

7:8

Gezondheidsorganisatie

Jaarverslag 1978



CIVO-INSTITUTEN TNO
ZEIST

TNO

Gezondheidsorganisatie TNO
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage

Dit is een verslag van het werk dat door de Gezondheidsorganisatie TNO in het jaar 1978 is verricht. De Gezondheidsorganisatie TNO is een instelling, die als taak heeft onderzoek te verrichten ten behoeve van de gezondheid. Het gaat niet alleen om het genezen van zieken, maar om het gehele welbevinden; hoe richten we ons leven en ons leefmilieu zo in dat we gezond blijven en ons plezierig voelen. De gemeenschap – TNO is een door de overheid geruggesteunde instelling met een aantal eigen bevoegdheden – had voor dit soort onderzoek in 1978 een totaalbedrag van 60 miljoen over. De Gezondheidsorganisatie TNO verwierf ook geld uit opdrachten van derden – bedrijfsleven, EEG, internationale onderzoeksinstituten en uit bijdragen van stichtingen, verenigingen en fondsen met een ideëel doel. Het onderzoekwerk van de Gezondheidsorganisatie TNO geschiedt in instituten en werkgroepen. Het werk van de ongeveer 1000 onderzoekers en medewerkers richt zich op knelpunten in de volksgezondheid. De indeling in hoofdstukken en onderdelen daarvan geeft aan welke dat zijn. Getracht is de wetenschappelijke inhoud van dit verslag zonder de stof geweld aan te doen, ook voor niet-ingewijden toegankelijk te maken. Ieder die op de hoogte wil zijn van het werk van de Gezondheidsorganisatie TNO of van onderdelen daarvan, kan zich met behulp van dit verslag een duidelijk beeld vormen.

Inhoud

Instituten

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO 7

Spelen en lopen in een woonwijk
Problemen van leerlingen in voortgezet onderwijs
Voortijdige schoolverlaters
Vroegtijdige ontwikkelingsstoornissen opsporen
Gezondheid en veiligheid op de werkplek
Signaleringssysteem in de bedrijfsgezondheidszorg
Ergonomie in de bouwrijverheid
Opsporing en preventie hartziekten
Kleine ziekenhuizen

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO 13

Fotochemische luchtverontreiniging
Formadehyde-metingen
Zware metalen in zuiveringsslib
Daglichtdiagrammen
Geluidisolatie bij renovatie houten vloeren
Energiebesparing met gordijnen

Medisch-Fysisch Instituut TNO 20

Experimenteel epilepsiemodel
Diagnostiek van epilepsie
Computeranalyse van langdurige electrocardiogrammen
Automatische verwerking van systolische tijdsintervallen
Computerinterpretatie van elektro- en vectorcardiogrammen
Alarm aan rolstoel
Medische instrumenten en installaties

Gaubius Instituut TNO 24

Het vaatstelsel als biologisch orgaan
Fibrinehuishouding
Lipidenhuishouding

Medisch Biologisch Laboratorium TNO 27

Neurotoxiciteit van organofosfaten
Neurotoxische effecten in gekweekte zenuwcellen
Synapsvorming in weefselkweek
Gedragstoxicologie
Behandeling van verbloedingsschok
Genetische toxicologie
Recombinant-DNA-onderzoek
Stralingshygiëne
Immunotoxicologie en respiratoire toxicologie
Bedrijfstoxicologie

Radiobiologisch Instituut TNO 34

Dosimetrie ioniserende straling
Effecten van hoge doses straling op gezonde weefsels
Basisonderzoek over de bloedvorming
Beenmergtransplantatie
Effecten van kleine doses straling
Risico's bevolkingsonderzoek

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO 40

De 'mastomys', een veelbelovend diermodel
Veranderingen in het immuunsysteem
Achteruitgang in leverfunctie

Primatencentrum TNO 43

Interferon, middel tegen virusinfecties
Transplantatie-onderzoek
Gedragsontwikkeling bij rhesusapen

Centraal Proefdierenbedrijf TNO 46

Controle en begeleiding dierkolonie
Fokkerij
Onderzoek
Darmontsteking na toediening van antibiotica

Radiologische Dienst TNO 48

Individuele dosiscontrole
Interne besmetting
Ultraviolette straling

Werkgroepen en Commissies

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO 49

Inventarisatie en mogelijkheden toxicologisch onderzoek
Routinematige bepalingen
Informatie-documentatiesysteem
Scholing
Epidemiologie
Beeldschermen
Biologische monitoring
Humanisering van de arbeid

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA 50

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO 51

TNO-Commissie Asbest en andere Minerale Vezels 52

Adviezen
Elektronenmicroscopie
Registratie en diagnostiek

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie 53

Klinische Elektro-encephalografie (EEG)
Kwantificatie van het spontane EEG
Computeranalyse van het EEG
Responsies op lichtflitsprikkeling
Meting intracraniele druk
Collaterale cerebrale circulatie
Instrumentatie

Werkgroep Transplantatie Antigenen TNO 54

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO 56

Werkgroep TNO Darmflora en Decontaminatie 57

Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten 58

Fluoridehoudende tandlak
Fluoride tandpasta met enzymstelsel
Fluoridering van drinkwater
Gebitsgezondheid
Laboratoriumonderzoek

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO 60

Gesubsidieerde onderzoeken 61

Samenwerking met andere instellingen 61

Stichting Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO

Interuniversitair Oogheelkundig Instituut

Samenwerkingsverband Bindingsanalyse TNO

Het besturen in 1978 62

Baten en lasten 63

Ondernemingsraad 64

Adressen 65

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO in Leiden verricht onderzoek waarvan de resultaten moeten kunnen leiden tot maatregelen en beslissingen die de gezondheid en het welbevinden van mensen direct of indirect bevorderen. De gezondheid en het welbevinden van de mens worden niet alleen bepaald door individuele factoren, ze zijn eveneens afhankelijk van de omgeving waarin hij leeft en de organisaties waarin hij is opgenomen. Bovendien spelen op de achtergrond algemeen maatschappelijke ontwikkelingen een belangrijke rol. De bestudering van de problematiek van de mens in zijn leefmilieu dient dan ook bij voorkeur vanuit verschillende gezichtspunten te gebeuren. Eind 1978 werkten ruim 150 onderzoekers en andere medewerkers in het 'NIPG', de onderzoekvelden zijn: Jeugd; Mens en arbeid; Mens en milieu en Gezondheidszorg-voorzieningen.

Spelen en lopen in een woonwijk

In het kader van een omvangrijke beoordeling van een als 'experimenteel'* aangemerkte woonwijk in Gouda, is een onderzoek verricht naar de consequenties van de stedenbouwkundige inrichting van de wijk voor de verkeersveiligheid van kinderen en hun speelmogelijkheden binnen het gebied.

Voor het onderzoek zijn kinderen op hun weg naar en van school gevolgd. Bovendien werden ze buiten schooltijd in spelsituaties geobserveerd. De kinderen blijken zich op weg naar en van school overwegend gedisciplineerd te gedragen: zij volgen als voetgangers netjes de paden en wegen zonder deze af te snijden door bijvoorbeeld over grasveldjes te lopen. Spel onderweg lijkt te ontbreken. Voetgangersoversteekplaatsen werden – hoewel die een kleine omweg betekenden – netjes benut. De kinderen letten daarbij goed op het rijdend verkeer. De kinderen die zich iets minder gedisciplineerd gedroegen, zich haastten, slordiger overstaken of van voetgangersroutes afweken, bleken een groter risico op een ontmoeting met rijdend verkeer te hebben dan de gedisciplineerden. Op een aantal punten – voornamelijk voetgangersoversteekplaatsen – deden zich vrij veel ernstige conflicten voor tussen kinderen en rijdend verkeer, ondanks pogingen van de ontwerpers het rijdend verkeer te attenderen op de aanwezigheid van voetgangers op die punten. De algemene conclusie is dat het verkeerssysteem in de onderzochte wijk – te – hoge eisen stelt aan de kinderen; hun voetgangersgedrag is dan ook niet correct. Het is te betreuren dat juist daar waar dit het meest nodig is – rond de (middel)hoogbouw – de detaillering van de woonomgeving weinig aandacht heeft gekregen. Het kind in een flat is in een nadelige positie. Het mist een eigen tuin en allerlei activiteiten zijn niet mogelijk omdat de burens last kunnen hebben van spel in huis of op de galerij. Juist in gebieden met (middel)hoogbouw heeft de woonomgeving extra aandacht nodig: zij moet de verschillende voor een goede

ontwikkeling noodzakelijke activiteiten van kinderen, mogelijk maken of stimuleren. In het onderzochte gebied is de (middel)hoogbouw niet alleen gesitueerd aan de wijkontsluitingsweg, maar er is bovendien bij de inrichting van de rest van de woonomgeving weinig rekening gehouden met jeugdige gebruikers. Het gevolg is een zeer eenzijdig activiteitenpatroon – 70% bestaat uit lopen, slenteren, fietsen – en een beperkt ruimtegebruik. De woonerfachtige detaillering van de laagbouwbuurtjes in het plangebied schept, zo blijkt uit de resultaten, meer mogelijkheden voor gevarieerde activiteitenpatronen en een meer gespreid gebruik van de woonomgeving.

Problemen van leerlingen in voortgezet onderwijs

Van oudsher is de adolescentie beschreven als een ontwikkelingsfase – tussen kinderjaren en volwassenheid – die wordt gekenmerkt door een relatief grote kans op problemen. Er is veel gesproken over de ernst en de betekenis van de zogenaamde 'Sturm und Drang', die elke jongere in meer of mindere mate ervaart. Veel adolescenten ondervinden hinder van een verhoogde spanning. Als oorzaken hiervan worden onder andere genoemd de snelle lichamelijke groei, hormonale veranderingen ten gevolge van de geslachtsrijping, het losmaken van het ouderlijk huis, het proces van de beroepskeuze, de aanpassing aan schooleisen en psychologische processen bij de ontwikkeling, zoals de ontwikkeling van de identiteit. Uit onderzoek blijkt onder andere dat bij adolescenten de criminaliteit groter is dan bij jongere kinderen of volwassenen en dat de weerstand tegen autoriteit zowel thuis als op school in deze periode aanzienlijk toeneemt.

Om meer inzicht te verkrijgen in de wijze waarop de leerling en de school op elkaar inwerken, is het project 'Problemen van leerlingen in voortgezet onderwijs' opgezet. Tot de vragen behoren: 'hoe erg is het nu gesteld met adolescenten', 'wat is de invloed van vaak tijdelijke problemen op de ontwikkeling van persoonlijkheid en gedrag' en 'wat is de rol van de omgeving'. Het antwoord op deze vragen lijkt van groot belang voor degenen die adolescenten opvoeden en vormen, in casu de ouders en de leerkrachten. Om dergelijke vragen te beantwoorden zal allereerst moeten worden bekeken wat de aard is van de problemen. Bovendien is vaststellen van de mate van ernst belangrijk: wat voor de één een reuzeprobleem is, telt voor de ander niet. De school vormt in het project een belangrijk element. Voor deze keuze zijn verschillende redenen. Een belangrijke is het feit dat adolescenten – zeker tot zestien jaar – vrijwel zonder uitzondering een vorm van voortgezet onderwijs volgen. De school is dus alleen al om praktische redenen een goede 'ingang'. Niet minder belangrijk is het feit dat de school in het leven van de adolescent een grote plaats inneemt. Aan de eisen die de maatschappij aan jongeren stelt, wordt bij adolescenten voor een belangrijk deel door de school gestalte gegeven. Bovendien ontmoeten jongeren op school, hun leeftijdgenoten, die steeds belangrijker voor hen worden.

Traditioneel is de school een onderwijsinstituut waar de didactische aspecten op de voorgrond staan. Vorming en opvoeding zijn hieraan ondergeschikt en velen hoeden zich ervoor de rol van de ouders in het opvoedingsproces over te nemen. Toch is er, zeker in de laatste tien à twintig jaar, toenemende interesse voor de sociale en psychologische aspecten van de

* Sinds 1968 probeert het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening variatie in de woningbouw te stimuleren door experimenten met nieuwe woonvormen, onder toekenning van het predikaat 'experimenteel', te subsidiëren. Het experimentele hoeft niet alleen de woning te betreffen maar kan ook betrekking hebben op de woonomgeving. De Goudse wijk Bloemendaal-Oost is zo'n 'experimenteel' woonoord.

Kinderen in het verkeer gedragen zich heel dikwijls gedisciplineerd.



onderwijssituatie. Dikwijls constateerde men dat de problemen van adolescenten verband hielden met school en schoolproblemen of dat persoonlijke problemen van leerlingen tot uitdrukking kwamen in slechte schoolresultaten. Bij vernieuwingen in het onderwijs richt zich thans nogal veel aandacht op de individuele ontplooiing van de leerling in het algemeen – hoewel het pedagogisch-didactisch gezichtspunt blijft. Dit komt onder andere tot uitdrukking in de toenemende belangstelling in het voortgezet onderwijs voor leerlingbegeleiding op individuele basis.

Het onderzoek is veelomvattend; er worden gegevens verzameld over de leerling zelf, de leeftijdgenoten en de school. Bovendien zullen er gesprekken worden gevoerd met de ouders. Op deze wijze wordt inzicht verkregen in de samenhang tussen de problemen van adolescenten, bepaalde persoonskenmerken en omgevingsfactoren. Het uiteindelijke doel van dit project is enerzijds bruikbare aanwijzingen te kunnen geven over de wijze waarop de problemen die elke jongere in meer of mindere mate krijgt, kunnen worden aangepakt. Anderzijds zal het mogelijk zijn op grond van de resultaten van het onderzoek aanbevelingen te doen om bepaalde problemen te voorkomen, of minder ernstig te maken.

Hierbij zal het welbevinden van de individuele leerling – bijvoorbeeld of hij zich op school op zijn gemak voelt, of 'gelukkig' is – meer op de voorgrond staan dan schoolresultaten.

Voortijdige schoolverlaters

Elk jaar verlaten ongeveer 200.000 jongens en meisjes de schoolbanken. Een van de drie heeft dan het diploma van de laatstgevolgde opleiding niet gehaald. Naar schatting komt één op de tien schoolverlaters van school zonder een enkel diploma gehaald te hebben. Over zulke jongeren gaat het project 'Voortijdige schoolverlaters; regio Leiden'.

Het longitudinale onderzoek wil in eerste instantie de overgang van school naar werken in kaart brengen. De ongediplomeerde leerlingen waren van het schooljaar 1977/1978. Er werd in samenwerking met vijftig scholen uit de Leidse regio – van elk type voortgezette opleiding na de basisschool – een meldingssysteem opgezet. De scholen gaven in de loop van het jaar de namen en adressen van de vertrekkers door. Van de vertrekkers werd vervolgens door middel van een toegezonden vragenformulier nagegaan of ze geen dagopleiding meer volgden en of ze inderdaad geen enkel diploma hadden gehaald. In 1978 werd met circa driehonderd van deze jongens en meisjes een gesprek gevoerd over de gebeurtenissen tijdens de schooltijd, de motieven en omstandigheden rond het vertrek van de school en de eerste ervaringen daarna op de arbeidsmarkt.

De aandacht voor de arbeidsmarktpositie van deze 'drop-outs' komt onder andere voort uit het feit dat bijvoorbeeld in Leiden kon worden geconstateerd dat meer dan de helft van het aantal jeugdige werklozen bestaat uit jongeren zonder een diploma. Het ligt in de bedoeling de inmiddels geïnterviewde jongeren in 1979 opnieuw voor een gesprek te benaderen om na te gaan hoe het hen verder op de arbeidsmarkt is vergaan.

Het vermoeden bestaat dat wanneer een ongediplomeerde ouder wordt, en in veel gevallen gezinsverantwoordelijkheden zal gaan krijgen, de problemen om aan een -liefst vaste – werkkring te komen, groter zullen worden. Om de effecten van het ongediplomeerd zijn op wat langere termijn te kunnen bepalen,

ligt het dan ook in de bedoeling de generatie 'drop-outs' van 1969/1970 op te sporen om hen te vragen naar hun arbeidscarrière.

Behalve met de voortijdige schoolverlaters zelf werd ook met de leden van de directies van de scholen gesproken, alsook met de docenten die het nauwst betrokken waren bij het vertrek van de geïnterviewde leerlingen. De interviews werden gedurende de maanden mei en juni 1978 afgenomen. De directieleden werd gevraagd naar hun visie op het verschijnsel 'drop-out', en de rol die de schoolorganisatie ten opzichte daarvan kan spelen. De docenten verschaften informatie over hun interpretatie en ervaringen. Verwacht wordt dat aldus gegevens worden verkregen over de wijze waarop deze jongeren en hun docenten in het algemeen tegen het voortijdig schoolverlaten aankijken.

Vroegtijdig ontwikkelingsstoornissen opsporen

De elektro-encefalografie (EEG) is in de laatste twintig jaar een steeds belangrijker plaats gaan innemen in het geheel van diagnostische mogelijkheden van de neuroloog. De laatste tien jaar heeft de computer als gereedschap in de humane neurofysiologie ervoor gezorgd dat er een groot aantal technieken is ontwikkeld die ons in staat stellen meer informatie uit het EEG te halen. Zij heeft er ook toe geleid dat een aparte methode, de 'evoked response techniek' (ER) een steeds grotere rol bij de diagnostiek is gaan spelen. De ER-techniek houdt het meten van de reactie in, die wordt opgewekt in een specifiek deel van de hersenschors door stimulatie van het erbij behorende receptororgaan – oog, oor, gevoel. Voor diagnostische doeleinden worden de 'visuele evoked response' (VER), de 'auditive evoked response' (AER) en de 'somatosensibele evoked response' (SSER) gebruikt. Dat zijn respectievelijk de reacties op licht, geluid en het elektrisch stimuleren van de huid.

Voor toepassing van de nieuwe technieken is het van groot belang te weten welke normatieve waarden voor deze nieuwe gegevens kunnen gelden. Een belangrijk toepassingsgebied wordt gevormd door de stoornissen in ontwikkeling die zich kunnen manifesteren op de lagere schoolleeftijd. Deze stoornissen kunnen tot gevolg hebben dat het kind bij zijn leeftijdgenoten achterblijft. Ook andersoortige afwijkingen, ernstig of licht, kunnen in deze periode ontstaan. Het gaat om een aanzienlijke groep kinderen.

Vroegtijdige opsporing neemt in het kader van de preventieve gezondheidszorg dan ook een grote plaats in.

In het NIPG is begonnen met een onderzoek dat tot doel heeft normatieve waarden voor het gekwantificeerde EEG en de ER te verkrijgen. Als titel is gekozen 'het EEG-profiel'. Met profiel wordt bedoeld een statistische beschrijving, c.q. het model waarmee de leeftijdsgroep kan worden gekarakteriseerd. Het onderzoek wordt uitgevoerd op de GLO-populatie van de gemeente Voorschoten. De actieve medewerking van de schoolartsdienst en de volledige instemming van de diverse belanghebbenden zijn verkregen.

Door de schoolartsdienst is een eerste screening aan de hand van de daar aanwezige gegevens verricht, op basis waarvan de kinderen zijn geselecteerd. Via voorlichtingsavonden en een boek dat de gang van zaken met foto's verduidelijkt, wordt aan ouders en kinderen verteld wat er gaat gebeuren en wat de zin van het onderzoek is. Het onderzoek zelf omvat de registratie van een volledig EEG. Het wordt op een magneetband vastgelegd, waarbij tegelijkertijd on-line frequentie-spectra worden gegenereerd. Deze

worden opgeslagen voor latere statistische verwerking. Ook de 'visuele evoked response' en de 'auditive evoked response' worden geregistreerd en gedeeltelijk on-line verwerkt. De groep die wordt onderzocht bestaat uit kinderen tussen vijf en twaalf jaar, steeds op de helft van hun kalenderleeftijd in jaargroepen. De jongste groep is dus vijf en een half jaar en de oudste twaalf en een half jaar. Door het oproepen van de kinderen op de helft van hun kalenderleeftijd wordt leeftijdsvariabiliteit binnen één groep uitgesloten. Iedere groep bestaat uit zestien kinderen, acht jongens en acht meisjes.

Van de spectra wordt een groot aantal parameters berekend. Dat geschiedt ook uit de 'evoked responses'. De parameters worden per leeftijdsgroep gecombineerd tot een profiel. De profielen worden per leeftijdsgroep uitgezet om op die manier een inzicht te verkrijgen hoe de cerebrale ontwikkeling tussen vijf en twaalf jaar verloopt.

Dit onderzoek is gericht op het verkrijgen van normatieve waarden. Herhaling om te zien of de gegevens stabiel zijn, zal aan de gegevens een meer absoluut gewicht moeten geven. Ook onderzoek in andere researchcentra moet daarbij bijdragen. De eerste resultaten zullen waarschijnlijk in 1980 worden gepubliceerd.

Gezondheid en veiligheid op de werkplek

In het verslagjaar is door het NIPG een overzicht gemaakt van de structuur en het functioneren van de zorg voor de gezondheid en veiligheid op de werkplek. Gegevens uit de literatuur en interviews met sleutelinformanten leverden er de gegevens voor. Een beschrijving van de op dit gebied relevante wetsregels was het eerste werk, daarna kon een overzicht worden gegeven van de betrokken instellingen: landelijk, regionaal en per bedrijf. Het samenstellen van een rapport hierover bleek nuttig. In het veld leven misverstanden en vooroordelen: bedrijfsartsen zijn volgens sommigen de marionet van de baas en volgens anderen de mislukte huisdokter; de veiligheidskundige zet volgens de een steeds alle machines stil en is volgens de ander een chronische koffiedrinker; vakbonden zijn alleen geïnteresseerd in hoger loon, de werkgevers alleen in hogere productiecijfers; overheidsfunctionarissen slapen. De functie van veiligheidscommissies wordt door sommigen nihil genoemd en door anderen het sociaal uithangbord van de directie. Weer anderen kennen de commissies een te grote invloed toe. Samenwerking tussen verschillende deskundigen, waarbij velen zweren, is volgens critici meer een 'zich verschuilen achter elkaar'.

De meest onduidelijke factor lijkt echter de individuele werknemer te zijn. In hoeverre is hij werkelijk geïnteresseerd in gezonde arbeidsomstandigheden? Kan hij invloed op die arbeidsomstandigheden uitoefenen? Helpen deskundigen hem daarbij, of beslissen ze alleen over hem?

Behalve de hierboven gesignaleerde misverstanden en vooroordelen zijn er echter ook duidelijke tekenen in het praktijkveld, die erop wijzen dat men behoefte voelt aan meer coördinatie in het beleid en in ieder geval aan meer kennis over elkaars functioneren. Aan deze laatste behoefte probeert het rapport tegemoet te komen. Het is goed te vermelden, dat deze behoefte ook in het buitenland lijkt te leven: een Europese instantie – de Europese Stichting tot verbetering van de levens- en arbeidsomstandigheden, in 1975 door de Raad van Ministers uit

de EG-landen opgericht – was opdrachtgever.

Signaleringssysteem in de bedrijfsgezondheidszorg

Op verzoek van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde is door het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO een studie verricht in het kader van het project 'Model Bedrijfsgezondheidszorg'. In een eerdere fase van het project is onder leiding van het Dr. Veeger Instituut te Nijmegen een begin gemaakt met de ontwikkeling van een aantal instrumenten ten behoeve van een meer systematische verzameling en verwerking van gegevens over gezondheid en werkomgeving.

De studie van het NIPG-TNO werd mogelijk gemaakt door een subsidie van het Praeventiefonds. Zij diende een kritische evaluatie van de in de eerste fase ontwikkelde instrumenten te geven, met daarnaast een voorbereiding tot verder onderzoek. De eerste studie is voltooid. Aan de belanghebbende instanties is inmiddels een rapport uitgebracht.

De in de eerste fase voorgestelde werkwijze en de ontwikkelde instrumenten, zo is de voornaamste conclusie van het NIPG, vereist voor voortzetting van het MODEL een andere gestructureerde aanpak. Vooral nog moet daarin het verzamelen, bewerken en gebruiken van het omvangrijke gegevensbestand van een bedrijfsgeneeskundige dienst beter worden opgezet. De door het NIPG voorgestelde werkwijze voor het voortzetten van het onderzoek is in hoofdzaak gericht op een zodanige registratie van gegevens, dat die zorgvuldig aansluiten bij datgene wat een bedrijfsgeneeskundige dienst voor de vervulling van zijn taken nodig heeft.

De voorgestelde werkwijze heeft het karakter van een proefnemering; tijdens en na het opzetten van het nieuwe systeem is evaluatie nodig. Er zal regelmatig overleg met de deelnemende bedrijfsgeneeskundige diensten moeten zijn over de kwaliteitsbewaking van de verzameling van gegevens, over de problemen bij de definiëring van de verschillende onderdelen van het classificatiesysteem en de hanteerbaarheid van het gehele registratiesysteem. Tijdens de proef dient bijvoorbeeld te worden onderzocht hoe vaak het systeem werkplekken of risicogroepen signaleert waar gezondheidsschade dreigt of ontstaat, en hoe zinvol die signalering is. Dit laatste raakt aan onderzoek naar verbanden tussen factoren van werk en bedrijf enerzijds en gezondheid anderzijds. Een dergelijk verder onderzoek zal echter pas tot de mogelijkheden behoren als is komen vast te staan dat de hiervoor nodige gegevens geschikt zijn. Ze moeten voldoende validiteit en betrouwbaarheid bezitten.

De rol en de interesse van het NIPG bij de voortzetting van het project is tweeledig. In de eerste plaats zal het effect van de verbetering van de informatiestroom op de werkwijze van een bedrijfsgeneeskundige dienst onderzocht moeten worden. Het NIPG is geïnteresseerd in dat onderzoek. Daartoe is het noodzakelijk dat het NIPG de beschikking krijgt over alle gegevens waarover de deelnemende bedrijfsgeneeskundige diensten beschikken, met inachtneming van de restricties ten aanzien van de identiteit van de cliënt en het bedrijf. Op langere termijn ligt het in de bedoeling van het NIPG om bij gebleken validiteit en betrouwbaarheid van de gegevens, epidemiologisch onderzoek te doen naar het verband tussen factoren die samenhangen met het werk en het bedrijf enerzijds en de gezondheid anderzijds.



Ergonomie in de bouwnijverheid

Ergonomie is het zodanig ontwerpen van producten, gereedschappen, werkomgeving en werkmethoden, dat een zo hoog mogelijke efficiency, veiligheid en comfort worden bereikt bij de bediening en het onderhoud van het mens-machine-systeem. Gedurende de laatste decennia is op dit gebied veel kennis verzameld, maar het incorporeren van deze ergonomische kennis in de constructie van materialen, middelen en systemen waar de mens mee werkt, is nog lang geen vanzelfsprekende zaak. Met name de bouwnijverheid is een bedrijfstak waar nog veel behoefte is aan ergonomische adviezen. De Stichting Bedrijfsgezondheidsdienst voor de Bouwnijverheid (BGBouw) heeft in haar onderzoekbeleid een belangrijke plaats gegeven aan het toepassen van ergonomische criteria in de bouwnijverheid. Als eerste onderwerp heeft de BGBouw de torenkraancabine gekozen, een goed voorbeeld van een werkplek waarvoor op korte termijn ergonomische adviezen noodzakelijk zijn.

De kabine wordt meestal bevestigd tegen of in de mast van de torenkraan, op een hoogte, die afhankelijk van het type kraan, tot ± 70 meter kan bedragen. Op een dergelijke hoogte moet de last onder alle omstandigheden voor de machinist zichtbaar blijven. Dat stelt hoge eisen aan het uitzicht. De kabine is bevestigd aan de mast. Daardoor leggen de dimensies van de mast beperkingen op aan de afmetingen van die kabine. Er zal worden gestreefd naar een zwaartepunt dat zo dicht mogelijk bij de hartlijn van de mast ligt, omdat een dergelijke plaatsing de slingerneigingen zo veel mogelijk beperkt. In toegankelijkheid van de kabine en ook in de vluchtmogelijkheid onderscheidt de torenkraan zich van andere kranen. Een opmerkelijk feit is dat de kabine niet is geïntegreerd in de kraanconstructie, maar in wezen een los deel van de kraan vormt. Wordt de hoogte van de kraan gewijzigd, of wordt de kraan verplaatst naar een ander bouwterrein, dan dient de kabine wederom op de nieuw opgebouwde mast te kunnen worden bevestigd.

Inventariserende studies toonden aan, dat de meeste kabinen ergonomisch gezien een chaos zijn. Op verzoek van de werkgroep Ergonomie Kraankabines van de BGBouw heeft het NIPG een studie verricht naar fysieke aspecten van torenkraankabines, die op basis van ergonomische overwegingen knelpunten zouden kunnen vormen voor de kraanmachinist. Een veertiental aspecten is geselecteerd:

- uitzicht: raamoppervlak, reflecties, schoonhouden ruiten, ruitenwissers, vervangbaarheid ruiten;
- zitgelegenheid: afmetingen stoel, verstelbaarheid, materiaal, stoel één geheel met bedieningsorganen;
- bedieningsorganen: plaatsing, éénvormigheid bediening, bedieningskrachten;
- informatiepresentatie: instrumenten die informatie geven over het kraanproces: afleesbaarheid, plaatsing, volledigheid;
- afmetingen van de kabine: bediening vanuit zittende en staande positie;
- toegankelijkheid: aanwezigheid van ladders, trappen, bordessen, leuningen;
- communicatie: draadloos systeem, genormaliseerde gebarentaal;
- klimaat: temperatuur, zonwering, verwarming, isolatie, vochtigheid, airconditioning;
- ventilatie: tocht, stof, rook, nevel;

- verlichting: in de kabine en op de werkplek;
- lawaainiveau: met open en gesloten kabine;
- trillingen: demping door de constructie van kabine en stoel;
- vluchtmogelijkheid: noodvoorzieningen;
- persoonlijke verzorging.

De kwantitatieve invulling van deze aspecten geschiedde op basis van gegevens, die werden ontleend aan normen en voorschriften, algemene ergonomische literatuur en gepubliceerde onderzoekresultaten. Daarnaast werden de eigenschappen van enkele recente fabrikaten ten aanzien van de veertien aspecten beschouwd. Het resultaat van de studie is vastgelegd in een rapport. Daarnaast is door het NIPG en de BGBouw gezamenlijk een brochure uitgebracht, die beschrijft hoe een ergonomisch verantwoorde kabine van een torenkraan er moet uitzien.

Opsporing en preventie hartziekten

Hart- en vaatziekten vormen de belangrijkste doodsoorzaak en veroorzaken veel leed. De ziekten vormen onderwerp van veel publikaties en artikelen in allerlei publiciteitsorganen. Dat is mede het gevolg van het idee dat er best wat aan te doen zou zijn als mensen maar 'verstandiger' leefden. Nu kan men lang discussiëren over wat in het algemeen verstandig mag heten. Hebben we het evenwel over hart- en vaatziekten dan zijn de geleerden het er over eens dat verstandig betekent: meer bewegen, minder roken en minder vet eten. Dit wordt dan ook gepropageerd door diverse organisaties. Het NIPG werkt mee aan een speciaal programma binnen bedrijfsgeneeskundige diensten, dat is gericht op het opsporen van mensen met een mogelijk verhoogd risico te gaan lijden aan een hart-vaatziekte. De boodschap verstandiger te gaan leven, wordt pas goed ontvangen en opgevolgd wanneer ze persoonlijk kan worden gericht. 'Bij U meneer, heb ik zus of zo gevonden en daarom adviseer ik het volgende' heeft een ander effect dan het algemene 'Beweeg eens wat meer, doe aan sport'. De Commissie Opsporing en Preventie van Ischaemische Hartziekten (COPIH) van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde heeft een precies protocol voor een onderzoek opgemaakt waarmee sinds 1971 reeds meer dan 100.000 werknemers zijn onderzocht. Het onderzoek wordt om de drie jaar herhaald, zodat de eersten reeds aan hun tweede herhaling toe zijn. Al de onderzoekgegevens worden - anoniem uiteraard - opgeslagen in een computer, zodat nagegaan kan worden of het meetprofiel van de deelnemers verandert. In hoeverre een verbetering inderdaad de kans op een hart-vaatziekte vermindert, is uit de gegevens niet af te leiden. Daarvoor lopen anders opgezette onderzoeken. Het COPIH-programma is opgezet als een dienstverlening voor mensen die ervan gebruik willen maken - vrijwilligers dus. Pas in tweede instantie zijn de gegevens die erbij worden verzameld ook wetenschappelijk van belang. De uniformiteit van onderzoeksmethoden op de diverse bedrijfsgeneeskundige diensten gerandeert een grote mate van vergelijkbaarheid van de meetgegevens, zodat elke dienst kan zien hoe haar uitkomsten zich verhouden tot die van het totale bestand. Bovendien maakt de gestandaardiseerde werkwijze het mogelijk gemiddelde waarden voor bijvoorbeeld serumcholesterolgehalte of bloeddruk uit te rekenen voor grote aantallen mannen. Dit soort gegevens is tot nu toe in Nederland niet beschikbaar geweest. Ten slotte zal worden gekeken of het onderzoek inderdaad de mannen met een verhoogd risico wist te identificeren. Hiertoe

moet een groot aantal mannen over ten minste zes jaren worden vervolgd om na te gaan wie wel en wie niet een hart-vaatziekte kreeg. Aan dit probleem zitten de nodige haken en ogen vast, want indien iemand gevonden werd die een verhoogd risico leek te hebben, werd geprobeerd dat risico te verlagen door advies en begeleiding. Twee dingen spelen dan dus door elkaar; of het risico werd verlaagd - maar dan is het verband met een verhoogde kans op een hart-vaatliden weg - of het risico werd niet verlaagd - het verband blijft, maar waarvoor is dan al die moeite van onderzoek en begeleiding nodig geweest? Ook uit lopend onderzoek zal het antwoord hierop wel niet onomstotelijk komen vast te staan. Wel mag worden verwacht dat het weer argumenten zal opleveren voor het verminderen van risico's door wat verstandiger te leven.

Kleine ziekenhuizen

Het NIPG verricht onderzoek in het werkveld gezondheidszorgvoorzieningen. Zulk onderzoek komt in territoriaal afgebakende gebieden onvermijdelijk in aanraking met vraagstukken rond het complementair zijn en de substitutie van voorzieningen, rond schaalvergrotingstendensen en de consequenties daarvan voor de bereikbaarheid van voorzieningen voor de bevolking. In een bestel waarin beperking van middelen wenselijk wordt geacht, wordt de positie van kleine ziekenhuizen, kleiner dan 250 bedden - die overigens al eerder ter discussie werd gesteld - bijzonder moeilijk. De beperkingen die deze ziekenhuizen zich, gezien hun geringe omvang moeten opleggen, doen de vraag rijzen of zij nog voldoen aan hedendaagse eisen met betrekking tot het medisch functioneren bij een doelmatige aanwending van financiële middelen. Anderzijds is het denkbaar, dat juist de geringe omvang van een ziekenhuis voorwaarde is voor het ontstaan van nauwe relaties met andere voorzieningen in de lokale situatie.

Eind 1977 werd het project Kleine Ziekenhuizen opgezet binnen het werkveld Gezondheidszorgvoorzieningen. Dit gebeurde mede op aandringen van vertegenwoordigers van de landelijke overheid en betrokkenen in de regio Twente. Als aanvangswerkwijze - met een voorlopig zeer brede en open vraagstelling - werd gekozen 'portretten' te maken van enkele kleine ziekenhuizen.

In 1978 werd het eerste onderzoek in een klein ziekenhuis afgerond: het Dinkelziekenhuis te Losser in de regio Twente. Dit ziekenhuis heeft 88 bedden en 6 wiegen. Het functioneert in nauwe samenhang met een verpleeghuis en een verzorgingshuis in een gemeente met ruim 21.000 inwoners. Losser ligt bovendien in de nabijheid van de gemeente Enschede, waar twee grote ziekenhuizen functioneren. Van bijzondere betekenis bleek in Losser het bestuurlijk en organisatorisch samengaan van de drie voornoemde intramurale sectoren in één stichtingsverband. De bereikbaarheid en vertrouwdsheid met het ziekenhuis voor de bevolking en voor werkers in de gezondheidszorg komt naar voren als een belangrijke factor. Het ziekenhuis neemt een centrale plaats in de gemeenschap in.

Zijdelings samenhangend met het vraagstuk rond kleine ziekenhuizen werd in 1978 een beperkt onderzoek naar de 'voors' en 'tegens' in de discussie over buitenpoliklinieken afgerond. Dit gebeurde kort voor het verschijnen van een rapport van de Landelijke Specialisten Vereniging dienaangaande. Er werd een literatuurstudie verricht. Bovendien werd aan degenen die betrokken waren bij een buitenpolikliniek - gevestigd na de

sluiting van een zeer klein ziekenhuis – gevraagd naar hun ervaringen. Deze werden vergeleken met de opvattingen van een aantal betrokkenen in een gemeente waar de vestiging van een buitenpolikliniek in discussie was. De conclusies in het rapport zijn in overeenstemming met het rapport van de Landelijke Specialisten Vereniging. De mogelijkheid van buitenpoliklinieken is zeer reëel wanneer er een voldoende groot bevolkingsareaal bestaat en de afstand tot het dichtstbijzijnde ziekenhuis een ernstig beletsel vormt voor patiënten om over medisch-specialistische hulp te kunnen beschikken. Binding met een 'moeder-ziekenhuis' is een voorwaarde, terwijl in de praktijk de bereidheid van specialisten, het ziekenhuis en de huisartsen bepalend lijkt te zijn voor de feitelijke realisering.

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO

In het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO wordt onderzoek verricht naar de invloed die milieufactoren hebben op de gezondheid en naar technische oplossingen die een gezond milieu bevorderen. De technologische vooruitgang heeft onze samenleving aanzienlijk gewijzigd. Van de vele veranderingen zijn er enkele die naast goede ook minder plezierige gevolgen hebben. De luchtverontreiniging is een bekend voorbeeld, maar ook de geluidhinder en de waterverontreiniging gaan aan niemand ongemerkt voorbij. De taak van het IG ligt zowel binnen- als buitenshuis. Het werk is erop gericht de fysieke voorwaarden voor de mens aan te geven waarbinnen deze zich naar zijn mogelijkheden kan ontplooiën. Het onderzoekprogramma omvat de gebieden water, bodem, buitenlucht, binnenlucht, geluid, licht, binnenklimaat en woninghygiëne.

