

**jaarverslag TNO 1974**

**5**

**gezondheidsorganisatie**

The logo consists of the letters 'TNO' in a bold, white, sans-serif font. The 'T' and 'N' are connected at the top, and the 'O' is a simple circle. The logo is set against a solid red background.

**TNO**

**jaarverslag TNO 1974**

**5**

**gezondheidsorganisatie**



**Gezondheidsorganisatie TNO**

Juliana van Stolberglaan 148

Postbus 297

's-Gravenhage

Telefoon : 070-814481

Postgirorekening : 99889

# INHOUD

TEN GELEIDE . . . . .	5
ALGEMEEN . . . . .	7
PERSONEELSOVERLEG . . . . .	18
ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF	
<i>Instituten</i>	
Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO . . . . .	19
Medisch-Fysisch Instituut TNO . . . . .	27
Radiobiologisch Instituut TNO . . . . .	35
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO . . . . .	46
Primatencentrum TNO . . . . .	53
Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO . . . . .	61
Gaubius Instituut TNO . . . . .	64
<i>Werkgroepen en commissies</i>	
Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO . . . . .	69
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten . . . . .	70
Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO . . . . .	73
Werkgroep Bejaardenonderzoek TNO . . . . .	75
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA . . . . .	76
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie . . . . .	78
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO . . . . .	80
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO . . . . .	82
Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO . . . . .	85
Werkgroep Psychohygiëne TNO . . . . .	87
Werkgroep Keuring van Tandheelkundige Materialen TNO . . . . .	88
<i>Projectgroepen</i>	
Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO . . . . .	89
Projectgroep Asbestexpositie TNO . . . . .	92
GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN	
<i>Individuele onderzoeken</i> . . . . .	94
<i>Samenwerking met zelfstandige instellingen</i>	
Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid . . . . .	97
Centraalbureau voor Schimmelcultures . . . . .	98
Samenwerking op het gebied van CARA bij kinderen . . . . .	99
Stichting Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO . . . . .	99
Interuniversitair Oogheelkundig Instituut . . . . .	100

**DIENSTEN**

<i>Centraal Proefdierenbedrijf TNO</i> . . . . .	101
<i>Radiologische Dienst TNO</i> . . . . .	102

**BIJLAGEN :**

I. Afgesloten gesubsidieerde onderzoeken. Samenvattende eindverslagen . . . . .	105
II. <i>Organisatieschema</i> . . . . .	119
III. Samenstelling van bestuur en dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .	121
IV. Samenstelling Raden en Commissies van Toezicht en Advies, commissies en overige colleges, werkzaam in het kader van de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .	123
V. Instituten, werkgroepen, commissies en diensten, ressorterende onder de Gezondheidsorganisatie TNO . . . . .	127
VI. <i>Publikaties</i> . . . . .	135

## TEN GELEIDE

In de inleiding tot het vorige jaarverslag werd 1973 gekenschetst als een jaar van consolidatie. Het nu afgelopen jaar zou, op dezelfde bondige manier, kunnen worden beschreven als een jaar van bezinning.

Door de regering is te kennen gegeven, dat het wetenschapspakket niet mag groeien. Dit betekent dat het – bij de steeds voortschrijdende ontwikkeling van de wetenschap, noodzakelijke – opnemen van nieuw onderzoek in de programma's besnoeiingen op andere gebieden vereist. Bezinning op en herwaardering van het nut van het takenpakket aan de hand van de recent tot stand gekomen basisfilosofie van de Gezondheidsorganisatie is dus nodig. Hiermee werd in 1974 een begin gemaakt op verschillende niveaus. Het stopzetten van activiteiten van lagere prioriteit is echter een gebeuren, waarbij in de eerste plaats rekening moet worden gehouden met de toekomstige positie van de medewerkers, die hierbij zijn betrokken. De noodzakelijkerwijze ver doorgevoerde specialisatie van de meesten van hen bemoeilijkt in hoge mate het benutten van de vrijkomende krachten voor de uitvoering van voor hen veelal nieuwe onderwerpen die hoger op de prioriteitenlijst voorkomen. Het tot stand brengen van mutaties en daarnaast het realiseren van aansluiting op het sociaal beleid van de overheid is doorgaans een zeer tijdrovende zaak, waardoor de flexibiliteit van de Organisatie in het gedrang lijkt te moeten komen. Immers, in het huidige systeem van subsidie-financiering van de Organisatie TNO, waarvan de Gezondheidsorganisatie in hoge mate afhankelijk is, is het helaas slechts in zeer beperkte mate mogelijk te bereiken, dat de 'cost', die immers voor de 'baet' uitgaat, in een vroeg stadium kan worden opgevangen.

In het verslagjaar werd aan de hier kort geschetste problematiek veel aandacht geschonken. In allerlei gesprekken werd de indruk gekregen, dat buiten onze Organisatie begrip voor deze moeilijkheden groeiende is. Intussen werd, mede met behulp van externe fondsen, de vernieuwing van de werkprogramma's van de Gezondheidsorganisatie zo goed mogelijk voortgezet. Deze 'permanent updating' is even noodzakelijk als de als zodanig algemeen erkende 'permanent education'. Gegevens hierover zijn in de verslagen van instituten en werkgroepen te vinden.

In dit verband zij hier met voldoening gewezen op slechts één ontwikkeling, namelijk dat door het ZWO-bestuur het programma betreffende de regulatie van proliferatie en differentiatie van hemopoëtische stamcellen van het Radiobiologisch Instituut TNO als eerste zwaartepuntprogramma is aangewezen. Deze nieuwe wijze van subsidiëring is geschied op voorstel van de Stichting FUNGO.

In verband met het in functie treden van de huidige voorzitter op 1 februari 1974, trad Dr. M. A. Bleiker, ondervoorzitter van de Gezondheidsorganisatie, terug als

waarnemend voorzitter, na deze functie op voortreffelijke wijze te hebben vervuld. Onze Organisatie is hem veel dank verschuldigd.

In 1975 zal de Gezondheidsorganisatie haar 25-jarig bestaan gedenken. Onder de huidige zorgelijke financiële omstandigheden zal dit geschieden met de rug tegen de muur en met de broekriem sterk aangetrokken, maar met een grote geestelijke vitaliteit.

De voorzitter  
E. M. Cohen

## ALGEMEEN

### *Voorzitter Centrale Organisatie TNO*

Prof. Dr. Ir. A. A. Th. M. van Trier heeft met ingang van 15 februari 1974 het voorzitterschap van de Centrale Organisatie TNO neergelegd in verband met zijn benoeming tot voorzitter van de Raad van Advies voor het Wetenschapsbeleid.

Dr. L. B. J. Stuyt is bereid gevonden de functie van voorzitter van de Centrale Organisatie TNO te vervullen en heeft het voorzitterschap per 1 juni aanvaard.

### *Voorzitter Gezondheidsorganisatie TNO*

In het Jaarverslag 1973 werd reeds vermeld, dat Prof. Dr. E. M. Cohen op 1 februari 1974 in functie is getreden als voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO. In de maand januari is Dr. M. A. Bleiker nog als waarnemend voorzitter opgetreden.

### *Bestuur*

Op 1 april 1974 waren de volgende leden van het bestuur aan de beurt van aftreden: de heer R. Drion in zijn functie van geneeskundig hoofdinspecteur van de Volksgezondheid, Prof. Ir. M. P. Breedveld, Prof. Dr. C. E. Mulders en Prof. Dr. W. H. Struben. Met uitzondering van Prof. Breedveld waren allen bereid een eventuele herbenoeming te aanvaarden. De plaats van Prof. Breedveld is ingenomen door Prof. Ir. D. Bosman. De herbenoemingen zijn geëffectueerd bij Koninklijk Besluit no. 116 d.d. 17 augustus 1974. Prof. Bosman werd benoemd bij Koninklijk Besluit van 17 september 1974, no. 19.

Bij Koninklijk Besluit van 24 januari 1974, no. 11, is eervol ontslag verleend aan Dr. A. J. Piekaar als gedelegeerde van de Minister van Onderwijs en Wetenschappen in het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO en is in zijn plaats benoemd Dr. E. Haas, terwijl op die datum Drs. F. L. Hes de heer Haas als plaatsvervangend gedelegeerde is opgevolgd. Omdat laatstgenoemde in juni de dienst van het Ministerie heeft verlaten, werd bij Koninklijk Besluit van 26 juni 1974, no. 23, tot plaatsvervangend gedelegeerde van de Minister van Onderwijs en Wetenschappen aangewezen Dr. H. van Dommelen.

Het bestuur werd versterkt doordat bij Koninklijk Besluit van 6 mei 1974, no. 19, Ir. M. H. Steenbergen werd benoemd tot gedelegeerde van de Minister van Sociale Zaken in het bestuur; als plaatsvervangend gedelegeerde zal Dr. A. Wink optreden.

Op 1 januari 1975 zijn statutair aan de beurt van aftreden de bestuursleden Prof. Dr. L. Burema, Prof. Ir. L. Huisman, Prof. Dr. R. Donner, Dr. J. D. Mulder, Prof. Dr. N. Speijer en de heer J. Stork. De vier laatstgenoemden zullen niet meer in het bestuur



terugkeren. Aan hen wordt op deze plaats gaarne nogmaals een woord van dank uitgesproken voor hun betrokkenheid bij het werk van de Gezondheidsorganisatie TNO en hun constructieve bijdragen aan de discussies in de vergaderingen.

Door het aftreden van Prof. Speijer ontstaat tevens een leemte in het dagelijks bestuur. De Gezondheidsorganisatie TNO is Prof. Speijer bijzonder erkentelijk voor de extra taken, die hij sedert zijn eerste benoeming per 1 augustus 1962 als bestuurslid in deze functie op zijn schouders heeft genomen. Zo nam Prof. Speijer, als oudste bestuurslid, na het overlijden op 14 maart 1971 van de ondervoorzitter Mr. P. H. Valentgoed diens taak tijdelijk over tot er in de vacature zou zijn voorzien, terwijl hij na het aftreden van de voorzitter Prof. Dr. J. W. Tesch op 1 december 1971 tevens het voorzitterschap waarnam. Beide waarnemende taken kon Prof. Speijer op 10 augustus 1973 overdragen aan Dr. M. A. Bleiker, die op die datum tot ondervoorzitter verkozen werd. In deze periode van bijna 2½ jaar toonde Prof. Speijer zich zeer nauw betrokken bij de dagelijkse gang van zaken in de Organisatie; bij het oplossen van talrijke problemen werd dankbaar van zijn adviezen gebruik gemaakt. Het Koninklijk Besluit waarbij de herbenoeming van de per 1 januari periodiek aftredende leden, c.q. de benoeming van nieuwe leden op de opengevallen plaatsen zal worden geregeld, was bij het afsluiten van dit Jaarverslag nog niet afgekomen.

### *Vergaderingen*

Het bestuur kwam in de verslagperiode tweemaal bijeen; het dagelijks bestuur vergaderde elfmaal. Bovendien vond een bijeenkomst plaats van leden van het dagelijks bestuur met het college van instituutdirecteuren van de Gezondheidsorganisatie TNO.

### *GO-directeurencollege*

In een buitengewone vergadering van het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO met de directeuren van de onder de Gezondheidsorganisatie TNO ressorterende instituten (het GO-directeurencollege), waar gesproken is over 'sociale democratisering binnen de Gezondheidsorganisatie TNO' hebben de directeuren te kennen gegeven het op prijs te stellen nauw betrokken te worden bij de beleidsvoorbereiding van dagelijks bestuur en bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO. Dit heeft ertoe geleid, dat die onderwerpen die ook voor de directeuren van belang zijn, aan het GO-directeurencollege (dat maandelijks in vergadering bijeenkomt) zullen worden voorgelegd alvorens deze in het dagelijks bestuur te behandelen, opdat de directeuren hierover hun visie kenbaar kunnen maken. Het resultaat van de behandeling in het dagelijks bestuur wordt ter kennis van de directeuren gebracht.

Daarnaast zal enkele malen per jaar een gecombineerde vergadering van het dagelijks bestuur met de GO-directeuren worden gehouden, alwaar bepaalde onderwerpen die voor beide colleges van belang zijn behandeld zullen worden.

Op 5 en 6 november vond in Lochem een tweedaagse conferentie plaats van directeuren en onderdirecteuren van de instituten ten einde met elkaar van gedachten te wisselen over de onderzoeksprogramma's en de werkwijze van de onderschei-

den instituten. Leden van het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO woonden als gast deze bijeenkomst bij.

### *Plancommissie GO*

Op initiatief van de instituutsdirecteuren is een Plancommissie ingesteld. Aan dit initiatief lag de gedachte ten grondslag, dat een meerjarenplan voor de Gezondheidsorganisatie TNO dient te worden opgesteld, waarin aan de hand van de basisfilosofie de doelstellingen van het beleid en de gewenste structurele ontwikkeling van de Gezondheidsorganisatie TNO op langere termijn worden neergelegd. In de Plancommissie hebben zitting: enkele instituutsdirecteuren, een vertegenwoordiger van de Ministeries van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, van Sociale Zaken en van Onderwijs en Wetenschappen, alsmede een vertegenwoordiger van het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO. De Commissie wordt begeleid door een externe onderzoekdeskundige.

De Plancommissie GO begon haar werkzaamheden op 2 juli. Zij heeft als opdracht meegekregen: Op grond van de basisfilosofie een visie te ontwikkelen op het werkprogramma en de werkwijze van de Gezondheidsorganisatie TNO, opdat aan de hand daarvan prioriteiten kunnen worden gesteld voor te bestrijken velden van onderzoek en voor mogelijke samenwerkingsverbanden, zodat uit dit alles regelmatig aanbevelingen aan het bestuur kunnen voortvloeien voor hergroepering van de werkzaamheden en het entameren van nieuwe activiteiten.

### *Contacten met de Overheid*

Via het dagelijks bestuur van de Centrale Organisatie TNO is er contact met de Commissie Relatie Overheid – TNO ('Commissie Reinoud'). Deze commissie is ingesteld bij ministerieel besluit van 24 juni 1974 op initiatief van de Minister voor Wetenschapsbeleid met de opdracht:

- Een onderzoek in te stellen naar de betrekkingen tussen de Overheid en TNO met het doel aanbevelingen te formuleren ten aanzien van de wijze waarop deze betrekkingen kunnen worden geïntensiveerd;
- na te gaan welke structurele en procedurele aanpassingen daartoe nodig zijn aan de zijde van de departementen zowel als aan die van TNO en in hoeverre deze aanpassingen binnen het kader van de bestaande wettelijke regelingen kunnen worden gerealiseerd, c.q. hiervoor wetswijzigingen noodzakelijk moeten worden geacht.

Ten einde een snelle en directe communicatie met de commissie te kunnen waarborgen, is een begeleidingscommissie bij TNO ingesteld, bestaande uit de leden van het dagelijks bestuur van de Centrale Organisatie TNO, de algemeen secretaris en de algemeen penningmeester, alsmede de beide, op voorstel van de Centrale Organisatie TNO benoemde, adviseurs van de commissie.

Op 27 augustus is Dr. Mr. G. J. Leibbrandt, directeur-generaal van het Wetenschappelijk Onderwijs, op zijn verzoek, in het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO ontvangen ten einde een indruk te krijgen van het werk van de Organisatie in relatie tot het hoger onderwijs. Aan de hand van de basisfilosofie

is onder meer aandacht besteed aan onderwerpen als samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de universiteiten, de mogelijkheid om studenten een onderwerp in een GO-instituut te laten bewerken en om het wetenschappelijk potentieel van de instituten in te schakelen bij post-academiaal onderwijs, alsook aan de financiële moeilijkheden waarin zowel de Gezondheidsorganisatie TNO als de universiteiten verkeren.

De Minister voor Wetenschapsbeleid heeft zich op 7 december 1973 tot een groot aantal wetenschapsorganen en -organisaties – waaronder de Organisatie TNO – universiteiten en hogescholen en andere wetenschappelijke instellingen gericht met een serie vraagpunten over de organisatie van het wetenschapsbeleid c.q. het onderzoekbeleid. Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO en de directeuren hebben zich uitvoerig beraden over de gestelde vragen en de mogelijke antwoorden, welke waren voorbereid door een door de Centrale Organisatie TNO ingestelde Werkgroep 'Discussienota Vraagpunten Wetenschapsbeleid'. De meeste van de door de Werkgroep opgestelde antwoorden waren voor de Gezondheidsorganisatie TNO aanvaardbaar. Op een aantal vragen zijn afwijkende antwoorden of aanvullende opmerkingen geformuleerd, welke aan de voorzitter van de Centrale Organisatie TNO zijn aangeboden met het verzoek deze te voegen bij het centrale antwoord van de Organisatie TNO aan de Minister.

#### *Raad voor Gezondheidsresearch TNO*

Op bestuurlijk niveau is de relatie verstevigd doordat Prof. Dr. E. M. Cohen benoemd is tot ondervoorzitter van de Raad. Voorts heeft Prof. Cohen namens de Raad zitting in de Landelijke Stuurgroep Onderzoek Milieuhygiëne.

Door verschillende medewerkers van de Gezondheidsorganisatie TNO wordt aan het werk in bepaalde commissies van de Raad voor Gezondheidsresearch TNO deelgenomen.

#### *Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij*

In 1969 is opgericht de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij, die zich ten doel stelt evenwichtige voorlichting te geven over ontwikkelingen in de medische en biologische wetenschappen en hun mogelijke gevolgen. Daartoe geeft de Stichting onder meer ieder jaar vier cahiers uit die elk aan een bepaald onderwerp zijn gewijd. Zij houdt bovendien een documentatiecentrum in stand dat voor iedereen toegankelijk is.

Enige tijd geleden bleek echter dat de administratieve werkzaamheden van de Stichting een onevenredig groot gedeelte van het budget gingen opslokken. Het bestuur van de Stichting is daarop tot de conclusie gekomen dat aansluiting bij een grotere eenheid waarschijnlijk de beste oplossing zou bieden, mits de eigen identiteit behouden kon blijven. Dit heeft uiteindelijk geleid tot een overeenkomst met de Gezondheidsorganisatie TNO, die per 1 juli van kracht is geworden. Op grond hiervan is het bureau van de Stichting verplaatst van Utrecht naar het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO te Leiden.

Bij deze overeenkomst, die voorlopig is aangegaan tot 1 januari 1976, heeft de

Gezondheidsorganisatie TNO zich verplicht aan de Stichting bepaalde administratieve faciliteiten te verlenen. Medio 1975 zal wederzijds worden nagegaan of deze vorm van samenwerking aan alle verwachtingen voldoet.

### *Financiën en personeel*

#### Financiën

Door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO is aan de instituten van de Organisatie voor het jaar 1974 een basissubsidie toegekend dat in principe gelijk was aan dat van het voorgaande jaar. Tevens ontving elk instituut een gedeeltelijke compensatie voor de gestegen loonkosten.

In het algemeen bleek dit basissubsidie, zoals verwacht, te laag te zijn. De gegevens opgenomen in de staat van baten en lasten 1974 (zie blz. 16 en 17) laten een voordelig exploitatiesaldo zien van f 53.300, bij een totaal budget van rond de 56 miljoen gulden. Het in de sector Centraal Beheer te constateren overschot van f 667.600 is voornamelijk toe te schrijven aan het vrijkomen van getroffen voorzieningen voor stimuleringsubsidie en pensioenfonds, in totaal groot f 400.000. Het spreekt vanzelf dat deze incidentele baten zich in 1975 niet herhalen. Doordat in 1974 in een aantal vacatures niet werd voorzien, kon meer worden geïnvesteerd dan was begroot. Voor de uitvoering van het bestaande werkplan is het nodig continu te beschikken over een personeelsomvang zoals voor 1974 was begroot. De uit deze personeelsomvang voortvloeiende kosten zijn in 1975 hoger dan het beschikbare subsidie, zodat de exploitatie in 1975 met een tekort zal sluiten. Het tekort in 1974 bedroeg f 433.800.

Met erkentelijkheid wordt vermeld, dat vele nationale en internationale instellingen het werk van de Gezondheidsorganisatie TNO hebben gesteund door bijdragen te geven ten behoeve van het speurwerk, vele daarvan ongeclausuleerd. Onder meer noemen wij, in willekeurige volgorde :

Nederlandse Hartstichting  
Nationaal Revalidatie Fonds  
National Institutes of Health  
European Late Effects Project Group  
Euratom  
Wereldgezondheidsorganisatie  
Koninklijke Nederlandse Vereniging tot bestrijding der Tuberculose  
Nierstichting Nederland  
Federatie voor Epilepsiebestrijding  
de Macht van het Kleine  
Dr. Ed. Hoelen Stichting  
Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal  
Whitebread & Poole  
Praeventiefonds  
Philips N.V.  
Norwich Benelux N.V.  
International Atomic Energy Agency  
Stanford University

Hope Farms B.V.  
N.V. Organon  
Dr. Ludgardine Bouwman Stichting  
Koninklijke Fabriek Inventum  
Yahya Ettinadich, Teheran  
N.V. Kema  
Labaz N.V.  
Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde  
Nederlands Astma Fonds  
Hoffman-La Roche B.V.

Op blz. 15 is de verdeling aangegeven van het overheidssubsidie in de jaren 1974 en 1975 over de diverse hoofdstukken van de NABS (Nomenclature pour l'Analyse et la Comparaison des programmes et Budgets Scientifiques).

#### Personeel

Eind 1973 waren 872 medewerkers in dienst; eind 1974 was het aantal teruggelopen tot 856. Daarnaast zijn er 22 medewerkers in dienst bij derden. Zij werken mede aan het onderzoekprogramma van de Gezondheidsorganisatie TNO. De personele kosten komen ten laste van deze Organisatie.

In de loop van 1974 zijn 13 van de medewerkers overgeplaatst binnen de Organisatie TNO. Gezien de ver uiteenlopende specialisaties binnen de Gezondheidsorganisatie TNO en de hoeveelheid onderling sterk verschillend gerichte programma's is het niet waarschijnlijk dat de interne mobiliteit aanmerkelijk vergroot kan worden. Reeds jaren wordt een personeelsplanning, mede gericht op specialisatie en het werken in interdisciplinair teamverband – direct gekoppeld aan de lange termijn planning – systematisch bijgehouden. Wanneer blijkt dat er een vacature zal ontstaan, wordt deze, nauwkeurig omschreven, in de Organisatie TNO bekend gemaakt. De respons blijft gering. Mogelijk speelt niet alleen de verscheidenheid in specialisaties en werksfeer een rol, maar ook het feit dat de werkzaamheden op geografisch verspreide plaatsen worden uitgevoerd. Het is moeilijk de invloed daarvan te meten.

In 1974 zijn 53 medewerkers aangetrokken met een kortlopend dienstverband. Deze aanstellingen voor korte duur zijn altijd gehanteerd indien het onderzoek betrof dat met financiële steun van de Gezondheidsorganisatie TNO bij derden werd uitgevoerd. Aanstellingen geschieden gemiddeld voor de duur van drie jaar. Een zekere flexibiliteit bij de programmering binnen de Gezondheidsorganisatie TNO werd hiermede bevorderd. Bovendien werden de subsidies meestal verstrekt voor in universitaire sfeer werkenden. Een aanstelling voor de duur van circa drie jaar voor een promotie-onderwerp is aldaar niet ongebruikelijk, zodat geen afwijking ontstond van een aldaar bekend patroon. Deze kortlopende aanstellingen zijn in het Nederlandse sociale klimaat minder geschikt voor oudere en meer ervaren onderzoekers.

In de GO-instituten zijn vanzelfsprekend de meeste medewerkers voor onbepaalde tijd aangesteld. Zij werken op grond van hun kennis en ervaring mee aan het basisonderzoek dat daar wordt verricht. Wanneer de projectfinanciering het aantrekken van additionele onderzoekers mogelijk maakt, worden deze aangesteld voor de

duur van het project. Meestal is dit drie jaar. Sedert kort kunnen, gezien de financiële situatie, geen toezeggingen worden gedaan voor de continuering van het dienstverband na afloop van het project. Voor de GO-instituten is dit een nieuwe werkwijze, waardoor een sfeer van arbeidsonrust kan ontstaan. Deze onrust zal toenemen wanneer de Organisatie ertoe zal moeten overgaan het middel van selectief ontslag te gebruiken om de omvang van de Organisatie te verminderen. Gevreesd wordt, dat dan degenen die nog gemakkelijk een functie elders kunnen krijgen – op grond van hun kwaliteiten – uit vrije wil zullen vertrekken. De kwalitatief minder sterken blijven dan over, waardoor het totale niveau van het werk zal dalen. De overblijvende – veelal niet meer jonge – specialisten komen theoretisch in aanmerking voor omscholing. Dit is praktisch niet altijd mogelijk of vanuit menselijk oogpunt gezien niet wenselijk. In deze gevallen zouden afvloeiingsmaatregelen moeten worden getroffen en gefinancierd. Afgezien van het feit, dat dit alles ook veel geld kost en er nauwelijks wetenschappelijk rendement tegenover staat, verzet het sociale geweten van de Gezondheidsorganisatie TNO zich tegen het veroorzaken van een dergelijke nederwaartse spiraal.

Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft tot nu toe begrip gevonden voor het gevoerde beleid. Er wordt een dringend beroep gedaan op de Centrale Organisatie TNO – als subsidieverdeler – en op de Overheid om dit beleid te blijven steunen. Hierdoor wordt zowel de kwaliteit van het werk als het sociale klimaat bevorderd.

### *Onderzoek*

#### 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.

Naast de in dit verslag opgenomen korte verslagen van de instituten publiceren deze afzonderlijk elk een uitvoerig verslag over de aldaar verrichte werkzaamheden. Deze verslagen zijn op aanvraag verkrijgbaar.

Hieronder volgt verslag van de Projectgroep Geluidhinder TNO over een activiteit die in opdracht van de Overheid in gecoördineerd verband wordt uitgevoerd. In het vorig Jaarverslag werd deze activiteit reeds aangekondigd.

#### Coördinatie van onderzoek inzake geluidhinder

De Projectgroep Geluidhinder TNO is in 1973 in het leven geroepen om de onderzoekprogramma's op het gebied van geluid van de Interdepartementale Commissie Geluidhinder voor zover aan TNO opgedragen te coördineren en een goede voortgang in de uitvoering te bevorderen. Vooralsnog werken in de Projectgroep samen de Technisch Fysische Dienst TNO-TH en het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO. Het onderzoekprogramma bestaat momenteel alleen nog uit projecten op het gebied van lawaai van wegverkeer; in de komende jaren zullen echter ook programma's worden ontwikkeld voor vliegtuiglawaai, industrielawaai en woongeluid. De onderzoekprogramma's zijn vooral bedoeld om

onderbouwing te geven aan de in voorbereiding zijnde Wet inzake Geluidhinder en de daarbij behorende uitwerkingsregelingen. Gezien aard en omvang van deze programma's is het de bedoeling, dat zo mogelijk ook andere TNO-instituten bij de uitvoering worden betrokken.

De inhoud van de programma's kan globaal in twee categorieën worden verdeeld :

- a. Ontwikkelen van noodzakelijk geachte nieuwe kennis.
- b. Operationeel maken van reeds bestaande kennis.

De projecten met betrekking tot ontstaan en beperken van lawaai zijn voornamelijk door de Technisch Fysische Dienst TNO-TH in uitvoering genomen, die met betrekking tot invloeden van lawaai op de mens door het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO. Vrijwel alle projecten bevinden zich nog in het stadium van verzamelen van gegevens, zodat nog geen concrete resultaten beschikbaar zijn.

De bij het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO in uitvoering zijnde projecten zijn :

- a. Beleving van geluidwerende voorzieningen in de woonsituatie.
- b. Ontwikkeling van een meetmethode voor geluidimmissies.
- c. Onderzoek naar de lawaaigevoeligheid van verschillende bestemmingen.
- d. Inventarisatie van de kennis inzake geluidwerende voorzieningen aan gebouwen.

Het eerstgenoemde onderzoek is verreweg het grootste. Het is opgezet omdat in veel bestaande woonsituaties de geluidbelasting van een zodanige omvang is, dat geluidwerende voorzieningen op grote schaal noodzakelijk zijn. Er is echter vrij weinig bekend over hoe de mens deze geluidwerende voorzieningen (dubbele ramen, schermen langs de weg) ervaart. Daarom zullen op een aantal in aanmerking komende lokaties enquêtes worden gehouden : eerst als de geluidwerende voorzieningen nog niet aanwezig zijn, daarna als zij zijn aangebracht. In een woonwijk nabij Rijksweg 16 is een eerste enquête gehouden. De verzamelde gegevens zijn in bewerking. Een begin is gemaakt met de voorbereidingen tot een enquête op een tweede lokatie.

GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

Besteding van het subsidie conform realisatie 1974 en vaststelling begroting 1975 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 1974	Vast- stelling begroting 1975
5.0	Onderzoek van algemene aard	1.271	1.594
5.0.1	Onderzoek op het gebied van de psychohygiëne	3.220	3.894
5.0.2	Studie van de gevaren van het gebruik van kernenergie	1.096	1.283
5.1.1	Onderzoek op het gebied van hart- en vaatziekten (incl. shock)	3.890	4.007
5.1.2	Onderzoek op het gebied van kanker	4.548	4.967
5.1.3	Onderzoek betreffende aandoeningen van de luchtwegen	—	—
5.1.3.1	Onderzoek op het gebied van CARA	189	209
5.1.3.2	Onderzoek op het gebied van tuberculose	171	188
5.1.4	Onderzoek naar specifieke gezondheidsaspecten van de ouderdom	1.837	1.878
5.1.5	Onderzoek op het gebied van het centrale zenuwstelsel	1.775	1.872
5.1.5.1	Onderzoek op het gebied van epilepsie	191	229
5.1.5.2	Onderzoek op het gebied van hersenen en gedrag	138	173
5.1.6	Klinisch geneesmiddelenonderzoek	609	573
5.1.8	Onderzoek naar de medische aspecten van de voeding	354	394
5.1.9	Overige onderzoekingen op medisch gebied	3.893	2.995
5.1.9.2	Onderzoek op het gebied van microbiologie	—	—
5.1.9.3	Onderzoek op het gebied van tand- en mondziekten	542	582
5.1.9.4	Onderzoek op het gebied van immunologie	1.550	3.898
5.3.0	Onderzoek van algemene aard op het gebied van het leefmilieu	106	108
5.3.1	Onderzoek op het gebied van waterverontreiniging	1.677	1.925
5.3.2.1	Onderzoek op het gebied van buitenluchtverontreiniging	1.812	2.082
5.3.3	Onderzoek op het gebied van geluidwering/geluidhinder	1.072	1.242
5.3.9.1	Onderzoek op het gebied van verlichting en bezonning	258	295
5.3.9.2	Onderzoek op het gebied van binnenklimaat	1.286	1.478
5.3.9.3	Onderzoek op het gebied van algemene woonaspecten	182	209
5.3.9.4	Onderzoek op het gebied van luchtverontreiniging in gebouwen	776	891
5.5.2	Onderzoek inzake ontwikkeling van medische apparatuur	1.309	1.317
5.5.3	Onderzoek inzake ontwikkeling van hulpmiddelen voor lichamelijk gebrekkigen	959	964
5.6	Onderzoek naar kwaliteit en eigenschappen van proefdieren	650	748
5.9	Overige onderzoekingen	1.429	1.879
5.9.1	Rationalisering ziekenhuisbedrijf	513	517
5.9.2	Productie van proefdieren voor wetenschappelijk onderzoek	106	130
	Totaal	37.409	42.521



# GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO / STAAT VAN LASTEN EN BATEN 1974

## LASTEN

(in duizenden guldens)

	Personele kosten	Materiële kosten	Investe- ringen	Totaal
<i>Algemene kosten</i>	642,6	1.434,5	0,3	2.077,4
<i>Onderzoekingen op eigen initiatief</i>				
<b>Sectie 1</b>				
Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO	7.091,2	1.839,7	660,1	9.591,0
Medisch-Fysisch Instituut TNO	4.838,5	829,3	1.110,4	6.778,2
Radiobiologisch Instituut TNO	6.212,2	2.203,1	110,1	8.525,4
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	1.937,4	503,3	17,8	2.458,5
Primatencentrum TNO	821,4	567,7	261,4	1.650,5
Ned. Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO	6.266,0	1.531,0	67,9	7.864,9
Gaubius instituut TNO	1.751,2	492,1	104,1	2.347,4
<b>Totaal Sectie 1</b>	<b>28.917,9</b>	<b>7.966,2</b>	<b>2.331,8</b>	<b>39.215,9</b>
<b>Sectie 2</b>				
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	132,7	148,6	—	281,3
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	499,2	135,9	9,6	644,7
Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO	395,5	129,3	—	524,8
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	135,8	71,6	4,0	211,4
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	506,8	52,3	64,4	623,5
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO	137,5	57,2	—	194,7
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	667,4	182,7	73,5	923,6
Werkgroep Psychohygiëne TNO	111,0	∕. 3,7	—	107,3
<b>Totaal Sectie 2</b>	<b>2.585,9</b>	<b>773,9</b>	<b>151,5</b>	<b>3.511,3</b>
<b>Totaal onderzoekingen op eigen initiatief</b>	<b>31.503,8</b>	<b>8.740,1</b>	<b>2.483,3</b>	<b>42.727,2</b>
<i>Gesubsidieerde onderzoekingen</i>	700,8	266,9	50,5	1.018,2
<i>Diensten</i>				
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	2.336,3	1.704,4	1.219,6	5.260,3
Radiologische Dienst TNO	587,0	406,0	75,5	1.068,5
<b>Totaal Diensten</b>	<b>2.923,3</b>	<b>2.110,4</b>	<b>1.295,1</b>	<b>6.328,8</b>
<i>Centraal Beheer</i>	452,8	∕. 260,8	74,8	266,8
<b>Sub-totaal</b>	<b>36.223,3</b>	<b>12.291,1</b>	<b>3.904,0</b>	<b>52.418,4</b>
<i>Saldo calculatorische afschrijving</i>				
Rente gebouwen en inventaris, huren		6.975,6		6.975,6
Afschrijving volgens aanschafwaarde			∕. 3.566,0	∕. 3.566,0
<b>Totaal</b>	<b>36.223,3</b>	<b>19.266,7</b>	<b>338,0</b>	<b>55.828,0</b>

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

**BATEN**  
(in duizenden guldens)

	Subsidie		Bijdragen en andere inkomsten van derden	Totaal	Saldo t.o.v. lasten
	Basis- subsidie *	Stimule- rings- gelden			
<i>Algemene kosten</i>	2.080,0	–	18,7	2.098,7	21,3
<b>Sectie 1</b>					
Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO	6.629,0	–	2.903,6	9.532,6	∕ 58,4
Medisch-Fysisch Instituut TNO	5.809,3	78,9	582,5	6.470,7	∕ 307,5
Radiobiologisch Instituut TNO	6.841,0	56,0	1.173,8	8.070,8	∕ 454,6
Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	2.433,0	25,0	148,7	2.606,7	148,2
Primatencentrum TNO	1.146,0	50,0	368,1	1.564,1	∕ 86,4
Ned. Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO	4.203,0	–	3.841,8	8.044,8	179,9
Gaubius Instituut TNO	2.314,0	–	37,6	2.351,6	4,2
<b>Totaal Sectie 1</b>	<b>29.375,3</b>	<b>209,9</b>	<b>9.056,1</b>	<b>38.641,3</b>	<b>∕ 574,6</b>
<b>Sectie 2</b>					
Werkgroep Tuberculine-Onderzoek TNO	147,0	12,5	118,8	278,3	∕ 3,0
Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	511,0	–	133,7	644,7	–
Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO	576,0	–	9,2	585,2	60,4
Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	178,0	–	85,3	263,3	51,9
Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	645,0	–	11,1	656,1	32,6
Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO	201,0	–	2,5	203,5	8,8
Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO	829,0	–	60,0	889,0	∕ 34,6
Werkgroep Psychohygiëne TNO	20,0	–	112,0	132,0	24,7
<b>Totaal Sectie 2</b>	<b>3.107,0</b>	<b>12,5</b>	<b>532,6</b>	<b>3.652,1</b>	<b>140,8</b>
<b>Totaal onderzoeken op eigen initiatief</b>	<b>32.482,3</b>	<b>222,4</b>	<b>9.588,7</b>	<b>42.293,4</b>	<b>∕ 433,8</b>
<i>Gesubsidieerde onderzoeken</i>	792,5	–	17,7	810,2	∕ 208,0
<b>Diensten</b>					
Centraal Proefdierenbedrijf TNO	708,0	7,0	4.545,3	5.260,3	–
Radiologische Dienst TNO	305,0	12,0	757,7	1.074,7	6,2
<b>Totaal Diensten</b>	<b>1.013,0</b>	<b>19,0</b>	<b>5.303,0</b>	<b>6.335,0</b>	<b>6,2</b>
<i>Centraal Beheer</i>	831,2	∕ 31,4	134,6	934,4	667,6
<b>Sub-totaal</b>	<b>37.199,0</b>	<b>210,0</b>	<b>15.062,7</b>	<b>52.471,7</b>	<b>53,3</b>
Rente eigen vermogen			3.409,6	3.409,6	
<b>Saldo calculatorische afschrijving</b>					
Rente gebouwen en inventaris, huren					
Afschrijving volgens aanschafwaarde					
<b>Totaal</b>	<b>37.199,0</b>	<b>210,0</b>	<b>18.472,3</b>	<b>55.881,3</b>	<b>53,3</b>

## **PERSONEELSOVERLEG**

### *Personeelsraad van de Gezondheidsorganisatie TNO*

De Personeelsraad van de Gezondheidsorganisatie TNO (PRGO) kwam zesmaal bijeen. De voorzitter van de Gezondheidsorganisatie TNO fungeerde tevens als voorzitter van de Raad.

De ontwikkeling van het personeelsoverleg wordt nog steeds sterk belemmerd door het ontbreken van een formele grondslag. De vorm en inhoud van het personeelsoverleg en de relatie van personeelsvertegenwoordiging tot bestuur vormen een belangrijk punt van discussie.

Een gemengde commissie van PRGO en het dagelijks bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO is begonnen met een inhoudelijke analyse van de Wet op de Ondernemingsraden ter voorbereiding van de overeenkomstige toepassing van deze wet op TNO of, indien deze formele stap nog lang op zich laat wachten, van het tot stand komen van een interim-regeling voor de Gezondheidsorganisatie TNO.

Gezien de financiële situatie van TNO werd door de Raad herhaaldelijk krachtig aangedrongen op het tot stand komen van een afvloeiingsregeling voor geheel TNO of, indien dit niet haalbaar zou zijn, alleen voor de Gezondheidsorganisatie TNO.

Van het formatieclassificatiesysteem bereikte de Raad dit jaar een ontwerp voor een prestatiebeoordelingssysteem. Discussies in de instituutskernen over het prestatiebeoordelingssysteem leidden in de Raad tot een aantal voorstellen en amendementen die via de vertegenwoordiger van de PRGO weer in de voorbereidingscommissie gebracht worden.

Verder werd dit verslagjaar onder meer aandacht besteed aan de basisfilosofie van de Gezondheidsorganisatie TNO, onderzoek inzake hart- en vaatziekten en vakantieregeling.

## ONDERZOEKINGEN OP EIGEN INITIATIEF

### Instituten

#### INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

##### *Algemeen*

Op medisch advies besloot Ir. D. van Zuilen zijn functie als directeur op 26 februari neer te leggen. Wel blijft hij als adviseur voor zaken het Instituut en de Gezondheidsorganisatie betreffende beschikbaar.

Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft in zijn december-vergadering de heer J. H. Mendels per 1 mei 1975 tot directeur van het Instituut benoemd. Tot die datum wordt de leiding van het Instituut waargenomen door Ir. M. L. Kasteleijn.

##### *Water en bodem*

Ten behoeve van de Commissie Kwaliteit recreatiewater TNO werd een discussienota opgesteld over de natuurlijke kwaliteit van de, voor de openlucht recreatie belangrijkste, zoete oppervlaktewateren in Nederland. De bedoeling hiervan is te komen tot kwaliteitsnormen waarbij rekening wordt gehouden met de verschillende watertypen en verschillen in 'natuurlijke' waterkwaliteit. Voor het onderzoek naar de invloed van een (onder andere met fosfaten) verontreinigde bodem op de kwaliteit van het daarboven aanwezige water, is een proefopstelling vervaardigd.

Deze opstelling werkt nu vrijwel zonder grote problemen en levert reeds gedurende enkele maanden gegevens over de fosforhuishouding in water-bodemslibmilieus onder verschillende omstandigheden. De opstelling wordt uitgebreid voor onderzoek om na te gaan hoe de zware-metalen balans door aanwezigheid van niet-afgebroken NTA (natriumzout van nitrilotri-azijnzuur) kan worden beïnvloed.

Ten behoeve van onderzoek naar het verloop in de tijd van de kwaliteit van een oppervlaktewater wordt de relatie tussen de samenstelling van bodemafzettingen en de waterkwaliteit nagegaan. Voor dit doel is een bodembemonsteringsapparaat gereedgekomen waarmee de eerste verkennende proeven in een circa 300 jaar oud wiel bij Kedichem werden genomen. In samenwerking met anderen wordt onderzocht met welke methode de ouderdom van de aanwezige sedimentlagen kan worden vastgesteld.

Terwijl in voorgaande jaren het bodemonderzoek gericht was op het gedrag van verontreinigende stoffen (vooral minerale olie), het opheffen van verontreinigingen

of het voorkómen van uitbreiding daarvan, werd in de verslagperiode een aanvang gemaakt met het onderzoek naar een mogelijk gebruik van de bodem bij zuiveringsprocessen. Ditmaal echter niet voor de produktie van drinkwater – zoals circa 15 jaren geleden het geval was – maar voor het lozen van gezuiverd afvalwater in de bodem, ter ontlasting van het oppervlaktewater. Filtratiekolommen op het laboratorium alsmede op het proefterrein buiten werden daartoe in gebruik genomen.

De classificatie van draadvormige micro-organismen, verantwoordelijk voor het ontstaan van 'licht slib' resulteerde in een determinatietabel die door de leden van de Abwassertechnische Vereinigung (W.-Duitsland) op bruikbaarheid zal worden beproefd.

Het onderzoek naar de optimalisering van de slibeigenschappen leverde een duidelijke relatie op tussen de slibbezinkbaarheid en de wijze waarop het afvalwater aan de oxydatiesloot wordt toegevoerd. De verwerking van het surplus-slib werd geconcentreerd op de verbetering van de slibontwaterbaarheid.

De nieuwe zuiveringsinrichting volgens het oxydenitroprincipe is in de loop van juni gereedgekomen. Nadat eerst experimenten ter controle van de juiste werking van inrichting en bijbehorende apparatuur werden uitgevoerd, werkt de inrichting met denitrificatie en defosfatering nu onder praktijkomstandigheden op volle capaciteit.

Verticale asbeluchters of puntbeluchters geven in rioolwaterzuiveringsinstallaties soms problemen. In opdracht van de Stichting 'Toegepast onderzoek reiniging afvalwater' (STORA) is daarover een literatuuronderzoek verricht. Tevens is in dat kader in samenwerking met een tweetal ingenieurbureaus bij de beheerders van 21 rioolwaterzuiveringsinrichtingen een enquête gehouden om aard en omvang van bedoelde problemen na te gaan.

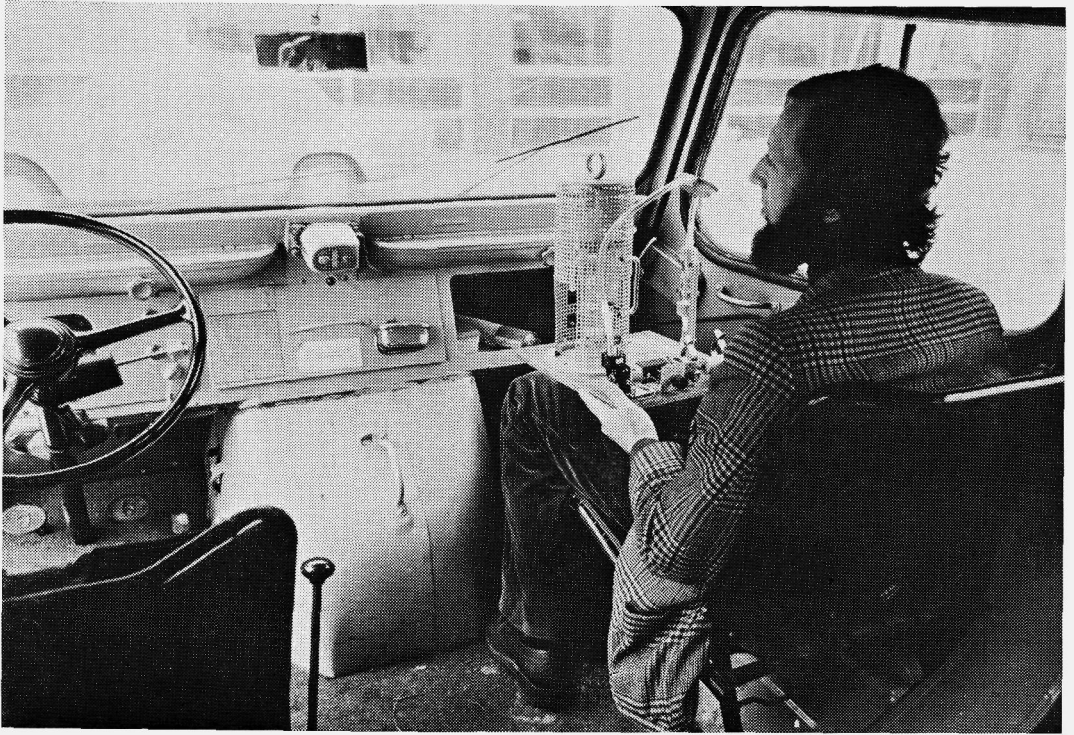
Vorbereidingen werden getroffen voor het uitvoeren van verdere STORA-opdrachten in het vlak van de beluchting van afvalwater onder praktijkomstandigheden (onder andere met persluchtssystemen) alsmede in het vlak van de surplus-slibverwerking.

Ten behoeve van de bestudering van de fosfaatverwijdering met behulp van calciumcarbonaat is een methode ontwikkeld voor de bepaling van calcium in influent, effluent en slib. Deze methode berust op atoomabsorptiespectrometrie. Eveneens daarop berustend zijn ten dienste van balansonderzoek van influent, effluent en slib bepalingsmethoden ontwikkeld voor een achttal zware metalen in de media.

In het kader van het werk van de Werkgroep 'Chemici' van de Rijncommissie Waterleidingbedrijven is er onderzoek gedaan naar het extractierendement van olie in oppervlaktewater. De resultaten zijn verwerkt in het door de Commissie opgestelde voorschrift.

### ***Buitenlucht***

De meetnetten voor het verkrijgen van inlichtingen over aard en verdeling van buitenluchtverontreinigingen worden doorlopend aangepast aan zich wijzigende situaties. Zo werd in de verslagperiode bijvoorbeeld het meetnet voor de bepaling



van SO<sub>2</sub> in Vlaardingen buiten dienst gesteld, daar de meetnetten van Rijnmond deze taak kunnen overnemen.

In het kader van het onderzoek naar door het gemotoriseerde verkeer geproduceerde verontreiniging werd aan Rijksweg 4, waar reeds in 1973 voorlopige metingen werden verricht, een groot volautomatisch meetstation ingericht. Een kleiner automatisch meetpunt werd in Den Haag geplaatst. In het samenwerkingsverband op milieuhygiënisch gebied met Duitsland werden in Frankfurt/Main door het Duitse zusterinstituut een groot station in de stad en een kleiner meetpunt aan een rijksweg ingericht.

In de lente is het onderzoek naar de oxydatieve luchtverontreiniging hervat; gedurende de winter worden de metingen tijdelijk gestaakt, daar dan geen belangrijke oxydatieve verontreiniging optreedt.

Het proefproject Zuid-Holland in en rond het Rijnmondgebied is in volle gang. In dit door het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid gecoördineerde onderzoek beheert het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO (IG) twee meetstations. Aan het eind van het jaar werd een nieuw meetschema opgesteld voor 1975. Hierbij zal één van de beide IG-punten vervallen.

Voor het achtergrondstation op Schouwen werd de definitieve behuizing ingericht, terwijl op het voormalige REM-eiland (nu meetpost Noordwijk van Rijkswaterstaat) een meetpunt voor ozon en stikstofoxyden werd geplaatst.

De meetmethoden werden waar nodig verder aangepast. Een groot deel van het werk is gericht op die stoffen, die een rol spelen bij de fotochemische vorming van oxydatieve verontreinigingen.

Ook werd verdere aandacht besteed aan het beproeven van bemonsteringstechnieken voor schoorsteengassen.

In verband met interesse in verdampingsverliezen van benzines zijn verschillende benzines en hun dampen op C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-koolwaterstoffen onderzocht.

Voor de bepaling van vinylchloride en acrylonitril zijn gaschromatografische methoden uitgewerkt, evenals voor de bepaling van C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> aromatische koolwaterstoffen. De laatste is reeds in toepassing gebracht. Hierbij werd gebruik gemaakt van semi-automatische monsterneming.

### *Binnenlucht*

In samenwerking met het Directoraat-Generaal van de Arbeid, enkele TNO-instituten en de industrie werd veel werk verricht voor de Commissie 'Preventie van rampen'. Onderzocht werden:

- de invloed op motorwerking en blussysteem van een brandweerauto als gevolg van het rijden door een chloorwolk, vanaf het begin van expositie tot circa een uur daarna;
- het effect van middelzwaar en zwaar schuim voor het afdekken van vloeibaar chloor, dat bijvoorbeeld bij beschadiging van een chloortank kan vrijkomen;
- de mogelijkheid om een chloorwolk met een waterstraal af te buigen, om op deze wijze bepaalde objecten tijdelijk te beschermen;
- de mogelijkheid om met een fijnversproeide oplossing van soda in water chloor te absorberen.

In hetzelfde kader werden in de proefkamer voor dampen en gassen proeven uitgevoerd die tot doel hebben meer informatie te verschaffen voor het vaststellen van een eenmalige populatie-expositie-limietwaarde voor ammoniak.

Naast bovenstaande activiteiten wordt – samen met het Directoraat-Generaal van de Arbeid en de Gewestelijke Arbeidsinspecties – meegewerkt aan een landelijk onderzoek, dat tot doel heeft een beter inzicht te krijgen in de stofconcentraties waaraan werknemers in de keramische industrie zijn blootgesteld.

Ook werd intensief medegewerkt aan een onderzoek betreffende het holografisch vastleggen van deeltjesgrootteverdelingen van aerosolen, dat door de Technisch Fysische Dienst TNO-TH voor de Gezondheidsorganisatie wordt uitgevoerd.

Daarnaast werden verscheidene kleinere projecten afgewerkt. Hiertoe behoorden :

- een oriënterend onderzoek in samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO naar de stof- en kiemproductie, veroorzaakt door verschillende kledingtypen die in operatiekamers worden gedragen ;
- een onderzoek waarin een automatische semi-continu werkende bèta-stofmeter werd vergeleken met de tot nu toe in gebruik zijnde methoden om stofconcentraties in lucht te bepalen ;
- een onderzoek, in het kader van de activiteiten van de desbetreffende normalisatiecommissie, waarbij filterbussen voor gasmaskers van verschillende gerenommeerde firma's werden beproefd, ten einde een inzicht te krijgen in de minimum eisen die redelijkerwijze moeten worden gesteld aan de capaciteit en andere parameters die van invloed zijn op de doorslagtijd ;
- onderzoek in opdracht van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal naar de betrouwbaarheid van Drägerproefbuisjes voor stikstofoxyden.

Voorts werden, zoals gewoonlijk, een aantal stankklachten onderzocht en een vrij groot aantal metingen verricht – onder andere in de ijzer- en staalindustrie, kunststofverwerkende industrieën, veilinghallen, kantoorgebouwen en woonhuizen – naar het voorkomen van relevante toxische verbindingen, zoals vinylchloride, koolmonoxyde, asbest en silicogeen stof.

Voor de bepaling van lage concentraties vinylchloride in lucht werd een gaschromatografische methode geschikt gemaakt.

### *Binnenklimaat*

Om het te verwachten leefmilieu in de omgeving van in ontwerp zijnde gebouwen te controleren werden in de windtunnel metingen aan maquettes verricht in verband met windhinder en rookgasafvoer.

Voor nog te bouwen academische ziekenhuizen werden concentratiemetingen aan een maquette verricht voor het bepalen van de plaats van ventilatie-openingen. Hierbij werd het mogelijke transport van verontreinigingen via de buitenlucht onderzocht. Het ontwerp van de ventilatienorm NEN 1078 en de praktijkrichtlijn NPR 1088 werden gepubliceerd door het Nederlands Normalisatie Instituut. De eerste bevat de eisen, de tweede een toelichting op de norm en voorbeelden van technische voorzieningen zoals die, blijkens het verrichte onderzoek, uit het oogpunt van de gezondheid moeten worden geëist voor de ventilatie van verblijfsruimten.



Voor de Commissie 'Preventie van rampen door gevaarlijke stoffen' werd onderzoek verricht naar de mogelijkheden van het provisorisch afdichten van woningen ter voorkoming van infiltratie van schadelijke verontreinigingen.

Voor een spoortunnel is in samenwerking met het Centrum voor Brandveiligheid van het Instituut TNO voor Bouwmaterialen en Bouwconstructies en de Technisch Fysische Dienst TNO-TH nagegaan aan welke eisen de ventilatie-openingen en vluchtwegen moeten voldoen als een trein met een begin van brand in een tunnel tot stilstand komt. Voorwaarde is dat de passagiers zich binnen een bepaalde tijd in veiligheid moeten kunnen stellen. Met behulp van maquettes en computer-programma's is de rookverspreiding bepaald bij diverse buitencondities, tunnel-lengten, treinlengten, inrijnsnelheden en stopplaatsen. De gevonden eisen en mogelijkheden voor een veilige vluchtweg werden gerapporteerd. De hierbij verkregen kennis zal ook worden toegepast bij het binnen TNO geïntegreerde onderzoek naar de rookverspreiding in gebouwen.

Onderzoek is verricht over de werking van zuurkasten onder meer extreme omstandigheden.

In samenwerking met de Nederlandse Anaesthesisten Vereniging is in het operatiekamermodel (schaal 1:1) de verspreiding van narcosegassen onder diverse omstandigheden vastgelegd. Van de gemeten concentraties zal worden nagegaan wat de invloed is op het operatiekamerpersoneel. De resultaten van dit onderzoek werden tijdens een internationaal anaesthesistencongres door Prof. Dr. J. Spierdijk ter discussie gesteld.

In de klimaatproefkamer werden drie opdrachten verricht met het doel een behaaglijk klimaat te realiseren ten behoeve van nieuwe en bestaande gebouwen. De meet- en besturingsapparatuur van de proefkamer werden gerevideerd.

In opdracht werden metingen verricht naar het temperatuurverloop in kantoorruimten met behulp van het warmte-analogon.

De Commissie 'Kruisinfectie', waaraan dezerzijds medewerking wordt verleend, heeft thans voor vrijwel alle ruimten van de afdelingen in academische ziekenhuizen de specificaties geformuleerd met betrekking tot het binnenklimaat en de luchtbehandelingsinstallatie.

Door toepassing van bepaalde hulptechnieken is het mogelijk gebleken de correlaties tussen gasverbruik en weervariabelen, zoals buitentemperatuur, bezonning en wind, op elk moment gedurende een stookseizoen te bepalen. Deze informatie is van belang bij het zoeken naar mogelijkheden om op economisch verantwoorde wijze een behaaglijk woon- en werkklimaat te realiseren.

Er werd deelgenomen aan de werkzaamheden van de Stuurgroep 'Energie en gebouwen'. De Stuurgroep adviseert de ministers van Economische Zaken, van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening en van Onderwijs en Wetenschappen om te komen tot maatregelen ter beperking van het energieverbruik.

In samenwerking met de Technisch Fysische Dienst TNO-TH en het Bouwcentrum werden in Oss metingen voorbereid in woningen die voorzien zijn van zonnecollectoren.

