two-dimensional echo-encephalography with electronic sector scanning.
J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat. **35** (1972) 912-918.
- Kooij, W. J., J. C. Somer and W. A. Oosterbaan: Investigation of the properties of piezoelectric transducers used in ultrasonic visualization systems.
MFI-rapport (1973) no. 2.4.12/1.
- Lopes da Silva, F. H., T. H. M. T. van Lierop, C. F. Schrijer and W. Storm van Leeuwen: Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **35** (1973) 627-639.

- Lopes da Silva, F. H., T. H. M. T. van Lierop, C. F. Schrijer and W. Storm van Leeuwen: Essential differences between alpha rhythms and barbiturate spindles: spectra and thalamocortical coherences.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **35** (1973) 641-645.
- May, J. F., C. A. Distelbrink, L. G. Bierwolf and J. H. van Bommel: Automated processing of VCG's and ECG's in an epidemiological examination.
Proc. 12th Intern. Colloq. Vectorcardiographicum (1972). Presses Acad. Europ., Bruxelles (1973).
- Milsum, J. H., R. E. Kearney and H. H. Kwee: Interactive use of laboratory computer for biomechanical studies.
Medicine and Sport **8**: Biomechanics III (1973) 84-103.
- Monchy, C. de, G. M. A. van der Hoeven and J. E. W. Beneken: Studies on innocent praecordial vibratory murmurs in children. II: Systolic time intervals and pulse wave transmission times in children with an innocent praecordial vibratory murmur. III: Follow-up study of children with an innocent praecordial vibratory murmur.
Brit. Heart J. **35** (1973) 679-684; 685-690.
- Naeff, M.: Vorläufige Mitteilung über eine neue Prüfungsmethode mittels Druckmessungen am Eingange eines Oberschenkelköchers.
Proc. 1st Intern. Congr. Prosthetics techniques and functional rehabilitation, Vienna, 19-24 March 1973, No. IV-108.
- Nimwegen, Ch. van, B. van Eijnsbergen, J. Boter and J. W. M. A. Mullink: A simple device for indirect measurement of blood pressure in mice.
Laboratory Animals **7** (1973) 73-84.
- Oosterbaan, W. A., P. Doornbos, H. Kapp and H. J. Freund: Twodimensional images obtained by ultrasonic beams insonating interfaces obliquely or traversing the skull at an angle. Abstr. of papers no. 83 2nd World Congr. on Ultrasonics in Medicine, Rotterdam, 4-8 June 1973.
Excerpta Med. Intern. Congr. Series no. 277-83 (1973).
- Rotterdam, A. van: A discrete formalism for the computation of extracellular potentials.
Kybernetik **12** (1973) 223-228.
- Seagrave, R. C., A. Zwart and J. E. W. Beneken: Control of cerebral bloodflow during halothane anesthesia.
Proc. 66th Conf. Amer. Inst. of Chem. Eng., Philadelphia Pa. (60c) (1973).
- Seagrave, R. C., A. Zwart, J. E. W. Beneken and J. F. Crul: Optimization of combined infusion inhalation ether anesthesia.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug., 1973, p. 337.
- Soerjanto, R.: New standards in upper-extremity amputations.
Proc. 1st Intern. Congr. Prosthetics techniques and functional rehabilitation, Vienna, 19-24 March 1973, No. I-40a.
- Soerjanto, R.: Adaptaties voor gehandicapten in Noord-Amerika.
MFI-rapport (1973) no. 5.1.14/2.
- Somer, J. C.: New processing techniques for instantaneous cross-sectional echo-pictures and for improving angular resolution by smaller beams.
SIDUO IV, Paris, May 1971. Diagnostica Ultrasonica in Ophthalmologia, Paris (1973). (Eds.: M. Massin and J. Poujol).

- Somer, J. C.: Electronic sector scanning in cerebral diagnosis principle and technical development. Abstr. of papers no. 17 2nd World Congr. on Ultrasonics in Medicine, Rotterdam, 4-8 June 1973.
Excerpta Med. Intern. Congr. Series no. 277-17 (1973).
- Storm van Leeuwen, W.: Intra-cerebral interventions in patients with behavioural disorders. Psychiat. Neurol. Neurochir. **76** (1973) 345-351.
- Storm van Leeuwen, W.: Provocatieve diagnostiek. Voordr. Symp. Geneeskunde en Technologie te Utrecht, 7 dec. 1973.
Bijlage bij TNO-Project 1 (dec. 1973) 3-6.
- Storm van Leeuwen, W.: Opening remarks. Part II Physiological mechanisms of the CNV. Section 1: Origins.
In: Eventrelated slow potentiation of the brain (Eds.: W. C. McCallum and J. R. Knott). Suppl. 33 Electroenceph. clin. Neurophysiol. (1973) 51.
- Storm van Leeuwen, W. and A. Kamp: Occurrence of beta bursts in frontal cortex during CNV paradigm.
In: Eventrelated slow potential of the brain (Eds.: W. C. McCallum and J. R. Knott). Suppl. 33 Electroenceph. clin. Neurophysiol. (1973) 95-97.
- Swenne, C. A., J. H. van Bommel, S. J. Hengeveld and M. Hermans: Pattern recognition for ECG-monitoring. An interactive method for the classification of ventricular complexes. Comput. Biomed. Res. **5** (1973) 150-160.
- Swenne, C. A., J. H. van Bommel and L. Relik van Wely: Adaptation of parameters for interaction coronary care.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 37.
- Talmon, J. L. and J. H. van Bommel: The estimation of the 'state' of the heart by means of electrical surface information.
Proc. 3rd IFAC Symp. on Identification and system parameter estimation, The Hague/Delft, 12-15 June 1973 (Ed.: P. Eykhoff) p. 243-246. N.H. Publ. Comp., Amsterdam (1973).
- Talmon, J. L., J. H. van Bommel, J. S. Duisterhout and S. J. Hengeveld: Error analysis of automated ECG/VCG processing.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 188.
- Veth, A. F. L., J. H. van Bommel, B. Versteeg and H. van der Weide: A system for perinatal trend detection.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 71.
- Wesseling, K. H., H. Weber and B. de Wit: Estimated five component viscoelastic model parameters for human arterial walls.
J. Biomechanics **6** (1973) 13-24.
- Wesseling, K. H., H. Weber and B. de Wit: Technical note: Variable heartrate electronic simulator for some hemodynamic signals.
Med. & Biol. Eng. **11** (1973) 214-216.
- Wesseling, K. H., B. de Wit and J. E. W. Beneken: Arterial haemodynamic parameters derived from noninvasively recorded pulsewaves, using parameter estimation.
Med. & Biol. Eng. **11** (1973) 724-731.
- Wijkmans, D. W.: Een myo-elektrisch bestuurd kunsthand met twee functies.
Mikroniek: Tentoonstellingsgids Ned. Ver. Exp. Instrumentbouwers t.g.v. 25 jaar MFI (febr. 1973) p. 9-11.

- Zetterberg, L. H.: Stochastic activity in a population of neurons. A system analysis approach. MFI-rapport no. 2.3.153/1 (1973).
- Zwart, A., F. H. Lopes da Silva, A. van Dieren en C. F. M. Schrijer: Korrelatie van een gekwantificeerde EEG variabele en halothaan concentratie in de hersenen tijdens stapvormige veranderingen in inspiratoire halothaan concentratie.
Voordr. 14e Fed. verg. van de Medisch-Biologische Vereniging en van Verenigingen ter bev. van het Klinisch Wetenschappelijk Onderzoek, Groningen (1973) p. 462.
- Zwart, A., F. H. Lopes da Silva, W. W. Nichols and N. Ty Smith: Halothane anesthesia and its C.V. effects.
In: Regulation and control in physiological systems. Proc. IFAC Symp., Rochester N.Y., Aug. 22-24, 1973 (Eds.: A. S. Iberall and A. C. Gruyton) p. 74-76.
- Zwart, A. and G. Oostveen: Calibration unit for halothane analysers.
Med. & Biol. Eng. 11 (1973) 789-791.
- Zwart, A. and R. C. Seagrave: Oscillations in cerebral blood concentrations during flow measurements and halothane anesthesia.
Digest 10th Intern. Conf. on Med. & Biol. Eng., Dresden, 13-17 Aug. 1973, p. 40.
- Zwart, A. and R. C. Seagrave: Noninvasive determination of pulmonary bloodflow by a frequency response technique.
Proc. 26th ACEMB Minneapolis (Minn.) 1973.

REPGO-INSTITUTEN

(Radiobiologisch Instituut TNO, Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO, Primaten-centrum TNO)

- Balner, H.: Tumor progression under ALS; some recent results.
Behring Inst. Mitt. no. 51 (1972) 196-206.
Publikatie no. 674.
- Balner, H.: Proposal for a collaborative study to compare the effect of antihuman lymphocyte sera on skin allograft survival in humans and subhuman primates. Proc. ALG Therapy and Standardization Workshop, Bad-Soden, 23-25 April 1972.
Behring Inst. Mitt. no. 51 (Sept. 1972) 154-156.
Publikatie no. 722.
- Balner, H.: Current knowledge of the histocompatibility complex of rhesus monkeys. A brief review.
Transpl. Rev. 15 (1973) 50-61.
Publikatie no. 832.
- Balner, H., J. D'Amato, E. K. Toth, H. Dersjant and W. van Vreeswijk: Major histocompatibility system of rhesus monkeys, RhL-A. Relations between RhL-A and the locus determining reactivity in mixed lymphocyte cultures.
In: Medical Primatology, 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Med. and Surg. in Primates, Lyon 1972. Part II, p. 78-91 (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 762.