Grote aandacht wordt besteed aan de integratie van genoemde elementen. De organisatie van het Instituut, dat 168 werknemers telt, is zodanig dat bij een nieuw project direct vanuit een geïntegreerde aanpak kan worden gewerkt.

Fotochemische luchtverontreiniging

In de vijftiger en de vroege zestiger jaren vormden zwaveldioxyde – SO_2 –, roet en zwevend stof het belangrijkste luchtverontreinigingsprobleem. Bij stabiele meteorologische condities in de wintermaanden – gepaard gaande met mist en nevel – kon SO_2 versneld in zwavelzuur en sulfaten worden omgezet. Extra overlast en schade waren dan niet uitgesloten. Door de overschakeling op schonere brandstoffen en door toepassing van luchtverontreinigingsbestrijdingstechnieken is de hinder door SO_2 , roet en zwevend stof aanzienlijk minder geworden.

Door industrialisatie en door een spectaculaire groei van het wagenpark is, sedert de tweede helft van de zestiger jaren, naast de uitwerp – emissie – van een heel scala van nieuwe deels zeer giftige verbindingen, vooral de uitwerp van stikstofoxiden – NO_x – en van organische verbindingen, zoals koolwaterstoffen en aldehyden, sterk toegenomen. Deze ontwikkeling heeft tot gevolg gehad dat een ander type luchtverontreiniging een probleem is geworden: de fotochemische luchtverontreiniging, die vooral optreedt bij stabiel en zonnig weer in de zomermaanden. Onder invloed van zonlicht kunnen koolwaterstoffen, met name de meer reactieve niet-methaan-koolwaterstoffen – NMHC – en oxiden van stikstof reacties aangaan, waardoor producten zoals ozon – O_3 – stikstofdioxide – NO_2 – peroxyacetylnitraat – PAN – aldehyden, nitraten en sulfaten ontstaan. Deze zijn schadelijker dan de uitgangsverbindingen – 'precursors'. De enige mogelijkheid om de fotochemische productie van ozon, kwantitatief de meest belangrijke gevormde verbinding, te beperken is een verlaging van de emissie van de uitgangsverbindingen NO_x en NMHC. De vraag is hoeveel reductie nodig zal zijn om ervoor te zorgen dat de ozon-concentraties de luchtkwaliteitsnormen niet zullen overschrijden.

Het inzicht in de relatie tussen ozon-concentraties en de concentraties van de uitgangsstoffen kan men in principe op tweeërlei wijze verkrijgen. Met laboratoriumexperimenten – modelstudies in smogkamers – in combinatie met computer

simulaties, en met buitenluchtmetingen, ook in combinatie met computer simulaties, moet een goed beeld zijn op te bouwen. Voor de eerstgenoemde mogelijkheid koos de Environmental Protection Agency (EPA) in de Verenigde Staten. De tweede mogelijkheid werd het werkterrein van het TNO. De resultaten van de gevolgde methode staan in tabel 1.

Tabel 1
Te verwachten onzonreductie bij 50% reductie van de emissies van de uitgangsstoffen - concentraties in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

	geen reductie	ΔNMHC -50%	ΔNO_x -50%	ΔNMHC -50%/ ΔNO_x -50%
50% (O_3)	320	250(-22%)	180(-44%)	180(-44%)
95% (O_3)	550	480(-13%)	390(-29%)	380(-31%)

Uit de tabel volgt dat de frequentiedistributie van het ozonpotentieel van de buitenlucht veel meer afhankelijk is van NO_x -reductie dan van NMHC-reductie. Reductie van zowel NMHC- als NO_x -emissies levert vrijwel geen extra winst op. Naar aanleiding van tabel 1 kunnen nog de volgende opmerkingen worden gemaakt:

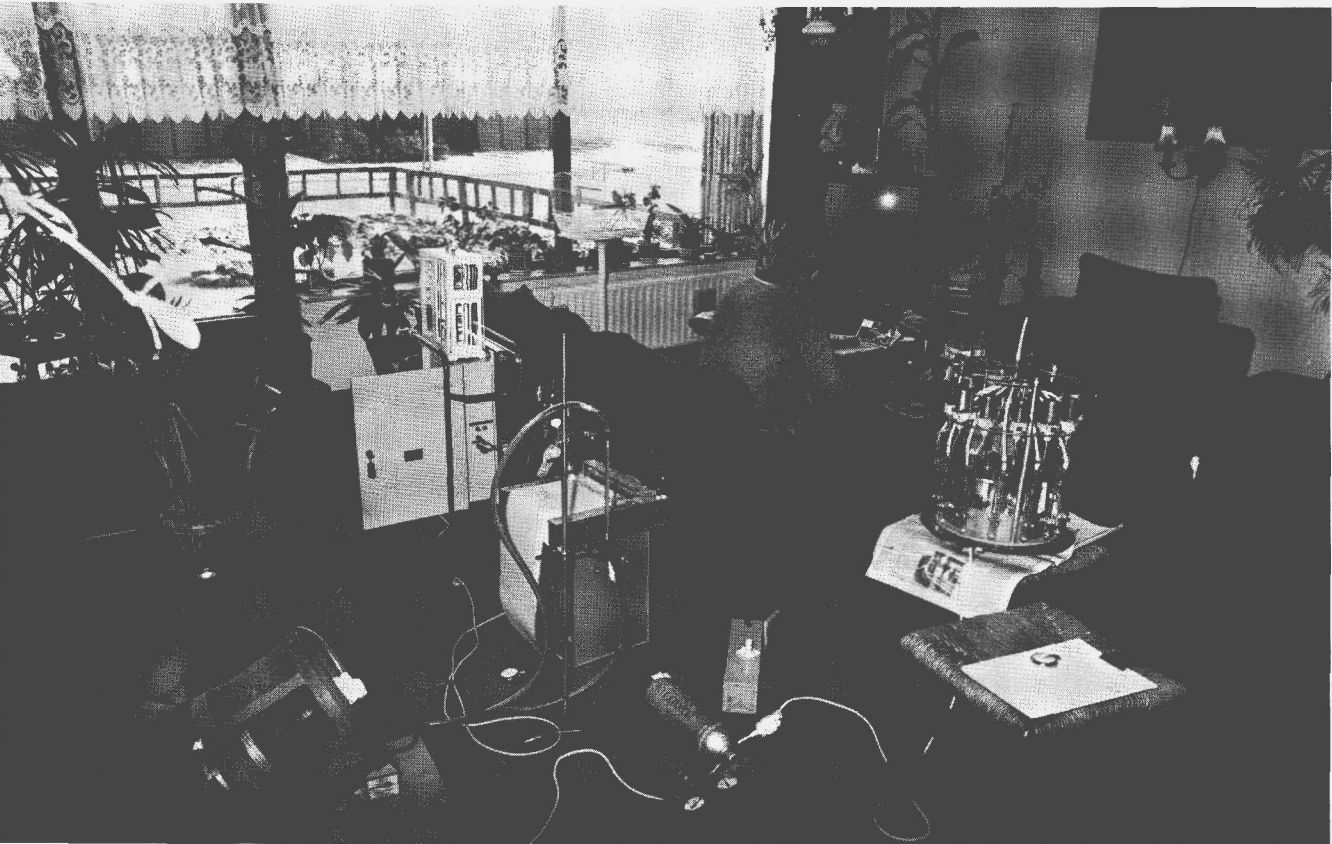
- a) Stelt men dat een emissiereductie van 50% ten opzichte van het niveau van 1978 in b.v. 1985 moet zijn gerealiseerd, dan dient men tevens met de 'normale' jaarlijkse toename van de emissies tot 1985 rekening te houden. Dat wil zeggen dat de effectieve reductie beduidend meer dan 50% moet zijn. Voor NO_x is het zéér de vraag of dat in de nabije toekomst mogelijk zal blijken te zijn.
 - b) Indien er een achtergrondconcentratie aan uitgangsstoffen ten gevolge van natuurlijke emissies bestaat, betekent dit, dat 50% reductie van het niveau van deze stoffen in de buitenlucht slechts kan worden bereikt door meer dan 50% reductie. Voor NO_x zijn de achtergrondconcentratieniveaus verwaarloosbaar klein. Koolwaterstoffen daarentegen kunnen in belangrijke hoeveelheden door vegetatie worden geëmitteerd. In dit verband moet er ook op worden gewezen, dat onder bepaalde omstandigheden een belangrijk deel van de gemeten concentratieniveaus van NO_x en NMHC het gevolg is van import uit het buitenland; met name vanuit het Roergebied en vanuit het Antwerpse industriegebied.
 - c) In Nederland bestaan momenteel geen wettelijk vastgestelde richtlijnen voor een luchtkwaliteitsnorm voor ozon. De Wereldgezondheidsorganisatie beveelt $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.06 ppm) aan, terwijl de Verenigde Staten bij wet $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08 ppm) als uurgemiddelde met een eventuele overschrijding van éénmaal per jaar voorschrijft. Zou men aan de laatste norm in Nederland in 1985 willen voldoen en rekent men met een emissietoename van 5% per jaar, dan betekent dit dat er emissiereducties van NO_x en koolwaterstoffen van meer dan 90% gebaseerd op het niveau van 1978 nodig zullen zijn. Dit lijkt technisch niet te verwezenlijken en is ook economisch niet haalbaar. Dit houdt in dat wij in Nederland voorlopig niet zullen kunnen voldoen aan de norm uit Amerika en zeker niet aan die van de Wereldgezondheidsorganisatie. Wij zullen moeten leren leven met het fotochemisch gevormde giftige ozon.
- Uit het voorgaande volgt niet dat de overheid geen

emissiebeperkingen zou moeten nastreven. Wil men tot een fundamentele bestrijding van de luchtverontreiniging komen, dan moet men verdere luchtverontreiniging voorkomen en de bestaande terugdringen. Tenslotte moet worden opgemerkt dat wij hier voornamelijk hebben gesproken over de bestrijding van ozonvorming. Emissiereductie van NO_x en koolwaterstoffen zal zeker ook een beperkend effect hebben op de emissie en de vorming van andere, deels ook giftige en irriterende verbindingen die uit deze stoffen ontstaan.

Formaldehyde-metingen

In de laatste jaren zijn er veel klachten over ruimten waarin spaanplaten zijn verwerkt. De oorzaak is formaldehyde. Formaldehyde is een prikkelend gas dat ontwijkt uit de spaanplaten en dat de ogen en de bovenste ademhalingswegen irriteert. Ook hoofdpijn, misselijkheid en slapeloosheid behoren tot het klachtenpatroon. Spaanplaat wordt gemaakt van fijngemalen hout dat met lijm wordt gebonden, meestal ureumformaldehydelijm; andere mogelijkheden zijn fenolformaldehyde en melamineformaldehyde. In de lijm is een overmaat formaldehyde aanwezig, die tijdens het persen van de platen grotendeels vrijkomt; een klein gedeelte blijft in de plaat. In de regel is deze formaldehyde vrij snel verdwenen. Een slecht verharde lijm echter bevat methylolgroepen die onder invloed van vocht en warmte formaldehyde kunnen afsplitsen. Dit proces kan jaren duren. De kans op onvoldoende doorharding neemt toe bij kortere perstijden. Ook in de kern van dikkere platen neemt de kans op onvoldoende doorharding toe. In veel moderne gebouwen wordt spaanplaat gebruikt voor binnenwanden, dakplaten, vloeren en plafonds. Als bovendien ramen en deuren gesloten worden gehouden en de afdichting is uit warmte-economische overwegingen geperfectioneerd, dan is er weinig ventilatie. In zulke gevallen kan een hoge formaldehydeconcentratie in de lucht ontstaan. Een Interdepartementale Begeleidingswerkgroep Formaldehydeproblematiek heeft onlangs een grenswaarde van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lucht voor leefruimten voorgesteld. Dit is een plafondwaarde die ook gedurende korte tijd niet mag worden overschreden. Om te kunnen beoordelen of de grens niet wordt overschreden, moet de formaldehydeconcentratie worden gemeten. De meest gebruikelijke en eenvoudige bepalingsmethoden berusten op een kleurreactie gevolgd door zichtbaar lichtspectrometrie. Hierbij wordt lucht van het te onderzoeken vertrek door een vloeistof geleid, waarin het formaldehyde wordt geabsorbeerd. In het laboratorium worden reagentia toegevoegd, waarmee formaldehyde een gekleurde verbinding vormt. Daarna wordt de kleurintensiteit spectrofotometrisch bepaald. Er worden 3 verschillende bepalingsmethoden toegepast: de MBTH-methode, de parosaniline-methode en de chromatroopzuur-methode. Bij de uitvoering van metingen kan de invloed van storingen worden verminderd door enige tijd vóór en ook tijdens de metingen roken, gasvlammen, shampoo en alle andere mogelijke formaldehydebronnen te verbieden. Bij de metingen worden ook steeds de temperatuur, de relatieve vochtigheid en de ventilatie meegemeten, want zij hebben mede invloed op de concentratie. In opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid en

Het meten van formaldehyde in een woonvertrek.



Milieuhygiëne is onderzoek uitgevoerd naar de meest betrouwbare bepalingsmethode. Deelnemers waren het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid te Bilthoven, het Centrum voor Oppervlakte Technologie te Haarlem, het Centraal Laboratorium DSM te Geleen en het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO te Delft. Onderzocht werden de drie methoden MBTH, pararosanine en chromotroopzuur. Als resultaat werden goed overeenkomende uitkomsten verkregen en wel volgens alle drie bepalingsmethoden (nauwkeurigheid ca. 15%). Op grond van betrouwbaarheid van de bepaling is geen voorkeur voor één der methoden. Deze is er wel op grond van selectiviteit en wel in de volgorde: pararosanine, chromotroopzuur, MBTH. Dit komt ook tot uiting bij parallelmetingen in bewoonde ruimten. Regelmatig wordt daarbij de hoogste concentratie gemeten volgens de MBTH-methode en de laagste volgens de pararosanine-methode.

Zware metalen in zuiveringsslib

In de diverse kringlopen van de biosfeer kunnen elementen, zoals bijvoorbeeld zware metalen, voorkomen in voor de volksgezondheid bedenkelijke concentraties. Hun invloed op de gezondheid bleek onder andere bij studies over de Minamataziekte-kwik – en de Itai-itaiziekte-cadmium.

Zware metalen maken normaal deel uit van de aardkorst; enkele daarvan zoals ijzer, mangaan, koper, zink, molybdeen en cobalt zijn als spore-elementen essentieel voor biologische systemen – onder andere de mens –, van enkele andere metalen is dat niet zeker. Weer andere zijn, voor zover bekend, voor geen enkel levensproces noodzakelijk. Alle beschikbare metalen worden opgenomen in de biologische kringloop van materie en worden bij te hoge gehalten in de weefsels chronische of acute vergiften. Voor het milieubeheer is het daarom gewenst de zware metalen voor zover mogelijk buiten de kringlopen te houden, dan wel uit de kringlopen te verwijderen. Het overheidsbeleid voor het afvalwater gaat daarbij uit van bestrijding aan de bron.

Het onderzoek op het IG-TNO is gericht op zware metalen die onvermijdelijk in stedelijk afvalwater terechtkomen: stofwisselingsprodukten van mens en dier, water dat in contact was met metalen voorwerpen, lood van uitlaatgassen in straatvuil, calamiteuze lozingen etc.

De biologische zuivering van afvalwater is gebaseerd op het metabolisme van micro-organismen. Daarbij wordt een deel van de aangeboden – organische – afvalstoffen omgezet in nieuwe biomassa, het zuiveringsslib. Het is reeds lang bekend dat dit slib een bemestende waarde heeft. In Nederland vindt ca. 60% van het geproduceerde slib een nuttig gebruik in de landbouw. In het afvalwater komen de zware metalen in diverse bindingsvormen voor. Voor een belangrijk deel zullen die metalen aan het slib worden gebonden. Omdat de hoeveelheid slib relatief klein is, wordt de concentratie betrekkelijk hoog. Daarna wordt het slib verspreid over en door de landbouwgrond. Het grootste deel van de zware metalen wordt biologisch, chemisch en fysisch-chemisch gebonden aan vaste bodemdeeltjes – in principe zijn alleen de in het bodemvocht opgeloste metalen voor de plant beschikbaar. Bij de binding gaat het echter om evenwichtreacties: zodra de plant metalen heeft opgenomen, zullen er weer metalen in oplossing gaan.

Het onderzoek omvat het gedrag van de zware metalen in het slib en in de bodem in relatie tot de kwaliteit van planten en vegetaties

en de bescherming van daarop gebaseerde voedselketens. In de agrarische sector gaat het uiteraard ook om het voorkomen van opbrengstvermindering. Over de bescherming van voedselketens bestaat nog weinig inzicht, zodat voorlopig het gehalte zware metalen van eetbare plantendelen een belangrijk criterium is. De problematiek is breed en ingewikkeld. Voorlopig wordt veel aandacht gericht op verscheidene ontsluitingsmethoden voor de zware metalen in slib en bodemslibsystemen. Met behulp hiervan kunnen kwantitatieve analyses worden uitgevoerd in relatie tot de opname door de plant, zowel op de korte termijn van één groeiseizoen, als op de lange termijn. De op zich goede methode van het hergebruiken van een 'afvalstof' als slib kan dan op basis van meer concrete gegevens op zijn voor- en nadelen worden beschouwd en wellicht ook verder worden ontwikkeld.

Daglichtdiagrammen

Daglicht krijgt men gratis; zodra het echter via vensters in gebouwen wordt toegelaten en toegepast, zijn daar onvermijdelijk kosten mee gemoeid zowel voor investering als voor onderhoud. Bovendien zal er via de ramen, die dit 'gratis daglicht' binnenlaten, 's winters kostbare warmte verloren gaan en 's zomers hinderlijk veel warmte binnenkomen. Aan het raamontwerp dient daarom veel aandacht te worden besteed; het vormt een essentieel onderdeel van het gebouwontwerp.

In het vroege ontwerpstadium reeds zal er inzicht moeten zijn in de hoeveelheid binnenvallend daglicht en de wijze waarop het licht in de verscheidene vertrekken wordt verdeeld. Het IG-TNO heeft een serie daglichtdiagrammen ontwikkeld, die voor een groot aantal raamontwerpen laat zien op welke wijze het direct via het raam binnenvallende daglicht over het werkvlak wordt verdeeld. Eén van deze diagrammen is afgebeeld in figuur 1.

De hoeveelheid daglicht wordt in de diagrammen gegeven als percentage van de gelijktijdige verlichtingssterkte 'in het vrije veld'. Dit betekent dat voor elke weersomstandigheid buiten een bepaalde verlichtingssterkte voor binnen kan worden berekend.

Een ontwerp voor een vertrek begrenst het relevante deel van het daglichtdiagram. Figuur 2 toont dit duidelijk aan. De plattegrond van een vertrek is, in overeenkomende schaal, over het daglichtdiagram van figuur 1 gelegd. Het binnen de vertrekafmetingen vallende deel van het diagram geldt voor een situatie waarin de wanden van het vertrek zwart zijn, dat wil zeggen, geen licht reflecteren. Voor een globale bepaling in het ontwerpstadium kan dit voldoende zijn; voor een nauwkeuriger bepaling – dus inclusief de reflectiebijdrage – biedt de serie daglichtdiagrammen enkele eenvoudige aanvullingen. Enkele toepassingsmogelijkheden van het ontwikkelde systeem zijn:

- indien daglicht moet bijdragen aan de verlichting van het werkvlak kan als het glaspercentage in de gevel vastligt, met behulp van de daglichtdiagrammen dat raamontwerp worden gekozen, dat een geschikte verlichting geeft op het werkvlak;
- op eenvoudige wijze kan worden vastgesteld welke schakelmogelijkheden moeten worden geïnstalleerd om de kunstverlichting op de dagverlichting te schakelen of te dimmen. Hierdoor is het mogelijk onder alle omstandigheden het gewenste lichtniveau E te verzorgen. Figuur 3 geeft een voorbeeld van de manier waarop voor een algemene verlichtingsinstallatie – ontworpen op een niveau E = 800 Lux – de benodigde schakelmogelijkheden kunnen worden afgeleid.

Uit tabel 2 blijkt dat de rijen A en B afzonderlijk schakelbaar

fig. 1 Verdeling van de direct via het raam binnenvallende hoeveelheid daglicht op het werkvlak, als percentage van de verlichtingssterkte buiten;

fig. 2 Plattegrond van een vertrek (4,70 x 4,70 m) gelegd over het daglichtdiagram van fig. 1. Dagverlichtingspercentages zonder reflectiebijdrage van de wanden;

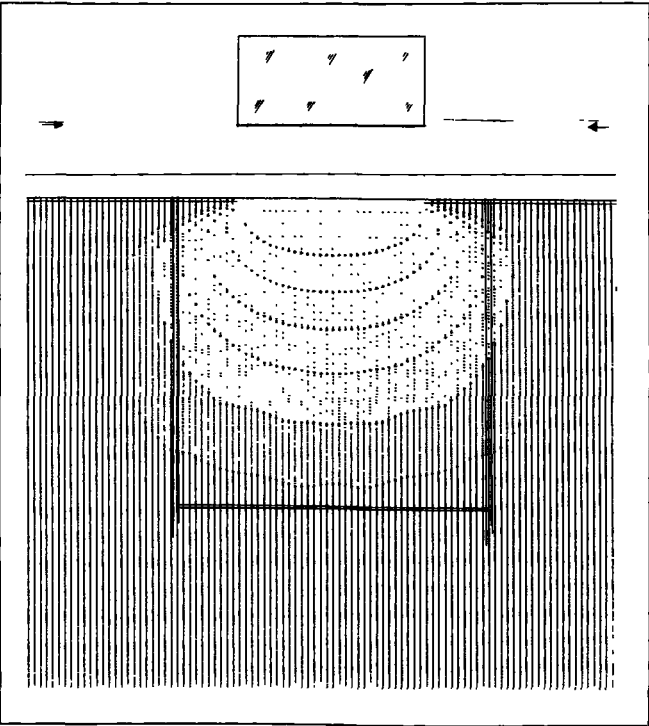
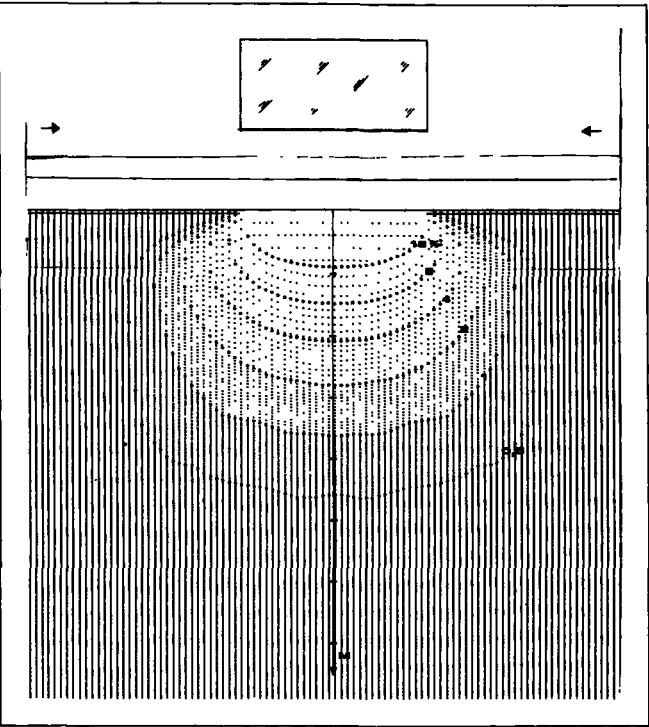
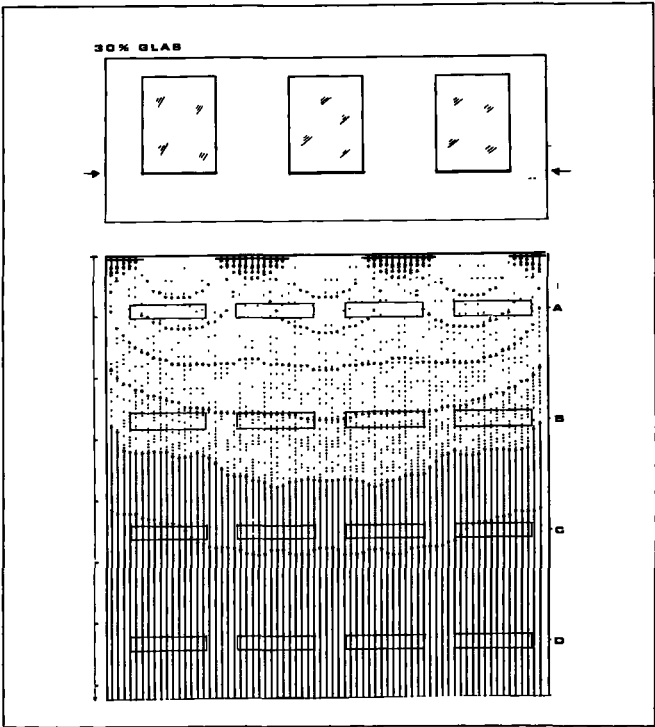


fig. 3 Vier rijen armaturen in een vertrek met 30% glas waarvan de reflectiebijdrage van de wanden 1% bedraagt.



gemaakt moeten worden, terwijl de rijen C en D gekoppeld kunnen blijven.

Tabel 2 – schakelmogelijkheden

armaturenrij	gemiddelde daglicht- factor in %*	min. benodigd verlichtingsniveau buiten (bij E = 800 Lux)	gemiddelde fractie van de normale werktijd in %
A	13	6150 Lux	82
B	2,75	29000 Lux	15
C	1,5	53000 Lux	0
D	1	80000 Lux	0

* In de gemiddelde daglichtfactor is ook de bijdrage ten gevolge van reflecties begrepen, namelijk 1%. De percentages in de vierde kolom zijn gebaseerd op metingen van de dagverlichtingssterkte buiten tijdens de werktijd. Daaruit is een gemiddelde over een jaar berekend.

Geluidisolatie bij renovatie houten vloeren

Bij de renovatie van woningen worden dikwijls houten vloerconstructies aangetroffen. In nagenoeg alle gevallen zijn zowel de luchtgeluidisolatie als de wering van contactgeluid onvoldoende. Er is nog te weinig bekend van de wijze waarop een goed geluidsisolerende houten vloerconstructie moet worden geconstrueerd. Pas als die kennis in voldoende mate aanwezig is, kan een verantwoorde beslissing bij renovatie worden genomen. TNO verricht ook op dit gebied research.

Het onderzoek naar de geluidisolatie is o.a. gericht op het verschaffen van kennis op het bovenomschreven gebied. Er is daarbij van uitgegaan dat door middel van een laboratoriumonderzoek – waarbij alle van invloed zijnde omstandigheden in de hand kunnen worden gehouden en slechts één parameter per keer wordt veranderd – de nodige basisgegevens kunnen worden verzameld.

Het laboratoriumonderzoek is in tweeën gesplitst: in eerste instantie is door middel van een ‘grote-stappen-programma’ meer inzicht gekregen in de invloed die de verschillende onderdelen van de constructie op de geluidisolatie hebben; in tweede instantie zal naar een verdieping van de kennis op detailonderdelen worden toegewerkt. Het eerste deel is inmiddels voltooid.

In het onderzoek zijn drie basisconstructies onderscheiden, te weten:

- 1) een houten balklaag met een vrijhangend plafond – het oorspronkelijke, vast aan de balklaag verbonden plafond is bij de renovatie verwijderd, er is voldoende verdiepinghoogte beschikbaar;
- 2) een houten balklaag met een vast daaraan verbonden plafond, onder welk geheel een nieuw vrijdragend plafond is aangebracht. Uitgangspunten waren hierbij dat het bestaande stucplafond nog in goede staat of eenvoudig te repareren was en dat er voldoende verdiepinghoogte beschikbaar was;
- 3) een houten balklaag met een vast daaraan verbonden plafond waaraan door middel van een min of meer verende ophanging een nieuw plafond is aangebracht.

De extra verdiepinghoogte die nodig is, zal bij deze uitvoering in het algemeen kleiner zijn dan in de andere gevallen.

Het onderzoek heeft basisinformatie opgeleverd over de invloed die wijzigingen in onderdelen van de constructie hebben op de geluidisolatie van de totale constructie. Die onderdelen zijn:

a. de loopvloer.

Uit ervaring wisten we al dat een extra laag op de vloerdelen een gunstig effect heeft op de geluidisolatie. Gedeeltelijk zal dat gunstige effect worden veroorzaakt door het afdichten van de nu eenmaal aanwezige geluidlekken; gedeeltelijk zullen ook andere fysische effecten als massavergroting en extra demping een rol spelen. Wij hebben verschillende van dit soort extra lagen toegepast, zelfs combinaties van verschillende lagen.

b. het plafond.

In een aantal gevallen is de massa van het plafond verdubbeld.

c. de spouwvulling.

Verschiedende geluidabsorberende materialen zijn toegepast, in sterk verschillende dikten.

d. de ophangconstructie van het plafond.

Bij basisconstructie 3 zijn drie verschillende ophangconstructies toegepast.

Van de dertig verschillende vloerconstructies die zijn onderzocht, blijkt slechts een zeer klein aantal aan de eisen van NEN 1070 (1976) te voldoen. Wij hebben echter de indruk, dat in de praktijk bij de drie genoemde basisconstructies hogere geluidisolatiewaarden zijn gemeten dan in onze laboratoriumomstandigheden. Ter afronding van dit deel van het onderzoek is het daarom noodzakelijk ten minste enkele van de onderzochte constructies in de praktijk te onderzoeken. Daarbij moeten de meetomstandigheden optimaal zijn, dat wil zeggen, dat de meetresultaten niet zullen mogen worden beïnvloed door flankerende geluidoverdracht, geluidlekken en dergelijke. Het praktijkonderzoek zal tevens moeten leren of de verbetering van de geluidisolatie die een bepaalde maatregel in het laboratorium heeft opgeleverd, ook in de praktijkomstandigheden kan worden bereikt. Het moet mogelijk worden om – met inachtneming van eventueel aanwezige nevenwegen voor geluidoverdracht – te voorspellen welke maatregelen dienen te worden genomen om een vloerconstructie zodanig te verbeteren dat de geluidisolatie aan de eisen van NEN 1070 (1976) voldoet.

Energiebesparing met gordijnen

‘Verstandig met energie’ adviseert de overheid. Collectief worden in dit kader voorschriften en normen opgesteld terwijl ook steeds meer particuliere initiatieven worden ontplooid om overbodig energieverbruik tegen te gaan. Dat zonder investering, met gebruik van bestaande middelen, al heel wat energie – en geld – kan worden bespaard, blijkt uit het onderzoek naar de invloed van gordijnen op het warmteverlies. Voor dit onderzoek, dat in 1978 is uitgevoerd in opdracht van de Interdepartementale ‘Stuurgroep Energie en Gebouwen’, is gebruik gemaakt van een geautomatiseerd meetsysteem, waardoor de metingen in korte tijd en met een grote nauwkeurigheid konden worden uitgevoerd. In een klimaatkamer werd een gangbare gevelconstructie aangebracht: een geïsoleerde borstwering met een warmtedoorgangscoefficiënt van $0,94 \text{ W/m}^2\text{K}$ en een raamconstructie met enkel glas. De kamer werd verwarmd door een radiator, het verschil tussen de binnen- en buitentemperatuur bedroeg tijdens de metingen $14,5^\circ \text{C}$.

De conclusies uit het onderzoek waren:

- indien in het geheel geen gordijnen, vitrage en dergelijke

aanwezig zijn en zelfs geen vensterbank, kan het aanbrengen van een vensterbank – breedte: 200 mm – het warmteverlies door de gevel met 14% verminderen;

- is reeds een vensterbank aanwezig, dan kan het sluiten van lange gordijnen, bij een borstwering, zoals in de proefopstelling is toegepast, een besparing opleveren van 8%. Bij een minder goede borstwering – ongeïsoleerd – kan het warmteverlies ten gevolge van het sluiten van lange gordijnen, echter ook toenemen. Wanneer de gordijnen op enige afstand van de vensterbank hangen – bijvoorbeeld als er grote planten tussen ruit en gordijn staan – treedt er een direct warmtetransport op van de radiator naar het raam. Daardoor neemt het verlies door de gevel met ca. 9% toe. Ook een spleet tussen het gordijn en het plafond moet worden ontraden;

- de enige situatie waarbij het sluiten van lange gordijnen altijd een besparing oplevert, is die waarbij de gordijnen zich tussen de radiator en de gevel bevinden. De radiator straalt nu geen warmte meer uit naar de borstwering, waardoor het verlies door de borstwering met maar liefst 54% afneemt. Het totale warmteverlies door de gevel wordt dan 21% minder;

- het sluiten van korte gordijnen heeft altijd een vermindering van het warmteverlies tot gevolg. Het raam wordt immers afgeschermd, terwijl de radiator ongehinderd warmte kan afgeven;

- bovendien zal door het verminderd warmteverlies door het raam de radiator minder warmte behoeven af te geven. De watertemperatuur kan daarom lager zijn, waardoor de warmtestraling naar de borstwering en daarmee ook het verlies kleiner worden. Door het sluiten van de korte gordijnen kan het verlies door de gevel dan ook met 20% worden beperkt;

- binnenzonwering, vitrage en planten hebben eenzelfde, zij het minder sterk, effect op het warmteverlies door de gevel, resp. 19, 10 en 6%;

- combinaties leveren de grootste besparing op. Het sluiten van korte gordijnen in combinatie met gesloten lange vitrage kan een vermindering van het warmteverlies door de gevel van 25% tot gevolg hebben.

De genoemde besparingen en verliezen hebben betrekking op het momentane warmteverlies (dus op het moment van actie). Als bewoner is men echter ook geïnteresseerd in de besparing –energetisch en financieel – die een bepaalde maatregel over een heel stookseizoen oplevert. Omdat hierbij ook het bewonersgedrag en de ligging van de woning een rol spelen, zijn slechts oriënterende berekeningen uitgevoerd. Het sluiten van korte gordijnen plus vitrage kan in bepaalde gevallen in één stookseizoen een besparing opleveren van ca. 350 MJ/m² of 10m³ aardgas/m² geveloppervlak. Bij een aardgasprijs van f 0,30/m³ betekent dit een financieel voordeel van f 3,-/m² geveloppervlak.

Op grond van de meetresultaten is ook berekend dat het warmteverlies bij dubbel glas 40 tot 50% lager ligt dan bij enkel glas, meer dan door sluiten van gordijnen kan worden bereikt. Het 'gordijnenonderzoek' kreeg veel belangstelling van de nieuwsmedia, vooral bij de officiële aanbieding van het rapport aan Minister Beelaerts van Blokland. Deze informatie en het feit dat het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening de adviezen nog eens in een brochure bijeenbracht, zullen hopelijk bijdragen tot het verstandig gebruiken van gordijnen als eenvoudig en praktisch middel om energie te besparen.



Medisch-Fysisch Instituut TNO

Het Medisch-Fysisch Instituut TNO verricht toegepast onderzoek op het gebied van de fysica en de technologie in de geneeskunde. Het levert hiermee een bijdrage in de preventie en de bestrijding van ziekten en de verbetering van de Gezondheidszorg. Het onderzoek geschiedt voor het merendeel in samenwerking met universitaire en niet-universitaire ziekenhuizen. Het is vooral gericht op de registratieproblematiek, de analyse en de verwerking van biomedische signalen. De registratieproblematiek omvat enerzijds de ontwikkeling van registratiemethoden en -technieken en de evaluatie daarvan en anderzijds het trachten nieuwe informatie te verkrijgen over biomedische processen. De analyse en verwerking houdt hoofdzakelijk het beoordelen van de 'genese' in, het mechanisme van de biomedische signalen afkomstig van mens of dier in normale of in pathologische omstandigheden en de betekenis daarvan.

De reorganisatie van het MFI is organisatorisch afgerond met het instellen van drie afdelingen, te weten een technologische, een fysische en een biomedische. De daarmee gepaard gaande nieuwe indeling van de medewerkers is zonder al te veel problemen tot stand gebracht. In de loop van het verslagjaar kon een hoofd voor de technologische afdeling worden aangesteld. In verband met een besluit van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO dat het personeelsbestand van het MFI moest worden teruggebracht tot vijfenzeventig, kon een aantal medewerkers niet in deze drie afdelingen worden geplaatst. Voor hen wordt naar andere mogelijkheden binnen en buiten TNO gezocht. Een aantal is reeds gedetacheerd bij twee academische ziekenhuizen, terwijl ook enige medewerkers elders in TNO een nieuwe werkkring vonden.

Het aangeven van nieuwe richtingen in een aantal onderzoekgebieden en het beginnen met daarin passende onderzoekprojecten vordert gestaag. Hierbij dient te worden bedacht dat deze vernieuwing veel meer tijd in beslag zal nemen dan de organisatorische herstructurering. Het uitvoeren van het onderzoek in de vorm van projecten geeft een beter overzicht over het programma van het MFI en bevordert de bespreekbaarheid van elk project. Elk nieuw project wordt, alvorens het ter goedkeuring naar de directie gaat, besproken in de Wetenschappelijke Advies Commissie, de Directieraad en het Projectoverleg. Aan dit laatste overleg kunnen alle medewerkers deelnemen. De hier volgende onderwerpen moeten beschouwd worden als enige voorbeelden van onderzoek in het MFI.