Met het Centraal Technisch Instituut TNO werd gezamenlijk op de lezingendag van de Nederlandse Technische Vereniging voor Verwarming en Luchtbehandeling

(TVVL) een aantal lezingen gehouden met als thema's ventilatie en energie in gebouwen. De teksten zullen wederom in een boekje verschijnen.

### *Geluid en licht*

In het kader van het in de rubriek 'Wonen en bouwen' genoemde onderzoek naar de beleving van verkeerslawaai door bewoners van huizen in de buurt van autosnelwegen, werd aan de hand van uitgebreide metingen nagegaan wat het effect is van geluidwerende voorzieningen aan woningen. Daarnaast werd verder gewerkt aan :

- het verzamelen en vastleggen van gegevens betreffende mogelijke geluidwerende voorzieningen aan gebouwen, dit ten behoeve van architecten ;
- de ontwikkeling van een meetmethode voor geluidmissies, vooral voor gebruik op planologisch gebied ;
- het opstellen van richtlijnen met betrekking tot de lawaaigevoeligheid van activiteiten in gebouwen met verschillende bestemmingen en het daaruit afleiden van minimale afstanden tussen verkeerswegen en deze gebouwen.

Het onderzoek naar de geluidoverdracht via ventilatiekanalen in woningen in praktijksituaties werd afgerond met een eindrapport, het laboratoriumonderzoek naar de invloed van ankers in spouwmuren werd voortgezet.

In het kader van de werkzaamheden van de Commissie 'Bouwtechnische voorzieningen aan woningen en gebouwen ter vermindering van geluidhinder door vliegtuiglawaai' werd in de praktijk een aantal metingen uitgevoerd om de isolatie van dubbele beglazingen vast te stellen ten einde op basis van de resultaten vast te stellen op welke wijze op grotere schaal geluidwerende voorzieningen tegen vliegtuiglawaai dienen te worden getroffen.

De voorbereiding van het onderzoek naar de invloed van lawaai op de slaap en op de bloeddorstroming werd voortgezet. Ten dele betrof deze de instrumentatie, met name met het oog op de automatisering van het verzamelen en verwerken der gegevens. Daarnaast werden ook reeds oriënterende metingen op beperkte schaal uitgevoerd.

Apparatuur ten behoeve van semi-automatische uitwerking van geluidbandjes kwam gereed.

De activiteiten op het gebied van verlichting waren voor verreweg het grootste deel gericht op het in de volgende rubriek te noemen onderzoek in een kantoortuin. Uitgebreide metingen werden verricht en een begin werd gemaakt met de verwerking van de verzamelde gegevens. Zo werd het materiaal nader bewerkt ten aanzien van de relevantie voor het binnenklimaat van bepaalde verlichtingsaspecten. Aan het onder 'Wonen en bouwen' vermelde project IREKLAM werd medewerking verleend voor wat betreft het aspect 'visuele functies van het venster'. Voor de bezonningsmeter werd een bezonningsdiagram van grotere precisie berekend, nadat bij bepaalde toepassingen de behoefte daaraan was gebleken.

### *Wonen en bouwen*

Interdepartementale Commissie 'Geluidhinder' werd een aanvang gemaakt met het onderzoek naar de beleving van verkeerslawaai door bewoners van woningen te Dordrecht, gelegen langs Rijksweg 16. De eerste fase van het onderzoek bestond uit het enquêteren van 436 personen (1 per woning), met behulp van een door het IG opgestelde vragenlijst. Het veldwerk werd na instructie dezerzijds uitgevoerd door enquêteurs van de Nederlandse Stichting voor Statistiek. Voor de verwerking van de verkregen gegevens werden in overleg met het Instituut TNO voor Wetenschap, Informatieverwerking en Statistiek coderingsschema's opgesteld, die ook gebruikt zullen kunnen worden bij de tweede fase van het onderzoek, waarbij het effect van nog aan te brengen geluidwerende voorzieningen zal worden vastgelegd.

Begin maart werd in een kantoortuin een schriftelijke enquête gehouden naar de beleving van aldaar heersende fysische werkomstandigheden. Dit onderzoek vond plaats in het kader van de werkzaamheden van de Commissie TC 3.3 'Fundamentals of physical environment' van de Commission Internationale de l'Eclairage.

De uitwerking van de met deze enquête verkregen gegevens kwam gereed en werd vastgelegd in een werkrapport. Onder andere worden daarin de gegevens vergeleken met beschikbare voorspellingen betreffende de te verwachten reacties op de verschillende enquêtevragen. Deze voorspellingen zijn gebaseerd op door de betreffende afdelingen van het IG verrichte fysische metingen. Hierbij werden verlichting, geluid en binnenklimaat, alsook de beleving daarvan door de mens, geïntegreerd onderzocht.

De rapportering over het onderzoek naar wonen en gedrag van kleine kinderen werd dusdanig herzien, dat de theoretische uitgangspunten voor de beoordeling van de materiële omgeving op zijn geschiktheid voor gezinsleven en kinderverzorging ontkoppeld werden van de concrete beoordeling van de, met behulp van de dezerzijds ontwikkelde screeningsmethode van plattegronden, uitgekozen woningtypen VAM en ERA. Deelrapporten daarover kwamen in concept gereed.

In een beraadsgroep van het Ministerie van Cultuur, Recreatie en Maatschappelijk Werk werd gewerkt aan het opstellen van zogenaamde noodzakelijkheidscriteria voor woonwagens. Deze huisvestingsvorm is de enige die (nog) niet onder verantwoordelijkheid valt van het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening. De huidige wettelijke bepalingen geven het beleid thans onvoldoende grond om op basis van onder andere bijstandsuitkeringen een goede en hygiënisch verantwoorde huisvesting voor de woonwagenbewoners te garanderen.

Ten behoeve van de Commissie 'Raamwerk CARA-bestrijding' van het Nederlands Astma Fonds werd een bijdrage geleverd over de huisvesting van astmapatiënten en preventie van huisstofmijtenallergieën in woningen.

In het laatste kwartaal werd – in opdracht van het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening – hoofdzakelijk gewerkt aan de ontwikkeling van een integrale registratie- en classificatiemethodiek voor woning en omgeving, de zogenaamde IREKLAM. Deze methodiek moet de basis vormen voor het in de Nota 'Huur- en subsidiebeleid 1974' toegezegde huurklassestelsel zoals door het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening is voorgesteld.

Deze spoedopdracht wordt uitgevoerd in samenwerking met het Instituut TNO voor Bouwmaterialen en Bouwconstructies, het Research Instituut voor de Woning-

bouw en het Bouwcentrum. Gewerkt is aan het registreerbaar en meetbaar maken van die woningkenmerken die bepalend zijn voor de gezondheid en het welzijn van de bewoners, zoals: daglichttoetreding, bezonning, uitzicht, geluidisolatie, warmteverlies en vochtigheid. Bovendien werd onderzocht welk kwaliteitsniveau uit een oogpunt van gezondheid en veiligheid nog juist toelaatbaar is, het niveau dus waaronder een woning voor huisvesting niet meer toelaatbaar is. Het opstellen van de nulpunten voor de verschillende kwaliteitskenmerken vraagt nog om verdere studie. De IREKLAM-methodiek kan tevens een grote rol spelen bij de beleidsvorming ten aanzien van de renovatie of 'vernieuw'-bouw. Een koppeling is daarom ook voorzien met reeds lopende onderzoeken, zoals het Landelijk Kwalitatief Woning Onderzoek (KWO) van het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening. Ook hieraan wordt medewerking verleend in de KWO-begeleidingscommissie.

## MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

### *Algemeen*

De in het vorige jaarverslag aangekondigde algemene bezinning over het onderzoeksbeleid in en over de structuur van het Medisch-Fysisch Instituut TNO is in gang gezet door het instellen van vier interne commissies. Deze commissies zullen respectievelijk over probleemgebieden, contacten, financiën en structuur advies uitbrengen aan de directie. In de loop van volgend jaar zal over deze adviezen nader overleg plaatsvinden met de Raad van Toezicht en Advies en het bestuur van de Gezondheidsorganisatie.

Gebleken is dat ook 1974 niet een jaar is geweest van ruimere financiële middelen, in tegendeel, de schaarste nam toe. Het Instituut heeft op twee manieren hieraan het hoofd weten te bieden. Enerzijds kon het opdrachtenpakket worden uitgebreid, waardoor vooral in de hoognodige vernieuwing van apparatuur enigszins kon worden voorzien en anderzijds werd een aantal vacatures via interne verschuivingen vervuld. Een gevolg van deze natuurlijke afvloeiing is dat op willekeurige plaatsen vaak zeer capabele krachten vertrekken, die soms door op dit terrein minder ervaren medewerkers van het Instituut vervangen moeten worden. Het moment waarop een halt aan de natuurlijke afvloeiing dient te worden toegevoerd acht de directie gekomen. Er zal daarom worden getracht het bestand van het Medisch-Fysisch Instituut niet onder 100 TNO-medewerkers (op basis van een volle werktijd) te laten komen.

Per 1 november 1974 is Dr. B. van Eijnsbergen tot onderdirecteur van het Instituut benoemd. Hij zal zich in hoofdzaak bezighouden met het managementbeleid en daarbij tevens blijven optreden als groepsleider van de groep Bevordering Toepassingen.

### *Ontwikkeling hulpmiddelen lichamelijk gebrekkigen*

In de loop der jaren is een aantal contacten geïnitieerd en gegroeid, waardoor de

groep enerzijds wordt geïnformeerd over bestaande behoeften en anderzijds in staat wordt gesteld de opgebouwde kennis, onder andere in de vorm van adviezen, naar buiten te dragen.

Voor het onderzoek naar de aanpassing van bovenbeenkokers op de stomp wordt vooral naar de drukverdeling tot circa 15 cm onder de rand gekeken. De instrumentele opzet hiervoor nadert zijn voltooiing met de constructie van een hielcontactschakelaar en vijf drukopnemers. Het is dan mogelijk om snel op een aantal plaatsen gelijktijdig metingen bij amputatiepatiënten te verrichten.

In het kader van de 'twee-functie-hand' wordt in plaats van een besturingssysteem door middel van vier elektromyografische signalen, een 'three-state-control' bestudeerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van twee spiersignalen, waarin onderscheid wordt gemaakt tussen licht en sterk aanspannen van de betreffende spieren. De zeer voorlopige indruk is, dat deze methode van besturing eenvoudiger aan te leren is.

De ontwikkelde myofoon, die twee spiersignalen omzet in korte toonpulsen van verschillende toonhoogte, blijkt naast de prothesetraining tevens een belangrijke steun te zijn bij functionele neuromusculaire training voor herstel van verlammingen en dergelijke. Dit apparaat is in productie gegeven aan een firma. Het eerste commerciële prototype zal begin 1975 gereed komen. Een verdere ontwikkeling in de vorm van een visuele myodisplay wordt klinisch beproefd in enkele klinieken en is tevens ingezet voor het hierna te vermelden Dantrium onderzoek.

Aan de proefnemingen met 48 patiënten met cerebrale spasticiteit en het functionele effect van het nieuwe medicament Dantrium is medegewerkt in de vorm van het organiseren en coördineren van het dubbelblind onderzoek en het ontwikkelen en uitvoeren van instrumentele metingen naar de mate van hypertonie. Naast de evaluatie van het effect van het medicament zal nagegaan worden in hoeverre de toegepaste meetmethode klinisch bruikbaar is.

De ontwikkelde meetmethodiek voor bekken- en rugstand in het onderzoek naar lage rugpijnen werd vergeleken met röntgenfoto's (vervaardigd in het Militair Hospitaal te Utrecht bij Dr. Th. W. Beeker) van 26 patiënten met rugklachten in normale, ontspannen staande houding. De analyse van de resultaten gaf aanleiding tot aanpassing van de meetapparatuur.

De vervaardiging en begeleiding van een nulserie 'pasfauteuils', bestemd voor het maken van zitschalen (rompspalk) volgens de vacuümvormfixatiemethode, werden voorbereid door een aantal centra te benaderen (Annakliniek, Leiden; Revalidatiecentrum 'Hoensbroeck', Hoensbroek; Dr. A. Mathijssen Militair Hospitaal, Utrecht en Revalidatie-afdeling van de Medische Faculteit van de Rijksuniversiteit te Groningen). Deze centra zullen een pasfauteuil in bruikleen krijgen om deze methode in de praktijk te evalueren. De Revalidatie-afdeling in Groningen heeft bovendien medewerking gevraagd om gezamenlijk een diepergaand onderzoek naar het zitten in de rompspalken uit te voeren.

#### *Cardiovasculaire fysica*

De kwantitatieve beoordeling van het coronair-angiogram werd afgerond met een artikel. De resultaten blijken geheel in overeenstemming met literatuurgegevens

over bloedstroomverdeling in het coronair systeem en het menselijk hart. Van een opnamestation voor de registratie van signalen ten behoeve van de bepaling van de hartfunctie tijdens belasting kwam het eerste prototype gereed. De evaluatie geschiedt door middel van opnamen van patiënten (10) in het ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam (Dr. G. Norro). Tevens werden metingen verricht aan 16 normale proefpersonen.

Het onderzoek naar de schatting van hartparameters vond geen voortgang door het niet doorgaan van een FUNGO-subsidie.

Een meetopstelling voor het bepalen van het visco-elastische gedrag van de arteriewand is gereedgekomen. De apparatuur is geschikt voor statische en dynamische meting en registratie. Een tiental aorta's is reeds gemeten. Dit project wordt gedaan in samenwerking met het ziekenhuis der Vrije Universiteit te Amsterdam, het O.L. Vrouwe Gasthuis te Amsterdam en de Technische Hogeschool Delft.

Ten einde de drukoverdrachtsfunctie in het arteriële systeem van de mens te onderzoeken, worden metingen verricht tijdens hartcatheterisaties. Bij 75 patiënten werden de drukken in het arteriële systeem vanaf het hart tot het diafragma in kaart gebracht.

De ventilatie-perfusie verhoudingen, welke een belangrijke rol spelen in de anesthesiologie, werden bij 20 proefpersonen onder verschillende belastingniveaus bepaald.

Een modelonderzoek betreffende intraveneus etherinфуus is afgesloten met een aantal dierexperimenten, verricht in samenwerking met de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Deze samenwerking heeft geleid tot het ontwikkelen van een analyserator welke inspiratoir en expiratoir narcosegassen kan bepalen. Het onderzoek naar lineaire relatie tussen halothaanconcentratie en slagvolume werd afgesloten met het resultaat, dat een lineaire relatie bestaat tussen een halothaanconcentratie in het ruggemerg en het slagvolume.

De klinische evaluatie van een cardiac output computer in Düsseldorf (Dr. Purschke) gaat geleidelijk meer patiënten omvatten. De modelproeven, welke een jong humaan arterieel model betroffen, zijn uitgebreid met een oud pathologisch humaan model. Een eerste prototypeserie van de cardiac output computer is door de licentiehouders vervaardigd en wordt thans beproefd.

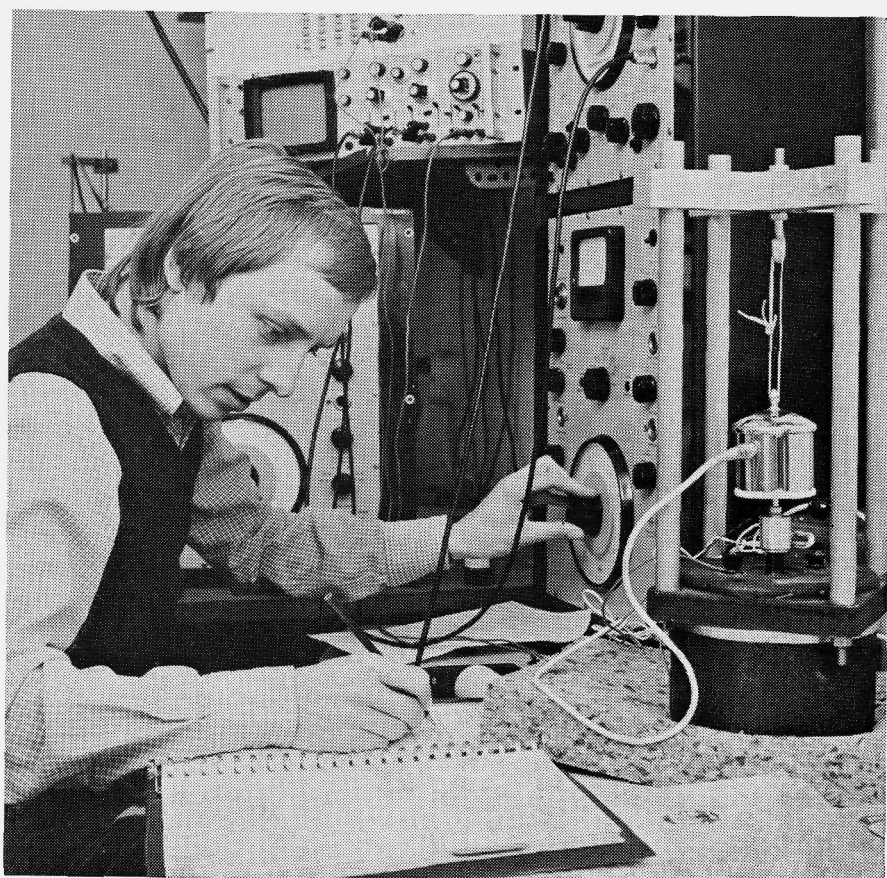
### *Hersenonderzoek*

Het elektrofysiologisch onderzoek naar de activiteit van populaties van neuronen heeft tot doel meer begrip te krijgen van de biofysische grondslag van potentialen in de hersenen. Door middel van computer simulaties is het mogelijk gebleken hersenpotentialen (evoked potentials of EEG) te analyseren in termen van activiteit van eenvoudige populaties van neuronen. De basis elektrofysiologische gegevens (signalen) zijn door microfysiologische technieken verkregen. De computersimulaties bieden de mogelijkheid het verband tussen signalen op cellulair niveau en grovere signalen, die bijvoorbeeld vanuit de hoofdhuid van de schedel afgeleid worden, te bestuderen.

Het onderzoek van neurofysiologie van het gedrag heeft tot doel na te gaan welke rol met name het limbische systeem (in het bijzonder de hippocampus) speelt bij



*Het testen van contactmicrofoons voor fonocardiografie.*



het inzetten en veranderen van bewegingen (daadbeslissingen) en te bepalen in welk deel en welke vorm de sensorische informatie de hippocampus bereikt. Het eerste onderwerp wordt bestudeerd aan de hand van experimenten met honden. Ten einde de relatie van neuronale activiteiten van andere limbische structuren en hippocampus-activiteit (vooral thetashifts) te bestuderen, werden multi-unit registraties gemaakt. Hierbij kon worden aangetoond, dat gecorreleerd met een overgang van staan naar lopen, zowel een verhoging van de theta-ritmfrequentie optreedt, als een verhoging van de vuurfrequentie van een aantal cellen in de nucleus reticularis pontis caudalis.

Door middel van het toepassen van een nieuwe vorm van elektrische stimulatie (frequentie gemoduleerde pulsen) bij katten is het mogelijk gebleken de functies van de twee reticulo-hypothalamische systemen (mediale en laterale), die via het septum de hippocampusactiviteit controleren, kwantitatief te bestuderen. Deze twee systemen verschillen wat betreft looptijden en dynamiek.

Een 'pilot study' bij honden van de rol, die de frontaal-orbitaal schors bij angstgedrag speelt, werd beëindigd. De conclusie is, dat in de experimentele opstelling kleine laesies van de fronto-orbitaal witte stof geen effect hebben op het niveau van de angst, maar wel op locomotie en eetgedrag.

Het klinisch neurofysiologisch onderzoek betreft progressieve multifocale leuko-coagulatie bij psychiatrische patiënten. Medewerking werd verleend bij het aanbrengen van elektroden bij psychiatrische patiënten in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (in samenwerking met de afdelingen Neurochirurgie, Psychiatrie en Klinische Neurofysiologie). Verschillen tussen overeenkomstige waarnemingen tijdens het elektrofysiologisch onderzoek bij de onderzochte patiënten leiden tot de vraag in hoeverre de elektrodenposities vergelijkbaar zijn. Getracht wordt aan de hand van 'evoked' responsies op geluids- en lichtprikkelers de elektrodenposities precies te karakteriseren. Dit is van belang voor de behandeling van deze patiënten. Het ontwikkelen van nieuwe computermethoden heeft tot doel te komen tot gekwantificeerde beoordeling van het elektro-encefalogram (EEG) voor klinisch gebruik. Een nieuwe methode voor de automatische detectie en statistische evaluatie van pulsvormige niet-stationariteiten – 'spikes' – in het EEG van epileptische patiënten werd verder ontwikkeld en toegepast in de kliniek. Patiënten met diepte-elektroden werden speciaal onderzocht, omdat in de EEG's, afgeleid van de diepte van de hersenen, de 'spikes' te detecteren zijn door visuele inspectie. De bevindingen leveren nieuwe mogelijkheden voor het opsporen van irritatieve verschijnselen en het lokaliseren van de respectievelijke bronnen.

Andere computerprogramma's werden ontwikkeld om een algemene vorm van spectrale analyse te verrichten. Door middel van deze programma's is het mogelijk autospectra, kruisspectra (fase en modulus), coherentie, auto- en kruisbispetra en bicoherentie te schatten.

Programma's voor topografische analyse van EEG's werden ontwikkeld. Met behulp van deze programma's is het mogelijk de onderlinge relaties van verschillende afleidingen samen te vatten in een klein aantal statistische factoren. Een belangrijke datareductie vindt dus plaats. Er werd aangetoond, dat de relaties tussen de alfaritmen, gemeten op verschillende plaatsen op het achterhoofd, beschreven kunnen worden door vier onafhankelijke factoren. Bestudering van de



invloed van het open en dicht doen van de ogen en van alfa-biofeedback op deze vier factoren heeft aanleiding gegeven tot de formulering van een algemeen model van generatie van het alfaritme.

### *Longmechanica*

De automatisering van klinische longfunctiebepalingen van de afdeling Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht is in een stadium van klinische evaluatie gekomen. Aan de hand van deze evaluatie zijn enige wijzigingen in het programma aangebracht. In het kader van dit onderzoek ontstond behoefte aan een model om diverse invloeden op het statische druk-volumediagram van de longen te kunnen bestuderen. In samenwerking met het Fysiologisch Laboratorium der Katholieke Universiteit te Nijmegen is een opstelling ontwikkeld om deze invloeden bij dierexperimenten nader te bestuderen.

Om betrouwbaardere resultaten te verkrijgen bij ademvolumemetingen met de pneumotachograaf is het gewenst een temperatuurcorrectie op het pneumotachograafsignaal aan te brengen. Hiertoe is een temperatuurtransducer ontwikkeld, gebaseerd op inzichten verkregen uit eerder gedaan onderzoek. In een proefopstelling wordt deze transducer praktisch getest.

Voor het opstellen van een dynamisch model voor de verdeling van de ventilatie werd de invloed van een dwarscontractie van het longweefsel op de relatieve ventilatie onderzocht. In een geïdealiseerd bolvormig longmodel bleek de relatieve ventilatie onafhankelijk van de afstand tot het middelpunt.

### *Ultrageluidsdiagnostiek*

De klinische evaluatie van het Electroscan-apparaat in de Neurologische Universiteitskliniek te Freiburg, Duitsland, is voortgezet met het aanbrengen van een aantal verbeteringen. Een nieuw ontwikkelde zendschakeling werd beproefd, met het resultaat dat het oplossend vermogen sterk verbeterd werd, met als nadeel dat de gevoeligheid te gering werd. Tevens wordt nagegaan of de gebruikte vertragingcircuits vervangen kunnen worden door een ander systeem, dat behalve de vereiste vertragingen ook een zekere signaalverwerking tot stand kan brengen. Een samenwerking op dit gebied wordt voorbereid met de Neurologische Universiteitskliniek te Freiburg (Prof. Freund) en de Consiglio Nazionale delle Ricerche, Florence (Prof. Atzeni en Prof. Masotti). In Freiburg is een project gestart 'signaalverwerking met behulp van een digitale computer'.

In samenwerking met de afdeling Klinische Neurologie, Academisch Ziekenhuis Leiden (Dr. H. A. C. Kamphuisen) wordt een onderzoek gedaan naar de mogelijkheden om met optische computers signaalverwerking te realiseren. De technologie voor het aanbrengen van  $\frac{1}{4}$   $\lambda$ -laagje op de transducer is ontwikkeld. Door de eigenschappen in de dikte van het laagje nauwkeurig te kiezen, werden de gewenste akoestische eigenschappen van de transducer bereikt. Met een van  $\frac{1}{4}$   $\lambda$ -laagje voorziene transducer wordt in Freiburg klinisch geëxperimenteerd.

Met een Amerikaanse firma is een licentie-overeenkomst aangegaan voor de pro-

duktie en verkoop van het Electroscan-apparaat in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika. De know-how overdracht, waarmee een begin is gemaakt, zal veel tijd in beslag nemen en kan enige kleine ontwikkelingen ten gevolge hebben.

### *Cybernetiek*

Het bestuderen van de eigenschappen van tweede-orde-correlatiefuncties en bispectra heeft als resultaat gehad dat aangetoond is, dat het met behulp van genoemde methoden mogelijk is op te geven of in een stochastisch signaal met meer dan één periodiciteit de componenten al of niet met elkaar gekoppeld zijn.

Naar aanleiding van vragen over ritmische verschijnselen is een hernieuwde studie van niet-lineaire (regel)systemen aangevat. Aan de hand van enkele voorbeelden, ontleend aan de fysiologie, is gebleken dat soms zeer kleine afwijkingen van lineariteit sterk niet-lineaire effecten tot gevolg hebben, zoals een sprongvormige verandering van de eigenschappen van een systeem.

### *Fysiologische signaalverwerking*

Het modulaire systeem voor de automatische interpretatie van vector- en electrocardiogrammen (VCG/ECG's) werd verder ontwikkeld aan de hand van geselecteerd moeilijk ECG materiaal. Naast de evaluatie van de resultaten werd aandacht besteed aan inpassing van het systeem in de dagelijkse routine, verkorting van verwerkingstijd en het invoeren van betrouwbaarheidsindicaties voor de uiteindelijke diagnostische uitspraken. Het computersysteem voor de bewerking van ECG/VCG's van patiënten met coronair insufficiëntie werd toegepast in de verdere evaluatie van de gevonden criteria en in een onderzoek naar het effect van bepaalde medicatie op ischaemische hartaandoeningen. Een vereenvoudigd 2-afleidingen belastings-ECG-systeem voor meer routinematig klinisch diagnostisch gebruik werd gerealiseerd. Een klinische evaluatie, waarbij ook on-line verwerking wordt toegepast, is gestart.

Voor de automatische interpretatie van de longfunctiesignalen, opgenomen in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht, is de programmatuur gereed gekomen. Hierbij worden aan de hand van een mechanisch longmodel de elasticiteit, de longweerstand en de inertie bepaald. Met dit model zijn signalen van een aantal patiënten verwerkt ter evaluatie van dit model.

Het diagnostisch pakket in het ECG/VCG systeem is uitgebreid met een repolarisatiediagnostiek voor het vectorcardiogram en aan de reeds ontwikkelde depolarisatie VCG-diagnostiek werden verfijningen aangebracht. De ECG-diagnostiek volgens Bonner werd geadapteerd aan het systeem toegevoegd, zodat nu met de eerder ontwikkelde Minnesota-codering een vrij complete electrocardiografische diagnose mogelijk is geworden. De klinische diagnostische waarde van ECG/VCG criteria tijdens inspanning bij patiënten met coronair insufficiëntie is getest bij een tweede groep patiënten, wederom aan de hand van het coronair angiogram. De resultaten bleken volledig overeen te stemmen met de gevonden waarden van de eerste groep.

Bij on-line bewaking van de ongeborene wordt veel aandacht besteed aan de

analyse van de verkregen informatie. Zo werden een automatische herkenning van contractiepatronen in de intra-uterine druk en een datareductiemethode voor de foetale hartfrequentie ontwikkeld en afgerond. De gevonden resultaten worden in samenwerking met de artsen gerelateerd aan de conditie van de foetus in utero. Het systeem dat ontwikkeld is voor de invoer en verwerking van gegevens verkregen tijdens de zwangerschap, geboorte en de neonatale periode is operationeel. Met dit systeem zijn thans gegevens van 192 patiënten verwerkt.

Bij een 40-tal experimenten met zwangere schapen werd nagegaan welke veranderingen optreden in de foetale circulatie als de navelstreng wordt afgeklemd. Deze situatie komt bij bevallingen veelvuldig voor en kan schadelijk zijn voor het kind. Deze experimenten worden tevens gebruikt om het model van de simulatieregelsystemen van de foetus verder te evalueren.

Het eerder ontwikkelde off-line bewakingssysteem voor hartpatiënten zal in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht on-line worden ingezet bij de bewaking van één bed. Specifieke belangstelling gaat uit naar meer kwantitatieve beoordelingsmogelijkheden van korte en lange termijn invloed van bepaalde medicinale therapie.

#### *Advies- en informatiedienst*

De voortzetting van advies- en informatiewerk gericht op vragen vanuit het Instituut blijkt met de groep als zodanig niet reëel te zijn, daar deze werkzaamheden hoogstens de inzet van één medewerker vergen. Er is dan ook besloten de groep 'Advies- en Informatie Dienst' op te heffen. Eén medewerker van de groep zal het 'retrieval'-werk voortzetten en is hiervoor aan de bibliotheek toegevoegd.

Het onderzoek aan informatievoorziening op het gebied van Medical Engineering werd afgesloten per 31 december 1974.

#### *Bevordering toepassingen*

Als vervolg op de vergelijkende onderzoeken, welke eerder werden verricht, werden 3 defibrillatoren, een patiëntenbewakingssysteem en een één-kanaals-elektrocardiograaf getest. De testopzet en het testrapport zijn analoog aan die van de genoemde vergelijkende onderzoeken. Bovendien werden op verzoek van de fabrikant of importeur de volgende apparaten getest: 1 elektro lancet, 2 infuus-pompen, 3 instrumentatiebandrecorders, 1 boormachine en 1 elektrisch hoog-laag bed.

Het evaluatierapport over defibrillatoren is gereedgekomen en is door het Nationaal Ziekenhuis Instituut uitgegeven en verspreid.

Het evaluatie-onderzoek naar drie-kanaals elektrocardiografen kwam eveneens gereed. Met de verslaggeving is een aanvang gemaakt. Veel tijd werd besteed aan het opzetten van een uniform beoordelingssysteem, waarin het bepalen van de wegingsfactoren veel hoofdbrekens heeft gekost.

In het kader van het evaluatie-onderzoek naar elektrische thermometers is in het Van Swindenlaboratorium van de Dienst voor het IJkwezen een aantal metingen verricht. Voor de klinische evaluatie zijn enkele instrumenten op verschillende

afdelingen van het St. Elisabeth's Gasthuis in Haarlem toegepast. Met de rapportage van de resultaten is een begin gemaakt.

Voor een nieuw evaluatie-onderzoek van elektrische hoog-laag bedden is een meet-procedure opgesteld en zijn reeds enige bedden aan een onderzoek onderworpen. Met het opstellen van een testprocedure voor de evaluatie van externe pacemakers is een aanvang gemaakt. Tevens werden enige bezoeken afgelegd bij fabrikanten en gebruikers (ziekenhuizen).

De hierboven genoemde evaluatie-onderzoeken worden alle in opdracht van het Nationaal Ziekenhuis Instituut te Utrecht verricht.

Een gecombineerd onderzoek KEMA/MFI naar de elektrische veiligheid van een nier-dialyse-apparaat is afgerond met een gezamenlijk rapport.

Het aantal vragen om advies op instrumenteel gebied bedroeg dit verslagjaar 57. Op het gebied van de veiligheid van apparatuur in en installaties van ziekenhuizen werden 41 maal metingen ter plaatse verricht en adviezen verstrekt. Naast deze adviezen kunnen twee adviezen genoemd worden die veel tijd vergen, namelijk:

- Het ontwerpen en evalueren van een epilepsiebewakingssysteem voor het Epileptisch Centrum 'Meer en Bosch' te Heemstede.
- Het opstellen van een advies (in samenwerking met de groep Fysiologische Signaalverwerking) betreffende de aanschaf van apparatuur voor telemetrie, registratie en verwerking van ECG's door het Academisch Ziekenhuis te Groningen.

Ten einde na te gaan of een temperatuursverhoging in een anticonceptie-spiraaltje bij een therapeutische behandeling kan ontstaan, werd een testopstelling gebouwd. Mede met het oog op een te verwachten evaluatie van fysiotherapie-apparatuur werd een literatuuronderzoek verricht. Het prototype van een instrument voor het bepalen van de resonantiefrequentie en hiermee de kwaliteit van een catheter-manometersysteem, is bij intracardiale metingen bij een hond beproefd. Een octrooi op dit instrument is aangevraagd. Deze ontwikkeling geschiedt in samenwerking met de groep Cardiovasculaire Fysica.

Door de uitbreiding van het eerder genoemde evaluatie-onderzoek moesten enkele apparatuurontwikkelingen op de lange baan geschoven worden.

## REPGO-TNO INSTITUTEN \*

### RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT TNO

#### *Algemeen*

Ook in 1974 was het accres van het basissubsidie onvoldoende om de kostenstijging te compenseren en moest derhalve de verschuiving van basisprogramma-

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

Een uitvoerig wetenschappelijk jaarverslag in de Engelse taal wordt gezamenlijk door de drie instituten gepubliceerd.

research naar door derden gesubsidieerde research worden voortgezet. Deze verandering van doelgebieden van de research gaat vooral ten koste van het onderzoek betreffende de gevaren van ioniserende straling voor de volksgezondheid, omdat op dit gebied geen compensaties uit extra-murale fondsen kunnen worden verkregen voor het teruglopende reële overheidssubsidie. Daardoor ontbreekt het aan voldoende perspectief voor het radiobiologisch onderzoek en wordt het steeds minder goed mogelijk jonge wetenschappelijke medewerkers te interesseren voor een carrière in dit onderzoekerrein. De hierboven gesignaleerde tendens realiseert zich derhalve nog sneller dan de achteruitgang van de subsidiëring strikt genomen nodig maakt. Deze gedwongen verschuiving lijkt nauwelijks te rijmen met de grote bezorgheid die in overheidskringen en bij het publiek bestaat ten aanzien van de risico's verbonden aan de op handen zijnde introductie van kernenergie.

Bij de verwerving van subsidie van derden valt op hoe slecht de zogenaamde tweede geldstroom in Nederland op gang komt en hoe weinig fondsen er in Nederland, buiten de door de overheid gesubsidieerde, voor steun aan de medisch-biologische research beschikbaar zijn.

Ook tengevolge van andere dan financiële factoren vonden belangrijke verschuivingen in het researchprogramma plaats. Door de toenemende moeilijkheden bij de aanvoer van apen uit Azië en de toenemende vraag naar deze dieren door derden, liepen de leverantiemogelijkheden van het Primatencentrum TNO aan het Radiobiologisch Instituut TNO sterk terug. Voor het beenmergtransplantatieprogramma moest daardoor sterker dan voorzien was, op honden worden overgeschakeld, hetgeen zonder problemen kon plaatsvinden dank zij de aanwezigheid in de staf van expertise op het gebied van de weefseltypering bij honden en de uitstekende mogelijkheden voor de productie van honden die thans bij het Centraal Proefdierenbedrijf TNO bestaan. Het Radiobiologisch Instituut aanvaardde een verzoek van de International Committee on Laboratory Animals om als internationaal typeringscentrum voor deze organisatie te fungeren. Hierbij wordt nauw samen-gewerkt met de afdeling Experimentele Heelkunde van de Erasmus Universiteit Rotterdam.

Twee andere terreinen van onderzoek werden geïntensiveerd, hetgeen onder meer tot uitdrukking kwam in de organisatie van internationale symposia over deze onderwerpen te Rijswijk. Het eerste vond plaats op 14 en 15 oktober en had tot onderwerp 'The clinical usefulness of cell kinetic information for tumour chemotherapy'. Het steeds toenemende gebruik van chemotherapeutica bij de behandeling van kanker doet de behoefte ontstaan aan meer fundamenteel en experimenteel werk over deze geneesmiddelen. Eén van de resultaten van dit symposium – waarbij de voorzitter van de Centrale Organisatie TNO, Dr. L. B. J. Stuyt, een openingsrede hield – was de oprichting van een Chemotherapie Club Nederland.

Een tweede symposium werd op 27 november, in samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO, georganiseerd over thymushormonen. Deze bijeenkomst werd voorafgegaan door een workshop, waaraan de toonaangevende teams deelnamen die het actieve principe uit de thymus in de afgelopen jaren hebben geïsoleerd en gekarakteriseerd. Tijdens deze workshop werden de bewijzen verkregen dat de verschillende hormoonpreparaten inderdaad voldeden

aan de criteria voor één of meer nieuwe hormonen en dit resultaat vormde de basis voor een nieuw onderzoekprogramma in REPGO-verband, dat tot doel heeft de betekenis van het thymus hormoon voor de veroudering van het immuunsysteem, voor kanker en voor de behandeling van immuundeficiënties na te gaan. Het symposium over thymushormoon werd geopend met een rede van Dr. R. J. H. Kruisinga, voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gerontologie, die de betekenis van het verouderingsonderzoek in Nederland behandelde.

Tenslotte wordt met veel voldoening melding gemaakt van de toekenning van het eerste FUNGO/ZWO zwaartepuntprogramma-subsidie – dat in december 1974 werd bekend gemaakt – aan een combinatie van onderzoekers van het Radiobiologisch Instituut TNO en de afdelingen Radiobiologie en Celbiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hierdoor wordt voor een reeks van jaren een fundamenteel onderzoekprogramma over regulatie van de groei en differentiatie van hemopoëtische cellen mogelijk gemaakt. De betekenis van deze subsidiëring is nauwelijks te overschatten, aangezien daarmee een solide onderbouw is verzekerd voor het toegepaste programma over beenmergtransplantatie en leukemie en tevens erkenning is getoond voor de ondeelbaarheid van fundamenteel en toegepast wetenschappelijk onderzoek. Het behoeft geen betoog dat deze subsidiëring tevens de banden tussen het Radiobiologisch Instituut TNO en de Medische Faculteit te Rotterdam verder zal aanhalen.

### *Transplantatie*

#### **Beenmergtransplantatie**

De medewerking aan klinische transplantaties werd zowel door middel van consultaties als met technische inbreng voortgezet. In Nederland werd hoofdzakelijk samengewerkt met het J. A. Cohen Instituut, Interuniversitair Instituut voor Radiopathologie en Stralenbescherming en met de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunohaematologie van het Academisch Ziekenhuis, alle te Leiden. De frequentie van beenmergtransplantaties in de kliniek nam duidelijk toe, vooral voor de behandeling van beenmergplasie, maar blijft nog steeds vrijwel geheel beperkt tot patiënten met een compatibele broer of zuster als donor. Ook werd bij transplantaties in verschillende Europese centra buiten Nederland geassisteerd en er werd voorbereidend werk verricht voor een gezamenlijk beenmergtransplantatieprogramma bij de behandeling van leukemie in het M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Department of Developmental Therapeutics, te Houston in de Verenigde Staten.

Het onderzoek naar de toepassingsmogelijkheden van hemopoëtische stamcellen uit foetale lever voor de behandeling van baby's met gecombineerde immuundeficiëntie werd voortgezet, in nauwe samenwerking met de afdeling Radiobiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Aangevoerd kon worden dat de foetale stamcel zich duidelijk onderscheidt van de stamcel uit volwassen beenmerg door een sterker proliferatievermogen en door het veroorzaken van een *minder ernstige graft-versus-host (GvH) ziekte van het late type*. Daar staat echter tegenover dat het aanslaan van foetale stamcellen moeilijker tot stand komt dan dat van volwassen beenmergstamcellen, hetgeen logistische problemen op-

levert wegens de beperkte opbrengst aan stamcellen uit foetale lever. De oorzaak van het minder goed aanslaan van foetale cellen wordt thans onderzocht, in de hoop dat daardoor methoden zullen worden ontwikkeld waarmee het aanslaan kan worden verbeterd. Dit onderzoek vindt in hoofdzaak bij muizen plaats omdat de opgetreden schaarste aan apen het onmogelijk maakt over voldoende apenontvangers voor dit doel te beschikken. Uitbreiding van het indicatiegebied voor klinische beenmergtransplantatie kan alleen worden verkregen door methoden te ontwikkelen, waarmee de complicaties van beenmergtransplantatie worden verminderd. De voornaamste complicatie is nog steeds de GvH ziekte, die bij de helft van de patiënten optreedt die compatibel beenmerg van een broer of zuster ontvangen en tot dusverre bij alle transplantaties met incompatibel beenmerg. Deze laatste transplantaties worden daarom de laatste jaren niet meer verricht in de kliniek. Ten aanzien van de eerste categorie is een preklinisch model opgezet bij de hond, waarbij over grote aantallen individuen per worp kan worden beschikt. Bovendien is bij deze diersoort thans een grote kennis betreffende de histocompatibiliteitsantigenen aanwezig. Binnen de groep van histocompatibele sibling host-donor combinaties werd een aantal in de literatuur gesuggereerde prognostische parameters voor het optreden van GvH reacties onderzocht, zoals de third party disparity test van Park en Good en donorselectie op basis van de 'polymorfe tractus digestivus antigenen' van Zweibaum \*. Deze bleken alle onvoldoende voorspellende betekenis te hebben. Wel werd een positieve correlatie gevonden tussen genotypische verschillen in fosfoglucomutase\*\* en het optreden van GvH ziekte ; de interpretatie van deze relatie is nog niet duidelijk.

Daarnaast werden de pogingen voortgezet om met realistische aantallen beenmergcellen – dat wil zeggen aantallen die ook in de kliniek worden gebruikt – een aanslaan van beenmerg van onverwante donors te verkrijgen. Dit gelukte tenslotte door voorbehandeling van de bestraalde ontvangers met silica partikels, waarvan verondersteld wordt dat ze de functie van de macrofagen onderdrukken. Met deze methode kan nu verder worden gewerkt aan de analyse van de betekenis van de verschillende immunogenetische eigenschappen van de donor en de ontvanger voor het ontstaan van GvH ziekte na transplantatie. Dit onderzoek vormt een onderdeel van een samenwerkingsprogramma tussen het Radiobiologisch Instituut TNO, de afdeling Klinische Fysiologie van de Universiteit te Ulm (Prof. T. M. Fliedner) en het Institut für Hämatologie te München (Prof. S. Thierfelder). Aan dit laatste wordt op zeer bescheiden schaal ook verder gewerkt met apen, omdat het nog niet duidelijk is of de hond in alle opzichten een optimaal preklinisch model vertegenwoordigt. Ook wordt bij apen verder gewerkt aan transplantatie van gezuiverde stamcellen in totaal bacteriologisch gedecontamineerde ontvangers. Evenals bij muizen bleek bij de aap dat decontaminatie de ernst van de late GvH ziekte bijzonder duidelijk vermindert. Deze procedure kon echter de ernstige immuundeficiëntie die in de posttransplantatie periode optreedt, niet voorkomen ; de apen overleden tenslotte alle aan endogene virusinfecties. Deze proeven vonden

\* in samenwerking met Dr. A. Zweibaum, Hôpital Broussais, Rue Didot 96, Parijs

\*\* in samenwerking met Dr. P. Meera Khan, Instituut voor Antropogenetica, Rijksuniversiteit Leiden

plaats met onverwante ontvanger-donor combinaties en verwacht wordt dat bij gebruik van meer compatibele donors de resultaten zullen verbeteren.

#### Experimentele hematologie

Dit programma omvatte tot dusverre een hoeveelheid basisresearch die nodig is voor de klinische ontwikkeling van de beenmergtransplantatie. Door de toekenning van het eerder vermelde zwaartepuntprogramma-subsidie van de zijde van FUNGO/ZWO en de daardoor verder geïntensiveerde samenwerking met de afdelingen Radiobiologie en Celbiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam, kan dit onderzoek zich in de komende jaren onafhankelijk uitbreiden naar de bestudering van de regulatie van de groei en differentiatie van hemopoëtische cellen. In het afgelopen jaar werden diverse humorale factoren die de proliferatie van hemopoëtische stamcellen en myeloïde precursorcellen beïnvloeden, verder biologisch gekarakteriseerd en waar nodig geïsoleerd. Er blijken verschillende van deze factoren in het organisme te circuleren en met behulp van specifieke testen wordt getracht een inventarisatie tot stand te brengen. Ook de erythropoëtische differentiatie werd in studie genomen door de ontwikkeling van twee in vitro kweeksystemen die erythropoëtische celproliferatie detecteren. Tenslotte werd ook een begin gemaakt met de bestudering van de lymfatische tak van het hemopoëtische systeem, door middel van het ontwikkelen van systemen voor de detectie van lymfatische proliferatie in vitro en door de isolatie en zuivering van thymushormonen ter hand te nemen – dit laatste in samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO.

Het onderzoek kreeg belangrijke nieuwe technische mogelijkheden door het beschikbaar komen van antisera (in samenwerking met Dr. E. Golub, Purdue University, Lafayette, Indiana, USA), die specifiek reageren met de pluripotente hemopoëtische stamcel, alsmede door de ontwikkeling (in samenwerking met Dr. N. T. Williams, University of Cambridge) van een verfijnde scheidingsmethode van stamcellen en myeloïde precursorcellen. Binnen deze laatste categorie werd een verdere differentiatie aangebracht.

#### Orgaantransplantatie

In samenwerking met de afdeling Experimentele Heelkunde van de Medische Faculteit te Rotterdam en de afdeling Immunohaematologie te Leiden werd het onderzoek naar het mechanisme van enhancement bij orgaantransplantatie voortgezet. Met behulp van de eerder geïsoleerde weefselantigenen en een aantal enhancing antisera werden sterke aanwijzingen verkregen dat het actieve principe bij het tot stand komen van de verlengde overleving van orgaantransplantaten door middel van enhancement inderdaad een antigeen-antilichaam complex is. Een aantal van dergelijke kunstmatig bereide complexen bleek de afstoting van harttransplantaten te kunnen verhinderen. Deze mogelijkheid wordt thans verder in de rat onderzocht, alvorens de toepassing van complexen in subhumane primaten kan plaatsvinden.

Er werd een nieuw onderzoek opgezet naar de mogelijkheden van transplantatie van eilandjes van Langerhans uit de pancreas. Zoals bekend produceren deze cel-eilandjes het insuline en de veronderstelling is gerechtvaardigd dat een succes-



volle transplantatie van dit weefsel op den duur een betere therapie van diabetes zal opleveren dan de huidige langdurig voortgezette toediening van insulinepreparaten. De reden om dit onderzoek – waarvan elders de grondslagen zijn gelegd – ook in het Radiobiologisch Instituut TNO ter hand te nemen, is de overeenkomst tussen pancreaseiland-transplantatie en beenmergtransplantatie respectievelijk thymustransplantatie, waarmee in dit Instituut veel ervaring is opgedaan. Pancreaseiland-transplantatie is eveneens een 'vrije' transplantatie en wordt bewerkstelligd door intraveneuze inspuiting van kleine aantallen cellen (celaggregaten). Verwacht wordt dat dezelfde factoren bij de afstoting van eiland-transplantaten een rol spelen als bij de beenmergtransplantatie. De pancreaseilandjes worden uit het exocriene pancreasweefsel geïsoleerd en daarna bij diabetische ontvangers ingespoten. De normalisatie van de bloedsuikerwaarde vormt een criterium voor het functioneren van de getransplanteerde eilandjes. Het thans gebruikte diermodel is de rattencombinatie BN → WAG waarmee ruime ervaring op transplantatiegebied bestaat. Met behulp van de gebruikelijke immunosuppressiva bleek het mogelijk gedurende enkele weken curatieve effecten in diabetische ratten te verkrijgen met allogene pancreaseilandjes.

Het onderzoek over antilymfocytenserum (ALS) was beperkt tot een afronding van de in vorige jaren uitgevoerde toxiciteitsstudies, alsmede tot een uitwerking van de toxiciteit van diverse ALS-preparaten ten aanzien van hemopoëtische stamcellen in muizemodellen en bij de aap. Dit onderzoek beoogt in vitro een selectieve inactivering van immuuncompetente cellen in beenmerg te verkrijgen, hetgeen een eenvoudig alternatief zou kunnen opleveren voor de nogal bewerkelijke gradiëntseparatie die op het ogenblik wordt toegepast om de kans op GvH reacties bij beenmergtransplantatie te verminderen.

### *Cellulaire immuniteit*

Het onderzoek over de mitogene stimulatie van lymfocyten leidde tot de conclusie dat na de binding van het mitogeen aan het celoppervlak, een eiwitfactor wordt gesynthetiseerd die noodzakelijk is voor een intensivering van het aminozuurtransport naar het inwendige van de cel. Dit leidt tot een toename van de concentratie van aminozuren in de cel, waarvan enkele konden worden geïdentificeerd als specifiek van belang voor de toename van de DNA synthese die later voorafgaat aan de celdeling. Met steun van EURATOM wordt nu onderzocht of een of meer van deze onmiddellijk na de mitogene stimulatie waargenomen veranderingen kunnen worden gebruikt voor de ontwikkeling van een snelle bepalingmethode voor de 'mixed lymphocyte reaction' die bij de weefseltypering van grote betekenis is.

In het kader van de DIMS (Development Immune Monitors Subgroup van de European Late Effects Project Group (EULEP) organisatie) werd samen met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO een onderzoek verricht naar de inductie van langdurige perioden van immuunsuppressie met ALS bij gethymectomeerde muizen. Dit onderzoek was tevens nodig voor een gezamenlijk project met Dr. A. Nilsson (Research Institute of the Swedish National Defence, Sundbyberg, Zweden) dat gesubsidieerd wordt door de Stiften Riksbankens

Jubileumsfond. Het onderzoek beoogt na te gaan of het ontstaan van bottumoren onder invloed van radioactief Strontium beïnvloed wordt door de immunologische reactiviteit van de behandelde dieren. De hoeveelheden ALS die voor dit onderzoek nodig zijn worden door het Radiobiologisch Instituut TNO geproduceerd en REPGO verzorgt tevens de ontwikkeling van de immuunmonitors en de opleiding van Zweeds personeel.

Als uitvloeisel van de reeds enkele jaren bestaande samenwerking met het Weizmann Institute te Rehovot, Israël (onder auspiciën van de afdeling Internationale Zaken van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne) werd een workshop over de biologische activiteit van thymushormoonpreparaten georganiseerd, waarbij Radiobiologisch Instituut TNO en Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO als organisatoren-gastheren optraden. Tijdens deze workshop werd een groot aantal testen op thymushormoonactiviteit met elkaar vergeleken en werd een selectie gemaakt van die bepalingen welke voor de begeleiding van de isolatie van het hormoon het meest praktisch zijn. Voor de volgende jaren is een gericht onderzoekprogramma ontworpen in samenwerking met Organon, dat de biologische evaluatie van het thymushormoon bij veroudering, kanker en immuundeficiënties ten doel heeft.

### *Experimentele tumorthapie*

#### Radiotherapie

Het begeleidende werk aan het project van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam en Philips, in samenwerking met de afdeling Radiotherapie en het Laboratorium voor Radiobiologie van de Universiteit van Amsterdam, voor de bouw en inbedrijfstelling van een klinische neutronengenerator, werd voortgezet. Daarnaast werd in het kader van de samenwerking met EURATOM het standaardisatieprogramma voor neutronendosimetrie gecontinueerd, waarbij vooral metingen werden verricht aan de stralingsopstellingen van de deelnemende instituten aan de Project Group for Fast Neutron Radiotherapy van de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC). Eén van de stafleden verbleef gedurende zes maanden in Stanford University om voorbereidende dosimetrie te verrichten ten behoeve van het pi-mesonen project dat aldaar is aangevangen. Dit project is mogelijk van belang in verband met plannen voor Europese samenwerking bij het pi-mesonen project van het Schweizerische Institut für Nuklearforschung te Zürich.

Ook het biologisch onderzoek naar de RBE (relative biological effectiveness) van snelle neutronen voor normale weefsels werd gecontinueerd. Er werd oriënterend onderzoek verricht naar de werkzaamheid van nieuwe radiosensitizers van het type metromidazole met een tumormodel (osteosaroom) bij muizen, dat slecht reoxygeneert na bestraling. Er werd een duidelijk synergistisch effect waargenomen, zodat verder onderzoek gerechtvaardigd is. Veel aandacht werd besteed aan het fenomeen dat na longbestraling de metastasering van tumoren in de long toeneemt. Eenzelfde verschijnsel werd waargenomen na behandeling met hoge doses cyclofosfamide en andere alkylerende stoffen, doch niet na behandeling met andere typen chemotherapeutica. Er werd geen steun gevonden voor de

hypothese dat de toegenomen metastasering het gevolg is van een immuun-suppressie. Daarentegen werden aanwijzingen verkregen dat een beschadiging van de macrofagen in de long verband houdt met het verschijnsel.

Ten aanzien van de toepassing van bestraling met lage doseringssnelheid in de radiotherapie – in de orde van 40-75 rad/uur – werd de dose rate modifying factor bepaald voor het rhabdomyosarcoom en voor de ratte huid. Uit de resultaten bleek dat een therapeutische winst van ten minste een factor 1,2 verwacht kan worden bij gebruik van dergelijke lage doseringssnelheden voor de behandeling van tumoren. Dit komt overeen met de voorlopige waarnemingen van Perquin et al. bij patiënten, doch praktische problemen staan voorlopig de toepassing op grote schaal van dergelijke lage doseringssnelheden in de weg.

Het onderzoek over de combined modality therapie – de combinatie van stralings-behandeling en chemotherapie – werd voortgezet. In tegenstelling tot de algemeen gehuldigde opvattingen bleek dat toediening van vinblastine na de bestraling een meer dan additief effect op de tumoren tot gevolg had, doch dat zo'n synergisme niet optrad bij dezelfde behandeling van een transplanteerbaar blaascarcinoom. Dit onderzoek wordt de komende jaren uitgebreid met steun van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten.

#### Chemotherapie

Een aantal nieuwe verbindingen, onder meer afkomstig uit Hongarije, werd getest in snel en langzaam prolifererende celsystemen. Ook in EORTC-verband werden diverse nieuwe verbindingen in tumorsystemen getest. De samenwerking met P. Schouwenburg en Dr. G. B. Snow van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde van de Vrije Universiteit te Amsterdam ten aanzien van onderzoek over de regionale perfusie van tumoren werd voortgezet.

De studies over modificatie van de toxiciteit van cytostatica voor beenmergstamcellen door middel van narcotica en tranquillizers hebben geen effectiever vervangmiddel voor halothaan opgeleverd; de therapeutische winst in de modelsystemen lijkt beperkt en thans wordt nagegaan of andere benaderingen mogelijk effectiever zijn.

Er werd begonnen met het beproeven van diverse chemotherapeutische combinatie-behandelingen van de BN leukemie van de rat. Daarbij bleek dat deze transplanteerbare leukemie, die qua groei-eigenschappen veel overeenkomst vertoont met acute myeloïde leukemie (AML) van de mens, ook ten aanzien van zijn reactie op chemotherapie het patroon van de AML vertoont. Op 14 en 15 oktober werd een internationaal symposium over 'The clinical usefulness of cell kinetic information for tumour chemotherapy' gehouden, waaraan onderzoekers uit tien landen deelnamen.

#### Tumorimmunologie en tumortherapie

In samenwerking met het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut en het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO wordt een model voor blaascarcinoom bij de BN rat ontwikkeld, waarin de invloed van verschillende immuunparameters zal worden onderzocht. Deze tumoren worden chemisch geïnduceerd; bovendien wordt bij het onderzoek gebruik gemaakt van transplanteerbare blaascarcinoomlijnen.