- Balner, H., J. D'Amaro, E. K. Toth, H. Dersjant and W. van Vreeswijk: The histocompatibility complex of rhesus monkeys. Relation between RhL-A and the main locus controlling reactivity in mixed lymphocyte cultures.
Transpl. Proc. **5** (1973) 323-329.
Publikatie no. 779.
- Balner, H., H. Dersjant, W. van Vreeswijk, E. K. Toth, J. D'Amaro, A. van Leeuwen and J. J. van Rood: The leukocyte antigens of rhesus monkeys and chimpanzees. Current state and results of the first primate histocompatibility workshop.
In: *Histocompatibility Testing 1972* (Eds.: J. Dausset and J. Colombarie) p. 39-48. Munksgaard, Copenhagen (1972).
Publikatie no. 821.
- Balner, H., M. E. Dorf, M. L. de Groot and B. Benacerraf: The histocompatibility complex of rhesus monkeys. III. Evidence for a major MLR locus and histocompatibility-linked Ir genes.
Transpl. Proc. **5** (1973) 1555-1560.
Publikatie no. 894.
- Balner, H., B. W. Gabb, E. K. Toth, H. Dersjant and W. van Vreeswijk: The histocompatibility complex of rhesus monkeys. I. Serology and genetics of the RhL-A system.
Tissue antigens **3** (1973) 257-272.
Publikatie no. 830.
- Balner, H. and E. K. Toth: The histocompatibility complex of rhesus monkeys. II. A major locus controlling reactivity in mixed lymphocyte cultures.
Tissue antigens **3** (1973) 273-290.
Publikatie no. 831.
- Barendsen, G. W.: Quantitative biophysical aspects of responses of tumours and normal tissues to ionizing radiations.
Current Topics Radiat. Res. Q. **9** (1973) 101-108.
Publikatie no. 808.
- Barendsen, G. W.: Fundamentele aspecten van aanbevelingen van de Internationale Commissie voor stralenbescherming.
Atoomenergie en haar toepassingen **15** (1973) 167-170.
Publikatie no. 816.
- Bekku, D. W. van: Identificatie van de hemopoïetische stamcel.
Ned. T. Geneesk. **117** (1973) 1123-1126 (discussie p. 1143).
Publikatie no. 818.
- Bekku, D. W. van: Aberraties en manipulaties van de immunologische afweer.
T. Diergeneesk. **98** (1973) 28-38.
Publikatie no. 710.
- Bekku, D. W. van: ALG in the prevention of acute graft-versus-host reactions following allogeneic bone marrow transplantation.
Proc. ALG Therapy and Standardization Workshop, Bad-Soden, 23-25 April 1972.
Behring Inst. Mitt. no. 51 (Sept. 1972) 159-162.
Publikatie no. 721.
- Bekku, D. W. van and J. Roodenburg: Antidonor immunologic reactions of long-standing radiation chimeras.
Transpl. Proc. **5** (1973) 881-886.
Publikatie no. 809.

- Bekkum, D. W. van and W. M. Ross: Mobilization of normal and malignant cells by polymethacrylic acid and other polyanions.
In: *Chemotherapy of cancer dissemination and metastasis* (Eds.: S. Garattini and G. Franchi) p. 195-204. Raven Press, New York (1973).
Publikatie no. 828.
- Bekkum, D. W. van and W. Streilein: Workshop on bone marrow transplantation.
Transpl. Proc. 5 (1973) 997-999.
Publikatie no. 810.
- Belgian Society of Radiobiologists and the Netherlands Radiobiological Society: Abstracts of papers presented at the joint meeting on 5 and 6 May 1972 at the Radiobiological Institute TNO, Rijswijk (Z.H.).
Int. J. Radiat. Biol. 23 (1973) 183-196.
- Bentvelzen, P.: Attempts to immunize GR mice against tumor-development.
7th Colloque INSERM, St. Pierre-de-Chartreuse, 12-14 June 1972. Fundamental research on mammary tumours (1972) 129-135.
Publikatie no. 671.
- Bentvelzen, P.: Biochemische aspecten van het zoeken naar kankerverwekkende virussen.
Chem. Wkbl. 69 (1973) no. 29, 12.
Publikatie no. 858A.
- Bentvelzen, P. and J. H. Daams: Hereditary infections with RNA viruses that cause mammary cancer in mice.
In: Possible episomes in eukaryotes. *Proc. 4th Lepetit Colloq. in Cocoyoc (Mexico) Nov. 1972*, p. 74-87. (Ed.: L. G. Silvestri) N.H. Publ. Comp., Amsterdam (1973).
Publikatie no. 814.
- Berg, K. and H. Balner: Serum protein polymorphisms in rhesus monkeys.
In: *Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates, Lyon, 1972. Part I*, p. 327-335. (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 786.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Selective early activation of a sodium dependent amino acid transport system in stimulated rat lymphocytes.
FEBS Letters 29 (1973) 149-152.
Publikatie no. 711.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Increased transport of 2-aminoisobutyric acid in rat lymphocytes stimulated with concanavalin A.
Exptl. Cell Res. 76 (1973) 63-72.
Publikatie no. 714.
- Betel, I. and K. J. van den Berg: Interaction of rat lymphocytes with concanavalin A.
Proc. 7th Leucocyte Culture Conf. p. 51-62 (Ed.: F. Daguillard). Acad. Press, New York (1973).
Publikatie no. 768.
- Bezooijen, C. F. A. van, F. R. de Leeuw-Israel and C. F. Hollander: On the role of hepatic cell ploidy in changes in liver function with age and following partial hepatectomy.
Mech. Age. Dev. 1 (1972/73) 351-356.
Publikatie no. 717.

- Bezooijen, C. F. A. van: Bookreview: Ageing of the central nervous system: biological and psychological aspects. (Eds.: H. M. van Praag and A. F. Kalverboer). Bohn, Haarlem, 1972. Ned. T. Gerontol. **4** (1973) 116-117.
Publikatie no. 799.
- Boorman, G. A., G. Fitzgerald, C. Goosen and H. Balner: Rhesus monkey breeding, husbandry and cost accounting at the Primate Center TNO.
In: Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates, Lyon, 1972. Part I, p. 73-80 (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 784.
- Boorman, G. A. and C. F. Hollander: Spontaneous lesions in the female WAG/Rij (Wistar) rat. J. Gerontol. **28** (1973) 152-159.
Publikatie no. 778.
- Boorman, G. A., J. I. M. van Hooft, D. van der Waaij and M. J. van Noord: Synergistic role of intestinal flagellates and normal intestinal bacteria in a post-weaning mortality of mice. Lab. Animal Sci. **23** (1973) 187-193.
Publikatie no. 788.
- Boorman, G. A., G. D. Niswender, V. L. Gay, L. E. Reichert and A. R. Midgley: Radioimmunoassay for follicle-stimulating hormone in the rhesus monkey using an anti-human FSH serum and rat FSH^{129I}.
Endocrinology **92** (1973) 618-623.
Publikatie no. 772.
- Boorman, G. A., T. M. Speltie, C. Goosen and H. Balner: Chimpanzee breeding and management at the Primate Center TNO.
In: Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates, Lyon, 1972. Part I, p. 81-87 (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 785.
- Boorman, G. A. and C. Zurcher: Zoönosen bij apen.
Biotechn. **12** (1973) 151-156.
Publikatie no. 805.
- Boorman, G. A., C. Zurcher, C. F. Hollander and V. J. Feron: Naturally occurring endocardial disease in the rat.
Arch. Pathol. **96** (1973) 39-45.
Publikatie no. 806.
- Broerse, J. J., J. E. Broers-Challiss and T. Maruyama: Dosimetry of D-T neutrons for radiotherapeutic applications.
Proc. 1st Symp. on neutron dosimetry in biology and medicine, Neuherberg/München, May 15-19, 1972, p. 627-647 (Eds.: G. Burger, H. Schraube and H. G. Ebert). Commission of the Europ. Communities (1972).
Publikatie no. 703.
- Broerse, J. J. and G. W. Barendsen: Relative biological effectiveness of fast neutrons for effects on normal tissues.
Current Topics Radiat. Res. Q. **8** (1973) 305-350.
Publikatie no. 827.