Experimenteel epilepsiemodel

De resultaten van de 'Kindling' experimenten met twee honden, waarover reeds in de vorige verslagperiode werd gerapporteerd, zijn geëvalueerd, geanalyseerd en geïnterpreteerd. De volgende conclusies zijn getrokken:

- het is mogelijk om epileptische aanvallen te ontlokken door middel van 'Kindling' prikkeling van de prepyriforme hersenschors bij de hond. Er zijn dertig tot tachtig prikkels nodig;
- na het toedienen van een zeer groot aantal 'Kindling' prikkels – bijvoorbeeld honderwintig – is het mogelijk dat de hond spontane epileptische aanvallen toont die in lokaliserende en klinische verschijnselen verschillen van de door 'Kindling' prikkels veroorzaakte aanvallen. Deze spontane aanvallen lijken veel op

die van patiënten die lijden aan complexe partiële epilepsie van de temporale kwab;

- na het toedienen van voldoende 'Kindling' prikkels verschijnen in het EEG irritatieve verschijnselen in de vorm van piekgolven, niet alleen vlak na de 'Kindling' prikkels maar ook vele uren daarna – tot zelfs na tweeënzeventig uur. De verschijnselen zijn verschillend van karakter;

- het experimentele epilepsiemodel heeft de gelegenheid geboden de waarde te evalueren van het 'Automatic Spike Detection' programma, waarmee uit het EEG de plaats van een epileptogeen gebied bepaald kan worden. De resultaten met dit programma waren zeer positief. Het bleek mogelijk in beide honden het 'Kindling' gebied te localiseren.

Het experiment werd voortgezet met een derde hond, waarbij kon worden vastgesteld, dat een zwakke 'Kindling' prikkel van 45 μ A en 60 Hz met een duur van één seconde ook na honderdvijfenvierzig toedieningen geen aanval met gedragsuitingen opwekt. Wel werd een subklinisch gelocaliseerde epileptogene focus geconstateerd.

Diagnostiek van epilepsie

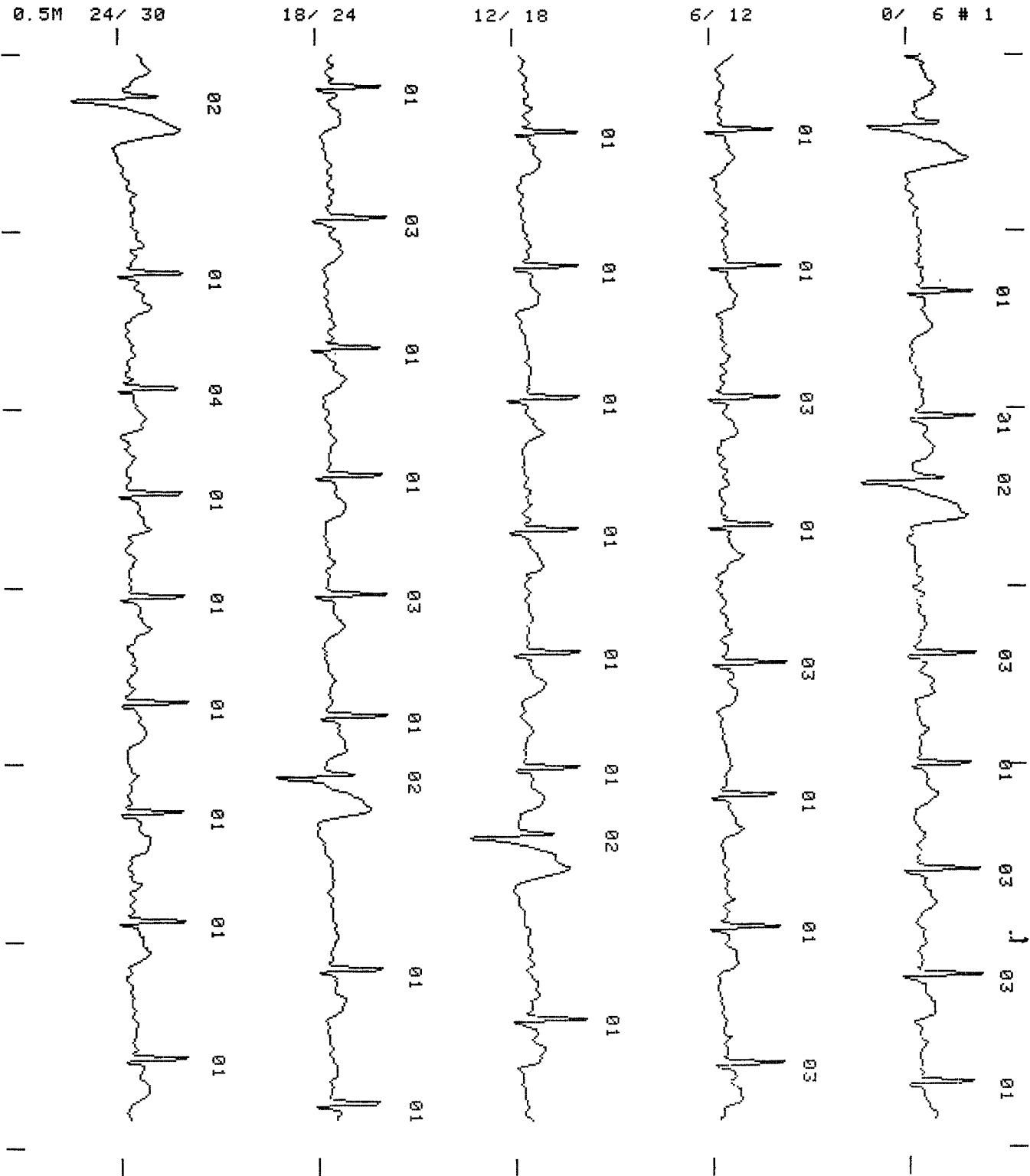
De diagnostiek van epilepsie kan worden ondersteund door 24-uurs registratie van het elektro-encefalogram-EEG. Voor het registreren van epileptische aanvallen bij patiënten in de kliniek werd een 16-kanaals EEG versterkermodule vervaardigd. Aan de invoer van deze module kan een eenheid worden aangesloten voor preselectie van de elektrodenmontage. Aan de uitvoer van de module kan een aantal eenheden worden aangesloten. Daardoor is het mogelijk verschillende vormen van telemetrie te realiseren. Op deze wijze kunnen bij patiënten, die zich tamelijk vrij kunnen bewegen viertwintiguursregistraties van het EEG worden verwezenlijkt. Daar de meeraderige kabel van dit systeem naar de registratie-apparatuur aanleiding gaf tot storingen, werd een 16-kanaalsmultiplexer met bijbehorend modulatiesysteem vervaardigd. Daardoor kan thans met een éénaderige kabel worden volstaan en tevens een elektrische – veilige – isolatie van de patiënt worden bereikt. Het hierboven beschreven systeem wordt routinematig klinisch gebruikt in het Epilepsiecentrum 'Meer & Bosch' in Heemstede.

Tezamen met het door de TH-Twente – afdeling bio-informatica – ontwikkelde buffergeheugen is het mogelijk om EEG-registraties selectief te beperken tot de aanvallen zelf. Voor de automatische analyse en kwantificatie van epileptiforme EEG-verschijnselen werd met behulp van een computerprogramma onderzoek verricht om te komen tot een algemene automatische classificatiemethode van deze verschijnselen. Beoordelingen verkregen van EEG-deskundigen werden vergeleken met de uitkomst van verschillende classificatiemethoden. Daardoor werd een beter inzicht verkregen in de kenmerken van epileptiforme verschijnselen, zodat een goede classificatie mogelijk is gemaakt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een statistisch patroonherkenningsprogramma 'ISPAHAN', ontwikkeld bij de Vrije Universiteit – afdeling Medische Informatica – te Amsterdam.

Computeranalyse van langdurige elektrocardiogrammen

Het ontwikkelde computersysteem CENSOR – Computerized Enumerative Scanning On Rhythm-disturbances – werd toegepast op een vijftiental ambulante elektrocardiografische registraties,

Analyse van langdurige elektrocardiogrammen met het Censor systeem geschiedt in twee fasen. In de eerste - automatische - fase worden alle contracties van het hart gedetecteerd en geklasificeerd. In het EEG hieronder zijn de klassen 1 tot en met 4 gecreëerd. Gedurende de tweede - interactieve - fase geeft de operateur iedere klasse een typering in elektrocardiografische zin, in onderhavig geval krijgen de klassen 1, 3 en 4 dezelfde typering.



afkomstig van de Rijksuniversiteit – afdeling Klinische Farmacologie – te Groningen. De verkregen resultaten zijn gebruikt in het kader van een studie naar het effect van medicamenten.

Met hetzelfde systeem werden achtenveertig ECG-registraties van veertien patiënten geanalyseerd. Deze patiënten waren allen met een ongecompliceerd myocardinfarct opgenomen in de hartbewakingsafdeling van het Sint Antonius Ziekenhuis te Utrecht. De resultaten van de analyse werden gebruikt om conclusies te kunnen formuleren over het voorkomen van ventriculaire aritmieën in de eerste twee etmalen van het acute myocardinfarct. Op grond van de ervaringen kan worden gesteld dat de analyse van aritmieën met behulp van het CENSOR systeem klinisch interessante resultaten oplevert. Veel aandacht wordt besteed aan het vinden van elektrofysiologische achtergronden voor een aritmie-simulatiemodel dat de interpretatie vergemakkelijkt van de aritmieën in het patiëntenbestand zoals dat in het Sint Antonius Ziekenhuis wordt verzameld. Dit is nodig ter beschrijving van het natuurlijke beloop van aritmieën na het acute myocardinfarct.

Automatische verwerking van systolische tijdsintervallen

Het door het MFI ontwikkelde en vervaardigde opnamestation voor systolische tijdsintervallen – tijdsrelaties tussen bepaalde fenomenen in het elektrocardiogram, het fonocardiogram en de halsslagader pulsaties – is in routinegebruik in de Katholieke Universiteit, afdeling Cardiologie, te Nijmegen. Van een veertigtal patiënten zijn de intervallen tijdens inspanning opgenomen, zowel vóór als na ‘coronary bypass’ operatie. De resultaten van deze non-invasieve methode worden vergeleken met de klinisch invasief verkregen parameters vóór, tijdens en na de genoemde operatie. Het blijkt dat de verbetering van de patiënt na de operatie duidelijk tot uiting komt in de parameters van de systolische tijdsintervallen. De registraties worden thans nog in het MFI verwerkt. Het verwerkingsprogramma is zo ontworpen dat zonder interventie van de operator – dus bijvoorbeeld ook ‘s nachts – de gegevens gedigitaliseerd en verwerkt worden. Bovendien is het mogelijk dit programma te zijner tijd ‘on line’ in de kliniek te gebruiken.

Computerinterpretatie van elektro- en vectorcardiogrammen

Het door het MFI ontwikkelde modulaire TNO-Elektro- en Vectorcardiogrammen Interpretatiesysteem wordt op verschillende plaatsen en voor verschillende toepassingen in de praktijk getoetst:

- een eerste fase van een internationale evaluatie van de Minnesota code werd afgerond. Van ruim 500 ECG’s zijn drie computer coderingen – waaronder die van het TNO-ECG/VCG-interpretatiesysteem – en drie handcoderingen van de deelnemende centra vergeleken met een zogenaamde Standaard code. De vergelijking resulteerde in enige verbeteringen in twee modules van het systeem;
- ongeveer honderd ECG’s van het Central ECG Laboratory van de Universiteit van Alabama in Birmingham – USA – zijn met het TNO-programma verwerkt. Van deze ECG’s zal de door het MFI geleverde Minnesota codering worden vergeleken met de handcodering van het laboratorium uit Birmingham. Indien de vergelijking bevredigend is, zou het TNO-systeem mogelijk aldaar kunnen worden gebruikt;

- voor een farmaceutische industrie is een aantal ECG’s opgenomen bij honden en katten en verwerkt met het TNO-ECG/VCG-interpretatiesysteem. Met deze ‘feasability study’ is aangetoond dat, met enige kleine aanpassingen, dit systeem op routinematige wijze kan worden gebruikt voor het verrichten van metingen aan ECG’s van deze dieren’
- in het diagnostische gedeelte van het TNO-systeem zijn in samenwerking met het Sint Antonius Ziekenhuis in Utrecht nieuwe criteria ingebracht voor de diagnostiek van het achterwandinfarct. Ook is een bestand aangelegd van ECG’s van patiënten, waarvan tevens gegevens uit coronariografie bekend zijn. De criteria worden getoetst aan ECG-onafhankelijke gegevens;
- in samenwerking met een industrie, is een aritmie-detectieprogramma ontwikkeld. Veel aandacht is besteed aan scheidingscriteria voor het onderscheiden van normale en abnormale ‘QRS-complexen’ in het ECG.

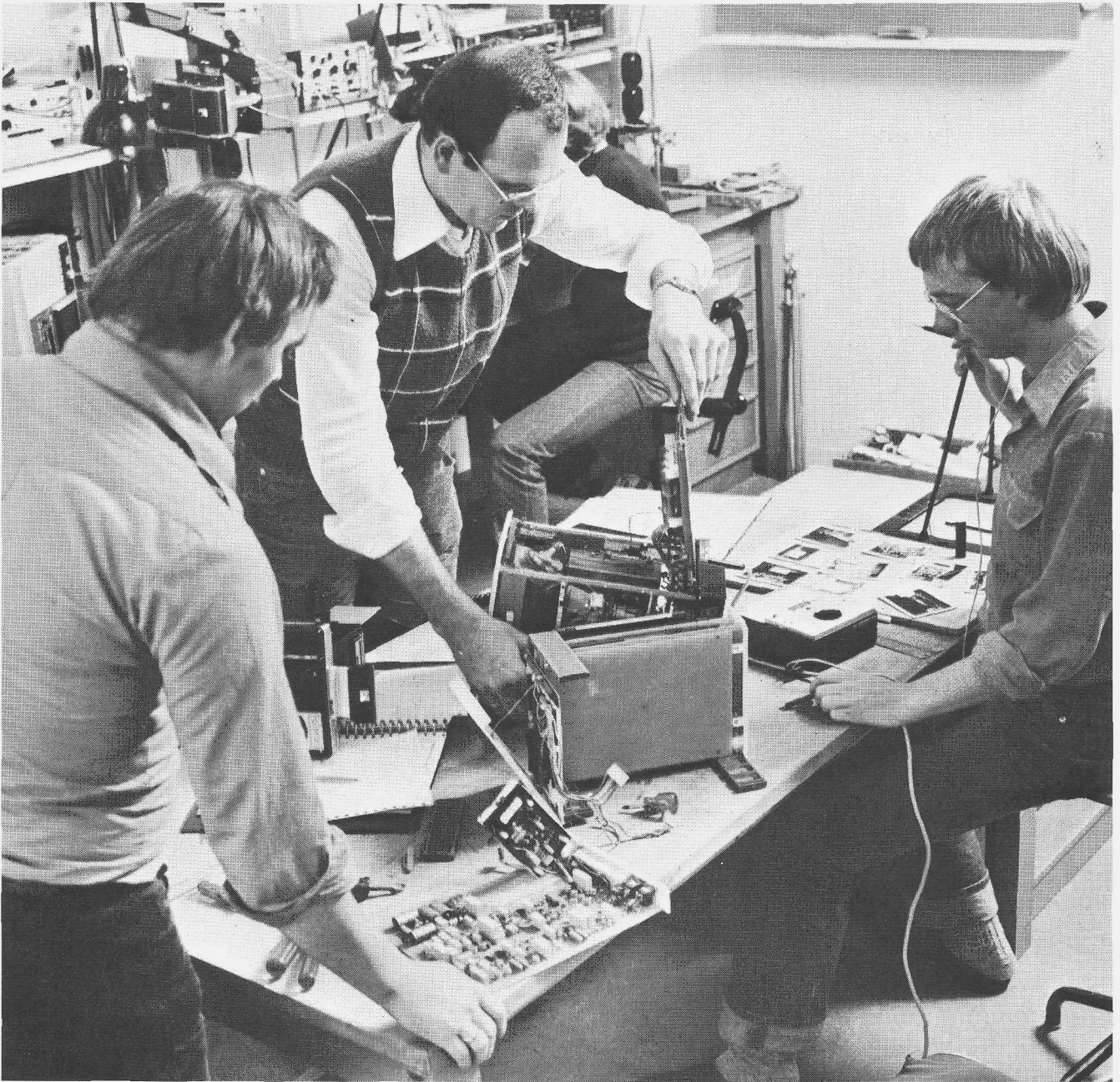
Alarm aan rolstoel

Een methode om doorzitten te voorkomen bij rolstoelpatiënten, is dat deze zich regelmatig opdrukken, zodat de bloeddoorstroming zich kan herstellen. Om deze patiënten te helpen herinneren wanneer zij zich weer moeten opdrukken is de ‘paralarm’ ontwikkeld. Dit apparaat wordt onder de zitting van de rolstoel aangebracht en geeft op instelbare tijden een toon, die geleidelijk aanzwelt in volume en frequentie, zodat ook in een lawaaierige omgeving deze toon voor de patiënt hoorbaar wordt. De toon wordt onderbroken wanneer de patiënt zich opdrukt. Met enkele prototypen van dit apparaat zijn goede resultaten behaald. Er is een serie van veertien apparaten vervaardigd. Twaalf revalidatiecentra hebben toegezegd te willen meewerken aan de klinische evaluatie van de paralarm. Na een half jaar worden de evaluatierapporten verzameld. Aan de hand ervan zal worden nagegaan of er nog wijzigingen dienen te worden aangebracht. Van industriële zijde is reeds belangstelling voor dit apparaat getoond.

Medische instrumenten en installaties

Het vergelijkend onderzoek aan medische apparatuur, waarvoor financiële steun van het Nationaal Ziekenhuis Instituut – NZI – wordt ontvangen, heeft geresulteerd in het verschijnen van een tweetal rapporten, die door het NZI werden uitgegeven. De rapporten geven een uitvoerige beoordeling, vergezeld van meetresultaten, conclusies en aanbevelingen van respectievelijk zeven foetale bewakingssystemen en dertien – ‘sphygmomanometers’ – bloeddrukmeters van het manchet type. Niet alleen in Nederland worden deze rapporten zeer op prijs gesteld, doch ook in het buitenland, getuige onder andere de vele aanvragen voor de Engelse versie en de recensies in buitenlandse tijdschriften. Binnen de Europese Gemeenschap gaat zich een vorm van samenwerking op het gebied van instrumentevaluatie aftekenen. Men heeft overeenstemming bereikt over de te volgen protocollen bij het testen van elektrocardiografen en defibrillatoren. Bovendien hebben alle lidstaten zich bereid verklaard, de resultaten van het onderzoek aan de andere lidstaten ter beschikking te stellen. De vergelijkende onderzoeken zijn voortgezet met onderzoek van bloedverwarmers, die worden toegepast in de operatiekamer bij

Visuele inspectie van de constructie van een hartmonitor in verband met de elektrische veiligheid.



het toedienen van bloed aan de patiënt. Ook ECG-bandrecorders, die worden gebruikt om bij ambulante hartpatiënten het elektrocardiogram te registreren op een draagbare bandrecorder en hartmonitoren, die worden gebruikt in de operatiekamer om het elektrocardiogram en hartslagfrequentie zichtbaar te maken, worden onderzocht. Voorbereidingen worden getroffen voor een vergelijkend onderzoek van elektro-chirurgische apparatuur. Op verzoek van een ziekenhuis kunnen veiligheidsmetingen in de 'high riks' ruimten – zoals operatiekamer, hartbewakingseenheid, e.d. – worden uitgevoerd. In dit verslagjaar werden in een twintigtal ziekenhuizen en andere instellingen van de Gezondheidszorg veiligheidsmetingen verricht. Ze werden afgerond met rapporten, die naast de meetresultaten, conclusies en adviezen tot verbetering bevatten. In een maandelijks bespreking met de KEMA worden ervaringen op dit gebied uitgewisseld en de programma's besproken. Ook werd een vijftigtal adviezen uitgebracht op het gebied van de elektrische veiligheid, zonder dat daar uitvoerige metingen aan ten grondslag behoeften te liggen. Om bij storingsproblemen te kunnen adviseren, werd begonnen met een onderbouwend onderzoek op dit gebied.

Ten slotte werd op een vrij breed gebied een groot aantal adviezen verstrekt aan instellingen van de Gezondheidszorg. Ze varieerden van adviezen over aanschaf van apparatuur tot een onderzoek naar de oorzaken van een calamiteit. In totaal werden ongeveer zeventig adviezen verstrekt.

Gaubius Instituut TNO

In het Gaubius Instituut TNO te Leiden verricht men onderzoek naar de oorzaken van hart- en vaatziekten. Opheldering van de mechanismen die vaatafsluiting of vernauwing veroorzaken is de eerste doelstelling van het programma. Op deze kennis hoopt men ten slotte een rationele preventie te baseren.

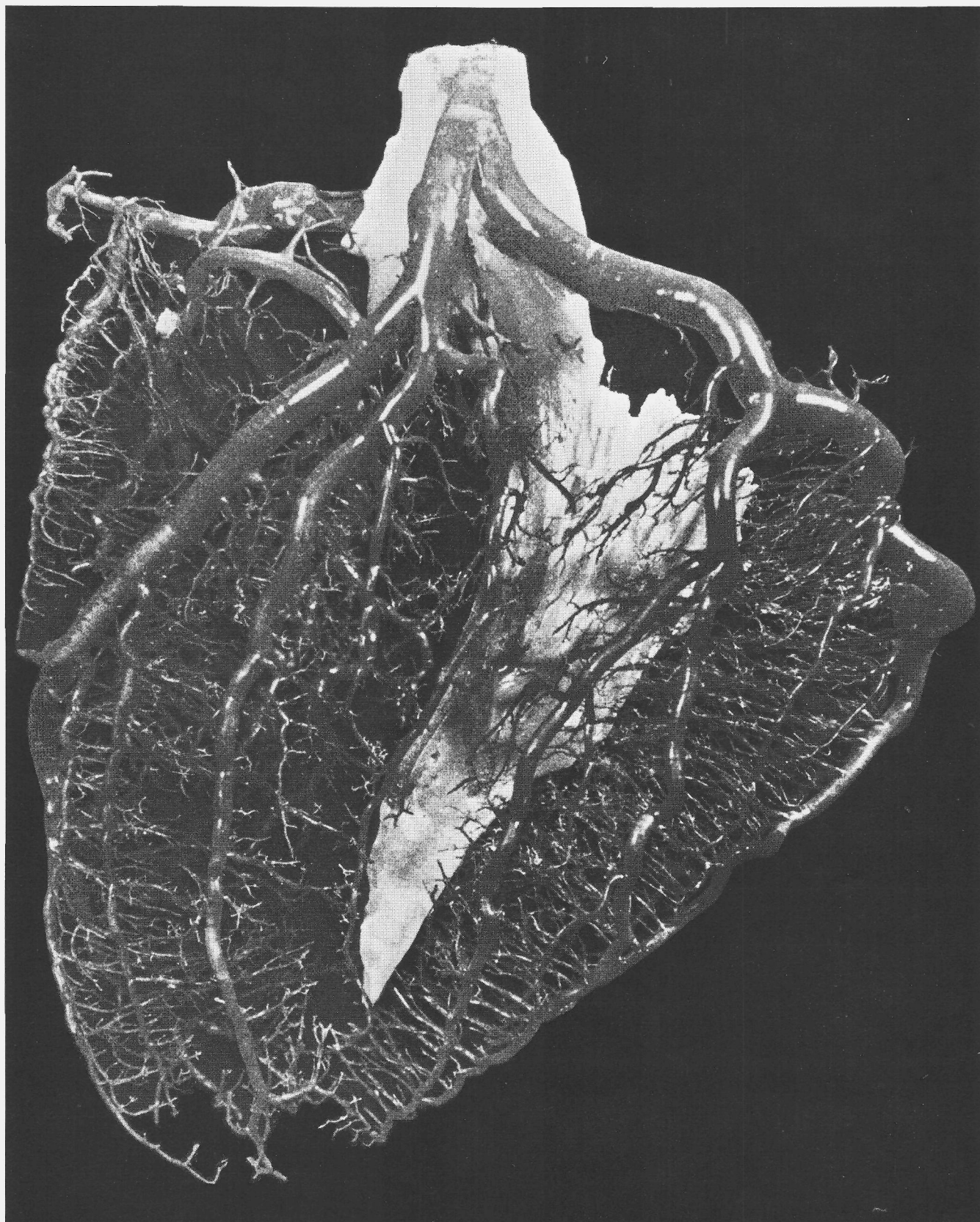
Hart- en vaatziekten zijn gekenmerkt door het vóórkomen van verdikkingen in de wanden van de grote en middelgrote slagaders. Deze kunnen leiden tot een belemmering van de bloedstroom waardoor organen van het lichaam te weinig bloed ontvangen zodat ze onvoldoende functioneren of zelfs versterven. Berucht zijn de aandoeningen van de kransslagaders rond het hart waarvan het hartinfarct een gevolg kan zijn. Het veelvuldig voorkomen van deze aandoening is in de afgelopen jaren door de sterftecijfers alom bekend geworden. In 1978 heeft het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne over de trendmatige ontwikkelingen van de sterfte aan 'ischaemische hartziekten' over de periode 1950-1976 opnieuw gerapporteerd.

In de overall-sterfte ten gevolge van deze ziekte blijkt in de laatste jaren weinig verandering op te treden. De toename in de jeugdige leeftijdsgroep bij mannen vertoont een duidelijke afvlakking terwijl bij vrouwen in deze leeftijdsgroep nog een opvallende toename in sterfte is. Overigens is bij vrouwen in de leeftijdsgroep tot 49 jaar de sterfte nog aanzienlijk lager dan bij mannen. De sterftecijfers zijn nog steeds (zeer) hoog en geven bovendien nog een te optimistisch beeld van de omvang van het probleem omdat ook ziekenhuisopnamen, verpleegdagen en vooral invaliditeit ten gevolge van ziekte van de bloedsomlooporganen aanzienlijk zijn. Bij een niet te verwaarlozen aantal mensen spelen erfelijke factoren, waaronder storingen in de vethuishouding en suikerziekte, een belangrijke rol. Daarnaast is er echter een grote groep waarbij de leefwijze of het patroon van onze samenleving de grootste invloed heeft. In dit verband is het belangwekkend dat de zogenaamde hart- en vaatziekten, die tot voor kort speciaal in verband werden gebracht met de westerse geïndustrialiseerde samenleving, ook in China aanzienlijk blijken toe te nemen.

Afgezien van het menselijk leed zijn de economische schade en de kosten van de volksgezondheidsvoorzieningen onvoorstelbaar groot. Hoe in te grijpen is de grote vraag. Ook bij deze ziekte zullen, zoals vaker opgemerkt, de meest werkzame maatregelen in het vlak van de preventie liggen. Naast de bekende risicofactoren zoals roken, verkeerde voeding, gebrek aan lichaamsbeweging, wordt ook over 'stress' gesproken. In het verslagjaar is in de wereldliteratuur gemeld dat bij proefdieren ook bij het ontbreken van de bekende risicofactoren atherosclerose in de kransslagader kan ontstaan door het elektrisch stimuleren van bepaalde delen van de hersenen. Mogelijk is dit een schakel met de rol die het menselijk gedrag (stress) bij het ontstaan van atherosclerose kan spelen. Het is duidelijk dat, waar zoveel belangrijke factoren in het geding zijn, goede coöperatie met anderen nodig is. Het Gaubius Instituut TNO werkt dan ook veelvuldig nationaal en internationaal met anderen samen.

Het programma van het Instituut is zo gekozen dat enkele, voor een beter begrip van hart- en vaatziekten essentiële, onderwerpen worden bestudeerd. Er wordt naar gestreefd om met beperkte financiële middelen enig baanbrekend werk te doen; voldoende kennis op te bouwen om belangrijke ontwikkelingen in de wereld

De bloedvaten rond het hart zijn soms knelpunten voor de gezondheid.



te signaleren en te benutten en om klinisch relevant onderzoek te ondersteunen.

Het werk in het Instituut is onderverdeeld in:

a. de bestudering van de biologie van de vaatwand;
b. de bestudering van de componenten van het bloed, die voor de biologie van de vaatwand belangrijk zijn, hun regelsysteem en hun inwerking op de vaatwand en de invloed van de vaatwand op hen. In wezen valt dit onderzoek in twee delen uiteen:

1. Onderzoek naar de rol van een belangrijk bestanddeel dat ontstaat bij de bloedstolling, fibrine: het onderzoek van de 'fibrinehuishouding'.

2. Onderzoek naar de vetbestanddelen in het bloed: de 'lipidenhuishouding'.

Het vaatstelsel als biologisch orgaan

Een bloedvat is een levend, uit lagen opgebouwd, orgaan. De slagaderen bijvoorbeeld, die zuurstofrijk bloed van het hart naar de weefsels transporteren, hebben een binnenlaag van bedekkende cellen – endotheel –, een dikke middenlaag van gladde spiercellen en elastische vezels, en een buitenlaag van bindweefsel.

Beschadiging van de endotheellaag door bijvoorbeeld mechanische factoren – bloeddruk- of door chemische of biologische factoren in het bloed, wordt gevolgd door een herstelproces, zoals bij alle beschadigingen in het levend organisme. Uit dierproeven, maar ook uit waarnemingen aan menselijk materiaal blijkt dat in slagaderen bij beschadiging de gladde spiercellen uit de middenlaag zich sterk gaan vermeerderen waardoor vaatverdickingen ontstaan. Dit herstelproces lijkt echter vaak verstoord, waarbij zich componenten uit bloed – vetten, fibrine – in de vaatverdicking afzetten. Deze verstoring krijgt een blijvend karakter – er ontstaat een atherosclerotische 'plaque'. Daar deze processen bij de mens bijzonder moeilijk zijn te bestuderen, moet worden gewerkt met een diermodel, in dit geval de rat. Na selectieve verwijdering van de endotheellaag van een slagader wordt de invloed van cellulaire en humorale systemen op het herstelproces bestudeerd. Van de ontwikkelde methodieken is een aantal ook voor andere onderzoeksgebieden van groot nut gebleken. Nieuwe immunohistochemische methoden konden bijvoorbeeld worden gebruikt voor het lokaliseren van fibrine in weefsels ten behoeve van de diagnostiek en behandeling van intravasale stolling en van andere ziekteprocessen waarbij fibrinevorming optreedt. Een nieuwe manier om de vettransporterende deeltjes uit bloed – lipoproteïnen – zichtbaar te maken, opende nieuwe mogelijkheden om de processen waardoor vetophopingen in vaatwanden ontstaan, te bestuderen.

Fibrinehuishouding

Fibrine maakt deel uit van bloedstolsels en is essentieel voor het herstel van beschadigd weefsel. Fibrine kan nadat het gevormd is weer worden opgelost door het eiwitplitsend enzym plasmine. Dit proces draagt de naam fibrinolyse. Het plasmine bevindt zich in een niet-actieve vorm, plasminogeen genaamd, in het bloed en wordt eerst actief wanneer activerende stoffen daarop inwerken. Activerende stoffen kunnen uit het bloed en uit de vaatwand vrijkomen. Bovendien beschikt het lichaam over een systeem van remmers om de plasminevorming en -activiteit waar nodig in te tomen.

Om het mechanisme van de plasminevorming en -werking op te helderen, zijn enige componenten van het systeem geïsoleerd (a) plasminogeen en (b) plasmine – beide kunnen in verschillende structuren voorkomen –, (c) twee plasminerepressoren en (d) een plasminevormende stof uit menselijk weefsel. De laatste vertoont duidelijk verwantschap met de plasminevormende component, die uit de vaatwand vrijkomt. In bloed blijken meerdere typen plasminevormende stoffen voor te komen in een inactieve vorm. Hoe deze stoffen geactiveerd worden om aldus de fibrinolyse op gang te brengen is nog niet duidelijk. Een deel wordt geactiveerd door de factor, die ook de intrinsieke bloedstolling op gang brengt. In samenwerking met ziekenhuizen wordt bepaald, in hoeverre stoornissen in het fibrinolysestelsel in verband staan met vaatziekten zoals arteriosclerose, trombose, en vaatontstekingen.

Het karakteriseren van fibrine-afbraakproducten is een benadering van het probleem der fibrinehuishouding vanuit een andere invalshoek. In het Gaubius Instituut TNO is gevonden dat calcium ionen in hoeveelheden zoals ze normaal in het lichaam werken, de fibrine-afbraak beperken. Dit gaat gepaard met handhaving van de anti-stollende eigenschappen van de afbraakproducten. De sterke binding van calcium aan fibrine en vooral aan de afbraakproducten is pas recentelijk door het werk in het Gaubius Instituut TNO duidelijk geworden en is van belang voor het ontwikkelen van nieuwe diagnostische methoden.

Lipidenhuishouding

Een te hoge concentratie aan vetbestanddelen in het bloed – zoals bij zogenaamde hypercholesterolemie – is naar algemeen wordt aangenomen een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van atherosclerose. De vetbestanddelen – cholesterol, triglyceriden en fosfolipiden – komen niet vrij in het bloed voor. Ze zijn gebonden aan eiwitten, de verbindingen worden lipoproteïnen genoemd. Ze worden naar hun soortelijk gewicht onderscheiden in HDL – high density lipoproteïns – LDL – low density lipoproteïns en VLDL – very low density lipoproteïns. Het vinden van de verbanden tussen deze lipoproteïnen en de wijze waarop hun concentraties in het bloed worden geregeld, is een belangrijke doelstelling van het lipidenonderzoek.

De lever speelt in het lipoproteïnemetabolisme een centrale rol: hier wordt een deel van geconsumeerde koolhydraten omgezet in triglyceriden, die daarna als VLDL in de bloedbaan worden gebracht. Het is ook het orgaan waar de voorloper van het HDL geproduceerd wordt. De lever is de belangrijkste producent van cholesterol – uit glucose en/of vetzuren –, en vrijwel de enige plaats waar cholesterol wordt afgebroken en permanent uit de circulatie wordt verwijderd. Sinds enkele jaren is het mogelijk uit ratten goed functionerende levercellen te isoleren en gedurende enige tijd in kweek te houden. Deze techniek is op het Instituut geïntroduceerd en zo ver ontwikkeld dat in de laboratoriumsituatie synthese van cholesterol en triglyceride en secretie van deze lipiden als lipoproteïnen kunnen worden bestudeerd. Vooral de verdeling van nieuw gesynthetiseerd cholesterol over HDL – mogelijkerwijs een antiatherogeen lipoproteïne – en VLDL – de voorloper van het bij uitstak atherogene LDL – wordt aan dit model bestudeerd. Wellicht zijn er omstandigheden te vinden waaronder deze verdeling in gunstige zin kan worden beïnvloed.

De eiwitcomponenten van de lipoproteïnen vervullen belangrijke

functies als structuurelementen, als specifieke herkenningsplaatsen voor binding en afbraak en als enzymmodulatoren. Het afgelopen jaar zijn methoden ontwikkeld om enkele van de belangrijkste van deze apoproteïnen te meten. Met de analysetechnieken kan de lipoproteïnesecretie door de levercellen ook aan de hand van deze apoproteïnen gevolgd worden. Daarnaast kunnen afwijkingen van de normale patronen, die bij bepaalde typen hyperlipoproteïnemie voorkomen, worden opgespoord.

Problemen en voorlopige resultaten van deze onderzoeken werden besproken op een Europees Symposium dat met fondsen van de EEG door het Gaubius Instituut TNO kon worden georganiseerd.

Medisch Biologisch Laboratorium TNO

Op 16 januari 1978 werd de nieuwe directie van het Medisch Biologisch Laboratorium TNO geïnstalleerd. Het beleid van de voorgangers, dat erop was gericht na de opname van het MBL in de Gezondheidsorganisatie TNO het werkprogramma zo om te bouwen, dat een gezonde financiering voor de komende jaren mogelijk zou worden, werd door de nieuwe directie voortgezet. Daarbij werd op grond van de bestaande kennis en ervaring uitgegaan van de volgende vier punten:

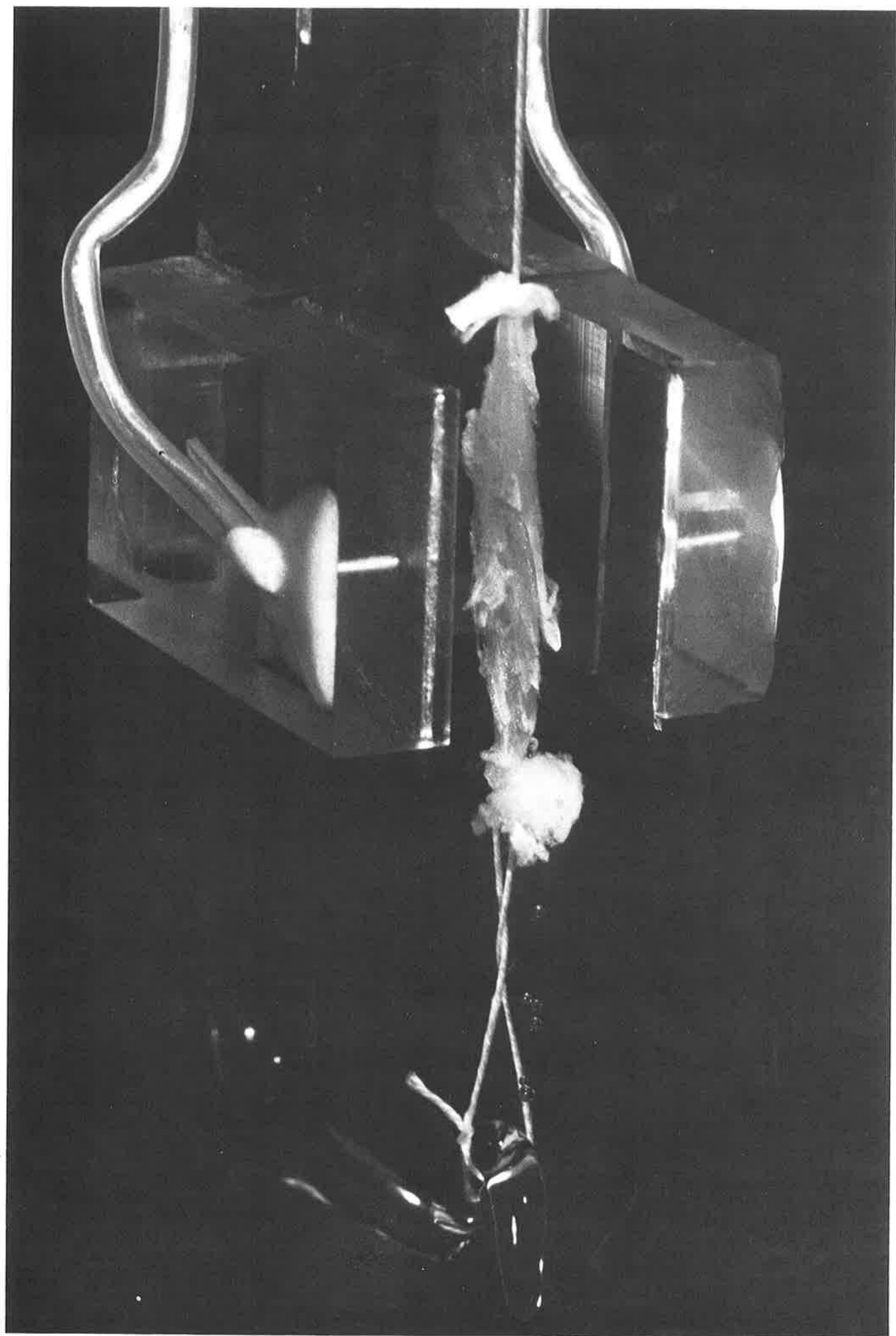
- voortzetting van het werk voor de Nederlandse defensie;
- uitbreiding van het onderzoek naar de invloed van stoffen, waarmee de mens in aanraking kan komen op de erfelijkheid;
- afstemming van het programma op de vraag naar industrieel toxicologisch onderzoek – met name van de kant van het Ministerie van Sociale Zaken;
- aanwending van de aanwezige deskundigheid in het DNA-onderzoek voor het op gang brengen van recombinant-DNA-onderzoek binnen TNO.