Bij oudere BN ratten worden spontane melanomen waargenomen. In verband met een bericht in de literatuur over een vermeende activering van melanomen bij patiënten die met L-Dopa worden behandeld, is een onderzoek ingesteld naar de invloed van langdurig voortgezette toediening van L-Dopa op de frequentie van spontane melanomen bij oudere ratten. Deze behandeling bleek geen enkel effect op de melanomenfrequentie te hebben, noch op de frequentie van andere tumoren bij deze stam. Wel bleek de behandeling met L-Dopa of met azathioprine de proliferatiesnelheid van getransplanteerde melanomen in het oor te verhogen, de verdubbelingstijd nam van 100 dagen af tot ongeveer 45 dagen. Neonatale thymectomie van de gastheer maakte dat deze tumortransplantaten ook subcutaan in de flank aanslaan en prolifereren, hetgeen nooit bij intacte dieren het geval is. Nagegaan wordt welke immunologische factoren het groeipatroon van deze melanomen beheersen.

### *Leukemie*

Verdere analyse van de groeipatronen in vitro van beenmergcellen van patiënten met AML leidden tot de conclusie dat normale kolonievorming bij AML niet voorkomt. In die gevallen waar wel kolonies werden gevormd, bleek de leukemie tot een andere categorie te behoren. Daarentegen trad bij vele AML gevallen wel clustervorming in vitro op en het groeipatroon van de clusters – die vermoedelijk uit leukemische blasten ontstaan – bleek zeer goed gecorreleerd met de reactie van de patiënt op chemotherapie, overeenkomstig de bevindingen van de groep van Metcalf in Melbourne. Deze resultaten wettigen alleszins een uitgebreide toepassing van deze kweekmethode in de kliniek om die patiënten te selecteren, die slecht op chemotherapie reageren en waarbij derhalve meer ingrijpende behandelingsmethoden zijn geïndiceerd.

De extracorporale bestraling van het bloed werd bij de leukemische BN rat voortgezet, waarbij met behulp van cel-labeling metingen werden verricht aan de verschillende celcompartimenten. In samenwerking met het Rotterdamsch Radio-Therapeutisch Instituut werd aldaar een patiënt lijdende aan chronische lymfatische leukemie op dezelfde wijze behandeld en ook bij deze patiënt werden uitgebreide celkinetische studies verricht. Daaruit bleek dat bij elke serie van extracorporale bestralingen een aanzienlijke massa tumorcellen kon worden vernietigd ( $1-3 \times 10^{12}$ ), hetgeen telkens tot een klinische verbetering van enkele maanden leidde. Er werd veel werk verzet aan preklinische toxiciteitsbepalingen van vroeger ontwikkelde lymfocytenmobiliserende stoffen, die gebruikt zullen worden om de leukemische cellen uit het langzaam uitwisselende compartiment te mobiliseren. Het polymethacrylzuur, dat aanvankelijk de beste kandidaat voor klinisch gebruik leek te zijn, bleek te sterk anticoagulerende eigenschappen te bezitten, zodat overgeschakeld werd naar mobilizers van het type dextran sulfaat. Het onderzoek van deze stoffen in diermodellen is vrijwel voltooid.

Het onderzoek met door virus geïnduceerde leukemie bij de muis concentreert zich op de groeikarakteristieken van de leukemische cellen in vitro. Beenmergcellen van muizen die vlak na de geboorte geïnfecteerd waren met het Soule myeloïde leukemie-virus (SMLV), bleken voor het vormen van kolonies en clusters

van myeloïde cellen minder afhankelijk te zijn van de serumconcentratie van het incubatiemedium dan beenmergcellen van normale muizen of van enkele muizen met een getransplanteerd mammacarcinoom. Deze verminderde afhankelijkheid van groeifactor (in het serum) is mogelijk karakteristiek voor de maligne verandering die de SMLV geïnfecteerde myeloïde cellen hebben ondergaan. Een vergelijkbaar verschijnsel werd gevonden bij beenmergcellen van muizen die met Rauscher leukemievirus (RLV) waren geïnfecteerd en waarbij een maligne erythroblastose bestaat. De beenmergcellen van deze muizen bleken, in tegenstelling tot normale beenmergcellen, in staat om in vitro erythroïde kolonies te vormen in afwezigheid van exogeen erythropoëtiene. Deze autonome erythroïde kolonievorming kan worden opgevat als een manifestatie van een maligne transformatie en kon in normale beenmergcellen worden geïnduceerd door ze in vitro te infecteren met RLV. Tenslotte bleek het mogelijk dezelfde autonome groei-eigenschappen in normale beenmergcellen te induceren door deze te incuberen met een gezuiverd DNA-preparaat bereid uit miltcellen van met RLV geïnfecteerde muizen. Deze transformatie wijst erop dat het gebruikte DNA RLV-specifieke informatie kan overbrengen op cellen waardoor maligne transformatie wordt geïnduceerd. Met dit onderzoek wordt gepoogd meer inzicht te verkrijgen in het mechanisme van de maligne transformatie van hemopoëtische cellen onder invloed van leukemievirusinfectie.

### *Carcinogenese*

#### **Straling**

Het programma betreffende de inductie van mammacarcinoom bij de rat onder invloed van neutronenbestraling, dat onder contract met het National Cancer Institute wordt uitgevoerd, verliep grotendeels volgens de planning. Vrijwel alle voor het onderzoek benodigde bestralingsopstellingen en dosimetrie werden afgewerkt en tot dusverre zijn bijna 2.000 bestraalde dieren ingezet. Er werd voorbereidend onderzoek verricht naar de optimale dosering van estrogene hormonen bij normale en gecastreerde vrouwelijke ratten. Dit endocrinologische gedeelte vindt plaats in samenwerking met de afdeling Biochemie van de Medische Faculteit te Rotterdam. Met de in vitro carcinogenese onder invloed van ioniserende straling kon slechts weinig voortgang geboekt worden wegens een te hoge spontane transformatiefrequentie in de gebruikte celsystemen.

#### *Virus*

Met een subsidie van het National Cancer Institute in de Verenigde Staten is het onderzoek over het mammatumovirus bij de muis sterk uitgebreid. Veel aandacht werd besteed aan technologische aspecten zoals de isolatie van virusspecifieke eiwitten, bereiding van monospecifieke antisera en de ontwikkeling van een zeer gevoelige immunologische bepalingsmethode.

Het is gebleken dat in kweken van muizeniercellen het mammatumovirus zeer gemakkelijk te induceren is door behandeling met carcinogene stoffen, maar ook met het corticosteroïd dexamethasone of met dimethylsulfoxyde. Er is een opvallende discrepantie tussen induceerbaarheid in vivo en in vitro.

Muizen met primaire mammatumoren blijken goede immunologische reactiviteit tegen het virus op zowel cellulair als humoraal niveau te vertonen. Er zijn aanwijzingen gevonden dat suppressorcellen de cellulaire immuniteit tegen virusgeïnduceerde tumorcellen remmen.

Het onderzoek over het voorkomen van de RNA tumorvirussen in kweken van menselijke bottumoren werd voortgezet in samenwerking met het Pathologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit Leiden. Met behulp van de immunofluorescentiemethode, waarbij gebruik werd gemaakt van een groot aantal antisera tegen dierlijke tumorvirussen, kon worden uitgesloten dat de kweken gecontamineerd zouden zijn met de desbetreffende dierlijke virussen. Het wordt steeds waarschijnlijker dat het gevonden virus een humaan virus is. Dit virus kan repliceren in rattencellen. Bottumorpatiënten blijken antilichamen in hun serum te bevatten, die reageren met dierlijke RNA tumorvirussen.

#### *Beheersing van de microflora*

Daar tijdens infectie het veroorzakend micro-organisme in grote aantallen ter plaatse van de infectie voorkomt, is nagegaan in hoeverre dit ook geldt voor infecties die vanuit het maagdarmkanaal ontstaan. Onderzoek bij patiënten met verminderde weerstand tegen infecties naar voorkomen en concentraties van potentieel infectieuze bacteriesoorten in de darm zou een belangrijk hulpmiddel kunnen vormen bij het voorkomen van infectie. Een oplopen van de concentratie bij één of meer potentieel pathogene micro-organismen in de ontlasting zou op een dreigende infectie kunnen duiden en snelle gerichte behandeling mogelijk maken. Onderzoek bij bestraalde muizen heeft aangetoond dat deze veronderstelling juist is. Enige dagen vóór een fatale infectie bleek het veroorzakend micro-organisme reeds herkenbaar. Ook bij patiënten is in samenwerking met het J. A. Cohen Instituut, Interuniversitair Instituut voor Radiopathologie en Stralenscherming (IRS) te Leiden een dergelijk onderzoek begonnen.

Het onderzoek naar de mogelijke rol van de microflora bij het ontstaan en verloop van secundaire ziekte is voortgezet. Zowel bij de muis als bij de hond wordt in eerste instantie de bijdrage van Enterobacteriaceae species onderzocht, daar het op grond van voorgaande waarnemingen aannemelijk is dat deze bacteriefamilie hierbij een rol speelt.

In samenwerking met het IRS te Leiden is de van TNO-zijde voorgestelde verbetering van de ventilatie van patiëntenkamers voor omgekeerde isolatie bacteriologisch getest. Op grond van deze testresultaten kon een rationele gebruiksaanwijzing voor de bediening van de ventilatie worden opgesteld. De 'kwaliteit', in bacteriologische zin, van de isolatie in dergelijke kamers is onderzocht. Het aantal besmettingen bij patiënten die in een down-flow isolator werden verpleegd is vergeleken met het aantal besmettingen bij patiënten in een isolatiekamer, alsmede met dat bij niet geïsoleerde patiënten.

In het Zuiderziekenhuis te Rotterdam werden isolatoren voor brandwondpatiënten bacteriologisch getest. Op grond van de testresultaten konden aanwijzingen worden gegeven voor verbetering van de isolatoren. Hernieuwde testen na reconstructie wezen uit dat de adviezen zinvol waren geweest. De isolatoren zijn

inmiddels in gebruik genomen. Een samenwerkingsproject betreffende de evaluering van deze isolatoren voor brandwondpatiënten is inmiddels van start gegaan. In dit onderzoek zal worden nagegaan of omgekeerde isolatie bij brandwondpatiënten zinvol is, dat wil zeggen of, indien er infecties optreden, deze worden veroorzaakt door in het ziekenhuis opgedane bacteriën dan wel door micro-organismen die de patiënt bij zich had bij opname. Dit programma zal worden uitgebreid met hulp en advies betreffende decontaminatie van deze patiënten, wanneer blijkt dat het meestal de 'eigen microflora' is die de infectie van de brandwonden veroorzaakt.

## INSTITUUT VOOR EXPERIMENTELE GERONTOLOGIE TNO

### *Algemeen*

De in 1973 aangevangen trend in daling van de inkomsten van het Instituut heeft zich in 1974 in versterkte mate voortgezet. Het voor 1974 toegekende basis-subsidie was van die omvang dat alle uitbreiding in de personele sfeer stopgezet diende te worden, investeringen van enige omvang niet meer mogelijk waren en de staf verzocht moest worden de uiterste soberheid te betrachten. Daarnaast moest een onevenredig deel van de tijd van de academische staf gewijd worden aan het zoeken naar en het opstellen van aanvragen ter verkrijging van additionele financiën door derden. Enerzijds vindt dit plaats in nauwe samenwerking met de twee andere REPGO-instituten (Radiobiologisch Instituut TNO en Primaten-centrum TNO), anderzijds wordt via ombuiging van lopende programma's gezocht naar wegen voor additionele financiering. Het is uitermate moeilijk gebleken om voor gerontologisch onderzoek additionele fondsen te verwerven. In Nederland bestaan vrijwel geen instanties die verouderingsonderzoek subsidiëren en ook in het buitenland, met uitzondering van de Verenigde Staten van Amerika, zijn fondsen voor dit onderzoek schaars. Het is dan ook te verwachten dat, indien de hierboven geschetste ontwikkeling zich voortzet, een deel van de activiteiten van het Instituut zich in de komende jaren zal moeten gaan bewegen op terreinen van meer algemeen medisch biologisch onderzoek ten einde de wetenschappelijke kennis, momenteel aanwezig op het Instituut, intact te houden.

Het ligt in de verwachting dat de hoogst noodzakelijke aanvullende proefdier-ruimten in één der bestaande gebouwen op het terrein te Rijswijk, die aanvankelijk in 1974 ter beschikking zouden komen, medio 1975 in gebruik kunnen worden genomen. Deze stalruimte is niet alleen noodzakelijk voor de opbouw van de ouderdomscohorten van muizen en ratten voor het lopend gerontologisch onderzoek, maar dient tevens om lopende contractuele verplichtingen na te kunnen komen. Indien de boven uiteengezette ontwikkeling naar meer onderzoek via additionele financiering door derden zich in de komende jaren sterk uitbreidt, valt niet te ontkomen aan de beslissing om tot temporisatie van de opbouw van de ouderdomscohorten van proefdieren over te gaan om zodoende stalruimte ter beschikking te krijgen voor de uitvoering van dit onderzoek. De gevolgen hiervan voor het verouderingsonderzoek behoeven niet nader toegelicht te worden.

De participatie van verschillende stafleden in de activiteiten van de European Late Effects Project Group (EULEP) op het gebied van de unificatie van proefdier-pathologie, de standaardisatie van proefdieren en laboratoriummethodieken en het onderzoek naar carcinogenese werden gecontinueerd. De verwachting lijkt gerechtvaardigd dat, indien het nieuwe 5-jaren contract van EULEP met de Europese Gemeenschappen resulteert in een vermeerdering van de fondsen van EULEP, het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO in aanmerking komt voor een verhoogde bijdrage van EULEP gezien de ontplooidde activiteiten in de afgelopen tijd en de participatie in verschillende lopende programma's. Ook buiten het kader van EULEP werden met verschillende onderzoekcentra en ziekenhuizen in binnen- en buitenland goede contacten onderhouden.

Tezamen met het Radiobiologisch Instituut TNO werd – zoals reeds in het voorgaande hoofdstuk betreffende het Radiobiologisch Instituut TNO werd vermeld – in november een internationale workshop georganiseerd over thymushormoon, gevolgd door een symposium.

In de verslagperiode werd het onderzoekprogramma van het Instituut geconsolideerd op het terrein van onderzoek naar mechanismen die aan veroudering ten grondslag liggen en naar de relatie ouderdom en ziekte met nadruk op stoornissen van de normale heterogeniteit van de immuun-respons, auto-immuunziekten en kanker. Verder werd veel aandacht besteed aan de verkrijging van kwalitatief optimale proefdieren voor gerontologisch onderzoek.

#### *Relatie tussen cellulaire veroudering en orgaanfunctie*

De voornaamste doelstelling van het fysiologische en biochemische onderzoekprogramma naar de mechanismen van veroudering is het bestuderen van de relatie tussen leeftijdsafhankelijke verouderingen in cellen en het bij het ouder worden optredende functieverlies van organen. In complexe organismen, zoals de mens en de andere zoogdieren, zijn de organen opgebouwd uit een verscheidenheid van weefsels. Deze weefsels zijn weer opgebouwd uit een verscheidenheid van cellulaire en extra-cellulaire elementen die elk met een eigen karakteristieke snelheid verouderen. Op overeenkomstige wijze zullen in de cellen de verschillende organellen met een verschillende snelheid verouderen en het is zeer waarschijnlijk dat al een geringe verandering in de functie of structuur van een bepaalde groep van celorganellen verstrekkende nadelige gevolgen voor het functioneren van de gehele cel kan hebben.

Als men veroudering nu beschouwt als een progressieve afname in het functioneren van organen en orgaanstelsels, dan zal het in het algemeen moeilijk zijn om hierbij onderscheid te maken tussen de cellulaire en de extra-cellulaire veranderingen die bij het ouder worden gaan optreden. De meeste organen zijn dermate complex van opbouw dat alleen maar een afname in functie van het totale orgaan bij het verouderen geconstateerd kan worden, maar dat deze afname niet terug te voeren valt op veranderingen in één of meer van de verschillende componenten van het orgaan. In dat opzicht vormt de lever een gunstige uitzondering door zijn goede experimentele benaderbaarheid. Uit vroeger onderzoek op het Instituut was al gebleken dat bij de rat – evenals bij de mens – de functie van de totale lever



afneemt bij het ouder worden. Om nu onderscheid te kunnen maken tussen cellulaire en extra-cellulaire veranderingen werden de verschillende soorten cellen uit de lever geïsoleerd en werd een aantal van hun functies bepaald.

Voor een aanzienlijk deel bestaat de lever uit parenchymale cellen en het zijn deze cellen die verantwoordelijk zijn voor een aantal specifieke leverfuncties. Eén van deze functies is de verwijdering van lichaamsvreemde stoffen uit het bloed, waardoor bijvoorbeeld detoxificatie van vele geneesmiddelen in de lever mogelijk wordt. Het opnamemechanisme van deze stoffen is nog grotendeels onbekend. Onderzoek wordt verricht naar de opname van broomsulfaleïn (BSP), dat in de kliniek wordt gebruikt voor de bepaling van de leverfunctie. Met gebruikmaking van <sup>35</sup>S-BSP kon recentelijk worden aangetoond dat geïsoleerde, vitale leverparenchymcellen het BSP door middel van een actief proces opnemen. Dit resultaat vormt een goede basis voor verder onderzoek naar leeftijdsafhankelijke veranderingen in het BSP-metabolisme in levercellen van jonge en oude ratten.

De actieve opname van BSP door geïsoleerde parenchymcellen is onder meer afhankelijk van door de cel te leveren energie. Een met het ouder worden optredende afname in de capaciteit van het BSP-metabolisme kan daarom veroorzaakt worden door een verminderde aanmaak van cellulaire energie. Ademhaling en oxydatieve fosforylering zijn de processen die voor de energie-aanmaak zorgdragen en de activiteiten van deze processen werden bepaald aan parenchymale cellen geïsoleerd uit jonge en oude ratten. Cellen uit oude dieren vertoonden geen verminderde zuurstofopname, indicatief voor de cellulaire ademhaling; eventuele veranderingen in de efficiëntie van de oxydatieve fosforylering dienen nog onderzocht te worden.

Zoals hierboven al uiteengezet is het mogelijk dat kleine met de leeftijd gerelateerde veranderingen in slechts één groep van celorganellen grote nadelige gevolgen kunnen hebben voor het functioneren van de cellen. Tot de in dit opzicht meest verdachte celorganellen behoren de lysosomen. Lysosomen bevatten een groot aantal hydrolytische enzymen die in staat zijn om eiwitten, nucleïnezuren en andere celbestanddelen af te breken en een belangrijke rol vervullen bij onder andere de 'turnover' van celcomponenten. De werking van lysosomen in oudere cellen zou minder efficiënt zijn, met als gevolg dat onverteerde of niet afbreekbare stoffen (zoals het zogenaamde ouderdomspigment lipofuscine) accumuleren, die mogelijk toxisch voor de cel kunnen zijn en dat wellicht ook schadelijke enzymen uit de beschadigde lysosomen in de cel terechtkomen. Dit houdt in dat een minder goede regulatie van de op zich constructieve lysosomale activiteit een omslag in een destructieve werking veroorzaakt. In het kader van deze vraagstelling werd getracht meer gegevens te verkrijgen over de rol van lysosomen bij veroudering en met name over de relaties tussen lysosomale activiteit, leverfunctie en de stapeling van lipofuscine. Daartoe werden de lysosomale activiteiten in de verschillende soorten levercellen, zowel parenchymale als niet-parenchymale cellen, bepaald en de uitkomsten voor jonge en oude dieren vergeleken. Elk onderzocht enzym was aanwezig in de beide celklassen van parenchymale en niet-parenchymale cellen, maar de specifieke activiteiten waren veel hoger in niet-parenchymale cellen. De selectieve concentratie van deze enzymen in de niet-parenchymale cellen wijst op grote verschillen in de enzyminhoud van lysosomen in parenchymale en

niet-parenchymale cellen. De met de leeftijd gerelateerde veranderingen die geconstateerd werden voor lysosomale activiteiten in parenchymale en niet-parenchymale cellen wijzen bovendien op een heterogeniteit van de lysosomale structuren binnen één en dezelfde groep van cellen. Deze veronderstelling wordt gesteund door voorlopige gegevens verkregen bij morfometrisch onderzoek op elektronenmicroscopisch niveau en bij biochemische analysetechnieken. In het jaarverslag 1973 werd een modelsysteem beschreven voor de experimentele inductie en verwijdering van lipofuscine. Duidelijke aanwijzingen werden nu verkregen dat er een relatie bestaat tussen het activiteitspatroon van een aantal lysosomale enzymen en de inductie of reductie van het ouderdomspigment lipofuscine. Gezien de mogelijke betekenis van de behandeling van bejaarden met geneesmiddelen die de hoeveelheid lipofuscine in het hersenweefsel reduceren, zal het onderzoek naar de functionele betekenis van lipofuscine verder worden uitgebreid.

#### *Het immunologisch systeem tijdens veroudering*

In het onderzoek naar de rol van het immunologisch systeem in het verouderingsproces wordt speciale aandacht besteed aan één van de opvallende kenmerken van de immuunrespons in de mens gedurende veroudering: de toenemende tendens om homogene immuunglobulinen (H-Ig), de zogenaamde idiopathische paraproteïnen of 'benigne monoclonale gamma-globulinen' te produceren. Het normale spectrum van immuunglobulinen bestaat uit zeer vele verschillende moleculen, geproduceerd door even zovele verschillende cellijnen of clonen. Deze grote verscheidenheid wordt aangeduid als heterogeniteit. Deze normale heterogeniteit kan worden verstoord doordat één clone tot abnormale proliferatie overgaat, wat ten gevolge heeft dat het produkt van deze clone in het serum als homogeen immuunglobuline of paraproteïne herkenbaar is. Dit kan voorkomen in het geval van lymforeticulaire maligniteiten, maar ook in de afwezigheid van deze maligniteiten, waarbij in het laatste geval de oorzaak van ontstaan niet duidelijk is. Klinische studies en laboratoriumonderzoekingen hebben aangetoond dat idiopathische paraproteïnen een frequentie hebben van 1% in de volwassen bevolking, geleidelijk toenemend van 0% in de 3e decade tot 19% in de 10e decade. Zij worden beschouwd als wezenlijk 'benigne'; hun ontwikkeling tot maligne vormen in geval van lymforeticulaire maligniteiten werd slechts in enkele gevallen waargenomen. Berekeningen uit literatuurgegevens wijzen erop dat 'benigne' H-Ig ongeveer 100 maal frequenter voorkomen dan hun maligne tegenhangers. In de meerderheid van de gevallen blijven ze in het serum bestaan op een tamelijk constant niveau, gewoonlijk tot de dood van het individu. Behoudens enige uitzonderingen is antilichaam-activiteit van deze H-Ig niet vastgesteld. Er zijn enkele aanwijzingen dat genetische factoren bij de productie van deze paraproteïnen een rol spelen. Praktisch niets is bekend over de oorzaak, de mechanismen en de betekenis van deze speciale vorm van immuunglobulinenproductie in de verouderende mens. Er zijn echter aanwijzingen dat het verschijnen van idiopathische paraproteïnen een symptoom is van verstoring van de normale functie van het immuunsysteem. Welke gevolgen dit heeft voor het ontstaan van

*infecties, auto-immuunziekten en misschien ook kanker, kan slechts nader worden onderzocht in een diermodel.*

Tot kort geleden waren er geen soortgelijke bevindingen in dieren beschreven. Bij zoeken naar een geschikt experimenteel diermodel werden sera van verouderende muizen van verschillende stammen op H-Ig onderzocht. Er werd een toenemende frequentie van H-Ig met de leeftijd gevonden in sera van muizen van enkele stammen aanwezig in het Instituut, het duidelijkst in C57Bl muizen. Gedetailleerder studies hebben aangetoond, dat de bevindingen in deze muizestam in vele opzichten op idiopathische paraproteïnen in oude mensen lijken.

Meer gegevens over H-Ig in verouderende C57Bl muizen zijn nodig om verder gebruik van dit veelbelovende experimentele model mogelijk te maken. Hun waarschijnlijke monoclonale oorsprong zal bestudeerd worden op serologisch en cellulair niveau door middel van immunochemische en immunofluorescentietechnieken met behulp van antisera die specifiek alleen het paraproteïne aantonen. Ook onderzoeken naar de distributie van de H-Ig in verschillende lymfoïde weefsels, naar hun antilichaam activiteit en naar hun relatie met maligniteiten (ook andere dan lymforeticulaire) kunnen nuttige informatie geven.

Wat de oorzaak en de betekenis van dit fenomeen betreft, is in dit opzicht een beslissende vraag of interne factoren van de aangetaste clonen, dan wel externe invloeden verantwoordelijk zijn voor het verschijnen van de idiopathische paraproteïnen. Dit probleem wordt onderzocht in experimenten waarbij beenmergen/of miltcellen van oude muizen met goed gekarakteriseerde H-Ig getransplanteerd worden in lethaal bestraalde jonge ontvangers van dezelfde stam. Het blijven bestaan van de overproductie van deze clonen in de jonge ontvangers zou voor interne cellulair factoren spreken (zoals bijvoorbeeld een virus of een blokkade in de gen-functie). Negatieve resultaten van deze transplantatie-experimenten zouden aantonen dat factoren buiten de clone bepalend zijn. Resultaten van een proefstudie in een beperkt aantal muizen wijzen erop dat de laatstgenoemde situatie waarschijnlijker is. In dat geval kunnen de bepalende factoren worden gezocht in verstoringen van een deel van het functionele, complexe immuunsysteem. Een selectieve afname in bepaalde immunologische celpopulaties, bijvoorbeeld de suppressor T-cellen die de respons controleren van de B-cellen op 'thymus onafhankelijke antigenen', kan een overproductie ten gevolge hebben van homogene antilichamen. De gestimuleerde B-cel populatie zal immers zijn productie handhaven, zelfs na verdwijnen van de antigene prikkel, doordat het controlemechanisme ontbreekt.

Deze hypothese wordt ondersteund door enkele bevindingen, verkregen bij recent experimenteel werk over de ontogenie. Deze studies geven aanwijzingen dat B-cel functies vroeg in de ontwikkeling verschijnen en B-cellen spoedig een uitgebreide scala van antigeen-specifieke celreceptoren ten toon spreiden, terwijl T-cel functies later rijpen. Een beperkte heterogeniteit van de antilichamen werd in foetale en pasgeboren muizen gezien. De reconstitutie van het immuunsysteem na beenmergtransplantatie in kinderen met een ernstige gecombineerde immuundeficiëntie en in lethaal bestraalde apen en muizen vertoont kenmerken van een herhaling van de normale ontogenese. Sera van deze kinderen en dieren vertonen een beeld van beperkte heterogeniteit van de immuunglobulinen en er verschijnen frequent

tijdelijke H-Ig oftewel 'paraproteïnen'. In proeven met gethymectomeerde en lethaal bestraalde muizen, waarin alleen het B-systeem werd gereconstitueerd, werd een hoge frequentie van H-Ig in de sera van deze muizen gevonden. Het verschijnen van tijdelijke H-Ig gedurende het reconstitutieproces schijnt een consequentie te zijn van een ongelijke ontwikkelingsnelheid van verschillende cel-populaties die zich uit als een tijdelijke immuundeficiëntie. Gedurende veroudering kan de tegengestelde ontwikkeling ('spiegelbeeld') het geval zijn. Tengevolge van een onevenwichtige achteruitgang van het immuunsysteem, mogelijk door verminderde thymusfunctie, wordt het wederzijdse controlemechanisme verstoord, resulterend in een beperking van de heterogeniteit van het immuun respons repertoire. Deze hypothese zal verder worden getest.

#### *Het kwaliteitsniveau van proefdieren voor verouderingsonderzoek*

Eén van de eerste vereisten voor het verrichten van experimenteel gerontologisch onderzoek is de beschikbaarheid van voldoende proefdieren van zeer goede kwaliteit. In de afgelopen jaren is veel aandacht besteed aan de gezondheidstoestand van de bij het onderzoek gebruikte muizen, ratten en mastomys. Daarnaast werd aangevangen met het in kaart brengen van de mortaliteit en morbiditeit van de gebruikte ingeteelde muize- en rattestammen en van de mastomys. In de afgelopen jaren kwamen van 2 van de in totaal 14 aanwezige muizestammen deze gegevens ter beschikking; de gegevens van de niet ingeteelde mastomys zijn ook reeds bewerkt. Van 2 van de 4 ingeteelde rattestammen zijn de overlevingscurven (zie figuren 1 en 2) en de bij veroudering voorkomende afwijkingen bekend. De overlevingscurven illustreren duidelijk dat een rat van 2 jaar nog niet het predikaat 'oud' verdient. De gemiddelde levensverwachting (50% overleving) is voor mannelijke dieren respectievelijk 21,5 maanden voor de WAG/Rij-rat en 28,5 maanden voor de BN/Bi-rat en voor vrouwelijke dieren respectievelijk 30 maanden voor de WAG/Rij-rat en 30,5 maanden voor de BN/Bi-rat. Bij obductie van deze ratten werden meestal een of meer tumoren per dier gevonden, terwijl volgens verwachting infectieziekten afwezig bleken. In het jaarverslag 1973 werd reeds op enkele van deze waarnemingen gedetailleerd ingegaan. In 1974 werden speciaal de omstandigheden waaronder de dieren worden gehouden geanalyseerd en vergeleken met gegevens uit de literatuur. Aangetoond kon worden dat het volkomen verantwoord is om, zoals op het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO geschiedt, ratten onder specifieke pathogeen-vrije (Specific Pathogen Free) condities te fokken en daarna voor langlopende onderzoeken te huisvesten in conventionele proefdierruimten, mits zeer hygiënisch wordt gewerkt. Een vereiste voor deze wijze van houden van proefdieren voor verouderingsonderzoek is, dat geen proefdieren van elders zonder stringente quarantaine binnengebracht mogen worden. De grote voordelen van deze manier van werken zijn evident: er treedt een aanzienlijke kostenbesparing op, er behoeven geen uitgebreide barrièresystemen ingericht te worden en de dieren zijn gemakkelijk toegankelijk voor de onderzoeker. In de praktijk blijkt dat de motivatie van de proefdiervorzorger(ster) een essentiële schakel in het geheel van voorzieningen vormt. Door de aanwezigheid van deskundig kader en door voorlichting over de aard en

OVERLEVING EN GEMIDDELD LICHAAMSGEWICHT (gr)  $\pm$  SD

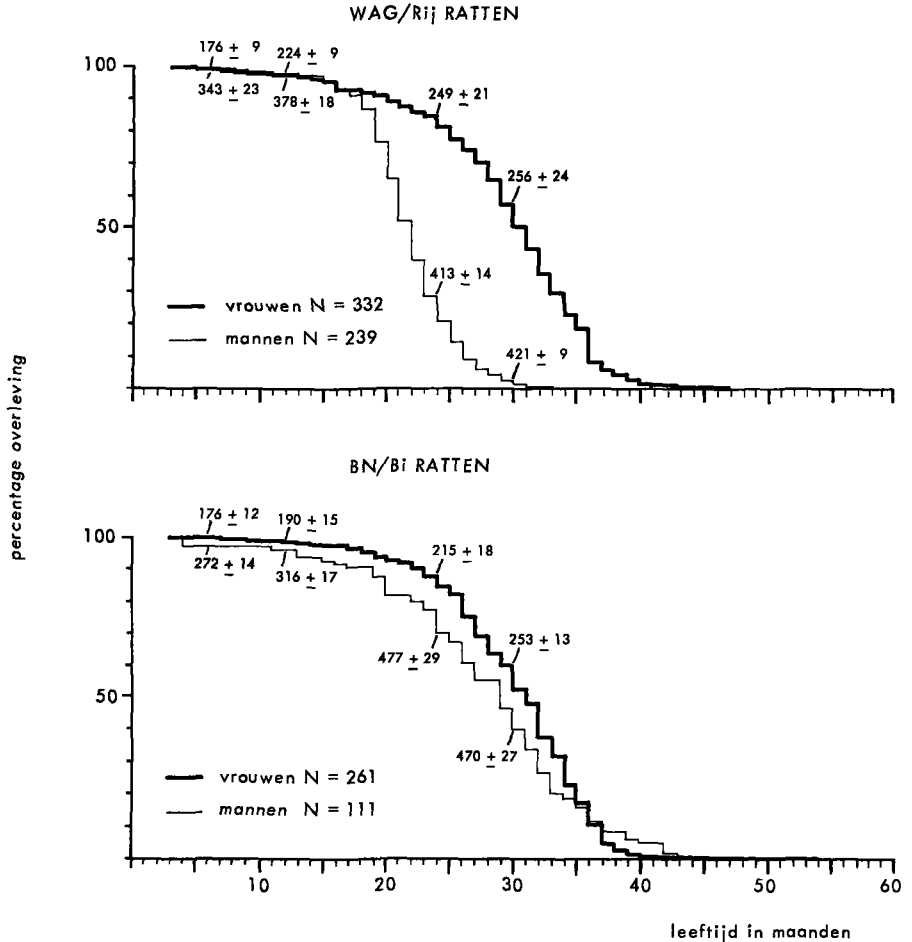


Fig. 1 en 2.

omvang van de werkzaamheden is het mogelijk gebleken in de afgelopen jaren de bovenbeschreven resultaten te bereiken en een proefdierenbestand van hoge kwaliteit voor verouderingsonderzoek op te bouwen.

Een onvoorzien neveneffect is dat velen in den lande ontdekt hebben, dat dit proefdierenbestand een bron vormt voor het verkrijgen van organen en oude dieren, die elders niet voorhanden zijn. Voor zover het niet interfereert met eigen onderzoekingen wordt getracht om met aanvragers een samenwerkingsverband aan te gaan en zodoende de aanvraag te honoreren.

## PRIMATENCENTRUM TNO

### *Algemeen*

Hoewel de budgettaire beperkingen ook in 1974 van kracht bleven, kon in het afgelopen jaar een bescheiden groei voor het Primatencentrum TNO worden geregistreerd. In de dienstverlenende sector werd het personeelsbestand met twee man uitgebreid en ook het researchteam kon enigszins worden versterkt. Belangrijk was verder het in dienst treden van een veterinaire, waardoor eindelijk de gezondheidszorg van de grote primatenkolonie op een professionele leest kon worden geschoeid. Ondanks een bescheiden groei van het personeelsbestand en geleidelijke verbetering van de faciliteiten heeft het Centrum bij lange na nog niet de omvang bereikt die noodzakelijk wordt geacht om op internationaal niveau optimaal te functioneren. Weliswaar is men thans overtuigd dat de bij de oprichting van het Primatencentrum TNO geplande groei niet realiseerbaar is (een uitbreiding tot 79 man personeel in 1980, later verminderd tot 56 man wordt dan ook niet meer overwogen), doch een bescheiden groei van de personeelssterkte met twee à drie man per jaar wordt voor een verantwoorde continuering van de werkzaamheden noodzakelijk geacht.

Om dit te realiseren werd als onderdeel van een in oktober verschenen 'Memorandum' over het Primatencentrum TNO een 'saneringsplan' ontwikkeld, dat voorziet in uitbreiding van het personeelsbestand tot 41 leden in 1980. Vanzelfsprekend vereist deze groei een jaarlijkse, reële budgetverhoging. Voorstellen hiertoe worden thans uitgewerkt en zullen spoedig op departementaal niveau worden behandeld. Vooral voor een voortzetting van de researchfuncties van het Centrum valt te hopen dat deze bescheiden groeiplannen ten uitvoer kunnen worden gebracht.

### *Onderzoek*

Het wetenschappelijk onderzoeksterrein van het Primatencentrum TNO bestrijkt evenals in de voorafgaande jaren voornamelijk de immunologie en de ethologie (biologische gedragswetenschap). In verband met de reeds aangestipte aanstelling van de veterinaire, die reeds enige ervaring op virologisch gebied heeft, zal in 1975 een bescheiden laboratorium voor onderzoek van de voornaamste, bij primaten voorkomende virussen worden ingericht. Onderzoek op het gebied van de reproductiefysiologie werd, door personeelsgebrek, opnieuw uitgesteld.

### *Immunologisch onderzoek*

Het onderzoek concentreert zich als van ouds op bepaalde gebieden van de immunogenetica; deze studies worden vooral bij rhesus apen en chimpansees verricht. Helaas was het ook in 1974 niet mogelijk een academicus met ervaring op het gebied van de immunogenetica aan te trekken. Dank zij de samenwerking met een aantal experts in binnen- en buitenland kon desondanks vooruitgang worden geboekt op bepaalde gebieden van de immunologie en immunogenetica. Hoofdonderwerp bleef het zogenaamde major histocompatibility complex, een chromosoomsegment dat, naast de voornaamste weefselantigenen, een aantal

belangrijke biologische functies schijnt te controleren. Een gedetailleerde studie van dit complex vindt vooral bij *rhesus apen* plaats. Het onderzoek bestrijkt een aantal genetische systemen die zich dicht bij elkaar ('closely linked') in dit zogenaamde RhL-A complex bevinden, te weten :

1. twee loci die de traditionele SD (serologically defined) antigenen bepalen ;
2. systemen die de LD (*lymphocyte defined*) antigenen controleren ; zij zijn verantwoordelijk voor stimulering in de gemengde lymfocytenkweek (MLC) en mogelijk voor het op gang brengen van immunologische reacties in vivo ;
3. systemen die specifieke immuunreactiviteit (IR) regelen en zeer waarschijnlijk resistentie tegen ziekteverwekkers bepalen ;
4. de recentelijk ontdekte Ia systemen (immune-region-associated) waarvan de functie nog onbekend is. Men neemt aan dat Ia antigenen bij de muis ook voor histocompatibiliteit van belang zijn en te maken hebben met bepaalde 'helper functies' van lymfocyten.

Op genoemde vier gebieden zijn studies verricht ; de gemaakte vorderingen zijn in een aantal publikaties, opgenomen in bijlage VI en in het 'Annual Report 1974' van de REPGO-instituten, beschreven. De voornaamste activiteiten richtten zich op het identificeren van de bovengenoemde LD determinanten en Ia antigenen. Voorlopige experimentele resultaten wijzen erop dat 'matchen' voor MLR-reactiviteit en voor enkele in 1974 geïdentificeerde Ia antigenen geen grote invloed heeft op de overlevingsduur van allogene huidtransplantaten bij de rhesus aap. Dit onderzoek vormt het begin van een uitvoerig programma, dat voornamelijk door de Nierstichting Nederland wordt bekostigd en de invloed van 'matchen voor LD determinanten' bij niertransplantatie tot onderwerp heeft. In de loop van het verslagjaar kon voorts voor enkele immune response (IR) genen van de rhesus aap onomstotelijk worden aangetoond dat ze eveneens in het bewuste histocompatibiliteitscomplex (RhL-A) gelokaliseerd zijn. Ook werd gevonden dat, evenals bij de mens, een serum factor van de complement serie (GBG of Bf) door het RhL-A complex wordt gecontroleerd. Dit onderzoek geschiedt in samenwerking met Dr. Ch. A. Alper en Dr. J. B. Ziegler, Harvard University, Boston, Mass., USA. Het onderzoek van ChL-A, het histocompatibiliteitscomplex van *chimpansees*, werd tijdelijk onderbroken. In het voorafgaande jaar werd aangetoond dat de leukocytenantigenen van chimpansees, evenals bij de mens en lagere apen, door twee gekoppelde genetische systemen van het ChL-A complex worden gecontroleerd. Eerder was gevonden dat een aantal van deze chimpansee-antigenen een frappante gelijkenis vertoont met de homologe HL-A antigenen van de mens. Hierdoor bleek het mogelijk sera voor humane weefseltypering te fabriceren door immunisatie van chimpansees met chimpanseebloed of weefsels (onderzoek in samenwerking met de afdeling Immunohaematologie, Rijksuniversiteit te Leiden). Voor een zinvolle voortzetting van het immunogenetisch onderzoek bij de chimpansee dient men te beschikken over grote families. Gelukkig valt te verwachten dat in de loop van 1975 de in het Primatencentrum TNO te fokken chimpansees (zie 'Primatenfok' en figuur 3) het materiaal zullen leveren voor een voortgezet onderzoek van ChL-A en andere immunogenetische systemen van de chimpansee. Een dergelijk onderzoek heeft interessante fundamentele aspecten maar tevens praktische toepassingsmogelijkheden, bijvoorbeeld in de menselijke virologie,

oncologie en mogelijk in de heterotransplantatie. Intussen worden de chimpansees ook gebruikt voor het fabriceren van antisera, gericht tegen specifieke antigenen van menselijke leukemieën en andere maligne tumoren. Uit resultaten van een 'workshop' die in juni in Durham, NC, USA, werd gehouden, bleek dat de in Rijswijk geproduceerde sera tot de meest 'specifieke' op dit gebied behoren. Deze onderzoeken zullen in samenwerking met de afdeling Immunohaematologie van de Universiteit te Leiden en met het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam worden voortgezet.

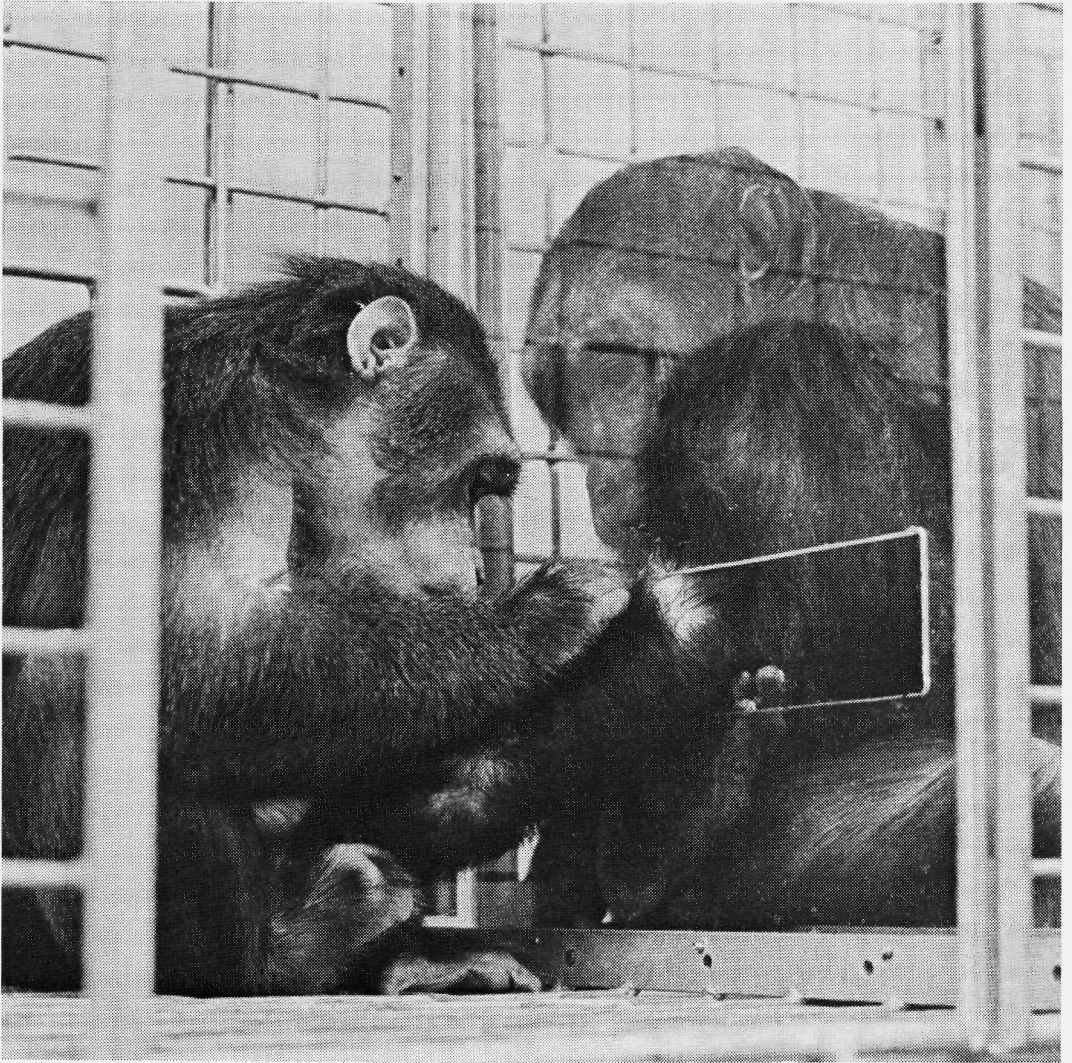
### *Ethologie*

Het ethologisch onderzoek richt zich op sociale gedragssystemen, met name hoe deficiënties hiervan tot pathologisch gedrag kunnen leiden. Het onderzoek naar de causale relaties tussen *sociaal vachtverzorgen* en nabijheid van de beermakaka werd voortgezet. Voorheen werden de directe effecten van experimentele manipulatie van gedragsvariabelen bestudeerd. In de verslagperiode werd vooral aandacht besteed aan na-effecten van nabijheid zonder lichaamscontact en van sociaal vachtverzorgen. Er bleek een wederzijdse inhibitie te bestaan tussen sociaal vachtverzorgen en locomotie. Wordt de inhibitie van locomotie weggenomen, dan treedt als na-effect een extra hoeveelheid locomotie op. De extra locomotie ging niet gepaard met een vermindering van de nabijheid tot de andere. Dit resultaat, tezamen met vroegere uitkomsten, wijzen onder meer op een nabijheidsvergroterend effect van sociaal vachtverzorgen.

De verworven kennis werd toegepast in een onderzoek naar vermindering van *auto-agressie*. Dit gedrag komt bij circa 70% van de beermakaken voor. Sociaal vachtverzorgen bleek auto-agressie te onderdrukken. Er werd echter geen na-effect gevonden: werd sociaal vachtverzorgen eerst toegestaan en dan verhinderd, dan trad in het tweede geval evenveel auto-agressie op als in perioden zonder voorafgaand sociaal vachtverzorgen. Om na te gaan of er niettemin effecten op lange termijn bestaan van sociaal vachtverzorgen op auto-agressie, werd een grote groep van vijf apen geformeerd. Na enige maanden was nog geen belangrijke vermindering van auto-agressie te bespeuren. Dit resultaat wijst erop dat auto-agressie bij apen even hardnekkig is als het waarschijnlijk overeenkomstige gedrag van mensen, namelijk auto-mutilatie. Nader onderzoek naar methoden om auto-agressie bij apen te verminderen wordt dan ook voortgezet. Bij de beermakaka ontwikkelt auto-agressie zich bij geïmporteerde individuen die zo gehuisvest worden dat lichaamscontact onmogelijk is. Ten einde na te gaan of deze vermindering van contact het ontstaan van auto-agressie kan bevorderen, werd een groep van jonge apen gevormd. Hierbij wordt nagegaan in hoeverre auto-agressie zich ook onder deze omstandigheden ontwikkelt.

Bij rhesus apen, beermakaken en chimpansees werd bestudeerd welke *communicatievormen tussen moeder en kind* optreden en wat het aandeel van elk van beiden is in het maken of verbreken van de diverse vormen van contact. Bij rhesus apen en beermakaken bleek het mogelijk via tijdsinterval-analyse de basiscomponenten van 'lichaamscontact' op te sporen. De tijdsduur van elk van deze componenten blijkt door een eenvoudig statisch model beschreven te kunnen worden (onderzoek in samenwerking met het Instituut voor Theoretische Biologie van de Rijksuniversi-





teit te Leiden). Daardoor kon de neiging tot lichaamscontact van moeder en kind afzonderlijk worden berekend. Deze uitkomst maakt het mogelijk om zowel verschillen tussen wat de moeder en wat het kind wil als eventuele deficiënties bij één van de twee exact te berekenen. Deze analyse zal ook op de gegevens betreffende chimpansees worden toegepast. Dezelfde benadering is in principe op menselijke moeder-kind interacties toepasbaar. Bij chimpansees werd bestudeerd hoe de baby's reageerden op de verzorging door mensen na de scheiding van de moeder. Het bleek dat alle baby's gedragvormen ontwikkelden die ze, zolang ze bij de moeder verbleven, niet vertoonden. Deze gedragvormen konden meestal direct in verband worden gebracht met deficiënties in de mogelijkheid moeder-gericht gedrag te tonen. Door gebrek aan mankracht zal voortzetting van dit interessante onderdeel van het programma betreffende de pathogenese van gedragsanomalieën niet mogelijk zijn.

Inmiddels zijn er contacten gelegd met diverse instituten die werkzaam zijn op het gebied van de geestelijke volksgezondheid. Daarbij kwam de wenselijkheid naar voren van een sterkere ontwikkeling van de ethologische studie bij de mens. Van verschillende zijden bestond reeds interesse voor toepassing van apen als experimenteel model van de mens, onder andere ter verbetering van het begrip gedragsstoornissen en ter beoordeling van de werking van reeds in gebruik zijnde therapeutische behandelingen. Bovendien wordt er vrijwel geen gedragsonderzoek verricht aan patiënten waarvan gedragsafwijkingen geneeskundige behandeling noodzakelijk maken. Door deze omstandigheid ontbreekt een goede basis voor wetenschappelijk onderzoek van gedragsstoornissen en is het nog moeilijk om te bepalen welke apensoort als optimaal model kan dienen voor bepaalde menselijke gedragsafwijkingen.

### *Dienstverlening*

Dienstverlening op immunologisch gebied werd voortgezet, onder andere door het in vivo ijken van antilymfocytenserum (ALS) dat voor klinisch gebruik is bestemd. De ijktechniek is thans dusdanig gestandaardiseerd, dat een aantal ALS-producenten de in het Primatencentrum TNO ontwikkelde 'monkey test' nu in hun eigen laboratoria verrichten.

Met de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) werd een contract afgesloten over de uitvoering in het Primatencentrum TNO van een immunologisch anticonceptieprogramma.

Ook op ethologisch gebied werden contracten gesloten voor wetenschappelijk onderzoek door derden, waarbij het Primatencentrum TNO voornamelijk onderzoek-faciliteiten verleent.

Dienstverlening op gebieden buiten de immunologie en ethologie (chirurgie, toxicologie, etc.) en de verkoop van gesaneerde proefdieren bewogen zich op ongeveer hetzelfde niveau als in 1973.

### *Faciliteiten*

FOK VAN CHIMPANSEES IN HET PRIMATENCENTRUM

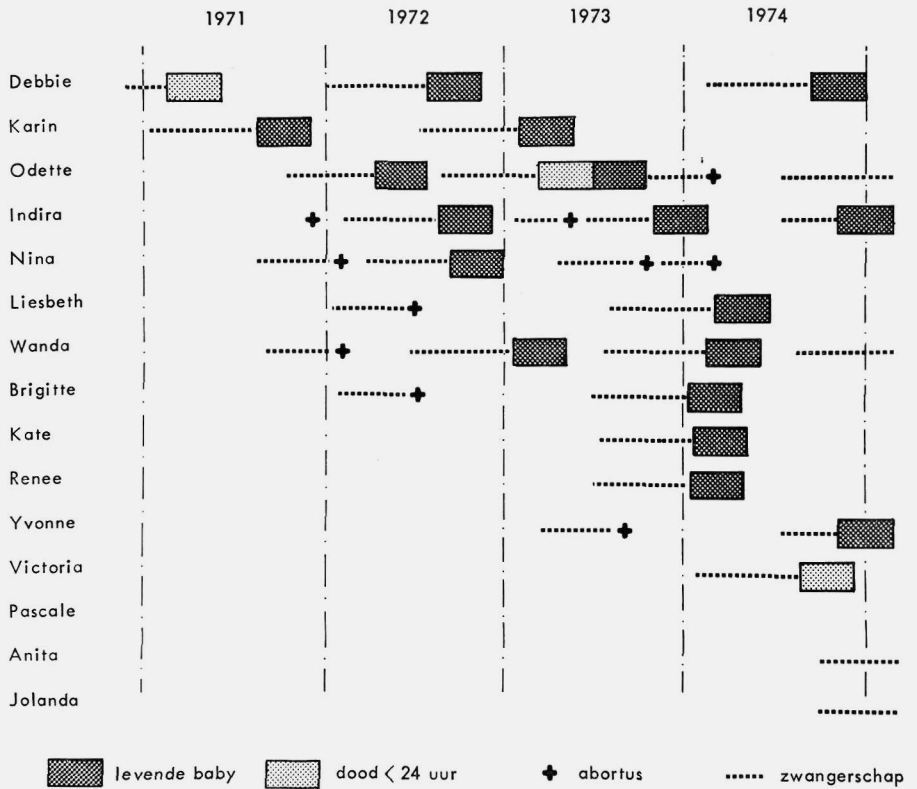


Fig. 3.

Primatencentrum TNO enigszins te verruimen en/of te verbeteren. Hierbij moet worden aangemerkt dat een verruiming van bijvoorbeeld de beschikbare stalruimte niet tot een evenredige verhoging van de huisvestingscapaciteit leidt. Bij uitbreidingen sinds 1973 is namelijk rekening gehouden met veranderde normen voor het huisvesten van primaten in laboratoria; de 'standaard' apekooi heeft, vergeleken met die van vóór 1973, een bijna dubbele inhoud en vergt dus meer ruimte. De *quarantaine* werkte in 1974 voor het eerst met een uit betonelementen gebouwde 'unit', die uitstekend bleek te voldoen. Het obsoleete gedeelte van de *quarantaine* (in 1967 uit woonwagens geconstrueerd!) zal in de komende jaren worden vervangen. Daarbij zal naar een grotere capaciteit en een verbetering van de isolatie worden gestreefd.

De *huisvesting* van gesaneerde apen werd dank zij de renovering van een bestaand gebouw aanzienlijk verbeterd en enigszins verruimd. Tevens werd begonnen met de nieuwbouw van een bescheiden stallencomplex dat, na oplevering in 1976,

verbetering zal moeten brengen in de thans zeer krappe huisvesting van makaken en chimpansees.

De *fokfaciliteiten voor makaken* werden aanzienlijk verbeterd door het gereedkomen van een nieuwe batterij in één der gebouwen. Ten opzichte van de voorgaande jaren betekent dit een ruime verdubbeling.

De *fokfaciliteiten voor chimpansees* konden door gebrek aan financiële middelen nog niet worden gerenoveerd. Wel kon een aparte barak worden ingericht voor pasgeboren en heel jonge chimpansees, waardoor een betere verzorging en isolatie mogelijk werden. In de loop van 1975 zal hopelijk een definitieve ruimte voor dit doel worden gecreëerd.

### *Primatesfok*

Voor de chimpanseefok was 1974 een bijzonder productief jaar. Met een kolonie van slechts 15 geslachtsrijpe vrouwtjes werd in dat jaar een record aantal van 9 baby's geboren (waarvan 1 doodgeboren. Zie figuur 3). Bovendien was de zuigelingensterfte in vergelijking met de voorgaande jaren gering; slechts één baby overleed enkele maanden na de geboorte aan een acute virale pneumonie. Deze verbetering wordt voorlopig toegeschreven aan de strengere isolatie en betere verzorging door speciaal voor dit doel aangetrokken verzorgsters. Gebleken is namelijk, dat slechts een gering aantal chimpansee-moeders hun kinderen adequaat verzorgt; bij de minste tekenen van verwaarlozing of mishandeling door de moeder worden de baby's thans naar de isolatie-afdeling overgebracht. De in 1973 door Dr. G. A. Boorman geïntroduceerde, betrouwbare methode van zwangerschapsbepaling (Pregnosticon®; Organon, Oss) wordt nog steeds toegepast. Het ligt in de bedoeling om op zeer korte termijn een aparte huisvesting voor zwangere dieren te creëren, waardoor het aantal abortussen hopelijk zal afnemen en mogelijk de verzorging van baby's door de eigen moeder zal verbeteren (alle volwassen chimpansees bevinden zich nu nog in een overvolle, rumoerige ruimte).

Wat de *makakenfok* betreft moet onderscheid worden gemaakt tussen de conventionele fok voor speciale intra- en extramurale researchprogramma's en fokken op een veel grotere schaal, namelijk voor de 'productie' van laboratoriumdieren, die thans nog uit Oost-Azië kunnen worden geïmporteerd. De conventionele fok van rhesus apen en beermakaken heeft zich gunstig ontwikkeld. Dank zij de reeds vermelde verruiming van de fokfaciliteiten en de vergroting van het aantal voor deze fok geïmporteerde vrouwtjes, mag worden aangenomen dat het Centrum in de komende jaren wat de rhesus aap betreft zowel in eigen researchbehoeften als in die van derden grotendeels zal kunnen voorzien (dit betreft alleen proefdieren voor zeer speciale researchprogramma's, niet dieren die voor toxicologie etc. worden gebruikt). Ook het intelen van makaken (broer x zus; selectie op bepaalde genetische eigenschappen) verloopt bevredigend.