- Broerse, J. J., and K. J. Puite: Comparisons of X-ray dosimetry for the coordination of late effects research in Europe.
In: National and international radiation dose intercomparisons, p. 21-31. IAEA, Vienna (1973).
Publikatie no. 773.
- Broerse, J. J., H. S. Reinhold, G. H. Buisman and A. C. Engels: Effects of 15-MeV neutrons on capillary endothelium in the rat.
Radiat. Res. 56 (1973) 180-185.
Publikatie no. 848.
- Curtis, S. B., G. W. Barendsen and A. F. Hermens: Cell kinetic model of tumour growth and regression for a rhabdomyosarcoma in the rat: Undisturbed growth and radiation response to large single doses.
Europ. J. Cancer 9 (1973) 81-87.
Publikatie no. 707.
- Dersjant, H., W. van Vreeswijk and H. Balner: Relation between chimpanzee leukocyte antigens and HL-A.
In: Symp. series in immunobiological standardization. Vol. 18 (1973): Intern. Symp. on HL-A reagents, p. 61-68. Proc. 36th Symp. Copenhagen, June 1-3, 1972 (Ed.: Intern. Ass. of Biological Standardization). S. Karger, Basel (1973).
Publikatie no. 777.
- Dicke, K. A.: Separation techniques for haemopoietic cells based on differences in volume and density.
In: Methodological developments in biochemistry. Vol. 2 (1973): Preparative techniques, p. 175-184 (Ed.: E. Reid). Longman, London (1973).
Publikatie no. 776.
- Dicke, K. A. and D. W. van Bekkum: Transplantation of haemopoietic stem cell (HSC) concentrates for treatment of immune deficiency disease.
In: Microenvironmental aspects of immunity, p. 337-342 (Eds.: B. D. Jankovic and K. Isakovic). Plenum Publ. Corp., New York (1973).
Publikatie no. 790.
- Dicke, K. A., G. van den Engh and D. W. van Bekkum: Evidence suggesting identity of CFU-spleen and cells producing colonies in a specially designed tissue culture system.
Exp. Hematol. 1 (1973) 98-104.
Publikatie no. 822.
- Dicke, K. A., M. J. van Noord and D. W. van Bekkum: Attempts at morphological identification of the hemopoietic stem cell in rodents and primates.
Exp. Hematol. 1 (1973) 36-45.
Publikatie no. 794.
- Dicke, K. A., M. J. van Noord, B. Maat, U. W. Schaefer and D. W. van Bekkum: Identification of cells in primate bone marrow resembling the hemopoietic stem cell in the mouse.
Blood 42 (1973) 195-208.
Publikatie no. 813.
- Dicke, K. A., U. W. Schaefer and D. W. van Bekkum: The use of stem cell concentrates as bone marrow grafts in man.
Transpl. Proc. 5 (1973) 909-912.
Publikatie no. 792.

- Does, J. van der, A. van Leeuwen, J. D'Amaro et al: Study of the HL-A system in a colony of chimpanzees.
in: *Histocompatibility Testing 1972*. Munksgaard, Copenhagen (1973).
- Ford, A. C. and T. M. Speltie: Some aspects of the parasitology of the non-human primates at the Netherlands Primate Center.
Expérimentation Animale 6 (1973) 15-24.
Publikatie no. 801.
- Ford, A. C., T. M. Speltie and W. D. H. Hendriks: Studies on the prevalence of salmonella serotypes in non-human primates.
Lab. Animal Sci. 23 (1973) 649-652.
Publikatie no. 845.
- Ford, A. C., D. van der Waaij, T. M. Speltie and E. Beyersbergen: Investigations into the diagnosis and spread of epizootic simian tuberculosis.
Lab. Animal Sci. 23 (1973) 232-240.
Publikatie no. 802.
- Franchi, G., S. Garattini, L. K. J. Kram and L. M. van Putten: Effect of polymethacrylic acid (PMAA) on tumour metastasis. (Letter to the editor).
Europ. J. Cancer 9 (1973) 383-385.
Publikatie no. 811.
- Goosen, C.: Experimental analysis of causal relationships between grooming behavior and inter-individual proximity in the stumptailed macaque (*Macaca arctoides*). A preliminary report.
Am. J. Phys. Anthropol. 38 (1973) 531-535.
Publikatie no. 764.
- Goosen, C.: Gedrag van apen in laboratoria. Gedrag als probleem in de biotechniek.
Biotechn. 12 (1973) 99-108.
Publikatie no. 780.
- Goosen, C.: Gedragsonderzoek bij apen en de betekenis voor de mens.
Organorama 10 (1973) 18-22.
Publikatie no. 812.
- Grollé, P. F., P. Bentvelzen and M. J. van Noord: Activation of endogenous c-type oncornavirus by 5-bromodeoxyuridine in cultured embryonic rat fibroblasts.
Biomed. Express 19 (1973) 148-151.
Publikatie no. 766.
- Hendriks, W. D. H.: Perspectieven van de preventie van infecties bij patiënten met brandwonden.
Ned. Milit. Geneesk. T. 26 (1973) 5-17.
Publikatie no. 782.
- Hendriks, W. D. H. en D. van der Waaij: Isolatie van patiënten.
TNO-Project 1 (1973) 383-386.
Publikatie no. 876.
- Hermens, A. F.: Variations in the cell kinetics and the growth rate in an experimental tumour during natural growth and after irradiation.
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1973).
Publikatie no. 835.

- Hollander, C. F.: Cardiac allograft pathology in rhesus monkeys.
Am. J. Phys. Anthropol. **38** (1973) 431-433.
Publikatie no. 763.
- Hollander, C. F.: Noodzaak voor experimenteel gerontologisch onderzoek.
T. Ziekenverpl. **18** (1973) 463-465.
Publikatie no. 769.
- Hollander, C. F.: Ouderdom en ziekte.
Intermediair **9** (1973) p. 7 en 11.
Publikatie no. 789.
- Hollander, C. F.: Boekrecensie: Geneeskunde op een dood spoor. (Ed.: H. S. Verbrugh Rotterdam), Lemniscaat, 1972.
Ned. T. Gerontol. **4** (1973) 123-124.
Publikatie no. 800.
- Hollander, C. F.: Guest editorial. Animal models for aging and cancer research.
J. Nat. Cancer Inst. **51** (1973) 3-5.
Publikatie no. 817.
- Hollander, C. F. and C. Zurcher: Pathology of cardiac and renal allograft rejection in the rhesus monkey.
In: Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates, Lyon, 1972. Part II, p. 107-116. (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York).
S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 767.
- Huber-Bruning, O., S. Gratama, M. de Jong en W. Hijmans: Een geval van immunodeficiëntie met dysimmunoglobulinemie (zogenaamde verkregen hypogammaglobulinemie).
Ned. T. Geneesk. **117** (1973) 331-337.
Publikatie no. 774.
- Hijmans, W., H. R. E. Schuit and J. Rádl: Deviations in the balance of intracellular heavy- and light-chain determinants in human plasma cells.
In: Protides of the biological fluids. 20th Colloquium, p. 181-184. (Ed.: H. Peeters). Pergamon Press, Oxford (1973).
Publikatie no. 807.
- Kal, H. B.: Distributions of cell volume and DNA content of rhabdomyosarcoma cells growing in vitro and in vivo after irradiation.
Europ. J. Cancer **9** (1973) 77-79.
Publikatie no. 713.
- Kal, H. B.: Effects of protracted neutron- and gamma-irradiation on a tumour and on the skin of rats.
Int. J. Radiat. Biol. **23** (1973) 188.
Publikatie no. 728A.
- Kal, H. B. and G. W. Barendsen: Radiosensitivity of surviving cells in tumours pretreated with continuous irradiation. (Correspondence).
Brit. J. Radiology **46** (1973) 1083.
Publikatie no. 851.
- Knapp, W., R. L. H. Bolhuis, J. Rádl and W. Hijmans: Independent movement of IgD and IgM molecules on the surface of individual lymphocytes.
J. Immunology **111** (1973) 1295-1298.
Publikatie no. 844.

- Knook, D. L.: Langer leven, zinvol of onzinnig?
 Streven **26** (1973) 344-348.
 Publikatie no. 712.
- Knook, D. L.: Vrije radicalen en radicale bevrijding van veroudering.
 Chem. Wkbl. **69** (1973) no. 37, 9-11.
 Publikatie no. 819.
- Knook, D. L. and R. J. Planta: The function of Ubiquinone in *Klebsiella aerogenes*.
 Arch. Mikrobiol. **93** (1973) 13-22.
 Publikatie no. 820.
- Knook, D. L., J. van 't Riet and R. J. Planta: The participation of cytochromes in the process of nitrate respiration in *Klebsiella (Aerobacter) aerogenes*.
 Biochim. Biophys. Acta **292** (1973) 237-245.
 Publikatie no. 715.
- Lai A Fat, R. F. M., D. Suurmond, J. Rád1 and R. van Furth: Scleromyxoedema (lichen myxoedematosus) associated with a paraprotein, IgG₁ of type kappa.
 Brit. J. Dermatol. **88** (1973) 107-116.
 Publikatie no. 793.
- Lina, P. H. C., M. J. van Noord and F. G. de Groot: Detection of virus in squamous pappillomas of the wild bird species *fringilla coelebs*. (Brief Communications).
 J. Nat. Cancer Inst. **50** (1973) 567-571.
 Publikatie no. 723.
- Marquet, R. L. and D. W. van Bekkum: The reactivity of blood lymphocytes from actively enhanced rats.
 Transpl. Proc. **5** (1973) 631-634.
 Publikatie no. 791.
- Marquet, R. L., G. A. Heystek and D. W. van Bekkum: Heterotopic heart and kidney transplantation in rhesus monkeys.
 In: *Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates. Lyon, 1972. Part II, p. 125-133* (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York).
 S. Karger, Basel (1972).
 Publikatie no. 781.
- Noord, M. J. van, N. Blansjaar and A. Nakeff: The processing of mammalian haemopoietic cells in thin layer agar cultures for electron microscopy.
 Stain Technol. **48** (1973) 239-246.
 Publikatie no. 843.
- Ormai, S., A. Hagenbeek and D. W. van Bekkum: Polimetakrilsav hatása a nyirokszövet eredetű rosszindulatú daganatsejtek vérbeáramlására.
 Magyar Onkologia **16** (1972) 220-224.
 Publikatie no. 775.
- Ormai, S., A. Hagenbeek, M. Palkovits and D. W. van Bekkum: Changes of lymphocyte kinetics in the normal rat, induced by the lymphocyte mobilizing agent polymethacrylic acid.
 Cell Tissue Kinet. **6** (1973) 407-423.
 Publikatie no. 804.
- Putten, L. M. van: Het risico van het ontstaan van tumoren na kleine stralingsdoses.
 Atoomenergie en haar toepassingen **15** (1973) 176-182.
 Publikatie no. 815.

- Putten, L. M. van: Wenken voor het veilig werken met radioactieve proefdieren.
Biotechn. 12 (1973) 193-194.
Publikatie no. 833.
- Putten, L. M. van, P. Lelieveld and L. K. J. Kram-Idsenga: Cell-cycle specificity and therapeutic effectiveness of cytostatic agents.
Cancer Chemother. Rep. 56 (1972) Part I, p. 691-700.
Publikatie no. 783.
- Rádl, J., and P. van den Berg: Transitory appearance of homogeneous immunoglobulins – 'paraproteins' – in children with severe combined immunodeficiency before and after transplantation treatment.
In: Protides of the biological fluids. 20th Colloquium (1973), p. 263-266 (Ed.: H. Peeters). Pergamon Press, Oxford.
Publikatie no. 836.
- Rádl, J., P. van den Berg, R. F. M. Lai A Fat, M. M. C. Diesselhoff-den Dulk and R. van Furth: Light-chain typing of immunoglobulins synthesized in vitro by means of immunoselection and autoradiography.
J. Immunol. Methods 2 (1973) 229-238.
Publikatie no. 770.
- Reinhold, H. S.: Auf welche Weise kann Bestrahlung Blutgefässschäden verursachen?
In: Strahlenempfindlichkeit von Organen und Organsystemen der Säugetiere und des Menschen, p. 138-148 (Eds.: H. Braun, F. Heuck, H. A. Ladner, e.a.). Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1973).
Publikatie no. 829.
- Reinhold, H. S. and G. Buisman: Radiosensitivity of capillary endothelium.
Brit. J. Radiol. 46 (1973) 54-57.
Publikatie no. 708.
- Rubinstein, A., J. Rádl, H. Cottier and E. Gugler: Unusual combined immunodeficiency syndrome exhibiting kappa-IGD paraproteinemia, residual gutimmunity and graft-versus-host reaction after plasma infusion.
Acta Paediat. Scand. 62 (1973) 365-372.
Publikatie no. 849.
- Schaefer, U. W. and K. A. Dicke: Use of frozen bone-marrow cells for restoration of haemopoiesis.
Int. J. Radiat. Biol. 23 (1973) 195.
Publikatie no. 734A.
- Schaefer, U. W. und K. A. Dicke: In-vitro- und in-vivo-Studien mit tiefgefrorenem Knochenmark von Nagetieren und Primaten.
Med. Welt 23 (1972) 3-7.
Publikatie no. 735.
- Schaefer, U. W. und K. A. Dicke: Proliferationspotential von tiefgefrorenem Knochenmark in vitro und in vivo.
In: Leukämie. 15. Kongr. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie in Köln, 3-6, Okt. 1971, S. 229-233 (Eds.: R. Gross und J. van de Loo). Springer-Verlag, Berlin (1972).
Publikatie no. 771.

- Schaefer, U. W., K. A. Dicke and D. W. van Bekkum: Bone marrow transplantation in rhesus monkeys.
In: *Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates*, Lyon, 1972. Part II, p. 142-148. (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 765.
- Schlom, J., R. Michalides, D. Kufe, R. Hehlmann, S. Spiegelman, P. Bentvelzen and P. Hageman: A comparative study of the biologic and molecular basis of murine mammary carcinoma: A model for human breast cancer.
J. Nat. Cancer Inst. **51** (1973) 541-551.
Publikatie no. 847.
- Sindram, P. J.: Intra-arteriële infusie van methotrexaat bij de rat.
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1973).
Publikatie no. 834.
- Skaunic, V., F. R. de Leeuw-Israel, C. F. Hollander, M. Fendrichová and V. Nerad: Changes of hepatic chromosecretion in old age.
Ned. T. Geront. **4** (1973) 240-247.
Publikatie no. 855.
- Solleveld, H.: Simple method to obtain germfree mice.
J. Inst. Animal Techn. **23** (1972) 136-140.
Publikatie no. 716.
- Vincent, J., H. J. Stol, H. Snijders, Z. Aytug, H. L. F. Brom, C. F. Hollander, R. L. Marquet and G. A. Heystek: Orthotopic heart transplantation in rhesus monkeys.
In: *Medical Primatology 1972. Proc. 3rd Conf. exp. Medicine and Surgery in Primates*, Lyon, 1972. Part II, p. 149-155 (Eds.: E. I. Goldsmith and J. Moor-Jankowski, New York). S. Karger, Basel (1972).
Publikatie no. 787.
- Vossen, J. M., J. de Koning, D. W. van Bekkum, K. A. Dicke, V. P. Eysvoogel, W. Hijmans, E. van Loghem, J. Rádl, J. J. van Rood, D. van der Waaij and L. J. Dooren: Successful treatment of an infant with severe combined immunodeficiency by transplantation of bone marrow cells from an uncle.
Clin. exp. Immunol. **13** (1973) 9-20.
Publikatie no. 709.
- Vossen, J. M. and D. van der Waaij: Recolonization after decontamination: clinical experiences.
In: *Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. on Aerobiology in Enschede.* (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 549-553. Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 861.
- Vriesendorp, H. M.: Major histocompatibility complex of the dog.
Proefschrift Erasmus Universiteit, Rotterdam (1973).
Publikatie no. 846.
- Waaij, D. van der: Biotypen van enterobacteriaceae.
Biotechn. **12** (1973) 120.
Publikatie no. 795.

- Waaïj, D. van der: The colonization of the digestive tract.
In: Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. on Aerobiology in Enschede (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 549. Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 862.
- Waaïj, D. van der, J. M. Berghuis and J. E. C. Lekkerkerk: Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment.
J. Hyg. Camb. **70** (1972) 605-610.
Publikatie no. 705.
- Waaïj, D. van der, J. M. Vossen, H. B. Kal and T. M. Speltie: Biotyping of enterobacteriaceae – an important tool in the evaluation of systems for protective isolation.
In: Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. on Aerobiology in Enschede (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 546-548. Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 863.
- Waaïj, D. van der and J. F. van der Wal: 'Laminar' airflow ventilation: crossflow or downflow?
In: Airborne transmission and airborne infection. Concepts and methods presented at the 4th Intern. Symp. on Aerobiology in Enschede (Eds.: J. F. Ph. Hers and K. C. Winkler), p. 584-587. Oosthoek, Utrecht (1973).
Publikatie no. 864.
- Weinmann, E., F. R. Seiler, G. Guthöhrlein and H. Balner: Comparative in-vivo testing of isolated fractions of/and horse anti-human lymphocyte globulin in *M. fascicularis* and *M. speciosa*.
Proc. ALG Therapy and Standardization Workshop, Bad-Soden, 23-25 April, 1972.
Behring Inst. Mitt. no. 51 (Sept. 1972) 13-19.
Publikatie no. 718.

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Ackermans, E.: De woonomgeving als speelgelegenheid.
Recreatievoorz. **5** (1973) 142-144; 176-179.
- Bink, B.: Internationaal ergonomie congres.
TNO-Project **1** (1973) 214-216.
- Boer, R. A. de: Nascholing van huisartsen. Resultaten van het werk in studiegroepen medische psychologie.
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1973).
- Boer, R. A. de en J. M. F. Jaspers: Het effect van studiegroepen medische psychologie voor huisartsen. Verslag van een veldexperiment.
Huisarts & Wet. **16** (1973) 169-176.
- Bol, J., F. V. Charas-Heymann, E. Meerman-Schröder en C. Ch. ter Haar Romeny-Wachter: De functie van districtsarts voor de moederschapzorg en kinderhygiëne.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 888-892.
- Cassee, E. Th.: Naar de dokter. Enkele achtergronden van ziektegedrag en gezondheidszorg.
Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1973).

- Danev, S. G., C. R. de Winter and G. F. Wartna: Improvising in simulated tasks as a function of 'time-stress'.
Studia Psychol. **15** (1973) 54-64.
- Diederiks, J. P. M.: Is er een paradigma voor de huisartsgeneeskunde? Voordr. Conf. 'Huisarts en wetenschappelijk onderzoek', Doorn, 22-23 maart 1973.
 In: Huisarts en sociaal wetenschappelijk onderzoek. Ned. Huisartsen Instituut, Utrecht (1973) p. III.1-III.8.
- Doeleman, F.: De integratie van het geneesmiddel in de samenleving als ecologisch vraagstuk.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 107-110.
- Doeleman, F.: Planning van de gezondheidszorg. Een introductie.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 326-330.
- Doeleman, F.: Advanced training course on health planning.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 408-411.
- Doeleman, F. en J. M. L. Phaff: De Centrale raad voor de volksgezondheid en de planning van de gezondheidszorg.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 281-287.
- Drop, M. J.: Problemen rond het registreren van gegevens in de gezondheidszorg.
Mndbl. Geest. Volksgez. **28** (1973) 61-70.
- Drop, M. J.: Problemen rond het registreren van gegevens in de gezondheidszorg.
 In: Hulpverleners en veranderen; handboek voor psychisch gezondheids- en welzijnswerk (red.: W. M. Hirs), p. 32.1-32.11. Van Loghem Slaterus, Deventer (1973).
- Fennis, H. W. J. M.: Medische demografie van bejaarden. Bevolking, sterfte, ziekte en invaliditeit.
 Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1973).
- Frijling, B. W., R. van der Vlist en H. G. Moors: De duur van de laatste verkering.
 In: Huwelijksleeftijd in Nederland. Demografische en sociologische beschouwingen over de dalende huwelijksleeftijd in Nederland (red.: H. J. Heeren) p. 113-131.
 Publ. Sociologisch Instituut te Utrecht. Sociologie van de Uithof. Uitg.: Boom, Meppel (1973).
- Giesberts, M. A. H., A. A. Kroes and J. J. van Gemund: Epidemiological aspects of mental retardation in relation to the genetic mucopolysaccharidoses in the Netherlands.
Bull. Coördinatiecommissie biochemisch onderzoek van de sectie psychiatrische instituten van de Nationale Ziekenhuisraad **6** (1973) 40-47.
- Haar Romeny-Wachter, C. Ch. ter en P. C. J. Wassen-van Schaveren: Op weg naar preventieve geestelijke gezondheidszorg in de eerste levensjaren. I en II.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 790-793 en 801; 893-898.
- Heederik, G. J.: Van kasboekregister tot burgerlijke stand. Medisch-demografische aspecten van de registratie van huwelijken, geboorte en sterfte.
 Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1973).
- Keijzer, A.: Evaluatiecriteria voor de thermische behaaglijkheid bij de mens.
 In: Stichting postdoctoraal onderwijs in het bouwen. Syllabus leergang behaaglijkheid in en om gebouwen, TH Delft, 22 en 23 mei 1973, p. 4/1-4/11. Uitg.: Stichting PDOB (1973).

- Klinkhamer, H. A. W.: Het begrip 'veelverzuimer'.
Mens & Ondern. **27** (1973) 352-361.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Het antwoord van de hulpverleners in de eerste lijn.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 314-317; 319.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Wat is discontinu in de zorg en waarom?
In: Universitaire leergang ziekenhuisorganisatie. Verslagen der symposia 1972, p. 31-37.
Groningen (1973).
- Kuipers, H.: Leiderschapsdimensies in de procesindustrie.
Mens en Ondern. **27** (1973) 94-105.
- Kuipers, H.: Het belang van functionele integratie tussen operators en de invloed van leiderschap op de integratie.
Mens en Ondern. **27** (1973) 106-120.
- Kuipers, H.: Aktieprogramma ziekteverzuim.
Mens en Ondern. **27** (1973) 314-327.
- Kuipers, H.: Ontwikkelingsplan aktieprogramma ziekteverzuim.
Mens en Ondern. **27** (1973) 362-372.
- Laar, F. van: Opsporing gehoorstoornissen bij 9-maanden oude zuigelingen.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 625-629.
- Laurs, J. G. M., J. J. van Gemund and K. Mechelse: Preparing schoolchildren for EEG. Abstr. 8th Intern. Congr. of electroencephalography and clinical neurophysiology, Marseilles, 1-7 Sept. 1973.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **34** (1973) 775.
- Lindeman, H. E.: The SISI test. The value of the SISI test for a more reliable NIPHL diagnosis made by the industrial medical officer.
Thesis University of Salford (1973).
- Lindeman, H. E.: De invloed van geluid op de mens.
Omega **1** (1973) 4, p. 6-12.
- Lindeman, H. E.: De invloed van geluid op de mens.
Ingenieur **85** (1973) 127-129.
- Lindeman, H. E. en P. van Leeuwen: Spraakverstaan en gehoorbeschermers.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 331-335; 347.
- Maas, P. J. van der, P. van Leeuwen, K. Biersteker en A. L. Noordam: De invloed van luchtverontreiniging in Amsterdam-Noord op de luchtwegen van 10- en 11-jarige schoolkinderen.
Publ. Instituut voor maatschappelijke gezondheidszorg Erasmus Universiteit / Gemeentelijke Geneeskundige en Gezondheidsdienst, Rotterdam/Amsterdam (1973).
- Mechelse, K., L. D. B. van den Burg, J. G. M. Laurs, J. D. Nije and J. J. van Gemund: EEG in congenital hypothyroidism; quantification and results of cluster analyses. Abstract 8th Intern. Congr. of electroencephalography and clinical neurophysiology, Marseilles, 1-7 Sept. 1973.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **34** (1973) 720.
- Mechelse, K., J. D. Nije, L. D. van den Burg, J. G. Laurs and H. P. de Roos: Manual EEG analysis according to Sulg of EEGs of children with congenital hypothyroidism.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **35** (1973) 105.

- Merens-Riedstra, H. S.: Enkele gedachten over de betekenis van arbeidsongeschiktheid.
Mens en Ondern. **27** (1973) 340-351.
- Merens-Riedstra, H. S. en W. J. van den Ende: Verslag van een onderzoek naar samenwerking tussen artsen.
Med. Contact **28** (1973) 717-721.
- Metz, W.: Over lichamelijke pijn.
T. pastorale Psychol. **5** (1973) 65-80.
- Metz, W.: Over medische ethiek.
Contour (1973) no. 5, 72-78.
- Moors, H. G. en R. van der Vlist: De opzet van het onderzoek.
In: Huwelijksleeftijd in Nederland; demografische en sociologische beschouwingen over de dalende huwelijksleeftijd in Nederland (red. H. J. Heeren), p. 55-75. Publ. Sociologisch Instituut te Utrecht. Sociologie van de Uithof. Uitg.: Boom, Meppel (1973).
- Moors, H. G., R. van der Vlist en B. W. Frijling: 'Analytische' concepten; de structuur van de premaritale periode.
In: Huwelijksleeftijd in Nederland; demografische en sociologische beschouwingen over de dalende huwelijksleeftijd in Nederland (red. H. J. Heeren), p. 76-97. Publ. Sociologisch Instituut, Utrecht. Sociologie van de Uithof. Uitg.: Boom, Meppel (1973).
- Nije, J. D. and H. P. de Roos: Computerized test procedure for the EEG-registration system.
Abstr. 8th Intern. Congr. of electroencephalography and clinical neurophysiology, Marseilles, 1-7 Sept. 1973.
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **34** (1973) 777.
- Phaff, J. M. L.: Zweden, spiegel voor onze gezondheidszorg?
Med. Contact **28** (1973) 291-294; 333-336; 358-360.
- Schwarz, J. J.: De mens in moeilijke arbeidssituaties; menselijke stuur- en regeltaken.
Mens en Ondern. **27** (1973) 373-387.
- Slob, A.: A new method for determination of mandelic acid excretion at low level styrene exposure.
Brit. J. Industr. Med. **30** (1973) 390-393.
- Slob, A.: Tulip allergens in *Alstroemeria* and some other Liliiflorae.
Phytochemistry **12** (1973) 811-815.
- Slob, A., A. Wink and J. J. Radder: The effect of acute noise exposure on the excretion of corticosteroids, adrenalin and nor-adrenalin in man.
Int. Arch. Arbeitsmed. **31** (1973) 225-235.
- Slob, A. and P. Winkel: Normal values for the urinary excretion of some 17-oxosteroids and pregnanediols in healthy male adolescents.
Clin. chim. Acta **44** (1973) 307-318.
- Straten, J. van: Reorganiseren en saneren; organisaties onder druk. Beknopt verslag Bedrijfs-sociologische Studiedagen 1973.
Mens en Ondern. **27** (1973) 221-241.
- Verspyck Mijnsen, G. A. W.: Replacement of allergens by non-allergens in industry.
Arch. belg. Derm. **28** (1973) 105-109.

- Vlist, R. van der: Prioriteiten van sociaal-wetenschappelijk onderzoek ten dienste van de milieubeheersing.
Uitg. Kon. Ned. Akad. v. Wet., Soc. Wet. Raad, werkdocument no. 3 (1973). N.H. Uitg. Mij., Amsterdam (1973).
- Vlist, R. van der: Weerstand tegen veranderingen in organisaties.
TNO-Project 1 (1973) 148-150.
- Vlist, R. van der: Socio-technische organisatie-ontwikkeling.
Mens en Ondern. 27 (1973) 303-313.
- Vlist, R. van der, H. G. Moors en B. W. Frijling: Het begin van de laatste verkering.
In: Huwelijksleeftijd in Nederland; demografische en sociologische beschouwingen over de dalende huwelijksleeftijd in Nederland (red.: H. J. Heeren), p. 98-112. Publ. Sociologisch Instituut te Utrecht. Sociologie van de Uithof. Uitg.: Boom, Meppel (1973).
- Voorthuijsen, R. L. van (m.m.v.): Centrale Raad voor de Volksgezondheid: Advies inzake de verantwoordelijkheid en de aansprakelijkheid van verpleegkundigen en leerling-verpleegkundigen in de intramurale gezondheidszorg.
Versl. Rapp. Volksgezondh. (1973) no. 4.
- Wieringen, J. C. van: Evaluation of body build in child health.
In: Centre international de l'enfance. Compte-rendu de la XIe réunion des équipes chargées des études sur la croissance et le développement de l'enfant normal, Londres, 1972, p. 173-177. Publ.: Paris (1973).
- Wieringen, J. C. van: Lichaamslengte en werkloosheid.
Mens en Ondern. 27 (1973) 30-44.
- Wieringen, J. C. van: Lengte en gewicht van kinderen.
Maandschr. Kindergeneesk. 41 (1973) 69-80.
- Wieringen, J. C. van: Longitudinale observatie, begeleiding en medische registratie in jeugdgezondheidszorg.
T. Soc. Geneesk. 51 (1973) 358-363.
- Wink, A.: Belasting en stress.
T. Soc. Geneesk. 51 (1973) 60-63.
- Wink, A., J. J. Radder en A. Slob: Invloed van acute lawaai-expositie op de uitscheiding van corticosteroiden, adrenaline en noradrenaline bij de mens.
T. Soc. Geneesk. 51 (1973) 570-575.
- Winkel, P. and A. Slob: Catecholamine excretion of normal male adolescents during various periods of the day cycle.
Clin. Chim. Acta 45 (1973) 113-118.
- Zola, I. K.: Medicine as an institution of social control.
Sociol. Rev. new. ser. 20 (1972) 487-504.
- Zola, I. K.: In the name of health and illness. On some sociopolitical consequences of medical influence.
Huisarts & Wet. 16 (1973) 473-475.
- Zola, I. K.: The omnipresence of illness.
Huisarts & Wet. 16 (1973) 427-429.

GAUBIUS INSTITUUT TNO

- Astrup, T., P. Brakman, P. Kok and S. Thorsen: The accurate assay of fibrinolytic activity in blood.
4th Intern. Congr. on Thrombosis and Haemostasis, Vienna, June 1973. Abstract no. 428 (1973) p. 463.
Publikatie no. 104.
- Brakman, P.: Epidemiologisch onderzoek op atherosclerose en zijn gevolgen.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 240-242.
Publikatie no. 100.
- Bijl, P. van der: Variations in carbohydrate composition of human serum low density lipoglycoproteins.
3rd Intern. Symp. on Atherosclerosis, Berlin, Oct. 1973. Abstract no. 183.
Publikatie no. 110.
- Chung, J. A., M. Scanu and F. Reman: Effect of phospholipids on lipoprotein lipase activation in vitro.
Biochim. Biophys. Acta **296** (1973) 116-123.
Publikatie no. 98.
- Churms, S. C., A. M. Stephen and P. van der Bijl: Methylation and hydrolysis studies of a gum from *Opuntia Megacantha lehmaniana*.
J. S. African Chem. Inst. **26** (1973) 45-52.
Publikatie no. 108.
- Gent, C. M. van: Samenhang tussen lipoproteinen samenstelling en bloedlipiden.
Symp. Hyperlipaemien, Groningen, 15 maart 1972, p. 33-39.
Publikatie no. 111.
- Gent, C. M. van, O. J. Roseleur and P. van der Bijl: The detection of cerebrosides on thin-layer chromatograms with an anthrone spray reagent.
J. Chromatog. **85** (1973) 174-176.
Publikatie no. 112.
- Haverkate, F.: A simple device for measuring diameters of fibrinolysis zones on fibrin plates.
Haemostasis **1** (1973) 55-60.
Publikatie no. 105.
- Janssen, C. L., G. Wijngaards and W. H. van Leeuwen: The influence of the surface charge of phospholipids on the activity of the prothrombin converting complex.
4th Intern. Congr. on Thrombosis and Haemostasis, Vienna, June 1973. Abstract no. 211 (1973) 246.
Publikatie no. 102.
- Janssen, C. L., G. Wijngaards and W. H. van Leeuwen: The influence of the surface charge of phospholipids on the activity of the prothrombin converting complex.
Thromb. Res. **2** (1973) 525-537.
Publikatie no. 106.
- Noordhoek Hegt, V. and P. Brakman: Inhibition of fibrinolysis in human tissue as revealed by a modified fibrin slide technique.
4th Intern. Congr. on Thrombosis and Haemostasis, Vienna, June 1973. Abstract no. 422 (1973) 457.
Publikatie no. 103.

- Polano, M. K.: Xanthoma types in relation to the type of hyperlipoproteinemia.
 Nutr. Metabol. **15** (1973) 107-118.
 Publikatie no. 107.
- Rosing, R., D. R. Redwood, P. Brakman, T. Astrup and E. Epstein: Impairment of the diurnal fibrinolytic response in man. Effects of aging, type IV hyperlipoproteinemia and coronary artery disease.
 Circulation Res. **32** (1973) 752-758.
 Publikatie no. 109.
- Tardieu, A., V. Luzatti and F. C. Reman: Structure and polymorphism of the hydrocarbon chains of lipids. A study of lecithinwaterphase.
 J. Mol. Biol. **75** (1973) 711-734.
 Publikatie no. 99.
- Wijngaards, G.: The protein and lipid fraction of tissue thromboplastin.
 4th Intern. Congr. on Thrombosis and Haemostasis, Vienna, June 1973. Abstract no. 208 (1973) 243.
 Publikatie no. 101.

WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

- Bleiker, M. A., P. M. Fayers und G. Neumann: Die Tuberkulose-Infektionsraten in Stuttgart in den Jahren 1961 bis 1971.
 Dtsch. med. Wschr. **98** (1973) 1066-1070.
- Ljubisavljević, S., S. Vlajnić, M. A. Bleiker, M. Grujić and J. Kaleta: Tuberculin sensitivity in a general population.
 Serbia (Yugoslavia) 1969.
 Selected papers **15** (1973) 5-26.

WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

- Groeneveld, A.: Enkele theoretische en technische aspecten van glazuuronderzoek met behulp van contact-microradiografie en microdensitometrie.
 Ned. T. Tandheelk. **80** (1973) 46-55.
- Keizer, S. en J. Arends: Afdichting van fissuren door middel van kunststoffen; materiaalkundige aspecten.
 Ned. T. Tandheelk. **80** (1973) 338-341.
- Kwant, G. W.: Sixteen years of waterfluoridation in The Netherlands and its influence on dental decay.
 Fluoride **6** (1973) 49-56.
- Kwant, G. W., B. Houwink, O. Backer Dirks, A. Groeneveld and Tj. Pot: Artificial fluoridation of drinking water in the Netherlands. Results of the Tiel-Culemborg experiment after 16½ years.
 Netherl. Dental J. **80** (1973) suppl. 9, 6-27.

- Melman, Ad. P. M., B. Houwink, Tj. Pot, G. W. Kwant en A. Groeneveld: Het mineraalgehalte van bot en de fluoridering van drinkwater; een vergelijkend onderzoek in Culemborg en Tiel.
Ned. T. Geneesk. **117** (1973) 1728-1733.
- Pot, Tj., A. Groeneveld, G. W. Kwant, D. J. Purdell-Lewis en H. M. Theuns: De kwaliteit van het gebit als factor van de gebitsverzorgingsgezindheid. Een vergelijkend tandheelkundig, sociaal-economisch en gedragswetenschappelijk onderzoek in Tiel en Culemborg.
Ned. T. Tandheelk. **80** (1973) 426-434.
- Pot, Tj. en D. J. Purdell-Lewis: Afdichting van fissuren door middel van kunststoffen.
Ned. T. Tandheelk. **80** (1973) 334-338.

KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

- Booy, R. H., I. Ph. L. Koperberg, H. Lusse en W. G. Zelvelde: Een onderzoek naar het verbruik van minor tranquillizers.
Huisarts en Wet. **16** (1973) 291-294.
- Buyze, E. A. C. and F. A. Nelemans: A study of postoperative cytostatic medication in patients with operable carcinoma of the lung.
Arzneim. Forsch. (Drugs Res.) **23** (1973) 860-862.
- Haar, H. W. ter, A. Terpstra en N. Hoffmann-Knottenbelt: Een onderzoek van een anti-parkinsonmiddel in een psychogeriatrisch verpleeghuis.
Klinisch Geriatrische Bijdragen **1** (1973) 121-125.
- Kanaar, P., W. G. Zelvelde, J. van Delden und W. J. B. M. van de Staak: Tetracyclin-Behandlung der Acne vulgaris mit besonderer Berücksichtigung methodologischer Aspekte einer Doppelblind-Untersuchung.
Der Hautarzt **23** (1972) 345-349.
- Nelemans, F. A.: Gebruik en misbruik van geneesmiddelen.
Maatsch. Gezondheidszorg. Mndbl. Kruisver. **64** (1972) 18-25.
- Nelemans, F. A.: Tranquillizers en rijvaardigheid.
Arts en Auto **39** (1973) 1182-1183.
- Nelemans, F. A.: Geneesmiddelen, verkeer en de arts.
Med. Contact **28** (1973) 749-750.
- Nelemans, F. A.: Practical possibilities for lowering serum cholesterol. Results of a double-blind study.
Nutr. Metabol. **15** (1973) 151-153.
- Nelemans, F. A.: Angstbestrijding bij de tandheelkundige behandeling.
Ned. T. Tandheelk. **80** (1973) 203-211.
- Nelemans, F. A.: Het omgaan met geneesmiddelen.
T. Bejaarden-, kraam- en ziekenverzorging **6** (1973) 111-113.
- Nelemans, F. A.: Veilig thuis en uit met geneesmiddelen.
De Plattelandsvrouw **31** (1973) 152.

Nelemans, F. A.: Follow-up examinations after operation for lungcancer.
Lancet (1973 II) no. 7822, 206-207.

Phaf, C. W. R. en R. H. Booy: Een vergelijking van het pijnstillend effect van enkele eenvoudige analgetica bij menstruatiepijn.
Geneesk. Gids 4 (1973) 70-72.

Zelvelder, W. G.: REM-slaap.
Geneesk. Gids 4 (1973) 369-370.

Zelvelder, W. G. en F. A. Nelemans: Slaap, slaapstoornissen en slaapmiddelen. 2e herziene druk.
Uitg. Stafleu, Leiden (1972).

WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Beek, A. en R. J. van Zonneveld: Onderzoek omtrent de levensduur van bejaarden met behulp van de Longevity Quotient.
Ned. T. Geront. 4 (1973) 150-156.

Beek, A. and R. J. van Zonneveld: Longitudinal data on health conditions of old people.
In: Gerontology, p. 264-267. Huber, Bern (1973).

Zonneveld, R. J. van: Medical and social care for the aged.
Conf. papers Intern. Health Conf. 1972. Royal Society of Health, London (1973) 17-25.

Zonneveld, R. J. van: Planning and organization of geriatric services.
World Health Organization, Geneva (1973) SHS/RGR/73.9.

Zonneveld, R. J. van: Arbeit und hohes Lebensalter.
In: Wege zur Erforschung des Alterns (1973) 568-576. Wissensch. Buchgesellsch., Darmstadt.

Zonneveld, R. J. van: Sociale geriatrie.
In: Sociale geneeskunde (3e druk): Oosthoek, Utrecht (1973).

WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

Bevolkingsonderzoek naar long- en hartaandoeningen in Vlagtwedde (Bericht).
Project 1 (1973) 352-354.

Lende, R. van der, J. P. M. de Kroon, G. J. Tammeling, B. F. Visser, K. de Vries, J. Wever-Hess and N. G. M. Orië: Prevalence of chronic nonspecific lung disease in a non-polluted and an air-polluted area of the Netherlands.
In: Ecology of chronic nonspecific respiratory diseases. Proc. Intern. Symp. 7-8 Sept. 1971. Warsaw (Poland) p. 27-33 (Eds.: Z. Brezinski, J. Kopcinski and F. Sawicki). Publ.: Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warsaw (1972).

- Lende, R. van der, G. G. van der Meulen and J. Wever-Hess: Investigations into observer and seasonal variation of the prevalence of respiratory symptoms at Schiermonnikoog. Proc. 6th Intern. Scientific Meeting of the IEA.
In: Uses of epidemiology in planning Health Services, p. 678-682. Publ.: Savremena Adm., Belgrade (1973).
- Lende, R. van der, G. J. Tammeling, B. F. Visser, K. de Vries, J. Wever-Hess and N. G. M. Orie: Epidemiological investigation in the Netherlands into influence of smoking and atmospheric pollution on respiratory symptoms and lung function disturbances. Pneumology 148 (1973) p. 119-126.
- Lende, R. van der, B. F. Visser and N. G. M. Orie: Epidemiological methods in studying chronic non-specific lung disease (CNSLD). Bull. Physio-path. resp. 9 (1973) 1101-1120.
- Meinesz, A. F., K. Knol, R. van der Lende, M. J. Zaagman-van Buren and N. G. M. Orie: Chronic non-specific lung disease in babies in Drachten (The Netherlands). Proc. 6th Intern. Scientific Meeting of the IEA.
In: Uses of epidemiology in planning Health Services, p. 786-789. Publ.: Savremena Adm., Belgrade (1973).
- Nieveen, J., J. F. May, H. Doorenbos, W. J. Sluiter en E. Kwarts: Efficiënte bestrijding van hart-risico's. Hart Bull. 4 (1973) 28-31.
- Zaagman-van Buren, M. J., K. de Vries, R. van der Lende, A. Weller and N. G. M. Orie: Influence of pregnancy on chronic non-specific lung disease (CNSLD). Proc. 6th Intern. Scientific Meeting of the IEA.
In: Uses of epidemiology in planning Health Services, p. 663-665. Publ.: Savremena Adm., Belgrade (1973).

WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

- Drift, J. H. A. van der: Sixth Salzburg Conference on cerebral bloodflow. Ned. T. Geneesk. 117 (1973) 117.
- Drift, J. H. A. van der and K. D. Kok: EEG prognosis in cerebrovascular disease. Proc. 6th Intern. Symp. of Salzburg 1972. Thieme-Verlag, Heidelberg (1973).
- Drift, J. H. A. van der and K. D. Kok: Clinical-pathological correlations in T.I.A. Proc. 6th Intern. Symp. of Salzburg, 1972. Thieme-Verlag, Heidelberg (1973).
- Huffelen, A. C. van and O. Magnus: 4 c/sec vertex spindles. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 34 (1973) 543-546.
- Jonkman, E. J., S. Boonstra, C. Goor, S. L. H. Notermans, A. A. W. op de Coul and E. Ossentjuk: Training in clinical neurophysiology. Psychiat. Neurol. Neurochir. 76 (1973) 297-300.
- Jonkman, E. J. and P. C. M. Mosmans: Correlation between regional cerebral blood flow and the EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 34 (1973) 691-692.

Ponsen, L.: Subclinical regional seizure discharges.
Proc. Electrophysiol. Technol. Ass. **20** (1973) 2-8.

COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK TNO

Jongh, J.: Waarom twijfel? Artikelen-reeks over belasting en belastbaarheid.
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 38-43.

Jongh, J.: Samenvatting kaleidoscoop - heden en toekomst van de Nederlandse bedrijfsgeneeskunde. (Toespraken n.a.v. het 25-jarig jubileum NVAB).
T. Soc. Geneesk. **51** (1973) 201-203.

Wesseling, L. H.: Circulatoire reacties bij verschillende omgevingstemperaturen.
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1973).

LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

Kalsbeek, J. W. H.: Do you believe in sinus arrhythmia?
Ergonomics **16** (1973) 99-105.

Kalsbeek, J. W. H.: Compte rendu du Colloque sur 'Les variables physiologiques dans la recherche sur la charge mentale'.
Le Travail Humain **35** (1973) 375-378.

Krol, J. P.: Krijgt Nederland een achterstand in de bemande onderwater exploratie?
TNO-Project **1** (1973) 151-156.

Krol, J. P.: Objective assessment of mental load during free escape from a diving cabin.
Proc. 21st Intern. Congress of Aviation and Space Medicine, München, 17-21 Sept. 1973,
p. 57-58.

Krol, J. P.: An electronic measurement system for mental load in the submarine environment.
Proc. 1st Ann. Scientific Meeting of the Europ. Undersea Biomed. Soc., Stockholm, 13-15
June 1973.
Försvarsmedicin **9** (1973) 443-446.

Opmeer, C. H. J. M.: The information content of successive RR-interval times in the ECG.
Preliminary results using factor analysis and frequency analysis.
Ergonomics **16** (1973) 105-113.

Opmeer, C. H. J. M. and J. P. Krol: Towards an objective assessment of cockpit workload. I.
Physiological variables during different flight phases.
Aerospace Medicine **44** (1973) 527-533.

Soede, M. and H. G. Stassen: A lightspot operated typewriter for quadriplegic patients.
Proc. 8th Annual Conf. on Manual Control (1973) 89-100.

Soede, M. and H. G. Stassen: A lightspot operated typewriter for severely disabled patients.
Technical note.
Med. & Biol. Eng. **11** (1973) 641-644.

Soede, M., H. G. Stassen, A. van Lunteren and W. J. Luitse: A lightspot operated typewriter for severely physically handicapped patients.
Ergonomics **16** (1973) 829-844.

COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Keurs, W. J. ter, R. A. Voskuyl and H. Meinardi: Effects of penicillin on evoked potentials of excised prepiroform cortex of guinea pig.
Epilepsia (Amst.) **14** (1973) 261-271.

Methods of analysis of anti-epileptic drugs.

Proc. Workshop on the Determination of Anti-epileptic Drugs in Body Fluids, Noordwijkerhout, 13-14 April 1972 (Eds.: J. W. A. Meijer, H. Meinardi, C. Gardner-Thorpe and E. van der Kleijn). Excerpta Medica, Amsterdam (1973).

Meijer, J. W. A.: Difficulties encountered by an analytical chemist in trying to satisfy the needs of clinicians and pharmacokineticists.
In: Methods of analysis of anti-epileptic drugs, p. 34-42. Excerpta Medica, Amsterdam (1973).

Meijer, J. W. A.: GLC of anti-epileptic drugs: techniques used at the 'Instituut voor Epilepsiebestrijding'; determination of depropylacetate.
In: Methods of analysis of anti-epileptic drugs, p. 198-206, Excerpta Medica, Amsterdam (1973).

Meijer, J. W. A.: De bepaling van medikamenten, in het bijzonder anti-epileptica en hun metabolieten in lichaamsvloeistoffen.
T. Chemie en Instrument: (1973) 28-31; 53-59.

Meijer, J. W. A. and L. Hessing-Brand: Determination of lower fatty acids, particularly the anti-epileptic dipropylacetic acid, in biological materials by means of micro diffusion and gas chromatography.
Clin. chim. Acta **43** (1973) 215-222.

Starreveld-Zimmerman, A. A. E., A. Kuijter, H. Bongers et H. Meinardi: Le Clonazepam et le syndrome de Lennox-Gastaut.
In: Evolution and Prognosis of Epilepsies, Colloque de Marseille à Venise, 5-8 Oct. 1972, p. 177-181. Publ.: Nov. 1973.

Zijl, C. H. W. van: Ueber das Problem der Rigidität beim Epileptiker.

In: Psychische Störungen bei Epilepsie. 14. Jahrestagung der deutschen Sektion der Intern. Liga gegen Epilepsie, Bonn, 13.-14. Okt. 1972, S. 157-159. Publ. 1973.

PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

Does, J. A. van der, J. J. van Rood, W. S. Walker and R. B. Epstein: Consequent intrafamilial immunization for DL-A haplotyping in canines.
J. Exp. Med. **137** (1973) 494-503.

Koch, C. T., J. P. van Hooff, A. van Leeuwen, J. G. van den Tweel, E. Frederiks, G. J. 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, p. 521-523. Munksgaard, Copenhagen.

- Rood, J. J. van, C. T. Koch, J. P. van Hooff, A. van Leeuwen, J. G. van den Tweel, E. Frederiks, H. M. A. Schippers, G. Hendriks and G. J. van der Steen: Graft survival in unrelated donor-recipient pairs matched for MLC and HL-A.
Transpl. Proc. **5** (1973) 409-414.
- Rood, J. J. van: Histocompatibility antigen systems and the control of the immune response: their relevance in disease susceptibility.
Neth. J. Med. **16** (1973) 65-69.
- Speck, B., F. E. Zwaan, J. J. van Rood and J. G. Eernisse: Allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia using a phenotypically HL-A identical unrelated donor.
Transplantation **15** (1973) 24-28.
- Vossen, J. M., J. de Koning, D. W. van Bekkum, K. A. Dicke, V. P. Eysvoegel, W. Hijmans, E. van Loghem, J. Rádl, J. J. van Rood, D. van der Waaij and L. J. Dooren: Successful treatment of an infant with severe combined immunodeficiency by transplantation of bone marrow cells from an uncle.
Clin. exp. Immunol. **13** (1973) 9-20.
- Vriesendorp, H. M., D. L. Westbroek, J. D'Amaro, J. A. van der Does, G. J. van der Steen, J. J. van Rood et al.: Joint report of 1st Intern. Workshop on Canine Immunogenetics.
Tissue Antigens **3** (1973) 145-172.

PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

- Meyer, P. B. en W. de Koning-Pierens: Asbest in de biosfeer.
Natuur en Techniek **41** (1973) 290-296.

CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

- Mullink, J. W. M. A.: Colitis in the mouse.
Z. Versuchstierk. **15** (1973) 217-228.
- Nikkels, R. J.: Isoleren of riskeren?
Biotechn. **12** (1973) 29-33.
- Nimwegen, Chr. van, B. van Eijnsbergen, J. Boter and J. W. M. A. Mullink: A simple device for indirect measurement of blood pressure in mice.
Laboratory Animals **7** (1973) 73-84.
- Zwart, J. A. de: Is goedkoop duurkoop ook bij proefdieren?
Biotechn. **12** (1973) 167-168.

RADIOLOGISCHE DIENST TNO

- Julius, H. W.: De TNO-dienst voor periodieke stralingsdosis controle.
T. Soc. Geneesk. 51 (1973) 881-886.
- Julius, H. W.: Automatische en universele TLD-meter voor stralingsdosimetrie op grote schaal.
Innovatie 3 (1973) no. 12, 11.
- Liem, K. S.: Absorptiepatroon van hemoglobine-ijzer bij de mens.
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1973).
- Stekelenburg, L. H. M. van en H. W. Julius: De Radiologische Dienst van de Gezondheidsorganisatie TNO.
Electrotechniek 51 (1973) 46.
- Weber, J., H. W. Julius, C. W. Verhoef and J. M. Werre: Absorption and retention of iron in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 32 (1973) 83.

GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

- Daems, W. T., J. J. van Gemund, P. M. A. Vio, R. G. J. Willighagen and W. R. den Tandt: The use of intestinal suction-biopsy material for the study of lysosomal storage diseases. In: Lysosomes and storage diseases (Eds.: H. G. Hers and F. van Hoof), chapter 25, p. 575-598. Acad. Press, New York (1973).
- Gerritzen, F. M.: The course of diabetic retinopathy. A longitudinal study.
Diabetes 22 (1973) 122-128.
- Giesberts, M. A. H., A. A. Kroes and J. J. van Gemund: Epidemiological aspects of mental retardation in relation to the genetic mucopolysaccharidoses in the Netherlands.
Bulletin 6 (1973) 40-47.
- Greve, E. L.: Single and multiple stimulus static perimetry in glaucoma; the two phases of visual field examinations.
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1973).
- Hoog, G. S. de and G. A. de Vries: Two new species of Sporothrix and their relation to Blastobotrys nivea.
Antonie van Leeuwenhoek 39 (1973) 515-520.
- Kabela, M.: De dienstweigerig (I). Een medische aangelegenheid?
Ned. Milit. Geneesk. T. 26 (1973) 164-187.
- Kabela, M.: Verslag van een onderzoek naar enkele psychologische aspecten van de dienstweigerers.
T. Psychiat. 15 (1973) 506-520.
- Kerrebijn, K. F., H. C. A. Hoogeveen-Schroot and M. C. van der Wal: A prospective study on chronic respiratory disease in children. I. Aim and methods, results of the first year.
Scand. J. resp. Dis. 54 (1973) 3-15.

- Kolsters, G., M. A. D. H. Schalekamp, G. A. Zaal and W. H. Birkenhäger: The role of intrarenal distribution of blood flow in the hypernatruuresis of benign essential hypertension. *Europ. J. Clin. Invest.* **3** (1973) 245.
- Kooijman, J. M.: Laminar heat or mass transfer in rectangular channels and in cylindrical tubes for fully developed flow: comparison of solutions obtained for various boundary conditions. *Chem. Eng. Sci.* **28** (1973) 1149-1160.
- Kooijman, J. M.: Evaluation of the mass-transfer process in artificial kidneys. *Neth. J. Med.* **16** (1973) 121-128.
- Kooijman, J. M.: Comparison of dialyzer designs. *Dialysis and Transpl.* **2** (1973) 3, p. 16-18; 40; 42-43.
- Maes, A. P. C. van der, F. A. G. Teulings, W. Schopman en G. J. H. den Ottolander: Het gebruik van ¹²⁵I-fibrinogeen bij de diagnostiek van veneuze trombose en bij de beoordeling van het effect van behandeling met anticoagulantia. *Ned. T. Geneesk.* **117** (1973) 1388-1396.
- Padmos, P., J. J. Haaijman and H. Spekrijse: Visually evoked cortical potentials to patterned stimuli in monkey and man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **35** (1973) 153-163.
- Pronk, J. C., E. Hooyen-Bosma and G. W. F. Edgar: Lipid-peroxidation in Spielmeyer-Vogt's disease. *Humangenetik* **19** (1973) 315-319.
- Spekrijse, H., L. H. van der Tweel and Th. Zuidema: Contrast evoked responses in man. *Vision Res.* **13** (1973) 1577-1601.
- Tandt, W. R. den: Lysosomale enzymen in het vruchtwater gedurende de zwangerschap. *Ned. T. Geneesk.* **117** (1973) 93-96.
- Tandt, W. R. den and M. A. H. Giesberts: Deficiency of lysosomal enzymes in storage diseases. *Bioch. Med.* **7** (1973) 141-151.
- Vries, G. A. de and C. R. Josephus Jitta: An epizootic in horses in The Netherlands caused by *Trichophyton equinum*. *Sabouraudia* **11** (1973) 137-139.
- Vries, G. A. de and J. J. Laarman: A case of Lobo's disease in the dolphin *Sotalia guianensis*. *Aquatic Mammals I*, **3** (1973) 1-8.
- Weber, J., H. W. Julius, C. W. Verhoef and J. M. Werre: Absorption and retention of iron in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* **32** (1973) 83.
- Wiel-Korstanje, J. A. van der: Bifidobacteriën en enterococci in de darmflora van de mens. Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1973).