Het verslagjaar leverde belangwekkende onderzoekresultaten op voor de Nederlandse defensie. Met het Directoraat-Generaal van de Arbeid – Ministerie van Sociale Zaken – werd overeenstemming bereikt over een aantal projecten op het gebied van de industriële toxicologie. Voor het detecteren van de erfelijkheid beïnvloedende – mutagene – stoffen, werd een reeks van korte screeningstests verder uitgewerkt. Getracht werd duidelijkheid binnen TNO te krijgen over de taakverdeling op deze gebieden. Voor onderzoek met behulp van recombinant-DNA-technieken is bij de beheerders van de beleidsruimte gelden van TNO een aanvraag ingediend voor een 'C-III faciliteit' een laboratorium dat aan specifieke eisen voldoet voor bepaalde typen van recombinant-DNA-onderzoek. Met recombinant-DNA-onderzoek, waarvoor geen bijzondere voorzieningen nodig zijn, is inmiddels begonnen.

Neurotoxiciteit van organofosfaten

De 'oximen' HI-6 en hs-6 hebben een goede therapeutische werking in muizen, ratten en cavia's, die door toediening van een cholinesteraseremmer, bijvoorbeeld soman, vergiftigingsverschijnselen vertonen. Dit blijkt niet alleen bij het dier zelf, maar ook wanneer we de geïsoleerde middenrifspieren van rat en cavia apart op hun functioneren toetsen. In verband met gevonden verschillen in werkzaamheid in verschillende diersoorten, kon uit de oximen geen keuze worden gemaakt voor gebruik bij de mens. Om deze reden is het therapeutisch effect van de oximen getest op stukjes menselijk spierweefsel. Met instemming van de betrokken patiënten werden biopsieën, genomen van tussenribspieren. Bij dit mensenmateriaal is het als regel onmogelijk een voldoende lang stuk van de zenuw vrij te prepareren om deze elektrisch te kunnen prikkelen. Daarom werd een aparte techniek van 'veldstimulatie' ontwikkeld. Daarmee konden de kleine zenuwtakjes in de spier toch worden gestimuleerd, zodat het testen van de neuromusculaire prikkeloverdracht mogelijk werd.

Experimenten met circa vijftig preparaten van vijftientwintig patiënten leerden dat in de tussenribspier de therapeutische effecten van de oximen na vergiftiging met soman zeer gering zijn. Indien de nieuwe oximen de functies van de met soman geblokkeerde neuromusculaire prikkeloverdracht bij de mens nauwelijks of niet kunnen herstellen, zou verder onderzoek weinig



Een sterk vergrote foto van een bundel vezels van de geïsoleerde menselijke tussenribspier opgesteld in een orgaanbad. Met de elektroden aan weerszijden van de spier wordt het weefsel zodanig gestimuleerd dat de spier indirect – d.w.z. via prikkeling van de in de spier aanwezige zenuwtakjes – tot samentrekking wordt gebracht. Met deze methode wordt de prikkeloverdracht van zenuw naar spier onderzocht.

zin hebben. Allereerst werd daarom onderzocht of de speciale stimulatietechniek verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de negatieve resultaten. Dit werd echter weerlegd: met veldstimulatie van middenrif-strips van de rat werden met deze oximen dezelfde gunstige effecten gevonden als tevoren met de klassieke techniek. Overwogen werd vervolgens of wellicht de oximen in het menselijk preparaat het geremde enzym niet zouden bereiken. Dit bleek na onderzoek ook niet het geval. Een andere mogelijkheid was dat het geringe effect van de geteste oximen in de vergiftigde 'intercostaalspier' van de mens terug is te voeren tot een verschil tussen intercostaalspier en middenrifspier. Hiervoor werden inderdaad aanwijzingen verkregen. Het onderzoek hiernaar wordt voortgezet. Bij het onderzoek naar de hoopgevende therapeutische eigenschappen van de oximen bij vergiftiging door soman werd waargenomen dat ratten aanvankelijk zeer goed op de oximbehandeling reageren en gered lijken. Enkele uren later echter vertonen ze opnieuw verschijnselen van zenuwgasvergiftiging en sterven dikwijls toch nog. De indruk ontstond dat dit wordt veroorzaakt door een vrij grote persistentie van soman, hetgeen niet werd verwacht aangezien dit organofosfaat betrekkelijk instabiel is en er in het lichaam enzymen aanwezig zijn die soman onwerkzaam maken. Daarom werd een onderzoek naar deze persistentie ingesteld. De resultaten duiden erop dat een deel van de ingespoten soman ontsnapt aan afbrekende enzymen en in het lichaam wordt opgeslagen, daarna komt het geleidelijk weer vrij en is alsnog in staat vergiftigingsverschijnselen te veroorzaken. Zolang er nog voldoende oxim aanwezig is bestrijdt dit deze effecten; het oxim is echter kennelijk niet in staat de hoeveelheid 'depot-soman' aan te tasten. In de praktijk zal men er dus bij de therapie van de somanvergiftigingen op verdacht moeten zijn dat de toestand van patiënten die goed op de behandeling hebben gereageerd, weer kan verslechteren en dat tijdig een nieuwe dosis oxim moet worden toegediend.

Neurotoxische effecten in gekweekte zenuwcellen

Het onderzoek 'neurotoxische effecten in gekweekte zenuwcellen' is gericht op het vaststellen welke stoffen neurotoxisch zijn en waarop deze neurotoxiciteit berust. Nagegaan wordt op welke wijze en bij welke concentratie stoffen als methylkwik, anorganisch kwik en loodacetaat de ontwikkeling van zenuw- en spiercellen in weefselkweek beïnvloeden.

Er konden verscheidene effecten worden vastgesteld. Een ervan was dat in zenuwcellen die werden gekweekt bij aanwezigheid van zeer lage concentraties methylkwik de 'actiepotentiaal' was verlengd; bovendien werd degeneratie waargenomen van de zenuwcellen. Deed men hetzelfde met anorganisch kwik, dan traden de verschijnselen pas op bij een twintigmaal hogere concentratie.

Over het algemeen waren de effecten slechts gering; en het kwantificeren was moeilijk omdat ook spontane degeneratie optrad.

Synapsvorming in weefselkweek

Bij het onderzoek van zenuw- en spiercellen in weefselkweek werd belangrijke voortgang geboekt. Het bleek dat het met de ontwikkelde opstelling voor elektrofysiologische metingen onder steriele omstandigheden gelukte in één spiercel een intracellulaire

meting te verrichten en deze twee weken later te herhalen.

Met deze methode wordt het mogelijk de ontwikkeling van één cel te vervolgen. Bij een vijftigtal metingen werden duidelijke veranderingen gevonden. Deze worden thans nader geanalyseerd.

Gedragstoxicologie

In het onderzoek gedragstoxicologie wordt nagegaan of taakverrichting, spontaan motorisch gedrag en motorische coördinatie worden gestoord bij chronische blootstelling aan lage concentraties van industriële oplosmiddelen in dampvorm. Hiertoe wordt het gedrag onderzocht van ratten blootgesteld aan genoemde stoffen. De opzet is dat de effecten worden gemeten aan een zeer belangrijke functie van het centraal zenuwstelsel, namelijk het reguleren van het gedrag. Deze benaderingswijze is gevoelig, maar specifiek: elk toxisch effect dat ertoe leidt dat de rat zich 'niet lekker' voelt, zal immers tot uiting komen in de taakverrichting. Relevant is welke verschijnselen optreden en in welke mate. In hoeverre de verschijnselen verdwijnen na het stopzetten van de blootstelling is eveneens van belang.

Bij het ontwikkelen van onderzoeksmethoden voor dit gedragstoxicologisch project werden flinke vorderingen gemaakt op het gebied van het driedimensionaal registreren en vastleggen van het spontane motorisch gedrag van de rat. Deze metingen geschieden thans automatisch en leveren een groot aantal reproduceerbare curves op, die karakteristiek zijn voor het spontane gedrag van een rat die zich bevindt in een open bak van 1 m² – een zogenaamde 'open field' situatie.

Bij het voorbereidend onderzoek werden ook goede vorderingen gemaakt bij het ontwikkelen van technieken waarbij de rat – zonder tussenkomst van de onderzoeker – zichzelf stapsgewijs leert in een 'skinnerbox' bij een bepaald signaal het juiste pedaal te bedienen. De rat leert onderscheid te maken tussen twee lichtpatronen, die in willekeurige volgorde worden aangeboden. Slechts bij één van de patronen wordt een pedaaldruk beloond.

Behandeling van verbloedingsschok

In het onderzoek naar de mechanismen die een rol spelen bij de transfusie-resistente shock, dat wil zeggen een shocktoestand waarbij bloedtransfusie niet meer baat, is voortgang geboekt. Een van de modellen die daarbij wordt gebruikt, is de shock, die ontstaat als de bloedvoorziening van de darm wordt geblokkeerd.

Bij de proef worden ratten in transfusie-resistente shock gebracht door tijdelijke afsluiting van de bloedtoevoer naar het maagdarmkanaal. Gebleken was reeds dat bij deze vorm van shock een te hoog kaliumgehalte en een te laag glucosegehalte van het bloed beide een rol spelen. Bovendien was gevonden dat deze 'hypoglycemie' wordt voorafgegaan door een 'hyperglycemie'. Deze wordt veroorzaakt door een stof die uit de darm vrijkomt en die via zenuwprikkeling een uitstorting van adrenaline uit het bijniermerg tot gevolg heeft. Dit bleek onder andere bij proeven waarbij bepaalde zenuwtakken, die naar de bijnieren lopen, werden doorgesneden. De hyperglycemie bleef dan uit.

Directe bepalingen van adrenaline en noradrenaline lieten zien dat het adrenalinegehalte van het bloed kort na het opheffen van de tijdelijke afsluiting van de toevoerende bloedvaten naar de darm tienmaal zo hoog wordt, terwijl het noradrenalinegehalte hetzelfde

blijft. Deze stijging blijft achterwege indien vooraf de bijniere worden weggenomen.

Zoals reeds gezegd, volgt na de hyperglycemie een hypoglycemie. Aangezien de lever bij het op peil houden van het bloedglucose de belangrijkste rol vervult, werden de levers van ratten met een transfusie-resistente shock – op het moment dat de hypoglycemie optreedt – verbonden met de bloedcirculatie van normale ratten, bij welke de eigen lever was uitgeschakeld. Op deze wijze kon worden nagegaan of de lever van het dier in shock in staat was in een andere rat zonder lever het bloedglucose op peil te houden. Het bleek dat de lever, die in het shock-dier daartoe niet in staat was, een vrijwel normale glucose-productie had en dat de genoemde functie van de lever nog in voldoende mate intact was. Dit wijst erop dat de hypoglycemie in het shock-dier het gevolg is van een toxisch effect op de nieuwvorming van glucose.

De rol van de derde factor bij de transfusie-resistente shock namelijk de hyperkalemie, is voorlopig nog niet duidelijk. Het kalium komt niet uit de lever, niet uit de spieren en niet uit de erythrocyten. De vraag blijft bestaan waar het kalium dat tot de hyperkalemie bijdraagt, dan wel vandaan komt.

Bij de noodbehandeling van de shock door bloedverlies zou het oraal toedienen van zoutoplossingen therapeutisch nut hebben, ware het niet dat bij deze shockpatiënten evenals bij de rat in shock, een sterke remming van de maagontlediging optreedt. Het blijkt dat ook hier de bijnier een belangrijke rol speelt. De resultaten van proeven waarbij de bijnier wel of niet werd verwijderd en waarbij wel of geen mineralocorticoiden werden toegediend, geven aan dat de remming van de maagontlediging vermoedelijk wordt veroorzaakt door een verhoogde 'mineralocorticoid'-productie door de bijnier als gevolg van het bloedverlies.

Genetische toxicologie

Het onmiskenbare verband tussen beïnvloeding van het erfelijk materiaal en kwaadaardige nieuwvormingen, – mutagenese en carcinogenese – maakt onderzoek op het gebied van de mutagenese van groot belang.

Basisonderzoek: DNA-herstelprocessen en metabole omzettingen zijn belangrijke factoren bij het ontstaan van mutaties door straling of chemische stoffen. Om DNA-beschadigingen te kunnen herstellen, beschikt de levende cel over ten minste twee verschillende klassen van herstelsystemen: 'error free', foutloos werkende mechanismen en 'error prone', mechanismen waarbij herstel gepaard gaat met de introductie van fouten die mutaties ten gevolge kunnen hebben. Ook kunnen mutaties ontstaan als bij de normale DNA-replicatie verkeerde nucleotiden worden ingebouwd, bijvoorbeeld wanneer een beschadiging op het moment van DNA-replicatie nog niet is hersteld.

Bepaalde beschadigingen in het DNA van bacteriële virussen bleken bij de vermenigvuldiging van het virus aanleiding te geven tot specifieke veranderingen in het DNA van het virus-nageslacht. Onder condities waarbij het DNA eerst werd onderworpen aan 'error prone' herstelprocessen bleek van deze specificiteit veel minder sprake te zijn.

Bij γ -bestraling van menseellen in kweek beschermt 'cysteamine' wel tegen celdood en de vorming van enkel- en dubbelstreng breuken in het DNA maar niet tegen andere schade aan de nucleotiden, de 'bouwstenen' van het DNA. Het feit dat in

aanwezigheid van cysteamine het aantal mutanten per overlevende toeneemt, zou een aanwijzing kunnen zijn dat die nucleotide-schade verantwoordelijk is voor het ontstaan van mutaties. Deze 'mutatie-inductie' werd ook onderzocht in hamstercellen in afhankelijkheid van de golflengte van ingestraald UV. Hierbij bleek dat per gevormde pyrimidine dimeer – hoofdduikt van 254 nm schade – in het DNA het aantal mutanten aanzienlijk groter is bij instraling van langgolvig UV-licht (310-320 nm) dan bij instraling met 254 nm UV-straling. Dit is een aanwijzing dat UV-straling met een breed spectrum naast dimeren ook andere mutagene schade in het DNA veroorzaakt.

Bindweefselcellen in weefselkweek gebruikt men op grote schaal in tests gericht op de detectie van mutagene en carcinogene stoffen. Een onvolkomenheid is dat hierbij de metabole omzettingen, die in de normale situatie door de lever worden uitgevoerd, niet plaatshebben. Om deze reden wordt vaak leverhomogenaat aan de celkweek toegevoegd. Gebleken is dat cellen afkomstig uit de lever van de rat – hepatoomcellen – een deel van de omzettingen zelf kunnen uitvoeren. Verbindingen die in andere testsystemen alleen mutageen zijn als een leverfractie aan de celkweek wordt toegevoegd, blijken die toevoeging niet nodig te hebben als hepatoomcellen worden gebruikt. Het ziet er naar uit dat deze methode weliswaar andere niet kan vervangen, maar er wel een belangrijke aanvulling van kan betekenen.

Toegepast onderzoek: ook dit jaar heeft een aantal medewerkers veel aandacht gewijd aan nationaal en internationaal overleg om op het gebied van mutageniteitsonderzoek verantwoorde programma's op te stellen en de methoden te standaardiseren. Om binnen TNO tot een evenwichtig pakket op het gebied van de genetische toxicologie te komen, werd overleg gevoerd met het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO en de hoofdafdeling Maatschappelijke Technologie. Thans zijn acht testsystemen beschikbaar voor mutageniteitscreening van chemicaliën, te weten: Ames test, unscheduled DNA synthesis, repair replicatie, Painter test, inductie van DNA-breuken, voorwaartse mutaties in CHO-cellen, celtransformatie en sister chromatid exchange. Een aantal verbindingen werd op verzoek van diverse industrieën en voor de EEG in het testprogramma opgenomen.

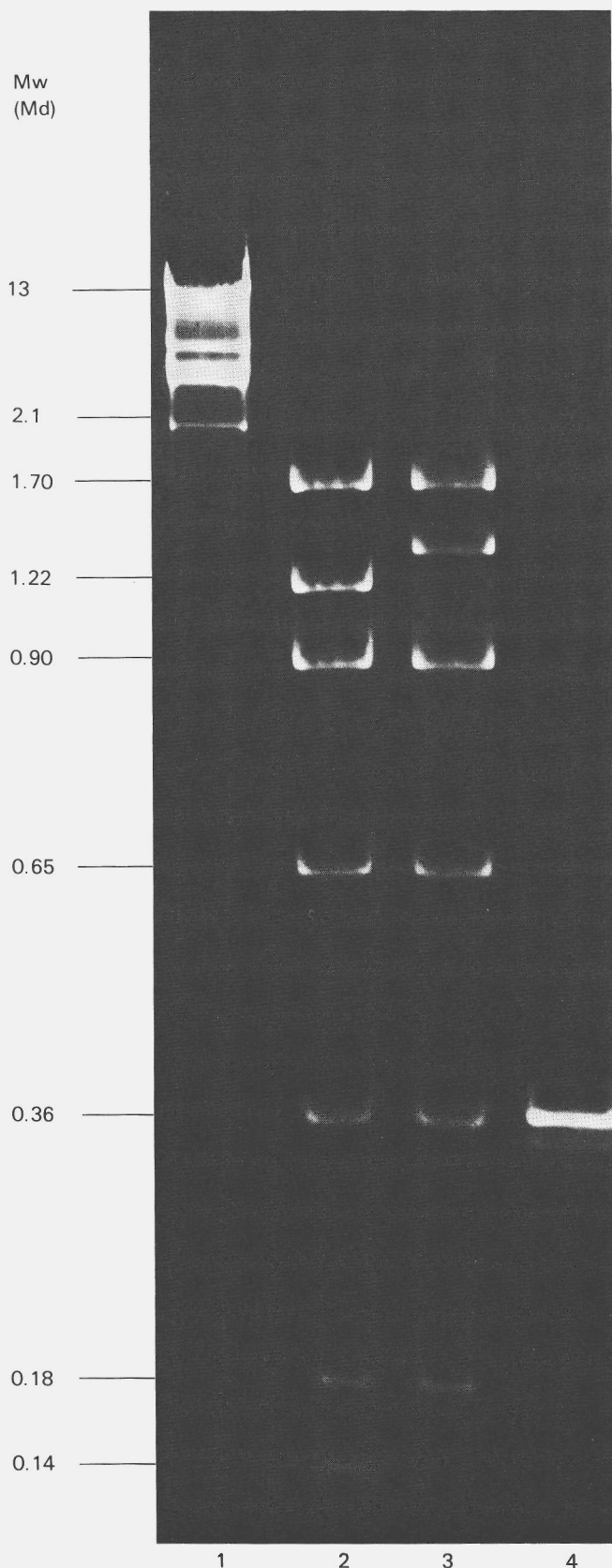
Recombinant-Dna-onderzoek

Bij recombinant-DNA-onderzoek wordt een stukje DNA van een bepaald organisme met behulp van biochemische technieken gebracht in een cel van een andere species en wel op een zodanige wijze dat dit door de gastheer wordt beschouwd als een onderdeel van zijn eigen genetisch materiaal. Deze techniek, die de laatste jaren een grote ontwikkeling heeft doorgemaakt, biedt vele nieuwe perspectieven. Enerzijds opent recombinant-DNA-onderzoek ongekende mogelijkheden voor het onderzoek van genetisch materiaal van hogere organismen, anderzijds kunnen micro-organismen nu zo worden gemodificeerd dat zij industrieel of medisch belangrijke zoogdier-eiwitten gaan produceren.

In het afgelopen jaar werd ervaring opgedaan door dat gedeelte van het genetisch materiaal van de bacterie *Escherichia coli*, dat de informatie draagt voor de zogenaamde tryptofaan enzymen, in te bouwen in het genetisch materiaal van een bacterieel virus.

Een belangrijk onderdeel van het recombinant-DNA-onderzoek is het breken van DNA moleculen met 'restrictie enzymen' in zeer discrete fragmenten gevolgd door scheiding van deze fragmenten naar molecuulgewicht in een elektrisch veld met behulp van 'elektroforese'. Elk horizontaal bandje correspondeert met een DNA fragment van één bepaalde grootte - zie schaalverdeling;

1 Md = molecuulgewicht van 1 miljoen. Baan 1 en 4 tonen calibratiefragmenten. De banen 2 en 3 tonen een DNA dat op twee manieren is afgebroken met hetzelfde restrictie-enzym. In 3 ontbreken de fragmenten van 1,22 en 0,14 Md doordat de knipplaats in het fragment van 1,36 Md door een bepaalde behandeling ontoegankelijk was gemaakt voor het enzym.



Hierbij komen technieken als DNA-fractionering en het scheiden en zuiveren van de fragmenten te pas evenals het koppelen van zulke DNA-fragmenten aan andere DNA-moleculen.

Er is ook een voorstudie gemaakt voor de inrichting van een faciliteit ten behoeve van recombinant-DNA-onderzoek op het beveiligingsniveau C.III. Deze faciliteit is zowel bedoeld voor eigen onderzoek als voor gebruik door anderen.

Stralingshygiëne

Als gevolg van de gewijzigde bepalingen in het kader van de nieuwe Kernenergiewet, moeten alle autorisaties met bijbehorende voorschriften worden aangepast aan de nieuwe situatie. Met het voorbereidende werk is een begin gemaakt. De gehele operatie zal geruime tijd in beslag nemen.

Door het Ministerie van Defensie is een lijst samengesteld van apparaten waarop of waarin radioactieve stoffen zijn toegepast. Dank zij intensieve controles worden nog ieder jaar apparaten gevonden die reeds in gebruik zijn, maar waarvan de radioactiviteit nog niet eerder is opgemerkt.

De meldingen van afvalstoffen, waarin zich radioactieve stoffen bevinden, nemen toe in aantal, vermoedelijk omdat de vigerende voorschriften betere bekendheid krijgen. De faciliteiten om afvalstoffen te sorteren, zullen worden aangebracht in een van de bijgebouwen van het MBL. De bouwkundige voorzieningen zullen in de eerste helft van 1979 hun beslag krijgen.

Immunotoxicologie en respiratoire toxicologie

In samenwerking met het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO wordt sinds juni 1977 een onderzoek uitgevoerd naar de inwerking van subchronisch toegediende toxische stoffen op het immuunsysteem van de rat. Hiermee wordt vastgesteld of de immunotoxicologie een bijdrage kan leveren tot het routine-toxicologisch onderzoek mede op basis waarvan de maximaal toelaatbare dosis van een stof wordt vastgesteld. Als modelstof werd aanvankelijk het di-n-octyl-tindichloride (DOTC) gekozen waarvan de specifieke toxische werking op het immuunsysteem reeds vaststond. De toetsen voor de functies van het immuunsysteem waren zodanig gekozen dat zij een indruk gaven van de werking van de verschillende compartimenten van het immuunsysteem, te weten de humorale en cellulaire mechanismen. In het verdere verloop van het onderzoek zal de nadruk komen te liggen op stoffen die via de ademwegen het organisme binnendringen. Hierbij zal de functie van het lokale immuunsysteem van de ademwegen mede in het onderzoek worden betrokken.

Het proefdieronderzoek naar de beschermende werking van een uit een 'ribosomenfractie' bestaand kinkhoestvaccin werd afgesloten. Het 'ribosomale' vaccin blijkt even goed als een 'whole cell' kinkhoestvaccin muizen te beschermen tegen intracerebrale challenge met levende kinkhoestbacteriën. Het ribosomale vaccin geeft echter minder ongewenste nevenreacties. Een gevoelige methode om bij proefdieren eventuele longbeschadiging door inhalatie van toxische stoffen vast te stellen, is de bepaling van de weerstand tegen respiratoire infecties. De bedoeling hiervan is enerzijds de rol te bestuderen van de verschillende lokale en systemische, specifieke en niet-specifieke immuunprocessen bij de weerstand tegen respiratoire Klebsiella infectie en anderzijds eventuele toxische beïnvloeding van de weerstand nader te kunnen differentiëren.

De bepaling van lood in bloed van werknemers in de loodverwerkende industrie wordt uitgevoerd met behulp van een geautomatiseerde atoomabsorptie spectrofotometer. Gezien de grote spreiding in de uitkomsten tussen verschillende laboratoria wordt veel aandacht besteed aan de kwaliteitscontrole.



Bedrijfstoxicologie

In het verslagjaar werden vele voorbereidende werkzaamheden uitgevoerd om in staat te kunnen zijn de problemen van bedrijven, bedrijfsartsen en arbeidsinspectie op het gebied van de gezondheidszorg te kunnen aanpakken. Voor een aantal medewerkers betekende dit een volledige verandering van werkterrein. Niet alleen dient er een aantal bepalingen te worden uitgevoerd, maar veelal moet tevens een interpretatie en een evaluatie van de verkregen gegevens worden verzorgd.

Als voorbereiding op het uitvoeren van routinematige bepalingen in het kader van de bedrijfsgezondheidszorg, werd in de periode juli-augustus een aantal klinisch-chemische en hematologische bepalingen uitgevoerd. Voor het onderzoek werd de medewerking van tachtig MBL-medewerkers verkregen.

Na de voorbereidingen werden de volgende activiteiten ontplooid voor bedrijven in Nederland:

- Bij ongeveer 500 werknemers uit tien verschillende loodverwerkende bedrijven werd bloed afgenomen voor de bepaling van: loodgehalte, zinkprotoporfyrine, hemoglobine en hematocriet. Van een aantal bloedmonsters werd in het Coronel Laboratorium te Amsterdam eveneens een analyse verricht en werden de waarden onderling vergeleken. Op grond van recente publikaties wordt voor mannen een biologische grenswaarde aangehouden van 600 µg lood/liter totaal bloed, waarbij aan de bedrijfsartsen wordt geadviseerd te streven naar een verlaging tot 450 µg/l. Behalve de meetresultaten werden aan de bedrijfsartsen eveneens adviezen verstrekt met informatie uit de literatuur over vroege gezondheidseffecten bij loodexpositie;
- Hematologische bepalingen werden uitgevoerd in het bloed van aan lood geëxponeerde personen. Primair werden het volume van het totale aantal cellen in het bloed en het hemoglobinegehalte gemeten. Om een indruk te krijgen van de aard van een eventueel voorkomende bloedarmoede werd ook het aantal rode bloedcellen bepaald. Om grote aantallen bloedmonsters te kunnen verwerken, was het noodzakelijk zo veel mogelijk te standaardiseren en te automatiseren. Relatief veel tijd werd besteed aan de kwaliteitscontrole en de statistische evaluatie van de diverse meetwaarden;
- Ten behoeve van de cadmium verwerkende industrieën werd een literatuuronderzoek verricht naar de biologische parameters die gebruikt kunnen worden voor vroege diagnostiek van de schade ontstaan door expositie aan cadmium, in het bijzonder naar de nierschade die kan optreden. In de recente literatuur worden als de meest geschikte criteria de bepalingen in urine van het totale eiwit en β -2-microglobuline beschouwd, alsmede die van creatinine voor de normalisering van de in de urine gevonden waarden;
- Voor de bepaling van totaaleiwit is de methode van Piscator gekozen, die ook rekening houdt met laagmoleculaire eiwitten. In de meest gebruikelijke bepalingmethoden worden deze eiwitten onvolledig meebepaald. De bepaling van β -2-microglobuline wordt uitgevoerd met een radio-immunoassay. Momenteel worden voor deze bepalingen normaalwaarden vastgesteld. Bij mensen die aan een betrekkelijk hoge concentratie cadmiumstof of -damp zijn blootgesteld, is veelal niet alleen het gehalte aan eiwit in de urine verhoogd, maar is bovendien de samenstelling van het eiwit veranderd. Aangezien dit gegeven aanvullende informatie kan verschaffen, wordt een iso-elektroforetische scheidingmethode van urine-eiwitten bedrijfsklaar gemaakt;

- Voor de biologische monitoring van aan benzeen en fenol blootgestelde werknemers werd de fenolbepaling in urine uitgewerkt. Deze is nu beschikbaar.

Radiobiologisch Instituut TNO (RBI)

Het Radiobiologisch Instituut TNO onderzoekt hoe de mens zich tegen ioniserende straling kan beschermen. Ook de wijze waarop straling kanker kan opwekken en de toepassing van verschillende soorten straling bij de behandeling van deze ziekte zijn onderwerpen van onderzoek. De drie genoemde soorten onderzoek hebben veel met elkaar gemeen: ioniserende straling veroorzaakt bepaalde veranderingen in levende cellen waardoor deze soms 'ontaarden' tot kankercellen.

Het belangrijkste risico van kleine hoeveelheden straling – die optreden bij het gebruik van de radioactieve isotopen en van röntgenstraling – is een toename van de kans op het ontstaan van kanker. Bij blootstelling aan hoge doses straling worden veel cellen in het lichaam gedood en afhankelijk van de plaats die door straling wordt getroffen kan de functie van een of meer organen worden verstoord.

Ook kankercellen worden door hoge doses straling gedood; vandaar de toepassing van ioniserende straling in de radiotherapie van kanker. Het RBI heeft nieuwe vormen van radiotherapie ontwikkeld met name door middel van neutronenstraling. In september 1978 organiseerden stafleden van het RBI het '3e Symposium on fundamental and practical aspects of fast neutrons and other high LET particles in clinical radiotherapy', te Den Haag. Daarbij presenteerden alle onderzoekers op dat gebied hun resultaten. Het bleek dat de behandeling met snelle neutronen voor een aantal vormen van kanker verbetering van de resultaten mogelijk lijkt te maken. Thans wordt de methode reeds in bepaalde gevallen in de terminale fase toegepast ter verlichting van het lijden van de patiënt.

In het RBI wordt ook onderzocht hoe de behandelingsresultaten kunnen worden verbeterd door de straling te combineren met chemische stoffen, de zogenaamde chemotherapeutica. De laatste gaan een steeds belangrijker plaats innemen. Voor het verkrijgen van inzicht in de combinatie-effecten zijn gegevens nodig over de werkwijze van straling en de verschillende chemische stoffen. Het onderzoek in het RBI is daarom zowel gericht op diverse toepassingsgebieden als op het verkrijgen van biologische gegevens over de gevolgen van bestraling. In het RBI worden het bloedvormende systeem, de transplantatie van beenmerg en de ziekte leukemie onderzocht. Het onderzoek is gericht op de verbetering van de toepassing van beenmergtransplantatie. Op het gebied van de klinische beenmergtransplantatie is er nauwe samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum.

Sinds 1975 werkt het RBI ook samen met de afdelingen Celbiologie en Radiobiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam aan een zwaartepuntprogramma over 'groei en differentiatie van hemopoëtische cellen'. Het heeft een looptijd van vijf jaar; de Stichting Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO subsidieert het. Bij dit programma sluit een groot onderzoek aan over het ontstaan van bloedkanker en de wijze waarop bloedkanker zich ontwikkelt nadat de eerste kankercellen zijn gevormd. Hiervoor worden verschillende leukemieën bij knaagdieren gebruikt. Ze zijn geselecteerd op een zo groot mogelijke overeenkomst met leukemie bij de mens. De experimentele leukemieën dienen ook voor de bestudering van de werkwijze van nieuwe geneesmiddelen tegen leukemie en

voor de ontwikkeling van nieuwe combinaties van therapieën. Dit leukemie-onderzoek wordt in belangrijke mate gesubsidieerd door het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF). Van 1977 af kreeg het experimentele leukemie-onderzoek ook aansluiting bij de kliniek. De ontwikkelde tumormodellen konden worden benut voor het beantwoorden van specifieke vraagstellingen uit de kliniek over de behandeling van leukemie.

Het KWF steunt ook experimenteel onderzoek in het RBI naar de chemotherapeutische behandeling van diverse soorten tumoren. Het RBI werkt hiervoor samen met het National Cancer Institute - USA. Deze instelling draagt ook financieel aan het onderzoek bij. De inductie van tumoren door straling vormt een belangrijk deel van het onderzoekprogramma van het RBI. Drie jaar geleden werd een uitgebreid programma opgezet in samenwerking met het National Cancer Institute. Het onderwerp is de mate waarin röntgenstraling en diverse soorten neutronenstraling borstkanker veroorzaken bij ratten en de invloed van de vrouwelijke geslachtshormonen op deze kankerinductie.

Met gebruikmaking van de resultaten uit het onderzoek zal de invloed van een aantal opeenvolgende kleine doses straling op het ontstaan van borstkanker worden bestudeerd. Het nieuwe onderzoek wordt gesteund door het KWF en het Praeventiefonds. De resultaten zullen worden gebruikt bij de beoordeling van de risico's van lage doses straling. Onder andere de 'mammografie' die een hulpmiddel is bij de massascreening op borstkanker bij vrouwen, gaat met zulke doses gepaard.

Het RBI heeft met z'n kennis en onderzoekspotentieel ook een inbreng in de activiteiten van het Integraal Kankercentrum Rotterdam - IKR - waarin de Gezondheidsorganisatie TNO participant is. De Stichting IKR werd op 22 juni 1977 in Rotterdam opgericht. De directeur van het RBI werd benoemd als een van de vier leden van het directorium. Naast wetenschappelijk werk, leverden stafleden en technisch personeel van het RBI bijdragen aan de activiteiten van het IKR op de gebieden van voorlichting, communicatie en onderwijs. Werd in het vorige jaarverslag bijzondere aandacht geschonken aan onderzoek op het gebied van kanker, in dit verslag wordt gerapporteerd over enige onderzoeken naar het ontstaan van stralingsschade en de behandeling daarvan.

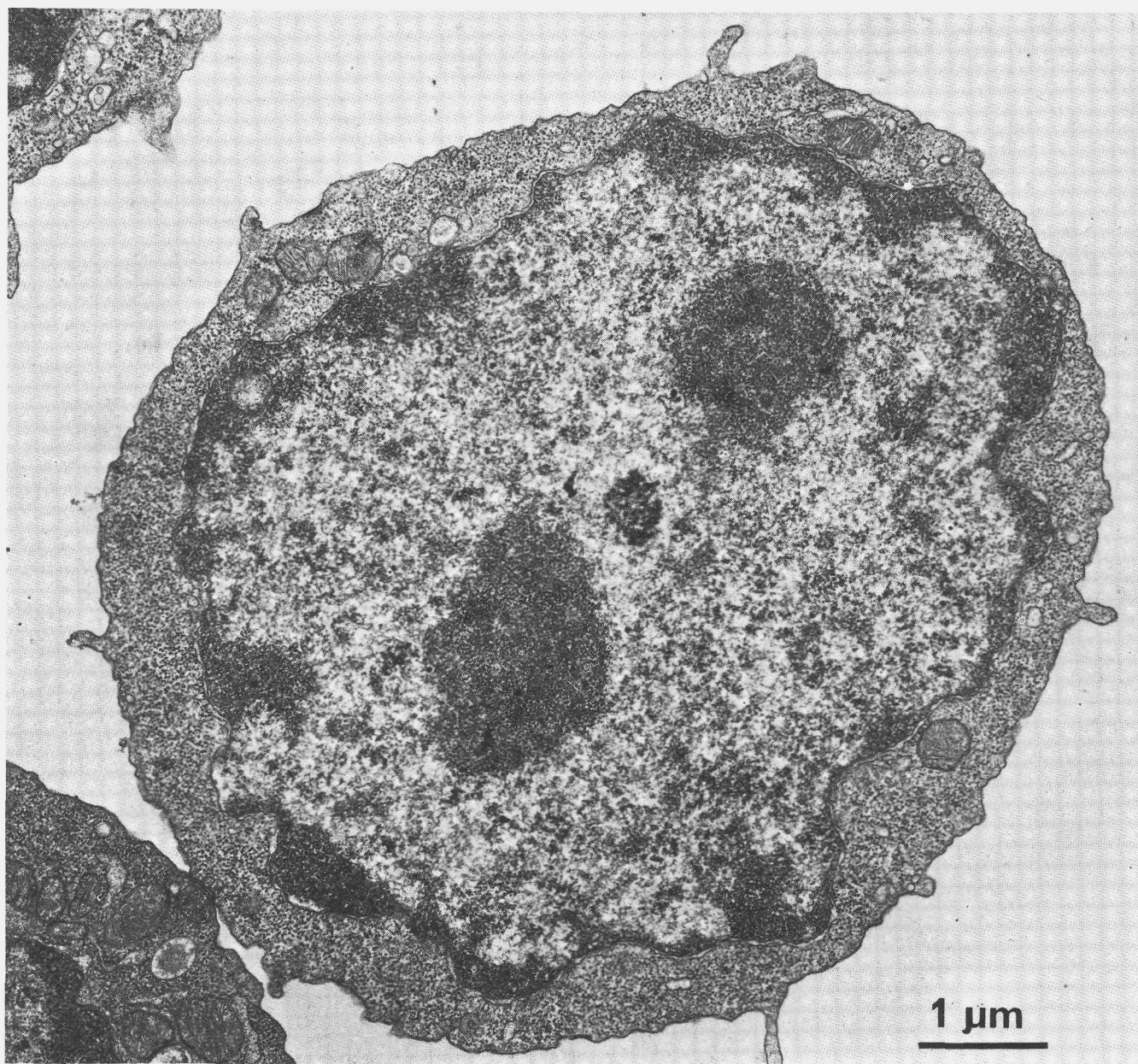
Dosimetrie ioniserende straling

Bij blootstelling van de mens aan ioniserende straling wordt het biologische effect bepaald door de dosis – die wordt gemeten als de hoeveelheid geabsorbeerde energie per massa van het bestraalde materiaal en door de kwaliteit van de straling. Deze kwaliteit staat in direkt verband met de effectiviteit waarmee de biologische schade wordt aangericht.