Een geheel nieuw hoofdstuk in de geschiedenis van de makakenfok begon in 1974 toen de import van rhesus apen door exportbeperkingen van de Indiase autoriteiten stagneerde. Reeds spoedig waren er gegadigden voor levering van grote aantallen in het laboratorium te fokken proefdieren. Tot dato werd door deze instanties

steeds van veel goedkopere, geïmporteerde dieren gebruik gemaakt. Vooral buitenlandse farmaceutische industrieën toonden actieve belangstelling. Het betreft hier langlopende contracten voor de levering van enkele honderden makaken per jaar. Realisering van dergelijke plannen vereist natuurlijk aanzienlijke investeringen voor de bouw van faciliteiten, uitbreiding van personeel etc. Zowel het Primatencentrum TNO als de Gezondheidsorganisatie TNO hebben positief op de voorstellen gereageerd en serieuze onderhandelingen met de voornaamste geïnteresseerde industrieën zijn inmiddels begonnen. Hierbij wordt rekening gehouden met het feit, dat ook de Nederlandse biomedische research in de toekomst over laboratorium primaten zal willen beschikken en dat de mogelijkheid bestaat dat dergelijke dieren over enkele jaren in het geheel niet meer uit de landen van herkomst geïmporteerd zullen kunnen worden.

Ten slotte dient vermeld te worden dat de fok van de voor kankeronderzoek steeds belangrijker wordende *marmosets* (*Callithrix jacchus*) zal worden uitgebreid. Daarentegen werd een kleine fokkolonie van galago aapjes (*Galago crassicaudatus* of bushbaby's) opgeheven omdat de interesse voor dit proefdier duidelijk was verminderd. Terugging van de kolonie naar het gebied van herkomst geschiedde met medewerking van het Wereld Natuur Fonds.

#### *Internationale samenwerking en contacten*

Op organisatorisch gebied heeft de apen-aanvoer-crisis van 1974 geleid tot een aantal conferenties en acties waarbij de directie van het Primatencentrum TNO nauw betrokken was. Zoals reeds aangestipt, stagneerde in begin 1974 de import van rhesus apen door beperkende maatregelen van de exporterende landen. Deze aanvoercrisis leidde tot tijdelijk sterk verhoogde prijzen van rhesus apen en vestigde de aandacht op de kwetsbaarheid van de westerse biomedische research ten aanzien van de toekomstige beschikbaarheid van laboratorium primaten. In de USA werd op de crisis vooral door de National Institutes of Health te Bethesda gereageerd door het entameren en financieren van een massale fok van laboratorium primaten. In Europa heeft men dit stadium nog niet bereikt, maar men begint toch de urgentie van de zaak in te zien. De in 1973 over dit onderwerp begonnen besprekingen met functionarissen van de Europese Gemeenschap hebben medio 1974 tot een akkoord geleid: subsidies aan bestaande primaten-faciliteiten worden nog niet toegekend, maar een enquête over de toekomstige Europese behoeften aan laboratorium primaten, alsmede een in het Primatencentrum TNO te houden conferentie, zullen door de Europese Gemeenschap worden gefinancierd. Soortgelijke initiatieven van de Engelse Medical Research Council (en haar 'International Association of Biological Standardization'), alsmede van de International Committee on Laboratory Animals hebben tot resoluties, maar nog niet tot internationale actie geleid. Daarentegen hebben – zoals reeds vermeld – enkele Europese farmaceutische industrieën krachtiger gereageerd door het Primatencentrum TNO te benaderen met het voorstel een massale commerciële fok van makaken te beginnen, hetgeen reeds tot talrijke contacten en inleidende besprekingen heeft geleid. Los hiervan staan de activiteiten van de Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) om te komen tot de oprichting van een Duits Primatencentrum in Göttingen

(de directeur van het Primatencentrum TNO is als adviserend lid van de 'Senatskommission für Primatenforschung der DFG' nauw hierbij betrokken). De bouw van dit Duitse centrum schijnt eind 1974 definitief te zijn begonnen.

Zoals reeds vermeld in de rubrieken 'Onderzoek' en 'Dienstverlening' heeft het Primatencentrum TNO ook in het afgesloten jaar op wetenschappelijk gebied in een groot aantal, deels nationale, deels internationale, researchprojecten geparticipeerd.

## NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

### *Algemene beschouwing*

Het jaar 1974 is in veel opzichten voor het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde TNO (NIPG) een bevredigend jaar geweest. Er is in alle sectoren met toewijding gewerkt en een woord van dank aan alle medewerkers is op zijn plaats.

Nadat in het voorafgaande jaar de taakstelling van het Instituut nader werd vastgesteld, mede tegen de achtergrond van de eveneens in dat jaar geformuleerde basisfilosofie van de Gezondheidsorganisatie TNO, is binnen het NIPG veel aandacht besteed aan de programmatische uitwerking van deze taakstelling. Het is duidelijk dat preventieve gezondheidszorg een zo breed gebied betekent, dat voor een afzonderlijk instituut een beperkte keuze van activiteiten gemaakt moet worden. De gegeven taakstelling noemt vier gebieden: Jeugdgezondheidszorg, Mens en Arbeid, enkele aspecten van het Milieu, Gezondheidszorgvoorzieningen. Daarnaast en zo mogelijk in samenhang met het onderzoekwerk worden post-academiale cursussen gegeven, waarvan het merendeel zich richt op de opleiding tot geregistreerd sociaal-geneeskundige. Bij de programmering binnen het ruime kader van deze taakstelling gelden velerlei overwegingen.

Een belangrijke overweging is, wat tegenwoordig 'de maatschappelijke relevantie' wordt genoemd. Als onderdeel van de Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek moet het Instituut rekening houden met de potentiële toepassing van de onderzoekresultaten. Veel steun wordt hierbij ondervonden van de Raad van Beheer, die voor het NIPG de functie vervult van een raad van toezicht en advies. Ook wensen en opmerkingen uit de kringen van specifieke beroepsbeoefenaars, zoals de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfs-geneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Jeugdgezondheidszorg, spelen een rol en niet in de laatste plaats eventuele wensen van de Overheid, die bovendien een belangrijk aandeel in de financiering van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft. Een aantal projecten wordt ook door verschillende subsidiegevers mede gestuurd, hetgeen ook een toets is op het belang dat anderen aan zo'n onderzoek hechten.

Bij voortdurende wordt ernaar gestreefd om onnodige doublures met het werk van andere onderzoeksinstituten te vermijden. Velen van de wetenschappelijke medewerkers zijn betrokken bij landelijke werkgroepen of overlegsituaties en een aantal projecten wordt in nauwe samenwerking met andere instituten uitgevoerd.

Een praktische overweging van groot belang bij de programmering van het werk is de beschikbaarheid en de eigen ervaring van gemotiveerde onderzoekers. Het is op zichzelf een gezonde toestand wanneer een TNO-instituut voor veel jongere onderzoekers een leerschool en een doorgangsinstituut is. Noch voor de persoonlijke carrière, noch voor de ontwikkeling en de flexibiliteit van het Instituut zou het gewenst zijn dat een meerderheid van de wetenschappelijke medewerkers het NIPG als eindstation voor hun loopbaan zou zien. Bovendien mag het Instituut trots zijn op het aantal van zijn vroegere medewerkers dat belangrijke functies in wetenschap en beleid is gaan vervullen. Dat neemt echter niet weg, dat voor de kwaliteit van het werk een aantal meer ervaren medewerkers van onmisbare betekenis is. Een aantal activiteiten, waartoe in principe reeds besloten is, kan redelijkerwijs alleen worden aangepakt indien voor de projectleiding geschikte medewerkers kunnen worden gevonden.

Het programma van werkzaamheden kan, afgezien van de afzonderlijke projectbeschrijvingen, als volgt worden aangeduid :

1. Jeugdgezondheidszorg met als hoofdpunten :
  - methode-ontwikkeling voor de vroegtijdige opsporing van afwijkingen
  - onderzoek naar de invloed van omgevingscondities op de lichamelijke en geestelijke ontwikkeling van kinderen
  - explorerend epidemiologisch onderzoek (bepaling standaardwaarden en validering van onderzoeksmethoden).
2. Mens en Arbeid met als hoofdpunten :
  - ziekteverzuimregistratie/onderzoek
  - onderzoek naar de relatie van arbeidssituaties en de fysieke en geestelijke gezondheid van werknemers
  - fysieke arbeidsbelasting en arbeidshygiëne.
3. Milieu, dat zich in dit verslagjaar voornamelijk heeft beperkt tot psycho-sociale vraagstellingen betreffende de woonomgeving.
4. Gezondheidszorgvoorzieningen met als hoofdpunten :
  - implementatie van onderzoekresultaten van andere werkvelden in termen van gezondheidszorgvoorzieningen
  - optimale organisatorische vormgeving gezondheidszorg
  - epidemiologisch onderzoek screening hart- en vaatziekten.

Behalve deze projecten met een duidelijke veldoriëntatie vinden in de wetenschappelijke ondersteuningsgroepen enkele meer fundamentele onderzoekingen plaats, die nog niet in het stadium zijn dat daarmee in een toegepaste situatie kan worden gewerkt.

De afdeling Onderwijs gaf een viertal cursussen die opleiden voor de registratie als sociaal-geneeskundige, de jaarlijkse cursus Medische Statistiek en een vier weken durend Seminar Milieukunde, dat eveneens als post-academiale studie moet worden beschouwd.

In de marge van deze activiteiten worden het Instituut en zijn medewerkers veelvuldig geraadpleegd voor adviezen op gebieden waarop onderzoek werd gedaan. Vele medewerkers hielden voordrachten op wetenschappelijke bijeenkomsten. De afdeling Bibliotheek en Documentatie beantwoordde een groot aantal ver-

zoeken om literatuur. Het is duidelijk, dat voor velen in den lande en ook buiten de grenzen van Nederland het NIPG een informatieve functie vervult.

### *Onderzoek*

In 1974 werden de volgende projecten afgesloten met een daarop betrekking hebbend rapport. Over enkele werd in de vakpers reeds gepubliceerd.

- Onderzoek naar het ziekteverzuim in sociale werkplaatsen voor gehandicapten.
- Gevolgen van psychiatrische opname van de man voor vrouw en kinderen.
- Gezinsvoogdij.
- Beïnvloeding van de attitude van artsen, werkzaam bij consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters.
- Gebruikswaarde van de woonomgeving in twee buurten in de gemeente Delft.
- Literatuurstudie naar de sociaal-medische en sociaal-psychologische gevolgen van het wonen en de woonomgeving.
- Maximale medische zorg.

Voor de verschenen rapporten en publikaties moge worden verwezen naar bijlage VI van dit Jaarverslag.

### *Raad van Beheer*

Ook in 1974 vergaderde de Raad van Beheer met de gebruikelijke frequentie van eenmaal per maand.

De in 1973 weer geëntameerde discussie met de directie over de meest wenselijke structuur van het Instituut werd begin van dit jaar voorlopig afgesloten. Overeengekomen werd, ten einde de directie meer steun te geven bij de algemene beleidsvoering en de steun aan projectleiders beter tot zijn recht te doen komen, coördinerende staffunctionarissen aan te trekken. Inmiddels heeft een daartoe aangezochte kinderarts zich bereid verklaard in de loop van 1975 de functie van coördinerend staffunctionaris jeugdgezondheidszorg te aanvaarden. Hiermee is de eerste stap tot uitvoering van het besluit van de Raad van Beheer genomen. Er werd uitvoerig aandacht besteed aan de algemene taakomschrijvingen voor projectleiders en coördinerende staffunctionarissen.

De Raad besteedde een aantal vergaderingen geheel aan de bespreking van de vier werkvelden van het NIPG, te weten jeugdgezondheidszorg, mens en arbeid, mens en milieu en gezondheidszorgvoorzieningen.

### *Gebouwen en terreinen*

De verbouwing van de oude vleugel van het gebouw, welke vorig jaar vrijkwam doordat het Laboratorium voor Medische Microbiologie van de Rijksuniversiteit te Leiden naar een ander gebouw verhuisde, is dit jaar voortgezet en voltooid. Onder leiding van de Gebouwen- en Terreinendienst TNO en de eigen technische onderhoudsdienst is een nogal uitgewoond gebouw herschapen in uitstekend bewoonbare werkruimten.



### *Overige activiteiten*

Enkele bijzondere gebeurtenissen verdienen afzonderlijke vermelding :

Op 25 april werd door medewerkers van het NIPG een informatiedag over ziekteverzuim verzorgd voor de Nederlandse Vereniging voor Bedrijfspsychologie.

Op 26 april werd een groep oudere studenten van King's College London ontvangen, waarbij enkele medewerkers voordrachten hielden.

Op 8, 15, 22 en 29 mei heeft Prof. Dr. J. A. Roth, docent aan de Universiteit van California te Davis, in het NIPG een seminar gegeven met als onderwerp 'The influence of the patient in health services'.

Op 4 en 5 juni vond in het NIPG een werkbijeenkomst plaats van een speciale adviescommissie voor gezondheidsstatistiek van de Wereldgezondheidsorganisatie, waaraan de directeur deelnam.

Op 12 juni bezocht een 'travelling seminar' van de Wereldgezondheidsorganisatie het NIPG, waarvoor een drietal voordrachten werd gehouden.

Voor het jubileumcongres van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst op 10 en 11 oktober werd door medewerkers van het Instituut een zestal beschouwingen geschreven over samenwerkingsproblemen in de gezondheidszorg, die uitgangspunt waren voor de wetenschappelijke discussies op dit congres. Deze discussies werden ingeleid door de directeur.

## GAUBIUS INSTITUUT TNO

### *Algemeen*

Omvang en ernst van het probleem van hart- en vaatziekten behoeven nauwelijks betoog, na de vele aandacht door de publiciteitsmedia bij voortduring aan het probleem gewijd.

Bestrijding van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals die bij tal van epidemiologische onderzoeken zijn vastgesteld, wordt door velen als wenselijk gezien ondanks het feit dat kennis van de wijze waarop deze hun invloed uitoefenen nog uiterst gebrekkig is. Dat het belangrijk is verhoogde bloeddruk te corrigeren en het sigaretten roken tegen te gaan wordt terecht door weinigen meer ontkend. Voor een rationele preventie is echter inzicht in het ziekteproces van de arteriosclerose onontbeerlijk. Alleen op basis daarvan kan worden nagegaan hoe de risicofactoren hun invloed uitoefenen en of er in alle gevallen wel sprake is van een causaal verband. Dit geldt met name voor het 'normaliseren' van een derde, en numeriek belangrijker risicofactor: verhoogd lipiden- (o.a. cholesterol-)gehalte in het bloed. Daarom blijft een van de hoofdthema's van het programma de beheersing van de lipidenhuishouding in het menselijk lichaam.

Een ander probleem voor de volksgezondheid is de trombose. Trombose is een belangrijke oorzaak van ziekte en sterfte, hetgeen nog te vaak onvoldoende wordt onderkend. Het feit dat trombose samenhangt met tal van andere ziekten, vaak optreedt na operaties of ongevallen, vormt een gedeeltelijke verklaring; trombose als begeleidend verschijnsel heeft dan niet primair de aandacht. Ongetwijfeld zijn

er echter weinig ernstige ziekten en nog minder gevallen van sterfte waarbij trombose geen rol speelt.

Aan het zogenaamde hemostatische mechanisme, dat bij trombose in het geding is, wordt bij het ontstaan van arteriosclerose een belangrijke rol toebedacht. Het hoofdbestanddeel van een trombus is fibrine; een teveel van of een te lang bestaande fibrineerslag op de vaatwand zou volgens deze opvatting arteriosclerotische vaatveranderingen veroorzaken. In verband hiermee is de fibrinehuishouding een ander hoofdthema van onderzoek.

Ter bevordering van een effectief begeleiden van het programma van onderzoek is in het Instituut een research-begeleidingsraad ingesteld. Deze raad bestaat uit drie leden, te weten de directeur en twee stafleden. De begeleidingstaak van de leden kent een terreinafbakening die gekoppeld is aan de bovengenoemde twee hoofdthema's van het onderzoekprogramma. De raad als geheel bezint zich tevens bij voortdurend over het totale programma van onderzoek waardoor een integrale benadering van de taak van het Instituut het best gewaarborgd lijkt.

### *De lipidenhuishouding*

De beheersing van het lipidenbestand en de verdeling hiervan in het lichaam vormen in essentie de problematiek van de lipidenhuishouding. De bepalende processen hierbij zijn te onderscheiden in toevoerprocessen als absorptie uit voedsel, synthese bijvoorbeeld door de lever, en afvoerprocessen als afbraak bijvoorbeeld door verbranding en uitscheiding bijvoorbeeld via de faeces. Met betrekking tot het bestand in het bloedcompartiment moeten als regulerende processen bovendien worden genoemd stapeling in en onttrekking aan weefsels. In het kader van het bovenstaande kan het voornaamste doel van het onderzoek worden gespecificeerd als te zijn gericht op de beheersing van de vetstapeling in weefsels en die in de arteriewand in het bijzonder. Een uitvoerige desbetreffende literatuurstudie heeft onlangs zijn beslag gekregen. De uitkomsten van deze studie zullen worden gebruikt als richtlijn voor discussie over nader in het Instituut op dit terrein te verrichten onderzoek.

De bloedcirculatie neemt in de lipidenhuishouding een belangrijke plaats in. In verband hiermee is kennis van aard en niveau van de lipidenpiegels in het bloed belangrijk. Lipiden komen in het bloed vrijwel uitsluitend voor gebonden aan eiwitten, dat wil zeggen als lipoproteïnen. Op grond van verschillen in dichtheid worden zij onderverdeeld in drie klassen: hoge dichtheid (HDL), lage dichtheid (LDL) en zeer lage dichtheid (VLDL). Bij verschillende patiënten komen sommige van deze typen in overmaat of in abnormale vorm voor. Bij een aantal patiënten manifesteert deze vetstofwisselingsstoornis zich door stapeling van vetten in de huid, terwijl vaak ook arteriosclerose vervroegd wordt waargenomen. In samenwerking met het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd begonnen met een lipidenkliniek voor het onderzoek van patiënten met vetstofwisselingsstoornissen. Hierbij wordt speciaal de aandacht gericht op het optreden van primaire hyperlipoproteïnemieën en familie-onderzoek. Behandeling gebeurt door middel van dieet en/of lipidenpiegels verlagende middelen. Bij deze behandeling wordt speciaal gelet op verandering in gehalte en samenstelling van lipoproteïnen in het

bloed. Behandeling van sommige patiënten gebeurt onder andere met het cholesterolverlagende middel Cholesteramine®. Tijdens deze behandeling bleek de faecale sterolexcretie (cholesterol + metabole producten) van drie tot meer dan tienvoudig toe te nemen ten opzichte van het uitgangsniveau. De waargenomen totale daling in serumcholesterol werd ruimschoots overtroffen door deze toename in de faecale uitscheiding.

Studies met het lipidenverlagende geneesmiddel Atromidine® werden voortgezet. Dit middel verlaagt doorgaans very low density lipoproteïenspiegels (VLDL). Het is gebleken dat in een aantal gevallen bij de daling van de spiegel tevens de samenstelling van de lipoproteïnen verandert, waardoor hun elektroforetische loopsnelheid wordt verkleind of tenietgaat. Een publikatie over dit onderzoek is ingezonden. Verder onderzoek in het laboratorium leerde dat dit fenomeen kon worden nagebootst door enzymatische afsplitsing van de koolhydraatcomponent (neuraminezuur) van het VLDL.

Het onderzoek naar koolhydraatgehalte en -samenstelling van het low density lipoproteïen (LDL) onder verschillende pathologische omstandigheden kreeg zijn beslag. Noemenswaardige verschillen tussen gezonden en verschillende typen patiënten (diabetes mellitus, hypothyreoïdie, extra hepatische biliaire obstructie en hyperlipoproteïnemie type II en type IV) werden niet gevonden.

Bestand aan en samenstelling van lipoproteïnen in het bloed zijn mede afhankelijk van omzettingen die zich in de bloedbaan voltrekken. Een belangrijk voorbeeld van een dergelijke omzetting is die van VLDL naar LDL onder invloed van het enzym lipoproteïen-lipase, waarbij hydrolyse van de triglyceriden uit het VLDL plaatsvindt. Ten einde de omstandigheden die deze omzetting beheersen te bestuderen, is begonnen met de isolatie en zuivering van dit enzym.

Het onderzoek naar de invloed van maaltijdfrequentie op de hyperlipoproteïnemie bij suikerziekte werd voortgezet. Dit onderzoek is niet alleen belangrijk vanuit het gezichtspunt dat suikerziekten zeer vatbaar zijn voor hart- en vaatziekten, maar tevens vanwege het feit dat suikerziekten een door hormoondeficiëntie veroorzaakte aandoening is. Uit de literatuur is bekend, dat de bij diabetes ontregelde hormonen ook de bloedlipidenspiegels beïnvloeden. Het onderzoek vindt plaats bij kleine groepen insuline-afhankelijke diabeten en bij normale proefpersonen. Beiden worden hiertoe opgenomen in het balanspaviljoen van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

Verbeterde methoden voor de automatisering van de bepalingen van totaal lipiden en cholesterol in serum zijn beproefd en worden nu routinematig gebruikt.

In het kader van de samenwerking tussen FUNGO en de Gezondheidsorganisatie TNO is een begin gemaakt met de studie van eiwitlipiden interacties in de bloedstolling. De inbreng van het Gaubius Instituut TNO is de ervaring met de isolatie en analyse van lipiden uit verschillende biologische materialen. Aan de isolatie en synthese van fosfolipiden voor dit onderzoek is het afgelopen jaar begonnen.

### *De fibrinehuishouding*

De vorming en afzetting van fibrine vinden plaats als primaire reactie op weefselbeschadiging ter inperking van de gevolgen hiervan en als inleiding tot de processen van weefselherstel, in de loop waarvan het fibrine weer wordt opgeruimd. Ook

in de normale fysiologie spelen weefselherstelprocessen een belangrijke rol omdat in het lichaam bij voortdurende minimale beschadigingen plaatshebben, waardoor cellen worden vernield en waarbij fibrine ontstaat dat tijdens het herstel weer verdwijnt. Fibrine vervult een tijdelijke functie en is geen permanente structuur in het lichaam, met andere woorden behoort uiteindelijk te worden verwijderd. Dit verwijderen gebeurt voornamelijk door middel van het proces van de fibrinolyse dat door afbraak het fibrine doet oplossen.

Talrijk is het aantal ziekteprocessen met als hoofdoorzaak of als complicerende factor te veel of te lang bestaande fibrineneerslagen. Trombose en arteriosclerose zijn slechts twee voorbeelden. De behoefte aan diepgaand inzicht in de processen van de stolling en fibrinolyse is dan ook groot. Het gebied van de stolling wordt elders in de wereld en ook in Nederland uitgebreid bestudeerd en mede daarom richt het onderzoek zich momenteel speciaal op de fibrinolyse.

Reeds eerder is gemeld dat uit het onderzoek van sectiemateriaal duidelijk is gebleken dat fibrine vaak en wijd verspreid in het lichaam voorkomt, dat het een rol speelt bij orgaanbeschadiging en een belangrijke doodsoorzaak kan zijn.

Voortzetting van het onderzoek over het substraat fibrine is gericht op een mogelijke samenhang tussen aard van het stolsel en de oplosbaarheid daarvan door fibrinolyse. Het ontstaan van dwarsverbindingen in het fibrinenetwerk zou een stolsel minder toegankelijk maken voor (oplossen door) fibrinolyse. Oriënterend onderzoek om bovenstaande hypothese te toetsen leidde tot de noodzaak over zuivere fibrine (dat is zonder dwarsverbindingen) te kunnen beschikken. De bereiding hiervan is gelukt en is bovendien van belang gebleken voor de evaluatie van methoden om fibrinolysesnelheden te meten.

Het fibrine-afbrekende enzym plasmine wordt gevormd uit een inactieve voorloper plasminogeen. Deze vorming vindt plaats door activatoren die zowel in bloed en andere lichaamsvloeistoffen als in weefsels voorkomen.

Voortgegaan werd met het isoleren en zuiveren van een aantal componenten van het fibrinolytisch systeem. Op kleine schaal is deze isolatie en zuivering nu gelukt voor het plasminogeen uit runderbloed. Karakterisering van deze stof is ter hand genomen en isolatie op grotere schaal wordt voorbereid.

Aan de isolatie uit menselijke weefsels van een activator van de omzetting van plasminogeen tot plasmine wordt gewerkt. Een aantal stappen, zoals het ontvetten van het weefsel en de extractie van de activator uit cellen, werd uitgewerkt. Moeilijkheden bij verdere zuivering konden worden verklaard door een sterke binding van de activator aan de gebruikte ionenwisselaar. Andere zuiveringstechnieken worden nu op hun bruikbaarheid getoetst.

In de literatuur is een methode om deze plasminogeenactivator uit weefsel kwantitatief te bepalen beschreven. Bij invoering in het laboratorium bleek deze methode aan beperkingen onderhevig. In een aantal weefsels zijn stoffen aanwezig die de werking van plasmine en/of activatoren vertragen of geheel tenietdoen. Deze worden remmers genoemd. Deze remmers bleken de plasminogeenactivatorbepaling te verstoren; weefsels zonder remmer bleken met deze methode wel goed te onderzoeken.

#### Fibrinolyse van het bloed

Speciale aandacht werd besteed aan het plasminogeen gehalte van het bloed.

Dit gehalte is te zien als één van de factoren die bepalend zijn voor de fibrinolytische activiteit van het bloed. Met name is de vraagstelling in het geding of de gevonden grote spreiding de biologische variabiliteit van deze grootheid weerspiegelt, dan wel een gevolg is van methodologische verschillen. Doordat anti-serum tegen menselijk plasminogeen commercieel beschikbaar is, worden immunologische bepalingen van plasminogeen steeds meer toegepast. De enzymatische en de immunologische methoden geven echter verschillende uitkomsten voor het plasminogeen gehalte. Daar een betrouwbare plasminogeenbepaling ook voor de kliniek van belang is, wordt het onderzoek rond deze methode voortgezet.

De herkomst van plasminogeenactivator-activiteit in bloed is nog onduidelijk. Uit de literatuur zowel als uit een aantal van de eigen proeven blijkt dat er sprake is van een stapsgewijze activatie tot een bloedactivator, een proces dat in sommige opzichten lijkt op de cascade die bij het stollingsmechanisme in het geding is. Er zijn aanwijzingen dat één van de eerste stappen van de activering van de bloedstolling ook de fibrinolyse kan activeren.

Onderzoek naar het werkingsmechanisme van streptokinase, een eiwit afkomstig uit bepaalde stammen hemolytische streptococci dat in staat is menselijke fibrinestolsels op te lossen, werd beëindigd. De resultaten hebben niet geleid tot een belangrijke verdieping van het inzicht.

Van een drietal bekende proteaseremmers in bloed is vastgesteld dat zij ook het fibrinolytische proces remmen. Daarom werden methoden voor het bepalen van deze remmers in het laboratorium geïntroduceerd. Eén van de remmers, de Cl-inactivator, blijkt in niet te verwaarlozen mate de meting van de bloedfibrinolyse bij de meest gebruikte methodieken te beïnvloeden. Studies met een synthetische verbinding die de Cl-inactivator neutraliseert en met het bloed van patiënten met een deficiëntie aan deze factor hebben dit duidelijk gemaakt. Een herevaluatie van de gegevens over de bloedfibrinolyse in de literatuur lijkt hierdoor nodig.

#### Fibrinolytische activiteit van de vaatwand

Reeds eerder is gemeld dat bij het onderzoek van het vaatstelsel het bestaan van remmers van de fibrinolyse in het middengedeelte (media) van de slagaderwand werd ontdekt. Verder onderzoek heeft uitgewezen dat deze remming gerelateerd is aan glad spierweefsel. Ook in ander weefsel, rijk aan gladde spiercellen, werd deze remming van de fibrinolyse geconstateerd. Vastgesteld kon worden dat deze remming niet samenhangt met substraatcompetitie, maar dat er werkelijk sprake is van een de fibrinolyse remmende stof. Belangrijk is vooral dat deze remmer, vrijgemaakt uit de gladde spiercellen, diffundeert. Ten gevolge hiervan zal bij het in vitro onderzoek de fibrinolytische activiteit van weefsels, grenzende aan glad spierweefsel, worden onderdrukt. Bij voortzetting van het vaatonderzoek kon dit door middel van een speciale kleuring op gladde spiercellen duidelijk worden bevestigd. De mate van voorkomen van gladde spiercellen is aldus mede bepalend voor de waargenomen fibrinolytische activiteit van de onderzochte vaten. De grote spreiding in de in vitro gemeten fibrinolytische activiteit, gaande langs het vasculaire systeem, kan hierdoor grotendeels worden verklaard.

Met de isolatie en zuivering van deze remmer is een begin gemaakt.

Om de betekenis van de gevonden remmer in vivo te leren kennen zal nog veel verder onderzoek nodig zijn.

## **Werkgroepen en commissies**

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

#### *Internationaal tuberculine-onderzoek*

De werkzaamheden van het International Tuberculosis Surveillance Centre (ITSC) waren in 1974 gericht op een vijftal projecten.

Als eerste project werd in Beieren bij een 2000-tal kinderen het basis tuberculine-onderzoek verricht, dat nodig is om in de toekomst de trend van de tuberculose-endemie in deze deelstaat te kunnen volgen. Bij dit onderzoek is gebleken, dat het besmettingsrisico in Beieren laag ligt en te vergelijken is met dat van Nederland.

Als tweede project werd in samenwerking met de East African Medical Research Council een onderzoek verricht bij circa 4000 scholieren in Kenia. Hierbij bleek, dat de resultaten van de tuberculosebestrijding in dit land nog niet optimaal zijn en dat hieraan nog veel aandacht zal moeten worden gegeven.

Het derde project betrof de opleiding voor tuberculine-onderzoek van een 12-tal verpleegsters in Argentinië. De regering van Argentinië ontwikkelt grote activiteiten in de tuberculosebestrijding en wil door het niveau van standaardmethoden voor tuberculine-onderzoek te verhogen de mogelijkheid tot 'surveillance' van de tuberculose openen.

Het vierde project werd uitgevoerd in Indonesia. Nadat reeds eerder (in 1972) een basis was gelegd voor dit prospectieve epidemiologische onderzoek in West-Java, werd nu in Midden-Java (Semarang) een 6000-tal scholieren onderzocht en werden lokale krachten opgeleid om het onderzoek zelf voort te zetten. Inmiddels is gebleken dat het infectierisico in Midden-Java duidelijk lager ligt dan dat in West-Java.

Het vijfde project werd in Joego-Slavië uitgevoerd en had ten doel het reeds functionerende nationale tuberculineteam door middel van een herhalingscursus tijdens een BCG-vaccinatieproject aan de internationale activiteiten aan te passen. De resultaten waren buitengewoon bevredigend.

Het hoofd van de Werkgroep rapporteerde in november in Oslo over de activiteiten van ITSC aan het dirigerende comité van de TSRU (Tuberculosis Surveillance Research Unit) en het ITSC.

In dezelfde maand werd in Lagos (Nigeria) deelgenomen aan de vergadering van de Afrikaanse regio van de International Union Against Tuberculosis en werd in de Commissie voor Epidemiologie over de voortgang van de werkzaamheden van ITSC een inleiding gehouden.

### *Epidemiologisch onderzoek*

Het tuberculine-onderzoek bij de recrutering van de Koninklijke Land- en Luchtmacht, verricht door het gezamenlijke team van de Militair Geneeskundige Dienst en van de Gezondheidsorganisatie TNO vond plaats in de maanden januari, maart, mei, juli, september en november. Het percentage recruten dat zonder met BCG te zijn gevaccineerd reageerde met tuberculine (1 TU PPD Rt 23 + Tween 80), induraties 9 mm, bedroeg 2,5. Hiermede wordt de dalende tendens van het infectierisico, zij het in geringe mate, voortgezet.

### *Gericht Fundamenteel Onderzoek*

Gericht fundamenteel tuberculine-onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid. Hierbij werd de werkzaamheid van de nieuwe batch Nederlands gevriesdroogd BCG-vaccin zowel in Nederland als in het buitenland onderzocht. Als criteria werden de grootte van het vaccinatie-litteken en de grootte van de post-vaccinale Mantoux-induratie genomen. Gebleken is dat deze nieuwe batch Nederlands BCG zeer wel voldoet aan de te stellen eisen.

Voortgang werd gemaakt met de houdbaarheidscontrole onder gebruiksomstandigheden van het nieuwe Nederlandse PPD.

## WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

De voornaamste activiteiten vonden plaats in de sectoren klinisch cariësonderzoek en gericht fundamenteel glazuuronderzoek.

### *Klinisch cariësonderzoek*

Wat betreft het onderzoek van de objectieve gebitstoestand bij kinderen is in samenwerking met Prof. Dr. K. G. König (Katholieke Universiteit te Nijmegen) een uniforme onderzoeksmethode ontwikkeld. Nadat de verschillende onderzoeksmethoden van Nijmegen en de Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten waren geanalyseerd en vergeleken, werden enkele proefonderzoeken volgens de nieuwe methode verricht; de ervaringen waren goed. De 'reduced count' methodiek maakt de verwerking der verkregen gegevens per computer mogelijk. In februari 1975 zal gezamenlijk een grootscheeps gebitsonderzoek volgens de nieuwe methode plaatsvinden.

Diverse gebitsonderzoeken vonden in het afgelopen jaar plaats volgens de tot nu toe gebruikelijke methode. In de eerste plaats was naar aanleiding van de beëindiging der drinkwaterfluoridering in Tiel (december 1973) een tussenmeting van de gebitstoestand van de kleuters noodzakelijk in het kader van het TGVO-project \* aldaar. De resultaten van dit bij 229 kleuters verrichte onderzoek tonen

aan dat er bij de gemiddeld 5 jaar en 3 maanden oude kleuters gemiddeld 6 caviteiten zijn in het melkgebit, waarvan 25% is gevuld.

Ter vergelijking dienen de resultaten van een in hetzelfde jaar verricht nulpunts-onderzoek bij 337 kleuters in Bergambacht en Stolwijk (drinkwater gefluorideerd) en Gouderak (drinkwater niet gefluorideerd), eveneens in het kader van een TGVO-project. In de twee eerstgenoemde gemeenten werden gemiddeld per kind 6,5 caviteiten aangetroffen, waarvan 20% was gevuld. In Gouderak waren gemiddeld ruim 10,5 caviteiten per kind aanwezig, waarvan 10% was gevuld. Door vergelijking binnen deze gemeenten kon andermaal het gunstige effect van de drinkwaterfluoridering worden vastgesteld; de cariësreductie in Stolwijk en Bergambacht bedroeg 45% ten opzichte van Gouderak.

In mei werd een gebitsonderzoek verricht bij 345 gemiddeld 7-jarige basisscholieren in Groningen, Appingedam en Delfzijl. In het tot voor kort 'gefluorideerde' Groningen werden gemiddeld per kind 9,5 caviteiten aangetroffen waarvan 25% was gevuld, in het 'ongefluorideerde' Appingedam en Delfzijl waren per kind gemiddeld 12,5 caviteiten aanwezig, waarvan 15% was gevuld. De cariësreductie in Groningen ten gevolge van de drinkwaterfluoridering bedroeg 30% hetgeen wat laag was in vergelijking tot de resultaten van drinkwaterfluorideringsexperimenten elders. De verklaring zou kunnen zijn dat er bij het waterleidingbedrijf in het verleden met de doseringsapparatuur nogal wat problemen zijn geweest.

Het voorgenomen onderzoek bij 21-jarigen in het kader van het drinkwaterfluorideringsproject Tiel-Culemborg kon geen doorgang vinden wegens de reeds eerder vermelde beëindiging van de drinkwaterfluoridering in Tiel in december 1973. Indien deze stopzetting onverhoopt onherroepelijk mocht blijken te zijn, zal met ingang van 1976 het verwachte teruglopen van het fluoride-effect bij 15-jarige kinderen om het andere jaar worden gevolgd. Hoewel dit ook op andere leeftijden mogelijk is, is deze leeftijdsgroep gekozen omdat hiervan sinds 20 jaren periodiek gegevens zijn verzameld. Gedurende die periode kon 'het tandheelkundig uit elkaar groeien' van Tiel en Culemborg kwantitatief en in de tijd worden geïllustreerd. Nu zal in aansluiting daarop naar verwachting 'het weer naar elkaar groeien' tot uiting komen.

In verband met de te verwachten behandeling van de drinkwaterfluoridering in de volksvertegenwoordiging, werd bijgedragen aan een hearing hierover in de Tweede Kamer, terwijl tevens enige malen nieuwe onderzoekresultaten werden toegestuurd aan de Vaste Commissie voor de Volksgezondheid. Ook werd enige malen informatie verstrekt aan de Geneeskundige Hoofdingspectie van de Volksgezondheid.

Hoewel de resultaten van het klinisch experimentele sealingonderzoek zich wat gunstiger lieten aanzien, werden de leeftijden van de betrokken kinderen te hoog voor verder onderzoek. Er werd besloten de nadruk voorlopig te verplaatsen naar het experiment in vitro.

Wat betreft het fluoride-analytisch onderzoek werd het afgelopen jaar veel onderzoek verricht aan allerlei biologische materialen uit binnen- en buitenland; tevens aan tandglazuur in verband met de- en remineralisatie-experimenten. In dit kader verschenen het afgelopen jaar twee publikaties. Omtrent het onderzoek bij 'hitte arbeiders' (arbeiders die werken onder extreem hoge temperaturen) kon de stelling,



dat een extreme waterconsumptie in kunstmatig gefluorideerd gebied voor de betrokkenen schadelijk zou zijn, worden ontzenuwd.

### *Fundamenteel glazuuronderzoek*

Ten aanzien van het gericht fundamenteel glazuuronderzoek werd een aantal onderzoekresultaten van gede- en geremineriseerd glazuur neergelegd in een zestal publikaties, die vervolgens gebundeld werden in een proefschrift waarop de medewerker A. Groeneveld promoveerde op 19 november. De titel van het proefschrift luidt: Dental caries. Some aspects of artificial caries lesions examined by contact-microradiography.

Uit experimenten blijkt, dat het oorspronkelijke mineraalgehalte van het glazuur in hoge mate het ontstaan van een cariëslaesie bepaalt, dat wil zeggen: hoe hoger het oorspronkelijke mineraalgehalte van het glazuur, des te kleiner en minder ernstig is de opgewekte cariëslaesie. Het merkwaardige is dat dit alleen opgaat wanneer er één continue aanval van zuur plaatsvindt, terwijl bij een discontinue aanval, zoals het in werkelijkheid in de mond gebeurt, het glazuur met het hoogste oorspronkelijk mineraalgehalte weer ernstiger gaat ontkalken.

Een ander experiment toont aan, dat de pH van het zuur een belangrijker factor is bij het ontstaan van een ernstige cariëslaesie dan de tijd gedurende welke het zuur op de tand inwerkt.

Een interessante en tot nu toe unieke observatie bij beide onderzoeken was, dat kon worden aangetoond dat de bij de cariëslaesie altijd aanwezige relatief intacte oppervlakkige laag dikker was naarmate de ontstane laesie dieper in het glazuur was doorgedrongen. Dit wijst erop dat tijdens het demineralisatieproces tevens materiaal in de vorm van calciumfosfaatverbindingen wordt neergeslagen. Een onderzoek van cariëslaesies met behulp van microradiografie, gecombineerd met een voor micro-analyse geschikte scanning electron microscoop, toonde aan dat deze neergeslagen verbindingen van het brushiettype,  $\text{CaHPO}_4$  of  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  zijn.

Uit deze resultaten is af te leiden waarop het toekomstige onderzoek zich zal gaan richten:

- Speelt bijvoorbeeld de structuur van het glazuur naast het mineraalgehalte een rol in het ontstaan van de cariëslaesie?
- Is de toename van de dikte van de oppervlakkige intacte laag van een cariëslaesie ook te bewerkstelligen zonder dat de laesie dieper wordt?
- Hoe groot is, kwantitatief gezien, het brushietgehalte in een cariëslaesie en biedt de brushietvorming een nieuw aanknopingspunt om te komen tot een remming van het demineralisatieproces?

In dit verband wordt door medewerker D. J. Purdell Lewis getracht een zogenaamde micro-punch techniek te ontwikkelen om lokaal uit tandcoupes monsters te kunnen nemen en deze langs chemische weg te onderzoeken.

Informatie valt ook te verwachten na gecombineerd microradiografische en polarisatie-microscopisch onderzoek dat de medewerker H. J. Theuns verricht. Het lijkt noodzakelijk dat in de toekomst bij deze onderzoeken een (bio)chemicus de Werkgroep komt versterken.

Een ander veld van onderzoek richt zich op de beïnvloeding van de cariëslaesie door middel van fluoride-oplossingen. Experimenteel is gebleken dat het cariësiemende effect van een organische fluorideverbinding groter is dan van een anorganische oplossing (tinfluoride), indien toegepast op gezond glazuur. Tinfluoride is echter meer werkzaam wanneer een cariëslaesie reeds is ontstaan, in die zin dat niet alleen de uitbreiding van de laesie wordt geremd, maar vooral ook dat tinfluoride (verwarmd tot 50°C) in staat is een reeds ontstane laesie te remineraliseren. Deze remineralisatie met name lijkt ook mogelijkheden te bieden ter voorkoming van caviteiten. Er wordt onderzoek gedaan om een tinfluoride-oplossing te ontwikkelen die een optimaal effect sorteert en bovendien in de praktijk toepasbaar is. De medewerker D. J. Purdell Lewis houdt zich hier hoofdzakelijk mee bezig met behulp van microhardheidsmetingen, microradiografie en microprobe analyse. Door medewerkers van de Werkgroep werden ten aanzien van deze onderzoeken drie voordrachten gepresenteerd op het congres van de European Organization for Caries Research (ORCA) in London en het congres van de International Association of Dental Research (IADR) in Brussel.

#### *Overige activiteiten*

Onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Parodontologie is in september een grootscheeps epidemiologisch onderzoek begonnen bij volwassenen met betrekking tot het paradontium. Bij dit onderzoek, dat wordt verricht door medewerkers van de vijf subfaculteiten Tandheelkunde, zorgt een medewerker van de Werkgroep ervoor dat de onderzoekers op een zo gelijk mogelijke wijze beoordelen. Door middel van een aantal duplo-onderzoeken zal de interexaminer agreement worden vastgesteld.

Voorlopige ervaringen tonen aan dat het hanteren van de WHO-criteria problemen met zich brengt en dat de uiteindelijke resultaten behoedzaam dienen te worden geïnterpreteerd.

## KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

### *Algemeen*

Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft besloten de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO op te heffen. Het college heeft dit besluit genomen op grond van de prioriteitenstelling van het totale onderzoekprogramma van de Organisatie, die noodzakelijk was onder meer als gevolg van de beperkte financiële middelen waarover zij op dit moment beschikt.

Het belangrijkste argument dat bij de prioriteitenstelling een rol heeft gespeeld was, dat praktische problemen een verantwoorde opzet van het onderzoekprogramma van de Werkgroep nauwelijks mogelijk maakten. In dit verband kan worden gewezen op de grote moeilijkheden rond het verkrijgen van representatieve klinische gegevens. Een euvel dat ook regelmatig bij soortgelijke onderzoeken in het buitenland wordt gesignaleerd.

Overigens blijft het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO met de Commissie voor Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO van mening, dat men de ontwikkelingen op het betreffende onderzoekgebied met aandacht dient te blijven volgen. Wanneer er in de toekomst door veranderde omstandigheden en bij aanwezigheid van middelen een gereede aanleiding zou ontstaan om onderzoeken in deze richting te entameren, dan zal nauwkeurig moeten worden overwogen hoe en in welke vorm dit kan worden gerealiseerd.

Afhankelijk van de tijd, nodig voor het afronden van de lopende onderzoeken, zal de Werkgroep in de loop van 1975 haar werkzaamheden stopzetten. Zij zal op grond van genoemd besluit geen opdrachten voor nieuwe onderzoeken meer kunnen aanvaarden.

### *Onderzoek*

Hieronder wordt in het kort gerapporteerd over de voornaamste activiteiten van de Werkgroep in 1974.

In het kader van het onderzoek van analgetica werden amidoxine, pentazocine en glafenine door een paar kaakchirurgen vergeleken. Ook in dit onderzoek kwam glafenine weer duidelijk als beste naar voren.

In een dubbelblind onderzoek, waarbij een antacidum vergeleken werd met een placebo, kon geen verschil worden gevonden tussen beide. Dit betrof zowel de klachten over pijn, een vol gevoel, zuurbranden als oprispingen. Op zichzelf is dit niet het vermelden waard, ware het niet dat voorafgaand aan dit onderzoek een 'open' onderzoek was verricht, waarbij het middel als beste te midden van een aantal antacida naar voren was gekomen. Dit onderzoek gaf weer duidelijk het bewijs, hoe belangrijk het is met placebo-effecten rekening te houden. Deze effecten kunnen alleen maar met goede technieken worden bepaald. 'Open' klinisch onderzoek geeft daarover geen enkele informatie.

Bij een vergelijkend onderzoek tussen flurazepam en methaqualon-etoxyzine bleken beide middelen in de praktijk van de huisarts door de patiënten gelijk te worden gewaardeerd. In het ziekenhuis gaven de patiënten de voorkeur aan flurazepam.

Een onderzoek naar de therapeutische werking van Furoxone tegen zomerdiarree leverde verrassenderwijs als resultaat op, dat het voor mannen geen verschil maakte of zij Furoxone of placebo kregen; bij vrouwen gaf Furoxone een verkorting van de ziekteduur. Een verklaring voor dit verschil kon niet worden gevonden.

Loperamide (B 18553) is een middel, waarmee diarree symptomatisch kan worden bestreden. Dit kon in een uitvoerig onderzoek met behulp van huisartsen duidelijk worden vastgesteld.

Het is moeilijk om een geschikt oplosmiddel voor diazepam te vinden. In een specifiek daarop ingesteld onderzoek bleek Hoffmann-La Roche B.V. de beste oplossing te hebben toegepast.

Een crème bevattende 5% bufexamac (Droxaryl crème) bleek duidelijk lokaal ontstekingswerende eigenschappen te hebben.

## WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

Begin mei werden min of meer gelijktijdig aan de circa 200 nog meewerkende huisartsen aan het longitudinale onderzoek betreffende een aantal somatische en psycho-sociale variabelen in samenhang met de gezondheid van bejaarden ruim 260 formulieren toegezonden. Het was de bedoeling dat de 266 na het vijfde herhalingsonderzoek (het eerste onderzoek vond plaats in 1955-1957) nog in leven zijnde hoogbejaarden aan de hand van nieuw ontworpen statusformulieren zouden worden onderzocht. Eind 1974 waren over 189 bejaarden de formulieren ontvangen: 119 hadden betrekking op nog in leven zijnde personen (waarvan de jongste 84 jaar en de oudste bijna 100 jaar was), die in 98 gevallen aan het uitgebreide onderzoek werden onderworpen; uit de overige formulieren bleek dat 70 bejaarden waren overleden.

Naarmate de patiënten ouder worden, is het psychisch onderzoek en ook vaak het lichamelijk onderzoek, moeilijker uit te voeren en zeer tijdrovend.

De codering van de vijfde onderzoekronde (vierde vervolgronde) werd voltooid, terwijl de codering van de zesde onderzoekronde in een vergevorderd stadium is. Inmiddels is de statistische bewerking van de resultaten van de eerste vier onderzoekronden door het Instituut TNO voor Wiskunde, Informatieverwerking en Statistiek beëindigd. Het manuscript van een monografie over deze resultaten, grotendeels door Dr. A. Beek opgesteld, is vrijwel persklaar. Van de zeer talrijke gegevens worden slechts enkele in het hierna volgende genoemd:

- Het lichaamsgewicht vertoonde zowel transversaal als longitudinaal een geleidelijke daling. In het algemeen werd bij de leeftijdsgroepen, die een korte levensduur voor zich hadden, een lager lichaamsgewicht gevonden dan bij degenen, die nog lang in leven zouden blijven. Waarschijnlijk wordt bij slechter worden de gezondheid de naderende dood in een lager lichaamsgewicht zichtbaar.
- Longitudinaal ziet men de vrouwen in de loop van 11 jaar in sneller tempo korter worden dan de mannen.
- Het hemoglobinegehalte verandert bij stijgende leeftijd noch in transversale noch in longitudinale zin.
- Bij het klimmen der jaren is er transversaal zowel als longitudinaal een tendens tot stijgen van de systolische, maar vrijwel niet van de diastolische bloeddruk.
- Longitudinaal valt een versnelling in de achteruitgang van het geheugen met het stijgen van de leeftijd aan te tonen.

Verscheidene correlaties met de longevity quotient werden nagegaan. De longevity quotient is de longevity index (het aantal jaren dat de bejaarde na het eerste onderzoek heeft bereikt c.q. verwacht te bereiken) gedeeld door het aantal levensjaren dat de bejaarde ten tijde van het basisonderzoek mocht verwachten voor zich te hebben volgens de sterftetabellen van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Deze longevity quotient (LQ) bleek, zoals overigens wel te verwachten was, bijvoorbeeld bij degenen met, volgens hun eigen mening en volgens hun huisarts, een goede gezondheid in sterke mate significant groter te zijn dan bij bejaarden met slechte gezondheid. De LQ bij bejaarden met een redelijk of goed geheugen

is eveneens significant groter dan die bij bejaarden met een (vrij) slecht geheugen (gemeten aan de hand van de geheugenproef).

Uit het onderzoek kon geen correlatie tussen de levensduur van de bejaarden en die van hun ouders worden geconcludeerd.

## WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA \*

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

De analyse van de waarnemingsresultaten van eerdere onderzoeken, onder meer het in oktober 1973 verrichte onderzoek in Vlagtwedde, werd voortgezet. Een bundel rapporten voor intern gebruik werd klaargemaakt.

Enkele conclusies uit deze rapportenbundel zijn :

1. Tijdens het onderzoek in Vlaardingen in 1969 werd een tijdelijke daling van de longfunctie, vitale capaciteit (VC) en éénsecondewaarde (ESC) gemeten bij de meerderheid van de toen onderzochte mannen en vrouwen. Het is zeer aannemelijk dat deze daling het gevolg is geweest van een kortdurende verhoging van de luchtverontreiniging in Vlaardingen in de periode dat het onderzoek plaatsvond.
2. Bij het onderzoek naar 'chronische effecten' van wonen in een streek met luchtverontreiniging moet men daarom rekening houden met de mogelijkheid dat acute verhoging van de luchtverontreiniging de resultaten van het longfunctie-onderzoek kan beïnvloeden.
3. Van de personen met CARA graad 3 of hoger heeft een groter deel in 1969 'gereageerd' met een daling in de longfunctie dan van de personen zonder CARA. Het is dus mogelijk dat CARA-patiënten extra gevoelig zijn voor invloeden van pieken in de luchtverontreiniging.
4. Er werd geen verband gevonden tussen een 'daling' van de VC en/of ESC in 1969 en aanwezigheid van een verlaagde histaminedrempel (cave: kleine aantallen I).
5. Er is geen verband gevonden tussen de 'daling' van de longfunctie en het roken, ofschoon in een aantal gevallen iets minder sigarettenrokers werden aangetroffen bij de mannen en vrouwen die in 1969 een 'daling' hadden van méér dan 10% van de VC of ESC, dan bij de mannen en vrouwen waarbij een kleinere of geen 'daling' optrad.
6. De 'longfunctiedaling' in 1969 kan niet worden verklaard door verandering van 'beroepsinvloeden' of verandering van rookgewoonten. Ook zijn er geen systematische fouten bij de onderzoekers of de instrumenten gevonden die de 'daling' zouden kunnen verklaren.
7. Bij mannen en vrouwen van 40-54 jaar (die in 1965 voor het eerst werden onderzocht) blijkt dat bij de rokers van sigaretten, vergeleken met de niet-rokers, een significant sterkere afname van de ESC optreedt met toenemende leeftijd dan bij de niet-rokers.

8. Bij personen die meer dan 10 jaar in Vlaardingen wonen worden niet méér respiratoire symptomen gevonden dan bij personen die 0-4 jaar in Vlaardingen wonen.
9. De diagnose van CARA door een computer, op grond van gegevens uit de vragenlijst + spirometrisch onderzoek, stemt redelijk goed overeen met een meer vrije diagnose zoals door artsen tijdens de onderzoeken werd gesteld ten behoeve van de berichtgeving aan de huisartsen.
10. In de populaties van 15-39 jaar is de prevalentie van CARA graad 3 of meer (een CARA graad die op zijn minst attentie van de huisarts nodig heeft) bij mannen 8-9%, bij vrouwen 4%. In de leeftijdsgroepen van 40-64 jaar is de prevalentie van CARA graad 3 of meer bij mannen rechtstreeks 15% en bij vrouwen 5%.

#### *Het project Waterweg Noord*

In het Jaarverslag 1973 werd een onderzoek beschreven naar de relatie tussen pieken in de luchtverontreiniging en het optreden van symptomen van CARA, respectievelijk afwijkingen in de longfunctie.

Twee nader omschreven groepen, elk van 396 vrouwen, werd gevraagd gedurende het hele 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.

Alle gegevens uit de dagboekjes zijn thans op magneetband overgebracht en klaar voor analyse. De analyse van de gegevens van het onderzoek in het eerste kwartaal 1973 gaf geen verband te zien tussen enkele tijdelijke verhogingen van de luchtverontreiniging in Vlaardingen en het optreden van een toename van respiratoire klachten, respectievelijk verandering in de longfunctie. De verhogingen van de concentraties van luchtverontreinigende stoffen waren echter betrekkelijk klein. In het eerste kwartaal is alleen een relatie gevonden tussen een verhoging van de SO<sub>2</sub>-concentratie in de buitenlucht en klachten over irritatie van de ogen.

#### *Internationaal onderzoek naar effecten van luchtverontreiniging op ziekten van de luchtwegen bij kinderen*

Ofschoon de Commissie van Toezicht en Advies van de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA een positief advies had uitgebracht over participatie van de Werkgroep in het internationale kinder-CARA onderzoek van de Europese Economische Gemeenschappen (EEG) en ook de Gezondheidsorganisatie TNO hier niet afwijzend tegenover stond, bleek het uiteindelijk niet mogelijk voldoende geldmiddelen te verwerven om de ontbrekende 50% van de onderzoekskosten aan te vullen. De EEG was namelijk bereid 50% van de onderzoekskosten te subsidiëren. De Werkgroep heeft zich daarom als potentieel deelnemer aan dit project moeten terugtrekken, wat in feite betekent dat Nederland in dit internationale onderzoek niet participeert.

#### *Overige activiteiten*

Het hoofd van de Werkgroep is op verzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie

(WHO) tweemaal als 'consultant' naar Spanje geweest om de WHO te adviseren over eventuele studies naar effecten van luchtverontreiniging bij kinderen in Spanje. Een plan voor een epidemiologisch onderzoek is door de WHO overgenomen. Het hoofd van de Werkgroep heeft verder als 'temporary adviser' van WHO deelgenomen aan een conferentie over effecten van luchtverontreiniging bij kinderen in Düsseldorf en aan een conferentie over effecten van luchtverontreiniging op de luchtwegen van de mens in Boekarest.

Mevrouw E. J. Jansen-Koster, medewerkster van de Werkgroep, neemt deel aan een door de Commissie Epidemiologie van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS) geëntameerd onderzoek naar vergelijkbaarheid van vragenlijsten, ingevuld door medewerkers van verscheidene door de EGKS gesubsidieerde studieprojecten.

Door leden van de Werkgroep werden in totaal 23 voordrachten gegeven in binnen- en buitenland. Enkele van deze voordrachten vonden plaats in het kader van een Boerhaave-cursus onder leiding van Dr. R. van der Lende en Dr. Ph. H. Quanjer, welke cursus als onderwerp had 'Longfunctie-onderzoeken Vlagtwedde-Vlaardingen'. Verder werd een aantal artikelen gepubliceerd (zie lijst van publikaties – bijlage VI).

## WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

### *Algemeen*

De geleidelijke toename van de activiteiten van de Werkgroep en het feit dat door uitbreiding van de Röntgenafdeling van de St. Ursula Kliniek ruimte, die door de Werkgroep werd gebruikt, niet meer ter beschikking kon worden gesteld, maakten een verbouwing met bescheiden uitbreiding van de ruimte voor de Werkgroep noodzakelijk. Deze kon door de Gebouwen- en Terreinendienst TNO van de Centrale Organisatie TNO op zeer bevredigende wijze worden gerealiseerd.

### *Instrumentatie en programmatuur*

De registratiemethodiek van het electro-encefalogram (EEG) werd gestroomlijnd. De PDP 11 werd aangepast, zodat hij geschikt werd om als in- en uitvoereenheid voor de computerconfiguratie te fungeren. Er werd verder een nieuwe generator ontwikkeld voor het moduleren van een lichtbron.

### *Hersencirculatie*

In de eerste helft van 1974 heeft de voltooiing van het proefschrift van P. C. M. Mosmans centraal gestaan. Daarbij waren niet alleen de medewerkers betrokken, maar waardevolle adviezen werden ook gegeven door de leden van de Commissie van Toezicht en Advies. Op 9 juli vond in Utrecht de promotie plaats op het proefschrift 'Regional Cerebral Blood Flow in Neurological Patients. Clinical Significance and Correlation with EEG'. Promotores waren Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen en Prof. Dr. K. Ephraïm.

Op de belangrijkste, bij de opzet van het onderzoek gestelde, vragen kon een antwoord worden gegeven. Daarnaast leidde het onderzoek tot verdere, meer gedetailleerde vragen. Uit het feit dat er geen nauwe correlatie blijkt te bestaan tussen rCBF (regional cerebral blood flow) en EEG werd de consequentie getrokken dat in het vervolg niet meer tegelijk met het rCBF onderzoek het EEG zal worden geregistreerd. Dit betekent een niet onaanzienlijke vereenvoudiging en bekorting van het onderzoek.

Tot op heden werd er bij de bepaling van de zogenaamde 'initial flow' bij rCBF metingen geen gebruik gemaakt van de statistische eigenschappen van de gemeten punten van de uitwaskrommen, zodat een uitspraak over de variantie van de initial flow niet mogelijk was. Uitgaande van het model, dat de meetpunten van de uitwaskromme Poisson verdeeld zijn, is een consistente schatter voor de initial flow afgeleid met de daarbij behorende variantie. Dit model blijkt in de praktijk goed te voldoen.

Er werd een begin gemaakt met het meten van de Doppler echo van de arteria carotis communis tijdens de rCBF metingen, zodat de uitkomsten van beide methoden van onderzoek ook tijdens reactiviteitsproeven konden worden vergeleken. Tevens werd een onderzoek gestart naar de relatie tussen ApCO<sub>2</sub>, gemeten in de eindexpiratoire samples en de stroomsnelheid in de arteriae carotides. Bij 20 jonge normale proefpersonen leek er een goed verband te bestaan in die zin, dat de mid-diastolische stroomsnelheid toenam bij verhoging van de ApCO<sub>2</sub>.

Het Doppler echo-onderzoek van de extracraniële vaten bij patiënten werd gestroomlijnd, meer gestandaardiseerd en uitgebreid. Het aantal Doppler echo's bij patiënten, verricht in 1974, bedroeg 362.

#### *Meting van de intracraniële druk*

Dit onderzoek bevindt zich nog in het stadium van de exploratie. Hiertoe namen enkele medewerkers van de Werkgroep en de St. Ursula Kliniek deel aan het 2e Internationale Symposium over intracraniële druk in Lund. Op dit symposium bracht de neurochirurg C. R. F. Tulleken verslag uit over het experimentele onderzoek, dat hij onder leiding van Prof. J. S. Meyer in Houston heeft verricht over de intracerebrale drukgradiënten, na plaatselijke verhoging van intracraniële respectievelijk intracerebrale druk.

#### *Kwantificatie van het EEG*

Het onderzoek over de responsies op ritmische lichtflitsen werd voortgezet. De responsies werden bepaald bij 13 normale proefpersonen, waarvan er 10 ten minste tweemaal en sommigen vier- tot vijfmaal onderzocht werden. Daarnaast werden er 18 patiënten met éénzijdige, overwegend vasculaire stoornissen onderzocht en voorts een aantal patiënten met andere aandoeningen. Ten einde dit onderzoek toegankelijk te maken voor klinische interpretaties, werd een methode ontwikkeld, die het mogelijk maakt om een schatting te maken van de mate van asymmetrie van de responsies bij de verschillende toegepaste prikkelfrequenties tussen de linker en rechter occipitale, parietale en temporale gebieden. Bij dit



oriënterend onderzoek bleek, dat bij de groep van 18 patiënten met halfzijdige vasculaire stoornissen de mate van asymmetrie van de flitsresponsies tot op zekere hoogte correspondeerde met de ernst en uitbreiding van de afwijking. De asymmetrie was over het algemeen het duidelijkst voor de achterste temporale gebieden. Bij de proefpersonen en patiënten, waarbij flitsresponsies bepaald werden, werd ook de spontane activiteit op de magneetband vastgelegd. De aldus verkregen data werden gebruikt voor het ontwikkelen van methoden ter kwantificatie van deze spontane activiteit, in het bijzonder de mate van symmetrie.

#### *Registratie met geïmplanteerde, subdurale elektroden bij patiënten met partiële epilepsie*

In het kader van de samenwerking in de Werkgroep Neurofysiologische Chirurgie werden bij twee patiënten met temporale epilepsie, ter verfijning van de diagnostiek met het oog op operatieve behandeling, subdurale elektroden geïmplantéerd en gedurende één tot twee weken in situ gelaten. In deze periode werden talrijke registraties gedaan, niet alleen in wakende toestand, maar ook tijdens de slaap en in één geval ook tijdens een klinische aanval. Dit gaf allereerst de bevestiging van de bevindingen, met het oppervlakte-EEG verkregen, vooral ook voor wat betreft de éénzijdigheid van de temporale epileptiforme activiteit. Tevens kon van deze gelegenheid gebruik worden gemaakt, een vergelijking te maken tussen het oppervlakte-EEG en het met subdurale elektroden geregistreerde corticogram.

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

De voorlichtende functie van de CARGO wordt thans ondersteund doordat zij in het bezit is van vele lopende en voltooid onderzoekingen op het gebied van de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde in een aantal instituten en geregistreerde bedrijfsgeneeskundige diensten alsmede van een aantal rapporten, in deze diensten oorspronkelijk samengesteld voor intern gebruik. Via de CARGO zijn deze rapporten voor geïnteresseerden toegankelijk.

Een rapport, dat ter publikatie is ingezonden, over de relatie van de belastbaarheid en de arbeidsbelasting van een aantal patiënten die een hartinfarct hebben gehad, bevat een grote inleiding met overdenkingen over het revalidatieproces in het algemeen en van hartpatiënten in het bijzonder. De schrijver stelt onder meer: 'Het wordt nog wel eens vergeten, dat een sociale uitkering voor velen niet meer is dan een pleister op een ernstige wonde'. 'De revalidatie tracht een driedelig doel te bereiken. Ten eerste het streven om de mens zo goed mogelijk te doen functioneren in zijn gezin, ten tweede om hem de mogelijkheden te bieden deel te nemen aan hetgeen het leven biedt buiten de directe gezinssfeer (derde milieu, recreatie of hoe men dit wil noemen) en ten derde hem de mogelijkheden te verschaffen deel te nemen aan het arbeidsproces en dat laatste omdat hij in zijn onderhoud moet kunnen voorzien c.q. als burger moet medewerken aan de voorziening van die behoeften en diensten, die de gemeenschap niet kan missen'.

Het is aan gerechte twijfel onderhevig of voor deze integrale revalidatie de daarvoor *onmisbare voorzieningen wel voor alle patiënten ter beschikking staan. In ieder geval ontbreekt nog veel aan de samenwerking tussen de vele instanties die deze revalidatie mogelijk moeten maken. Enige medische twijfel bij het ontbreken van een objectief moeilijk vast te stellen bewijs van doeltreffendheid van een enkel onderdeel van het totale revalidatieproces, dat een integraal geheel dient te vormen, mag geen belemmering zijn voor het creëren van mogelijkheden aan een ieder, die daarvoor in aanmerking komt.*

Het eigenlijke onderzoek, dat bestaat uit een aantal waarnemingen van hartslagfrequentie en hartritme tijdens de gehele werkdag van patiënten na revalidatie van een hartinfarct, vermeldt de volgende conclusies:

- Vele werkzaamheden resulteren slechts in een geringe functionele fysieke belasting, althans gemeten naar de hartslagfrequentie.
- Onderzoek naar de fysieke arbeidsbelasting dient zich in eerste instantie te richten op piekbelasting en statische factoren in de arbeid.
- Het geven van een advies over arbeidshervatting na een infarct dient te worden voorafgegaan door een gedoseerde inspanningsproef en grondige oriëntatie over de te verwachten arbeidsbelasting. Het advies van de arbeidsdeskundige c.q. van de bedrijfsarts kan hierbij niet worden gemist.
- Er dient meer studie te worden gemaakt over de cardiale belasting bij het verrichten van allerlei soorten van arbeid.

Over dit laatste is een onderzoek in voorbereiding.

Er zal een poging worden gedaan om via gegevens uit bedrijfsgeneeskundige diensten een duidelijker beeld te krijgen van de resultaten van de fysieke revalidatie en van de maatschappelijke c.q. psychologische begeleiding na een hartinfarct. Een concept-vragenlijst voor het verzamelen van de hiertoe benodigde gegevens werd voltooid; deze lijst wordt beproefd door een aantal bedrijfsartsen.

In 1975 zal, in de vorm van een proefschrift, een publikatie verschijnen over een reeds langlopend onderzoek (dat thans nagenoeg voltooid is) inzake enige medische aspecten betreffende jeugdige werknemers in bedrijven. Het omvat de verwerking van een aantal door bedrijfsartsen verzamelde gegevens door Drs. H. W. A. Nijenhuis.

Onder het hoofd 'Toxicologische epidemiologie' werden door het Coronel Laboratorium en het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO de onderzoeken over expositie aan gechloteerde koolwaterstofoplosmiddelen voortgezet. Het is uiteindelijk gelukt een gaschromatografische methode te ontwikkelen, waarmee het mogelijk bleek in één bloedmonster tegelijk de concentraties trichloorethyleen (TRI), trichloorethanol (TCE) en trichloorazijnzuur (TCA) te bepalen. TRI en TCE bleken bij deze experimenten in bloed en uitademingslucht tot vier dagen na expositie aantoonbaar. TCE bleek vrijwel direct na de expositie maximaal aanwezig en neemt af met een halfwaardetijd van ongeveer 10 uur. TCA is pas na 1 à 2 dagen maximaal in bloed en urine aanwezig en neemt daarna af met een halfwaardetijd van ongeveer drie dagen. Onder invloed van fysieke inspanning nemen de hoeveelheden TRI, TCE en TCA in bloed, uitademingslucht en urine op verschillende tijdstippen evenredig toe met de grotere hoeveelheden ingeademde TRI.

## LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

### *Onderzoek in de praktijk*

Het in het Jaarverslag 1973 genoemde onderzoek bij de Rijksluchtvaartdienst op Schiphol naar de verlichting van de operationele ruimte van het toekomstige SARP-II luchtverkeersleidingssysteem werd afgerond. Over de resultaten van dit onderzoek, dat geschiedde in samenwerking met het Nationaal Lucht- en Ruimtevaart Laboratorium, werd uitgebreid aan de Rijksluchtvaartdienst gerapporteerd via NLR-memorandum VG-73-045, getiteld: 'Eindkonklusies betreffende de verlichting voor de operationele ruimte van SARP-II'. Een publikatie over deze materie is in bewerking.

De uitwerking van de eveneens in het vorig jaarverslag vermelde registraties betreffende werkstress, welke verricht zijn in de operationele verkeersleidingssituatie op Schiphol, bevinden zich in een vergevorderd stadium.

Betreffende het vorig jaar beschreven onderzoek bij Ford wordt gewerkt aan een samenvattend rapport. Aan de directie werd een verslag van werkzaamheden aangeboden, getiteld: 'Evaluatie van werkzaamheden verricht vanuit het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO (LEP) bij Ford Nederland N.V. gedurende de periode 1973-1974'.

Er werd een methode ontwikkeld om aan de hand van observatie van de mens tijdens zijn werk de aandachtsbelasting te schatten in zes categorieën. Deze methode werd beschreven in een mededeling op de Berlin Conference of the European Federation of Productivity Services, getiteld: 'Prevention of excessive mental load, and how can the industrial engineer and the ergonomist co-operate?'. Het idee van deze observatiemethode vond veel bijval in binnen- en buitenland. In ons land was er een bespreking over met TEO-Philips, Hoogovens en Berenschot. Tevens werd deze methode in het kader van een cursus voor arbeidskundigen uiteengezet. Er wordt naar gestreefd om deze methode van meet af aan te ontwikkelen in nauwe samenwerking met het bedrijfsleven om de praktijkrelevantie zo goed mogelijk tot zijn recht te laten komen.

De methode werd toegepast bij assemblagewerk aan de lopende band van truckcabines, aangevuld met gegevens aangaande de kwaliteit van het geleverde werk. Deelgenomen werd aan een bedrijfsexperiment waarbij cabines niet meer aan de lopende band worden gemaakt. De assemblagetaak wordt daarbij 'verrijkt'. De taak van het LEP hierbij is: bewaking tegen langdurige hoge mentale belasting c.q. overbelasting. Wanneer dienaangaande zich knelpunten voordoen worden deze direct met de betrokkenen besproken om te komen tot maatregelen.

Op initiatief van het LEP werd een internationale associatie van onderzoekers opgericht onder de naam: 'Production Methods and Stress Research Association' (PROMSTRA). Deze associatie stelt zich ten doel: 'to promote the idea that at every phase of planning productive, administrative or other kind of systems, in which human beings have to function, the right dosage of workload should be selected and to put forward by close collaboration between human sciences and engineering *practical alternatives* which meet the traditional technological and economical criteria *and* the human criteria'. Een eerste seminar werd gehouden te

Kalmar in Zweden, mede in samenwerking met de Volvofabrieken en het Royal Institute of Technology te Stockholm, onder de titel: 'Practical Alternatives in Industrial Work'. Hieraan namen wetenschappers en vertegenwoordigers van grote industrieën deel. Er werd een inleiding gehouden getiteld: 'Why PROMSTRA?' Alle voordrachten worden gepubliceerd.

De laatste jaren is de methode van de *Bio-feedback* meer en meer in zwang gekomen. Hierbij wordt de proefpersoon c.q. patiënt geconfronteerd met de momentane registratie van zijn eigen fysiologische reacties op afgebeelde stressvolle situaties. Hem wordt tot taak gegeven deze reacties te verkleinen door middel van relaxatie. Het succes dat hij daarmee heeft ziet hij direct in de genoemde momentane registraties. Het proces dat hierbij optreedt wordt *desensitisatie* genoemd.

In samenwerking met de Vrije Universiteit werd deze methode toegepast op parachute-springers. Geregistreerd werden de hartslag en tijdens de training het elektromyogram van de M. frontalis. De experimentele procedure sluit aan bij vorig parachutistenonderzoek van Krol en Opmeer.

Er werd zitting genomen in een werkgroep, op verzoek van de Minister van Verkeer en Waterstaat in het leven geroepen om hem van advies te dienen over op te stellen keuringseisen voor kinderbeveiligingsmiddelen in een auto. Vanuit psychologisch-ergonomisch standpunt werd, wat de ouders betreft, de nadruk gelegd op makkelijke hanteerbaarheid en makkelijk aanbrengen en verwijderen van het kind in en uit het beveiligingsmiddel; wat het kind betreft op het belang van zijn bewegingsvrijheid en de mogelijkheid om naar buiten te kijken.

### *Onderzoek in het laboratorium*

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

De in het Jaarverslag 1973 genoemde verwerkingstechniek van hartslaginterval-tijden, rekening houdend met fysiologische mechanismen van informatie-overdracht door de pace-maker, is met succes geprogrammeerd voor de PDP-8 computer. Het berekent de 'running variance' van componenten van de intervalsequentie tussen 0,05 Hz en 0,5 Hz over een 'viewing window' van 30 seconden.

De herstelcurve van deze parameter na een maximale binaire keuzetaak wordt geanalyseerd ten einde een kwantitatieve schatting te verkrijgen van het effect van belasting door informatieverwerking op de reflex-gevoeligheid van een autonoom neuronaal controlesysteem.

Op het Satellite Symposium on Work Physiology and Ergonomics van de Physiological Society of India te Calcutta werd een voordracht gehouden, getiteld: 'Development of a Model of the Cybernetic Mechanisms Relating Sinus Arrhythmia to Mental Load'.

Er werd een begin gemaakt met de analyse van de gegevens uit een experiment dat tot doel heeft een aantal fysiologische variabelen te vergelijken met betrekking tot hun vermogen om te differentiëren tussen een rustconditie en een taakconditie (dat is een 45 keuzen per minuut BKG-taak). Daartoe werden in totaal 32 scores,

met behulp van een speciaal daarvoor ontwikkeld computerprogramma, afgeleid van de hartslag, de ademhaling en het plethysmogram, geregistreerd tijdens achtereenvolgens 15 minuten rust, 15 minuten taak en 15 minuten rust.

Er werd een literatuurstudie verricht naar de fysische en fysiologische eigenschappen van de vaatwand met betrekking tot de pulse-golf-transmissietijd (PGTT). Met de hieruit verkregen gegevens konden de resultaten uit het in het vorige jaarverslag beschreven oriënterende onderzoek naar de PGTT worden geïnterpreteerd. Het lijkt waarschijnlijk dat het circulatoire systeem, onder invloed van een binaire keuzetaak, bij sommige personen reageert met een arteriële vasodilatatie en bij anderen met een vasoconstrictie. Dit zou betekenen :

- a. een rechtstreekse invloed van een in hoofdzaak mentale taak op het gedrag van de vaatwand,
  - b. een individueel verschil in de wijze waarop de vaatwand op deze taak reageert.
- Over dit onderzoek werd verslag gedaan op het in september 1974 te Napels gehouden AGARD-Congres.

#### Reacties in cerebro bij mentale over- en onderbelasting

Zoals in het vorig jaarverslag werd vermeld, blijkt er na uitvoering van een informatieverwerkende taak nog geruime tijd een invloed op de visuele evoked response (VER) aantoonbaar te blijven. Dit komt omdat de terugkeer naar de uitgangswaarde, gemeten voorafgaande aan de taakuitvoering, slechts langzaam verloopt. Dit fenomeen wordt in de arbeidsfysiologie *herstelcurve* genoemd. Ter nadere bestudering van deze herstelcurve als een functie van de voorafgaande taakbelasting werd een experiment gedaan. Hierbij wordt de invloed van een individuele maximale belasting in een binaire keuzetaak op de visuele evoked response gedurende een uur na afloop van de taakuitvoering nagegaan. De registratiefase is afgesloten en met de verwerking is een aanvang gemaakt.

De herstelcurve van de visuele evoked response werd eveneens geregistreerd bij het fietsexperiment, dat hieronder in de rubriek 'gereduceerd mentaal vermogen' wordt beschreven. Door vertraging bij de aanschaf van essentieel instrumentarium zijn de resultaten van dit onderzoek nog niet nader uitgewerkt.

De programmatuur ter verwerking van gegevens, verkregen door VER-registraties werd verbeterd, terwijl de analyse van de VER zelf met een aantal technieken werd uitgebreid.

In samenwerking met de Valerius Kliniek in Amsterdam werden de resultaten van een onderzoek naar de veranderingen in de VER ten gevolge van cerebrale afbraakprocessen bewerkt. Deze zullen in de loop van 1975 worden gepubliceerd.

Een onderzoek naar de ontwikkeling van de visuele evoked potential bij normale kinderen, dat in samenwerking met de Vrije Universiteit en de Valerius Kliniek is opgezet, zal in 1975 worden afgesloten met een publikatie. De lange duur van dit project wordt veroorzaakt door de tijd die vereist is om een representatieve steekproef van kinderen van verschillende leeftijd te verkrijgen.

Op de Aerospace Medical Panel Specialists Meeting te Napels is een voordracht gehouden getiteld: 'Changes in Visual Evoked Response by non-visual task processing'. Op de Federatieve Vergadering van Medisch-Biologische Verenigingen, welke in april 1974 in Nijmegen werd gehouden, werd een mededeling

gedaan door middel van een affichage getiteld : 'Visual evoked response changed by a task load'.

Op verzoek van het bestuur van de 'EEG computer club' werd een 'Evoked Potential Group' gecoördineerd. Deze hield zich bezig met een inventarisatie van de binnen de groep gebruikte methoden en technieken betreffende evoked potentials.

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

In het vorig jaarverslag werd het belang van deze vraagstelling voor het preventief kunnen aanpassen van taken aan mensen met een (tijdelijk) gereduceerde mentale verwerkingscapaciteit naar voren gebracht. In dit kader werd een experiment uitgevoerd waarbij het taakgedrag van een mens als regelbaar wordt bestudeerd, terwijl zijn mentale capaciteit gereduceerd wordt door het gelijktijdig uitvoeren van een keuzetaak (BKG). De gegevens zijn geregistreerd en wachten op uitwerking. De uitwerking wordt mede opgehouden door het ontbreken van programmatuur en apparatuur. Deze experimenten kunnen ook een inzicht geven in de strategieën die een mens tijdens uitvoering van een regeltaak ter beschikking staan om de taakbelasting te verkleinen.

Een experiment met een fietssimulator werd opgezet en uitgevoerd in samenwerking met het Laboratorium voor Meet- en Regeltechniek van de Technische Hogeschool te Delft. Hierbij werd het gedrag van een berijder van de fietssimulator geregistreerd onder invloed van :

- a. een dosis alcohol
- b. een capaciteitsreductie door het gelijktijdig uitvoeren van een keuzetaak als hoofdtaak.

De verwerking van de gegevens geeft nog problemen.

Er is voortgang gemaakt met het onderzoek naar mentale belasting door prothesebesturing. Dit onderzoek wordt gedaan in samenwerking met bovengenoemd laboratorium.

Binnen dit onderzoek is een tweetal experimenten uitgevoerd om de mogelijkheid na te gaan of de mentale belasting van het besturen van de prothese gemeten kan worden. Enerzijds zijn fysiologische variabelen gemeten, anderzijds is hiervoor de instabiele regeltaak als toegevoegde taak in dubbeltaaksituaties gebruikt. Het gebruik van de regeltaak biedt veel perspectief voor dit doel.

Verder zijn binnen het kader van dit onderzoek een literatuurstudie en een theoretische evaluatie uitgevoerd om na te gaan of het via taakanalyse mogelijk is meer inzicht te verkrijgen hoe de mentale belasting, voortkomend uit het besturen van een prothese, tot stand komt en wat de limiterende factoren zijn.

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

De Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO heeft in het afgelopen jaar vooral getracht de onderlinge samenwerking op het terrein van de epilepsie-research te verstevigen. Exponent hiervan is de epilepsieresearch-dag, die dat jaar

op 17 december werd gehouden. Met name vond een intensieve samenwerking plaats op het gebied van anti-epilepticabepalingen in lichaamsvloeistoffen. Dit betrof bijvoorbeeld de dataverwerking, waarbij afspraken werden gemaakt voor het opzetten van een rekenkundig analyseprogramma door de afdeling van Dr. E. v.d. Kleyn van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Ook werden door de Dr. Hans Berger Kliniek te Breda en het Instituut voor Epilepsiebestrijding te Heemstede gezamenlijk onderzoeken gedaan naar het verloop van opname en uitscheiding van enteric coated dipropylacetaat (Labaz); de resultaten worden gepubliceerd in *Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs* (Springer Verlag). Door Dr. H. van Duyn van de Valerius Kliniek te Amsterdam werd in samenwerking met het Instituut voor Epilepsiebestrijding de verdeling van anti-epileptica naar plaats en tijd in de kat bestudeerd, na verschillende vormen van parenterale toediening. Door het *Laboratorium voor Klinische Farmacie van St. Annadal te Maastricht*, het *Laboratorium voor Klinische Farmacie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen* en het *Instituut voor Epilepsiebestrijding* werd samengewerkt bij het onderzoek naar serumspiegels van het anti-epilepticum Clonazepam. Door de Werkgroep Klinisch Geneesmiddelenonderzoek TNO is tezamen met de Dr. Hans Berger Kliniek onderzocht of dipropylacetaat een positieve invloed heeft op gedragsstoornissen bij epilepsie. Het onderzoek gaf geen aanwijzing dat het hanteren van gedragsbeoordelingsschalen bij therapeutische waardebepalingen van geneesmiddelen in staat zou zijn effecten, die in de gedragsruis verborgen zitten, naar voren te halen.

Wat de voortgang van lopende onderzoeken betreft, moet worden gemeld dat de rechtstreekse microdestillatie van dipropylacetaat, welke in het vorige verslag als veelbelovend werd beschreven, uiteindelijk plaats heeft moeten maken voor een eenvoudiger extractiemethode, gemodificeerd naar Dijkhuis (*Farmaceutisch Weekblad 109* (1974) 42-45). Driessen en Emonds slaagden erin een techniek voor de gaschromatografische bepaling van Hydroxyphenyl Phenylhydantoïne (HPPH) te ontwikkelen. Over de bruikbaarheid van een glucaarzuurbepaling als indicator van enzyminductie werd gerapporteerd op de tweede Workshop on the determination of anti-epileptic drugs in body fluids (*Clinical Pharmacology of Anti-epileptic Drugs*, Springer Verlag). Er werd begonnen met de bestudering van een nieuwe op immunotechnieken berustende bepalingsmethode voor fenobarbital en fenytoïne (EMIT). Deze studie vindt plaats in een Europees samenwerkingsverband.

Het onderzoek van Drs. Van Zijl naar de psychologie van de epilepsiepatiënt is in dit verslagjaar afgerond. Daar hierbij vooral de afwijkingen in het profiel van de Groninger Intelligentietest sterk naar voren komen, is voor de uiteindelijke verslaglegging contact opgenomen met Prof. Verhage. Door het Sociologisch Instituut van de Rijksuniversiteit te Groningen is een aanvang gemaakt met een systematisch onderzoek onder epilepsiepatiëntjes van 11 tot 12 jaar naar problemen die door ouders en kind met epilepsie ervaren worden en naar de reacties van elk op die ziekte en op elkaar. In november werd van een desbetreffende pilot study een verslag gepubliceerd (interne publikatie Sociologisch Instituut) onder de titel: 'Gezinnen met een kind met epilepsie'.

De projecten onder leiding van Prof. Dr. C. H. M. Brunia betreffende gemiddelde

responsies op stimuli, waarmede de APR en HR worden opgeroepen en betreffende interval-histogrammen in het kader van alfatraining of yogabeoefening werden voortgezet. Het onderzoek van Dr. A. Kuijer naar de invloed hiervan op het optreden van epileptische aanvallen werd door externe omstandigheden vertraagd. Wel bleek het mogelijk de invloed van mentale belasting op de resultaten van het onderzoekparadigma te elimineren. Het onderzoek naar de invloed van epileptogene farmaca en anti-epileptica op geïsoleerd hersenweefsel werd voortgezet met een analyse van de invloed van vervanging van chloorionen door niet-specifiek epileptogene anionen (sulfaat, acetaat, propionaat).

Met Dr. Ch. Richards werd in het laboratorium van het National Institute of Medical Research, Mill Hill, London, een aantal experimenten verricht, waarvan de resultaten zijn verwerkt in een manuscript dat ter publikatie naar 'Epilepsia' is toegezonden. Dr. Van Parys heeft een vooronderzoek verricht naar het nut van statokinesimetrie voor de analyse van standstoornissen bij epilepsiepatiënten. Er werd een parameter, het Romberg Quotient, geïntroduceerd (meting bij gesloten ogen minus meting bij open ogen, gedeeld door meting bij open ogen). Bij patiënten bleek een negatieve correlatie tussen maximale motorische geleidingsnelheid van de nervus peroneus en het Romberg Quotient voor de lijn-integraal aantoonbaar.

## WERKGROEP PSYCHOHYGIENE TNO

De Werkgroep Psychohygiëne TNO, die al een aantal jaren in aanzet bestaat, kwam pas dit jaar goed op gang. Aanvankelijk maakten een arts en een socioloog deel uit van de groep. Op dit moment zijn er als leden 2 medisch sociologen en 1 student-assistent in de psychologie.

Het eerste project, betreffende de 'flatneurosen', werd uitgevoerd op basis van gegevens die onder leiding van wijlen Dr. J. L. Jessen bij een steekproef uit de Nederlandse bevolking waren verzameld. De analyse en verslaggeving werden voltooid. Een artikel 'Flatbewoners en hun gezondheid' werd ter publikatie aan het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde aangeboden. Er werden geen duidelijke overtuigende aanwijzingen gevonden voor een samenhang tussen de woon-situatie en de gezondheidsbeleving. Uitgezonderd mensen van oudere leeftijd was er géén opvallend kwetsbare groep die in aanmerking zou kunnen komen voor een nader onderzoek in samenhang met een zeer specifiek omschreven woon-situatie.

Dit onderzoek deed wel de vraag rijzen: 'Wie zijn nu eigenlijk de mensen die klagen, zowel op medisch als op maatschappelijk gebied? En wat zijn de achtergronden van hun klagen?' De analyse van het eerdergenoemde materiaal werd met deze vragen in gedachte voltooid. Daarbij bleek dat verder onderzoek, veel meer gericht op de persoonlijke omstandigheden van de betrokkene, noodzakelijk is. Een verslag van deze analyse, een theoretische beschouwing en een opzet voor verder onderzoek zijn bijna gereed.

Ook het tweede project, betreffende de individuele psychosociale factoren bij



langdurig ziekteverzuim, kwam goed op gang. Allereerst werd nader ingegaan op het door de chirurgen gesignaleerde verschil in ziekteduur bij mensen met een hielbeen- en met een enkelfractuur, waarvoor geen goede medische verklaring zou bestaan. Bij een eerste analyse bleek dat de indruk, verkregen uit het patiëntenmateriaal van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, in feite onjuist was. Personen met een lange ziekteduur hadden naast hun hielbeenfractuur ook nog andere traumata. Dit onderzoek wordt in februari 1975 voltooid. Er worden nog verdere gegevens verzameld.

In het kader van dit project werd tevens een pilot-onderzoek uitgevoerd bij patiënten, die bij het Gemeenschappelijk Administratie Kantoor de 10-weken-grens wat betreft hun ziekteverzuim hadden overschreden. De betrokkenen werden thuis geïnterviewd aan de hand van een daartoe ontworpen enquête-formulier. Deze opzet bleek wel te voldoen. De resultaten van dit pilot-onderzoek zijn in een verslag vastgelegd. Op grond hiervan zal tot een meer uitgebreid onderzoek worden besloten.

De beide projecten leidden tot een verdieping in het onderzoek naar belastende gebeurtenissen in iemands leven, die aanleiding zouden kunnen zijn tot de initiatie van ziektegedrag (zogenaamde 'life events'). In verband met de methodologie werd de Sociologische Afdeling van Prof. G. Brown, Bedford College, Londen bezocht. Thans is een proef-onderzoek in voorbereiding tijdens hetwelk in februari 1975 de methodiek zal worden getest. De ervaringen zullen worden gebruikt in de beide projecten betreffende het klagen en het ziekteverzuim.

Naast deze 'life events' is iemands habitueel 'coping'-vermogen ook van belang. Daarbij gaat het om zijn gebruikelijke vermogen om aan moeilijke omstandigheden het hoofd te bieden. Ook op dit gebied loopt thans een proef-onderzoek dat wordt uitgevoerd door de psychologische student-assistent.

## WERKGROEP KEURING VAN TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

Op grond van de tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de Nederlandse Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde gesloten overeenkomst is eind 1973 de proefperiode van vier jaar beëindigd, die aan de Werkgroep gegund was om haar bestaansrecht waar te maken. Omdat de beslissing om de werkzaamheden te continueren pas een maand voor genoemde datum werd genomen, zonder dat het hierbij duidelijk was of deze beslissing voor langere periode dan één jaar geldig was, kon nog geen nieuw personeel ten behoeve van de Werkgroep worden aangenomen. De technische werkzaamheden zijn derhalve tot een minimum beperkt gebleven.

In maart 1974 is tijdens een bespreking tussen beide eerdergenoemde instellingen besloten, dat voor een beoordeling van de wenselijkheid tot voortzetting van het onderzoek voor een langere termijn dan één jaar een meerjarenplan met begroting zou worden opgesteld. Een en ander kon voor het eind van het verslagjaar op bevredigende wijze worden gerealiseerd.

Om het de fabrikant gemakkelijk te maken een onderzoekovereenkomst aan te gaan,

zijn voorbereidingen getroffen deze procedure te stroomlijnen. Als grondslag voor de overeenkomst is nu een reglement opgesteld, waarbij ook de voorwaarden zijn vastgelegd waaronder een produkt voor onderzoek kan worden aangeboden.

Een nader onderzoek aan goudlegeringen heeft geen methode kunnen opleveren waarbij de 'rek' van gietgoud-legeringen met een redelijke nauwkeurigheid kon worden bepaald. Een voorlopige aanpassing van de norm voor gietgoud-legeringen lijkt daarom noodzakelijk.

Inmiddels zijn ook de technische voorbereidingen getroffen voor onderzoek van kunsthars voor prothesebasis.

Door verhuizing van de subfaculteit der Tandheelkunde van de Rijksuniversiteit te Utrecht heeft ook de Werkgroep de beschikking gekregen over betere faciliteiten. Verwacht mag worden dat dit het functioneren van de Werkgroep ten goede zal komen.

Vermelding verdient nog, dat reeds met 20 fabrikanten de onderzoekovereenkomst is aangegaan ; hierbij zijn in totaal 66 produkten betrokken.

## **Projectgroepen**

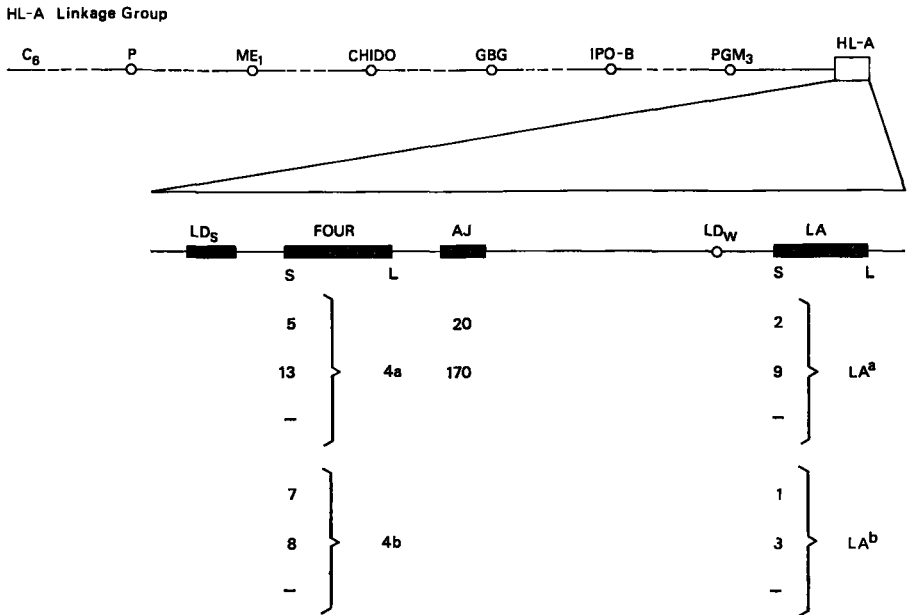
### **PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO**

De taak van de Projectgroep is drieledig en behelst :

- a. het herkennen van nieuwe transplantatie-antigenen c.q. weefselgroepen, dat wil zeggen groepen waarvoor tot nu toe geen reagentia beschikbaar waren ;
- b. het evalueren van de betekenis van deze determinanten voor de orgaantransplantatie ;
- c. het verkrijgen van inzicht in de wijze waarop de chromosomale regio die codeert voor het belangrijkste transplantatie-antigenen-systeem, het HL-A-systeem, de predispositie voor ziekte en het vermogen tot antilichaamvorming beïnvloedt.

Op alle drie gebieden zijn belangrijke vorderingen gemaakt. De prognose van orgaantransplantaties wordt beïnvloed door de mate van compatibiliteit tussen donor en ontvanger voor het major histocompatibiliteitscomplex (MHC) HL-A en in mindere mate door het ABO-systeem en een groot aantal niet geïdentificeerde andere systemen.

Het onderhavige onderzoek betreft vooral het HL-A-systeem. Het staat vast dat de genetische informatie voor dit systeem op het 6de chromosoom ligt in een groot aantal loci, waarvan er ten minste 4 zijn geïdentificeerd, te weten het Four, AJ en LA locus die coderen voor determinanten die op de celmembraan van alle kernhoudende cellen voorkomen en gemakkelijk serologisch te herkennen zijn (SD) en een MLC locus dat codeert voor determinanten die in de MLC test tot stimulering aanleiding geven (LD). Fig. 4 geeft een schematische afbeelding van het chromosoom 6 en de gedetailleerde structuur van de HL-A regio of supergene.



*Fig. 4. Schematische representatie van de HL-A linkage groep op chromosoom 6 op het humane genoom. De verschillende loci die door het chromosoom 6 gecodeerd worden, zijn ook aangegeven. Hun preciese volgorde behalve voor PGM<sub>3</sub> is nog niet vastgesteld. In de HL-A regio zijn de Four en LA loci gesplitst als coderend voor de korte en de lange antigenen als een hypothetisch model om het bestaan van deze antigenen te verklaren. Het bestaan van een zwak MLC of LD locus (LD<sub>w</sub>) is hypothetisch. De Ir genen zijn op dit schema nog niet aangegeven. (Ceppellini & Van Rood 1974).*

De Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO heeft de volgende activiteiten betreffende dit systeem verricht :

1. Een bijdrage geleverd aan de studie die de lokalisatie van het HL-A systeem op chromosoom 6 mogelijk maakte.
2. Een bepaling van de crossover afstand tussen het MLC en Four locus ( $\pm 0.85$ ).
3. Mapping studie van het Chido-systeem (ligt links of rechts van het Four locus).
4. Het ontwikkelen van technieken om het polymorfisme van het MLC locus te herkennen met behulp van zogenaamde typing cellen.
5. Het ontwikkelen van serologische technieken om polymorfismen in de MLC-regio te herkennen. Een lymfocytotoxiciteitstest werd ontwikkeld, die òf de MLC determinanten zelf herkent òf determinanten die gecodeerd worden door loci die vlak bij het MLC locus liggen.

Nu op deze wijze een begin is gemaakt met het herkennen van deze polymorfismen, is het voor het eerst mogelijk de betekenis van deze determinanten in de kliniek en de biologie te evalueren.

In de orgaantransplantatie was al eerder gepostuleerd dat de homograft reactie een driefasen-reactie is waarin de eerste herkenningfase via een incompatibiliteit tussen donor en ontvanger voor de MLC determinanten verloopt en, na een

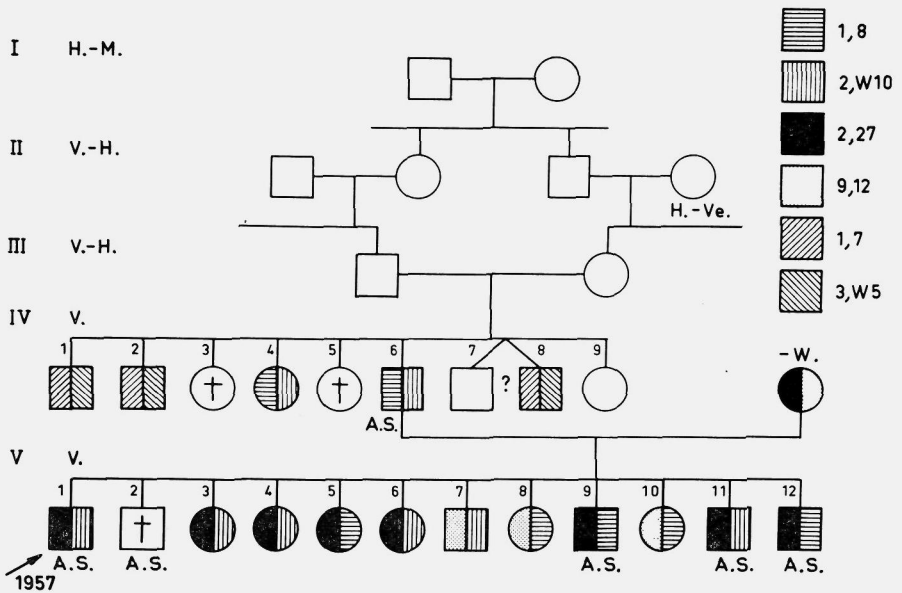


Fig. 5. Familie waarvan verschillende personen leden aan Morbus Bechterew. De propositus was een zoon van een vader wiens ouders neef en nicht waren. De vader (IV.6) leed aan Morbus Bechterew en was zelf HL-A 27 negatief. Hij trouwde een gezonde HL-A 27 positieve vrouw. Al hun HL-A 27 positieve mannelijke kinderen leden aan Morbus Bechterew, maar de vrouwelijke kinderen waren gezond. (Van der Linden et al. 1975).

activeringsfase van het immunologisch apparaat, het transplantaat wordt afgebroken door een aanval van het geactiveerde immunologische apparaat, niet op de initiërende MLC determinanten maar de serologisch herkenbare SD determinanten. Nu de MLC determinanten direct herkend kunnen worden, kan deze hypothese verder worden getoetst. Huidtransplantaten bevestigden deze aanname inderdaad. Bovendien kon, uitgaande van het sterk linkage disequilibrium tussen HL-A 8 en de MLC determinanten LD VI etc., HL-A 7 en LD V en HL-A 12 en een nog niet geïdentificeerde MLC determinant, worden gepostuleerd dat niertransplantaten, uitgewisseld tussen donor-ontvanger combinaties die de HL-A antigenen 1-8, 3-7 of 2-12 gemeen hadden, beter zouden moeten overleven dan zij die dat niet hadden. Dit bleek inderdaad het geval.

Ten slotte werd de invloed van bloedtransfusies op de prognose van orgaantransplantaties nagegaan. De bevinding van Opelz et al. dat, alhoewel bloedtransfusies in sommige gevallen antilichamen in de ontvanger kunnen induceren die de prognose ongunstig beïnvloeden, zij ook enhancing antilichamen induceren, kon worden bevestigd. Zonder deze enhancing antilichamen is de prognose van het transplantaat haast altijd slecht. Waarschijnlijk kon worden gemaakt dat deze enhancing antilichamen tegen de MLC determinanten zijn gericht. Hierdoor wordt de herkenningfase in de homograft reactie geblokkeerd.

Ten slotte werd de invloed van de HL-A supergene op immune response en ziekte predispositie onderzocht. Wat betreft de immune response was nauwelijks enige informatie bij de mens bekend. De Projectgroep heeft in samenwerking met Dr. M. Haverkorn van Rijsewijk een model ontwikkeld waarbij deze response met behulp van één- en twee-eiige tweelingen kan worden bestudeerd. Hieruit bleek dat mogelijk de response ten opzichte van het mazelenvirus door de HL-A regio wordt bepaald. Dit onderzoek dient te worden gecontinueerd.

Een groot aantal patiënten, lijdende aan M. Bechterew werd tezamen met Dr. A. Cats bestudeerd. Fig. 5 illustreert het familiair voorkomen van deze ziekte. Het lijkt waarschijnlijk dat de genetische predispositie voor deze ziekte door twee loci wordt bepaald. Dit geldt ook voor gluten enteropathie.

Met Prof. A. J. Ch. Haex en Dr. A. S. Pena werden families bestudeerd door middel van dunne darm biopsieën en HL-A typering. Er zijn sterke aanwijzingen dat behalve een determinant, gecodeerd door een locus dichtbij het MLC locus (die serologisch kan worden herkend), een niet aan HL-A verbonden locus in homozygote vorm moet voorkomen. Mogelijkerwijs codeert dit locus voor een enzym dat noodzakelijk is voor de afbraak van gluten. Wanneer een allele van het werkzame enzym inactief en recessief is, zou op deze wijze een verklaring voor dit ziektebeeld zijn gevonden.

## PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

De stand van zaken betreffende de diverse projecten is als volgt:

Het epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen het voorkomen van mesotheliom en blootstelling aan asbest werd afgesloten nadat het panel van patholoog-anatomen gereed was gekomen met de indeling in zekerheidsgraden van de diagnose mesotheliom bij de onderzochte patiënten. Er zal naar aanleiding van dit onderzoek een drietal publikaties verschijnen, te weten: algemeen, voor patholoog-anatomen en voor clinici.

Voor het onderzoek naar het voorkomen van asbest in de buitenlucht, dat tot nu toe vele tegenslagen ondervond, lijkt nu een weg gebaad te zijn nadat contacten werden gelegd met het Studiecentrum voor Kernenergie te Mol (België) met betrekking tot de te volgen methodiek. Verwacht wordt dat met de voor 1973/1974 geplande metingen in diverse stedelijke en plattelandsgebieden, al dan niet in de nabijheid van industrieën, in 1975 kan worden begonnen.

Wat de ontwikkeling van een apparaat voor het verkennen en tellen van asbestvezels betreft werd de eerste fase afgesloten met een in januari 1974 verschenen rapport van Ir. L. van Os en Ir. H. B. Oosterveld: 'Onderzoek naar het ontwerpen van een automatisch asbestvezel-detectiesysteem' (Technisch Fysische Dienst TNO-TH, no. 205.364). Het blijkt een uitermate moeilijk probleem. De Begeleidingscommissie kwam tot de conclusie, dat verdere ontwikkeling van een dergelijk apparaat niet meer tot haar specifieke taak behoort. Aangezien de ontwikkeling van een dergelijk apparaat – dat ook dienst kan doen voor het detecteren van andere soorten vezels – van groot belang wordt geacht, werd aan het bestuur van

de Gezondheidsorganisatie TNO voorgesteld, de ontwikkeling hiervan in het werkplan van de Gezondheidsorganisatie TNO op te nemen.

Naar aanleiding van het aan de Hoofdinspectie voor de Hygiëne van het Milieu uitgebrachte rapport 'Asbestvezels in drinkwater', verscheen een artikel in het tijdschrift H<sub>2</sub>O in september 1974. Hoewel de gevaren voor drinkwatergebruikers minimaal werden geacht, werd vooral gewezen op de gevaren waaraan personeel van drinkwaterbedrijven bij aanleg, onderhoud en vernieuwing van asbestcementdrinkwaterleidingen blootstaat. Besloten werd, dat een kleine groep uit de Begeleidingscommissie, aangevuld met enkele buitenstaanders, een publikatieblad naar analogie van dat van de Arbeidsinspectie (no. 116), maar meer gericht op de waterleidingsector, zal samenstellen.

Het is bekend, dat talk en asbest nauw verwante mineralen zijn. In een aantal gevallen is industriële talk niets anders dan gemalen asbest. De Begeleidingscommissie vond bij het speurwerk naar mesotheliomen enkele gevallen waarbij de oorzaak moest worden gezocht in een grote expositie aan talk in een rubberindustrie. Besloten werd een nader onderzoek naar de gevaren van beroepsmatige talkexpositie in te stellen. Dit besluit was gemakkelijker dan de uitvoering; talk blijkt industrieel zeer wijd verbreid gebruikt te worden, het meest in de rubber- en verfindustrie. Contacten kwamen tot stand met het Verfinstituut TNO. Na langdurige discussies werd een kleine commissie ingesteld ten einde, in samenwerking met bedrijfsartsen van daarvoor in aanmerking komende industrieën, zich een inzicht te verschaffen in het al dan niet aanwezig zijn van een reëel probleem en in bevestigend geval zich te verdiepen in de vraag hoe een verantwoord onderzoek zou kunnen worden opgezet.

Hoewel de voor het Asbestbesluit noodzakelijke wijziging van de Silicosewet reeds geruime tijd geleden werd ingediend, kwam het helaas nog steeds niet tot een behandeling daarvan in het parlement. Zodra deze wijziging is aanvaard, kan het Asbestbesluit als Algemene Maatregel van Bestuur worden uitgevaardigd.

Dank zij de zeer goede zorgen van de bibliotheek van het Coronel Laboratorium te Amsterdam ten aanzien van de documentatie is het de commissieleden mogelijk van de meeste publikaties op het werkgebied kennis te nemen.

De blijvende medewerking van vele patholoog-anatomen in den lande maakt het mogelijk dat de registratie van mesotheliomen voorspoedig verloopt. Hoewel niet waterdicht, wordt op deze wijze een uitstekend inzicht verkregen in het voorkomen van mesotheliomen in Nederland.

Ten slotte moge worden vermeld dat de Begeleidingscommissie een advies aan het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO heeft uitgebracht met betrekking tot het toepassen van asbesthoudende bouwmaterialen.

## **GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN**

### **Individuele onderzoeken**

#### **IN 1974 AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN**

*In de verslagperiode werden de volgende onderzoeken afgesloten :*

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

GO 701-57. Kwalitatief en kwantitatief onderzoek van allergeen-specifieke anti-lichamen, 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 711-23. Onderzoek naar de ijzerstofwisseling, in het bijzonder de absorptie van ijzer, bij gezonde bejaarden (Drs. J. J. M. Marx).

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

GO 723-62. Onderzoek ter verdere ontwikkeling van prothesen die geschikt zijn voor vervanging van gedeelten van trachea en/of bronchi bij de mens (Prof. Dr. G. den Otter).

GO 732-63. *Onderzoek naar stoornissen in het galzuurmetabolisme bij patiënten met gestoorde galafvoer en met levercirrhose (Dr. K.-H. Brandt).*

Eindverslagen zijn uitgebracht, dan wel zijn in bewerking. Over enkele onderzoeken zijn de bevindingen in een korte mededeling in bijlage I van dit Jaarverslag neergelegd.

In deze bijlage wordt voorts in het kort verslag uitgebracht over enkele reeds eerder afgesloten projecten.

## IN 1974 VOORTGEZETTE ONDERZOEKINGEN

Voortgezet werden de volgende projecten :

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

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

## IN 1974 AANGEVANGEN ONDERZOEKINGEN

Van de 24 ingediende aanvragen voor subsidie ten behoeve van in 1974 nieuw te entameren onderzoekingen kwamen er 12 voor inwilliging in aanmerking, te weten :

GO 721-6-03. Onderzoek naar risicofactoren voor ischaemische hartziekten in de leeftijdsgroep 5-19 jaar (Prof. Dr. H. A. Valkenburg).

GO 721-61. Onderzoek ter beantwoording van de vraag of de bij diabetici aanwezige verdikking van de basaalmembraan reversibel is wanneer het lipidengehalte van het bloed wordt genormaliseerd (Prof. Dr. H. Doorenbos).

GO 721-77. Onderzoek inzake de toepassingsmogelijkheden van automatische adaptometrie (Drs. D. van Norren).

GO 722-62. Onderzoek inzake kwantitatieve evaluatie van de respons der ademhalingswegen op allergische en niet-allergische prikkels van de bronchiaalboom bij CARA-patiënten (Dr. K. de Vries).

GO 731-67. Onderzoek inzake behandeling van kinderen met ernstige aplastische anemie door middel van beenmergtransplantatie (Dr. L. J. Dooren).

GO 732-61. Onderzoek betreffende de wisselwerking tussen volumeregulatie en vasoregulatie in het kader van de homeostase van de circulatie, in het bijzonder met het oog op de pathofysiologie van hypertensie (Dr. W. H. Birkenhäger).

GO 733-58. Onderzoek naar de betrouwbaarheid en validiteit van een vragenlijst voor longitudinaal onderzoek naar aard en omvang van de effecten van klinische behandeling in psychotherapeutische gemeenschappen (Drs. J. E. A. Wagenborg).

GO 734-61. Onderzoek betreffende het kweken van leukemisch beenmerg in soft agar met de methode van Dicke (Dr. R. Goudsmit).

GO 735-61. Onderzoek inzake het detecteren van arritmieën bij niet in een ziekenhuis opgenomen patiënten met behulp van continue analyse van het hartritme (Dr. J. Pool).

GO 736-61. Analyse ter beantwoording van de vraag of psychisch zieken en gezonden beter onderscheiden kunnen worden met gecompliceerde taaksituaties dan met een enkelvoudige binaire keuzetaak (R. E. Offerhaus).



Twee onderzoekprojecten, te weten GO 723-62 en GO 732-63, werden in één jaar afgerond en zijn vermeld onder de rubriek 'In 1974 afgesloten onderzoeken'. Van de eerder vermelde projecten kon een aantal pas later in het jaar worden gestart, omdat niet direct de nodige faciliteiten (personeel, apparatuur, e.d.) ter beschikking waren.

## IN 1975 AAN TE VANGEN ONDERZOEKINGEN

Voor 1975 werden 17 aanvragen ingediend voor subsidie ten behoeve van nieuw te beginnen onderzoeken.

Hoewel het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO het van groot belang acht haar taak van het verlenen van subsidies aan 'derden' (onderzoeken in universitaire en niet-universitaire instellingen en individuele onderzoekers) te handhaven, kon helaas op de begroting 1975 slechts een bescheiden bedrag voor deze activiteit worden uitgetrokken. Bij de besteding hiervan meende het bestuur voorrang te moeten verlenen aan verdere subsidiëring van de lopende 12 onderzoeken. Het resterend bedrag is toebedeeld aan een vijftal hierna genoemde onderzoekprojecten:

GO 741-6-00. Onderzoek betreffende het ontwikkelen van objectieve methoden van weefseldifferentiatie in ultrageluidsdiagnostiek (Dr. Ir. J. M. Thijssen).

GO 741-63. Onderzoek naar de correlatie tussen de galzuren zouten in het serum en de afwijkingen aan de erytrocyt bij patiënten met lever- of galwegpathologie (Dr. K.-H. Brandt).

GO 742-62. Onderzoek ter vaststelling van gevoeligheid en betrouwbaarheid van enkele gangbare criteria gebruikt bij vroegdiagnostiek van longfunctiestoornissen bij beademde patiënten (Prof. Dr. H. J. Sluiter).

GO 742-63. Onderzoek naar orbivirussen als mogelijke oorzaak van acute gastro-enteritis zonder bekende etiologie bij kinderen jonger dan één jaar (Dr. G. J. P. Schaap).

GO 743-68. Onderzoek naar de diagnostiek en mogelijke therapeutische beïnvloeding van multiple sclerose (Dr. J. C. Koetsier). Pilot study.

De overige aanvragen moesten helaas om budgettaire redenen worden afgewezen met uitzondering van één onderzoek, waarvoor inmiddels door een andere instantie subsidie was verleend.

## **Samenwerking met andere instellingen**

### **ALGEMENE NEDERLANDSE VERENIGING TER VOORKOMING VAN BLINDHEID**

#### *Algemeen*

De Vereniging heeft in 1974 voor de lopende projecten voor het laatst een beroep op de Gezondheidsorganisatie TNO gedaan voor wat betreft financiële hulp. Deze onderzoeken kunnen in 1975 ten laste van de begroting van de Vereniging worden voltooid.

Over de stand van zaken wordt hieronder gerapporteerd.

#### *Project slechtzijnde/blinde kinderen*

Over het onderzoek naar de blindheidsoorzaken van 1300 kinderen, aanwezig in de Nederlandse scholen en instituten, zowel voor slechtzijnden als blinden, en inclusief de mentaal en visueel gestoorde, werd op het Congres van the International Association for Prevention of Blindness in mei 1974 te Parijs een voorlopig verslag uitgebracht.

Dit verslag was door de werkgroep onder leiding van mw. Dr. J. Schappert-Kimmijsers opgesteld en werd voorgedragen door mw. Dr. Haustrate (Gent). De gegevens, verzameld in Nederland en België, werden vergeleken met die uit het Zweedse rapport van Dr. Eva Lindstedt voor zover de niet geheel overeenstemmende wijze van verzamelen der gegevens dit toeliet.