Uit experimenten bij proefdieren is gebleken dat, voor gelijke doses, gammastraling – uitgezonden door ^{137}CS of ^{60}Co – minder effectief is en snelle neutronen beduidend meer effectief zijn dan 300 HkV röntgenstraling; het gaat hierbij om het veroorzaken van effecten op cellulair en orgaanniveau. Zowel voor het vaststellen van veiligheidsnormen en dosislimieten als voor de verantwoorde toepassing van straling en radio-actieve stoffen in de geneeskunde is het essentieel dat de verschillende componenten – met name gammastraling en neutronen – in een gemengd stralingsveld afzonderlijk worden gemeten. In de praktijk geschiedt ongewenste of onvermijdelijke blootstelling immers dikwijls met een mengsel van verschillende soorten

Elektronenmicroscopische opnamen van de bloedvormende stamcel uit muizebeenmerg. Uit deze cel ontwikkelen zich de in het bloed voorkomende rode bloedlichaampjes, witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes. De diameter van de stamcel is ongeveer 0.008 mm. In de grote ronde kern bevinden zich twee grote zogenaamde nucleoli - donkere vlekken op de foto. De foto heeft betrekking op de vraag hoe bloedvormende stamcellen tot ontwikkeling komen en hoe het regelsysteem werkt dat de

vermeerdering van deze stamcellen en de differentiatie tot de verschillende cellen die in het bloed voorkomen, onder controle houdt. Hierdoor wordt meer inzicht verkregen in de produktie van bloedcellen en in de regelsystemen bij celdifferentiatie in het algemeen. De resultaten kunnen bijdragen tot de kennis van ziekten zoals immuundeficiëntie, leukemie, waarbij de celregulatie is verstoord.



straling. Bovendien is het voor de beoordeling van het risico van de bestraling nodig dat de doses op de verschillende organen afzonderlijk worden bepaald.

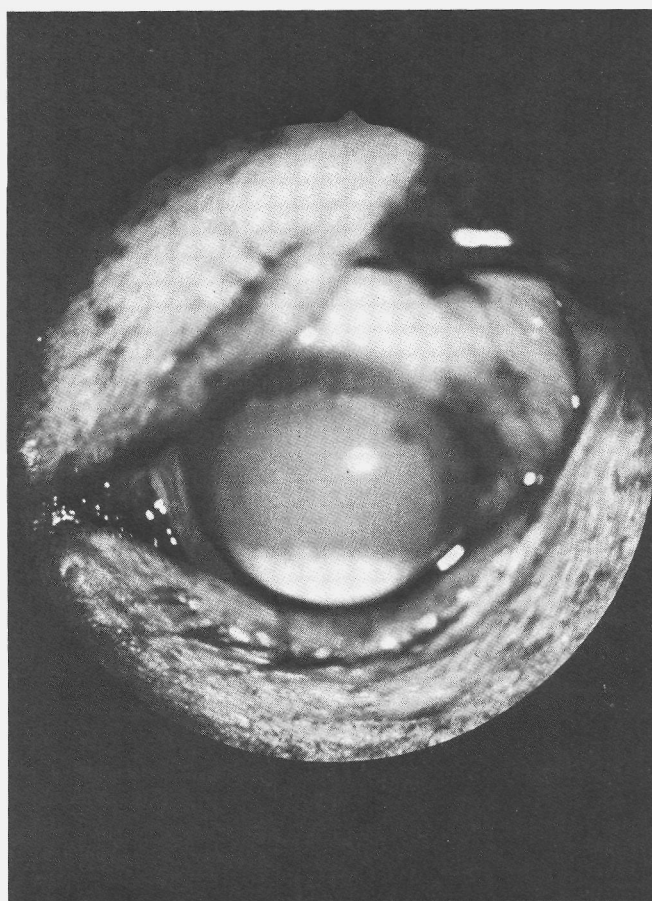
Voor de dosimetrie in gemengde velden werden op het Radiobiologisch Instituut speciale weefselequivalente (TE) ionisatiekamers ontwikkeld. Met behulp van deze TE ionisatiekamers worden de dosisverdelingen in menselijke fantomen bestudeerd waarbij speciale aandacht wordt geschonken aan veranderingen in de dosisverdeling op het grensvlak van weefsels van verschillende samenstelling of verschillende dichtheid zoals het grensvlak van long en zacht weefsel en van bot en beenmerg.

Bij het onderzoek naar vergelijkbaarheid van methoden voor röntgen- en neutronendosimetrie, die worden uitgevoerd door het Radiobiologisch Instituut, werden aanzienlijke verschillen in de dosismetingen geconstateerd. Eensdeels kunnen deze variaties worden toegeschreven aan verschillen in berekeningsmethoden en gebruikte fysische parameters, anderdeels moet worden geconstateerd dat er systematische fouten worden gemaakt bij de experimentele bepaling van neutronen- en photonendoses. In het kader van gezamenlijke Europese onderzoekprojecten zoals het programma betreffende Collection and Evaluation of Neutron Dosimetry Data (CENDOS) en de European Late Effects Project Group (EULEP) worden de eigenschappen van TE ionisatiekamers, Geiger-Müller telbuizen, splijtingsdetectoren en luminescentie detectoren in detail bestudeerd. Daarbij werden ook dosimetrieprotocollen opgesteld om de eenduidigheid van de dosismetingen te bevorderen. De informatie over eigenschappen van weefselequivalente ionisatiekamers is van groot belang voor de ontwikkeling en invoering van een referentie-dosimetrie-systeem. Zo'n systeem zal binnen Europa beschikbaar worden gesteld voor neutronendosimetrie voor toepassingen bij stralingsbescherming, radiobiologie en radiotherapie.

Effecten van hoge doses straling op gezonde weefsels

Bij de stralingsbeschermingsmaatregelen wordt ernaar gestreefd de kans op zogenaamde stochastische effecten – voornamelijk het ontstaan van kanker – te beperken en de niet-stochastische effecten geheel te voorkomen. De laatstgenoemde effecten treden pas op bij overschrijding van een bepaalde drempeldosis. Ze worden toegeschreven aan een zodanig celverlies dat normaal functioneren van het orgaan dat de dosis ontving niet langer mogelijk is. Als voorbeelden kunnen genoemd worden het ontstaan van cataract – vertroebeling – van de oog lens of blijvende beschadiging van bloedvaten die voor een orgaan belangrijk zijn. Met uitzondering van cataract, treden deze effecten in het algemeen pas op na bestraling met doses hoger dan 1000 rad. Bestraling met een zo hoge dosis in korte tijd komt slechts voor bij medische toepassing van straling ter behandeling van kanker.

Bij de nieuwe stralingsbeschermingsnormen (ICRP 26) worden gewichtsfactoren toegekend aan individuele organen, als gegevens over het risico voor het ontstaan van kanker. Hierdoor kan voor organen waarvoor een laag risico is gevonden een zodanig hoge dosislimiet worden gesteld, dat door accumulatie gedurende een aantal jaren een totale dosis van enkele duizenden rad wordt bereikt. Hiermee zou de drempel voor niet-stochastische effecten kunnen worden overschreden. De



vraag is echter, in hoeverre een accumulatie van de jaarlijkse dosis optreedt, met andere woorden hoeveel van de toegebrachte schade door het weefsel wordt hersteld. In weefsels als darm, huid en beenmerg, die zich door celproliferatie steeds vernieuwen, zullen beschadigde cellen snel worden vervangen en is volledige accumulatie van schade minder waarschijnlijk. In andere organen, zoals het centraal zenuwstelsel en de lever, treedt celvernieuwing niet of slechts in geringe mate op. In een experimenteel onderzoek wordt met name voor deze organen nagegaan hoe groot de herstelcapaciteit is en door welke factoren deze wordt beïnvloed. Hierbij wordt onder andere gekeken naar de totale dosis die nodig is om een bepaald effect te veroorzaken, het effect van het verdelen van een dosis in een aantal kleine fracties en de invloed van de doseringssnelheid. De verschillende typen straling zoals röntgen-, gamma- en neutronenstraling worden bovendien met elkaar vergeleken. Ten slotte wordt ook nog onderzocht of het toedienen van chemotherapeutische middelen het effect van straling versterkt. Om tot een inzicht te komen in het mechanisme van het ontstaan van de late effecten van straling worden beschadigingen van de verschillende celtypen in de lever en het ruggemerg bestudeerd. In het ruggemerg kunnen verschillende soorten van schade worden onderscheiden. Ze worden toegeschreven aan de verschillen van de celtypen, namelijk de gliacellen – de steuncellen in het zenuwweefsel – en de bloedvaten. Schade aan de bloedvaten ontwikkelt zich na zeer lange tijd en bij lagere

Necrose van de witte stof van het ruggemerg, 6 maanden na bestraling met een dosis van 2000 rad röntgenstraling. Dit is een specifieke beschadiging van de steuncellen (gliacellen) van het zenuwweefsel. (Dwarsdoorsnede door het ruggemerg van de rat, 43 × vergroot).



doses dan schade aan de gliacellen. Deze laatste lijken ook over een grotere herstelcapaciteit te beschikken.

In samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO worden individuele cellen van de lever geïsoleerd. Daarna worden de specifieke functies van verschillende celtypen bepaald ná bestraling. De beschadiging van een bepaald celtype kan daardoor worden vergeleken met het functieverlies van het orgaan als geheel. Verwacht wordt dat deze onderzoeken naar de effecten van straling op niet of nauwelijks prolifererende celpopulaties meer inzicht zullen verschaffen in het ontstaan van de niet-stochastische stralingseffecten.

Basisonderzoek over de bloedvorming

Indien bij zoogdier of mens het grootste deel van het lichaam of het gehele lichaam door straling wordt getroffen, kan bij een grote dosis ernstige ziekte of de dood het gevolg zijn. De laagste gevaarlijke of dodelijke stralingsdoses die in de praktijk voorkwamen, bleken via schade aan het bloedvormend weefsel hun funeste werking te hebben. De bloedvorming in het beenmerg is een ingewikkeld proces waarbij tientallen verschillende cellen en ten minste vijf verschillende eindprodukten zijn betrokken. De eindprodukten zijn drie soorten witte bloedcellen – verantwoordelijk voor de afweer tegen infecties – de rode bloedcellen die het zuurstoftransport verzorgen en bloedplaatjes die de stolling van het bloed mogelijk maken. De bestudering van de manier waarop de bloecellen in voldoende hoeveelheden worden geproduceerd, vormt onderwerp van een lang lopend programma geheten 'Zwaartepunt programma, groei en regulatie van hemopoëtische cellen'. Het wordt sinds 1975 samen met de afdeling Celbiologie van de medische faculteit van de Erasmus Universiteit Rotterdam uitgevoerd. Zoals in de inleiding vermeld, subsidieert FUNGO het onderzoek. De resultaten zijn van belang voor de behandeling van stralingsslachtoffers, de behandeling van patiënten die lijden aan ziekten van het bloedvormende systeem en bij de kwantitatieve beoordeling van stralingsschade op de bloedvorming bij de bestudering van het ontstaan van bloedkanker onder invloed van kleine doses straling.

Beenmergtransplantatie

Een van de gevoeligste weefsels voor ioniserende straling is het bloedvormende systeem. Na totale lichaamsbestraling zoals die kan voorkomen bij stralingsongevallen, kunnen de gevolgen van de schade aan het bloedvormende systeem dodelijk zijn. De dood kan echter worden voorkomen door de transplantatie van beenmergcellen van een gezond individu. Een dergelijke vervanging van het bloedvormende systeem kan ook het leven redden van patiënten met ernstige aangeboren afwijkingen van het afweersysteem, bloedkanker of niet door straling veroorzaakte tekorten in de aanmaak van bloedcellen. Het onderzoek in het RBI op het gebied van beenmergtransplantatie wordt financieel gesteund door EURATOM en het J. A. Cohen Instituut voor Radiopathologie en Stralingsbescherming. Het doel van het onderzoek dat wordt uitgevoerd met knaagdieren, honden en apen, is het verbeteren van de resultaten van klinische beenmergtransplantatie. In samenwerking met de afdeling Kindergeneeskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum, de Leukemie Werkgroep van het IKR en het Departement of Developmental Therapeutics van het

M. D. Anderson Hospital in Houston, USA, worden de verkregen dierexperimentele resultaten verder uitgebouwd voor toepassing bij de mens.

De beenmergtransplantatie onderscheidt zich van andere transplantaties doordat de afstotingsreactie in twee richtingen kan plaatsvinden. De ontvanger kan de ingespoten beenmergcellen afstoten, maar de afweercellen – in het beenmergtransplantaat aanwezig of daaruit afkomstig – kunnen omgekeerd ook de ontvanger afstoten. Deze afstotingsreacties worden respectievelijk Host-versus-Graft (HvG) en Graft-versus-Host (GvH) reacties genoemd. Het onderzoek in het RBI heeft aangetoond dat totale lichaamsbestraling tot op heden de meest effectieve wijze van het onderdrukken van de HvG reactie is. Door een systematisch onderzoek in honden van de hoeveelheid straling die nodig is om het donorbeenmerg te doen aanslaan, konden aanbevelingen worden gedaan voor de introductie van een nieuw conditioneringsschema voor de behandeling van patiënten met beenmergaplasie, dodelijke uitval van de bloedaanmaak. Bij beide reacties spelen erfelijk bepaalde verschillen tussen donor en ontvanger een grote rol. Daarom is en wordt veel aandacht besteed aan donorselectie.

Een van de beperkingen in de toepassing van beenmergtransplantatie is dat thans slechts voor ongeveer één van de drie patiënten een geschikte donor kan worden gevonden.

Onder meer in samenwerking met het Primaten Centrum TNO werden methodes ontwikkeld om de mogelijkheden uit te breiden tot alle patiënten. Deze hebben zodanige resultaten opgeleverd dat de eerste transplantaties met beenmerg van niet verwante, geselecteerde donors thans worden voorbereid. Door de uiteenrafeling van de verschillende celsoorten die samen het beenmerg uitmaken, is het thans mogelijk om de cellen nodig voor het herstel van de moeder- of stamcellen van het bloedvormende weefsel, te scheiden van de cellen die ongewenste reacties veroorzaken. Die methode is enige jaren geleden ontwikkeld en uitvoerig in preklinische proefdiermodellen beproefd en geperfectioneerd. De introductie in de kliniek is momenteel aan de gang. Behalve deze methode werden nog twee andere ontwikkeld: een behandeling met antisera gericht tegen de donorcellen die de gastheer aanvallen en een methode van de bacteriënfloora in de darm. Beide worden thans overal toegepast. Het afweersysteem, waarmee het lichaam schadelijke virussen, bacteriën, schimmels en andere microorganismen op een afstand houdt, is een onderdeel van het bloedvormende systeem. Bij vervanging van het bloedvormende systeem zijn er periodes waarin het oude afweersysteem verdwenen is en het nieuwe afweersysteem nog onvoldoende functioneert. In die fasen kunnen ernstige infecties optreden. Ook aan het voorkomen en de bestrijding van deze complicaties wordt aandacht besteed. De resultaten van het onderzoek zijn mede van nut gebleken voor patiënten bij wie om andere redenen de infectiekansen verhoogd waren, zoals bijvoorbeeld na een zware kankerbehandeling.

Effecten van kleine doses straling

Het belangrijkste nadelige gevolg van blootstelling aan ioniserende straling, is het ontstaan van vele vormen van kanker en van erfelijke afwijkingen in het nakomelingschap van bestraalde personen. In de laatste jaren is duidelijk geworden dat

er meer kanker wordt veroorzaakt dan dat er ernstige erfelijke effecten ontstaan.

De gegevens hierover zijn ontleend aan onderzoek van groepen personen die door uiteenlopende oorzaken aan straling werden blootgesteld: overlevenden van de atoombomexplosies in de steden Hiroshima en Nagasaki, mijnwerkers in cobaltmijnen en uraniummijnen, werknemers in industrieën waar voor de tweede wereldoorlog met radiumhoudende verf lichtgevendende wijzers op horloges werden aangebracht, patiënten die in verband met een behandeling voor tuberculose soms honderden malen een röntgenologisch borstsonderzoek ondergingen of die voor bepaalde ziekten werden bestraald. In alle bovengenoemde gevallen hadden stralingsdoses grootten van 50 rad of meer.

Om de risico's op het ontstaan van kanker bij personen die beroepshalve met straling in aanraking kunnen komen te kunnen schatten is het nodig de effecten van kleine doses straling – bijvoorbeeld tussen 0,05 en 5 rad – te kennen. Om dit risico af te leiden uit de aanwezige gegevens bij hoge doses is kennis nodig over de wijze waarop de kans op kanker toeneemt met de dosis. In deze filosofie is de gedachte verlaten dat ten behoeve van de stralingsbescherming een echte drempeldosis kan worden gevonden, waar beneden kanker niet wordt geïnduceerd. Thans wordt algemeen aangenomen dat voor een deel van het effect een directe evenredigheid moet gelden, maar dat voor een ander deel een toename met de tweede macht van de dosis optreedt. De relatie tussen deze beide mechanismen hangt waarschijnlijk af van het type tumor, de soort straling, de doseringssnelheid en mogelijk nog vele andere factoren bijvoorbeeld de aanwezigheid van virussen. In het Radiobiologisch Instituut wordt onderzoek gedaan naar de invloed van deze factoren op de dosis-effectrelatie. De resultaten ervan hebben fundamentele en praktische aspecten. Het uiteindelijke doel is de risico's te kunnen schatten die degenen, die met straling worden geconfronteerd, lopen. De gegevens zijn mede van groot belang voor de evaluatie van gevolgen van bestraling voor de totale bevolking, bijvoorbeeld indien men wordt blootgesteld aan straling bij geneeskundig onderzoek of bij verontreiniging van het milieu met radio-actieve stoffen. Enkele projecten waaraan wordt gewerkt zijn:

a) Onderzoek van dosis-effectrelaties voor cellulaire veranderingen:

Omdat experimenteel onderzoek naar het ontstaan van kanker bij proefdieren relatief duur is, worden ook dosis-effect relaties in weefselkweek onderzocht. Het is niet eenvoudig vast te stellen dat veranderingen in gekweekte zoogdiercellen door blootstelling aan straling – die bijvoorbeeld tot uiting komen in remming van de celproliferatie en beschadigingen van de chromosomen – een directe relatie hebben met het ontstaan van kanker. Toch kan wel inzicht worden verkregen in de invloed van bepaalde factoren zoals de soort straling en de doseringssnelheid. Deze inzichten kunnen een bijdrage leveren bij de interpretatie van experimenten met proefdieren en aldus het rendement van deze experimenten verhogen. Daarom worden in het Radiobiologisch Instituut diverse celtypen in weefselkweek bestraald met neutronen van diverse energieën en met röntgenstraling. Daarna worden ze onderzocht op hun vermogen tot voortgezette deling en worden de veroorzaakte veranderingen in chromosomen, de dragers van de erfelijke informatie bestudeerd. Dit onderzoek wordt voor een

deel uitgevoerd onder een contract met de Europese Gemeenschappen (EURATOM).

b) Onderzoek van het ontstaan van borstkanker bij ratten:

Bij dit onderzoek worden groepen ratten bestraald met neutronen en röntgenstraling om dosis-effectrelaties te bepalen voor deze verschillende stralingssoorten. Onderzoek met verschillende soorten straling kan gegevens opleveren over de relatieve biologische effectiviteit. Ze zijn nodig voor het stellen van normen voor de bescherming van diegenen die met deze straling werken. Een zeer belangrijk aspect van dit onderzoek is de studie van de verschillende soorten borstkanker die optreden. Het onderzoek wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie, waar men veel ervaring heeft op het gebied van de pathologische anatomie van tumoren bij ratten. Het wordt deels gesubsidieerd door het KWF, deels door het Praeventiefonds.

c) Virologische aspecten:

Indien bij een dier op vroege leeftijd spontaan een kwaadaardig gezwel optreedt, blijkt meestal een virus een belangrijke rol bij het ontstaan van deze ziekte te spelen. Er zijn echter tot dusverre weinig aanwijzingen voor de betrokkenheid van virussen bij tumoren die op late leeftijd ontstaan.

In het RBI is reeds een genetische studie verricht naar de regulatie van het vrijkomen van erfelijk overgebrachte virussen bij de muis. In vervolg hierop werd het optreden van borsttumoren geregistreerd bij muizen die eerder op de aanwezigheid van virus waren getest. De muizen mét virus bleken een sterk verhoogde kans op tumoren in de melkklieren te hebben. De tumoren traden vaak pas lang nadat het virus was geconstateerd op, tot zelfs twee jaar. De meerderheid van de tumoren die ontstonden bij muizen die op een leeftijd van zes maanden virus-negatief waren, bleek eiwitten met virus te bevatten. Aangenomen wordt dat de meeste van deze tumoren zijn ontstaan door het op latere leeftijd in daadwerkelijke actie komen van erfelijk overgebracht virus. Diverse borstkankers moeten echter op een andere wijze zijn ontstaan.

Het ontstaan van bloedkanker – leukemie – door zogenaamde leukemievirussen is bij tal van diersoorten beschreven en een aantal van zulke virussen is in de loop van de laatste decennia door verschillende laboratoria in de wereld geïsoleerd. Bij de mens zijn de meeste pogingen om een virus te isoleren dat de ziekte zou kunnen veroorzaken, op niets uitgelopen. In de VS is eenmaal een dergelijk virus geïsoleerd. In het RBI werd met een nieuw ontwikkelde methode tot op heden bij twee kinderen met leukemie een virus geïsoleerd uit beenmergcellen. Dit virus is zeer nauw verwant aan een virus dat bij gibbonapen leukemie veroorzaakt.

De menselijke isolaten kunnen leukemie bij ratten opwekken. Er zijn ook aanwijzingen gevonden voor de aanwezigheid van dit virus bij de meerderheid van kinderen met leukemie. Bij volwassen patiënten die aan deze vorm van kanker lijden, werden slechts in één geval de voetsporen van het virus gevonden. Zowel borstkanker als leukemie kunnen door straling worden veroorzaakt en om het verband tussen lage doses straling en de verwachte toename van kanker te kunnen begrijpen – wat nodig is voor risicoberekeningen – dient de vraag gesteld te worden hoe het mechanisme is. Activeert straling een latent aanwezig kankervirus? Maakt wellicht straling de cellen gevoeliger voor een eventueel reeds aanwezig kankervirus? Of levert straling, middels

het 'breken' van DNA, fragmenten op die dezelfde kankerverwekkende eigenschappen hebben als tumorvirus? Een groep onderzoekers in het RBI heeft op basis van waarnemingen een theorie opgesteld, de 'misrepairhypothese'. Door bestraling losgemaakte DNA brokstukken zouden indien ze op bepaalde specifieke plaatsen in het DNA molecuul worden ingebouwd, de regulatie van de betreffende cel zodanig verstoren dat de cel kankereigenschappen krijgt. Zo'n inbouw zou vooral kunnen voorkomen bij cellen die bezig zijn hun beschadigde DNA te herstellen. Met behulp van biochemische technieken en weefselkweek wordt deze hypothese verder getest.

Risico's bevolkingsonderzoek

De risico's van massale toepassing van 'mammografie' bij bevolkingsonderzoek voor de vroege opsporing van borstkanker, vormden het onderwerp van een theoretische studie. Deze was gebaseerd op een groot aantal epidemiologische en experimentele gegevens die in de afgelopen jaren in de wereld zijn verzameld en op de in het RBI ontwikkelde inzichten in de kankerverwekkende effecten van kleine doses ioniserende straling. Aanleiding voor deze studie waren de recente aanbevelingen van het National Cancer Institute die inhielden dat regelmatig mammografisch onderzoek bij vrouwen beneden de vijftig jaar zonder klachten zou moeten worden afgeraden. Op basis van onze eigen berekeningen en gebruik makend van de ervaringen van het screeningsproject in Nijmegen werd geconcludeerd dat er geen dwingende redenen zijn het Amerikaans advies in Nederland over te nemen, vooropgesteld dat aan bepaalde eisen voor het gebruik van lage-dosetechnieken wordt voldaan. De leeftijdsgrens van vijftig jaar is uit het oogpunt van vroege opsporing van borstkanker niet aantrekkelijk, omdat een aanzienlijk deel van de carcinomen in bevolkingsonderzoeken bij jongere vrouwen wordt ontdekt. Zeker voor Nederland waar borstkanker verhoudingsgewijs veel voorkomt, is het van belang dat ook de jongere leeftijdsklassen zich laten onderzoeken.

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

In het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO (IVEG) wordt onderzoek verricht naar het verouderingsproces. Het stijgen van de leeftijd gaat gepaard met een teruggang van vele lichaamsfuncties. Het afweervermogen tegen ziekten daalt, de kans op invaliditeit en hulpbehoefte stijgt. Het is daarom van groot belang inzicht te krijgen in het wezen en de oorzaken van het verouderingsproces en de ontsporingen die daarbij optreden. Een beter begrip van de mechanismen die aan veroudering ten grondslag liggen, kan resulteren in mogelijkheden om dat proces te beïnvloeden. Het uiteindelijke doel daarbij is niet zozeer verlenging van het leven, maar verbetering van de kwaliteit van het leven in de laatste levensfase. Het is opmerkelijk dat van een zo universeel gebeuren als veroudering eigenlijk nog maar weinig bekend is. Het ouder worden is dan ook een ingewikkeld proces. Er zijn grote verschillen in de mate en de snelheid waarmee de diverse lichaamsfuncties tijdens de veroudering achteruitgaan. Ook binnen één orgaan, dat meer dan één functie heeft, heeft men dergelijke verschillen in verlies aan functie aangetoond. Bovendien wordt veroudering gekenmerkt door grote variaties tussen individuen.

Een andere reden voor het feit dat we nog niet veel weten van veroudering is dat de aandacht voor gerontologisch speurwerk pas van recente datum is. Thans bestaat er toenemende belangstelling voor de verschillende aspecten van veroudering. De Verenigde Naties hebben besloten het jaar 1982 uit te roepen tot 'International Gerontology Year'. Het is te hopen dat de Nederlandse regering dit initiatief, ondanks tekenen die op het tegendeel wijzen, zal overnemen. Onder het motto 'negen weten meer dan één', zijn, op initiatief van de Europese Gemeenschap, diverse vormen van samenwerking tot stand gekomen op het gebied van geneeskundig onderzoek. De celveroudering en de vermindering van het functionele vermogen van organen worden in dergelijke samenwerkingsvormen bestudeerd. Het IVEG coördineert dit uitwisselingsproject en neemt erin deel met een aantal onderzoekprogramma's.

In Nederland wordt minder dan 1% van het budget voor medisch wetenschappelijk onderzoek besteed aan gerontologisch onderzoek. Dat is weinig: meer dan 10 procent van onze bevolking is ouder dan 65 jaar en het aantal ouderen neemt in absolute en relatieve zin toe. De bejaarden zullen daardoor een steeds groter aandeel van de gezondheidszorg vragen. Om de specifieke problemen van deze bevolkingsgroep goed doordacht aan te pakken, is wetenschappelijke ondersteuning nodig. In 1978 is het rapport 'Gerontologie, inventarisatie van onderzoek in Nederland 1977' verschenen. Dit rapport moet een eerste stap zijn op weg naar een duidelijk gericht beleid van de overheid ten aanzien van gerontologisch onderzoek in Nederland. Een handicap voor een adequate opzet van het verouderingsonderzoek binnen het IVEG is dat er noodgedwongen met een te kleine bezetting moet worden gewerkt. De vooruitzichten zijn, gezien de op handen zijnde financiële besnoeiingen, ronduit slecht te noemen.

In het verslagjaar heeft het IVEG het volgende gedaan:

- onderzoek naar de achtergronden van de sterk stijgende kansen bij ouder worden op chronische ziekten die invaliditeit veroorzaken of op dodelijke aandoeningen. Dit onderzoek wordt

uitgevoerd met verschillende soorten proefdieren. Afwijkingen bij de proefdieren, zoals bijvoorbeeld bepaalde tumoren, staan model voor de situatie bij de mens;

– onderzoek naar het achteruitgaan van bepaalde orgaanfuncties. Bestudeerd zijn de lever en de hersenen van de rat en het afweersysteem – immuunsysteem – van de muis en de rat. Bij de lever ligt het accent op de bestudering van veroudering in levercellen van bepaalde klassen en het effect hiervan op het functioneren van het totale orgaan. In het onderzoek van de hersenen worden biochemische veranderingen bij het ouder worden in verband gebracht met het leergedrag. Van het immunologisch systeem wordt de afname van de effectiviteit bij veroudering onderzocht. Daarbij wordt de rol van de verschillende betrokken celtypen bestudeerd. Ook de ontregeling van de productie van afweerstoffen wordt onderzocht evenals de vraag of het verval van het immuunsysteem samenhangt met het verdwijnen van het thymushormoon. Een aantal ziekten staat in verband met het immuunsysteem, zoals infecties, auto-immuunziekten en mogelijk kanker. Het feit dat deze bij vorderende leeftijd vaker optreden, rechtvaardigt een grote inspanning ten behoeve van het onderzoek op dit gebied;

– onderzoek naar de late biologische effecten van bepaalde schadelijke omgevingsfactoren, zoals lage doses ioniserende straling en verscheidene chemische verbindingen. Hierna worden enkele aspecten van de onderzoekgebieden belicht.

De 'mastomys', een veelbelovend diermodel

Als men ouder wordt, loopt men meer kans op bepaalde ziekten en afwijkingen, met name hart- en vaatziekten, kanker, gewrichtsslijtage en auto-immuunziekten. Dit hoeft niet te betekenen dat deze aandoeningen ouderdomsziekten zijn. Wil men de mechanismen die aan het verouderingsproces ten grondslag liggen leren kennen, dan is de mens niet het meest geschikte studie-object. Zijn lange levensduur, zijn telkens veranderend leefmilieu en de verscheidenheid van zijn ziekten, maken het moeilijk vast te stellen wat wezenlijk veroudering is en wat als leeftijdsonafhankelijk ziektebeeld moet worden beschouwd. Onderzoek aan proefdieren levert sneller betere inzichten. De voorkeur gaat daarbij uit naar onderzoek met kortlevende diersoorten, die als model voor de mens kunnen dienen.

Een bruikbaar dier lijkt de Praomys (Mastomys) natalensis te zijn, meestal kortweg mastomys genoemd. Het is een in Afrika in het wild voorkomend knaagdier waarvan de grootte en het gewicht tussen die van de muis en de rat inliggen. De levensduur, onder laboratoriumomstandigheden, komt overeen met die van de muis en rat, namelijk 3 jaar. Onderzoekingen, onder andere in het eigen instituut, hebben aangetoond dat de mastomys tijdens het ouder worden een grote verscheidenheid aan tumoren ontwikkelt. Enkele daarvan kunnen uitstekend dienen als model voor overeenkomstige tumoren bij de mens zoals een prostaattumor¹, een kwaadaardige maagtumor², en een veel voorkomende tumor van de thymus³. Het voorkomen van een groot aantal tumoren, met name van de thymus, samengaand met het frequent voorkomen van een nierontsteking – immuuncomplex-nefritis – en het aanwezig zijn van ontstekingscellen in veel organen, zou kunnen wijzen op een stoornis in de immunologische reactiviteit van het lichaam. De aanwezigheid van ontstekingscellen in veel

organen zou zelfs een gevolg kunnen zijn van een immunologische reactiviteit die op het individu zelf is gericht – auto-immuniteit. Een onderzoek naar het voorkomen van auto-antilichamen overtrof alle verwachtingen. Er werd een grote verscheidenheid aan auto-antilichamen gevonden. Ze bleken onder andere te zijn gericht tegen schildklier, glad- en dwarsgestreept spierweefsel, kernen, cytoplasmatische bestanddelen, zoutzuurproducerende maagcellen en rode bloedcellen.

In het onderzoek werd een aantal individuele dieren longitudinaal gevolgd. Daardoor kon informatie worden verkregen over het tijdstip van ontstaan en het verloop van de auto-antilichamen. De vele gegevens worden thans op hun waarde beoordeeld; de uitwerking zal in de loop van 1979 ter beschikking komen. Het geheel overziend moet worden vastgesteld dat de mastomys een bruikbaar diermodel in het experimenteel gerontologisch onderzoek belooft te worden. Een definitief oordeel kan echter pas worden gegeven na evaluatie van de beschikbare gegevens.

¹ prostaatacarcinoom.

² maligne maagcarcinoïd.

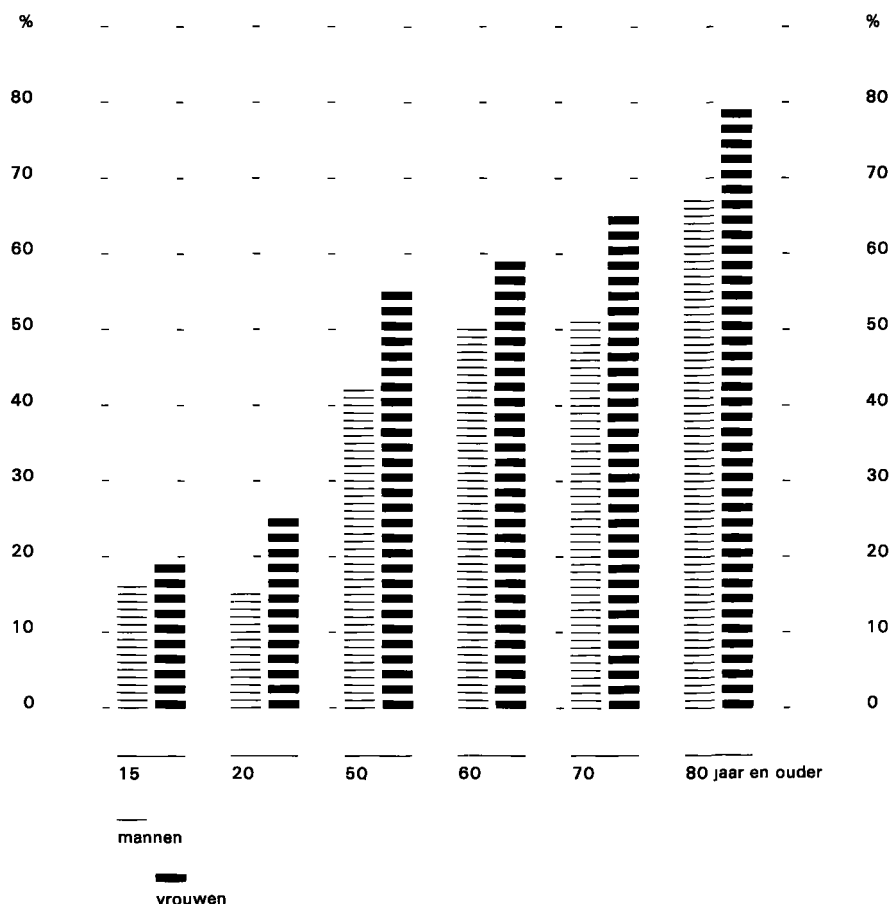
³ thymoom.

Veranderingen in het immuunsysteem

De thymus speelt een grote rol bij het ontstaan van een belangrijke groep lymfocyten, de zogenaamde T-cellen. Waarschijnlijk worden deze T-cellen gevormd onder invloed van hormonen die door de epitheelcellen in de thymus worden geproduceerd. Zulke T-cellen vervullen een groot aantal immunologische functies: niet alleen zorgen ze voor de afweer tegen virale en parasitaire infecties, maar ook regelen zij de productie van de zogenaamde antistoffen, die na het binnendringen van lichaamsvreemde stoffen worden geproduceerd door andere lymfocyten – de B-cellen. Gezien de sterke verschrompeling van de thymus tijdens veroudering, is het logisch dat bij onderzoek naar de defecten die tijdens veroudering in het immuunsysteem optreden, veel aandacht wordt geschonken aan de mogelijke rol van de thymus bij veroudering. Het onderzoek op het IVEG is begonnen met een inventarisatie van de veranderingen die tijdens veroudering optreden in allerlei functies van T- en B-cellen. Dit is nodig omdat – ook internationaal – op dit gebied weinig onderzoek wordt verricht. Men moet weten welke de veranderingen precies zijn. Vast is komen te staan dat bij ratten met een vroege thymusverschrompeling eerder een daling in T-celfuncties optreedt. Dit resultaat bevestigt de mening dat de rol van de thymus belangrijk is. Echter pas wanneer men weet wat de oorzaken van die veranderingen zijn, zal men kunnen trachten de defecten op rationele wijze te herstellen.

De meest waarschijnlijke oorzaken van de daling in T-celfuncties zijn zowel een daling in thymushormoonproductie als een verdwijning van – nog onbekende – voorlopercellen die onder invloed van thymushormonen moeten 'rijpen' tot volwassen T-cellen. Het is nog steeds niet duidelijk hoe in jonge dieren dit 'rijpingsproces' verloopt. Veel onderzoek wordt daarom verricht naar het effect van thymushormonen op het normale T-cel-differentiatie-proces. Een diepgaande kennis van dit proces zal ook informatie kunnen opleveren over mogelijke storingen daarin.

Het wordt langzamerhand duidelijk dat niet uitsluitend



thymusveranderingen – en een daling in thymushormoonproductie – een rol spelen bij dalingen in immuunfuncties. Verder reikend onderzoek naar mogelijke veranderingen in voorloper T-cellen – zoals ze aanwezig zijn in het beenmerg en de thymus – is een belangrijk onderzoeksaspect. De thymus en de T-cellen blijken een belangrijke rol te spelen bij het verschijnen van zogenaamde idiopathische paraproteïnen, een ontsporing in het humorale immuunsysteem dat tijdens veroudering kan optreden. Onderzoek bij mensen en proefdieren heeft aangetoond dat het totale gehalte aan immunoglobulinen – de groep eiwitten waartoe de antilichamen behoren – weinig verandert tijdens veroudering, hoewel de verschillen tussen individuen groter worden. Een opvallend verschijnsel is dat de heterogeniteit binnen de immunoglobulinen verloren kan gaan en soms één of een paar immunoglobulinen producerende clonen tijdelijk of permanent tot abnormale proliferatie overgaan. Dit uit zich door het verschijnen van homogene immunoglobulinen of paraproteïnen in het serum. Wanneer de paraproteïnen blijvend geproduceerd worden zonder symptomen van maligniteit, spreekt men van idiopathische paraproteïnemie. Om de oorzaak, de mechanismen en de betekenis van dit verschijnsel te bestuderen, is de ‘C57BL/ Ka’ muis een geschikt diemodel. De bevindingen in deze muizestam lijken in vele opzichten op de ‘idiopathische paraproteïnen’ bij de mens.

Transplantatie-experimenten in deze muizestam hebben aangetoond dat de ‘idiopathische paraproteïnen’ in de laatste fase van hun ontwikkeling een gevolg zijn van een verstoring van het B-celsysteem. De T-cellen hebben echter een belangrijk aandeel in de beginfase van het ontstaan van ‘idiopathische paraproteïnen’. Wanneer de thymus van jong volwassen ‘C57BL/ Ka’ muizen wordt verwijderd, neemt het aantal muizen, die tijdelijk homogene immunoglobulinen in hun serum hebben, toe en hebben ook meer muizen ‘idiopathische paraproteïnen’ op oudere leeftijd. Dit is nog duidelijker het geval wanneer de muizen direct na de geboorte de thymus wordt afgenomen. Zelfs bij muizen zoals CBA, waarbij ‘idiopathische paraproteïnen’ normaal weinig voorkomen, neemt dit verschijnsel dan toe. Ook in dit onderzoek zal daarom de nadruk worden gelegd op de veranderingen die tijdens veroudering optreden in de regulerende functie van T-cellen.

Achteruitgang in leverfunctie

Geneesmiddelen, toegediend in doseringen die over het algemeen heilzaam werken, kunnen bij bejaarde patiënten vergiftigingsreacties opwekken. In het Vademecum Gezondheidsstatistiek Nederland 1978 wordt vermeld dat het geneesmiddelenverbruik sterk toeneemt met het ouder worden – zie de grafiek. Statistische gegevens uit Amerika tonen aan dat

gemiddeld 13 geneesmiddelen per bejaarde patient worden voorgeschreven. In de VS komen vergiftigingsverschijnselen na toediening van geneesmiddelen anderhalf keer zo veel voor bij bejaarde patiënten als bij patiënten jonger dan 60 jaar. De spaarzame gegevens voor Nederland komen overeen met de gegevens uit Amerika.

Vergiftigingsverschijnselen treden vooral op na toediening van hartglycosiden, die worden voorgeschreven aan mensen met hartklachten. De reden van de vergiftiging is dat de effectieve dosis dicht ligt bij de dosis die vergiftigingsverschijnselen veroorzaakt. De meest voorgeschreven hartglycosiden zijn digoxine en digitoxine. Van digoxine is bekend dat het in onveranderde vorm door de nier wordt uitgescheiden en dat vergiftigingsverschijnselen na digoxine-toediening voornamelijk kunnen worden toegeschreven aan een verminderde nierfunctie. Digitoxine is het hartglycoside dat na digoxine het meest wordt voorgeschreven. Het staat in Amerika op de lijst van de meest voorgeschreven geneesmiddelen op de zestiende plaats. Ook in Nederland wordt digitoxine veel gebruikt. Exacte gegevens hierover ontbreken. In zes tot dertig van de honderd gevallen wordt na digitoxine-toediening een vergiftiging waargenomen. De toxische verschijnselen treden vooral op bij bejaarde patiënten. De oorzaak hiervan zou een met de leeftijd in verband staande verandering in opname, afbraak en uitscheiding van digitoxine kunnen zijn. Daarenboven kan de gevoeligheid van het hart voor digitoxine met het ouder worden veranderen. De tot nu toe in de literatuur vermelde gegevens wijzen erop dat het onwaarschijnlijk is dat veranderingen in opname en uitscheiding de oorzaken van de vergiftigingsverschijnselen zijn. Over eventuele veranderingen in de gevoeligheid van het hart voor digitoxine met het ouder worden is tot nu toe nog geen onderzoek verricht. Waargenomen is echter dat de patiëntengroep die toxisch reageert, een hogere serumdigitoxinespiegel heeft dan de patiëntengroep die niet toxisch reageert. Dit gegeven wijst op een verminderde afbraak van digitoxine als oorzaak van de vergiftiging. De afbraak vindt uitsluitend in de lever plaats.

De vraag kan worden gesteld of een leeftijdsafhankelijke achteruitgang in het vermogen van de lever om digitoxine af te breken mogelijkwerijs de oorzaak kan zijn van het optreden van vergiftigingsverschijnselen na toediening van digitoxine aan bejaarde hartpatiënten. Indien het afbraakmechanisme van digitoxine hetzelfde is voor mens en rat, kan de hypothese worden getest aan de hand van de capaciteit van levercellen – geïsoleerd uit ratten van verschillende leeftijden – om digitoxine af te breken. Om de afbraak van digitoxine door de geïsoleerde levercellen te meten werden deze geïncubeerd met radio-actief gelabeld digitoxine. Na een bepaalde incubatietijd werden digitoxine en zijn afbraakprodukten gescheiden door middel van dunnelaag-chromatografie. Vervolgens werden de hoeveelheid overgebleven digitoxine en de ontstane afbraakprodukten gemeten. Gevonden werd dat de gevormde afbraakprodukten van digitoxine bij de rat overeenkwamen met de afbraakprodukten bij de mens. Bovendien bleken de door de geïsoleerde levercellen ontstane afbraakprodukten een sterke overeenkomst te vertonen met de afbraakprodukten die in het intacte dier in de gal zijn gevonden. Deze gegevens duiden erop dat levercellen geïsoleerd uit ratten van verschillende leeftijden een geschikt model vormen om de leeftijdsafhankelijke veranderingen te bestuderen in het vermogen van de lever om digitoxine af te breken.

Primatencentrum TNO

In het Primatencentrum TNO te Rijswijk wordt biomedisch en gedragswetenschappelijk onderzoek bij apen verricht. Van alle bestaande diersoorten is de aap het naast verwant aan de mens. Daardoor zijn de onderzoekresultaten die bij apen worden verkregen, beter naar de mens vertaalbaar dan resultaten verkregen met andere proefdieren. Tegenover de voordelen die het gebruik van apen biedt, staan ook nadelen. Apen zijn niet gemakkelijk hanteerbaar en kunnen gevaren opleveren voor de gezondheid van het personeel dat ermee werkt. Bovendien zijn apen schaars en kostbaar. Het huisvesten, verzorgen en werken met apen kan dan ook het best gebeuren in gespecialiseerde inrichtingen. Het Primatencentrum TNO (PC) in Rijswijk is een dergelijk gespecialiseerd instituut waarvan er in Europa slechts een paar, in de USA circa tien bestaan.

Speurwerk bij apen wordt alleen verricht als proeven met de gebruikelijke laboratoriumdieren – muizen, ratten – niet het gewenste antwoord kunnen geven. Dit is onder andere het geval bij de productie en het toetsen van bepaalde entstoffen – bijvoorbeeld bij het vaccin tegen infectieuze geelzucht – en bij het testen van sommige nieuwe geneesmiddelen op werkzaamheid en op mogelijke schadelijke bijwerkingen bijvoorbeeld psychofarmaca, antifertiliteitsmethoden, enz. Ook zogenaamd preklinisch onderzoek – op het gebied van transplantatie, virologie e.d. – wordt dikwijls bij apen verricht. Hieronder volgt een kort overzicht van enkele studies die in 1978 in het programma van het Primatencentrum TNO een belangrijke plaats innamen – en in feite nog steeds innemen.

Interferon, middel tegen virusinfecties

De strijd tegen bacteriële en parasitaire infecties van de mens is dankzij antibiotica en chemotherapeutica vrijwel gewonnen. Tegen ziekten die door de kleinste ziekteverwekkers, de virussen, worden veroorzaakt, zijn er echter nog geen effectieve behandelingsmethoden. Hoewel preventieve maatregelen tegen virusziekten mogelijk zijn – denk aan vaccinatie tegen kinderverlamming en gele koorts – zijn er nog geen antibiotica of andere stoffen gevonden die bestaande virusziekten kunnen genezen.

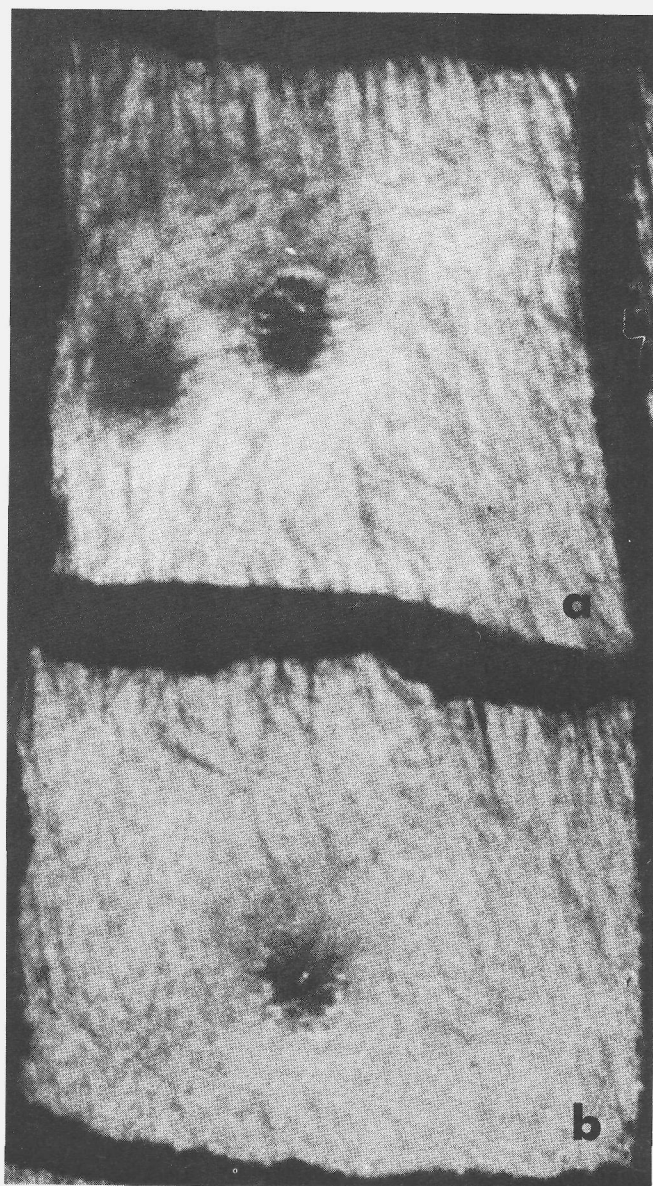
Een uitzondering vormt het zogenaamde interferon. Dit is een eiwit – glycoproteïne – dat gewonnen wordt uit witte bloedlichaampjes of weefselkweekcellen. De toepassing – indicatie, dosering, behandelingsschema – geeft nog problemen, ook al omdat van het werkingsmechanisme van interferon nog weinig bekend is.

Het is van groot belang speurwerk naar de verbetering van de behandeling van virusziekten te verrichten. Daarom wordt in het Primatencentrum TNO onderzoek met interferon bij rhesus apen uitgevoerd. Het onderzoek geschiedt in samenwerking met de afdeling virologie en nefrologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam; het project wordt door de Nierstichting Nederland financieel gesteund.

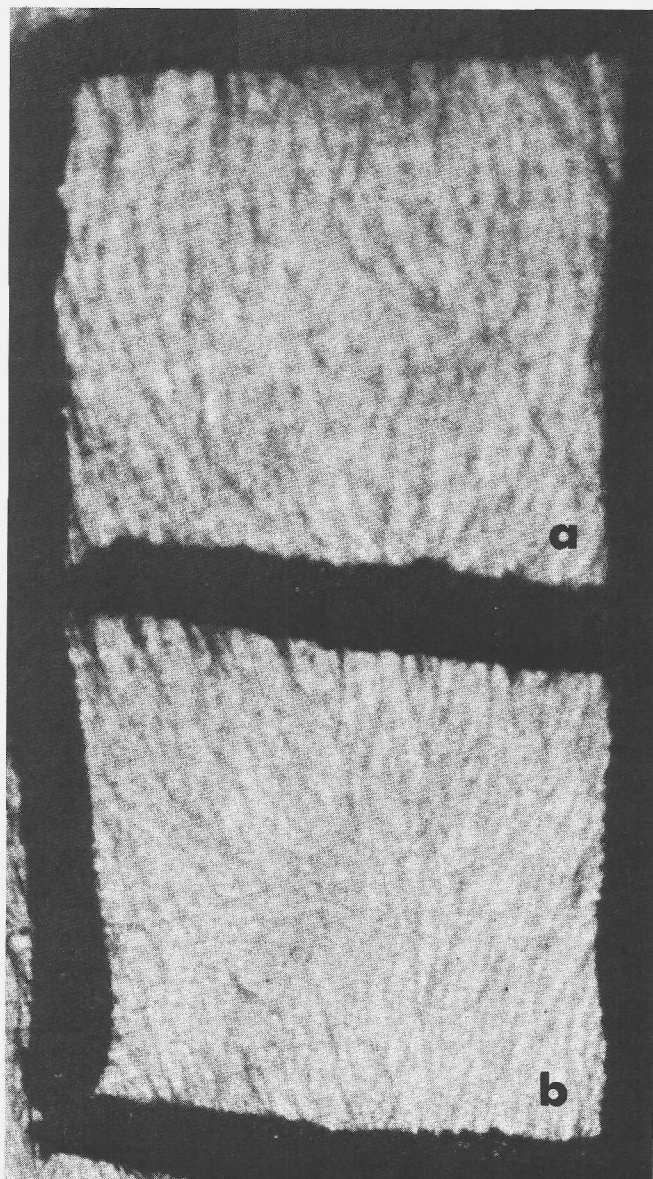
In 1978 werd een geslaagde proefopstelling ontwikkeld: als rhesus apen met vaccinia virus – pokken vaccin – worden geïnfecteerd, ontstaan op de plaats van de inenting huiddefecten – foto links z.o.z. –. Als de dieren met interferon worden behandeld, ontstaan die huiddefecten niet: de infectie is kennelijk onderdrukt – foto rechts z.o.z. –.

Onderdrukking van een virus met interferon:

Aan de linkerkant zien we de typische huiddefecten, die optreden als een rhesusaap met vaccinia virus, 'pokkenvaccin' wordt geïnfecteerd; bij aap RJ - rechts - zijn geen huiddefecten te zien omdat het dier met interferon was behandeld. De foto's zijn twaalf dagen na de virusinfectie genomen: in het geval van het hokje A werd een hoge, in dat van het hokje B een lage hoeveelheid virus ingespoten.



R



RJ

Met dit eenvoudige apenmodel wordt nu intensief onderzoek verricht naar dosering, behandelingsschema's, eventuele giftigheid en een aantal andere parameters van interferon. Getracht zal worden meer te weten te komen van het werkingsmechanisme van interferon, bijvoorbeeld door het meten van veranderingen in de immunologische afweerreacties van met interferon behandelde apen en door onderzoek in weefselkweek. Verwacht kan worden dat dit onderzoek met rhesus apen zal bijdragen tot een beter begrip van de werking van interferon en daarmee tot een verbeterde toepassing van dit unieke geneesmiddel tegen virusziekten bij de mens.

Transplantatie-onderzoek

Niertransplantatie is thans de beste behandelingsmethode bij chronisch onvoldoend functioneren van de nier. Hoewel de resultaten van niertransplantatie, zeker in Nederland bevredigend zijn, is er nog ruimte voor verbetering.

Het lot van een transplantaat wordt voornamelijk door twee factoren bepaald. De eerste is de zogenaamde histocompatibiliteit, de gelijkheid van donor en gastheer voor de belangrijkste weefselgroepen – vergelijkbaar met bloedgroepen bij transfusies. De tweede is de noodzakelijke onderdrukking van de immunologische afweer van de gastheer. Daardoor immers wordt de afstoting van een transplantaat vertraagd of verhinderd. Zowel op het gebied van de histocompatibiliteit – ‘matchen’ – als op dat van de onderdrukking van de immunologische afweer, zijn de bestaande methoden nog niet perfect. Dierexperimenten zijn voornamelijk onmisbaar.

Onderzoek in het Primatencentrum TNO toonde aan dat de ‘traditionele’ weefselgroepen niet de belangrijkste factoren zijn voor een perfecte donorselectie maar dat een andere klasse weefselgroepen, de ‘DR-antigenen’ belangrijker zijn bij het ‘matchen’ van donor en gastheer. Een serologische bepaling van DR-antigenen is alleen bij de mens en bij de rhesus aap mogelijk zodat ook voor dit soort ‘pre-klinisch’ onderzoek de rhesus aap het aangewezen proefdier is.

Hetzelfde geldt voor het belangwekkende transfusie-effect dat eveneens in het verslagjaar bij de rhesus aap kon worden aangetoond. Uit prospectief onderzoek is onomstotelijk komen vast te staan dat het geven van enkele bloedtransfusies vóór een niertransplantatie de overlevingsduur van een transplantaat beduidend verlengt. Men neemt aan dat dit effect aan een niet-specifieke onderdrukking van de afweerreacties is toe te schrijven. Dit is echter geenszins zeker. Om het mechanisme van het transfusie-effect verder te bestuderen heeft de Nierstichting Nederland voor de volgende jaren opnieuw financiële steun toegezegd. In het onderzoek werkt het Primatencentrum TNO samen met de afdelingen Nierziekten en Immunohaematologie van het Academisch Ziekenhuis Leiden.

Gedragsontwikkeling bij rhesus apen

Bij primaten – apen en mensen – is de eerste levensfase van groot belang voor een harmonische gedragsontwikkeling. In gevallen waarin geen vaste ouderfiguur aanwezig is, blijkt dit duidelijk. Echter, ook wanneer er wél een vaste verzorger voor het kind is, kunnen afwijkende gedragingen optreden. Een belangrijke vraag is wat en hoeveel er minstens tussen ouder en kind moet worden uitgewisseld om een abnormale ontwikkeling te voorkomen. Ter beantwoording van deze vraag is het nodig de gedragseffecten

van de verschillende typen interacties tussen ouder en kind en ook de omstandigheden te kennen.

Bij de mens is het niet mogelijk onder gestandaardiseerde omstandigheden te experimenteren. Bij apen kan men er echter voor zorgen dat de gedragingen van de interactiepartners de enige variabelen zijn. Tevens kan men de erfelijke gelijkenis tussen moeder en kind uitsluiten door de onderzochte kinderen door een pleegmoeder te laten grootbrengen.

Individueen die met elkaar in interactie zijn, dragen allen bij tot de aard en hoeveelheid van hun sociale gedragingen. In onze experimenten worden de bijdragen van moeder, kind en speelkameraadjes nauwkeurig gemeten. Het is bekend dat totaal geïsoleerd opgegroeide apen hun kind verstoten. Zij behandelen hun pasgeboren kind als een vreemd ‘voorwerp’. Het is ons gebleken dat het kunnen zien van andere apemoeders tijdens de zwangerschap de verstoting voorkomt: alle zwangere wijfjes die enige tijd voor de bevalling moeder-kind paren konden zien brachten hun kind normaal groot. Wat de mens betreft benadrukt dit resultaat de wenselijkheid aanstaande moeders vóór de geboorte van haar eerste kind met babyverzorging vertrouwd te maken.

Jonge rhesus apen leveren zelf een actieve bijdrage aan de moeder-kind interactie. Dit blijkt het duidelijkst uit conflicten die ontstaan met de moeders over het al of niet toestaan van lichaamscontact. Deze conflicten manifesteren zich het meest duidelijk kort voor het slapen gaan. Dit wijst erop dat in die periode extra aandacht voor het kind nodig is. De actieve bijdrage van het kind aan z'n opvoeding wordt aanvankelijk alleen verricht in de vorm van interactie met de moeder. Spoedig daarna wordt zijn ontwikkeling tevens gevormd in en door de omgang met andere kinderen. Nader onderzoek op dit gebied leverde de volgende resultaten op.

- Apekinderen doen speciale moeite om de gelegenheid tot sociaal spel zo groot mogelijk te maken. Dit bleek uit experimenten waarbij jonge apen op de ene dag wel maar op een andere dag niet van speelkameraadjes waren gescheiden. Zijn ze gescheiden dan slapen ze – overdag – op willekeurige tijden. Is er echter wel gelegenheid tot spelen dan slapen ze grotendeels tegelijkertijd. Er komt daardoor meer tijd voor spelen beschikbaar. Bovendien vragen de jonge apen dan minder lichaamscontact van hun moeder en besteden ze meer tijd buiten haar directe handbereik. Dat kinderen deze gezamenlijke gedragslijn kiezen, onderstreept het belang van het sociale spel voor een gezonde ontwikkeling.

- Voorlopige gegevens wijzen erop dat apekinderen elkaar niet sterk beïnvloeden in hun neiging elkaar aan te raken of elkaars vacht te verzorgen. Zo'n invloed is er wel voor het agressieve spel: partners kunnen elkaar daarin stimuleren of afremmen.

- Het sociale spel tussen kinderen wordt ook beïnvloed door de plaats die de moeder inneemt in de sociale rangorde in een groep apen. Is een moeder van hogere rang dan spelen meer apekinderen met haar kind; het ontvangt in totaal meer spel en neemt naar verhouding veel initiatieven. Enkele onderzoekers hadden reeds ontdekt dat de sociale rang van de moeder en het kind sterk overeenkomen. Het verband tussen de rang van de moeder en het spel van haar kind kan tot deze overeenkomst bijdragen. In de toekomst wordt ook onderzoek gericht op verbanden tussen variaties in opvoeding door moeders en het spelen van hun pleegkinderen.

De beschreven resultaten zijn geboekt bij onderzoek op jonge dieren. Het is te verwachten dat de effecten in zekere mate op latere leeftijd zullen doorwerken, met name als de omstandigheden onveranderd blijven. Het is natuurlijk niet zeker of bij de mens overeenkomstige resultaten zullen worden gevonden. De experimentele benadering bij apen geeft echter wel degelijk aan welke punten bij onderzoek aan de mens de aandacht verdienen.

Centraal Proefdierenbedrijf TNO

Het Centraal Proefdierenbedrijf TNO heeft zich in haar ruim vijftientwintigjarig bestaan een eigen plaats verworven als leverancier van proefdieren aan instellingen, die wetenschappelijk onderzoek verrichten ten behoeve van de volksgezondheid. In toenemende mate worden enerzijds hogere eisen gesteld aan de kwaliteit, maar anderzijds staan de prijzen onder druk. Een efficiënte interne bedrijfsvoering is noodzakelijk om aan het complex van behoeften te kunnen voldoen. Door het raadgevend adviesbureau Twijnstra en Gudde werd terzake een onderzoek ingesteld. Daaruit resulteerde een aantal aanbevelingen, die op hun beurt leidden tot een geheel nieuwe organisatievorm waarin het accent werd gelegd op het actief participeren van de medewerkers in de beleidsvoorbereiding. Tevens werd per 1 oktober 1978 een nieuwe algemeen directeur benoemd. In de oordeelsvorming over de voortzetting van de activiteiten van het CPB waren de wens van de overheid tot een gecentraliseerde productie van hoogwaardige proefdieren en de behoefte om gericht wetenschappelijk onderzoek te doen op het nog vrijwel onontgonnen gebied van de proefdierkunde, belangrijke elementen.

Uiteraard biedt een onderzoekspotentieel van goed wetenschappelijk niveau een zekere waarborg voor de kwaliteitscontrole van de geleverde proefdieren. De wetenschappelijke staf werd uitgebreid met een populatie-geneticus. De benoeming van een wetenschappelijk leider wordt voorzien. Dit zal gebeuren in samenhang met een positie aan de Veterinaire Faculteit te Utrecht. In de periode van onderzoek en herstructurering heeft het bedrijf onder hoge druk moeten werken. De inzet van de medewerkers wettigt vertrouwen voor de toekomst.

Er is een begin gemaakt met het formuleren van welomschreven doelstellingen. Deze zullen worden uitgewerkt in samenhang met proefdierkundig Nederland.

Voor een integraal renovatieplan van verouderde gebouwen zijn de eerste eisen opgesteld. Hierbij speelt een verbeterde opzet van de personeelsopbouw een rol. Ten aanzien van de financiële administratie kampte het bedrijf met moeilijkheden. De oplossing hiervan heeft een hoge prioriteit.

Controle en begeleiding dierkolonie

Door de omvang van de fokkerij en de leverantie kunnen betrekkelijk onschuldige kleinigheden bij proefdieren uitgroeien tot wezenlijke problemen. Een voorbeeld vormt het voorkomen van kale plekken bij Wistarratten, die niet alleen bij de ratten van het CPB, maar ook elders regelmatig worden gezien. De plekken ontstaan door intensief poetsen en krabben door de dieren zelf. Het lijkt onwaarschijnlijk dat onderzoekresultaten behaald met deze dieren, hierdoor beïnvloed zullen worden. Dit neemt niet weg dat het erg vervelend is om groepen ratten te leveren of te ontvangen, waarvan bepaalde dieren kale plekken hebben. De remedie lijkt eenvoudig: door een verandering van het voer is een sterke vermindering van dit verschijnsel te bewerkstelligen. De voeding heeft echter een belangrijke invloed op het reactievermogen van de dieren. In samenwerking met een van de gebruikers wordt nu methodisch nagegaan of de verandering van het voer de uitslagen van een reeks gestandaardiseerde bepalingen wezenlijk beïnvloedt.

In de hondenkolonie komt een tweetal infectueuze aandoeningen voor, namelijk longontsteking en een acuut verlopende darmontsteking. Het behandelen van de zieke dieren heeft tot gevolg dat deze niet meer kunnen worden gebruikt voor de samenstelling van uniforme groepen proefdieren. Onderzoek naar het complex van oorzaken wordt, als noodzakelijke basis voor preventie, uitgevoerd in samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid en de Faculteit Diergeneeskunde. Omdat de indruk bestaat dat het milieu een rol speelt bij het ontstaan van de ziekte, wordt de huisvesting kritisch gezien.

Fokkerij

De fok van gestandaardiseerde groepen goede proefdieren is een gecompliceerde aangelegenheid. Allerlei factoren zijn van invloed op het resultaat. Het effect ervan wordt echter pas merkbaar in de experimenten die elders met de dieren worden uitgevoerd. Een goed contact met de proefdiergebruikers is dan ook voor het CPB van groot belang.

De genetische begeleiding van de fokkerij geschiedde van oudsher in samenwerking met de Vakgroep Zoötechniek van de Faculteit Diergeneeskunde te Utrecht. Door de hogere eisen die aan de dieren worden gesteld moest de genetica meer aandacht krijgen. Dit had tot gevolg dat de staf van het CPB is uitgebreid met een populatie-geneticus. Het fokkerijbeheer zal daardoor meer aandacht krijgen dan tot nu toe het geval was. In eerste instantie zal aandacht worden besteed aan de honden en katten.

Onderzoek

Het onderzoekprogramma is gericht op kwaliteitsverbetering van de dieren en op het verkrijgen van de informatie die voor de diergebruiker van belang is. Een groot deel van de door het CPB gefokte ratten wordt gebruikt voor toxiciteitstesten. Voor de interpretatie van met name de pathologische veranderingen, die in groepen ratten worden waargenomen, is het van belang te weten welke afwijkingen spontaan zijn, dus niet experimenteel opgewekt. Deze 'achtergrondpathologie' kan een zodanige steun zijn dat een herhaling van de proef – die zonder dit complex gegevens wel eens noodzakelijk kan zijn – wordt voorkomen. Als de gegevens bekend zijn, kan in een aantal gevallen worden voorkomen dat men een dierkeuze doet die later niet juist blijkt. Bovendien kan de proef meer adequaat worden opgezet. Op de diverse in de toxicologie gebruikelijke tijden worden groepen onderworpen aan een compleet histopathologisch onderzoek. Dit houdt in dat alle organen microscopisch worden onderzocht. Het is bekend dat voeding en milieufactoren van invloed zijn op aard en frequentie van ziekelijke veranderingen. Om een beeld te krijgen van de invloed van deze factoren is een vergelijking van twee voeders en van twee milieus in de proefopzet gebouwd. De eerste, voorlopige indruk is, dat reeds na dertien weken lichte verschillen aantoonbaar zijn.

Darmontsteking na toediening van antibiotica

Het optreden van een slijmvliesontsteking in de dikke en de dunne darm is na de toediening van bepaalde antibiotica een allang bekend verschijnsel in de humane geneeskunde. In 1968 onderzocht Smalle deze aandoening met behulp van hamsters. Sindsdien wordt dit proefdier gebruikt om zoveel mogelijk informatie te verzamelen om daarmee te trachten het probleem bij de mens aan te pakken.

Op het CPB wordt gebruik gemaakt van het bestaan van selectief gedecontamineerde hamsters; dat zijn hamsters die vrij zijn van gramnegatieve bacteriën. Daardoor kunnen de effecten van de verschillende antibiotica bij hamsters met verschillende flora's worden vergeleken. In de proeven werden de reacties van conventionele en selectief gedecontamineerde hamsters naast elkaar gezien.

Na toediening van Lyncomycine werd geconstateerd dat acht van de twaalf gebruikte conventionele hamsters zijn gestorven in een periode van drie weken. Allemaal vertoonden ze een ernstige ontsteking van de darmen. Van de tweeëntwintig gebruikte gedecontamineerde hamsters is geen enkele doodgegaan.

Na gebruik van Clindamycine werden geen symptomen van diarree geconstateerd, noch bij conventionele, noch bij gedecontamineerde hamsters.

Als gevolg daarvan en rekening houdende met recente gegevens uit de literatuur, werd experimentele infectie verricht met behulp van *Clostridium perfringens* en *Clostridium difficile*, afzonderlijk of gecombineerd, bij conventionele en bij gedecontamineerde hamsters. In geen van de groepen werd diarree geconstateerd. Het lijkt erop dat de gramnegatieve flora een rol speelt in het ontstaan van een vertraagde diarree na de toediening van Lyncomycine. Er moeten evenwel andere factoren een rol spelen bij het uitblijven van diarree na de toediening van Clindamycine.

Radiologische Dienst TNO

De Radiologische Dienst TNO heeft een dienende taak op het gebied van de bescherming van de mens tegen ongewenste blootstelling aan ioniserende straling. Het gaat hierbij in de eerste plaats om radiologische werkers en om patiënten die een onderzoek ondergaan met röntgenstralen of met radio-actieve stoffen, maar ook de beperking van de bevolkingsdosis heeft de aandacht.

Enerzijds bestaat de dienstverlening uit het verstrekken van stralingscontrolemiddelen en het onderzoek op lichamelijke besmetting met radio-actieve stoffen, anderzijds uit het verlenen van adviezen en het verrichten van met bovengenoemde activiteiten samenhangend wetenschappelijk onderzoek en ontwikkelingswerk.

Individuele dosiscontrole

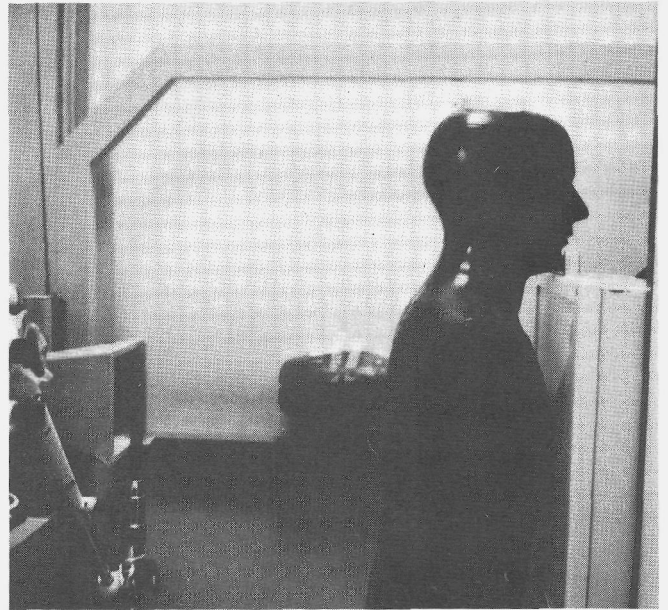
Ingevolge het Veiligheidsbesluit Ioniserende Stralen worden al meer dan drieëntwintig jaar aan radiologische werkers controlemiddelen – individuele dosimeters – verstrekt voor het meten van de ontvangen stralingsdoses. Het aantal aldus gecontroleerde mensen neemt nog steeds toe. Voor dit doel zijn nu nog 'filmbadges' in gebruik. Deze zullen gaandeweg plaats maken voor een nieuw controlemiddel: de thermoluminescentiedosimeter – TLD. Een voordeel van dit nieuwe type stralingsdosimeter is dat het belangrijk kleinere doses kan meten; de controlemetingen worden er dus door verfijnd.

Het nieuwe systeem brengt met zich mee dat voor een betrouwbare uitlezing van de dosimeters tamelijk gecompliceerde toestellen nodig zijn. Een verregaande automatisering is daarbij gewenst. De bouw van de apparatuur is inmiddels goed gevorderd. Bovendien wordt thans aandacht besteed aan de verwerking van de meetgegevens in een computer met het oog op de toekomstige centrale administratie van individuele stralingsdoses.

Het röntgenologisch onderzoek is de voornaamste bron van niet-natuurlijke ioniserende straling en levert een niet te veronachtzamen bijdrage aan de totale bevolkingsdosis. Activiteiten gericht op vermindering van deze bijdrage zullen mede moeten steunen op dosismetingen bij patiënten. Het uitvoeren van een dergelijk onderzoek op groter schaal dan tot nu toe bij wijze van experiment is verricht, staat op het programma. Het wordt vooralsnog vertraagd door het uitblijven van de noodzakelijke geldmiddelen.

Interne besmetting

De Radiologische Dienst TNO beschikt over een opstelling – 'whole body counter' – voor het meten van zeer geringe hoeveelheden radio-actief materiaal zoals die door ongewilde besmetting in het lichaam terecht kunnen komen, of kunnen voorkomen in voeding of omgeving – melk, bouwmaterialen e.d. Het computerprogramma voor de interne calibratie van deze 'whole body counter' werd herzien en vereenvoudigd. Daardoor wordt de mogelijkheid verkregen het programma ook op een mini-computer uit te voeren. Voor het overige werden de routine-werkzaamheden op dezelfde voet voortgezet.



Medisch speurwerk

Sinds 1963 verricht de Radiologische Dienst speurwerk op het gebied van de nucleaire geneeskunde. Dit heeft onder meer geleid tot de ontwikkeling van een kwantitatieve 'scanner' waarmee in het eigen laboratorium enige duizenden diagnostische onderzoeken werden verricht. In 1974 werden de klinische activiteiten gestaakt en overgenomen door het Gemeente Ziekenhuis te Arnhem, dat beschikt over een scanner die volgens hetzelfde principe werkt.

De onderzoekingen op het gebied van de scantechiek, gericht op de ontwikkeling van een snellere afbeeldmethode, kunnen binnenkort worden afgerond waardoor het mogelijk wordt meer aandacht te gaan schenken aan de problemen van de stralingshygiëne in isotoopenlaboratoria. De in de afgelopen periode opgedane praktische ervaring en het verrichte speurwerk verschaffen aan de Dienst niet alleen een entree in de wereld van de nucleaire geneeskunde maar zijn ook van waarde bij de werkzaamheden op het terrein van de stralingshygiëne in de nucleaire diagnostiek.

Ultraviolette straling

De laatste jaren is er een sterk groeiende belangstelling voor de toepassing van ultraviolette straling, enerzijds vanwege haar gebruik voor de behandeling van psoriasis, anderzijds vanwege het zich steeds veelvuldiger aanschaffen door particulieren van zonnebanken en solaria en de mogelijke risico's daarvan. Met steeds grotere frequentie worden vragen om advies en onderzoek gericht aan de Radiologische Dienst, die zich in zijn eerste jaren heeft beziggehouden met hoogtezonstraling. Aan de N.V. KEMA te Arnhem wordt gevraagd naar de elektrische veiligheid van dergelijke installaties. Om de aanvragers te kunnen helpen, zijn gezamenlijke stappen ondernomen om een ultravioletlaboratorium in het leven te roepen. Gehoopt wordt nog in de eerste helft van 1979 te kunnen beginnen met het onderzoek en – zodra de eisen vastliggen – de keuring van ultravioletlampen.

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO

De Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO), het initiërende, stimulerende en coördinerende orgaan voor het wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde, werd in 1978 uitgebreid met leden uit de werkgevers- en de werknemerssector. In beide groepen is behoefte aan wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de arbeids- en bedrijfsgeneeskunde. Door deelname in de CARGO kan op een brede basis kennis worden genomen van de mogelijkheden en kunnen prioriteiten worden gesteld, die berusten op het oordeel van allen die bij de bedrijfsgezondheidszorg zijn betrokken.

De aandacht van de CARGO richt zich op drie hoofdgebieden:

- de industriële toxicologie;
- de kwaliteit van de bedrijfsgezondheidszorg;
- de ergonomische aspecten van de arbeid.

Voor het uitvoeren van de taken beschikt de CARGO over verschillende subcommissies en onderhoudt zij zoveel mogelijk werkcontacten met instituten die wetenschappelijk onderzoek verrichten. Er is een nauwe samenwerking met de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.