In de loop van het jaar kwamen ook gegevens uit Denemarken en aanvullende cijfers uit Zweden ter beschikking, zodat er voortgewerkt kon worden aan het uitvoerige rapport, dat vier kleinere noordwest Europese landen zal betreffen en waarvan gehoopt mag worden, dat het in de eerste helft van 1975 voltooid kan worden.

#### *Project ziekte van Batten-Spielmeyer-Vogt*

In het verslagjaar werden voor dit project de afsluitende werkzaamheden op genealogisch gebied verricht als basis voor verdere studie. De werkgroep telt thans 19 leden uit verschillende disciplines; zij kwam in 1974 driemaal bijeen om de werkzaamheden op de diverse studieterranen te coördineren. Het doel is de patiënten, die zowel zeer slecht zien als neurologische stoornissen vertonen en die vaak in een inrichting verblijven, weliswaar zo compleet mogelijk te onderzoeken, maar zonder hun daarbij te veel overlast aan te doen. Bij verkregen medewerking ligt het ook in de bedoeling onder de gezonde familieleden te zoeken naar aanwijzingen op verschillende terreinen van de aanwezigheid van de erfelijke aanleg. Daardoor zou het mogelijk worden een verantwoord genetisch advies te geven voor familieleden van patiënten met deze tragische ziekte. Tot nu toe is dit voor deze ziekte nog niet gelukt. De coördinator van de werkgroep kon een deel van haar tijd aan dit project besteden (Mw. M. C. B. Loonen, kinderneurologe te Rotterdam).

## CENTRAALBUREAU VOOR SCHIMMELCULTURES

Over de activiteiten van de Afdeling Medische Mycologie van het Centraalbureau voor Schimmelcultures kan het volgende worden medegedeeld:

Aan de cursus Medische Mycologie, die van 5 tot 28 maart in het Centraalbureau voor Schimmelcultures werd gehouden, werd deelgenomen door 12 personen afkomstig uit 7 landen. Aan de cursisten kon een geheel herziene handleiding worden uitgereikt, die ten behoeve van de buitenlandse gasten nu ook in het Engels was vertaald.

In juni distribueerde de Afdeling een algemeen overzicht van wat er in Nederland in 1972 aan medisch-mycologisch werk was verricht.

Op 21 september vond in het Laboratorium voor Microbiologie te Utrecht onder auspiciën van de Gezondheidsorganisatie TNO het derde medisch-mycologische symposium plaats met als sprekers: Dr. A. A. Botter, Prof. Dr. J. J. Laarman, G. A. Pepin (Weybridge, Gr. Brit.), Prof. Dr. F. Staib (Berlijn) en Prof. Dr. K. C. Winkler. De collectie pathogene schimmels en actinomyceten werd met 55 stammen uitgebreid, waaronder de volgende soorten het vermelden waard zijn: *Cladosporium castellanii*, *Nannizzia amazonica* (+ en -), *Nannizzia persicolor* (+ en -), *Neotestudina rosatii*, *Ajellomyces dermatitidis* en de actinomyceet *Saccharomonospora hirsuta*.

Het aantal voor mycologisch onderzoek ingezonden materialen bedroeg 314, het aantal cultures 387. Van 312 stammen werd de soort en van 65 het geslacht bepaald. De afdeling voor Gisten te Delft determineerde 44 stammen tot op soort.

Bij het onderzoek van *Streptomyces*stammen, waarvan er in 1974 10 werden gedetermineerd, bleek dat het koolstofassimilatiepatroon een zekere variabiliteit vertoont. Hiermee dienen onderzoekers, die een nieuwe soort in dit geslacht willen beschrijven, terdege rekening te houden.

Bij het onderzoek naar het voorkomen van pathogene schimmels en actinomyceten in grondmonsters afkomstig uit Zuid- en Oost-Flevoland en de Noordoostpolder bleek, dat *Aspergillus fumigatus* en *Thermoactinomyces vulgaris* in alle drie polders algemeen voorkomen. Keratinofiele schimmels daarentegen werden alleen gekweekt uit grond verzameld in de beide oudste polders. Het betrof hier evenals in 1973 weer uitsluitend de weinig of niet pathogene *Arthroderma uncinatum* (st. conid. *Trichophyton ajelloi*) en *A. quadrifidum* (st. conid. *T. terrestre*).

Interessant was de ontdekking in augustus dat twee tuimelaars (*Tursiops truncatus*) in het Dolfinarium te Harderwijk verschijnselen van Lobomycose vertoonden. Uit huidmateriaal, ontvangen van Mrs. E. A. R. Blythe en Dr. F. G. Poelma, werden vele kolonies gekweekt van een ascomyceet behorend tot de soort *Petriella setifera*. Deze ascomyceet heeft een conidiënstadium, dat morfologisch volkomen overeenstemt met de als *Glenospora graphii* gedetermineerde schimmel, die in 1971 uit *Sotalia guianensis* werd gekweekt (De Vries en Laarman, 1973). Ook uit het bassinwater werd veel *Petriella setifera* gekweekt. De etiologische betekenis van deze schimmel moet nog verder worden onderzocht. De geïsoleerde stammen werden ingeschakeld bij het vergelijkend onderzoek van schimmels, die een conidi-

diënstadium hebben, dat gelijk op dat van *Petriellidium boydii*, een zowel voor mens als dier pathogene schimmel. Bij dit onderzoek is gebleken, dat bij een temperatuur, die juist even onder het maximum voor de groei ligt, althans bij drie stammen die hierop werden onderzocht, vertakte ketens van ronde tot ovale cellen ontstaan, die sterk doen denken aan de cellen van de schimmel in de dolfijnshuid. Verder bleek, dat de voor de gehele groep zo karakteristieke, maar altijd onregelmatig optredende coremiën vooral ontstonden op de op Czapekagar uitgelegde kinderharen. Welke stoffen voor deze stimulatie verantwoordelijk zijn is tot nog toe onbekend.

Alle onderzochte stammen vormden in de haren bijzonder veel 'boring hyphae', ongeveer 1 micron dunne schimmeldraden, die van buiten af het haar loodrecht binnendringen. Zij vervloeiden ook, met uitzondering van 7 van de 19 *Petriellidium boydii*-stammen, alle gelatine. Of het niet-vervloeien van gelatine eventueel zou kunnen dienen ter afgrenzing van *Petriellidium boydii* van verwante soorten kan niet goed beoordeeld worden, omdat van verscheidene soorten slechts één stam voor onderzoek beschikbaar was.

Gedeeltelijk op kosten van het Centraalbureau voor Schimmelcultures bezocht Dr. De Vries van 19 tot 27 oktober het VIe Europese Mycologische Congres te Avignon, alwaar hij een voordracht hield over 'Lobomycosis in Dolphins'.

## SAMENWERKING OP HET GEBIED VAN CARA BIJ KINDEREN

Het CARA-onderzoek bij kinderen, dat in 1968 in Rotterdam startte, is in 1973 definitief beëindigd. De bewerking van de uit het onderzoek verkregen gegevens vergde meer tijd dan aanvankelijk werd verwacht, hetgeen met zich meebracht, dat publikatie van de onderzoekresultaten enige vertraging heeft ondervonden. Het concept-eindverslag is thans gereed ter bespreking begin 1975 in de begeleidingscommissie. Er wordt mede gerekend, dat de publikatie in 1975 verschijnt.

## STICHTING MEDISCH WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK FUNGO

In het kader van de samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de FUNGO is in de verslagperiode aan de volgende onderzoekingen gewerkt:

**Transplantatie:** Onderzoek op het gebied van orgaan- en weefseltransplantatie.

**Bloedstolling:** Onderzoek inzake de interactie van bloedstollingsfactoren met fosfolipiden en membranen.

**Enhancement:** Onderzoek naar het mechanisme en de toepasbaarheid van actief en passief geïnduceerd enhancement.

**Hypertensie:** Onderzoek naar de bloeddrukverlagende werking van  $\beta$ -sympathicolitics.

## INTERUNIVERSITAIR OOGHEELKUNDIG INSTITUUT

In het kader van de samenwerking van de Gezondheidsorganisatie TNO met het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut te Amsterdam in de Afdeling 'Visuele Systeem Analyse' werd het onderzoek naar de mogelijkheid van automatisering van het gezichtsveldonderzoek voortgezet (project GO 711-77).

Aan het onderzoek gericht op spatio-temporele aspecten van het zien (Prof. Dr. L. H. van der Tweel e.a.) werd in 1974 voor het laatst in deze vorm subsidie verleend. Aan de hand van een door de onderzoekers ingediend werkprogramma voor de komende jaren zal worden gezien of de Gezondheidsorganisatie TNO hieraan financiële steun kan geven en zo ja, op welke wijze.

## **DIENSTEN**

### **CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO**

In de verslagperiode steeg het aantal afgeleverde muizen en ratten en bleef het aantal afgeleverde overige dieren constant. In deze stijging vervulde het aantal dieren met een specifieke bruikbaarheid een belangrijke rol. Hierdoor wordt de diversiteit van het assortiment, waaruit geregeld wordt afgeleverd, steeds groter.

Het assortiment onderging enkele wijzigingen. Zo werd de kolonie Witte Nieuw Zeelander konijnen geëlimineerd en werd op verzoek een rattestam met afwijkend gedragspatroon toegevoegd. Het is onvermijdelijk dat de afname van dieren uit toegevoegde groepen aanvankelijk gering is. De ervaring leert, dat wanneer de aanleiding tot het verzoek voortkomt uit een actueel onderwerp, de belangstelling snel stijgt. Vele onderzoekers kunnen dan vrijwel zonder wachttijd aan de gewenste dieren worden geholpen. Hoewel dit nooit aan te tonen is, zullen hierdoor vele onderzoekers-'manuren' worden bespaard.

De kwaliteitsbeheersing en -controle kregen dit jaar weer veel aandacht. Immuno-fluorescentie wordt nu als routine toegepast bij de controle op enkele bacteriële infecties. De monsternamen in paviljoens met specifiek pathogeen-vrije (SPF) dieren kan daarmee in de toekomst aanzienlijk worden verbreed, de controle wint daardoor aan betrouwbaarheid. Een vaccinatie met een autovaccin bij konijnen, gericht tegen aandoeningen van de voorste luchtwegen, deed deze niet verdwijnen. Om het kwaliteitsniveau, passend bij het Centraal Proefdierenbedrijf TNO, ook voor konijnen te verkrijgen, is de stichting van een ziekte-vrije konijnenkolonie nodig. De bacteriologische bedrijfscontrole werd uitgebreid met onderzoek van huisdieren van alle medewerkers en met een onderzoek van de voeders die ongesterriliseerd worden verstrekt. De al eerder ingevoerde bacteriologische procescontrole in SPF-paviljoens en in schoonmaak- en sterilisatie-afdelingen verschaft veel inzicht in de nauwkeurigheid van de daar werkzame krachten en versterkt de motivatie.

Het onderzoek naar de infectie-overdracht en de pathogenese van *Pneumocystis carinii* bij ratten vond goede voortgang.

Het inventariserende onderzoek ten dienste van de karakterisering van inteeltstammen van muizen, uitgevoerd op het immunologische systeem, verliep volgens het werkschema. In de tweede helft van het jaar deed zich de gelegenheid voor om dit karakteriseringsonderzoek uit te breiden met het bepalen van een aantal biochemische parameters in het bloed.

Met voldoening kan worden gemeld, dat het vergelijkend bloeddrukonderzoek bij een aantal muizestammen kon worden afgesloten en tot een dissertatie bewerkt.

De pathologische kwaliteitscontrole levert veel informatie. Dit zou bij een multi-disciplinaire aanpak tot belangrijke verdieping van het inzicht in oorzaken van sommige pathologisch-anatomische afwijkingen kunnen leiden.

In het najaar werd de kwaliteitscontrole van muizen en ratten uitgebreid met virologisch onderzoek. Dit wordt uitgevoerd door de afdeling Medische microbiologie van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Door de beperkte capaciteit van het onderzoeklaboratorium en de verdeling van de dierpopulatie over tien paviljoens duurt het lang voordat een betrouwbaar overzicht zal zijn verkregen. Medio 1975 zal dit ter beschikking zijn.

## RADIOLOGISCHE DIENST TNO

De laatste jaren is een duidelijke stijging waar te nemen in de belangstelling voor de problematiek rondom de ioniserende straling. Dit geldt zowel de toepassing, bijvoorbeeld in geneeskunde en technologie, als – en vooral – de onvermijdelijke produktie van (ten onrechte zo genoemde) 'radioactieve straling', bijvoorbeeld bij de elektriciteitsopwekking door kernenergie. Deze groei weerspiegelt zich in de activiteiten van de Radiologische Dienst TNO: nieuwe en meer gevarieerde problemen werden aangedragen, bestaande onderwerpen vroegen om uitdieping. De beperkte faciliteiten – voor de aanpassing waarvan de omstandigheden bepaald niet gunstig waren (en zijn) – dwongen echter keer op keer tot zorgvuldige afweging van prioriteiten. Aan verschillende onderwerpen kon daarbij soms te weinig aandacht worden geschonken als gevolg waarvan minder vooruitgang werd geboekt dan wenselijk was, terwijl belangrijke projecten geheel terzijde moesten worden geschoven. Verheugend is overigens de uitbreiding van het aantal samenwerkingsverbanden.

### *Stralingsdosimetrie*

Met het systeem voor centrale registratie, verwerking en melding van stralingsdosisgegevens betreffende radiologische werkers van de Nederlandse elektriciteitsbedrijven is in 1974 aanzienlijke ervaring opgedaan. Hoewel nog niet alle kinderziekten – die zich onder andere openbaarden bij de samenstelling van de 'input' gegevens en de vervaardiging van de vele verschillende overzichten – zijn overwonnen, is het systeem met ingang van 1 januari 1975 in gebruik genomen voor alle belanghebbende bedrijven (waaronder de kernenergiecentrales te Dodewaard en Borssele en van de KEMA). In principe is nu de weg open naar een nationale dosisregistratie waarvoor, vooral van de zijde van de Overheid, grote belangstelling bestaat. Het aantal bij de Filmdosimetriedienst aangesloten radiologische werkers steeg met ruim 1.200 en bedroeg bij de aanvang van 1975 11.490.

Bij de ontwikkeling van het automatische thermoluminescentiedosimetrie (TLD)-systeem werden redelijke vorderingen gemaakt. Het uitleesinstrument voor TLD's kon op een aantal punten aanzienlijk worden verbeterd en vereenvoudigd. Op basis van het aangepaste prototype wordt een nieuwe versie voorbereid, waarvan

in 1975 een (overigens nog vast te stellen) aantal exemplaren zal worden vervaardigd voor gebruik in Nederland en, naar het zich laat aanzien, daarbuiten. Bij gelegenheid van een Euratom TLD-workshop in Bologna, waar een vergelijking kon worden gemaakt met de methoden, toegepast door de belangrijkste onderzoek- en ontwikkelingsteams in de Europese Gemeenschap, werden zeer goede resultaten geboekt. Hier werd gebruik gemaakt van de, nog in experimentele fase verkerende, TLD-personendosimeter, die zich ruimschoots de meerdere toonde van de door de andere deelnemers gehanteerde dosimeters. Naarmate de thermoluminescentiedosimetrie en de inzichten ten aanzien van de toekomstige toepassing daarvan in de persoonlijke stralingscontrole (in plaats van de filmdosimeter) meer gestalte krijgen, wordt het duidelijker dat deze ontwikkeling niet meer kan worden los gedacht van een centrale dosisregistratie. Het totale dosiscontrole-apparaat zal daardoor een omvang krijgen die groter is dan waarop aanvankelijk werd gemikt. De mogelijkheid voor nationaal gebruik daarvan lijkt echter de, voor voltooiing van dit project noodzakelijke, extra inspanning (en dus ook kosten) te wettigen en te kunnen compenseren. De reeds nu ter beschikking staande faciliteiten van de TLD hebben intussen geleid tot een aantal toepassingen in situaties waar andere methoden zouden falen. Zo werd, in samenwerking met het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg, de exposie door stroostralen gemeten van handen, ooglen en gonaden van de radioloog tijdens verschillende soorten onderzoeken. De resultaten van deze en analoge meetprogramma's zijn enerzijds van belang voor de introductie van veiliger methoden en procedures in de röntgendiagnostiek en kunnen anderzijds leiden tot aanbevelingen met betrekking tot de bevestigingsplaats van personendosimeters op het lichaam. Daarnaast werd een eerste aanzet gegeven tot een onderzoek naar de lokale stralenbelasting (in en om de mondholte) van de patiënt bij tandheelkundige röntgenopnamen. Dit in verband met de toelaatbaarheid van deze vorm van cariësonderzoek bij grotere bevolkingsgroepen (kinderen, militairen). Aan dit project wordt nu nog voornamelijk gewerkt binnen de Organisatie TNO (Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten, Radiobiologisch Instituut TNO, Medisch Biologisch Laboratorium TNO), doch in een later stadium zullen stellig andere instellingen daarbij worden betrokken.

#### *Whole-body counting*

Het semi-theoretisch onderzoek van de meetinrichting moest beperkt blijven tot aanvullende experimenten en berekeningen ter vergelijking van een aantal fantoom geometrieën, waardoor overigens het inzicht in eigenschappen, mogelijkheden en beperkingen van de eenheid duidelijk is vergroot. Enkele, reeds voorbereide, berekeningen moesten, vanwege hun omvang, worden uitgesteld tot de uitbreiding van de faciliteiten van de KEMA-computer zal zijn gerealiseerd.

In de verslagperiode werd een 300-tal contaminatiemetingen verricht ten behoeve van het personeel werkend bij de KEMA, de Gemeenschappelijke Kernenergiecentrale Nederland en de kernenergiecentrale te Borssele. Het gemiddelde besmettingsniveau lag enigszins lager dan voorgaande jaren.

De kernenergiecentrale te Borssele is nu voorzien van een eigen monitor voor de controle op interne besmetting van het aldaar tewerkgestelde personeel: de relatief



grote afstand tot de (TNO) whole-body counter leidde tot ongewenste tijdconsumptie. De simpele doch adequate – zogenaamde ‘halfschaduw’ – opstelling voorzien van een, voor dit doel nog zeer weinig toegepaste, halfgeleider – Ge(Li) – detector, kwam tot stand in samenwerking met onder andere de Radiologische Dienst TNO, die ook de calibratie verzorgde.

Vorbereidingen werden getroffen voor de inrichting van een scannende detector in de eigen lichaamsteller, waarmee radioactieve stoffen in het lichaam (als besmetting of als tracer) beter kunnen worden gelokaliseerd. Dank zij een na-doctoraal stagiair, bij de Radiologische Dienst TNO geplaatst door de medische faculteit van de Universiteit te Nijmegen, kon een begin worden gemaakt met de bestudering van de relatie tussen de hoeveelheid  $^{40}\text{K}$  in het lichaam, de daaruit bepaalde lean body mass en de vetvrije massa. Naast een literatuuroverzicht is een ontwerp-programma samengesteld voor het uitvoeren van metingen aan proefpersonen. Voor dit onderzoek bestaat belangstelling van de zijde van het voedingsonderzoek, de geneeskunde (neurologie) en de sportfysiologie.

### *Medisch spoorwerk*

De ontwikkeling van de kwantitatieve lineaire scanner wordt als afgesloten beschouwd. Door de Afdeling Industrieel Contact van de Nijverheidsorganisatie TNO wordt thans een verkenning uitgevoerd van de mogelijkheden voor productie van dit toestel door een Nederlands bedrijf. Intussen werd doorgegaan met de bouw van een nieuw type scankristal met een rij van 10 scintillatiekristallen en twee fotomultiplicatorbuizen. In vergelijking met de (goedkopere) één-kristal techniek wordt hiermee niet alleen een aanzienlijke beperking van het aantal door de detector uit te voeren bewegingen verkregen, maar wordt ook de voor het maken van een afbeelding benodigde tijdsduur sterk bekort. De werkzaamheden in het afgelopen jaar hadden in hoofdzaak betrekking op de bouw en beproeving van het optisch systeem en de collimator.

Gemeenschappelijk met het Isotopenlaboratorium ‘Voorburg’ te Vught uitgevoerde onderzoeken betreffende de klaring van Hippuran door de nieren hebben geleid tot een nieuw model voor het transport en de verdeling van deze radioactieve stof in het menselijk lichaam. Het berust op de veronderstelling dat er naast het plasma nog twee andere (perifere) compartimenten bestaan. De tijdconstanten voor de intercompartimentale uitwisseling werden bepaald bij 20 proefpersonen. De gevonden individuele verschillen zijn zeker voor een groot deel toe te schrijven aan de onnauwkeurigheid van de bepaling. Uit de veel betrouwbaarder geachte gemiddelde waarden kon echter worden afgeleid dat het grootste compartiment in de evenwichtstoestand 1,6 maal zoveel Hippuran bevat als het plasma, het kleinste 0,5 maal. Een publikatie over dit onderwerp zal binnenkort verschijnen.

In maart werd het isotopenlaboratorium van het Gemeenteziekenhuis te Arnhem officieel in gebruik genomen, waarbij tevens formeel de routinediagnostiek aan het ziekenhuis werd overgedragen. De samenwerking werd overeenkomstig de gemaakte afspraken voortgezet, zij het op beperktere schaal. In dit kader wordt thans aandacht besteed aan de kwantitatieve bepaling van cyclisch AMP (adenosine-monofosfaat) in urine.

## **AFGESLOTEN GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN**

### **Samenvattende eindverslagen**

#### **ONDERZOEK NAAR CEREBRALE STOORNISSEN BIJ KINDEREN (project GO 644-68)**

In de jaren 1966 tot en met 1973 werd aan Prof. Dr. H. F. R. Prechtl, Afdeling Ontwikkelingsneurologie van het Academisch Ziekenhuis Groningen, subsidie verleend voor bovengenoemd onderzoek. In de loop der jaren waren verscheidene academici alsook niet-wetenschappelijk personeel bij dit project betrokken. Een uitvoerig tussenrapport is reeds in het Jaarverslag 1970 verschenen (blz. 97/99) en hierop zal nu alleen nog een aanvulling worden gegeven.

Eén van de vragen van dit project betrof de long-term prognose van neurologische bevindingen, verkregen bij pasgeborenen. Naast de bevindingen bij een groep vijf-jarigen, die reeds neonataal waren onderzocht en over welk onderzoek reeds is gerapporteerd, werden ook 103 kinderen op vier-jarige leeftijd en op elf-jarige leeftijd na-onderzocht. Dit onderzoek werd 'blind' door de neuroloog B. C. L. Touwen verricht. De bevindingen vertoonden hoge consistentie zowel op kleuterleeftijd alsook op schoolleeftijd. Kinderen die neonataal neurologische bijzonderheden vertoonden bleken nog in 86% met vier jaar en eveneens in 55% op elf-jarige leeftijd neurologisch opvallend te zijn. Kinderen die neonataal onopvallend waren, bleken dit echter alleen in 53% op vier-jarige leeftijd en in 50% op elf-jarige leeftijd te zijn. De sterke afname in het percentage bij neonataal onopvallende kinderen binnen de vier jaar tussen het neonatale en het kleuteronderzoek lijkt op het conto van interval-complicaties te komen, die het zenuwstelsel niet meer optimaal deden functioneren. Tussen vier en elf jaar treedt nauwelijks een verandering op.

Bij de neurologische vroegdiagnostiek van cerebrale stoornissen is steeds het probleem dat de ontwikkeling van de neurale mechanismen bij gezonde kinderen nog niet nauwkeurig bekend is. Vooral zijn de samenhangen tussen de tijdstippen waarop de veranderingen van verschillende bewegingspatronen en van reactievormen optreden nog nauwelijks onderzocht. Daarom heeft B. C. L. Touwen in zijn longitudinale studie van 50 lage-risico kinderen, die allen thuis waren geboren, met vier-wekelijkse intervallen een uitvoerig neurologisch onderzoek verricht. Elk onderzoek omvatte een zo breed mogelijk repertoire van alle spontane en reactieve functies die op verschillende leeftijden voorkomen. Als eindpunt van het longitu-

dinale onderzoek per individu werd niet een kalenderleeftijd gekozen, maar het moment van optreden van loslopen. In het bijzonder waren er twee bevindingen die bijzondere aandacht verdienen. Ten eerste ontbreken samenhangen tussen het verdwijnen van neonatale bewegingspatronen zoals de handgrijpreflex en het ontstaan van het willekeurige grijpen, wat vroeger reeds werd vermoed. Ten tweede valt op dat een groot aantal bewegingspatronen tijdens de ontwikkeling een lange fase van inconsistentie doormaken. In veel gevallen is het niet zo dat infantiele bewegingspatronen op een zeker moment verdwijnen en direct door andere permanent worden vervangen. De nieuwe bewegingspatronen kunnen tijdens een periode van maanden komen en gaan, zoals dit bijvoorbeeld is gevonden bij de verschillende typen van het willekeurige grijpen, de locomotie in kruiphouding, de voetzoolreflex, de reactie van Moro etc. Het feit dat deze inconsistenties in de ontwikkeling bij gezonde kinderen voorkomen heeft repercussies op de interpretatie van bevindingen van de gebruikelijke ontwikkelingsstests. Verder zijn de gevonden samenhangen tussen verschillende bewegingspatronen tijdens de ontwikkeling en met name hun veranderingen, van grote relevantie voor de diagnose van de gestoorde en gedissocieerde ontwikkeling bij patiënten. Ook zijn er aanwijzingen naar voren gekomen, die duidelijk populatieverschillen tussen kinderen uit Groningen en kinderen uit bijvoorbeeld midden-Engeland doen vermoeden. Tevens is in het kader van dit project een begin gemaakt met het systematisch bestuderen van de ontogenese van de lichaamshoudingmotoriek. Bij gevallen van cerebrale parese is in eerste instantie vaak de houdingsmotoriek aangedaan. Een betere onderzoekstechniek van deze neurale fenomenen in de eerste levensstijd zal belangrijk kunnen bijdragen tot vroege diagnostiek van deze aandoening. Dr. P. Casaer heeft het met behulp van polymyografie (het gelijktijdig registreren van meerdere kanalen van elektrische activiteit uit een aantal spieren) mogelijk gemaakt om bij pasgeborenen regelmatig optredende spieractiviteitspatronen te onderkennen, die tegen de zwaartekracht in zijn gericht. Dit blijkt een zeer belangrijk uitgangspunt te zijn voor verder onderzoek naar cerebrale stoornissen.

## ONDERZOEK NAAR DE ABSORPTIE, RETENTIE EN UTILISATIE VAN ORAAL TOEGEDIEND IJZER BIJ PATIENTEN MET REUMATOIDE ARTHRITIS (project GO 691-67)

### *Inleiding*

Anemie bij patiënten met reumatoide arthritis kan verschillende oorzaken hebben. Eén daarvan is ijzerdeficiëntie, dat is een functioneel tekort aan ijzer voor de synthese van hemo- en myoglobine en/of weefselenzymen.

Zogenaamde manifeste ijzerdeficiëntie, dat wil zeggen ijzerdeficiëntie die – anders dan de zogenaamde latente ijzerdeficiëntie – geheel of gedeeltelijk aansprakelijk is voor de anemie, vormt een indicatie voor ijzertherapie. Bij afwezigheid van ijzerdeficiëntie is ijzertherapie gecontraïndiceerd.

Helaas zijn de gebruikelijke morfologische en biochemische criteria voor ijzerdeficiëntie-anemie bij patiënten met reumatoide arthritis dikwijls minder betrouw-

baar dan bij patiënten zonder ontsteking, tumor, nier- of systeemziekte. Bij het zoeken naar een middel om de indicatiestelling voor ijzertherapie te verbeteren, viel de aandacht op de door Boender, Verloop en Van der Beld (Ned. T. Geneesk. 113 (1969) p. 1993) uitgewerkte ijzerabsorptieproef, waarmee door gebruikmaking van twee radioactieve isotopen onderscheid wordt gemaakt tussen de aanvatbare ijzeropname uit het dunne-darmlumen (absorptie) en het na bijvoorbeeld 14 dagen vasthouden door het organisme van een groter of kleiner deel van het aanvankelijk opgenomen ijzer (retentie).

### *Onderzoek*

Planning, uitvoering en bewerking, in de jaren 1969 tot en met 1974, werden geleid door de reumatoloog J. Weber; er werd aan deelgenomen door verscheidene medewerkers van het Gemeenteziekenhuis en de Radiologische Dienst TNO, beide te Arnhem, en het Instituut voor Mathematische Statistiek der Rijksuniversiteit te Utrecht. Waardevolle, stimulerende adviezen werden, tot eind 1971, verkregen van wijlen Prof. Dr. M. C. Verloop. Naast het in de jaren 1970 en 1971 door de Gezondheidsorganisatie TNO verleende subsidie werd ook financiële steun genoten van de Nederlandse Vereniging tot Rheumatiekbestrijding.

Gebruikt werd een modificatie van bovengenoemde ijzerabsorptieproef. De orale proefdosis bevatte 1 mg met  $^{59}\text{Fe}$  gemerkt anorganisch ijzer; tevens, als inerte indicator voor de maagdarmpassage,  $^{51}\text{Chromichloride}$ . Absorptie- en retentiebepaling vonden plaats door middel van whole-body counting. De utilisatie, dat is de incorporatie in de erythrocyten, van het gemerkte ijzer op de dag na de retentiemeting werd berekend uit de  $^{59}\text{Fe}$ -activiteit in erythrocyten en het met  $\text{Na}^{51}\text{Chromaat}$  bepaalde totale erythrocytenvolume. Bloedactiviteitsmetingen werden uitgevoerd in de putkristalscintillatieteller.

Onderzocht werden 61 klinische patiënten met actieve reumatoïde arthritis – te weten 54 met, 7 zonder anemie – waaronder 18 patiënten met ijzerdepletie, dat wil zeggen geheel of nagenoeg ontbreken van kleurbaar beenmergijzer; tevens 2 opgenomen patiënten met ijzerdepletie zonder ontsteking, tumor, nier- of systeemziekte (zogenaamde ‘ongecomplieerde’ ijzerdepletie) en 5 normale controlepersonen. Van de patiënten met actieve reumatoïde arthritis en anemie kregen 33 proefpersonen kort na de utilisatiebepaling gedurende 3 weken oraal een ijzerzout in therapeutische dosering.

### *Enkele resultaten*

1. Bij de patiënten met reumatoïde arthritis en anemie werden onder meer de volgende relaties gevonden:
  - 1 – een zwakke correlatie tussen de absorptie en slechts enkele parameters voor ijzerdeficiëntie, te weten het beenmergRES-ijzergehalte en de (latente en totale) ijzerbindingscapaciteit
  - een matige correlatie tussen respectievelijk de retentie en utilisatie en de genoemde parameters, alsmede tussen de retentie/absorptieverhouding en de ijzerbindingscapaciteit

- een vrij sterke correlatie tussen de retentie/absorptieverhouding en het beenmergRESijzergehalte ;
- II – een zwakke correlatie tussen respectievelijk de retentie, retentie/absorptieverhouding en utilisatie en de veranderingen in de hemoglobineconcentratie na orale ijzertherapie.

Daarentegen bestond :

- slechts een aanduiding van een zwakke correlatie tussen het beenmerg-RESijzergehalte en de genoemde hemoglobineconcentratieveranderingen
  - geen aantoonbaar verband tussen de ijzerbindingscapaciteit en die veranderingen.
2. De 18 patiënten met reumatoïde artritis en ijzerdepletie toonden een grotere spreiding en een lager gemiddelde van absorptie- en retentiewaarden dan de 2 patiënten met 'ongecompliceerde' ijzerdepletie tezamen met 4 vergelijkbare patiënten uit het onderzoek van Boender c.s., maar de gemiddelde retentie/absorptieverhouding was voor beide groepen hoog en lag op hetzelfde niveau.

### Conclusies

1. Bepaling van de aanvankelijke absorptie, de retentie na 14 en de utilisatie na 15 dagen van een orale proefdosis ijzer van fysiologische sterkte kan bij patiënten met reumatoïde artritis en anemie bijdragen aan het differentiëren tussen aanwezigheid van ijzerdeficiëntie – manifest of latent – en afwezigheid daarvan (zie fig. 6 : differentiaaldiagnose I) en in mindere mate ook tussen patiënten bij wie de hemoglobineconcentratie wel zal stijgen na orale ijzertherapie en patiënten bij wie dat niet het geval zal zijn (zie fig. 6 : differentiaaldiagnose II). Voor laatstgenoemde differentiëring bieden gegevens over

Diff. diagn. I		Anemie	Diff. diagn. II
+	Manifeste ijzerdeficiëntie	reageert op ijzer	+
	-----		
	Latente ijzerdeficiëntie	reageert niet op ijzer	—
	-----		
—	Geen ijzerdeficiëntie	reageert niet op ijzer	

Fig. 6. Mogelijke relaties tussen ijzerdeficiëntie en anemie.

absorptie, retentie en utilisatie meer steun dan de gebruikelijke biochemische en histologische criteria.

2. Sommige patiënten met reumatoïde artritis en ijzerdepletie absorberen minder van de proefdosis ijzer dan patiënten met 'ongecompliceerde' ijzerdepletie, maar beide groepen komen daarin overeen, dat zij vrijwel al het geabsorbeerde ijzer ook retineren.

## ONDERZOEK NAAR HET EFFECT VAN ZWANGERSCHAPSTOXICOSE BIJ DE MOEDER OP DE GEZONDHEID VAN HET KIND NA DE GEBORTE, SPECIAAL WAT BETREFT DE LATE GEVOLGEN (project GO 691-83)

In 1970 werd voor het obstetrische deel van dit onderzoek een subsidie verleend aan Dr. H. J. Huisjes. De basisgegevens voor dit onderzoek werden in de jaren 1970-1972 in nauwe samenwerking tussen de afdeling Ontwikkelingsneurologie, de kliniek voor Kindergeneeskunde en de kliniek voor Obstetrie en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis te Groningen verzameld door Dr. C. J. de Groot, Dr. H. J. Huisjes, Drs. A. Okken, Prof. Dr. H. F. R. Prechtel en Drs. B. C. L. Touwen. Een verslag van het eerste deel van het onderzoek werd uitgebracht op het in 1974 gehouden vierde Europese Congres voor Perinatale Geneeskunde in Praag en zal onder de titel 'Neurological and pediatric findings in newborns of mothers with hypertensive disease in pregnancy' verschijnen in de Proceedings van dat congres. Een samenvatting van het verslag volgt hieronder.

Het follow-up onderzoek van de kinderen vindt nog voortgang en moet vooralsnog buiten beschouwing blijven.

Getracht werd een antwoord te krijgen op de volgende vragen :

- Vertonen kinderen van moeders met een verhoogde bloeddruk tijdens de zwangerschap kort na de geboorte meer neurologische afwijkingen dan andere kinderen?
- Is de ernst van gevonden pediatrische en neurologische afwijkingen gerelateerd aan obstetrische factoren, zoals complicaties tijdens de zwangerschap en baring, duur en ernst van de bloeddrukverhoging en mate van foetale groeivertraging?

Het onderzoek werd verricht aan 41 zwangeren die gedurende de onderzoeksperiode wegens bloeddrukverhoging in de kliniek voor Obstetrie werden opgenomen. Van deze patiënten werd een groot aantal obstetrische gegevens verzameld en de kinderen ondergingen na de geboorte een gestandaardiseerd pediatrisch en ontwikkelings-neurologisch onderzoek. Een kwantificering van deze gegevens werd verkregen door het samenstellen van optimaliteitscores. De belangrijkste bevindingen waren :

- Er werden meer neurologische afwijkingen gevonden bij kinderen uit de onderzochte groep dan bij kinderen uit een randomgroep.
- De pediatrisch-klinische toestand van de kinderen was vooral gerelateerd aan de ernst van de zwangerschapscomplicaties in het algemeen ; met name prematuur geboren kinderen functioneerden slecht. De ernst van de hypertensie en de aanwezigheid van groeivertraging hadden geen effect.

- Er was evenmin een verband aantoonbaar tussen de neurologische bevindingen en de ernst van de hypertensie of de aanwezigheid van groeivertraging, maar wel tussen de neurologische bevindingen en de pediatrische toestand.
- De polygrafische gegevens bleken noch te correleren met prematuriteit noch met onderontwikkeling. Wel bestonden duidelijke tekenen van rijpingsvertraging bij de groep kinderen van moeders met hypertensie ten opzichte van een groep normale kinderen.

Concluderend kan gesteld worden, dat het morbiditeitsrisico van kinderen van moeders met hypertensie/toxicose verhoogd is. Dit risico wordt echter niet zozeer bepaald door de ernst van het hypertensieve syndroom, als wel door het complex van hiermee gepaard gaande complicaties.

#### HET VERBAND TUSSEN HUIDTEST, INHALATIETEST, LEUKOCYTENHISTAMINERELEASE EN IgE BIJ HUISMIJTENALLERGIE (project GO 701-57)

In de jaren 1971 tot en met aug. 1974 werd subsidie verleend aan Dr. K. F. Kerrebijn en Dr. H. J. Degenhart voor een kwalitatief en kwantitatief onderzoek van allergeen-specifieke antilichamen, behorend tot de immuunglobuline E (IgE)-groep, bij jonge kinderen.

In dit onderzoek is de overeenstemming tussen de uitkomsten van de huidtest, de inhalatietest, de leukocytenhistaminerelease en het totale en allergeen-specifieke IgE-gehalte in het serum ten aanzien van huismijtenallergeen (*Dermatophagoides pteronyssimus*) onderzocht bij 20 kinderen met astma.

Doel van het onderzoek was, vast te stellen met welke methode op de beste wijze kan worden nagegaan of allergie bij een bepaalde patiënt een rol kan spelen als trigger bij het op gang brengen van een astmatische reactie.

Meting van de histaminerelease (allergeenconcentraties 1000 en 100  $\mu\text{g/ml}$ ) is volgens een gemodificeerde methode van May e.a. (1970) verricht. De IgE-metingen zijn volgens een methode verricht die van de gebruikelijke afwijkt (Degenhart e.a., 1975 \*). Huidreacties (allergeenconcentraties 1000, 100, 10, 1  $\mu\text{g/ml}$ ) en inhalatie-onderzoek (allergeenconcentraties 100 of 1000  $\mu\text{g/ml}$ ) zijn op de gebruikelijke wijze verricht.

De uitkomsten zijn als volgt:

1. Een sterk positieve intracutane huidreactie (10 of 1  $\mu\text{g/ml}$ ) kan zowel met een sterke als met een matige histaminerelease bij leukocytenprovocatie gepaard gaan.
2. Bij een sterk positieve huidreactie kunnen zowel een direct positieve als een laat positieve, alsmede een negatieve reactie op inhalatie voorkomen.
3. Bij een negatieve huidreactie is de histaminerelease gering en treedt geen positieve reactie bij inhalatie op.
4. Een positieve inhalatietest correleert goed met een sterke histaminerelease en omgekeerd. Bij een negatieve inhalatietest is de histaminerelease gering.

5. Het type van de inhalatietest (direct en laat positief ; direct negatief, laat positief) hangt af van de toegepaste concentratie van het allergeen tijdens de inhalatie.
6. Er bestaat een duidelijke samenhang tussen het mijten-specifieke IgE-gehalte en het totale IgE-gehalte in het serum enerzijds en de huidtiter, reactie op inhalatie en histaminerelease anderzijds. Naarmate de IgE-waarde stijgt is de huidtiter lager, de inhalatietest vaker positief en de histaminerelease hoger. De samenhang tussen het serumgehalte van specifiek IgE en de huidtiter is zeer goed ; die tussen de serumconcentratie van specifiek IgE en de histaminerelease matig.

### *Conclusie*

Indien ervan wordt uitgegaan dat een positieve inhalatietest, die is verricht in een klinisch en longfysiologisch optimale fase, bewijzend is voor een manifeste allergie, heeft de bepaling van het allergeen-specifieke IgE-gehalte in het serum geen principiële voordelen voor het vaststellen van de klinische betekenis van huisstof-c.q. huismijtenallergie boven de intracutane huidtest, waarbij door middel van allergeenverduunningen een 'huidtiter' wordt bepaald.

Bij een huidtiter van 10 of 1  $\mu\text{g/ml}$  of een specifiek IgE-gehalte in het serum van  $> 10\text{E/ml}$  (20 mg) is de kans op een positieve inhalatietest groot (waarschijnlijk rond 70%). De leukocytenhistaminereleasetest komt voor routine-onderzoek niet in aanmerking omdat zij tijdrovend en technisch moeilijk is. Als referentiemethodiek is zij echter zeer aan te bevelen.

### ONDERZOEK NAAR DE BINAIRE KEUZECAPACITEIT EN DE HARTFRE- QUENTIE VARIABILITEIT IN DE PSYCHIATRIE (project GO 702-61)

In de jaren 1972 en 1973 werd met subsidie van de Gezondheidsorganisatie TNO door de heer R. E. Offerhaus, psychiater aan het Psychiatrisch Centrum 'St. Bavo' het hierboven vermelde onderzoek verricht.

Bij 211 psychiatrische patiënten is de binaire keuzekanaalcapaciteit onderzocht. Hierbij bleek, dat ongeveer een kwart van de patiënten óf een verlaagde capaciteit had óf de taak geheel niet kon uitvoeren.

De binaire keuzecapaciteit werd gemeten volgens een methode, overgenomen van het Laboratorium voor Ergonomische Psychologie TNO te Amsterdam. De proefpersoon krijgt rondom een binair-visueel signaal aangeboden : een lamp links gaat branden of een lamp rechts. De opdracht luidt: de bijbehorende linker of rechter knop in te drukken. De moeilijkheidsgraad kan vergroot of verkleind worden door de frequentie van het aantal aangeboden signalen per minuut te variëren.

De controlegroep 'gezonde' proefpersonen (72 personeelsleden van het Psychiatrisch Centrum 'St. Bavo') behaalde een gemiddelde prestatie van 70 signalen per minuut met een standaarddeviatie van 8 signalen per minuut. Aangezien het gaat om een keuze van één uit twee mogelijkheden, kan men ook spreken van: een capaciteit van 70 bits per minuut.



Evenals al eerder in de Verenigde Staten is gebleken, blijkt deze taak een goede differentiatie te geven tussen lage en gemiddelde 'intelligentie' en niet te differentiëren tussen gemiddelde en hoge 'intelligentie'. Een gegeven dat voor de psychiatrie – waar veel personen zijn met een lage of een verlaagde capaciteit op intellectueel gebied, men denke bijvoorbeeld aan de psychotische patiënt – geen handicap is. Een voordeel van de gebruikte techniek boven de algemene intelligentietesten is, dat deze techniek weinig tijd vraagt ( $\pm 30$  minuten) en frequent herhaald kan worden zonder dat 'slijtage' optreedt, zonder dat de proefpersoon door 'lering' bij een volgend onderzoek een beter resultaat kan behalen.

Naast dit prestatie-onderzoek wordt de hartfrequentie-variabiliteit geregistreerd:

$$S = \frac{HR - 1}{\sum_{i=2} x_i - x_{i-1}}$$

waarbij  $x_i$  = het R-R interval 'i', uitgedrukt in milliseconden uit het electrocardiogram en HR = het aantal R-R intervallen in een bepaalde standaardperiode (4 minuten). Een maat, waarvan bekend is, dat deze vermindert tijdens binaire keuzebelasting. De vraagstelling luidde: 'Is er bij psychiatrische patiënten ook tijdens rust een vermindering van de hartfrequentie-variabiliteit te constateren?'

Deze vraag vloeit voort uit de veronderstelling, dat bij psychiatrische patiënten een continu verhoogde 'mentale spanning' aanwezig zou zijn. De vraag werd bevestigd voor 40% van de onderzochte patiënten.

Bij de controlegroep was de gemiddelde variabiliteitswaarde 8878 met een standaardfout van 915. Bij de patiënten was het gemiddelde 5400, met een standaardfout van 265. Bij de patiënten had 40% een waarde beneden 3500, de 10% waarde van de adjusted cumulative frequency bij de controlegroep. Een resultaat dat ook gevonden is in 1974, toen na afsluiting van het onderzoek de methode als routineprocedure in het psychiatrisch centrum was ingevoerd. Toen bleek 30% van alle onderzochte patiënten een waarde van variabiliteit te scoren beneden 3500. De variabiliteitsscore hangt sterk samen met de ademhaling. Daarnaast bleek uit het onderzoek, dat deze score eveneens sterk samenhangt met scores, die af te leiden zijn uit psychologische vragenlijsten en wel die scores, die te maken hebben met 'anxiety'. Zo bleken de personen, die een lage hartfrequentievariabiliteit hebben, hoog te scoren op de neuroticismeschaal van de Amsterdamse Biografische vragenlijst en op de 'egosterkte'- en 'schizofrenie'-schalen van de MMPI. Een vraag die zich hierbij uiteraard voordoet is: 'Hoe ligt de samenhang precies tussen enerzijds deze somatische variabele en anderzijds de genoemde vragenlijstresponsies van de betrokken patiënten?' Nader onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

Concluderend kan gesteld worden, dat het onderzoek heeft uitgewezen, dat een belangrijk deel van de psychiatrische patiënten waarden scoort bij de gebruikte onderzoeksmethode, die liggen buiten het scoregebied van een gezonde controlegroep. Deze onderzoeksmethode kan dan ook van waarde zijn bij het differentiëren van psychiatrische patiënten ten aanzien van de mate, waarin er bij hen sprake is van een verminderde informatieverwerkingscapaciteit en/of een verhoogde 'anxiety'.

## INWERKING VAN ZUREN OP TANDGLAZUUR (project GO 712-63)

### *Algemeen*

Aan Prof. Dr. J. Arends te Groningen werd gedurende de periode april 1972 tot mei 1974 subsidie verleend voor een onderzoek over oplosbaarheid en oplosbaarheidsreductie van tandglazuur.

De uitgangspunten bij dit onderzoek waren :

1. Wat is de relatie tussen de ultrastructuur van tandglazuur en de oplosbaarheid in zuren?
2. Hoe is deze oplosbaarheid door toepassing van zeer kleine hoeveelheden chemische verbindingen te reduceren zodat ook reductie van het cariësproces mag worden verwacht?

De belangrijkste gebruikte technieken waren: scanning elektronenmicroscopie, transmissie elektronenmicroscopie, microprobe analyse, gecombineerd met conventionele chemische technieken. Daarnaast werden in de loop van dit onderzoek verschillende nieuwe preparatietechnieken ontwikkeld en beproefd. Voorbeelden hiervan zijn de techniek waarbij het effect van een cariësreducerende stof kan worden bestudeerd loodrecht en parallel aan de applicatierichting en ook de techniek waarbij aan de 'enamel pellicle' een variabele dikte kan worden gegeven. In de loop van het onderzoek werden circa 2000 elektronenmicroscopische opnamen gemaakt.

### *Resultaten*

Uit dit onderzoek is naar voren gekomen, dat de oplosbaarheid van tandglazuur op twee niveaus door de ultrastructuur wordt bepaald.

Op het niveau van de glazuurprisma's ( $\pm 2 \mu\text{m}$  in diameter) blijkt dat tijdens het cariësproces het transport van stoffen, zowel in als uit het glazuur, wordt bepaald door de ruimten *tussen* de glazuurprisma's. Door toepassing van fluoriden worden deze interprismatische ruimten gevuld met onoplosbare precipitaten, waarschijnlijk  $\text{CaF}_2$  in fluorapatiet. De oplosbaarheid van het glazuur werd door deze precipitaten in belangrijke mate gereduceerd. Deze oplosbaarheidsreductie door interprismatische precipitaten werd gevonden na toepassing van  $\text{NaF}$ ,  $\text{NH}_4\text{F}$ , mononatriumfluorofosfaat in zure oplossingen bij verschillende pH. Daarnaast blijken  $\text{SnF}_2$  en organische fluoriden van het cetylammoniumfluoride type ook oplosbaarheidsreductie te veroorzaken, die zich echter beperkt tot een oppervlaktelaag van enkele  $\mu\text{m}$  dikte. Hierbij is gebleken dat  $\text{SnF}_2$  waarschijnlijk een dubbele werking bezit, waarbij het  $\text{F}^-$  ion en het  $\text{Sn}^{2+}$  ion afzonderlijk een cariëspreventieve werking hebben. Dit laatste punt zal in de naaste toekomst nog nader worden onderzocht in samenwerking met de Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten te Utrecht.

De mate waarin de voornoemde precipitaten in interprismatische ruimten 'weerstand' bieden tegen inwerking van zuren blijkt sterk af te hangen van het fluoride-type (bindingsgraad van het fluoride).

De mate van oplosbaarheidsreductie van tandglazuur onder invloed van fluoriden

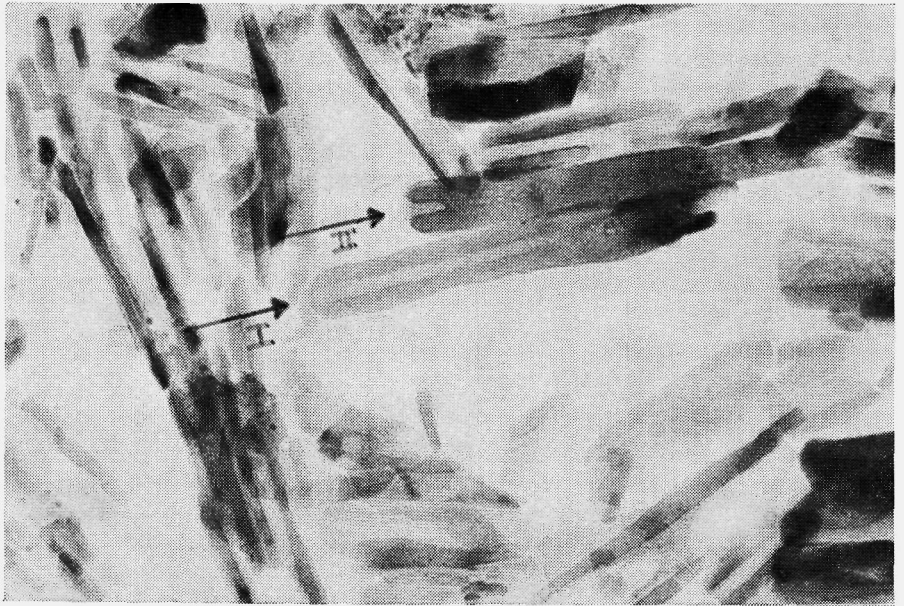


Fig. 7A. (150.000×)  
 Met zuur behandelde tandglazuurkristallen, gesneden evenwijdig aan de langste as; 30% citroenzuur, 2 min.



Fig. 7B. (150.000×)  
 Met zuur behandelde tandglazuurkristallen, gesneden loodrecht op de langste as; 30% citroenzuur, 2 min.

wordt gegeven door de reeks  $\text{SnF}_2 > \text{cetylammmoniumfluoride} > \text{mononatriumfluorofosfaat} > \text{NH}_4\text{F} > \text{NaF}$ .

Op het niveau van de glazuurkristallieten (diameter 37 nM) is de oplosbaarheid direct gerelateerd aan de ultrastructuur. Het is ondubbelzinnig gebleken dat zuren de staafvormige glazuurkristallieten van *binnenuit* oplossen. Het zuur beweegt zich als het ware snel door de kern van het staafje waardoor een pijpje ontstaat. Daarna wordt over langere tijd gezien de inwendige diameter van het kristalliet vergroot. De wijze van oplossen is van essentieel belang voor de cariëspreventie in de toekomst. Aangezien het mechanisme van deze vorm van oplossen waarschijnlijk een dislocatiemechanisme is (schroef of rand dislocatie), kan een zeer kleine hoeveelheid van een verbinding, die in staat is de dislocatie te vergiftigen, de oplossing van galzuur in zuren voorkomen of sterk afremmen. Deze vorm van oplossen is geïllustreerd in figuur 7.

Daarnaast is een belangrijk resultaat van dit onderzoek de bepaling van de grootte (diameter) van de glazuurkristallieten.

De distributie van de kristallieten werd gemeten voor zowel gezond glazuur als met zuur behandeld mensglazuur. De distributiekrommen tonen aan dat de glazuurkristallieten een gemiddelde diameter bezitten van 37 nM in gezond glazuur. Ná het cariësproces is de gemiddelde diameter in uitgeholde kristallieten eveneens 37 nM; in uiteengevallen kristallieten  $\pm 15$  nM.

Inleidende experimenten toonden aan dat  $\text{F}^-$ -ionen inderdaad de dislocatie vernoemd vergiftigen.

### *Publikaties*

Over het onderzoek zijn tot nu toe drie publikaties geschreven, te weten:

- W. L. Jongbloed, J. Arends en I. Molenaar: Morphology and size distribution of sound and acid treated enamel.
- W. L. Jongbloed, I. Molenaar en J. Arends: The effect of monofluorophosphate on the pathways followed by cariogenic agents.
- J. Arends en J. Schuthof: The fluoride content in enamel after local application and washing.

Het eerstgenoemde artikel zal verschijnen in *Calcium Tissue Research*, de andere twee in *Caries Research*; alle artikelen zijn voor publikatie geaccepteerd.

Daarnaast is een deel van de stof gepresenteerd op 26 september 1973 op het jaarlijks symposium van de Central European Division of the International Association of Dental Research te Straatsburg (abstract in *J. Dental Research* 53 (1974) 732).

Aangezien verschillende resultaten van dit onderzoek nog niet zijn verwerkt in bovengenoemde drie artikelen, valt te verwachten dat in het komende jaar nog twee artikelen hierover zullen verschijnen.

### *Maatschappelijke relevantie*

Tandcariës is de belangrijkste oorzaak van de toenemende verslechtering van de gebitstoestand in Nederland. Deze volksziekte wordt direct veroorzaakt door zuren

die op de tand inwerken. Aangezien een drastische verandering in het voedingspatroon van de Nederlandse bevolking niet waarschijnlijk is en de drinkwaterfluoridering op grote moeilijkheden stuit, is een aantrekkelijk alternatief lokale applicatie van oplosbaarheidsreducerende middelen (door de tandarts of zelf aan te brengen).

In dit onderzoek is het effect van de lokale applicatie in vitro vergeleken met *diverse* effectieve fluoriden en is inzicht verkregen in het werkingsmechanisme. Dit laatste is van groot belang voor een verbetering van de lokale applicatietechniek in de toekomst.

#### ONDERZOEK NAAR STOORNISSEN IN HET GALZUURMETABOLISME BIJ PATIENTEN MET GESTOORDE GALAFVLOED EN MET LEVERCIRRHOSE (project GO 732-68)

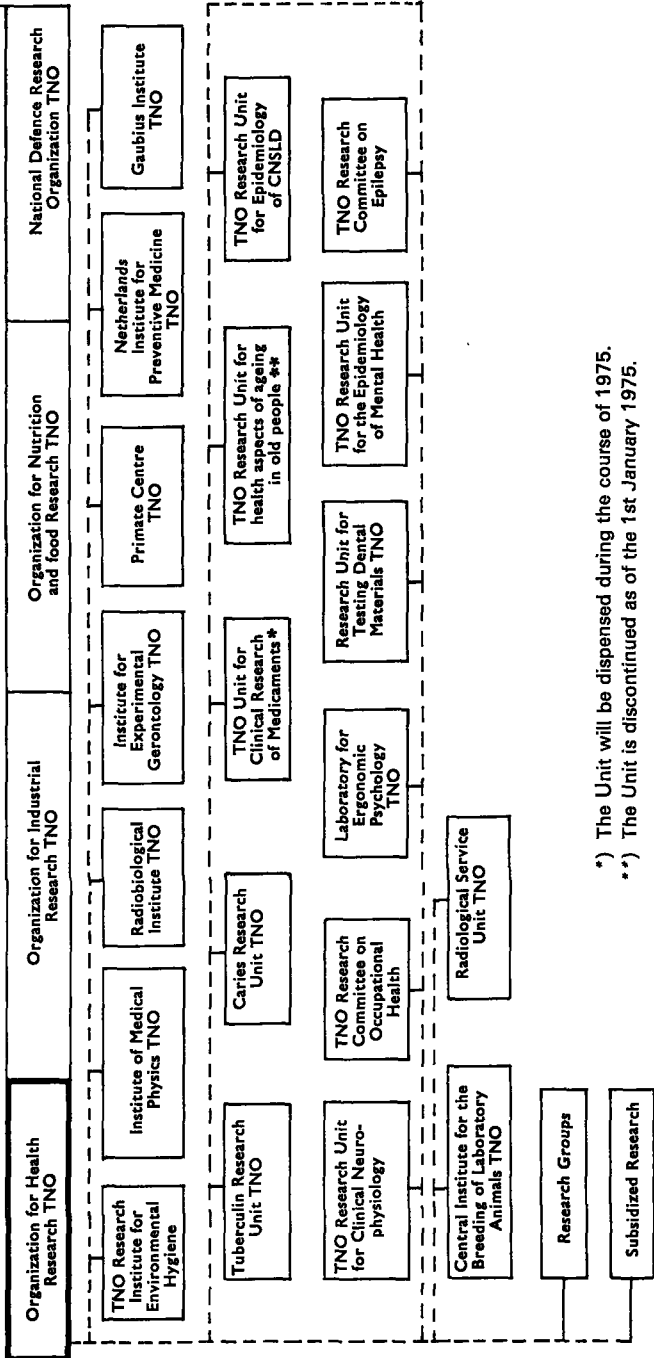
Aan Dr. K.-H. Brandt, Gemeenteziekenhuis te Arnhem, werd in 1974 een subsidie verleend, waardoor de arts G. P. van Berge Henegouwen in de gelegenheid kon worden gesteld zich geheel te wijden aan het in de aanhef vermelde onderzoek, waarvoor voordien de basis al was gelegd. Aan het onderzoek lagen de volgende vraagstelling en doelstelling ten grondslag :

- Is er bij de verschillende cholestatische syndromen een bepaald galzuurpatroon in serum, gal of urine aantoonbaar dat een aanvulling zou kunnen betekenen van de gebruikelijke diagnostische hulpmiddelen?
- Zijn er correlaties aantoonbaar tussen de galzuurpatronen in serum, gal of urine en is de chol/chen-ratio in serum, gal en urine al dan niet dezelfde?
- Bestaat er verband tussen de ziekteduur en de galzuurpatronen in serum en de overige biochemische parameters?
- Zijn met de toegepaste methoden ook monohydroxy-galzuren aantoonbaar?
- Is er verband tussen een bepaald galzuurpatroon en de jeuk?

Verder bleek het van belang de effecten van een aantal behandelingsmethoden, in casu cholestyramine, fenobarbital en galwegdrainage op de galzuurpatronen in serum, de jeuk en de biochemische parameters na te gaan.

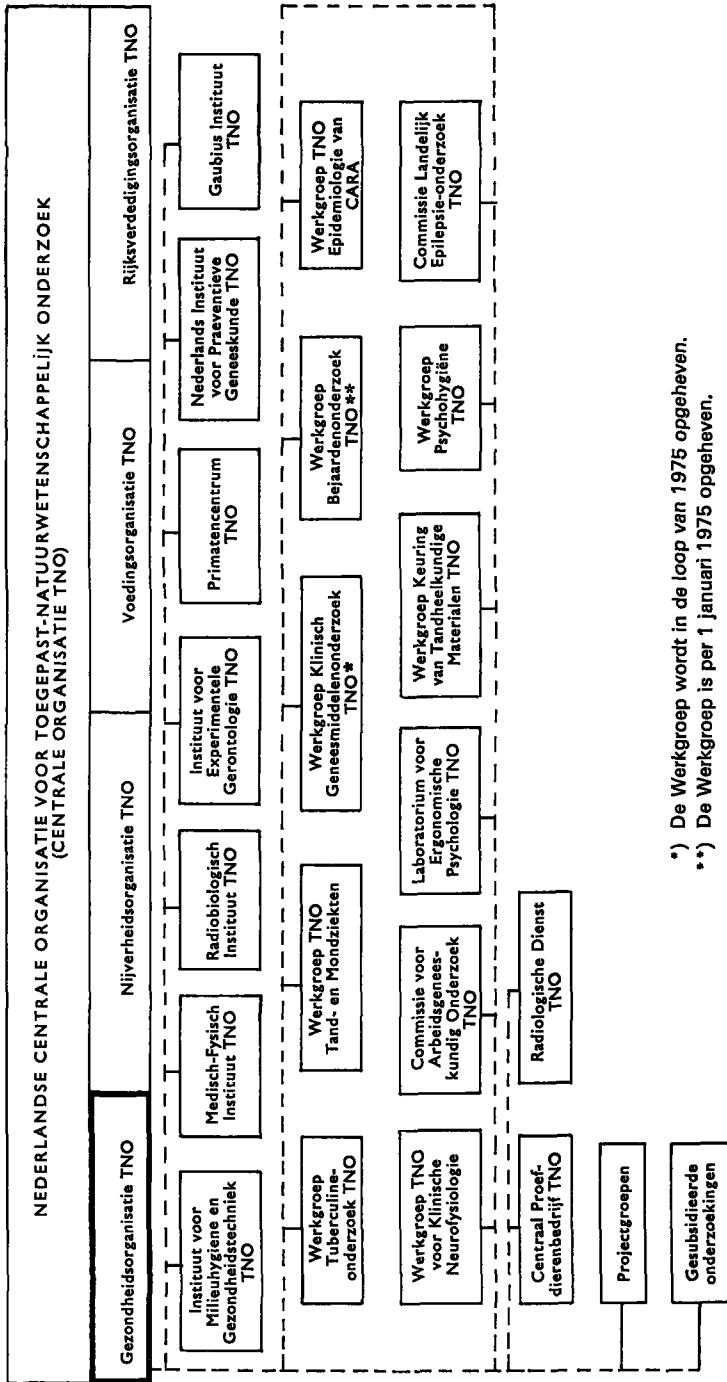
Over het onderzoek is een uitvoerig eindverslag verschenen in de vorm van het op 25 oktober 1974 in de Katholieke Universiteit te Nijmegen door de heer Van Berge Henegouwen verdedigde proefschrift 'Galzuren en cholestase', waarin een duidelijke samenvatting is opgenomen van zowel de verrichte onderzoeken als van de verkregen resultaten.

NETHERLANDS (CENTRAL) ORGANIZATION FOR APPLIED SCIENTIFIC RESEARCH TNO



\*) The Unit will be dispensed during the course of 1975.

\*\*\*) The Unit is discontinued as of the 1st January 1975.



\*) De Werkgroep wordt in de loop van 1975 opgeheven.

\*\*) De Werkgroep is per 1 januari 1975 opgeheven.

**BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR  
VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO**

*Samenstelling per 1 maart 1975*

**GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO**

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

*Aadres:* 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	Dr. H. van Dommelen	Minister van Onderwijs en Wetenschappen
Ir. M. H. Steenberg	Dr. A. Wink	Minister van Sociale Zaken
<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>
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
Prof. Dr. L. Burema	Praeventiefonds	1-1-1981
<i>Vacature</i>	Senaat Vrije Universiteit te Amsterdam	1-1-1981
Prof. Ir. L. Huisman	Senaat Technische Hogeschool te Delft	1-1-1981
<i>Vacature</i>	Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst	1-1-1981
<i>Vacature</i>	Senaat Rijksuniversiteit te Leiden	1-1-1981
<i>Vacature</i>	Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Tandheelkunde	1-1-1981

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

Dr. R. E. Ballieux	24-2-1977
Dr. J. Meijer	24-2-1977
Dr. M. A. Bleiker	10-8-1978
Dr. P. S. Blom	1-8-1979
Prof. Dr. E. M. Cohen	27-9-1979
R. Drion	1-4-1980
Prof. Ir. D. Bosman	2-4-1980
Prof. Dr. C. E. Mulders	2-4-1980
Prof. Dr. H. W. Struben	2-4-1980

*Dagelijks bestuur :*

Prof. Dr. E. M. Cohen, voorzitter  
 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. Dr. H. van Dommelen)  
 Dr. J. Meijer  
 Ir. M. H. Steenberg (plv. Dr. A. Wink)

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

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

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

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

*Samenstelling per 1 maart 1975*

**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  
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. Verkuyl  
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  
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  
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*

....., 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. Schroten  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

## WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

### *Commissie van Toezicht en Advies*

Prof. Dr. B. Houwink, voorzitter  
Prof. J. van Amerongen, ondervoorzitter  
Drs. H. J. Boersma  
Dr. F. H. Cox  
Prof. Dr. C. O. Eggink  
Prof. Dr. C. den Hartog

Prof. Dr. K. G. König  
K. Kranenburg  
H. F. Louwe Kooymans  
Prof. Dr. J. 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. Daniels  
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  
J. Hogenes  
H. Hoolboom  
Dr. J. J. Kolk

Ir. P. B. Meyer  
Ir. M. H. Steenbergen  
Prof. Dr. R. L. Zielhuis  
H. Zuidema  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris  
G. Ragay, adj.-secretaris

## LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

### *Curatorium*

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 LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Dr. K. F. Kerrebijn, voorzitter  
Dr. R. Bambang Oetomo  
Dr. J. H. Bruens  
Dr. J. van Manen

Prof. Dr. E. L. Noach  
Prof. Dr. H. M. van Praag  
Prof. Dr. P. E. Voorhoeve  
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 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

#### BEGELEIDINGSCOMMISSIE ASBESTEXPOSITIE TNO

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

J. Miedema  
Dr. H. T. Planteydt  
Prof. Dr. J. Swierenga  
Dr. A. Wink  
Prof. Dr. R. L. Zielhuis  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### BEGELEIDINGSCOMMISSIE TNO MEDISCHE MYCOLOGIE

....., voorzitter  
Prof. Dr. A. H. Klokke

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

#### CONTACTCOMMISSIE GO-TNO/FUNGO

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

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

#### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

##### *Raad van Toezicht en Advies*

Drs. B. C. Kruyt, wnd. voorzitter  
Prof. Dr. J. Bouw  
Dr. R. van Furth  
Drs. J. Herbschleb  
Prof. Dr. W. K. Hirschfeld

Dr. B. Louwerens  
Prof. Dr. C. van der Meer  
Prof. Dr. J. Oort  
Prof. Dr. P. Verburg  
Mw. M. W. H. Slag, secretaris

#### PERSONEELSRAAD GO

Prof. Dr. E. M. Cohen, voorzitter  
Dr. I. Betel, ondervoorzitter  
Ing. P. Doornbos  
Ing. M. Dubbeld  
Ing. G. M. A. van der Hoeven  
Drs. J. P. Kaper  
Drs. M. M. van der Klaauw

M. F. Klinkvis  
W. G. de Koning  
M. J. van Noord  
Drs. C. H. J. M. Opmeer  
O. J. Roseleur  
Dr. B. Bink, secretaris

## INSTITUTEN, WERKGROEPEN, COMMISSIES EN DIENSTEN, RES-SORTERENDE ONDER DE GEZONDHEIDSORGANISATIE TNO

### Taakomschrijving en adressen

#### INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

- 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 (tot 26 februari 1974).
- Plv. directeur :** Ir. M. L. Kasteleijn.
- Voorlichting :** M. H. de Groot.
- Adres :** Schoemakerstraat 97, Postbus 214, Delft.
- Telefoon :** 015-569330.
- Telex :** 31453 zptno nl.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

- Taak :** Te bevorderen, dat natuurkundige en technische verworvenheden worden aangewend ten behoeve van de geneeskunde. Het Instituut verricht zijn taak door:
- het verrichten van onderzoek bij voorkeur in samenwerking met medische instellingen;
  - het ontwikkelen van meet-, behandelings- en keuringsmethoden;
  - het ontwikkelen, construeren en evalueren van apparaten en instrumenten;
  - het optreden als informatiecentrum.
- Directeur :** Ir. D. H. Bekkering.
- Onderdirecteur :** 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 ouderdomsverschijnselen op wetenschappelijk verantwoorde wijze te benaderen.

*Directeur :* Dr. C. F. Hollander.  
*Plv. directeur :* Dr. D. L. Knook.  
*Adres :* Lange Kleiweg 151, Rijswijk Z.H.  
*Telefoon :* 015-140930.  
*Telex :* 32785 repgonl.  
*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 repgo nl.  
*Telegramadres:* REPGO RIJSWIJK ZH.

#### 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.  
*Onderdirecteur:* Dr. R. van der Vlist.  
*Adres:* Wassenaarseweg 56, Postbus 124, Leiden.  
*Telefoon:* 071-50940/50946.

#### 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 daarmede affiniteit vertonende gebieden, een en ander in relatie tot de volksgezondheid.

*Directeur:* Dr. P. Brakman.  
*Adres:* Herenstraat 5d, Leiden.  
*Telefoon:* 071-31345 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, Catherijnesingel 59, Utrecht.  
**Telefoon:** 030-313347.

#### COMMISSIE VOOR KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO\*

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

**Adres:** Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.  
**Telefoon:** 070-814481.

De *uitvoering* van het onderzoek berust bij de

#### WERKGROEP KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO\*

**Hoofd:** Dr. F. A. Nelemans.  
**Adres:** TNO-complex Zuidpolder, Schoemakerstraat 97, Postbus 201, Delft.  
**Telefoon:** 015-569330.

#### 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.

\* Wordt in de loop van 1975 opgeheven.

\*\* Per 1 januari 1975 opgeheven.

#### 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.

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

- Taak:** Te bevorderen, dat het toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek op de doelmatigste wijze dienstbaar wordt gemaakt aan de epilepsiebestrijding; laatstgenoemd begrip te verstaan in de ruimste zin des woords.

**Adres:** Juliana van Stolberglaan 148, Postbus 297, 's-Gravenhage.  
**Telefoon:** 070-814481.  
**Coördinator:** Dr. H. Meinardi.  
**Adres:** p/a Instituut voor Epilepsiebestrijding 'Meer en Bosch', Achterweg 5, Heemstede.  
**Telefoon:** 023-286750.

#### 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 daarmede 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 TANDHEELKUNDIGE MATERIALEN TNO

**Taak:** Het ontplooiën van activiteiten die leiden tot een effectief en betrouwbaar onderzoek 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 – het eigenlijke onderzoek van tandheelkundige materialen.  
**Hoofd:** Ir. H. P. L. Schoenmakers.  
**Adres:** p/a Tandheelkundig Instituut van de Rijksuniversiteit, Sorbonnelaan 16, Utrecht.  
**Telefoon:** 030-533339.

#### 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 in samenwerking met derden, mits dit onderzoek valt binnen de taakstelling van het Bedrijf.

**Directeur:** Drs. J. C. J. van Vliet.  
**Adres:** Woudenbergseweg 25, Postbus 167, Zeist.  
**Telefoon:** 03439-646.

#### RADIOLOGISCHE DIENST TNO

**Taak:**

- Het verlenen van diensten en geven van voorlichting ter zake van stralingsbescherming.
- Het ter beschikking stellen van middelen voor persoonlijke stralingscontrole; het verrichten van onderzoek en ontwikkeling op het gebied van de personen dosimetrie.
- 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.

**PUBLIKATIES**

**INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO**

- Brasser, L. J. :** Relating air quality data to standards.  
Intern. Symp. on Air Quality, 5-8 juni 1973, Bilthoven.  
Publikatie no. 500.
- Brasser, L. J. :** Questions related to the selection of air pollution measuring systems.  
In : WHO Seminar Design of environmental information systems, chapter 6 (1974) 135-153.  
Publikatie no. 501.
- Crommelin, R. D. :** The dynamics of heat exchangers and coolers for an air-conditioning installation.  
Amer. Soc. of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers **16** (1974) 64-72.  
Publikatie no. 400E.
- Elzenga, C. H. J., P. B. Meyer en J. Stumphius:** Oriënterend onderzoek naar het voorkomen van asbest in het Nederlandse drinkwater.  
*H<sub>2</sub>O* **7** (1974) 406-410.  
Publikatie no. 522.
- Eijk, J. van den :** Geluidhinder in woningen – moet dat nou?  
TNO Project 1 (1973) 394-397.  
*Bouw* **28** (1973) 1513-1514.  
*De MTS-er* **4** (1974) 365-368.  
Publikatie no. 465.
- Eijk, J. van den :** Terug naar de halve seconde.  
Voordr. Nederl. Akoestisch Genootschap, 21 maart 1974, Rotterdam (NAG Publikatie no. 29, p. 16-20).  
Publikatie no. 505.
- Gids, W. F. de :** De plaats van de zuurkast met betrekking tot de ventilatie van de laboratoriumruimte.  
*Chem. Wkbl.* **70** (1974) no. 6, L15-16.  
*De Veiligheid* **50** (1974) 153-156.  
Publikatie no. 480.
- Gomperts, M. C. :** Radiation from rigid baffled, rectangular plates with general boundary conditions.  
*Acustica* **30** (1974) 320-327.  
Publikatie no. 467.
- Gomperts, M. C. :** A new single number rating for sound insulation.  
*Acustica* **31** (1974) 138-142.  
Publikatie no. 487.
- Gunst, E. van :** Energieverbruik van woningen.  
TNO Project 2 (1974) 19-25.  
Publikatie no. 484.

- Gunst, E. van :** Enkele opmerkingen over mechanische ventilatie in woningen.  
*Klimaatbeheersing* **3** (1974) 342-349.  
 Publikatie no. 498.
- Heide, B. A. and A. Pasveer :** Oxidation ditch : Prevention and control of filamentous sludge.  
*H<sub>2</sub>O* **7** (1974) 373-377.  
 Publikatie no. 513.
- Huygen, C. :** Dispersie en reacties van stikstofoxide in de buitenlucht.  
*Ingenieursbl.* **43** (1974) 334-336.  
 Publikatie no. 504.
- Ierland, J. van :** Windows and noise.  
*Proc. CIE Symp. on Windows and their functions in architectural design, Istanbul, Turkey,*  
 22-27 Oct. 1973, p. 0 1-21.  
 Publikatie no. 486.
- Ierland, J. van and E. Jansen :** Limitation of disability glare from windows.  
*Proc. CIE Symp. on Windows and their functions in architectural design, Istanbul, Turkey,*  
 22-27 Oct. 1973, p. D 1-9.  
 Publikatie no. 489.
- Jeltes, R. :** Prompt detection and tracing of oils and other detrimental chemicals in the environment.  
*Water Res.* **8** (1974) 977-987.  
 Publikatie no. 481.
- Jeltes, R. :** Fingerprinting techniques as aids in the analysis of composite chemical pollutants in the environment.  
*J. Chromatographic Science* **12** (1974) 599-605.  
 Publikatie no. 485.
- Jeltes, R. :** Meting van chemische verontreiniging (o.a. olie) in water en bodem.  
 Voordr. Cursus Oriëntatiedagen Milieumeting IWECO-VIA-TNO, april 1974, p. 19-1/19-10.  
 Publikatie no. 490.
- Jeltes, R. en Th. R. Thijsse :** Chemische analyse van plantaardig en dierlijk afvalvet in het milieu.  
*Gemeentewerken* **3** (1974) 120-122.  
 Publikatie no. 457.
- Joosting, P. E. and M. M. Verberk :** Emergency population exposure : A methodological approach (with a report on a human experiment with chlorine).  
 Voordr. Intern. Symp. Recent Advances in the Assessment of the Health Effects of Environmental Pollution, Parijs, 24-28 juni 1974.  
 Publikatie no. 503.
- Kroes, T. J. :** Beheersing van luchtconditie in het Kröller-Müller Museum.  
*Klimaatbeheersing* **3** (1974) 562-565.  
 Publikatie no. 514.
- Meyer, P. B. :** Inleiding tot het Symposium 'Stof- en bacterie-arme ruimten'.  
*In : Syllabus Symp. Stof- en bacterie-arme ruimten, 25 okt. 1973. Uitg. KIVI, Delft (1974).*
- Meyer, P. B. :** Meting van binnenluchtverontreiniging.  
 Voordr. Cursus Oriëntatiedagen Milieumeting IWECO-VIA-TNO, april 1974, p. 20-1/20-13.  
 Publikatie no. 490a.
- Meyer, P. B. :** Aspecten die een rol spelen bij de beoordeling van de kwaliteit van de binnenlucht.  
 Problemen van arbeidsgeneeskunde.  
 Seminarie Katholieke Universiteit Leuven, België, 1973/1974, no. 9, 146-157.  
 Publikatie no. 493.

- Ouden, H. Ph. L. den : Behaaglijkheidsmetingen.  
 Klimaatbeheersing **3** (1974) 221-230.  
 Verwarming en Ventilatie **31** (1974) 365-378.  
 Publikatie no. 482.
- Passchier-Vermeer, W. : Hearing loss due to continuous exposure to steady-state broad-band noise.  
 J. Acoust. Soc. Am. **56** (1974) 1585-1593.  
 Publikatie no. 328.
- Passchier-Vermeer, W. : Noise induced hearing loss from exposure to intermittent and varying noise.  
 Proc. Intern. Congr. on „Noise as a public problem“, Dubrovnik, Yugoslavia, 13-18 May 1973, p. 169-200.  
 Publikatie no. 455.
- Passchier-Vermeer, W. : Relatie gehoorbeschadiging en sociale validiteit.  
 T. soc. Geneesk. **52** (1974) 561-565.  
 Publikatie no. 497.
- Passchier-Vermeer, W. and J. van den Eijk : Reproducibility of sweep-frequency audiometry.  
 Amer. Industrial Hyg. Ass. J. **35** (1974) 366-369.  
 Publikatie no. 417.
- Passchier-Vermeer, W. en H. A. van Leeuwen : Tijdelijke gehoordrempelverschuivingen en bedrijfsaudiometrie.  
 T. soc. Geneesk. **52** (1974) 440-442.  
 Publikatie no. 483.
- Pasveer, A. : De oxydatiesloot : Voorkomen en bestrijding van licht slib.  
 De klaarmeester (1974) 1-11.  
 Publikatie no. 513N.
- Ruiter, M. A. de : Oorzaken van verontreiniging van oppervlaktewater in Nederland.  
 Chem. Wkbl. **70** (1974) 17-18.  
 Publikatie no. 495.
- Soeleman, R. S. : De school met zijn binnenklimaat in beweging. Temperatuur een belangrijk binnenmilieu-aspect in de scholenbouw.  
 Klimaatbeheersing **3** (1974) 116-119.  
 Publikatie no. 496.
- Somers, J. A. : Afvalolie.  
 H<sub>2</sub>O **7** (1974) 587-590.  
 Publikatie no. 521.
- Somers, J. A. : The fate of spilled oil of the soil.  
 Hydrological Sciences Bull. **9** (1974) 501-521.  
 Publikatie no. 523.
- Sweeris, S. en R. Trietsch : Bepaling van het zuurstoftoevoervermogen (OC) in carrousel.  
 H<sub>2</sub>O **7** (1974) 90-94 ; 106-110.  
 Publikatie no. 494.
- Wal, J. F. van der : Vergleich der Feinstaubkonzentration nach verschiedenen Messverfahren.  
 Staub – Reinhaltung der Luft **34** (1974) 128-129.  
 Publikatie no. 466.
- Wal, J. F. van der : Problemen bij het beoordelen van kiemarme ruimten.  
 In : Syllabus Symp. Stof- en bacteriearme ruimten, 25 okt. 1973, Delft. Uitg.: KIVI, Delft 74/003.  
 Publikatie no. 499.

Willigers, L. H. J. : Geluidisolatie tussen eengezinswoningen.  
Voordr. voor het Ned. Akoestisch Genootschap, najaarsverg. 1973, Utrecht (NAG Publikatie no. 28).  
Publikatie no. 492.

#### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT TNO

Ascoop, C. A. : ST-forces during exercise. Quantitative comparison of electro- and vectorcardiograms and findings at coronary arteriography.  
Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen (1974).

Ascoop, C. A., C. A. Distelbrink, P. A. de Lang and J. H. van Bommel : Quantitative comparison of exercise vectorcardiograms and findings at selective coronary arteriography.  
J. Electrocardiol. **7** (1974) 9-16.

Barlow, J. S., A. Kamp, H. Shipton, A. Ripocke and A. Morton : EEG instrumentation standards.  
Electroenceph. clin. Neurophysiol. **37** (1974) 549-553.

Bekkering, D. H. : Developments in methods and instrumentation for clinical and research medicine.  
Med. Progr. Technol. **2** (1974) 133-149.

Bekkering, D. H. : Elektrische veiligheid van patiënten in ziekenhuizen.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 1049-1054.

Bommel, J. H. van : Leren, kennen en herkennen.  
Intermediair **10**, 6 febr. 1974.

Bommel, J. H. van : Automatisering van (meet)processen in de geneeskunde.  
Polytechn. T.-E **6** (1974) 3.

Bommel, J. H. van : Kwantitatieve analyse van medische gegevens.  
Bijlage TNO Project : Symposium Geneeskunde en Technologie (dec. 1973) 15-23.

Bommel, J. H. van : Estimation of biological signal parameters in a dynamic environment.  
Proc. Symp. Signal analysis and pattern recognition in Bio-Medical Engineering, Haifa (June, 1974).

Bommel, J. H. van, J. de Haan and T. Veth : Instrumentation for obstetrics and gynecology.  
In : Medical Engineering in Research, Diagnosis and Treatment, Part III, p. 548-558 (Ed. : Charles Ray). Year Book Medical Publishers, Chicago (1974).

Boter, J. : Kennismaking met het Medisch-Fysisch Instituut.  
Bouw en Techniek voor Instellingen **2** (1974) 37-41.

Boter, J., J. I. Hollander en B. van Eijnsbergen : Een vergelijkend onderzoek van hartbewakings-systemen.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 18-29.

Distelbrink, C. A. : Transformation of ECG-leads towards a VCG system. Waveform analysis.  
In : ST forces during exercise. Proefschrift C. A. Ascoop (1974) 106-112.

Douma, J. H. : Aerosolen, depositie in verband met luchtwegbouw en stromingsverhoudingen.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 362.

Douma, J. H. : De ontwikkeling van een longfunctie-opstelling voor longmechanica en ergometrie in de kliniek.  
Innovatie **4** (1974) no. 14, 1.

Douma, J. H. and B. F. Visser : Standardization of units in lung mechanics. Author's reply.  
Bull. Physio-path. resp. **10** (1974) 218.



- Engelhardt, F. H. L., J. Boter en B. van Eijnsbergen : MFI-test defibrillatoren.  
NZI-publikatie 74.55 (juni 1974).
- Engelhardt, E. H. L., J. Boter, B. van Eijnsbergen en G. Koning : Een vergelijkend onderzoek van defibrillatoren.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 1443-1456.
- Ernst, J. M. P. G., G. van Herpen, C. L. C. van Nieuwenhuizen, F. E. E. Vermeulen, H. A. Huysmans en A. L. E. M. Schaepekens van Riemst: Het dreigende myocardinfarct. Tegenwoordige mogelijkheden van diagnose en chirurgische behandeling.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 153-165.
- Germans, F. H.: Experiences with myoelectric hands in the Netherlands.  
In: The control of upper extremity prostheses and orthoses, p. 63-71. Thomas-Springfield, Ill., U.S.A. (1974).
- Germans, F. H.: Research and development in the Netherlands.  
In: Intern. Conf. on Prosthetics and Orthotics, p. 202-208. S.O.P.-Press, Cairo (1974).
- Germans, F. H., M. W. Koster, H. H. Kwee, N. van der Mey, R. Soerjanto en D. W. Wijkmans: Zitproblemen en de 'vacuüm-vormfixatie'.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 445-451.
- Hoogakker, J. T.: Interim verslag betreffende de ontwikkeling van een geautomatiseerd systeem voor de bepaling van de 'Elastance, Resistance and Inertance' van de longen aan de hand van een mechanisch model.  
Intern Rapport MFI – St. Antonius Ziekenhuis (jan. 1974).
- Hoopen, M. ten : Examples of power spectra of uni-variate point processes.  
Kybernetik **16** (1974) 145-154.
- Kruizinga, E.: Classification of cardiac patients and normals based upon systolic time intervals measured during exercise.  
Proefschrift TH-Eindhoven (1974).
- Lopes da Silva, F. H.: Special Book Review: Normal and abnormal development of brain and behaviour (Eds.: J. J. Stoeling and Van der Werff ten Bosch).  
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. **3** (1974) 105-107.
- Lopes da Silva, F. H., A. Dijk, H. Smits and L. H. Zetterberg : Automatic detection of epileptic spikes from surface and depth recordings in man. Beiträge der Symposium: Die Quantifizierung des Elektro-encephalogramms.  
AEG-Telefunken, Konstanz (1973) 425-436.
- Lopes da Silva, F. H., A. Hoeks, T. H. M. T. van Lierop, C. F. Schrijer and W. Storm van Leeuwen : Confidence limits and coherence functions; their relevance for quantifying thalamo-cortical relationships of alpha rhythms. Beiträge der Symposium: Die Quantifizierung des Elektro-encephalogramms.  
AEG-Telefunken, Konstanz (1973) 437-449.
- Lopes da Silva, F. H., A. Hoeks, H. Smits and L. H. Zetterberg : Model of brain rhythmic activity. The alpha-rhythm of the thalamus.  
Kybernetik **15** (1974) 27-37.
- Looyen, J. C.: Statistische detectie van gebeurtenissen in een fysiologisch signaal; toegepast op het electrocardiogram.  
Afstudeerverslag TH-Eindhoven (dec. 1973).
- May, J. F., J. Nieveen en H. Doorenbos: Hartonderzoek in Vlagtwedde.  
Hart Bull. **5** (1974) 140-144.
- Rotterdam, A. van : Report on WHO fellowship, 74 R NETH 6043.

- Seagrave, R. C., A. Zwart and R. Garcia Martinez: Optimization of combined infusion-inhalation ether anesthesia.  
San Diego Biomedical Symp. (1974).
- Smith, N. T. and K. H. Wesseling: Cardiac output beat-to-beat evaluation of a new apparatus and method.  
IRCS 2 (1974) 1153.
- Soerjanto, R.: Oefeningen tot het gebruik van myo-elektrische prothesen bij kinderen met congenitale onderarmstompen.  
Ned. T. Geneesk. 118 (1974) 1042-1049.
- Somer, J. C.: Electroscan: an electronic sector scanning method for ultrasonic diagnostics.  
In: Cardiovascular applications of ultrasound (Ed.: R. S. Reneman), Ch. 31, p. 397-401.  
N.H. Publ. Cy. (1974).
- Somer, J. C.: Principle and technical development. Electronic sector scanning in cerebral diagnostics.  
Proc. 2nd World Congress Ultrasonics in Medicine, Rotterdam, juni 1973 (Eds.: M. de Vlieger et al.) p. 304-317.
- Somer, J. C.: De electroscan methode en enige klinische toepassingen. Proc. Scientific Meeting on Applications of Ultrasound in Medicine, Rotterdam 1973.  
Publ. Nr. 26 Ned. Akoestisch Genootschap (jan. 1974) 19-24.
- Somer, J. C. and H. A. C. Kamphuisen: Electroscan, principle and clinical application.  
Electroenceph. clin. Neurofysiol. 37 (1974) 438-440.
- Somer, J. C., W. A. Oosterbaan and H. J. Freund: Ultrasonic tomographic imaging of the brain with an electronic sector scanning system.  
Proc. Symp. IEEE Group on Sonics and Ultrasonics, Nov. 1973, Monterey (Cal.), p. 43-48.
- Somer, J. C., M. de Vlieger, A. L. Troostwijk, J. W. Wladimiroff en J. M. Thijssen: Diagnostiek en ultrageluid.  
Stafleu's Wetensch. Uitg. Mij, Leiden (1974).
- Swenne, C. A., J. H. van Bommel and J. C. Looyen: A trainable system for CCU monitoring.  
Proc. 1st World Conf. on Medical Informatics, N.H. Publ. Cy. (1974) 795-799.
- Talmon, J. L. and J. H. van Bommel: Modular software for computer-assisted ECG/VCG interpretation.  
Proc. 1st World Conf. on Medical Informatics, N.H. Publ. Cy. (1974) 653-657.
- Urban, I., F. H. Lopes da Silva, W. Storm van Leeuwen and D. de Wied: A frequency shift in the hippocampal theta activity: an electrical correlate of central action of ACTH analogues in the dog?  
Brain Res. 69 (1974) 361-365.
- Vliegenthart, W. E.: Rekenen en beta-bursts in orbito-frontale cortex.  
Memoranda Neurologica (1973).
- Wesseling, K. H., B. de Wit und J. A. P. Weber: Computer zur Ermittlung des Herzminutenvolumens aus der Pulskontur.  
Med. Technik 70 (1974) 64-68.
- Wijkmans, D. W.: Ontwikkeling van adaptaties voor gehandicapten in Groot-Brittannië, West-Duitsland en Italië. Rapport van een studiereis.  
MFI-rapport nr. 1.1.59/4 (jan. 1974).
- Zwart, A. and A. van Dieren: Localisation of halothane-induced cardiac depression.  
Proc. IV Eur. Congress of Anaesthetics (1974) 111.

- Zwart, A. and R. C. Seagrave; A brain circulation model to describe the non-linear behaviour of different variables during uptake and wash out of inert gases.  
Proc. 15e Fed. Verg., Nijmegen (1974) 27.
- Zwart, A. and R. C. Seagrave: A non-invasive frequency response technique for the determination of lung perfusion.  
Proc. 15e Fed. Verg., Nijmegen (1974) 395.

#### REPGO-INSTITUTEN

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

- Balner, H.: The major histocompatibility complex of rhesus monkeys: relationship between serologically-defined and lymphocyte-defined parameters.  
In: International course on transplantation, Lyon, 1973 (SIMEP-editions), p. 233-247.  
Publikatie no. 945.
- Balner, H.: Memorandum over het Primatencentrum TNO.  
Publikatie P.C. juni 1974.
- Balner, H.: Choice of animal species for modern transplantation research.  
Transpl. Proc. 6 (1974) 4 suppl. I, 19-25.  
Publikatie no. 1024.
- Balner, H., J. D'Amaro and T. P. Visser: Tissue typing of chimpanzees. I. Evidence for two allelic series of leukocyte antigens.  
Transpl. Proc. 6 (1974) 141-149.  
Publikatie no. 956.
- Balner, H., G. H. Fitzgerald and C. Goosen: Primate Center TNO. (Geïllustreerde brochure die de doelstellingen en de activiteiten van het instituut beschrijft.)  
Uitg.: Meinema, Delft (1974).
- Balner, H., B. W. Gabb, J. D'Amaro, W. van Vreeswijk and T. P. Visser: Evidence for two linked loci controlling the serologically defined leukocyte antigens of chimpanzees (ChL-A).  
Tissue Antigens 4 (1974) 313-328.  
Publikatie no. 976.
- Balner, H., W. van Vreeswijk, M. L. de Groot and J. D'Amaro: The major histocompatibility complex of rhesus monkeys. IV. Serological identification of several new antigens of both series of RhL-A.  
Transpl. Proc. 6 (1974) 111-117.  
Publikatie no. 949.
- Barendsen, G. W.: Radiation responses of cells in tumours and cells in culture. Have anomalous differences been demonstrated? (letter to the editor).  
Europ. J. Cancer 9 (1973) 777-778.  
Publikatie no. 880.
- Barendsen, G. W.: Relative biological effectiveness and biological complexity.  
Proc. 4th Symp. on Microdosimetry, Verbania-Pallanza, Italy, 24-28 Sept. 1973 (Eds.: J. Booz et al.) p. 235-258. Commission of the European Communities, Luxembourg (1974).  
Publikatie no. 983.
- Barendsen, G. W.: Characteristics of tumour responses to different radiations and the relative biological effectiveness of fast neutrons. Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy, The Hague, 3-5 Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer 10 (1974) 269-274.  
Publikatie no. 974.

- Barendsen, G. W.: Ioniserende straling, radioactiviteit en toelaatbare doses.  
In: Winkler Prins Jaarboek 1974, p. 171-172. Elsevier, Amsterdam.  
Publikatie no. 1061.
- Barendsen, G. W., D. W. van Bekkum en L. M. van Putten: De risico's van kleine doses straling in verband met de produktie van kernenergie.  
Med. Contact **29** (1974) 461-465.  
TNO Project **2** (1974) 300-304.  
Veiligheid **50** (1974) 435-438.  
Publikatie no. 911.
- Barendsen, G. W. and J. J. Broerse: Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy.  
In: Biological effects of neutron irradiation. Proc. Symp. on biological effects of neutron irradiation, Neuherberg, 22-26 Oct. 1973. Vienna, IAEA (1974) p. 453-460.  
Publikatie no. 899.
- Barendsen, G. W. and J. J. Broerse: Concluding remarks on the application of fast neutrons in radiotherapy. Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy. The Hague, 3-5 Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 391-392.  
Publikatie no. 979.
- Barendsen, G. W., J. J. Broerse and L. M. van Putten: Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy. Introduction to the Proceedings of the 2nd Meeting.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 199-200.  
Publikatie no. 1018.
- Barendsen, G. W., H. Roelse, A. F. Hermens, H. T. Madhuizen, H. A. van Peperzeel and D. H. Rutgers: Clonogenic capacity of proliferating and non-proliferating cells of a transplantable rat rhabdomyosarcoma in relation to its radiosensitivity.  
J. Natl. Cancer Inst. **51** (1973) 1521-1526.  
Publikatie no. 874.
- Bekkum, D. W. van: European Organization for Research on Treatment of Cancer: origin, organization and current activities.  
Natl. Cancer Inst. Monogr. **40** (1974) 83-88.  
Publikatie no. 915.
- Bekkum, D. W. van: The double barrier in bone marrow transplantation.  
Seminars in Hematology **11** (1974) 325-340.  
Publikatie no. 957.
- Bekkum, D. W. van: Strategy of clinical bone marrow transplantation with emphasis on treatment of combined immune deficiency.  
Transpl. Proc. **6** (1974) 373-377.  
Publikatie no. 1029.
- Bekkum, D. W. van: Use of ionizing radiation in transplantation.  
Transpl. Proc. **6** (1974) 4 suppl. I, 59-65.  
Publikatie no. 1030.
- Bekkum, D. W. van and H. Balner: Influence of the thymus and of ALS on radiation leukemogenesis.  
In: Unifying concepts of leukemia. Bibl. Haemat. no. 39, 677-688 (Eds.: R. M. Dutcher and L. Chieco-Bianchi). Karger, Basel (1973).  
Publikatie no. 881.

- Bekkum, D. W. van, J. Roodenburg, P. J. Heidt and D. van der Waaij: Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *J. Natl. Cancer Inst.* **52** (1974) 401-404.  
Publikatie no. 904.
- Bekkum, D. W. van and E. Schotman: Protection from haemopoietic death by shielding versus grafting of bone-marrow. *Int. J. Radiat. Biol.* **25** (1974) 361-372.  
Publikatie no. 914.
- Bentvelzen, P.: Biochemische aspecten van het zoeken naar kankerverwekkende virussen. *Chem. Wkbl.* **70** (1974) 1 maart.  
Publikatie no. 910.
- Bentvelzen, P.: Host-virus interactions in murine mammary carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* **355** (1974) 236-259.  
Publikatie no. 1023.
- Bentvelzen, P.: Comparative biology of murine and avian tumor viruses. In: *Viruses, evolution and cancer; basic considerations* (Eds.: E. Kurstak and K. Maramorosch) p. 279-367. Academic Press, New York, (1974).  
Publikatie no. 1031.
- Bentvelzen, P. and J. Brinkhof: Leukaemogenic effect of repeated inoculations with small doses of Tennant virus in BALB/c mice. *Nature* **251** (1974) 155-156.  
Publikatie no. 987.
- Berg, K. J. van den: The role of amino acids in the mitogenic activation of lymphocytes. Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden (1974).  
Publikatie no. 1019.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Correlation of early changes in amino acid transport and DNA synthesis in stimulated lymphocytes. *Cell. Immunol.* **10** (1974) 319-323.  
Publikatie no. 900.
- Berg, K. J. van den and I. Betel: Regulation of amino acid uptake in lymphocytes stimulated by mitogens. I. Increase in AIB transport dependent of cell metabolism. *Exptl. Cell. Res.* **84** (1974) 412-418.  
Publikatie no. 905.
- Bergquist, N. R. and W. Hijmans: Techniques for immunofluorescence and enzyme labelling. Workshop Report. In: *Progress in Immunology II*, vol. 1. Immunochemical aspects. Proc. 2nd Intern. Congr. Immunology, Brighton, 21-27 July 1974 (Eds.: L. Brent and J. Holborow) p. 260-262. N.H. Publ. Cy., Amsterdam/American Elsevier Publ. Co., New York (1974).  
Publikatie no. 1009.
- Betel, I., K. J. van den Berg, J. Martijnse and M. D. van den Berg: Modification of the mitogenic response of thymus and spleen lymphocytes by adherent cells and mercaptoethanol. In: *Lymphocyte recognition and effector mechanism. Proc. Eighth Leucocyte Culture Conf.* (Eds.: K. Lindahl-Kiessling and D. Osoba), p. 639-644. Acad. Press, New York (1974).  
Publikatie no. 1045.
- Betel, I., J. Martijnse and K. J. van den Berg: Absence of an early increase of phospholipid-phosphate turnover in mitogen-stimulated B lymphocytes. *Cell. Immunol.* **14** (1974) 429-434.  
Publikatie no. 1044.

- Bezooijen, C. F. A. van and D. L. Knook: Age-related phenomena in liver cells isolated from young and old rats: specific liver functions of parenchymal cells. Proc. 4th Europ. Symp. on Basic Research in Gerontology, Varberg, Sweden, 9-13 Sept. 1973. Scand. J. Clin. Lab. Invest., suppl. 141 (1974) 30. Publikatie no. 1010.
- Bezooijen, C. F. A. van, F. R. de Leeuw-Israel and C. F. Hollander: Long-term functional aspects of syngeneic, orthotopic rat kidney grafts of different ages. J. Gerontology **29** (1974) 11-19. Publikatie no. 898.
- Bezooijen, C. F. A. van, M. J. van Noord and D. L. Knook: Hepatic functions studied with isolated parenchymal cells from young and old rat livers. Digestion **18** (1973) 463-464. Publikation no. 853.
- Bezooijen, C. F. A. van, M. J. van Noord and D. L. Knook: The viability of parenchymal liver cells isolated from young and old rats. Mechanisms of Ageing and Development **3** (1974) 107-119. Publikatie no. 986.
- Blankwater, M.-J. and P. H. C. Lina: The effect of irradiated thymus grafts from normal littermates, NZB and BALB/c mice on the immune response of nude mice. Proc. 1st Intern. Workshop on Nude Mice, Arhus, Denmark, 10-12 Oct. 1973 (Eds.: J. Rygaard and C. O. Povlsen) p. 167-173. Gustav Fischer, Stuttgart (1974). Publikatie no. 989.
- Boorman, G. A., J. N. M. Heersche and C. F. Hollander: Transplantable calcitonin-secreting medullary carcinomas of the thyroid in the WAG/Rij rat. J. Natl. Cancer Inst. **53** (1974) 1011-1015. Publikatie no. 1011.
- Boorman, G. A. and C. F. Hollander: High incidence of spontaneous urinary bladder and ureter tumors in the Brown Norway rat. Brief communication. J. Natl. Cancer Inst. **52** (1974) 1005-1008. Publikatie no. 917.
- Boorman, G. A. and C. F. Hollander: Spontaneous tumors of the urinary bladder and ureter in the BN/BiRij rat. Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 1421-1422. Publikatie no. 1012.
- Boorman, G. A., P. H. C. Lina, C. Zurcher and H. T. M. Nieuwerkerk: Hexamita and giardia as a cause of mortality in congenitally thymus-less (nude) mice. Clin. exp. Immunol. **15** (1973) 623-627. Publikatie no. 871.
- Boorman, G. A., T. M. Speltie and G. H. Fitzgerald: Urinary chorionic gonadotrophin excretion during pregnancy in the chimpanzee. J. med. Prim. **3** (1974) 269-275. Publikatie no. 993.
- Broers-Challiss, J. E., A. C. Engels, C. J. Bouts and J. J. Broerse: Depth-dose measurements of D-T neutrons in tissue-equivalent phantoms. In: Neutron monitoring for radiation protection purposes. Vol. 1 (1973) 201-210. Vienna Intern. Atomic Energy Agency. Publikatie no. 875.
- Broerse, J. J.: Practical aspects of neutron dosimetry in biology and medicine. J. Belge de Radiologie **56** (1973) 431-434. Publikatie no. 873.

- Broerse, J. J. : Review of RBE values of 15 MeV neutrons for effects on normal tissues. Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy, The Hague, 3-5 Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 225-230.  
Publikatie no. 961.
- Broerse, J. J. and J. E. Broers-Challiss: A D-T neutron source employed for radiotherapeutic applications.  
Proc. Workshop on practical clinical criteria for a fast neutron generator, Boston, Massachusetts, 28-29 May 1973. Tufts-New England Medical Center, Boston (1973) 53-66.  
Publikatie no. 865.
- Broerse, J. J. and J. E. Broers-Challiss: Dosimetry of D-T neutrons for radiotherapeutic applications at Rijswijk. Discussion on dosimetry and collimation of fast-neutron beams. Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy. Sessions I and II. The Hague, 3-5 Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 316-317.  
Publikatie no. 1020.
- Broerse, J. J., A. C. Engels and C. J. Bouts: A D-T neutron source with rotating target for radiotherapeutic applications. Discussion on characteristics of installations for radiotherapy with fast neutrons and other types of high-LET radiation.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 255-256.  
Publikatie no. 960.
- Broerse, J. J. and P. M. van Oosterom: Response of mouse leukaemic cells after irradiation with X-rays and fast neutrons.  
In: Biological effects of neutron irradiation. Proc. Symp. on Biological effects of neutron irradiation. Neuberberg, 22-26 Oct. 1973, p. 275-282. IAEA, Vienna (1974).  
Publikatie no. 954.
- Broerse, J. J. and K. J. Puite: The usefulness of intercomparison studies for the improvement of X-ray dosimetry.  
Phys. Med. Biol. **19** (1974) 732-734.  
Publikatie no. 994.
- Brommer, E. J. P. and P. Bentvelzen: Interactions between differentiation and leukaemogenesis in rauscher murine leukaemia.  
In: Unifying concepts of leukemia. Bibl. Haemat. no. 39, p. 929-934. Eds.: R. M. Dutcher and L. Chieco-Bianchi, Karger, Basel (1973).  
Publikatie no. 885.
- Burger, G. and J. J. Broerse: Neutron sources available for radiobiological research.  
In: Biological effects of neutron irradiation. Proc. Symp. on Biological effects of neutron irradiation, Neuberberg, 22-26 Oct. 1973, p. 3-19. IAEA, Vienna (1974).  
Publikatie no. 1021.
- Cejka, J., R. O. Bollinger, H. R. E. Schuit, J. M. Lusher, C.-H. Chang and W. W. Zuelzer: Macroglobulinemia in a child with acute leukemia.  
Blood **43** (1974) 191-199.  
Publikatie no. 903.
- Daams, J. H., P. Hageman, J. Calafat and P. Bentvelzen: Antigenic structure of murine mammary tumour viruses.  
Europ. J. Cancer **9** (1973) 567-572.  
Publikatie no. 857.
- Dalen, J. P. R. van and J. J. Haaijman: Determination of the molar absorbance coefficient of bound tetramethyl rhodamine isothiocyanate relative to fluorescein isothiocyanate. Short communication.  
J. Immunol. Methods **5** (1974) 103-106.  
Publikatie no. 746.

- Dicke, K. A.: Indicaties voor beenmergtransplantaties. (Brieven aan de redactie.)  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 970-971.  
Publikatie no. 959.
- Dicke, K. A. and U. W. Schaefer: Preservation of haemopoietic stem cells in primates.  
In: *La cryopreservation des cellules normales et néoplasiques. Compte-rendu de la Conférence Internationale à Villejuif, 30 Juin 1973* (Eds.: R. S. Weiner, R. K. Oldham and L. Schwarzenberg) p. 81-97. Editions INSERM, Paris (1973).  
Publikatie no. 1064.
- Dicke, K. A., U. W. Schaefer and D. W. van Bekkum: Allogeneic bone marrow transplantation in man.  
In: *Strahlen Blutgerinnung und Hämostase. XVI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, 1-2 Juni 1973.* (Eds.: R. Marx und H. A. Thies) p. 159-167. Schattauer, Stuttgart (1974).  
Publikatie no. 970.
- Dorf, M. E., H. Balner, M. L. de Groot and B. Benacerraf: Histocompatibility-linked immune-response genes in the rhesus monkey.  
Transpl. Proc. **6** (1974) 119-123.  
Publikatie no. 967.
- Elkerbout, E. A. S. and W. Hijmans: The long-term antibody response of New Zealand black mice to sheep red blood cells.  
Immunology **26** (1974) 893-900.  
Publikatie no. 941.
- Elkerbout, E. A. S. and W. Hijmans: Relative avidity of antibodies towards sheep red blood cells in New Zealand black mice.  
Immunology **26** (1974) 901-907.  
Publikatie no. 947.
- Engelse, L. den, C. F. Hollander and W. Misdorp: A sex-dependent difference in the type of tumours induced by dimethylnitrosamine in the livers of C3Hf mice. Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical therapy, The Hague, 3-5 Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 129-135.  
Publikatie no. 939.
- Engh, G. J. van den: Quantitative in vitro studies on stimulation of murine haemopoietic cells by colony stimulating factor.  
Cell Tissue Kinet. **7** (1974) 537-548.  
Publikatie no. 1043.
- Engh, G. J. van den and E. S. Golub: Antigenic differences between hemopoietic stem cells and myeloid progenitors.  
J. Exp. Med. **139** (1974) 1621-1627.  
Publikatie no. 958.
- Evenaar, A. H., E. H. R. Wins and L. M. van Putten: Cell killing effectiveness of an alkylating steroid (Leo 1031). Letter to the editor.  
Europ. J. Cancer **9** (1973) 773-774.  
Publikatie no. 877.
- Gerritsen, W. B. en L. M. van Putten: Ioniserende stralen.  
In: *Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde* (Eds.: G. C. E. Burger, W. B. Gerritsen, J. de Groot, J. P. Kuiper en R. L. Zielhuis), p. 408-417. H. E. Stenfert Kroese, Leiden (1974).  
Publikatie no. 944.
- Goosen, C.: Immediate effects of allogrooming in adult stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*).  
Behaviour **48** (1974) 75-88.  
Publikatie no. 897.



- Goosen, C. : Biologie van het gedrag.  
 Natuur en Techniek **42** (1974) 3-13.  
 Publikatie no. 902.
- Goosen, C. : Some causal factors in autogrooming behaviour of adult stump-tailed macaques (*Macaca arctoides*).  
 Behaviour **49** (1974) 111-129.  
 Publikatie no. 906.
- Goosen, C. : Fundamenteel ethologisch onderzoek van apen als biomedisch project.  
 Geneesk. Gids **5** (1974) 41-43.  
 Publikatie no. 908.
- Goosen, C. : Ter bevordering van een juist begrip; grondslagen van gedragsonderzoek ten behoeve van de geneeskunde (I).  
 TNO Project **2** (1974) 308-309.  
 Publikatie no. 990.
- Goosen, C. : Grondslagen van gedragsonderzoek ten behoeve van de geneeskunde (II).  
 TNO Project **2** (1974) 497-500.  
 Publikatie no. 1022.
- Grosse-Wilde, H., H. M. Vriesendorp, R. Wank, W. Mempel, et al: Identification of four MLC specificities in the dog.  
 Tissue Antigens **4** (1974) 229-237.  
 Publikatie no. 1042.
- Haak, H. L., J. C. H. de Man, W. Hijmans, W. Knapp and B. Speck: Further evidence for the lymphatic nature of leukaemic reticuloendotheliosis (Hairy-cell leukaemia).  
 Brit. J. Haematol. **27** (1974) 31-38.  
 Publikatie no. 973.
- Haaijman, J. J. and J. P. R. van Dalen: Quantification in immunofluorescence microscopy. A new standard for fluorescein and rhodamine emission measurement.  
 J. Immunol. Methods **5** (1974) 359-374.  
 Publikatie no. 984.
- Hayes, N. R., D. van der Waaij and B. J. Cohen: Elimination of bacteria from dogs with antibiotics.  
 J. Hyg. **73** (1974) 205-212.  
 Publikatie no. 1036.
- Heerde, P. van, W. Hijmans, Sj. Sc. Wagenaar, H. R. E. Schuit en G. M. Bleeker: Twee gevallen van lymforeticulaire orbitatumoren.  
 Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 488.  
 Publikatie no. 971.
- Hogeweg, B.: Gas gain characteristics of a tissue-equivalent proportional counter, and their implications for measurements of event size distributions in small volumes.  
 Proc. 4th Symp. on Microdosimetry, Verbania-Pallanza, Italy, 24-28 Sept. 1973 (Eds.: J. Booz et al.) p. 843-854. Commission of the European Communities, Luxembourg, 1974.  
 Publikatie no. 982.
- Hollander, C. F.: Experimental gerontological research in the Netherlands.  
 Proc. Aust. Assoc. Geront. **2** (1973) 5-8.  
 Publikatie no. 977.
- Hollander, C. F., G. W. Barendsen and C. F. A. van Bezooijen: Syngeneic organ transplantation in rodents.  
 Proc. Aust. Assoc. Geront. **2** (1973) 9-10.  
 Publikatie no. 978.

- Hollander, C. F., G. A. Boorman en C. Zurcher: Voorstel standaard-sectieprotocol voor beenmerg-transplantatiepatiënten.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 1421.  
Publikatie no. 1013.
- Hijmans, W.: Immunologie, praktijk en wetenschap.  
Intermediair **10** (1974) no. 14, 41-43 en no. 15, 43-45.  
Publikatie no. 907.
- Hijmans, W.: Immunocytes in health and disease.  
Boll. 1st Sieroter. Milanese. Special issue **53** (1974) 174-175.  
Publikatie no. 934.
- Hijmans, W.: Immunofluorescentiemethoden.  
In: Methoden van medisch-biologisch onderzoek (Eds.: M. van der Ploeg en W. Th. Daems)  
p. 162. Universitaire Pers, Leiden (1974).  
Publikatie no. 1014.
- Hijmans, W., H. R. E. Schuit, J. Rádl and J. M. J. J. Vossen: Alpha-chain determinants on the membrane of immunoglobulin synthesizing cells.  
In: The immunoglobulin A system (Eds.: J. Mestecky and A. R. Lawton). III. Advances in Experimental Medicine and Biology **45** (1974) 381-388. Plenum Publ. Corp., New York.  
Publikatie no. 969.
- Kal, H. B.: Proliferation behaviour of P and Q cells in a rat rhabdomyosarcoma after irradiation as determined by DNA measurements.  
Europ. J. Cancer **9** (1973) 753-756.  
Publikatie no. 879.
- Kal, H. B.: Responses of a rat rhabdomyosarcoma and rat skin to irradiation with gamma rays and 15 MeV at low dose rates.  
Proefschrift Universiteit van Amsterdam (1974).  
Publikatie no. 901.
- Kal, H. B., G. W. Barendsen and J. J. Broerse: RBE values of 15 MeV neutrons applied at low dose rates. Proc. 2nd Meeting on fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy, The Hague, 3-5-Oct. 1973.  
Europ. J. Cancer **10** (1974) 293-296.  
Publikatie no. 972.
- Kal, H. B. and H. A. Sissingh: Effectiveness of continuous low dose-rate gamma-irradiation on rat skin.  
Brit. J. Radiol. **47** (1974) 673-678.  
Publikatie no. 988.
- Kithier, K., M. Al-Sarraf, J. Belamaric, J. Rádl, Z. Valenta, V. Zizkovsky and J. Masopust: Alpha-fetoprotein in bovine hepatocellular carcinoma.  
J. Comp. Path. **84** (1974) 133-141.  
Publikatie no. 936.
- Klein, J. C.: Evidence against a direct carcinogenic effect of X-rays in vitro.  
J. Natl. Cancer Inst. **52** (1974) 1111-1116.  
Publikatie no. 916.
- Knapp, W., H. R. E. Schuit, R. L. H. Bolhuis and W. Hijmans: Surface immunoglobulins in chronic lymphatic leukaemia, macroglobulinaemia and myelomatosis.  
Clin. exp. Immunol. **16** (1974) 541-552.  
Publikatie no. 942.

- Knook, D. L. : Uitstel van het einde.  
 Intermediar (1974) no. 32, 1-5.  
 Publikatie no. 997.
- Knook, D. L. : Oud worden en jong blijven (Is het verouderingsproces te stoppen?).  
 DJO, Maandbl. Stichting De Jonge Onderzoekers 8 (1974) 209-210.  
 Publikatie no. 998.
- Knook, D. L. : Distribution of lysosomal enzyme activities between parenchymal and nonparenchymal cells from rat liver.  
 Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 355 (1974) 1217.  
 Publikatie no. 1000.
- Knook, D. L. : Feiten, theorieën, verwachtingen.  
 In: Oud worden, oud zijn. Cahier van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij, p. 9-15. Van Loghem Slaterus, Deventer (1974).  
 Publikatie no. 1001.
- Knook, D. L. and C. F. A. van Bezooijen : Age-related phenomena in liver cells isolated from young and old rats. Respiratory capacity and lysosomal activities. Proc. 4th Europ. Symp. on Basic Research in Gerontology, Varberg, Sweden, 9-13 Sept. 1973.  
 Scand. J. Clin. Lab. Invest. suppl. 141 (1974) 30-31.  
 Publikatie no. 1015.
- Knook, D. L., H. F. Kaufman and J. van 't Riet : Different effects of 2-n-heptyl-4-hydroxyquinoline-N-oxide on oxygen and nitrate respiration in Klebsiella aerogenes.  
 Arch. Biochem. Biophys. 165 (1974) 449-455.  
 Publikatie no. 1039.
- Kogel, A. J. van der and G. W. Barendsen : Late effects of spinal cord irradiation with 300 kV X-rays and 15 MeV neutrons.  
 Brit. J. Radiol. 47 (1974) 393-398.  
 Publikatie no. 955.
- Kogel, A. J. van der and G. W. Barendsen : Long-term effects after X-ray exposure of the spinal cord. Proc. XIIIth Intern. Congress of Radiology, Madrid, 1973 (Eds.: J. Gówez López and J. Boumati) Vol. I, p. 637-639. Excerpta Medica, Amsterdam (1974).  
 Publikatie no. 1037.
- Kruisbeek, A. M., J. Rádl and A. C. W. Swart: Allotypic markers of rhesus monkey immunoglobulin G.  
 Europ. J. Immunol. 4 (1974) 448-450.  
 Publikatie no. 975.
- Leeuwen, A. van, H. R. E. Schuit and J. J. van Rood: Typing for MLC(LD) : II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies.  
 Transpl. Proc. 5 (1973) 1539-1542.  
 Publikatie no. 935.
- Lelieveld, P., L. K. J. Kram-Idsenga und L. M. van Putten: Antitumorwirkung und Zellzyklus-abhängigkeit der Aktivität alkylierender Substanzen.  
 In: Aktuelle Probleme der Therapie maligner Tumoren (Ed.: G. W. Wüst) p. 208-215. Georg Thieme, Stuttgart (1973).  
 Publikatie no. 860.
- Lelieveld, P., L. K. J. Kram-Idsenga and L. M. van Putten : The effects of cyclophosphamide, cyclophosphamide derivates and metabolites on the survival of normal and malignant cells.  
 Abstr. 8th Intern. Congr. Chemotherapy, Athens, 8-14 Sept. 1973, Vol. B (1973) B. 138.  
 Publikatie no. 867.

- Members of the Copenhagen study group of immunodeficiencies (Participant Radiobiological Institute: K. A. Dicke): Circumvention of early graft-versus-host disease in Hemiallogeneic bone marrow transplantation in a case of severe combined immunodeficiency. *Scand. J. Immunol.* **2** (1973) 551-561.  
Publikatie no. 878.
- Morasca, L., G. Balconi, E. Erba, P. Lelieveld and L. M. van Putten: Cytotoxic effect 'in vitro' and tumour volume reduction 'in vivo' induced by chemotherapeutic agents. *Proc. 2nd Meeting on Fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy, The Hague, 3-5 Oct. 1973.*  
*Europ. J. Cancer* **10** (1974) 667-671.  
Publikatie no. 1008.
- Nakeff, A., M. J. van Noord and N. Blansjaar: Electron microscopy of megakaryocytes in thin-layer agar cultures of mouse bone marrow.  
*J. Ultrastructure Res.* **49** (1974) 1-10.  
Publikatie no. 1016.
- Nelson, J. M.: Cellular radiosensitivity of a cultured mouse osteosarcoma subline derived from a transplantable tumor, to different ionizing radiations.  
*Radiat. Res.* **58** (1974) 209-218.  
Publikatie no. 940.
- Nieuwerkerk, H. T. M., B. Löwenberg and D. W. van Bekkum: In vivo and in vitro studies on immunological reconstitution of nude mice.  
*Proc. 1st Intern. Workshop on Nude Mice. Aarhus, Denmark, 10-12 Oct. 1973* (Eds.: J. Rygaard and C. O. Povlsen) p. 175-181. Gustav Fischer, Stuttgart (1974).  
Publikatie no. 995.
- Peperzeel, H. A. van, K. Breur, J. J. Broerse and G. W. Barendsen: RBE values of 15 MeV neutrons for responses of pulmonary metastases in patients.  
*Europ. J. Cancer* **10** (1974) 349-355.  
Publikatie no. 980.
- Putten, L. M. van: Recrutement, une arme à double tranchant dans la chimiothérapie du cancer.  
*Bull. du Cancer* **60** (1973) 131-142.  
Publikatie no. 872.
- Putten, L. M. van:  $G_0$ , a useful term?  
*Biomedicine* **20** (1974) 5-8.  
Publikatie no. 895.
- Putten, L. M. van (editor): Tumour cell kinetics and chemotherapy. *Workshop on clinical usefulness of cell kinetic information for tumour chemotherapy, held at the Radiobiological Institute TNO, Rijswijk (ZH), 14-15 Oct. 1974.*  
Publikatie no. 1027.
- Putten, L. M. van: Hematological toxicity: biological basis.  
In: *Recent results in cancer research* **49** (1974) p. 15-19 (Eds.: G. Mathé and R. K. Oldham). Springer, Berlin (1974).  
Publikatie no. 991.
- Putten, L. M. van: Are cell kinetic data relevant for the design of tumour chemotherapy schedules?  
*Cell Tissue Kinet.* **7** (1974) 493-504.  
Publikatie no. 1026.
- Putten, L. M. van en L. K. J. Kram-Idsenga: Een model voor lymfkliermetastasering.  
In: *21e Jaarboek van Kankeronderzoek en Kankerbestrijding in Nederland 1971-1972*, p. 43-44. J. H. Bussy, Amsterdam (1973).  
Publikatie no. 884.

- Putten, L. M. van, P. Lelieveld und L. K. J. Kram-Idsenga : Anhängigkeit der Wirksamkeit phasen-spezifischer Zytostatika vom Zellzyklus; Interpretation von Dosis-Wirkungs-Kurven.  
In : Aktuelle Probleme der Therapie maligner Tumoren (Ed.: G. W. Wüst) p. 197-208. Georg Thieme, Stuttgart (1973).  
Publikatie no. 859.
- Putten, L. M. van, P. Lelieveld and L. K. J. Kram-Idsenga : The killing of out-of-cycle tumour cells by chemotherapy.  
Abstr. 8th Intern. Congr. Chemotherapy, Athens, 8-14 Sept. 1973, Vol. B. (1973) B. 125.  
Publikatie no. 866.
- Rádl, J. and W. H. Adler: Immunology of ageing. Workshop report.  
In : Progress in Immunology II, Vol. 2. Biological aspects I. Proc. 2nd Intern. Congr. of Immunology, Brighton, 21-27 July 1974 (Eds.: L. Brent and J. Holborow) p. 412-414. N.H. Publ. Cy., Amsterdam/American Elsevier Publ. Cy., New York (1974).  
Publikatie no. 1017.
- Rádl, J., P. van den Berg, M. Voormolen, W. D. H. Hendriks and U. W. Schaefer: Homogeneous immunoglobulins in sera of rhesus monkeys after lethal irradiation and bone marrow transplantation.  
Clin. exp. Immunol. **16** (1974) 259-266.  
Publikatie no. 938.
- Rádl, J. and C. F. Hollander: Homogeneous immunoglobulins in sera of mice during aging.  
J. Immunol. **112** (1974) 2271-2273.  
Publikatie no. 948.
- Rádl, J., H. R. E. Schuit, J. Mestecky and W. Hijmans: The origin of monomeric and polymeric forms of IgA in man.  
In : The immunoglobulin A system (Eds.: J. Mestecky and A. R. Lawton) p. 57-65. Plenum Publ. Corp., New York (1974).  
Publikatie no. 968.
- Reinhold, H. S.: The influence of radiation on blood vessels and circulation. I. Introduction.  
Current Topics in Radiat. Res. Quart. **10** (1974) 3-8.  
Publikatie no. 950.
- Reinhold, H. S.: The influence of radiation on blood vessels and circulation. II. Cell viability of the vessel wall.  
Current Topics in Radiat. Res. Quart. **10** (1974) 9-28.  
Publikatie no. 951.
- Reinhold, H. S.: The influence of radiation on blood vessels and circulation. IV. Structural changes in blood vessels.  
Current Topics in Radiat. Res. Quart. **10** (1974) 58-74.  
Publikatie no. 952.
- Reinhold, H. S., A. Keyeux, A. Dunjic, D. Jovanovic and J. R. Maisin : The influence of radiation on blood vessels and circulation. XII. Discussion and conclusions.  
Current Topics in Radiat. Res. Quart. **10** (1974) 185-198.  
Publikatie no. 953.
- Schaefer, U. W. und K. A. Dicke : Konservierung von Knochenmark.  
In : Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Bd. 78, p. 1601-1603. J. F. Bergmann, München (1972).  
Publikatie no. 1028.
- Schaefer, U. W. und K. A. Dicke : Preservation of haemopoietic stem cells; transplantation potential and CFU-C activity of frozen marrow tested in mice, monkeys and man.  
In : La cryopreservation des cellules normales et néoplasiques. Compte-rendu de la Conférence Internationale à Villejuif, 30 June 1973 (Eds.: R. S. Weiner, R. K. Oldham and L. Schwarzenberg), p. 63-69. Editions INSERM, Paris (1973).  
Publikatie no. 1065.

- Sindram, P. J. : Is local chemotherapy less toxic than systemic?  
In: Recent results in cancer research (Eds. : G. Mathé and R. K. Oldham) Vol. 49, p. 101-102.  
Springer, Berlin (1974).  
Publikatie no. 1025.
- Sindram, P. J., G. B. Snow and L. M. van Putten : Intra-arterial infusion with methotrexate in the rat.  
Br. J. Cancer **30** (1974) 349-354.  
Publikatie no. 992.
- Sumerska, T., I. Betel, H. Balner and H. S. Warren : Prolongation of skin allograft survival with antilymphocyte serum and soluble histocompatibility antigens.  
Transplantation **17** (1974) 1-7.  
Publikatie no. 896.
- Swart, A. C. W., B. H. M. Kop-Klaassen and H. C. Hemker : Differential interaction of clotting factors II, VII, IX and X with Sephadex and dextran blue.  
Haemostasis **1** (1972/73) 237-252.  
Publikatie no. 937.
- Tweel, J. G. van den, H. M. Vriesendorp, A. Termijtelen, D. L. Westbroek, M. L. Bach and J. J. van Rood : Genetic aspects of canine mixed leukocyte cultures.  
J. Exp. Med. **140** (1974) 825-836.  
Publikatie no. 1040.
- Vriesendorp, H. M., B. Duyzer-den Hartog, B. M. J. Smid-Mercx and D. L. Westbroek : Immunogenetic markers in canine paternity cases.  
J. Small Anim. Pract. **15** (1974) 693-699.  
Publikatie no. 1041.
- Waaïj, D. van der and J. M. Berghuis-de Vries : Selective elimination of enterobacteriaceae species from the digestive tract in mice and monkeys.  
J. Hyg. **72** (1974) 205-211.  
Publikatie no. 913.
- Waaïj, D. van der and J. M. Berghuis : Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice.  
J. Hyg. **72** (1974) 379-387.  
Publikatie no. 943.
- Waaïj, D. van der, J. M. Berghuis-de Vries and C. Korthals Altes : Oral dose and faecal concentration of antibiotics during antibiotic decontamination in mice and in a patient.  
J. Hyg. **73** (1974) 197-203.  
Publikatie no. 985.
- Waaïj, D. van der, B. J. Cohen and M. R. Anver : Mitigation of experimental inflammatory bowel disease in guinea pigs by selective elimination of the aerobic gram-negative intestinal microflora.  
Gastroenterol. **67** (1974) 460-472.  
Publikatie no. 1034.
- Waaïj, D. van der, B. J. Cohen and G. W. Nace : Colonization patterns of aerobic gram-negative bacteria in the cloaca of *Rana pipiens*.  
Lab. Animal Science **24** (1974) 307-317.  
Publikatie no. 1035.
- Waaïj, D. van der, P. J. Heidt and W. D. H. Hendriks : Bacteriological evaluation of a laminar cross-flow tunnel for surgery under operational conditions.  
J. Hyg. **72** (1974) 145-153.  
Publikatie no. 912.

- Waaïj, D. van der, J. E. C. Lekkerkerk-van der Wees and P. J. Heidt: Clearance of antibiotics from the intestines after termination of antibiotic decontamination.  
 J. Hyg. **73** (1974) 409-414.  
 Publikatie no. 1062.
- Waaïj, D. van der, J. M. Vossen and C. Korthals Altes: Patient isolators designed in the Netherlands. In: Germfree research. Biological effect of gnotobiotic environments (Ed.: J. B. Heneghan). Acad. Press, New York (1973) 31-36.  
 Publikatie no. 869.
- Wijnberg, L.: En de aap hij vlooid voort ... Gesprek over ethologie.  
 TNO project 2 (1974) 193-198.
- Zurcher, C. en C. F. Hollander: Homologe niertransplantatie bij rhesus apen.  
 Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 484-485.  
 Publikatie no. 996.

#### NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE TNO

- Ackermans, E., M. J. Danz, J. C. G. van der Poll-de Lange, H. L. Sachs-Polak en W. Th. L. van Wetten: Wonen en welbevinden; een evaluatie van sociaal-medische onderzoekpublicaties over het verband tussen beide.  
 NIPG/TNO, Leiden (1974).
- Ackermans, E. en V. A. Güttinger: Naar een meer multi-functioneel gebruik van de openbare ruimte rond de woning.  
 TNO Project 2 (1974) 93-102.
- Bink, B.: Toelaatbare belastbaarheid van ponstypistes.  
 Mens en Ondern. **28** (1974) 193-199.
- Bink, B., T. Fris en G. Wartna: Fysieke en psychologische factoren bij een maximale lichamelijke prestatie.  
 In: Sport, lichamelijke vorming en wetenschap (Red.: J. E. Hueting en R. A. Binkhorst) p. 361-377. Meander, Leiden (1974).
- Bink, B. en C. van Katwijk: De prestatiemeting bij een aantal codeersters van het CDC GV.  
 In: Belasting codeersters (samengest. door de werkgroep 'Belasting Codeersters') Staatsbedrijf der PTT, Postcheque- en girodienst, 's-Gravenhage (1974) 7-26.
- Bink, B. en J. van Straten: Aktief werkzaam tot het pensioen?  
 Mens en Ondern. **28** (1974) 12-20.
- Boer, R. A. de en B. L. F. Clemens Schröner: Gevolgen voor de vrouw van psychiatrische opneming van haar man.  
 T. soc. Geneesk. **52** (1974) 914-919; 923.
- Bol, J., F. V. Charas-Heymann, E. Meerman-Schröder en C. C. ter Haar Romeny-Wachter: Beter begrip voor functie districtsarts.  
 Maatsch. Gezondheidszorg **2** (1974) 358-364.
- Bonjer, F. H., J. G. J. E. Josten, P. E. N. Lindeman-Clocquet et al: Behoeftte aan revalidatie-faciliteiten voor hartpatiënten; psycho-sociale achtergronden en werkhervattingcondities. Gemeenschappelijke Medische Dienst, Amsterdam (1973).
- Cassee, E. T.: Naar een sociologische diagnostiek en therapie?  
 T. Ziekenverpl. **27** (1974) 271-272.

- Dam, J. M. van en M. J. Danz: Medezeggenschap van de bewoner.  
Bouw **28** (1973) 1015-1018.
- Danz, M. J.: Een goed woonklimaat; voorwaarde voor geestelijk en lichamelijk welzijn.  
In: Aspecten van geestelijke gezondheidszorg; studiedagen Gemert 30, 31 aug. en 1 sept. 1974  
p. 21-29. Prov. Centrum Ned. Kath. Vakverb., Tilburg (1974).
- Danz, M. J.: Hoogbouw een gevaar voor de gezondheid?  
Bouw **28** (1974) 921-922.
- Danz, M. J.: Hoogbouw vrijgesproken wegens 'gebrek aan bewijs'.  
TNO Project **2** (1974) 501-505.
- Danz, M. J. en Th. L. van Wetten: Wonen en gezondheid.  
Stedebouw en Volkshuisvesting **55** (1974) 240-250.
- Diederiks, J. P. M.: Typen patiënten en hun begeleiding. Het geval van chronische hemodialyse.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 45-50.
- Diederiks, J. P. M. en B. G. M. Ris: Kennis, professionalisering en samenwerking. Beschouwingen  
over interdisciplinaire samenwerking in het zogenaamde 'eerste echelon'. NIPG-bijdrage  
aan KNMG-congres 1974 (slot).  
Med. Contact **29** (1974) 815-820.
- Doeleman, F.: Relatie tussen het eerste en 'nulde' échelon in het algemeen en die tussen huisarts  
en jeugdarts in het bijzonder. NIPG-bijdrage aan KNMG-congres 1974. I.  
Med. Contact **29** (1974) 623-625.
- Doeleman, F.: De sociaal-geneeskundige en de GVO.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 97-98; 104.
- Dijkstra, A.: Ziekteverzuim in de sociale werkvoorziening. Verslag van een sociaal-wetenschappelijk  
onderzoek verricht in zesenvijftig industriële centra.  
NIPG/TNO, Leiden (1974).
- Dijkstra, A.: Inkrimping van het personeelsbestand in productiebedrijven en afwezigheid wegens  
ziekte; een longitudinale sekundaire analyse.  
Sociol. Gids **21** (1974) 3-15.
- Dijkstra, A.: Bedrijfsgeneeskunde in kleine ondernemingen.  
Mens en Ondern. **28** (1974) 370-377.
- Dijkstra, A. en W. F. Tordoir: Samenwerking tussen bedrijfsarts en huisarts. NIPG-bijdrage aan  
KNMG-congres 1974, II.  
Med. Contact **29** (1974) 680-684.
- Ekkers, C. L. en H. Nakken: Toelaatbare belastbaarheid van ponstypistes: een kritiek.  
Mens en Ondern. **28** (1974) 248-252.
- Ekkers, C. L. en J. J. Schwarz: Risiko's bij het sturen en regelen van technische systemen.  
TNO Project **2** (1974) 156-161.
- Güttinger, V. A.: Een eigen erf voor flatbewoners.  
Recreatie **12** (1974) no. 5, 2-7.
- Güttinger, V. A.: Het woonerf: openbare ruimte of woonomgeving?  
Woningraad **34** (1974) 441-446.
- Güttinger, V. A.: De gebruikswaarde van de woonomgeving; een vergelijkend onderzoek van twee  
nieuwbouwbuurten in de gemeente Delft (m.m.v. E. Ackermans en C. J. de Jong-van Lochem).  
NIPG/TNO, Leiden (1974).



- Harms, H. en J. C. van Wieringen : Vitale capaciteit van schoolkinderen en adolescenten bepaald met een zakspirometer.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 422-426; 431.
- Hartgerink, M. J. : Normering medisch handelen acceptabel onder voorwaarden.  
Ziekenfondsgids **28** (1974) 197-199.
- Hartgerink, M. J. : Diagnostische centra. NIPG-bijdrage aan KNMG-congres 1974, IV.  
Med. Contact **29** (1974) 738-740.
- Hartgerink, M. J. : Problemen bij automatisering in de gezondheidszorg.  
Metamedica **53** (1974) 141-143.
- Josten, J. G. J. E. : Subjectieve belasting door lichamelijke activiteit; een hulpmiddel bij het validiteitsonderzoek; handleiding, normen, betrouwbaarheid en validering van de vragenlijst. NIPG/TNO, Leiden (1973).
- Keijzer, A., M. Woerlee en B. D. R. Kluver : Handleiding bij de voordracht : Fysiologische vertaling van de nieuwe klimaatparagraaf in het 'Veiligheidsbesluit voor fabrieken en werkplaatsen 1938', gehouden 22 febr. 1973 in het kader van de gez. wetensch. dag van de Vlaamse wetensch. Ver. voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde en de Nederl. Ver. voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.  
NIPG/TNO, Leiden (1973).
- Klinkhamer, H. A. W. : Voor verkrijgen van optimaal mens-machinesysteem moet omgeving worden aangepast aan menselijke aard.  
Bedrijf en Techniek **29** (1974) 497, 507, 515.
- Kuiper, C. M. : Seminaire sur l'enseignement de la protection sanitaire de l'environnement. Feuilleton.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 949-950.
- Kuiper, C. M. : Seminar milieukunde 1973/1974.  
NIPG/TNO, Leiden (1974).
- Kuipers, H. : Aktieprogramma ziekteverzuim.  
TNO Project **2** (1974) 328-336.
- Kuipers, H. : Aktieprogramma ziekteverzuim; verslag van het bedrijfsonderzoek.  
NIPG/TNO, Leiden (1974).
- Kuipers, H. : Kanttekeningen bij het onderzoek naar menselijke stuur- en regeltaken.  
Mens en Ondern. **28** (1974) 42-51.
- Laar, F. van : Vroege opsporing van slechthorendheid en doofheid bij jonge kinderen; evaluatie van het opsporingsprogramma.  
Maandschr. Kindergeneesk. **42** (1974) 127-131.
- Laar, F. van en H. P. Verbrugge : Gehoorgestoorde zuigelingen. Mogelijkheden tot opsporing door de eerstelijnsgezondheidszorg.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 1526-1531.
- Laurs-Vreeburg, J. : EEG-onderzoek bij schoolkinderen.  
Hoofdpijnen **8** (1973) 69-71.
- Leeuwen, P. van en C. P. M. Oomen : Een poenametrisch onderzoek bij enkele fiscale en daarmee vergelijkbare commune delicten.  
Kluwer, Deventer (1974).
- Lengkeek, J. : Het probleem van de identiteitsloze nieuwbouw.  
Wonen TA/BK **2** (1974) no. 22, 5-10.

- Lengkeek, J.: De identiteit van een plattelandsdorp als Twisk – nieuwbouw is versnelde ondergang.  
Wonen TA/BK 2 (1974) 24-28.
- Lindeman, H. E.: Audiometrie; grondbeginselen en praktijk.  
NIPG/TNO, Leiden (1974).
- Lindeman, H. E. en P. van Leeuwen: Bepaling van de gezichtsscherpte met behulp van een gestandaardiseerde optotypenkaart.  
T. soc. Geneesk. 52 (1974) 518-521 ; 536.
- Metz, W.: Is de sociologie in staat de pilaar voor de gezondheidszorg van de toekomst te leveren? (N.a.v. 'Naar de dokter, enkele achtergronden van ziektegedrag en gezondheidszorg', dissertatie E. Th. Cassee).  
T. Ziekenverpl. 27 (1974) 269-270.
- Metz, W.: De relatie specialist-huisarts. NIPG-bijdrage aan KNMG-congres 1974, III.  
Med. Contact 29 (1974) 709-714.
- Nakken, H., A. J. Poulus en H. Westra: De invloed van lichamelijke inspanning en amfetamine op cognitieve functies.  
Geneesk. en Sport 7 (1974) 3-5.
- Rees, H. van: The partition coefficients of styrene between blood and air and between oil and blood.  
Int. Arch. Arbeitsmed. 33 (1974) 39-47.
- Ris, B. G. M. en J. P. M. Diederiks: Een kritische analyse van interdisciplinaire samenwerking in de hulpverlening.  
In: Hulpverleners en veranderen; handboek voor psychisch gezondheids- en welzijnswerk (red.: W. H. Hirs), p. 37.1-37.20. Van Loghum Slaterus, Deventer (1974).  
T. soc. Geneesk. 52 (1974) 553-560.
- Romeny, I. en P. Wassen: Preventie, wat is dat? ...  
Kleine wereld (1974) no. 39/40, p. 6-10.
- Schwarz, J. J., H. Nakken en C. L. Ekkers: Reactie op Kuipers' kanttekeningen.  
Mens en Ondern. 28 (1974) 52-55.
- Slob, A. and I. Luteyn: Glass capillary gas chromatography in bio-analysis; some practical aspects.  
Pharm. Wkbl. 109 (1974) 901-907.
- Slob, A., F. Wafelbakker and H. H. van Gelderen: The relationship of steroid excretions to signs of sexual maturation phenomena in normal male adolescents.  
Helv. paediat. Acta 28 (1973) 583-590.
- Tordoir, W. F.: Bij invoeren variabele werktijden dient arts betrokken te zijn in proces van voorbereiding.  
Bedrijf en Techniek 29 (1974) 575, 577, 599.
- Tordoir, W. F.: Oliemist en longafwijkingen. Referaat arbeidsgeneeskunde.  
T. soc. Geneesk. 52 (1974) 149-151.
- Tordoir, W. F. en J. Koster: Vacaturebestand en leeftijdsopbouw van bedrijfsartsen en bedrijfsverpleegkundigen in Nederland. Verslag van een enquête. NIPG/TNO, Leiden (1974).  
T. soc. Geneesk. 52 (1974) 289-294.
- Wassen-van Schaveren, P. C. J. en C. Ch. ter Haar Romeny-Wachter: Op weg naar preventieve geestelijke gezondheidszorg in de eerste levensjaren, III, IV en V.  
T. soc. Geneesk. 52 (1974) 143-147, 182-186, 237-248.

Wolvius, D., S. J. Detmar, M. J. W. de Groot, A. M. Gründemann, M. J. Hartgerink et al : Het gebruik van patiëntengegevens. Rapport van een door het Centraal Bestuur der Landelijke Specialisten Vereniging ingestelde werkgroep.  
Med. Contact **29** (1974) 293-303.

Zee, J. van der : Samenwerking tussen huisartsen. NIPG-bijdrage aan KNMG-congres 1974. V.  
Med. Contact **29** (1974) 771-776.

#### GAUBIUS INSTITUUT TNO

Brakman, P. : Regulation and control of fibrinolysis.

Proc. 4th Intern. Symp. Medicinal Chemistry, 9-13 Sept. 1974, Noordwijkerhout. Abstr. p. 37.  
Publikatie no. 123.

Brakman, P., T. Astrup, R. I. Levy and D. S. Frederickson : Resting levels of blood fibrinolysis in hyperlipoproteinemia.

J. Appl. Physiol. **36** (1974) 430-433.  
Publikatie no. 120.

Brakman, P., E. R. Mohler and T. Astrup : Blood fibrinolysis in liver disease.

Haemostasis **2** (1973/74) 209-222.  
Publikatie no. 124.

Brummelen, A. G. W. van, and W. K. T. Josenhans : Distortion of the ULF BCG as caused by the mass and the external coupling of the bed. Proc. 17th Ann. Meeting Ballistocard. Res. Soc., Atlantic City 1973.

Bibl. cardiol. **34** (1974) 49-57.  
Publikatie no. 131.

Bijl, P. van der : Human serum low density lipoglycoproteins : carbohydrate composition in health and disease.

Proc. 22nd Colloq. Protides of the biological fluids, Brugge (Belgium) 1-4 May 1974. Abstr. no. 122, p. 139.  
Publikatie no. 118.

Bijl, P. van der : De structuurbeplating van polysacchariden.

T. Chem. Instr. **7** (1974) 145-152.  
Publikatie no. 122.

Bijl, P. van der : Gaschromatographie van koolhydraten.

T. Chem. Instr. **7** (1974) 168-174.  
Publikatie no. 125.

☉ Gent, C. M. van and O. J. Roseleur : Quantitative determination of phospholipids in blood serum ☉ or plasma by a nondestructive method.

Clin. Chim. Acta **57** (1974) 197-203.  
Publikatie no. 132.

Haverkate, F. : Purified fibrin substrate for proteolytic enzymes.

Proc. 9th FEBS Meeting, 25-30 Aug. 1974, Budapest. Abstr. no. f3 b7, p. 375.  
Publikatie no. 121.

Haverkate, F. and P. Brakman : The fibrin plate assay.

Proc. 2nd Intern. Conf. Synthetic fibrinolytic-thrombolytic agents, Paris, 30 Sept.-1 Oct. 1974. Abstr. p. 18.  
Publikatie no. 126.

- Janssen, C. L., G. Wijngaards and J. van der Meer: Conditions for stabilization and determination of activated factor V.  
Thromb. Res. **5** (1974) 315-325.  
Publikatie no. 133.
- Kluft, C. and P. Brakman: The effect of flufenamate on euglobulin fibrinolysis: involvement of Cl-inactivator.  
Proc. 2nd Intern. Conf. Synthetic fibrinolytic-thrombolytic agents, Paris, 30 Sept.-1 Oct. 1974.  
Abstr. p. 43.  
Publikatie no. 128.
- Klynstra, F. B.: On the passage-restricting role of acid mucopolysaccharides in the endothelium of pig aortas.  
Atherosclerosis **19** (1974) 215-220.  
Publikatie no. 115.
- Klynstra, F. B.: Acid mucopolysaccharides in normal and atherosclerotic tissues. A comparative study.  
Proc. 22nd Colloq. Protides of the biological fluids, Brugge (Belgium) 1-4 May 1974.  
Abstr. no. 67, p. 105.  
Publikatie no. 117.
- Mariën, K. J. C., H. A. M. Hulsmans and C. M. van Gent: On a family with coexistence of phenotypes II and III hyperlipoproteinemia.  
Acta med. scand. **196** (1974) 149-153.  
Publikatie no. 129.
- Nieuwenhuizen, W., A. Oomens and G. H. de Haas: The fluorimetric determination of the kinetic parameters  $K_m$  and  $k_{cat}$  of the tryptic activation of prephospholipase  $A_2$  and derivatives.  
Eur. J. Biochem. **40** (1973) 9-12.  
Publikatie no. 114.
- Nieuwenhuizen, W., P. Steenbergh and G. H. de Haas: The isolation and properties of two pre-phospholipase  $A_2$  from porcine pancreas.  
Eur. J. Biochem. **40** (1973) 1-7.  
Publikatie no. 113.
- Noordhoek Hegt, V. and P. Brakman: Histochemical study of an inhibitor of fibrinolysis in the human arterial wall.  
Nature **248** (1974) 75-76.  
Publikatie no. 116.
- Noordhoek Hegt, V. and P. Brakman: Histochemical demonstration of inhibition of fibrinolysis in human tissues by means of the fibrin slide sandwich technique.  
Proc. 2nd Intern. Conf. Synthetic fibrinolytic-thrombolytic agents, Paris, 30 Sept.-1 Oct. 1974.  
Abstr. p. 26.  
Publikatie no. 127.
- Noordhoek Hegt, V. and P. Brakman: Inhibition of fibrinolysis by the human vascular wall related to smooth muscles. Abstr.: National Conf. on Thrombosis and Haemostasis, Dallas, Texas, 20-22 Nov. 1974.  
Circulation **50** (1974) suppl. p. III-296.  
Publikatie no. 130.
- Welle, H. F. ter, C. M. van Gent, W. Dekker and A. F. Willebrands: The effect of soya lecithin on serum lipid values in type II hyperlipoproteinemia.  
Acta med. scand. **195** (1974) 267-271.  
Publikatie no. 119.

#### WERKGROEP TUBERCULINE-ONDERZOEK TNO

- Bleiker, M. A.: Epidemiological trends in low prevalence countries. Proc. 22nd Intern. Tuberculosis Conf., Tokyo, 24-28 Sept. 1973.  
Bull. Intern. Union against Tuberculosis **49** (1974) 128-135.
- Bleiker, M. A. und K. Styblo: Das Tuberkulose-Infektionsrisiko.  
Prax. Pneumol. **28** (1974) 859-861.
- Sekhuis, V. M., M. A. Bleiker, J. L. Sirks and H. Cohen: Comparison of two types of freeze-dried BCG vaccine products.  
J. Biol. Standard **2** (1974) 169-181.

#### WERKGROEP TNO TAND- EN MONDZIEKTEN

- Backer Dirks, O., J. M. P. H. Jongeling-Eyndhoven, T. D. Flissebaalje and I. Gedalia: Total and free ionic fluoride in human and cow's milk as determined by gas-liquid chromatography and the fluoride electrode.  
Caries Res. **8** (1974) 181-186.
- Groeneveld, A.: Dental caries. Some aspects of artificial caries lesions examined by contact-microradiography.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1974).
- Groeneveld, A. and J. Arends: The effect of SnF<sub>2</sub> and cetylaminohydrofluoride solutions on the acid demineralisation of enamel.  
Caries Res. **8** (1974) 275-282.
- Groeneveld, A., W. J. Jongebloed and J. Arends: The mineral content of decalcified surface enamel. A combined microprobe-quantitative microradiography study.  
Caries Res. **8** (1974) 267-274.
- Groeneveld, A., D. J. Purdell-Lewis and J. Arends: The influence of the mineral content of enamel on caries-like lesions.  
Abstr. researchreports 11th ann. Meeting Intern. Ass. for Dental Research (Continental Europ. Div.), Brussels (1974) p. 19.
- Groeneveld, A., D. J. Purdell-Lewis and J. Arends: Remineralization of artificial caries lesions by stannous fluoride.  
Proc. 21st Congr. Europ. Organization for Caries Research, London, 1974, abstr. p. 33.
- Houwink, B., O. Backer Dirks and G. W. Kwant: A nine-year study of the topical application with stannous fluoride in identical twins and the caries experience five years after ending the applications.  
Caries Res. **8** (1974) 27-38.
- Kwant, G. W., Tj. Pot, A. Groeneveld en D. J. Purdell-Lewis: Fluoridetoevoeging aan het drinkwater. V. Een vergelijking van de gebitsgezondheid van 17- en 18-jarigen in Culemborg en Tiel.  
Ned. T. Tandheelk. **81** (1974) 251-261.
- Pot, Tj. and T. D. Flissebaalje: Fluoride-opname, uitscheiding en serumconcentratie bij hitte-arbeiders in een kunstmatig geffluordeerd gebied.  
Ned. T. Tandheelk. **81** (1974) 430-435.
- Pot, Tj., A. Groeneveld en D. J. Purdell-Lewis: De invloed van 17 jaren drinkwaterfluoridering op het gebit van volwassenen. Een vergelijkend prothesedichtheidsonderzoek in Tiel en Culemborg.  
Ned. T. Tandheelk. **81** (1974) 5-12.

- Purdell-Lewis, D. J., A. Groeneveld and J. Arends: The remineralizing effect of stannous fluoride on artificial white spot lesions.  
Proc. 21st Congr. Europ. Organization for Caries Research, London, 1974, abstr. p. 34.
- Purdell-Lewis, D. J., A. Groeneveld, Tj. Pot and G. W. Kwant: Proximal carious lesions. A comparison of visual, radiographical and microradiographical appearance.  
Neth. Dent. J. **81** (1974) suppl. 10, 6-15.
- Purdell-Lewis, D. J. and Tj. Pot: A comparison of radiographic and fibre-optic diagnoses of approximal caries lesions.  
J. Dent. **2** (1974) 143-148.
- Zouwen, P. van der: Thuisdialyse.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1974). (De werkgroep verleende medewerking aan het fluoronderzoek.)

#### WERKGROEP KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK TNO

- Nelemans, F. A.: Bedrijfsgeneeskundige aspecten van geneesmiddelengebruik.  
In: Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (red.: G. C. E. Burger, W. B. Gerritsen, J. de Groot, J. P. Kuiper en R. L. Zielhuis), p. 677-684. Stenfert Kroese, Leiden (1974).
- Nelemans, F. A.: Geneesmiddelen en verkeer; een nog grotendeels onontgonnen gebied.  
TNO Project 2 (1974) 149-150.
- Nelemans, F. A.: Should we always keep controlling?  
Amer. Heart J. **87** (1974) 532-533.

#### WERKGROEP BEJAARDENONDERZOEK TNO

- Gelder, W. van, J. F. J. Janmaat, N. de Jong and R. J. van Zonneveld: Preparation for retirement in The Netherlands.  
Ned. Fed. voor Bejaardenbeleid, 's-Gravenhage (1974).
- Lammers, B. en R. J. van Zonneveld: Oudere werknemers.  
In: Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, p. 491-497. H. E. Stenfert Kroese, Leiden (1974).
- Zonneveld, R. J. van: Gerontology: partial or specialistic training for medical doctors.  
In: Recruitment and training of personnel, IVth Intern. Course of Social Gerontology, Oslo, May 1973, p. 168-170. Intern. Center of Social Gerontology, Paris (1973).
- Zonneveld, R. J. van: Hygiene of ageing and old age.  
In: Troisième âge et vieillissement. 3e Congrès de l'association pour l'étude des maladies de civilisation, Ajaccio, April-May 1973, p. 123-132. Editions J.-B. Baillière, Paris (1974).
- Zonneveld, R. J. van: Sozial-medizinische Bemerkungen über Gerontologie aus den Niederlanden.  
In: Schwerpunkte in der Geriatrie III. Vorbereitung auf das Alter, p. 35-39. Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski München-Gräfelfing (1974).

#### WERKGROEP TNO EPIDEMIOLOGIE VAN CARA

- Berkenbosch, A.: Bepaling van luchtwegafsluiting bij bevolkingsgroepen.  
In: Longfunctie-onderzoek van bevolkingsgroepen, p. 16-19. Boerhaave Commissie, Leiden (1974).

- Knijpstra, S. en R. van der Lende: Het project Waterweg-Noord.  
VVS Bulletin 11 dec. 1974, p. 5-6.
- Lende, R. van der: Voorbeeld van een cohort onderzoek in Nederland naar de prevalentie van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.  
Acta tuberc. pneumol. belg. **65** (1974) 67-71.
- Lende, R. van der: Gebruik in epidemiologisch onderzoek van de gestandaardiseerde vragenlijst voor respiratoire symptomen.  
Acta tuberc. pneumol. belg. **65** (1974) 95-99.
- Lende, R. van der: Conclusions of the Second Session of the Meeting Bronchoconstriction Tests in Epidemiology, Lanaken, March 1973.  
Revue de l'Institut d'Hygiène des Mines **28** (1973) 163-165.
- Lende, R. van der: WHO Report on a visit to Romania 14-21 June 1973.  
WHO-UNDP/ROM/71/512, Romania 3102 (1973).
- Lende, R. van der: WHO Report on a visit to Spain 1-16 May 1974.  
WHO-UNDP/SPA/73/003, Spain 3103 (1974).
- Lende, R. van der: Anamnese en spirometrie als methoden om effecten van luchtwegirritantia te meten.  
In: Longfunctie-onderzoek van bevolkingsgroepen p. 1-4. Boerhaave Commissie, Leiden (1974).
- Lende, R. van der, E. J. Jansen-Koster, S. Knijpstra, R. Peset Reig and P. Barkmeyer-Degenhart: Peak-Flow Meter versus Peak-Flow Gauge (letter to the editor).  
Lancet, ii. (1974) 950-951.
- Lende, R. van der, B. F. Visser, J. Wever-Hess, K. de Vries and N. G. M. Orië: Distribution of histamine threshold values in a random population.  
Revue de l'Institut d'Hygiène des Mines **28** (1973) 186-190.
- May, J. F.: Epidemiological cardiography. Ischaemic heart disease study Vlagtwedde 1970.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Groningen (1974).
- May, J. F., J. Nieveen en H. Doorenbos: Hartonderzoek in Vlagtwedde 1970.  
Hart Bull. **5** (1974) 140-144.
- Meinesz, A. F., G. J. A. P. Anders, K. Knol, R. van der Lende, M. Zaagman-van Buuren and N. G. M. Orië: Children of parents with obstructive lung diseases.  
In: The atopic syndrome and organ-challenge procedures, p. 59-63. Fysons, Zeist (1973).
- Olievier, C. N.: Volume-flow curven in epidemiologisch onderzoek.  
In: Longfunctie-onderzoek van bevolkingsgroepen, p. 9-12. Boerhaave Commissie, Leiden (1974).
- Quanjer, Ph. H.: Functionele criteria bij het onderscheid gezond – niet gezond.  
In: Longfunctie-onderzoek van bevolkingsgroepen, p. 20-22. Boerhaave Commissie, Leiden (1974).
- Quanjer, Ph. H. en J. Hermans: Volume-flow curven in epidemiologisch onderzoek.  
VVS Bulletin 11 dec. 1974, p. 6.
- Visser, B. F.: Waarde van de bepaling van residuaal volume en van ongelijkmatige ventilatie.  
In: Longfunctie-onderzoek van bevolkingsgroepen, p. 13-15. Boerhaave Commissie, Leiden (1974).
- Visser, B. F. en S. Knijpstra: Normaalwaarden.  
VVS Bulletin 11 dec. 1974, p. 6.

#### WERKGROEP TNO VOOR KLINISCHE NEUROFYSIOLOGIE

- Drift, J. H. A. van der: Fünfundzwanzig Jahre Elektroencephalographie bei zerebrovaskulären Krankheiten.  
Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. und Psychiat. **115** (1974) 155-173.
- Jonkman, E. J. en P. C. M. Mosmans: De invloed van bloeddrukveranderingen op de cerebrale bloeddorstroming.  
Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 681.
- Magnus, O.: 25 jaar klinische neurofysiologie in Nederland.  
Hoofdpijnen (1974) no. 3/4, p. 49-53.
- Magnus, O. and A. M. Lorentz de Haas (Eds.): The Epilepsies.  
Vol. XV of the Handbook of Clinical Neurology (Eds.: D. J. Vinken and G. W. Bruyn). N. H. Publ. Cy., Amsterdam (1974)).
- Mosmans, P. C. M.: Regional cerebral blood flow in neurological patients. Clinical significance and correlation with EEG.  
Proefschrift Rijksuniversiteit, Utrecht (1974).  
Ook gepubliceerd als Monography 1 in Clinical Neurology and Neurosurgery (1974). Van Gorcum, Assen.
- Ponsen, L.: Eenheden.  
Hoofdpijnen (1974) no. 1/2, p. 6-10.
- Ponsen, L.: Photic stimulation.  
Am. J. EEG Technol. **14** (1974) 173-183.

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

- Jongh, J.: 'Arbeidssituatie'. Inleiding op het congres Volksgezondheid en Recreatie.  
Recreatie **8** (1974) 17-20.
- Jongh, J.: Inleiding tot een discussie rond het model van belasting en belastbaarheid.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 166-168.
- Passchier-Vermeer, W. en H. A. van Leeuwen: Tijdelijke gehoordrempelverschuiving en bedrijfsaudiometrie.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 440-442.
- Passchier-Vermeer, W.: Relatie gehoorbeschadiging en sociale validiteit.  
T. soc. Geneesk. **52** (1974) 561-565.

#### LABORATORIUM VOOR ERGONOMISCHE PSYCHOLOGIE TNO

- Hyndman, B. W.: The role of rhythms in homeostasis.  
Kybernetik **15** (1974) 227-236.
- Kalsbeek, J. W. H.: Arbeidsvreugde staat op dezelfde lijn als rendement.  
TNO Project **2** (1974) 26-29.
- Kalsbeek, J. W. H.: Mentale werkbelasting en arbeidssatisfactie.  
TNO Project **2** (1974) 323-327.



Pasmooij, C. K., T. B. Dalm en Th. H. M. Hagenberg : Meting van de contrastverhouding aan het laboratoriummodel van het Plan View Display van HSA bij verschillende lichtkleuren en twee verlichtingssterkten.

NLR-VG-73-002, p. 1-4.

Pasmooij, C. K., T. B. Dalm en Th. H. M. Hagenberg : Voortgang van de werkzaamheden betreffende de verlichting van de operationele ruimte van SARP-II.

NLR-VG-73-029, p. 1-3.

Pasmooij, C. K., T. B. Dalm en Th. H. M. Hagenberg : Lichtmetingen aan de verschillende verlichtingsarmaturen voor de operationele ruimte van SARP-II.

NLR-VG-039, p. 1-7.

Pasmooij, C. K., Th. H. M. Hagenberg en T. B. Dalm : Voorlopig advies over de regeling van het invallend daglicht in de operationele ruimte van SARP-II.

NLR-VG-73-011, p. 1-6.

#### COMMISSIE LANDELIJK EPILEPSIE-ONDERZOEK TNO

Starreveld-Zimmerman, A. A. E., W. J. van der Kolk, J. Elshove and H. Meinardi : Teratogenicity of antiepileptic drugs.

Clin. Neurol. Neurosurg. **77** (1974) 81-95.

#### WERKGROEP PSYCHOHYGIENE TNO

Graaf, A. C. de en C. S. Kruyt : Zelfmoord in Nederland. Enkele resultaten met betrekking tot de response op de landelijke enquête naar een zelfmoord en zelfmoordpoging in Nederland.

Med. Contact **29** (1974) 1149-1152.

#### PROJECTGROEP TRANSPLANTATIE-ANTIGENEN TNO

Hooff, J. P. van, H. M. A. Schippers, G. F. J. Hendriks and J. J. van Rood : Influence of possible HL-A haploidentity on renal-graft survival in Eurotransplant.

Lancet (8 juni 1974) 1130-1132.

#### PROJECTGROEP ASBESTEXPOSITIE TNO

Elzenga, C. H. J., P. B. Meyer en J. Stumphius : Oriënterend onderzoek naar het voorkomen van asbest in het Nederlandse drinkwater.

H<sub>2</sub>O **7** (1974) 406-410.

Planteydt, H. T. : Voor wie is asbest gevaarlijk?

TNO Project **2** (1974) 285-290.

Zielhuis, R. L. en J. P. J. Versteeg : Kennis van uit het beroep voortkomende ziekte-oorzaken.

Ned. T. Geneesk. **118** (1974) 825-828.

## GESUBSIDIEERDE ONDERZOEKINGEN

### *Project GO 631-26*

Koppe, J. G., G. J. Kloosterman, H. de Roever-Bonnet, J. A. Eckert-Stroink, D. H. Loewer-Sieger and J. I. de Bruijne : Toxoplasmosis and pregnancy, with a long-term follow-up of the children. *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* **4** (1974) 101-110.

### *Project GO 637 C 51*

Kammen-Wijnmalen, E. H. W. van, H. D. ten Brink, L. Löhnberg-Langelaar en J. P. M. de Kroon : Onderzoek naar de arbeidsgeschiktheid van diabetici. I. Vergelijking van de arbeidsgeschiktheid van diabetische en niet-diabetische werknemers. II. Vergelijking van het vóórkomen van diagnoses bij diabetische mijnwerkers en hun controlepersonen. *T. soc. Geneesk.* **52** (1974) 706-714 en 719; 754-760.

### *Project GO 644-68*

Kalverboer, A. F. : A neurobehavioural study in preschool children. Proefschrift Rijksuniversiteit, Groningen (1974).

Kalverboer, A. F. : Enige overwegingen met betrekking tot vroege ontwikkelingsdiagnostiek. *Ned. T. Geneesk.* **118** (1974) 1304-1311.

Kalverboer, A. F. : De betekenis van lichte organisch-cerebrale stoornissen voor de kinderlijke ontwikkeling, in het bijzonder voor de taalverwerving. In: *Preventie van spraakstoornissen en taalachterstand. Ned. Ver. voor Logopedie en Foniatrie* (1974) 43-58.

Touwen, B. C. L. : The neurological development of the human infant. In: *Scientific Foundations of Paediatrics* (Eds.: Davis and Dobbing) p. 615-625. Heinemann Med. Books Ltd., London (1974).

Touwen, B. C. L. : Neurologische Untersuchung im Säuglingsalter. *Päd. Fortbild. Praxis* **40** (1974) 58-63.

Touwen, B. C. L. : Minimale zerebrale Bewegungsstörungen. *Päd. Fortbild. Praxis* **40** (1974) 152-156.

### *Project GO 681-65*

Thiele, F. A. J. : Measurements on the surface of the skin. Proefschrift Katholieke Universiteit, Nijmegen (1974).

### *Project GO 691-6-09*

Krans, H. M. J. and C. L. M. Arkesteijn : The effect of 3-oxymethylglucose on glucose metabolism of the isolated fat cell. In: 'The regulation of adipose tissue mass', p. 129-131. *Proc. 4th Intern. Meeting of Endocrinology, Marseilles, July 10-12, 1973* (Eds.: J. Vague and J. Boyer). *Excerpta Medica, Amsterdam* (1974).

### *Project GO 691-24*

Kooijman, J. M. : Influence of nonideal flow conditions in haemodialysers on mass-transfer theories. *Med. & Biol. Eng.* **11** (1973) 569-578.

*Project GO 702-61*

Offerhaus, R. E.: Heart rate variability. Binary choice capacity in psychiatry.  
Publ. 'St. Bavo' Psychiatric Center, Noordwijkerhout.

*Project GO 705-68*

Pronk, J. C.: Erythrocyte membrane proteins in Spielmeyer-Vogt's disease and Huntington's chorea. Summary lecture 13th Intern. Congr. of Genetics, Un. of California, Berkeley, Aug. 1973. *Genetics* **74** (June 1973) 2,2.

Pronk, J. C. and P. G. E. Kalter: Erythrocyte-membrane proteins in Spielmeyer-Vogt's disease and Huntington's chorea. *Humangenetik* **24** (1974) 145-149.

*Project GO 711-23*

Marx, J. J. M. and P. P. van Rijk: Some problems in measuring iron-absorption with <sup>51</sup>-Cr as an inert indicaton. *Journées d'Hématologie Radioisotopique, Montpellier, 17-18 Avril 1974*, p. 211-220.

*Project GO 712-68*

Kabela, M.: Verslag van een onderzoek naar enkele psychologische aspecten van de dienst-weigeraars (deel 2: testonderzoek). *T. Psychiat.* **16** (1974) 360-371.

*Project GO 714-61*

Gmelig Meyling, F. H. J., L. Kooy-Blok and R. E. Ballieux: Complement-dependent cytolysis of human B lymphocytes with anti-light chain antisera. *Eur. J. Immunol.* **4** (1974) 332-337.

*Project GO 721-61*

Vries, O. de, J. Vos, W. D. Reitsma, H. Doorenbos and I. Molenaar: Muscular capillary basement membrane hypertrophy in hyperlipaemia type IV: A reversible consequence of a metabolic disorder? *Neth. J. Med.* **17** (1974) 220-226.

*Project GO 731-67*

Dooren, L. J.: Bone-marrow transplantation in combined immunodeficiency disease. *Boll. 1st Sieroter. Milanese* **53** (1974) N. 1 Suppl. 245-258.

Dooren, L. J., R. P. Kamphuis, J. de Koning and J. M. Vossen: Bone-marrow transplantation in children. *Seminars in Hematology* **11** (1974) 369-382.

Hijmans, W., H. R. E. Schuit, J. Rádl and J. M. J. J. Vossen: Alpha chain determinants on the membrane of immunoglobulin synthesising cells. In: *The immunoglobulin A system* (Eds: J. Mestecky and A. R. Lawton). III. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **45** (1974) p. 381. Plenum Publ. Corp. New York.

Vossen, J. M.: Age related development of humoral immunity in normal children and in children with immunodeficiencies. *Boll. 1st Sieroter. Milanese* **53** (1974) N. 1 suppl. p. 152-157.

*Project GO 732-61*

- Brown, J. J., A. F. Lever, J. I. S. Robertson and M. A. Schalekamp: Renal abnormality of essential hypertension.  
Lancet (Aug. 10, 1974) p. 320-323.
- Schalekamp, M. A., D. G. Beevers, G. Kolsters, M. Lebel, R. Fraser and W. H. Birkenhäger: Body-fluid volume in low-renin hypertension.  
Lancet (Aug. 10, 1974) p. 310-311.

*Project GO 732-63*

- Berge Henegouwen, G. P. van: Galzuren en cholestase. Galzuurbepalingen in serum, gal en urine met behulp van de gaschromatograaf bij patiënten met cholestase.  
Proefschrift Katholieke Universiteit, Nijmegen (1974).
- Berge Henegouwen, G. P. van, K.-H. Brandt and A. G. F. de Pagter: Is an acute disturbance in the hepatic transport of bile-acids the primary cause of cholestasis in benign recurrent intra-hepatic cholestasis?  
Lancet (June 22, 1974) 1249-1251.
- Berge Henegouwen, G. P. van, A. Ruben and K.-H. Brandt: Quantitative analysis of bile acids in serum and bile, using gas-liquid chromatography.  
Clin. Chim. Acta **54** (1974) 249-261.

*Samenwerking met het Centraalbureau voor Schimmelcultures*

- Hajsig, M., G. A. de Vries, V. Sertić and T. Naglić: Chryso sporium evolceanui from pathologically changed dog's skin.  
Veterinarski Arhiv (Zagreb) **44** (1974) 209-211.

*Samenwerking met FUNGO*

- Leeuwen, A. van, H. R. E. Schuit and J. J. van Rood: Typing for MLC(LD): II. The selection of nonstimulator cells by MLC inhibition tests using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies.  
Transpl. Proc. **5** (1973) 1539-1542.
- Rood, J. J. van: LD-SD interaction in vivo and the allograft reaction.  
Transpl. Proc. **5** (1973) 1747-1750.
- Tweel, J. G. van den, A. Blussé van Oud Alblas, J. J. Keuning, E. Goulmy, A. Termijtelen, M. L. Bach and J. J. van Rood: Typing for MLC(LD): I. Lymphocytes from cousin-marriage offspring as typing cells.  
Transpl. Proc. **5** (1973) 1535-1538.

*Samenwerking met het Interuniversitair Oogheekundig Instituut*

*Project MFA 282 A 21*

- Estévez, O. and H. Spekrijse: Relationship between pattern appearance-disappearance and pattern reversal responses.  
Exp. Brain Res. **19** (1974) 233-238.
- Spekrijse, H.: Sequential analysis of luminance and contrast processing.  
In: Proc. 3<sup>ième</sup> Conf. Intern. de la Physique Théorique à la Biologie, 1974 (Ed.: M. Marois).

Spekreijse, H., O. Estévez and L. H. van der Tweel: Luminance responses to pattern reversal.  
Proc. 10th ISCERG Symp., Los Angeles, 20-23 Aug. 1972.  
Docum. Ophthalmol. (1974) 205-211.

Tweel, L. H. van der and H. Spekreijse: Psychophysics and electrophysiology of a rod-achromat.  
Proc. 10th ISCERG Symp., Los Angeles, 20-23 Aug. 1972.  
Docum. Ophthalmol. (1974) 163-173.

#### CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF TNO

Mullink, J. W. M. A.: Anasarca in the laboratory mouse. The connection with hypertension, renal and cardiovascular lesions.  
Z. Versuchstierk. **16** (1974) 278-285.

Zwart, P., C. Vroege, R. Bootsma, J. W. M. A. Mullink and G. T. Haneveld: Glomerular hypervascularity. A congenital defect in a canary (*Serinus canarius*).  
Avian Pathology **3** (1974) 59-60.

#### RADIOLOGISCHE DIENST TNO

Julius, H. W.: Is radiologisch werk gevaarlijk?  
Van den Brink **24** (1974) no. 3, 2-3.

Julius, H. W.: Ioniserende straling en volksgezondheid.  
PBNA cursus Energie (1974) 14.94-17.5.

Julius, H. W., C. W. Verhoef and F. Busscher: A universal automatic TLD-reader for large-scale radiation dosimetry.  
Proc. 3rd Intern. IRPA Congr., Washington, D.C. (1974).

Julius, H. W., C. W. Verhoef and F. Oterman: A versatile automatic TLD system under development.  
Proc. 4th Intern. Conf. on luminescence dosimetry, Kraków, Poland, Aug. 1974, p. 675-689.