De coördinatie van het industrieel-toxicologisch onderzoek is in handen van de WITO – Werkgroep Industrieel Toxicologisch Onderzoek – een subcommissie van de CARGO. Deze werkgroep heeft in het verslagjaar een inventariserend rapport over noodzakelijk geacht wetenschappelijk onderzoek en andere gewenste activiteiten met betrekking tot industriële chemische toxicologie aan de CARGO aangeboden. In overleg met het Directoraat-Generaal van de Arbeid zijn prioriteiten gesteld voor onderzoek dat, financieel gesteund door het Ministerie van Sociale Zaken, in uitvoering is genomen in een aantal instituten, met name het Medisch Biologisch Laboratorium TNO en het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam.

Uit het Jaarverslag van de WITO wordt het volgende aangehaald. De WITO heeft waar mogelijk initiatieven ontwikkeld, met name op die gebieden van de industriële toxicologie waar duidelijke leemten bestaan, zoals de (bij)scholing van bedrijfsartsen en het epidemiologisch onderzoek.

Hieronder volgt een aantal van de werkzaamheden in CARGO-verband verricht.

Inventarisatie en mogelijkheden toxicologisch onderzoek

Op 23 februari 1978 werd door de Raad voor Gezondheidsresearch TNO de ad hoc Commissie Toxicologisch Onderzoek ingesteld door uitbreiding van de gelijknamige werkgroep. De voorzitter van de WITO werd in deze commissie opgenomen. Ook de industriële toxicologie diende immers zijn plaats in de inventarisatie te krijgen. Het inventarisatierapport is in september 1978 aangeboden aan de Minister voor Wetenschapsbeleid. Het is inmiddels voor publikatie vrijgegeven.

Routinematige bepalingen

Vanaf het begin van de werkzaamheden heeft de WITO een hoge prioriteit toegekend aan het opzetten van een organisatie voor het verrichten van routinematig onderzoek. Vóór de WITO een organisatievorm had uitgewerkt, verscheen een Interim Rapport van de subcommissie van de Werkgroep Toxicologie TNO. In dit

rapport werden voorstellen gedaan over onderzoek door TNO op het gebied van de arbeidshygiëne. Het zou moeten worden verricht ten behoeve van het Directoraat-Generaal van de Arbeid en enerzijds zijn geconcretiseerd in industrieel toxicologisch onderzoek en anderzijds in routinematige bepalingen en de interpretatie daarvan. Voorgesteld werd vanuit de instituten CIVO-TNO, IG-TNO en MBL-TNO een routine-eenheid te vormen bestaande uit: a) een routinelaboratorium voor het uitvoeren van metingen ten behoeve van bedrijven, bedrijfsartsen of Arbeidsinspectie in het kader van de 'environmental and biological monitoring and early detection of health impairment'. b) een groep van deskundigen op het gebied van de bedrijfstoxicologie (GBT), met onder andere als taken het introduceren van nieuwe methoden voor routinematig onderzoek en het verlenen van wetenschappelijke adviezen aan het Directoraat-Generaal van de Arbeid (DGA). De WITO heeft het Interim Rapport op verzoek van het DGA besproken en het DGA positief geadviseerd over de opzet. Duidelijk werd daarbij gesteld, dat het routinelaboratorium zich onafhankelijk van het DGA zou moeten opstellen.

Informatie – documentatiesysteem

Het DGA heeft, in samenwerking met het MBL-TNO een verzamelwerk ontworpen dat de basis zal vormen van het Dutch Industrial Toxicological Information Systeem (DITIS). De trefwoordenlijst is aan de WITO ter beoordeling voorgelegd. De WITO heeft op dit terrein zelf geen activiteiten ontplooid.

Scholing

De WITO is van mening dat tijdens de opleiding tot bedrijfsarts de vele aspecten van de industriële toxicologie te weinig aandacht krijgen. Om deze reden is een uitvoerig voorstel uitgewerkt tot specifieke (bij)scholing van bedrijfsartsen, met name van hen die werkzaam zijn in de chemische industrie.

Epidemiologie

Een nog braakliggend terrein is het epidemiologisch onderzoek.

Er is een toenemende behoefte aan dit soort onderzoek in de chemische industrie. Vele vragen laten zich eerst dan beantwoorden indien voldoende betrouwbare gegevens ter beschikking staan, met name gegevens over:

- kenmerken van gezondheid, ziekte en sterfte van werknemers;
- arbeid en arbeidsomgeving.

De discussies in de WITO hebben geresulteerd in een discussienota 'Epidemiologie in de Chemische Industrie', welke binnenkort aan de CARGO zal worden aangeboden.

Beeldschermen

Een kleine consultatiegroep van geïnteresseerden oriënteerde zich over de door hen geconstateerde klachtenpatronen van gebruikers van beeldschermterminals.

Biologische monitoring

Het Coronel Laboratorium heeft een onderzoek gericht op biologische monitoring in de industrie. In het verslagjaar verscheen een proefschrift: 'Kinetiek van gechlorideerde koolwaterstofoplosmiddelen' van de hand van A. C. Monster, Coronel Laboratorium. Het is het resultaat van een onderzoek gesubsidieerd door de CARGO. Het draagt bij tot een meer

verantwoorde biologische monitoring bij personen, die beroepshalve worden blootgesteld aan gechloreerde koolwaterstoffen, met name trichloorethyleen (TRI), 1.1.1-trichloorethaan (methylchloroform, MC) en tetrachloorethyleen (perchloorethyleen, PERC). Er werd een methode ontwikkeld die het mogelijk maakt gelijktijdig in één analyse de concentraties van verschillende oplosmiddelen en metabolieten in bloed, uitademingslucht of urine te meten. Het onderzoek toonde aan dat het in principe mogelijk is een verantwoorde schatting te maken van de totale individuele opname op grond van de concentraties in bloed, uitademingslucht of urine. Onderzoek van urine – nog vaak toegepast in de industrie – blijkt de slechtste schatting van de individuele blootstelling op te leveren, onderzoek van bloed verdient meestal de voorkeur. De concentraties in bloed, uitademingslucht en urine worden in belangrijke mate bepaald door het tijdstip van monitoring. De invloed van lichamelijke inspanning op de opname en op de biologische parameters blijkt aanzienlijk te zijn. Op grond van vier uur durende experimenten konden de concentraties van oplosmiddelen en metabolieten in bloed, uitademingslucht en urine van personen, die wekelijks tijdens het werk blootgesteld werden aan een concentratie van deze oplosmiddelen, worden geschat. Als sluitstuk van de methodologische studie werden in de praktijk onderzoeken verricht over de chemische belasting door gechloreerde oplosmiddelen in chemische reinigingsbedrijven.

Humanisering van de arbeid

Door de coördinator van de CARGO werd geparticipeerd in een ad hoc werkgroep van de Werkgroep Nieuwe Research activiteiten (WNR). Deze werkgroep had tot opdracht een studie te verrichten op het gebied van de humanisering van de arbeid. De studie werd in 1978 afgerond met een rapport ten behoeve van het in de toekomst te voeren beleid van TNO op het gebied van humanisering van de arbeid en de verbetering van de situatie op de arbeidsplaats

Personalia: In het verslagjaar bereikte de coördinator van de CARGO, Dr. J. Jongh, de pensioengerechtigde leeftijd. In zijn afscheidsrede wijdde hij aandacht aan de geringe mogelijkheden voor onderzoek ten behoeve van de bedrijfsgezondheidszorg. Hij pleitte voor de vorming van werkgroepen van bedrijfsartsen, die, geleid door onderzoekers, nieuwe initiatieven moeten nemen voor onderzoek over actuele bedrijfsgeneeskundige problemen. Dr. M. A. Bleiker, die Dr. J. Jongh in zijn functie van coördinator opvolgde, verklaarde dit tot een van de gebieden waarop de CARGO haar aandacht zal moeten richten.

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA

In oktober van het jaar 1978 werd het vierde epidemiologische onderzoek naar chronische specifieke respiratoire aandoeningen (CARA) gehouden in de stad Vlaardingen. De groep – destijds op bepaalde gronden samengesteld – was dezelfde als die van de eerdere onderzoeken, zij het dat er natuurlijk door verhuizing e.d. uitvallers waren. Het was een onderdeel van het longitudinaal bevolkingsonderzoek dat eens per drie jaar wordt verricht op een groep in het landelijke gebied Vlagtwedde en op een groep in Vlaardingen. Het doel van het onderzoek is vooral gelegen in het bestuderen van de natuurlijke historie van CARA, het zoeken naar de oorzaken van CARA, en analyse en opsporing van ziekteverschijnselen die het mogelijk zouden kunnen maken CARA in een vroeg stadium te onderkennen.

Ruim 1200 mannen en vrouwen zijn in één week tijd onderzocht. Dit was mogelijk doordat de Werkgroep zich in deze week de hulp kon verwerven van een grote groep speciaal opgeleide medische studenten alsmede longfunctie-analisten en artsen, zodat een team van omstreeks 70 medewerkers kon worden gevormd. Het team bestond uit medewerkers van de longafdeling van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, het Instituut voor Sociaal Medische Wetenschappen van de Rijksuniversiteit te Groningen, de Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA te Groningen, het Fysiologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden en de Stichting Tuberova te Schiedam. Er werd een standaardvragenformulier ingevuld over het vóórkomen van klachten van de luchtwegen; de longfunctie werd met verschillende methoden gemeten, waarbij als longfunctieparameters werden bepaald: de vitale capaciteit (VC), de éénsecondecapaciteit (ESC), het 'closing volume' en het 'residuaal volume'. Met behulp van een histaminedrempelbepaling werd ook de hyperreactiviteit van de luchtwegen vastgesteld. Bovendien werd een thoraxfoto gemaakt en een bepaald soort witte bloedlichaampjes in het bloed geteld, dit laatste in verband met de mogelijkheid van overgevoeligheid, allergie. Tenslotte werd nog een sputum-monster macroscopisch en microscopisch onderzocht.

Het onderzoek wordt om een aantal redenen iedere keer in de herfstvacantie uitgevoerd. Dat heeft het betreffende nadeel dat een aantal mensen van de te onderzoeken groep verhinderd is. Daar staan echter voldoende voordelen tegenover. Aan alle mensen die niet voor onderzoek verschenen, is later nog een vragenformulier toegestuurd. Bijna 60% van hen nam de moeite om het vrij uitvoerige formulier terug te sturen. Hierdoor zijn van omstreeks 85% van de oorspronkelijk opgeroepen mensen gegevens verkregen.

Het bleek dat zeer veel van de mensen die het onderzoek niet hadden bijgewoond, inderdaad waren verhinderd. Ze voelden zich echter wel degelijk betrokken bij het onderzoek: veel wegblijvers gaven aan dat het hen speet niet aanwezig te zijn geweest. Ook bij degenen die wel konden verschijnen bleek een positieve instelling. Zeer veel van de mensen die werden onderzocht, gaven ongevraagd aan het onderzoek te waarderen.

Voor een deel is dit gunstige oordeel waarschijnlijk een gevolg van het feit dat de huisartsen van alle personen worden geïnformeerd over de resultaten; in een aantal gevallen leidt dit tot vroegtijdige herkenning van de ziekte en behandeling ervan. Ook de zorgvuldige wijze van informeren na het onderzoek van

1976 van alle deelnemers is niet zonder invloed geweest. De analyse van waarnemingsuitkomsten van vroegere onderzoeken heeft een vertraging ondergaan, doordat de Werkgroep tussen 1 januari en 1 augustus 1978 niet kon voorzien in de vacatures voor een arts-assistent en een statisticus. Hierdoor kon weinig tijd worden besteed aan analyse van de gegevens, ook al omdat een groot deel van de tijd van de leden van de Werkgroep in beslag werd genomen door de organisatorische taken voor het onderzoek in Vlaardingen. Een van de belangrijke trends die zich op dit moment duidelijk aftekent is het feit dat zowel het roken van sigaretten, als aanwezigheid van hyperreactiviteit van de luchtwegen, invloed lijkt te hebben op de sterkte van de afname van de longfunctie met toenemende leeftijd. Indien het roken van sigaretten samenvalt met aanwezigheid van hyperreactiviteit van de luchtwegen, is de daling van de longfunctie met het toenemen der jaren bovendien nog aanzienlijk groter dan zou worden verwacht op grond van optelling van de effecten van de beide genoemde factoren afzonderlijk. Deze voorlopige conclusie uit de eerdere onderzoeken, die door verdere vervolgonderzoeken zal moeten worden gecontroleerd, vormt een sterke steun voor de hypothese dat exogene factoren (roken, luchtverontreiniging, chemische en fysische prikkels tijdens de beroepswerkzaamheden) het sterkst hun effect uitoefenen, indien degene om wie het gaat zelf al gevoelige luchtwegen heeft.

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

De Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO verricht in internationaal verband onderzoek ten behoeve van de surveillance (het bewaken) van de tuberculose als volksziekte in de wereld. De samenwerkende partners zijn de Wereldgezondheidsorganisatie en de International Union against Tuberculosis. In Nederland wordt steun verleend door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en de Minister voor Ontwikkelingssamenwerking. Het tuberculineteam van het International Tuberculosis Surveillance Centre, waarbinnen de werkgroep opereert, kon in 1978 in een aantal landen onderzoek verrichten. Daarbij werd tuberculine-onderzoek bij scholieren van lagere scholen verricht. Tegelijkertijd werden in de bezochte landen nationale teams opgeleid, die daarna zelf of in samenwerking met anderen het onderzoek voortzetten. In het voorjaar van 1978 werd in Indonesia, in het district Tangerang op West-Java, het eerste herhalingstuberculine-onderzoek uitgevoerd. Het basisonderzoek dateerde van 1972. Op dezelfde scholen als bij het basisonderzoek werden in 1978 ongeveer 4000 leerlingen van lagere scholen onderzocht. De uitkomsten van dit onderzoek maakten de berekening van het infectierisico voor tuberculose mogelijk. Een vergelijking van het infectierisico in 1972 en in 1978 geeft een daling te zien van 3,9 naar 2,6. Dit betekent dat in de onderzoeksperiode het infectierisico met 7% per jaar is gedaald. Een verdere daling in de toekomst kan worden verwacht. Volgens protocol zal in deze regio over vijf à zes jaar het tweede herhalingsonderzoek worden verricht. In Syrië werden in Aleppo en omgeving $\pm$ 3500 leerlingen van basisscholen onderzocht. Het infectierisico op het platteland bleek groter dan in de stad Aleppo, namelijk 3,4 en 1,7. In vergelijking met gegevens uit andere ontwikkelingslanden is het infectierisico voor tuberculose in Aleppo laag. De Syrische gezondheidsautoriteiten konden op grond van deze gegevens hun tuberculosebestrijdingsprogramma aanpassen. In de Westduitse stad Stuttgart werd het eerste herhalingsonderzoek bij 3000 scholieren uitgevoerd. Ook hier lag een periode van vijf jaren tussen het basisonderzoek en het eerste herhalingsonderzoek. Een verdere daling van het reeds lage infectierisico kon niet worden vastgesteld. Het evaluatie-onderzoek van het in Nederland geproduceerde BCG-vaccin (RIV) werd voortgezet en zal in de komende jaren op uitgebreide schaal worden uitgevoerd in Joegeslavië. In September werd tijdens het Wereldcongres van de International Union against Tuberculosis in Brussel over de stand en het verloop van de tuberculose endemie in de wereld gerapporteerd. In Nederland werd de bewaking van de tuberculose als volksziekte voortgezet. In samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst en de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid werden achtenveertigduizend recruten onderzocht. Van hen bleek 4% vroeger met BCG te zijn gevaccineerd. Uit de gevonden besmettingsincidentie is berekend dat het infectierisico, zij het in geringe mate, verder daalt.

TNO-Commissie Asbest en andere Minerale Vezels

De invloed op de gezondheid van blootstelling aan asbest blijkt te moeten worden bestudeerd over een zeer breed terrein. Daarom werd een belangrijk deel van het werk in 1978 verricht in deelgroepen van de commissie; de voltallige commissie vergaderde tweemaal.

Als gevolg van de heroriëntering op de benadering van de problemen na de Asbestdag 1977 werd een regeling getroffen voor samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en de Nijverheidsorganisatie TNO. Deze kreeg onder andere gestalte doordat Ir. J. B. Wiebenga van de laatstgenoemde organisatie in de commissie werd opgenomen.

Twee leden van de commissie – Dr. J. Stumphius en Dr. H. T. Planteydt – ontvingen een uitnodiging voor een grote asbestconferentie, georganiseerd door de New York Academy of Sciences in juni 1978. Beiden hielden daar een voordracht. Longcarcinoom is een bekende complicatie bij asbestose. Of longcarcinoom eveneens in verhoogde frequentie voorkomt bij geringe expositie aan asbest – zoals dit wordt gesteld in de USA – is dubieus. Besloten werd hiernaar in Nederland een epidemiologisch onderzoek in te stellen.

Het werkt terrein van de Commissie omvat sinds enige tijd ook de 'man-made-mineral-fibres'. Het commissielid Dr. J. J. Kolk is betrokken bij de internationale ontwikkelingen op dit gebied. In 1977 werd door de Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid, belast met het toezicht op de hygiëne van het milieu, advies gevraagd over de risico's van de op de markt en in het milieu voorkomende asbesthoudende produkten. Dit advies is in het verslagjaar verwerkt in een artikel in het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde – nr. 25 jrg. 56, pag. 834-837 –, getiteld 'De risico's voor de volksgezondheid van asbest, in het bijzonder van asbesthoudende produkten'.

Adviezen

Ook in het jaar 1978 werd de commissie om een aantal adviezen gevraagd.

Hieronder volgt een beknopt overzicht:

- een adviesaanvraag over een drietal publikatiebladen (P 116 1,-2 en -3) van de Arbeidsinspectie, handelend over hanteren van asbesthoudende produkten in de arbeidssituatie;
- een adviesaanvraag van de zijde van het Directoraat-Generaal voor de Milieuhygiëne over de verwijdering van asbestafval. De studie over dit probleem is in gang en zal in 1979 worden afgerond;
- een adviesaanvraag van de Medisch Adviseur van de Arbeidsinspectie over de noodzaak van regelmatig onderzoek van asbestwerkers, en indien die noodzaak er is, advies over inhoud en frequentie van zulk een onderzoek. Het advies kon in de loop van het verslagjaar worden uitgebracht;
- van de zijde van de E.E.G. bereikte de commissie het verzoek, een rapport samen te stellen over asbestvervangende materialen. De commissie hield dit in beraad. Het gaat hierbij om een zeer complexe en vrijwel onoverzienbare materie. In het verslagjaar werd met Luxemburg diverse malen contact opgenomen, ten einde helderheid te krijgen. Tot een definitief besluit deze opdracht al dan niet uit te voeren kwam de Commissie in het verslagjaar niet.

Elektronenmicroscopie

In het verslagjaar is veel aandacht besteed aan de betrouwbaarheid van de verscheidene technieken voor elektronenmicroscopisch onderzoek. Intensief beraad leverde ten slotte goede werkmethoden op. In de naaste toekomst zal het mogelijk zijn betrouwbaar onderzoek uit te voeren op Nederlands onderzoeksmateriaal door een Nederlands team. Het elektronenmicroscopisch onderzoek naar het voorkomen van asbestvezels in de buitenlucht op diverse plaatsen in Nederland vindt goede voortgang.

Registratie en diagnostiek

Een belangrijk onderdeel van het onderzoek naar de invloed van asbest is natuurlijk het vaststellen van het aantal ziektegevallen erdoor veroorzaakt. De mesotheliomregistratie verloopt goed, mede dank zij de grote medewerking van de Nederlandse patholoog-anatomen.

De diagnostiek van het mesotheliom blijkt nog veel studie te moeten vergen. Zowel in nationaal als in E.E.G.-verband heeft Dr. H. T. Planteydt namens de commissie zitting in een mesotheliompanel. Beide panels hebben de taak de zeer moeilijke diagnostiek tot een verantwoord geheel te maken. Ir. P. B. Meyer vertegenwoordigde de commissie in een E.E.G.-groep, die ten doel heeft, meetmethodieken voor asbest internationaal te standaardiseren.

In het Coronel Laboratorium te Amsterdam is in de loop van enkele jaren een uitstekende documentatie opgebouwd over de gehele problematiek van asbestvezels en andere. De leden van de commissie hadden hier bij hun werk veel profijt van.

In de eerste vergadering van het verslagjaar moest de voorzitter van de commissie een ernstig verlies melden. Eind 1977 overleed het zeer gewaardeerde lid Prof. Dr. J. Swierenga. Met dankbaarheid ziet de commissie terug op het werk van deze eminente longarts. In zijn opvolging werd nog niet voorzien.

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie

Op 1 november 1978 legde Dr. O. Magnus zijn functie als hoofd van de Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie neer. Op dezelfde dag kon Dr. E. J. Jonkman als zodanig worden benoemd. Dr. Magnus zal voor de tijd van één jaar adviseur van de Werkgroep zijn, hetgeen hem mogelijk maakt zijn lopende onderzoek uit te werken en over zijn tot nu toe bereikte resultaten te publiceren. Bovendien zal Dr. E. J. Jonkman nog gebruik kunnen maken van de grote ervaring van Dr. O. Magnus.

Klinische Elektro-encephalografie (EEG)

De relatie EEG - computertomografie - kliniek is verder geëvalueerd. De nadruk werd gelegd op patiënten met astrocytomen graad III/IV. Er werd een totaal bereikt van 33 patiënten, waarbij alle klinische, pathologisch-anatomische, neurochirurgische, radiologische en neurofysiologische gegevens bekend waren. De gegevens van deze patiënten werden uitgewerkt. Verslag over deze bevindingen zal worden uitgebracht in februari 1979. Er werd een voorlopig verslag uitgebracht op een vergadering van de Nederlandse Vereniging voor EEG en Klinische Neurofysiologie (zie de publikatielijst). Verdere bestudering van de relatie computertomografie - EEG lijkt van essentieel belang voor een beter begrip van het EEG.

Kwantificatie van het spontane EEG

Het onderzoek bij patiënten van verschillende leeftijden met uiteenlopende neurologische, neuro-chirurgische en psychiatrische aandoeningen, waarover in het vorige jaarverslag bericht werd, is voortgezet. In totaal werden op de beschreven wijze in het jaar 1978 bij 46 patiënten 65 EEG's met computeranalyse gemaakt. Behalve de spectra werden ook de reeds vroeger beschreven parameters berekend en gepresenteerd. De vroegere bevindingen werden bevestigd. In totaal zijn er thans van 250 EEG's computeranalyses beschikbaar, voldoende materiaal voor bewerking en verslaggeving. As deelonderzoek werd zoveel mogelijk computeranalyse verricht bij patiënten bij wie in de Ursulakliniek een 'extracraniele-eintracraniele arteriële' 'by-pass' operatie werd verricht. Dit onderzoek geschiedde in het kader van een internationale coöperatieve studie. Daarbij werd zowel vóór als na de operatie een computeranalyse van het spontane EEG gemaakt. Over de verkregen bevindingen werd verslag uitgebracht op de internationale bijeenkomst ter gelegenheid van de Third Foundation van het Montreal Neurological Institute, Montreal (Canada) en op de Ninth International Conference on Cerebral-Vascular Disease, Salzburg.

Computeranalyse van het EEG bij patiënten met eenzijdige ischaemische cerebro-vasculaire stoornissen

Het patiëntenbestand voor het onderzoek naar het EEG bij acute unilaterale ischaemische stoornissen werd gecompleteerd. Thans zijn de gegevens van 60 patiënten ter beschikking, bij wie in totaal 165 EEG's zijn geregistreerd. Er werd een aanvang gemaakt met de bewerking van de verkregen gegevens. Ook de gegevens van de kwantitatieve analyse van het EEG tijdens lichtflitsprikkeling zijn uitgewerkt. Het is te verwachten dat het onderzoek in het jaar 1979 beëindigd kan worden.

Gemiddelde corticale responsies op lichtflitsprikkeling

Ook in het afgelopen jaar bleek dat de belangstelling van klinische zijde voor de corticale responsies op lichtflitsprikkeling sterk stijgende is. Niet alleen voor intra-cerebrale aandoeningen maar vooral voor afwijkingen van de nervus opticus, zoals onder andere kunnen worden gevonden bij multiple sclerose. Het lijkt dan ook gewenst de activiteiten van de Werkgroep in het komend jaar in deze richting verder uit te breiden. Hierop vooruitlopend kon in het jaar 1978 een patroonstimulator worden aangeschaft en een Tectronics DPO-systeem dat kan worden aangesloten op de huidige computer-configuratie. Dit systeem is, in stenhang met de computer, geschikt voor kwantitatieve analyse van 'evoked potentials'. Tevens werd het systeem zo gekozen dat het geschikt is voor kwantitatieve analyse van sommige EMG-verschijnselen. Het onderzoek naar de klinische betekenis van uitbreiding van de volgreacties op ritmische lichtflitsprikkeling naar centro-parieto-temporale gebieden werd aan het eind van 1978 afgesloten. De resultaten verkeren in een vergevorderd stadium van bewerking. Een publikatie mag in het komende jaar tegemoet gezien worden.

Meting van de intracraniele druk

In 1978 werd bij elf patiënten intracraniele druk geregistreerd door middel van een intraventriculaire catheter; vijf patiënten hadden een arachnoïdale bloeding, vier een hydrocephalus en twee een tumor cerebri. Per patiënt werd gemiddeld 22 maal de 'volume-pressure response' bepaald met behulp van snelle infusieproeven; bij vijf patiënten werd een langzame intraventriculaire infusieproef verricht met gelijktijdige hemato-tachografie van de arteriacarotis en bij één patiënt werden aan de ventrikelcatheter bevestigde H2-elektroden beproefd. In de tweede helft van 1978 werd begonnen met een analyse van alle sedert 1975 verkregen onderzoekresultaten. Het onderzoek naar de relatie van het hemato-tachogram met de veranderingen in de intracraniele druk werd afgesloten (zie publikatielijst).

Collaterale cerebrale circulatie

In 1978 werden vijftien katten onderzocht. Door middel van vijftien platina-elektroden, twaalf in de rechter hemisfeer, die ischaemisch werd gemaakt door afsluiting van de arteria cerebri media, en drie in de linker hemisfeer, werden zowel het lokale EEG als de lokale hersendoorbloeding - door middel van de waterstofclearance-methode - geregistreerd. Voorts werd eveneens door middel van een platina-elektrode, de waterstofclearance in de mediastomp geregistreerd. De invloed van bloeddrukverhogende en bloeddrukverlagende middelen werd nagegaan; de voorlopige resultaten van deze serie werden samengevat in een artikel voor het Progress Report MFI-TNO. Ter voorbereiding van experimenten met apen is bij twee proefdieren een half uur voor het beëindigen van het experiment radio-actief deoxy-glucose intraveneus ingespoten. Na het beëindigen van het experiment zijn de hersenen ingevroren en de coupes die zijn gemaakt, autoradiografisch bestudeerd. De verschillen in metabolisme tussen ischaemische en niet-ischaemische hersengebieden waren duidelijk zichtbaar. Eveneens waren de verschillen tussen hersenweefsel met een hoog metabolisme en hersenweefsel met een laag metabolisme zichtbaar. Bij één proefdier is een chronische studie gedaan, waarbij

eveneens vijftien waterstofelektroden in het cerebrum zijn aangebracht en waarbij met tussenpozen van een week gedurende twee maanden de lokale doorbloeding en het lokale EEG werden geregistreerd. Twee weken na het aanbrengen van de elektroden is de rechter arteria cerebri media vrij geprepareerd en is er om dit vat een ligatuur gelegd die via een canule naar buiten werd gebracht. Met behulp van deze ligatuur kon de arteria cerebri media tijdens de metingen worden afgesloten en weer worden geopend. Het proefdier heeft deze ingreep goed verdragen; de metingen duren nog voort.

Instrumentatie

De activiteiten van de werkgroep vergen een gespecialiseerd computersysteem voor detectie, registratie en verwerking. Het systeem werd in het verslagjaar opnieuw afgestemd op de eisen. Naast bovengenoemde werkzaamheden op wetenschappelijk gebied werd op sommige medewerkers van de Werkgroep een beroep gedaan voor organisatorische activiteiten. De activiteiten van Poortvliet in de I.E.E.E. resulteerden in zijn benoeming tot Regional Director. Ponsen, voorzitter van de O.S.E.T. (Organisation of Societies for Electrophysiological Technology), moest enige tijd besteden aan de organisatie van het eerste internationale congres van deze federatie, dat komend voorjaar in Engeland zal worden gehouden.

Ten slotte moet worden vermeld dat door alle medewerkers van de Werkgroep veel tijd werd besteed aan de planning en organisatie van de behuizing van de Werkgroep in het nieuwe Westeinde Ziekenhuis te Den Haag. De samenwerking met de directie en de technische staf van het Westeinde Ziekenhuis alsmede met de bouwdirectie mag uitermate bevredigend genoemd worden.

Werkgroep Transplantatie Antigenen TNO

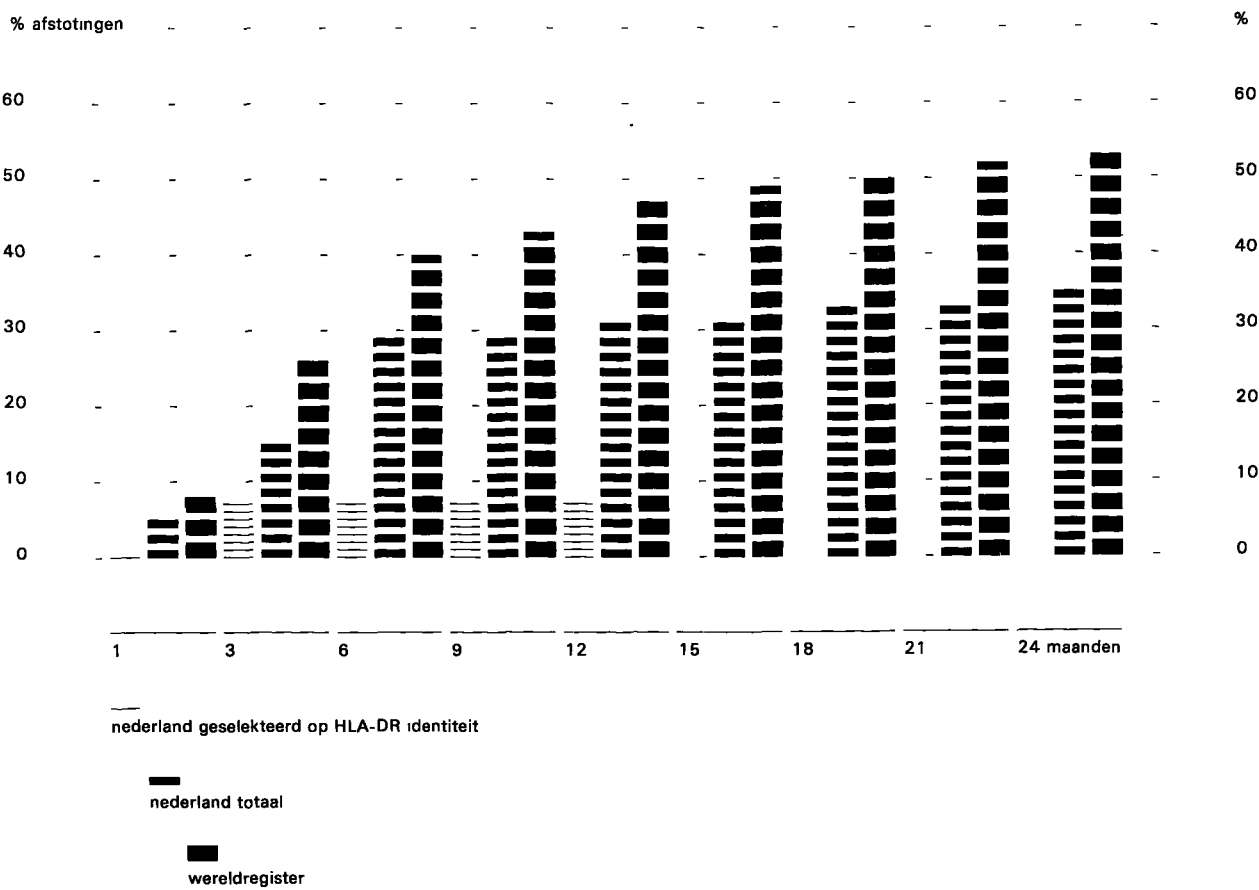
Een groot aantal verschillende en onafhankelijke erfelijke systemen bepalen het falen of slagen van een orgaantransplantaat. De belangrijkste zijn de ABO bloedgroepen die niet alleen bij de bloedtransfusie maar b.v. ook bij niertransplantatie van doorslaggevende betekenis zijn en het HLA systeem. Het HLA systeem is een buitengemeen complex weefselgroepenstelsel. Er zijn reeds meer dan een miljoen verschillende HLA groepen bekend.

De werkgroep heeft in de afgelopen periode aangetoond dat slechts een klein gedeelte van deze HLA determinanten voor de overleving van niertransplantaten van belang is. Het betreft hier de z.g. HLA-DR determinanten. De methodiek waarmee deze determinanten kunnen worden herkend, werd door de werkgroep ontwikkeld. Indien de nierdonor en ontvanger dezelfde HLA-DR determinanten dragen, is na 2 jaar slechts 15% van de transplantaten verloren gegaan door afstoting of andere gebeurtenissen. Dit is een zeer gunstig resultaat daar zonder deze selectie van donor en ontvanger op identiteit voor HLA-DR 35% van de niertransplantaten verricht in Nederland verloren gaat, terwijl de resultaten in andere landen over het algemeen nog slechter zijn – grafiek –. Deze resultaten stemmen niet alleen tot voldoening omdat door het uitblijven van de afstoting van het transplantaat veel leed voor de patiënt wordt voorkomen, maar ook omdat het een belangrijke besparing betekent in de kosten van de behandeling van deze patiënten.

De informatie die verkregen is bij de niertransplantatie wordt ook met succes toegepast bij de hoornvliestransplantatie. In een groep patiënten met een verhoogde kans op afstoting van het getransplanteerde hoornvlies werd op deze wijze het percentage succesvolle transplantaties van 40% op meer dan 90% gebracht. Niet alleen het ABO bloedgroepen en HLA systeem is van belang voor het slagen van een orgaantransplantatie. De werkgroep heeft kunnen aantonen dat een systeem dat slechts tot expressie lijkt te komen op een gedeelte van de witte bloecellen (monocyten) en vaatwandcellen een belangrijke rol speelt bij de afstoting van nier- en beenmergtransplantaties.

Transplantatie antigenen zijn niet alleen van betekenis bij de orgaantransplantatie. Erfelijke informatie identiek aan of dicht bij die voor de transplantatie antigenen bepaalt in belangrijke mate de predispositie voor een groot aantal ziekten en de weerstand ten opzichte van een gestaag toenemend aantal infectieziekten.

Het aantal niertransplantaties dat verloren gaat door afstotingsmechanismen is in Nederland lager dan in de meeste andere landen en kan verder verminderd worden door donor-ontvanger combinaties te selecteren die HLA-DR identiek zijn.



Lijst van ziekten waarvan het voorkomen wordt beïnvloed door het HLA systeem

Ziekte	Ziekte
spondylitis ankylopoietica	pernieuse anaemie
syndroom van Reiter	
Yersinia arthritis	cryptogenie fibroserende alveolitis
Salmonella arthritis	
arthritis psoriatica	subacute thyreoiditis
juvenile rheumatoïde arthritis	
acute uveitis	arthritis psoriatica
psoriasis pustularis	
asbestosis	psoriasis vulgaris
gluten-sensitive enteropathie	vitium cordis rheumatica
dermatitis herpetiformis	
ziekte van Addison	pemphigus
auto-immuun chronische actieve hepatitis	paralytische poliomyelitis
thyreotoxicosis	
juvenile diabetes	recurrente herpes labialis
myasthenia gravis	retinoblastoma
systemic lupus erythematodes	cyste-nieren
multiple sclerosis	aangeboren hartgebrek
neuritis optica	
rheumatoïde arthritis	manisch depressief syndroom
ziekte van Behcet	schizofrenie
ulcerosa colitis	idiopathische haemochromatosis

In de afgelopen periode kon door onze groep aangetoond worden dat ook de predispositie tot juvenile disciforme maculopathie wordt veroorzaakt door erfelijke informatie in of bij het HLA systeem gelegen. Dit opent mogelijk de weg tot een causale therapie. Onderzoekingen bij muizen maken het waarschijnlijk dat de weerstand tegenover Schistosomiasis ook onder invloed staat van het HLA systeem.

De steeds verder toenemende kennis omtrent de betekenis van het HLA systeem en andere weefselantigenen voor orgaantransplantatie, diagnostiek en onderzoek maken het noodzakelijk methodieken te ontwikkelen waarvan de hoge kosten verbonden aan deze bepalingen kunnen worden verminderd. Dr. J. W. Bruning heeft hiertoe een systeem ontwikkeld waarmee niet alleen automatisch in één minuut 50 reacties kunnen worden afgelezen, maar waarbij bovendien de noodzaak om radioactieve stoffen te gebruiken, vervalt.

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO

In het verslagjaar konden, vooral dankzij de steun van de Stichting Fonds voor Epilepsiebestrijding 'De Macht van het Kleine' te Heemstede, de lopende onderzoekingen op het gebied van epilepsie worden voortgezet en met een aantal nieuwe onderzoekingen worden begonnen.

Onderzoekingen waarvan in 1978 de subsidiëring eindigde waren:

CLEO A 15: onderzoek naar spreiding van epileptiforme irritatieve activiteiten in de hersenen van epileptische patiënten en proefdieren;

CLEO A 19: onderzoek naar de invloed van foliumzuur op de verdeling van fenytoïne (DPH) in het lichaam.

Onderzoekingen die werden voortgezet waren:

CLEO A 17: onderzoek naar de reactie van ouders op het hebben van een epileptisch kind en de gevolgen hiervan voor het gedrag van het kind;

CLEO A 20: intracellulair onderzoek experimentele epileptogene brandpunten (foci) en met name de invloed van gerenommeerde en potentiële anti-epileptica op cellulaire processen;

CLEO A 21: het beoordeelbaar maken van de poliklinische en extramurale activiteiten in de Nederlandse epilepsiebestrijding, door het zichtbaar maken van structuur en werkwijze. Daarna doelmatigheid activiteiten vaststellen door middel van meting van de gezondheidswinst. Tenslotte effect nagaan van aangebrachte veranderingen;

CLEO A 22: EEG-diagnostiek van epilepsie door middel van automatische analyse van langdurige EEG-registraties;

CLEO A 23: onderzoeken in hoeverre het mogelijk is de diagnostiek van mogelijke epileptische aanvallen te verbeteren en daardoor de therapie te rationaliseren.

Onderzoekingen waarmee werd begonnen waren:

CLEO A 24: chronic behavioral toxicity of anti-epileptic drugs;

CLEO A 25: staken van anti-epileptica bij patiënten die vijf jaar of langer vrij zijn van epileptische verschijnselen;

CLEO A 26: rationalisering van het bloedspiegelonderzoek;

CLEO A 27: werkingsmechanisme van convulsiva en anti-epileptica;

CLEO A 28: de praktische toepasbaarheid van het foliumzuur-focus bij het onderzoek naar anti-epileptische stoffen;

CLEO A 29: psychofysiologisch reactietijd onderzoek bij epileptici;

CLEO A 30: onderzoek naar een rectale toedieningsvorm van Clonazepam;

CLEO A 31: beleving van en beeldvorming over epilepsie;

CLEO A 32: correlatie epilepsie - slaaponderzoek.

Er werden zes aanvragen ontvangen voor subsidiëring van onderzoeken waarmee in 1979 kan worden begonnen. Uit het beperkte budget werden in de eerste plaats gelden beschikbaar gesteld ter voortzetting en afronding van reeds lopende projecten. Van de nieuwe aanvragen werden er drie toegekend, één is nog in behandeling en de overige twee werden afgewezen.

Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie

De Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie onderzoekt de verbanden tussen de darmflora en een aantal aandoeningen. De eliminatie – decontaminatie – van de bacteriën uit het maagdarmkanaal of alleen maar van een bepaalde groep, wordt bestudeerd. Dit geschiedt zowel in technisch opzicht als met het oog op de consequenties voor het milieu in de darm.

In een onderzoek dat onder auspiciën van de European Organization for Research on Treatment of Cancer wordt verricht, gaat men na of decontaminatie van het maagdarmkanaal bij patiënten met een sterk verminderde weerstand tegen infecties even goed mogelijk is met een standaardmengsel van antibiotica als met een dergelijke behandeling op geleide van het gevoeligheidspatroon van de microflora van de patiënt.

Van belang was het vinden van aanwijzingen dat bepaalde darmbacteriën, een negatieve rol zouden kunnen vervullen bij behandelingsmethoden van acute leukemie. Het is noodzakelijk door gericht onderzoek meer inzicht te verwerven in de werking die deze bacteriën hierbij hebben.

In een ander onderzoek wordt nagegaan wat de invloed is van bepaalde bacteriesoorten op de groei van kwaadaardige (non-Hodgkin) lymfekliergezwellen. Het gaat hierbij om 'endotoxinen'* producerende bacteriën. Nagegaan worden het kolonisatiepatroon van de bacteriën, de concentratie van vrij aanwezig endotoxine in de ontlasting van de patiënten en het effect wanneer de bacteriën uit de darm worden verwijderd op de concentratie van het vrij aanwezige vergif en op de activiteit van de tumor.

Het bleek voor het onderzoek nodig bepaalde technieken aan te passen en te verfijnen. Hierdoor werd het aantal evalueerbare faecesmonsters in zo belangrijke mate uitgebreid, dat op een ruim voldoende aantal gegevens kan worden gerekend.

In een ander onderzoek wordt nagegaan wat de oorzaak kan zijn van een kwaal waarbij niet-kwaadaardige woekeringen en zweren optreden in de darmwand – de ziekte van Crohn – en van een ziekte waarbij het bestaan van zweren in de dikke darm op de voorgrond staat – colitis ulcerosa. Een voorstudie bij gezonde proefpersonen leverde de normale waarden, die straks tegen de waarden van de patiënten zullen worden afgezet. Van drie patiënten is een evalueerbaar monster onderzocht. Het doel is te onderzoeken of bij de patiënten met de genoemde chronische darmziekte het immuunsysteem van de darm – producent van immuunglobuline A – onvoldoende functioneert en of dit een rol speelt bij de ziekte.

De 'kolonisatie resistentie' van het maagdarmkanaal wordt in belangrijke mate bepaald door een wisselwerking tussen anaerobe – niet op zuurstof levende – darmbacteriën en hun gastheer. De anaerobe micro-organismen zijn gevoelig voor bepaalde anti-microben geneesmiddelen zoals penicilline. Het gebruik ervan reduceert het aantal bacteriën dat de 'kolonisatie resistentie' bepaalt. Daardoor kunnen andere, infectieveroorzakende bacteriën zich in het darmkanaal vestigen. Patiënten in ziekenhuizen die met antibiotica van het omschreven type worden behandeld, vormen dan ook verzamelplaatsen van resistente bacteriesoorten.

Bij muizen is van een groot aantal anti-microbengeneesmiddelen nagegaan bij welke dosering de 'kolonisatie resistentie' wordt verlaagd. Op deze wijze wordt inzicht verkregen in de veiligheid

van de verscheidene middelen en doses waarin ze kunnen worden toegediend.

Een doel van een aansluitend onderzoek is met behulp van bepaalde voor de 'kolonisatie resistentie' noodzakelijke stoffen, deze op normaal niveau te handhaven tijdens een behandeling met antibiotica. In samenwerking met onderzoekers in Amerika wordt onderzocht of een bepaalde stof – betha-aspartyl-glycine – een sleutel kan opleveren. De stof komt wél voor bij muizen met een verlaagde 'kolonisatie resistentie' en niet bij muizen waarvan de resistentie normaal is. De ontwikkeling is vooral gunstig omdat kon worden vastgesteld dat de gevonden resultaten ook toepasbaar zijn voor de mens.

* Een giftige substantie in de bacteriewand.

Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten

De Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten ontwikkelt en toetst middelen die kunnen leiden tot een verminderd optreden van tand- en mondziekten. In het verleden is gedurende een aantal jaren het effect van drinkwaterfluoridering op tandcariës bestudeerd. De uitkomst van dit onderzoek was positief, 60% cariësreductie. Een ontwerp van wet tot wijziging van de Waterleidingwet inzake de fluoridering van drinkwater werd tijdens de parlementaire behandeling teruggetrokken. Hierdoor werd de werkgroep genoodzaakt haar activiteiten te verleggen naar onderzoek, gericht op het ontwikkelen van alternatieve middelen en methoden ter bestrijding van tandcariës. In dit kader werd in 1978, na een nulpuntsonderzoek in het jaar daarvoor, een klinisch experimenteel onderzoek naar het effect van een fluoridehoudende tandlak voortgezet.

Fluoridehoudende tandlak

Uit experimentele gegevens is gebleken dat het direct op het glazuur aanbrengen van geconcentreerde fluoride-oplossingen een belangrijk cariësremmend effect heeft. Opgemerkt dient echter te worden dat het effect van de drinkwaterfluoridering niet wordt bereikt. Eén van de oorzaken van het minder effectief zijn van locale fluoride-applicatie, is het feit, dat de inwerktijd kort moet worden gehouden. De gebruikelijke fluoride-oplossingen dienen op een, relatief droog, glazuuroppervlak te worden aangebracht. Bij de gemiddelde patiënt kan een dergelijke situatie slechts gedurende een korte tijd – vijf minuten bijvoorbeeld – worden gehandhaafd. Om die reden is voor het onderzoek de voorkeur gegeven aan een type fluoridehoudende tandlak, dat een aanzienlijke verlenging van de inwerktijd mogelijk maakt. De lak hecht zich na opbrengen gedurende 24 uur aan het glazuur en in enkele gevallen zelfs langer. Een andere gunstige eigenschap is dat de lak zich snel laat opbrengen; de behandeling duurt slechts tien minuten per kind, hetgeen de kosten baten-verhouding gunstig zal beïnvloeden. Bij het onderzoek zijn in totaal 600 kinderen betrokken, verdeeld in vier groepen, één groep van tien-jarigen, één groep van twaalfjarigen en twee gematchte controle-groepen. De resultaten van de eerste periode worden verwerkt; onderzoeken van deze aard vergen echter nogal wat tijd, resultaten zijn pas op een langere duur te verwachten.

Fluoride tandpasta met enzymstelsel

In een tweede klinisch experiment worden kinderen, die fluoridehoudende tandpasta gebruiken, vergeleken met kinderen, die dezelfde tandpasta gebruiken, maar met toevoeging van een enzymstelsel. Dit enzymstelsel activeert een bacteriologisch mechanisme in de mondholte, dat remmend werkt op de bacteriegroei in de tandplaque. Bij dit onderzoek, dat drie jaar duren gaat, zijn 600 kinderen betrokken van 11 jaar. De kinderen zullen jaarlijks worden onderzocht. De proef en controlegroep zijn door 'matching' van de kinderen op geslacht, sociaal-economisch milieu en cariës-index samengesteld. In het najaar van 1978 zijn de eerste klinische gegevens verzameld.

Fluoridering van drinkwater

In Tiel en Culemborg is in de maand september begonnen met een nieuw klinisch epidemiologisch onderzoek. In 1973 is met de fluoridering van het drinkwater in de gemeente Tiel na 20 jaar gestopt. Het is van belang om het effect van de stopzetting op de gezondheid van het gebit te bestuderen. Ter vergelijking kan evenals in het verleden, de gebitstoestand van kinderen in de gemeente Culemborg worden gebruikt. Een complicatie voor het onderzoek is dat in Tiel sedert 1972 een intensief voorlichtingsproject gaande is met het oorspronkelijke doel, naast de cariësreductie door drinkwaterfluoridering nog een aanvullende te bewerkstelligen. Om deze reden richt het onderzoek zich in eerste instantie op twaalfjarige kinderen. Deze zijn ten tijde van de stopzetting van de fluoridering niet direct betrokken geweest bij het voorlichtingsproject, omdat dit zich op jongere kinderen richtte. Het grootste gedeelte van het blijvende gebit, namelijk de hoektanden, de kleine kiezen en de tweede blijvende kiezen, zijn bij deze kinderen in het laatste stadium van de calcificatieperiode verstoken gebleven van de invloed van de drinkwaterfluoridering. Er wordt overwogen deze kinderen tot het 15e jaar longitudinaal te volgen, omdat gedurende deze periode de toename van cariës het grootst is.

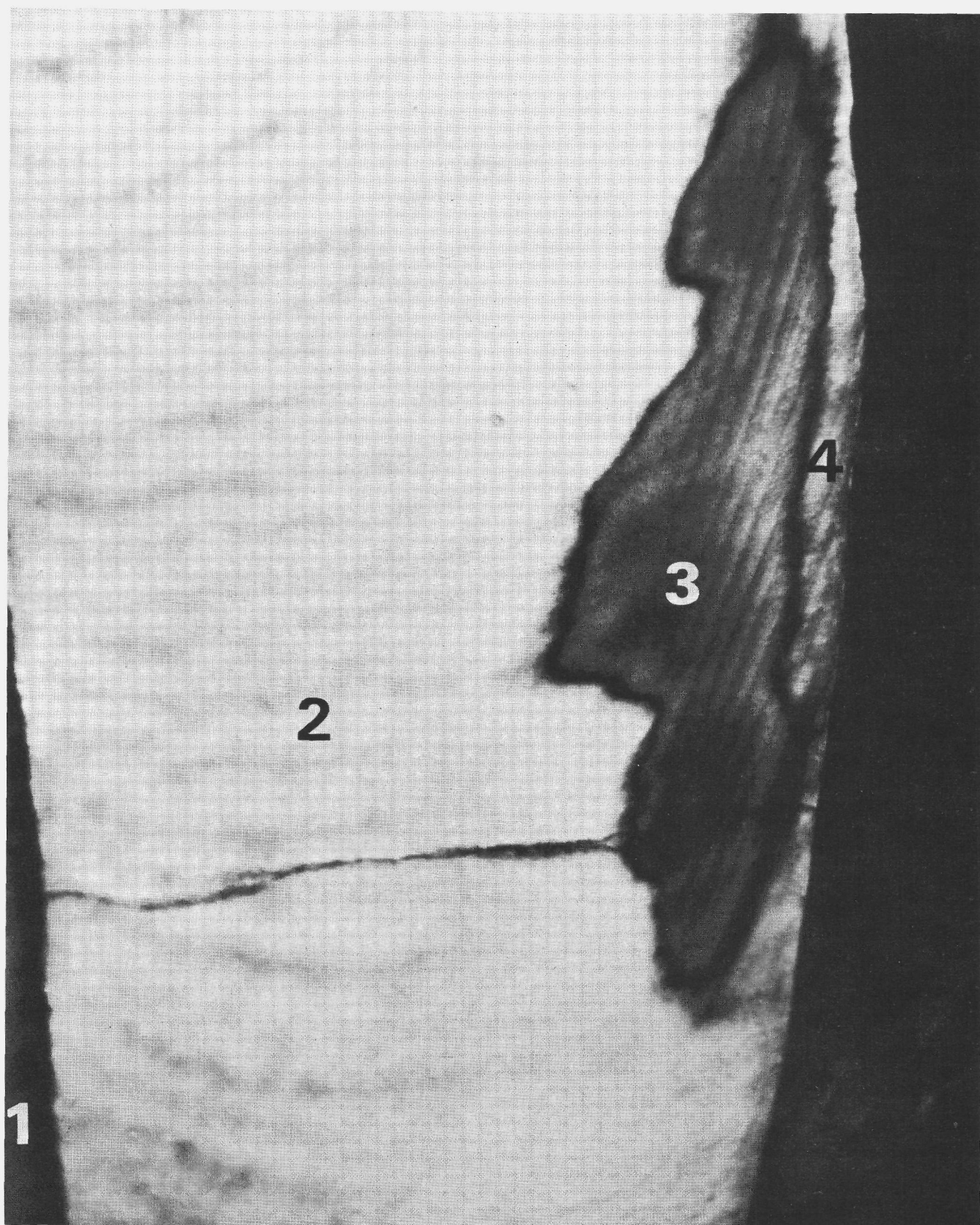
Gebitsgezondheid

Algemeen wordt aangenomen dat de gebitsgezondheid van de Nederlandse kinderen de laatste tijd iets is verbeterd. De constatering berust vaak op éénmalige waarnemingen ergens in Nederland; de resultaten kunnen niet worden vergeleken met gegevens verkregen uit eerder onderzoek. De epidemiologische gegevens van Culemborg kunnen behalve ter vergelijking met Tiel, ook worden gebruikt om een eventuele vooruitgang in gebitsgezondheid te toetsen door de resultaten van nu naast die van soortgelijk onderzoek uit de periode 1953-1973 te leggen. In het geheel zijn 330 kinderen, 186 in Tiel en 144 in Culemborg uit de geboorteklasse 1966, bij dit onderzoek betrokken. Overwogen wordt in 1979 alle klinische gegevens te computeriseren. De verwerking zal dan sneller gaan en wellicht kan tevens een groter aantal vraagstellingen worden beantwoord.

Laboratoriumonderzoek

Naast deze klinisch-epidemiologische en -experimentele activiteiten werkt de groep in het laboratorium aan het cariësprobleem, waarbij een belangrijke doelstelling is het ontwikkelen van een model, dat cariës onder laboratoriumcondities creëert. Dit dient zo te worden opgezet, dat de invloeden van verschillende op elkaar inwerkende factoren zoals temperatuur, zuurgraad, ontkalkingsmedium en tijd onafhankelijk van elkaar kunnen worden bestudeerd. De werkgroep beschikt op dit moment zowel over een wiskundig model als over een laboratoriummodel. Met behulp van het wiskundig model is het mogelijk het cariësproces te simuleren met behulp van een computer. Deze simulaties, getoetst aan gegevens uit de literatuur over laboratoriumexperimenten, bieden de mogelijkheid de invloed van bepaalde cariësremmende stoffen – mits de werking bekend is – op voorhand te bestuderen. Het eerste optreden van een beginnende carieuze aandoening is gekenmerkt door het feit dat het verlies van tandweefsel niet aan de oppervlakte begint maar er juist onder. De eigenlijke 'laesie' wordt bedekt door een $\pm$ 30-40 mikron dikke relatief intacte

Deze opname, in gepolariseerd licht, toont de doorsnede van een beginnende caries-laesie in tandglazuur. Duidelijk is te zien, dat de eigenlijke laesie zich onder een intacte oppervlakkige laag bevindt - 1 = tandbeen, 2 = glazuur, 3 = carieuze aantasting, 4 = intacte oppervlakkige laag. In de aantasting komt de oorspronkelijke structuur - streping - van het glazuur naar voren.



oppervlakkige laag – zie foto. Door toevoeging van een geladen gel of een andere hoogmoleculaire stof aan het ontkalkingsmedium werd in de laboratoriumsituatie aanvankelijk een op natuurlijke cariës gelijkende ‘aandoening’ verkregen. Uit resultaten van de meest recente experimenten blijkt echter dat een simpele toevoeging van 1 mol 1^{-1} calcium en fosfaat aan het ontkalkingsmedium genoeg is om de morfologisch zo typische glazuuraandoening te creëren.

De technieken die bij het bestuderen van de aandoening het meest worden toegepast zijn: microradiografie, microdensitometrie en hardheidsmetingen. Dit zijn, relatief gezien, tamelijk grove technieken, vooral als het erom gaat informatie te verkrijgen over het eerste stadium van de aandoening – er is dan hoogstens een diepte van 50 mikron bereikt. Een gevoeliger techniek, die tevens vergelijking met de microradiografische gegevens toelaat, is de polarisatiemicroscopie. De parameters die deze techniek beïnvloeden, worden nu nader onderzocht.

Behalve bovenomschreven gericht fundamenteel onderzoek wordt een aantal experimenten verricht, die informatie verschaffen over de effectiviteit van lokaal toepasbare fluoride-oplossingen. Nadere bestudering in de laboratoriumsituatie leert, dat een mengapplicatie het meest werkzaam is. Sommige fluoride-oplossingen beschermen wel gezond glazuur (1,23% NaF en 4% TiF_4) en niet aangetast, andere zijn weer juist op aangetast glazuur actief (4% SnF_2).

Onderzoek in de Verenigde Staten wijst zo duidelijk in deze richting, dat overwogen kan worden in de nabije toekomst de mengapplicaties in een longitudinaal klinisch onderzoek te gaan testen.

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

Het Dagelijks Bestuur van de Commissie Ziekenhuistechnologie vergaderde in 1978 tweemaal. Veel aandacht werd besteed aan het zoeken naar en contact opnemen met instanties in de ziekenhuiswereld en de overheid, die interesse in de activiteiten van TNO op het gebied van de ziekenhuistechnologie kunnen hebben.

Een van de eerste activiteiten van het Bureau Ziekenhuistechnologie is geweest, het verzorgen van een map ziekenhuistechnologie waarin TNO-instituten door middel van informatiebladen hun activiteiten op het gebied van de ziekenhuistechnologie konden beschrijven. De map verschijnt drie- à viermaal per jaar.

Om er zeker van te zijn dat de informatie op de juiste plaatsen komt, worden medisch-fysicus of ziekenhuisingenieur, het hoofd van de technische dienst en de directie van alle Nederlandse ziekenhuizen gedocumenteerd. Bovendien wordt de map gezonden aan andere instellingen van gezondheidszorg, de overheid, de medische industrie en de wetenschappelijke pers. De eerste map van mei 1978 was gevuld met:

- MFI – Informatie 1: Over medische technologie.
- KRI – Informatie 1: Kunststoffen voor medische toepassingen.
- IG – Informatie 1: Beheersing van luchttransport in de operatie-afdeling van een ziekenhuis.

De tweede map van september 1978 hield in:

- MFI – Informatie 2: Over medische technologie.
- KRI – Informatie 2: Kunststoffen en rubbers voor medische toepassingen.
- IG – Informatie 2: Luchtbehandelingsinstallatie voor ziekenhuizen.
- RD – Informatie 1: Het meten van stralingsdoses met TLD.

Het hoofd van het Bureau is begonnen met het bezoeken van de TNO-instituten die na een enquête hebben laten weten onderzoek op het gebied van de ziekenhuistechnologie te doen of te willen gaan doen. Het doel van deze bezoeken is na te gaan welke projecten op meergenoemd gebied worden uitgevoerd en welke de mogelijkheden zijn voor praktische toepassing. Er werden bezoeken gebracht aan een twaalfstal TNO-instituten. Aan de hand van de bezoeken zal tenslotte een inventariserend rapport worden opgesteld. Hierin zullen tevens de bezoeken worden verwerkt die de Commissie zal afleggen aan instanties buiten TNO.

Gesubsidieerde onderzoeken

De Gezondheidsorganisatie TNO reserveerde in 1978 uit haar budget een bedrag voor het geven van subsidie aan derden voor bepaalde onderzoeksprojecten. Zulke onderzoeken dienen te voldoen aan een aantal voorwaarden die aansluiten bij haar doelstellingen. Onderzoeken waarvan de subsidiëring in 1978 eindigde, waren:

GO 734-61: Het kweken van beenmerg in 'soft agar' met de methode van Dicke.

GO 741-6-00: Het ontwikkelen van objectieve methoden van weefseldifferentiatie in de ultrageluidsdiagnostiek.

GO 751-26: Onderzoek naar de betekenis van corpus luteum insufficiëntie als oorzaak van fertiliteitsstoornissen.

GO 752-77: Onderzoek naar de mogelijkheid van verbetering van de radionuclide diagnostiek van oogtumoren.

GO 76-7: Onderzoek inzake het aantonen en bepalen van anti-sperma-antistoffen op spermatozoa van de mens.

In 1978 voortgezette onderzoeken:

GO 761-546: Onderzoek naar spoorelementen bij zwangeren en pasgeborenen.

GO 76-2: Onderzoek naar hydrogelen en composieten als orale implantatiematerialen.

GO 721-63: Balansstudies diabetes.

Onderzoeken waarmee in 1978 werd begonnen:

GO 77-1: Toepasbaarheid longfunctietechnieken bij beademde patiënten.

GO 77-3: De invloed van oxidantia op enzymactiviteit in vivo.

GO 77-7: Acetylcholinesterase en dystrofische spierziekten.

GO 77-8: Corneatransplantatie met HLA-getypeerd donorweefsel.

GO 77-10: Echografische tumordiagnostiek.

Omdat er slechts een bescheiden bedrag voor subsidieverlening aan 'derden' – onderzoeken in universitaire en niet-universitaire instellingen en individuele onderzoekers – voor 1979 werd uitgetrokken, dat in eerste instantie bestemd was voor de subsidiëring van de vervolgaanvragen van de reeds lopende projecten, besloot het Bestuur geen melding te maken van de mogelijkheid van het aanvragen van subsidies voor in 1979 nieuw te beginnen onderzoeken. Er werden dan ook geen subsidies voor nieuwe projecten toegekend.

Samenwerking met andere instellingen

Stichting Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO

In het kader van de samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en FUNGO is in de verslagperiode de subsidiëring van het onderzoek 'Hypertensie: onderzoek naar de bloeddrukverlagende werking van de β -sympathicolytica' voortgezet.

Interuniversitair Oogheelkundig Instituut

In het kader van de samenwerking van de Gezondheidsorganisatie TNO met het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut te Amsterdam werd een bijdrage gegeven ten behoeve van het onderzoek 'Spatiotemporele aspecten van het zien'.

Samenwerkingsverband Bindingsanalyse TNO

In het verslagjaar werd het Samenwerkingsverband Bindingsanalyse TNO opgericht ter stimulering van onderzoek op het terrein van de bindingsanalyse. Er werd één subsidieaanvraag toegekend ten behoeve van het onderzoek: GO 78-1: Opwekking en selectie van throxine antisera.

Het besturen in 1978

Het jaar 1978 was voor de Gezondheidsorganisatie TNO het moeilijkste jaar uit haar geschiedenis. Dat desondanks een grote hoeveelheid werk is geleverd van goede kwaliteit verplicht het Bestuur in de allereerste plaats tot een woord van waardering voor de medewerkers. Zij hebben hun onderzoek en andere werkzaamheden dikwijls onder moeilijke omstandigheden moeten verrichten.

De belangrijkste oorzaak hiervoor was het steeds nauwere financiële keurslijf dat de Gezondheidsorganisatie TNO wordt aangemeten. Het basissubsidie, dat voor 1978 op iets meer dan 47 miljoen was gesteld, werd voor 1979 bepaald op vrijwel hetzelfde bedrag. Door de maatregel werd het subsidie uiteraard in concreto kleiner, de teruggang kan worden gesteld op ongeveer 5%. De beperkende subsidietoewijzing werd de GO bekend op het moment dat de structurele wijzigingen – die in 1976 als noodzakelijk waren aanvaard – nog niet geheel konden worden doorgevoerd zodat er opnieuw beraad nodig was over de te nemen aanvullende maatregelen. Dit beraad kon nog niet worden afgerond.

Ondanks de financiële beperkingen is de Organisatie erin geslaagd uitgaven en inkomsten in evenwicht te houden. De Gezondheidsorganisatie TNO verricht een type werk dat het niet gemakkelijk maakt inkomsten van derden – door middel van opdrachten uit het bedrijfsleven bijvoorbeeld – te verwerven, maar toch kon een deel van dreigend tekort hiermee worden gecompenseerd. Een groter deel echter werd weggewerkt door het natuurlijk verloop niet te compenseren en ver gaand te bezuinigen op de aanschaf van apparatuur en andere, in wezen noodzakelijke, voorzieningen. Hierbij moet worden aangetekend dat voortzetting van een dergelijk beleid uiteraard nadelige gevolgen zal hebben voor het werk van de Organisatie. Aan het eind van het verslagjaar moest worden vastgesteld dat elke elasticiteit verdwenen was. Een verdere korting op het basissubsidie kan alleen worden opgevangen door de personeelskosten te verlagen; wat in feite niet anders kan inhouden dan het gedwongen ontslag van werknemers. Het bestuur zou hierbij als beleidslijn willen volgen dat dit haar uiterst onsympathieke afvoeren van werknemers niet pond-pondsgewijs over de verscheidene instituten en werkgroepen wordt verdeeld. Veeleer zal ten slotte moeten worden overwogen of een instituut in zijn geheel op te heffen of een grote afdeling van een instituut of enkele afdelingen. Het bestuur meent echter dat pas over de uitvoering van dit soort maatregelen zal kunnen worden besloten indien er in het geheel van TNO een verantwoord mobiliteitsbeleid is opgezet voor het intern overplaatsen van medewerkers, er een oplossing is gevonden voor de pensioenregeling en er, ten slotte maar niet ten minste, een sociaal verantwoorde afvloeiingsregeling is. Het bestuur heeft hier reeds een aantal malen op gewezen en ook overleg aangevraagd met de Centrale Organisatie TNO. Het gevaar dreigt namelijk dat er moet worden gekozen tussen een verlies aan kwaliteit of een groeiend tekort op de begroting. Het bovenstaand beeld is bepaald niet rooskleurig. Het verlichtte de zorgen van het bestuur wel dat er enig zicht kwam op de toekomst van het Medisch Biologisch Laboratorium TNO. Aan het eind van 1978 liep de termijn af waarbinnen de Gezondheidsorganisatie TNO gesteld had duidelijkheid te moeten hebben over de financiële mogelijkheden van dit instituut. Het Ministerie van Sociale Zaken zegde een grote doelsubsidie toe op voorwaarde

van het toekennen van een basissubsidie aan het instituut door de Centrale Organisatie TNO. De doelstelling hierbij was dat het programma van het Medisch Biologisch Laboratorium verder binnen de Gezondheidsorganisatie TNO zou worden ontwikkeld. De beslissingen waren positief, het werk in het instituut wordt in de verlangde richting geleid.

Een probleem met een enigszins principieel karakter vormt hierbij de verantwoordelijkheid van de bestuursleden voor het zogenaamde geklassificeerde werk – werk dat in het verlengde van de vroegere activiteiten van het instituut voor de Rijksverdediging wordt verricht. Er zijn bestuursleden die zich moeilijk kunnen verenigen met de 'screening' die de Rijksoverheid voor de toegang tot dit soort werk vergt.

Het is duidelijk dat de turbulente ontwikkelingen binnen en rond TNO het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO zorg baren.

Om met de gehele Organisatie tot een filosofie te komen die een goede basis kan vormen voor het onderzoek in de sector van de gezondheid is een conferentie georganiseerd tijdens welke bestuur, instituutdirecteuren en staf zich hierover beraadden. In 1979 zullen de resultaten van deze conferentie bij een volgende samenspraak worden geconcretiseerd.

Baten en lasten van de Gezondheidsorganisatie TNO in 1978

Bedragen in miljoenen guldens; voorlopige cijfers, geringe bijstellingen zijn mogelijk

Baten		Lasten	
Rijkssubsidies	54,6	Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO	10,7
Rijksbijdragen	2,6	Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO	15,8
Rijksopdrachten	3,1	Medisch-Fysisch Instituut TNO	6,3
Opdrachten derden	11,4	Medisch Biologisch Laboratorium TNO	10,9
Bijdragen van TNO-organisaties	7,5	Gaubius Instituut TNO	3,6
Bijdragen en additionele inkomsten derden	10,3	Radiobiologisch Instituut TNO	14,1
		Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO	4,2
		Primatencentrum TNO	3,0
		Centraal Proefdierenbedrijf TNO	6,2
		Radiologische Dienst TNO	2,4
		Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO	0,3
		Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA	0,3
		Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO	0,2
		Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten	0,8
		TNO-commissie Asbest en andere minerale vezels	0,0
		Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie	1,0
		Werkgroep Darmflora en decontaminatie	0,3
		Commissie Landelijk Epilepsie-onnerzoek TNO	0,6
		Onderzoek in samenwerkingsverband	0,2
		Gesubsidieerde onderzoeken	0,6
		Onderzoek derden	0,5
		Centraal beheerde projecten	2,1
		Algemene kosten	5,5
			89,6
		Tekort	0,1
	89,5		89,5

De Ondernemingsraad van de Gezondheidsorganisatie TNO (GO) kwam in 1978 bijeen in zes reguliere vergaderingen – die steeds twee weken te voren werden voorafgegaan door gezamenlijk beraad van de gekozen leden – en twee buitengewone. De samenstelling van de Raad veranderde in 1979 niet. In twee instituten werden tussentijdse verkiezingen gehouden om ultimo 1978 openvallende plaatsen te kunnen bezetten. Hoewel de Raad reeds in september 1978 had moeten aftreden werd uiteindelijk vastgesteld dat eerst per 1 april nieuwe raden op basis van een drietrapsstructuur zouden worden geïnstalleerd. Ter voorbereiding van de behandeling van enige onderwerpen werden uit de gekozen leden een drietal werkgroepen gevormd: één voor financiën, één voor personeelsaangelegenheden, en één voor herstructureringsproblemen.

De herstructurering van TNO heeft ook dit jaar de Raad regelmatig beziggehouden. Een buitengewone vergadering vond plaats met de ACIH ter commentariëring van hun voorstellen. De Raad drukte hierbij tevens zijn bezorgdheid uit over het tempo van de reorganisatie en plaatste zich daarmee achter de COR die dit eerder had gesteld in een audiëntie bij de Minister voor Wetenschapsbeleid.

Aan de definitieve overgang van het MBL naar de GO werd eveneens een buitengewone vergadering gewijd. Met de ontworpen financiële regeling kon de Raad accoord gaan, zij het met enige reserves vanwege het ontbreken van alternatieven. De consequenties van afwijzing voor het MBL-personeel zouden te ernstig zijn. Een formeel advies achtte de Raad onder deze omstandigheden niet nodig.

De zorgelijke financiële situatie van de GO en de pogingen van het Dagelijks Bestuur de instituten tot bezuiniging aan te zetten hebben de Raad geregeld beziggehouden. De Raad heeft zijn bijdrage geleverd bij het zoeken naar oplossingen die personeel en onderzoek zoveel mogelijk ontzien. Dat de Raad vaak zijn informatie verkreeg langs de route van instituutsdirecteuren en leden van personeelscommissies lijkt niet de eenvoudigste wijze van overleg voeren. De financiële gevolgen van de wildgroei van staforganen hebben ook de Raad verontrust, evenals het feit dat gedurende geheel 1978 de GO heeft gewerkt met een niet goedgekeurde begroting. Aan de reorganisatieplannen voor de GO is in 1978 niet meer gerefereerd.

Diverse aspecten van personeelsbeleid werden door de Raad besproken. De salarissituatie van de laagstbetaalden in de GO, in het bijzonder die van de dierenverzorgers, is langdurig aan de orde geweest. Dat sommige medewerkers nauwelijks meer ontvangen dan wat de uitkering uit de Bijstandswet zou hebben bedragen, is ontstellend. Dat verbetering niet mogelijk is zonder structurele verandering van het TNO-salarissysteem mag juist zijn, maar het blijft daarom niet minder een misstand.

Ook het ontbreken van een duidelijk carrièrebeleid in TNO is in de discussies aan de dag getreden. Dat van medewerkers wordt verwacht dat zij flexibel en mobiel zijn is de ene kant; dat van de leiding dan een daarop gerichte beloning wordt tegemoetgezien is de andere. Aan het laatste ontbreekt het nog, bleek in de vergadering. Verontrusting baarde ook het hoge percentage tijdelijke aanstellingen, vergeleken met dat van de andere Bijzondere Organisaties. Weinig positief werd over de vacaturebewaking gesproken. In het algemeen viel het de Raad moeilijk zich een helder beeld over het personeelsbeleid en de gevolgen daarvan in de GO te verschaffen, zeker als het de

materie van individuele salarisperspectieven betreft. Het Sociaal Jaarverslag van TNO draagt aan een duidelijker inzicht te weinig bij, oordeelde de Raad. Ook dit jaar heeft de Raad zich met specifieke problemen bij de instituten zelf moeten bezighouden. Anderzijds ondernamen Personeelscommissies zelf stappen bij de GO-leiding, wat gegeven de vereiste promptheid van reactie bij de Raad niet op bezwaren stuitte.

De wisseling van de leiding bij het CPB bood ook het overleg ter plaatse een nieuwe start. Hoewel aanvankelijk de situatie bij het MFI hoopvol leek, gingen zich in december onverwachte ontwikkelingen aftekenen. De bezuinigingsvoornemens van de GO veroorzaakten vooral bij de REPGO grote beroering.

De contacten met de overlegorganen zowel naar boven (de COR), als naar beneden (de P.C.'s) zijn intensief en uitstekend geweest.

De ORGO afgevaardigden in de COR hebben zich steeds zeer coöperatief opgesteld in zaken die geheel TNO betreffen.

Het jaar overziende mag echter worden geconstateerd dat het prestige van de overlegorganen in 1978 sterk is toegenomen, en niet alleen dat van de Centrale Ondernemingsraad maar ook van zeer vele personeelscommissies in de GO. Het aantal functionarissen dat inzicht hoe veel een goed overleg waard is, stijgt nog steeds, en dit stemt de Raad hoopvol voor de toekomst.

Adressen

Gezondheidsorganisatie TMNO

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81 (voorlichting toestel 334)

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Wassenaarseweg 56

2333 AL Leiden

Tel. 071-15 09 40

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO

Schoenmakerstraat 97

2628 VK Delft

Tel. 015-56 93 30

Medisch-Fysisch Instituut TNO

Da Costakade 45

3521 VS Utrecht

Tel. 030-93 51 41

Gaubius Instituut TNO

Herenstraat 5d

2313 AD Leiden

Tel. 071-13 13 45 en 13 45 48

Medisch Biologisch Laboratorium TNO

Lange Kleiweg 139

2288 GJ Rijswijk

Tel. 015-13 87 77

Radiobiologisch Instituut TNO

Lange Kleiweg 151

2288 GJ Rijswijk

Tel. 015-14 09 30

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

Lange Kleiweg 151

2288 GJ Rijswijk

Tel. 015-14 09-30

Primatencentrum TNO

Lange Kleiweg 151

2288 GJ Rijswijk

Tel. 015-14 09 30

Centraal Proefdierenbedrijf TNO

Woudenbergseweg 25

3711 AA Austerlitz (Zeist)

Tel 03439-646

Radiologische Dienst TNO

Utrechtseweg 310

6812 AR Arnhem

Tel. 085-45 70 57

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO)

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. M. A. Bleiker

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA

p/a Neurologische Kliniek, Dr. R. van der Lende

Oostersingel 59

9713 EZ Groningen

Tel 050-13 91 23, toestel 2419

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. M. A. Bleiker

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81

Commissie TNO voor Asbest en andere minerale vezels

p/a Gezondheidsorganisatie TNO

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81, toestel 320

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie

p/a Westeinde Ziekenhuis, Dr. E. J. Jonkman

Lijnbaan 32

2512 VA 's-Gravenhage

Tel. 070-88 93 93

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO (CLEO)

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. Th. Gerritsen

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81, toestel 333

Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten

p/a Laboratorium voor Microbiologie, Drs. Tj. Pot

Catharijnesingel 59

3511 GG Utrecht

Tel. 030-31 33 47, toestel 43

Werkgroep Onderzoek van Tandheelkundige Materialen TNO

p/a Tandheelkundig Instituut, Ir. H. P. L. Schoenmakers

Sorbonnelaan 16

3584 CA Utrecht

Tel. 030-53 33 39

Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie

Laboratorium voor Medische Microbiologie R.U.,

Prof. Dr. D. v. d. Waay

Oostersingel 59

9713 EZ Groningen

Tel. 050-13 33 41

Werkgroep Transplantatie Antigenen TNO

Academisch Ziekenhuis-Leiden

Rijnsburgerweg 10

2333 AA Leiden

Tel. 071-14 72 22

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

p/a Medisch-Fysisch Instituut TNO, Dr. B. van Eijnsbergen

Da Costakade 45

3521 VS Utrecht

Tel. 030-93 51 41

Basisvormgeving

BSRS, Amsterdam

Grafische uitvoering

Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO

Druk

Van Gorcum & Comp. B.V. Assen

Coördinatie

Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO