



CIVO-INSTITUTEN TNO
ZEIST

77

TNO

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

Inleiding

Op 31 december 1980 werd de Gezondheidsorganisatie TNO formeel opgeheven. Op die dag werd de eerste concrete stap gezet op de weg van de herstructurering van geheel TNO: alle werknemers kwamen in dienst van de Centrale Organisatie TNO. Een aantal jaren van zoeken naar een doelmatige, eigentijdse structuur voor TNO, en dus ook voor het gezondheidsonderzoek in TNO, lag achter ons. Eind 1979 waren de kaarten definitief geschud en in 1980 werd een begin gemaakt met het uitwerken van de vorm, die in grote lijnen vastligt. Dit hield onder meer in, het op gang komen van een gedachtenwisseling over de doelen waarop het gezondheidsonderzoek van TNO zich in de toekomst zal richten. De Gezondheidsorganisatie ging hierbij uit van zijn basisfilosofie, die gedurende een tiental jaren het fundament van haar werk had gevormd.

De Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne gaf bij het scheiden van de markt in december 1980 in overeenstemming met zijn ambtgenoot voor Wetenschapsbeleid aan, dat een der voorwaarden voor de opheffing van de Gezondheidsorganisatie aan het einde van het jaar moest zijn, de doortrekking van de richting van onderzoek zoals in de basisfilosofie is aangegeven. De richting zou dan in het nieuwe bestel door TNO moeten worden verwerkt in zijn strategische plan, waarvoor de goedkeuring van de genoemde Ministers vereist is. De Raad van Bestuur in oprichting aanvaardde bij monde van zijn voorzitter deze voorwaarden. Aan het slot van deze inleiding wordt de brief van 19 december 1980 waarin de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne de voorwaarden gestalte gaf, integraal afgedrukt. Een en ander betekent dat de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek, per 1 januari 1981 de organisatorische opvolger van de Gezondheidsorganisatie, zijn doelen voor zich ziet en niet van de grond af aan een nieuw takenpakket en programma behoeft op te bouwen. Indien er veranderingen in de programmering nodig zullen zijn – en in een levende maatschappij is dit doorlopend het geval – dan zullen deze niet schoksgewijze per 1 januari 1981 dienen te worden doorgevoerd. De continuïteit van het werk is hierdoor gewaarborgd.

Het gezondheidsonderzoek in TNO heeft zich steeds zoveel mogelijk laten leiden door de prioriteiten die de Overheid stelt. In de loop der jaren zijn deze explicieter geworden. In 1979 en in 1980 werden in een tweetal conferenties van geleidingen van de Gezondheidsorganisatie in tegenwoordigheid van vertegenwoordigers van haar vakdepartementen en van de Minister voor Wetenschapsbeleid, hun keuzen van prioriteitsvelden van onderzoek op het gebied van de gezondheidszorg (inclusief de milieuhygiëne en de zorg voor de gezondheid onder arbeidsomstandigheden) aangegeven. Geconstateerd kon worden, dat de programma's van de onderdelen van de GO nauwelijks onderwerpen bevatten die buiten de prioriteiten van de Overheid liggen, hetgeen als bewijs voor de flexibiliteit in de programmakeuze moet worden opgevat. Dankzij de gebleken afwezigheid van starre vasthoudendheid aan de eens gekozen onderwerpen van onderzoek, is continuering van de trend van het onderzoek van de Gezondheidsorganisatie door de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek mogelijk.

Dit betekent niet dat de Hoofdgroep alle prioriteiten van de Overheid op de onderhavige gebieden in onderzoek zal moeten nemen. De keuzen van de onderwerpen werden en worden mede in sterke mate bepaald door de voorhanden zijnde deskundigheid en de financiële mogelijkheden. Dat vooral aan de laatste grenzen zijn, behoeft in het huidige tijdsgewricht nauwelijks meer te

worden aangeduid. In oktober van het verslagjaar werd door de Raad van Bestuur (in oprichting) van TNO een stuurgroep gevormd, bestaande uit leden van het Bestuur van de GO en een lid van de Raad van Bestuur (in oprichting) met het doel prioriteiten te stellen in het gezondheidsonderzoek.

Continuïteit behoeft vernieuwingstendenzen niet in de weg te staan. In 1980 werd ook door de GO reeds de weg ingeslagen, die naar het duidelijk in de Nota Hoofdpijnen TNO aangegeven doel van de herstructurering leidt. Zo werd gestreefd naar grotere samenwerking met andere onderdelen van TNO zonder de geijkte samenwerkingsverbanden met FUNGO, medische faculteiten, ziekenhuizen e.d. te laten varen – een streven dat door de Raad van Bestuur in oprichting werd ondersteund. Ook werden de pogingen tot het werven van meer externe opdrachten versterkt.

Dat dit streven niet voor alle instituten van de GO tot grote successen leidde, moet worden geweten aan het vrijwel ontbreken van een 'markt' op het gebied van het gezondheidsonderzoek in de zin van de betekenis van dit woord in het vrije spel van vraag en aanbod. De 'markt' van het gezondheidsonderzoek wordt beheerst door de Overheid; volgens de heersende opvattingen is de volksgezondheid immers onderwerp van staatszorg. Op grond hiervan groeide tijdens de beduchtheid, dat het nieuwe financieringsstelsel voor TNO de instituten die zich op het terrein van de gezondheidszorg bewegen, naar een feitelijk niet bestaande 'markt' zou verwijzen ter financiële aanvulling van overheidssubsidie en bijdragen van derden. Dit leidde tot een negatief advies van het bestuur van de GO aan de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne inzake de opheffing van deze Organisatie per ultimo 1980. De bezwaren van het GO-bestuur konden echter door deze Minister en zijn ambtgenoot voor Wetenschapsbeleid in de voornoemde brief van 19 december 1980 met toetsingscriteria voor het komende beleid worden weggelaten.

Ondanks de strubbelingen over de opheffing van de GO staan de medewerkers en oud-bestuursleden loyaal tegenover het nieuwe TNO. Tegenstellingen kunnen pas worden uitgepraat als zij aan het licht zijn gekomen. Dit is geschied en het heeft de lucht gezuiverd. Aan het einde van 1980 is een begin gemaakt met de opbouw van de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO op het fundament van de op dat moment historie wordende Gezondheidsorganisatie TNO, met een eigentijdse steen.

Naast de problemen verband houdend met de herstructurering van de totale Organisatie kende de GO ook een eigen vraagstuk, de afstemming van haar Medisch-Fysisch Instituut TNO (MFI-TNO) op de actuele vragen van de maatschappij. Op 31 mei 1980 werd daartoe de Commissie Taakstelling MFI-TNO geïnstalleerd. De opdracht luidde:

1. het onderzoek van de behoeften van het veld en deze te vertalen in taken voor het instituut, waarbij de behoefte aan medische technologie in de gezondheidszorg (waaronder de revalidatie) richtinggevend moet zijn;
2. het vaststellen welke mogelijkheden er in het instituut zijn ten aanzien van deskundigheid en technische hulpmiddelen in het genoemde veld;
3. een uitgangspunt voor het beleid is dat in beginsel de huidige medewerkers in het nieuwe programma worden ingezet, zonedig via om- en bijscholing.

Het eindrapport wordt verwacht in 1981. Dit hield onder andere in dat in 1980 nog niet kon worden gewerkt aan de herprogrammering. Over het algemeen gold trouwens dat de GO in

vervolg op de in 1976 ingezette actie zich in 1980, door de omstandigheden gedwongen, beperkte tot het voorzichtig bijsturen. Het accent lag daarbij steeds op het zo goed mogelijk gebruikmaken van de mogelijkheden binnen de GO aanwezig. Dat deze beheerste werkwijze kan leiden tot de produktie van een groot aantal maatschappelijk hoogwaardige onderzoekresultaten, kan blijken uit de rapportage over het werk dat het overgrote deel van dit jaarverslag vult. Allereerst volgt echter nog de brief van de Minister.

Aan het Bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO, Onderwerp 'Opheffing Gezondheidsorganisatie TNO'. Datum 19 december 1980.

Van Uw brief van 15 december jl. met betrekking tot het ontwerp-besluit tot opheffing van de Gezondheidsorganisatie TNO, heb ik kennis genomen, alsmede van de bijgevoegde indicaties van voorwaarden en van het advies terzake van de Groepsondernemingsraad van de Gezondheidsorganisatie, opgesteld in zijn vergadering van 15 december jl. Naar aanleiding hiervan kan ik U in overeenstemming met de Minister voor Wetenschapsbeleid het volgende mededelen:

1. Doelstelling gezondheidsonderzoek

De doelstelling van de huidige Gezondheidsorganisatie zal één van de doelstellingen vormen van de Organisatie TNO.

Dit zal in het strategisch plan van TNO tot uiting komen.

Zolang geen goedgekeurd strategisch plan bestaat vormt de 'Basisfilosofie' van de Gezondheidsorganisatie uitgangspunt voor de programmering van het gezondheidsonderzoek in TNO.

2. Verdeling TNO-subsidie

Er worden op voorhand geen wijzigingen aangebracht in de verdeling van het TNO-basissubsidie (in de toekomst te splitsen in een exploitatiesubsidie en doelsubsidies van departementen) over de verschillende onderdelen van de Organisatie TNO. Majeure wijzigingen in deze allocatie kunnen slechts worden aangebracht op basis van in het strategisch plan te formuleren zwaarwegende argumenten. Het strategisch plan vindt zijn kwantitatieve vertaling in een meerjarenfinancieringsplan voor TNO dat ter goedkeuring aan de regering wordt voorgelegd. Met zijn goedkeuring aanvaardt het Rijk medeverantwoordelijkheid voor de financiering van TNO gedurende de looptijd (4 jaar) van het plan.

Uitgaande van een voorshands gelijkblijvend aandeel voor het gezondheidsonderzoek in het totale TNO-subsidie dienen daarbinnen vanzelfsprekend wel, in overleg met de betrokken departementen en de programmaraad, verschuivingen in prioriteiten ten opzichte van de huidige werkprogramma's mogelijk te zijn.

Vastgesteld kan worden dat tot nu toe 'een meer dan proportionele toewijzing' van basissubsidie aan het gezondheidsonderzoek in TNO heeft plaatsgevonden. Immers het aandeel van de GO in het totale basissubsidie TNO ligt in de orde van 30%, het aandeel in de totale exploitatielasten in de orde van 20%.

In de sector gezondheidsonderzoek, maar hetzelfde geldt voor delen van het onderzoek in de hoofdgroep voeding, kan onmogelijk op een sterke toename van financiering uit niet door de Rijksoverheid verstrekte middelen worden gerekend, zeker niet in die mate die blijkt de Nota Toekomstige Financiering TNO van TNO als geheel wordt verwacht.

Een en ander komt er op neer dat als uitgangspunt geldt dat voor bedoeld onderzoek de som van de bedragen in de nieuwe subsidie-

categorieën – afgezien van gebruikelijke correcties – gelijk zal blijven aan de som van de bedragen in de oude subsidie-categorieën.

Bij de toewijzing van doelsubsidies aan de departementen zal met betrekking tot het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne behalve met het bovenstaande, ook rekening moeten worden gehouden met het milieu-onderzoek dat thans in andere onderdelen van TNO met basissubsidie wordt verricht.

3. Externe samenwerkingsverbanden

In het strategisch plan en de daarvan af te leiden financieringsplannen zal met betrekking tot de hoofdgroep voor gezondheidsonderzoek plaats moeten blijven voor werkgroepen en dergelijke, zoals deze thans reeds bij de GO bestaan. Dit geldt in beginsel ook voor het FUNGO-GO werkgemeenschappennetwerk. Zolang er geen goedgekeurd strategisch plan is, wordt de bestaande beleidslijn voortgezet. Buiten deze kaders zullen geen subsidies aan individuele onderzoekers worden verstrekt. De evaluatie van deze externe samenwerkingsverbanden behoort tot de taak van de programmaraad van de hoofdgroep.

4. Strategisch plan

Het zijn primair de hoofdgroepen die de bouwstenen moeten leveren voor het strategisch plan en de verdere onderzoekplanning in TNO. De centrale staforganen hebben ook hierbij een dienende functie in de lijn en een adviserende functie naar de top.

5. Programmaraad

Het zal op prijs worden gesteld indien het huidige GO-bestuur per 1 januari 1981 als programmaraad ad interim van de hoofdgroep voor gezondheidsresearch zal optreden.

Deze krijgt mede de taak de Raad van Bestuur i.o. vóór 1 april 1981 te adviseren over de wijze van samenstelling van de definitieve programmaraad.

6. Hoofddirectie

Er moet ten spoedigste een hoofddirectie voor de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek worden benoemd, waarbij de afgesproken overlegprocedures in acht zullen worden genomen.

7. Gewetensbewaren

Een werknemer zal niet worden gedwongen tot het verrichten van werkzaamheden waartegen bij haar/hun in redelijkheid gewetensbezwaren kunnen bestaan. Het ligt voor de hand dat een en ander wordt opgenomen in de arbeidsvoorwaarden.

8. Samenstelling bestuur Centrale Organisatie

In de samenstelling van het bCO zal gestreefd worden naar een bezetting die qua maatschappelijke betrokkenheid en wetenschappelijke deskundigheid in overeenstemming is met de veelzijdige taakstelling van TNO. Dit geldt dus ook bij uitbreiding van het bCO met tijdelijke leden.

9. Industrieel-technologische adviescommissie TNO

In een eventueel in te stellen industrieel-technologische adviescommissie in TNO zullen ook leden zitting moeten hebben die de milieu-aspecten kunnen behartigen. Indien departementen in deze commissie vertegenwoordigd worden, zal ook het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne een vertegenwoordiger kunnen aanwijzen.

10. Karakter van het gezondheidsonderzoek

In verschillende opzichten verschilt het gezondheidsonderzoek van karakter met ander onderzoek binnen de Organisatie TNO. Enerzijds behoeft dit de gedachte van één TNO geenszins in de weg te staan, anderzijds zal binnen de Organisatie een gedifferentieerd beleid noodzakelijk zijn. Bij alle geleidingen van de organisatie berust de taak het klimaat te bevorderen waarin het

met de éénwording van TNO beoogde creatieve gebruik van velerlei deskundigheden en attitudes tot zijn recht kan komen. Hedenmorgen hebben mijn ambtgenoot voor Wetenschapsbeleid en ik de voorzitter van de Centrale Organisatie TNO en Uw ondervoorzitter ontvangen en hen van deze punten op de hoogte gesteld. Daarbij is ons gebleken dat de voorzitter van de Centrale Organisatie met deze punten kan instemmen, in het bijzonder waar deze mede de verantwoordelijkheid van de Raad van Bestuur i.o. betreffen.

Het bovenstaande overwegende en toetsende zowel aan de door U indicatief gestelde voorwaarden, als aan de voorwaarden van de Groepsondernemingsraad, ben ik tot de konklusie gekomen dat er geen aanleiding is mijn instemming met de voor de éénwording van TNO benodigde maatregelen, te onthouden.

Gaarne wil ik, nu deze maatregelen ertoe zullen leiden dat de Gezondheidsorganisatie TNO als zodanig per 31 december a.s. zal eindigen te bestaan, U mijn grote erkentelijkheid betuigen voor hetgeen U, in wisselende samenstelling, sinds de oprichting van de Gezondheidsorganisatie voor het gezondheidsonderzoek, en daarmee voor de gezondheidszorg en gezondheidsbescherming in Nederland heeft gedaan. Ik hoop dat U bereid zult zijn Uw werkzaamheden nog enige tijd als programmaraad van de hoofdgroep gezondheidsresearch voort te zetten.

De Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

Hiervoor werd reeds geschreven dat het werk van de instituten en werkgroepen vanzelfsprekend op de gebruikelijke wijze werd voortgezet. Een representatieve keuze uit het werk volgt hierachter.

Inhoud

| | | | |
|--|----------|--|----|
| Inleiding | 3 | | |
| Instituten | 9 | | |
| Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO | 9 | Onbloedige vingerdrukmeter | |
| Voorzieningen Gezondheidszorg | 9 | Medische instrumentatie | |
| <i>Organisatie en werkwijze van de jeugdgezondheidszorg</i> | | Veiligheids- en storingenmetingen | |
| <i>Regionale budgettering</i> | | Adviescentrum Medische Technologie | |
| <i>Het opzetten van regionale financiële overzichten</i> | | Pacemaker interferentiemeetopstelling | |
| <i>Functioneren voorzieningen gezondheidszorg in Gewest 's-Gravenhage</i> | | Onderzoek van de discus vertebralis | |
| | | Externe botfixateur | |
| Praeventieve gezondheidszorg voor leeftijdsgroepen | 9 | Gaubius Instituut TNO | 31 |
| <i>Diabetes bij jongeren</i> | | Lipidenhuishouding | |
| <i>Praeventieve gezondheidszorg bij adolescenten</i> | | Fibrinehuishouding | |
| <i>Inpassen van kinderen van buitenlandse werknemers</i> | | Vaatwandonderzoek | |
| <i>Bejaardencircuit</i> | | Medisch Biologisch Laboratorium TNO | 33 |
| Mens en arbeid | 12 | Therapie organofosfaatvergiftiging | |
| <i>Ergonomie, gezondheid en welbevinden</i> | | Behandeling van verbloedingsshock | |
| <i>Arbeids- en bedrijfsgezondheidszorg</i> | | Neurotoxicologie en neurobiologie in weefselweek | |
| <i>Registratie van spreekuur en werkplekgegevens</i> | | Gedragstoxicologie | |
| <i>Functioneren in de arbeidssituatie</i> | | Effecten chemicaliën en/of straling op DNA van cellen | |
| <i>Uitvoerders in het bouwbedrijf</i> | | Toegepast onderzoek naar genotoxiciteit | |
| Na Dachau | 14 | Recombinant DNA-onderzoek | |
| Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO | 15 | Bescherming tegen ioniserende straling door chemische verbindingen | |
| Water en Bodem | 15 | Stralingshygiëne | |
| <i>Kwaliteitszorg voor het oppervlakte water</i> | | Invloed schadelijke agentia op het immuunsysteem | |
| Buitenlucht | 16 | Bedrijfstoxicologie | |
| <i>Luchtverontreiniging bij kassen door bodemontsmetting met methylbromide</i> | | Radiobiologisch Instituut TNO | 40 |
| Binnenlucht | 17 | Relatie tussen verschillende effecten van straling; celdood, chromosoomaberraties en celtransplantatie | |
| <i>Monsterneming van stof op de werkplek</i> | | Kwaliteitsverbetering in de antitumortherapie | |
| Binnenklimaat | 18 | Leukemie-onderzoek: een mathematisch model voor farmacokinetische processen | |
| <i>Waar blijft de warmte in een woning</i> | | Kankergenen bij normale muizen | |
| Licht | 20 | Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO | 44 |
| <i>Gebruik van dag- en kunstlicht; hoe besparen we energie</i> | | Auto-immuniteit en paraproteïnaemie | |
| Geluidbeleving | 21 | Geneesmiddelen en veroudering | |
| <i>Vliegtuiglawaai</i> | | Primatencentrum TNO | 47 |
| Geluid | 23 | Nier- en levertransplantaties | |
| <i>Suskasten</i> | | Interferon | |
| <i>Spletten</i> | | Moeder-kind interacties en afwijkend gedrag bij apen en de mens | |
| Medisch-Fysisch Instituut TNO | 24 | Centraal Proefdierenbedrijf TNO | 48 |
| <i>Experimenteel epilepsiemodel</i> | | Fokkerij-analyse en koloniebeheer | |
| <i>Neuropeptiden in hippocampusplakjes</i> | | Onderzoek | |
| <i>Peri-operatieve bewaking</i> | | Radiologische Dienst TNO | 50 |
| <i>Diffusielimitatie ten gevolge van stratificatie in de luchtwegen</i> | | Individuele dosiscontrole | |
| <i>Analyse langdurige EEG's</i> | | Stralingsdosimetrie | |
| <i>Bloeddrukfluctuatie en hypertensie</i> | | Inwendige besmetting | |
| | | Periodieke controle van röntgenapparatuur | |
| | | Werkgroepen en Commissies | 51 |
| | | Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO | 51 |
| | | Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie | 51 |

| | |
|--|-----------|
| Werkgroep Tand- en Mondziekten TNO | 52 |
| Bureau Ziekenhuistechnologie TNO | 53 |
| Commissie Landelijk Epilepsie-onderzoek TNO | 53 |
| Commissie Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO) | 53 |
| Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels | 55 |
| Dwarsverband Bureau Humanisering van Arbeid TNO | 56 |
| Werkverband Ergonomische Technologie TNO-THT | 56 |
| Gesubsidieerde Onderzoekingen | 58 |
| FUNGO/GO-TNO Werkgemeenschappen | 58 |
| Baten en lasten van de Gezondheidsorganisatie TNO | 59 |
| Adressen | 60 |

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO

Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO (NIPG) in Leiden verricht onderzoek waarvan de resultaten moeten kunnen leiden tot maatregelen die de gezondheid en het welbevinden van mensen bevorderen. Eind 1980 werkten hieraan 145 onderzoekers en andere medewerkers. De onderzoeksvelden zijn: gezondheidszorgvoorzieningen, praeventieve gezondheidszorg voor leeftijdsgroepen, mens en arbeid.

Voorzieningen Gezondheidszorg

De doelstelling van het onderzoek gericht op de gezondheidszorgvoorzieningen is het verwerven van kennis die bijdraagt aan een zodanige structuur en inhoud van de gezondheidszorg dat de gezondheidstoestand van de bevolking wordt bevorderd en behouden, waarbij een efficiënt gebruik van de ter beschikking staande middelen moet worden gemaakt. De programma's voor de onderzoeksactiviteiten worden bepaald door de structuur en functies van het voorzieningenstelsel in de gezondheidszorg in samenhang met voorwaarden en consequenties van economische en epidemiologische aard.

Organisatie en werkwijze van de jeugdgezondheidszorg

Het onderzoek is gericht op de structuur, samenhang en functies van specifieke voorzieningen in de jeugdgezondheidszorg. In dit verband komen vraagstukken aan de orde over de toepassing en doelmatigheid van onderzoeksmethoden, geografische en functionele samenhangen, mankracht en opleiding hiervan en bovendien vraagstukken rond de informatievoorziening. Het onderzoek is begonnen met een literatuurstudie van het werkterrein en een aantal oriëntaties bij instanties en deskundigen, werkzaam in deze sector. Deze onderzoeksfase zal eind 1980 uitmonden in een specificatie van een aantal onderzoeksvragen die in 1981 verder worden uitgewerkt. Eveneens in 1980 is het deelonderzoek naar VTO (vroegtijdige ontwikkelingsstoornissen) samenwerkingsverbanden in uitvoering gekomen. Deze samenwerkingsverbanden zijn gericht op het beoordelen van de gewenste behandeling van 'probleem' - kinderen met ontwikkelingsstoornissen en het adviseren daarover. In opdracht van de Staatssecretaris van Volksgezondheid en Milieuhygiëne worden de genoemde samenwerkingsverbanden in Nederland geëvalueerd tegen de achtergrond van het eerste rapport van de Landelijke Commissie VTO, een subcommissie van de ISG (Interdepartementale Stuurgroep Gehandicaptenbeleid). Het onderzoek zal begin 1981 worden afgerond.

Regionale budgettering

De regionale budgettering kan op verscheidene wijzen worden opgezet. In dit kader zijn twee deelstudies, in Friesland en Twente, afgerond. Een derde deelstudie in de provincies Groningen en Drenthe zal begin 1981 gereedkomen. In opdracht van en in samenwerking met het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne wordt thans een vervolgpriject opgezet. Het is gericht op het ontwikkelen van allocatieformules voor de verdeling van een macrobudget voor de gezondheidszorg in regionale financiële plafonds. Bij dit onderzoek zullen naast economische vraagstukken ook belangrijke epidemiologische vraagstukken moeten worden opgelost.

Het opzetten van regionale financiële overzichten

In 1980 werd een (concept)handleiding voor het opzetten van regionale overzichten van gegevens over de gezondheidszorg vervaardigd.

In vervolg hierop wordt deze handleiding getoetst in de regio's Friesland en Kennemerland. In deze fase van de ontwikkeling van een handleiding wordt voornamelijk aandacht besteed aan de punten volledigheid, haalbaarheid en bruikbaarheid. Dit project wordt uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Er wordt samengewerkt met het Instituut voor Gezondheidszorg van de Katholieke Hogeschool Tilburg, dat de handleiding toetst in de regio Eindhoven, en met de Rijksuniversiteit Limburg, die de handleiding toetst in de regio's Nijmegen en Zuid-Limburg. Naar verwacht zal het project nog enige jaren voortduren.

Functioneren voorzieningen gezondheidszorg in Gewest 's-Gravenhage

Het project Gewest 's-Gravenhage is erop gericht inzicht te krijgen in de structuur en het functioneren van de gezondheidszorgvoorzieningen in een gebied dat wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van een grote stad met daaromheen een sterk geurbaniseerd gebied. In vervolg op de inventariserende onderzoeksfase, die in de eerste helft van 1980 is beëindigd, zal in het voorjaar 1981 de tweede onderzoeksfase worden afgesloten. Daarbij zal het accent gericht zijn op het aanbrengen van bouwstenen voor een door het Gewest 's-Gravenhage op te stellen deelplan gezondheidszorg. Hierbij zal nader worden ingegaan op enkele knelpunten die in de inventarisatie naar voren zijn gekomen, terwijl tevens aandacht zal worden besteed aan de financiële vertaling van planningsadviezen en de financiële bemoeienis van de lagere overheden met de gezondheidszorg.

Praeventieve gezondheidszorg voor leeftijdsgroepen

Bij de keuze van onderwerpen voor onderzoek ten behoeve van praeventieve gezondheidszorg voor bepaalde leeftijdsgroepen wordt ernaar gestreefd de voorkeur te geven aan de samenhang tussen onderzoek naar de diagnostische en begeleidingsbehoeften en onderzoek ter toetsing van de daarvoor gewenste methoden. Vanouds heeft het NIPG veel aandacht besteed aan de gezondheidszorg voor kinderen en jeugdigen. Een tiental jaren geleden werd ook een aantal onderzoeken verricht op het gebied van de bejaardenzorg. Er is op aangedrongen daaraan opnieuw aandacht te geven.

Diabetes bij jongeren

Een commissie uit de werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd' heeft het NIPG verzocht te onderzoeken hoeveel jongeren in Nederland lijden aan diabetes mellitus. Het doel is inzicht te krijgen in de huidige Nederlandse incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus op de leeftijd van 0 t/m 19 jaar, onderscheiden naar geslacht en naar leeftijd en in de verdeling van de nieuwe gevallen over de maanden van het jaar en over de landkaart van Nederland. Getracht zal worden de gegevens te verzamelen van de 'nieuwe gevallen' van de laatste drie jaren. Een dergelijk retrospectief incidentie-onderzoek zou in principe elke 5 of 10 jaar kunnen worden herhaald. In Nederland zijn geen incidentiegegevens van juveniele diabetes bekend.

*Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO
verricht onderzoek naar de wijze waarop jongeren de maatschappij
ervaren. Hun welzijn staat daarbij centraal*



Redenen om dit onderzoek thans te verrichten zijn:

- er zijn uitgangswaarden nodig om een eventuele toename van de ziekte te kunnen constateren. In verschillende westelijke landen worden gedurende de laatste tientallen jaren meer ziektegevallen gemeld. Dit was de reden dat de genoemde werkgroep in augustus 1978 werd gevormd. Er zijn aanwijzingen dat de incidentie ook in Nederland toenam, onder andere de duidelijk hogere diabetescijfers bij keuringen tussen 1960 en 1977;
- de wens de verhouding te kennen tussen de incidentie in Nederland tot die in andere landen. De indruk bestaat dat diabetes in de noordelijke landen meer voorkomt dan rond de Middellandse Zee;
- epidemiologisch onderzoek in de regio's naar de oorzaken van juveniele diabetes kan het best worden opgezet indien er gegevens over de regionale spreiding bekend zijn. Daarbij kunnen doelgericht kenmerken van nieuwe patiënten worden verzameld. De laatste jaren is er veel bekend geworden over de ziekte: er is waarschijnlijk een samenspel van verschillende mechanismen: virusinfectie (speciaal bof), auto-immuniteit en erfelijke aanleg.

Praeventieve gezondheidszorg bij adolescenten

Zowel in het kader van de gezondheidszorg voor de jeugd als in het kader van de arbeids- en bedrijfsgezondheidszorg is door het NIPG aandacht besteed aan de groep jongeren van omstreeks twintig jaar (veelal aangeduid met adolescenten). Bij deze onderzoeken komen gezondheidskundige, psychohygiënische en sociale invalshoeken bij elkaar.

Wanneer men de situatie van de adolescent beziet, dient de ontwikkelingsfase waarin hij als individu verkeert te worden onderscheiden van de maatschappelijke situatie waarvan hij deel uitmaakt. De adolescent verkeert immers in een fase waarin:

- een aanpassing aan biologische veranderingen vereist is (lichaamsbouw, seksualiteit);
- een eigen identiteit moet worden gevonden (wat mede het zich losmaken uit het ouderlijk gezin inhoudt);
- men zich bewust moet worden van de samenleving waarin men leeft.

In deze zelfde periode is de adolescent echter ook onderdeel van de samenleving en worden van daaruit eisen gesteld en aanpassingen gevraagd. Men wordt verwacht onderwijs te volgen en vaak al in een vroeg stadium het later uit te oefenen beroep te kiezen. Van veel jongeren op zoek naar een eigen identiteit, een eigen levensstijl, en eigen relatiepatronen, wordt verwacht dat zij zich in diezelfde periode een maatschappelijke positie verwerven. Juist in een dergelijke periode moet worden gevreesd dat aan hen eisen worden gesteld, waaraan zij psychisch, sociaal en soms ook lichamelijk niet kunnen voldoen. Niet alleen de veronderstelde tegenstelling tussen het individu in een bepaalde ontwikkelingsfase en de verwachtingen die de maatschappij van hem heeft, vormen daarbij problemen. Ook binnen de school, de overgang naar de werksituatie en de werksituatie zelf worden problemen zichtbaar. Vaak zijn ze het gevolg van de confrontatie tussen individuele en collectief beleefde ontwikkelingen (jeugdsubcultuur; de jeugd als nieuwe generatie) en de mogelijk onderling tegenstrijdige eisen, die de samenleving aan de adolescent stelt. In onze samenleving dreigen onderwijs en arbeid uit elkaar te groeien. Jongeren zijn vaak het slachtoffer van gebrek aan banen. Juist daarom is onderzoek, dat is gericht op het welzijn van adolescenten of op situaties waarin dat welzijn bedreigd wordt van belang.

Er zijn echter ook andere terreinen, waar onder andere door gewijzigde opvattingen over de adolescent en van de adolescent zelf, knelpunten in het functioneren van deze jongeren ontstaan. Te denken valt aan veranderde opvattingen over seksualiteit en over de leeftijd waarop men zich als jongere losmaakt uit het ouderlijk gezin.

Theoretisch gezien lijkt voor de problematiek van jongeren als kersverse roldragers, de roltheorie belangrijke verklaringsgronden aan te dragen, zeker in een tijd waarin de rolopvattingen over de adolescent als sociale categorie in beweging zijn. Wel moet kennis worden genomen van de kritiek, die vooral vanuit de Duitse sociologie, op het traditionele rolbegrip, werd geformuleerd.

Inpassen van kinderen van buitenlandse werknemers

Op verzoek van het medisch overlegorgaan buitenlandse werknemers is door het NIPG/TNO een inventarisatie verricht naar hoofdproblemen van de tweede generatie buitenlanders en eventuele beleidslijnen hiervoor in andere landen.

Het doel van de inventarisatie is te beoordelen of speciale beleidsmaatregelen uit het oogpunt van de volksgezondheid voor specifieke minderheidsgroepen wenselijk zijn. Het ging daarbij vooral om mediterrane buitenlanders, Surinamers en Antillianen, Vietnamese en Latijns-Amerikaanse vluchtelingen.

Het in de vraagstelling gehanteerde begrip 'tweede generatie' is verwarrend. Strikt genomen zouden onder tweede generatie moeten worden verstaan: de in Nederland geboren kinderen van wie de ouders als migrant naar Nederland zijn gekomen. In het spraakgebruik vallen hier onder echter ook kinderen die met hun ouders méé zijn gemigreerd.

Sinds de tweede wereldoorlog is het aantal buitenlanders in Nederland sterk gegroeid. Lange tijd dacht men dat het verblijf van deze buitenlanders een tijdelijke zaak zou zijn. Steeds duidelijker wordt het echter dat moet worden gerekend op een langdurig, zo niet permanent verblijf van de meeste migranten.

Op 1 januari 1977 woonden 362 000 buitenlanders legaal in Nederland waarvan 100 000 kinderen onder de 15 jaar. De helft van deze kinderen was afkomstig uit landen rond de Middellandse Zee. Verwacht kan worden dat deze aantallen nog zullen groeien.

In het kader van de gezinshereniging zullen de komende jaren grote groepen vrouwen en kinderen naar Nederland komen. Daarnaast krijgen de buitenlandse vrouwen in Nederland meer kinderen dan de Nederlandse.

De situatie van de buitenlandse kinderen kan nogal variëren. Van belang zijn de verschillen in nationaliteit, of de kinderen uit de grote stad of van het platte land zijn, op welke leeftijd ze naar Nederland zijn gekomen. Ook de leeftijd en de vraag of Nederlands onderwijs is gevolgd zijn natuurlijk factoren.

Ondanks de verschillen hebben de kinderen gemeen dat zij naast de normale problemen die met hun leeftijd samenhangen in meer of mindere mate worden geconfronteerd met problemen die samenhangen met het leven in een ander land.

Uit het oogpunt van de algemene volksgezondheid is het nodig inzicht te hebben in de deelname aan praeventieve programma's (vaccinatieprogramma's, tbc-controle, prenatale zorg enz.). Men zal over systematische gegevens willen beschikken over de gezondheidssituatie. Bij een onvoldoende vaccinatiegraad zouden ziekten, die momenteel in Nederland niet voorkomen, opnieuw de kop op kunnen steken en een epidemisch karakter aan kunnen nemen. Ook op dit gebied blijken echter cijfermatige gegevens te ontbreken.

Een en ander wil zeggen, dat beantwoording van de vraag of speciale beleidsmaatregelen uit het oogpunt van de volksgezondheid wenselijk zijn, zonder nader onderzoek niet mogelijk is. Te meer daar ook in het buitenland geen systematische gegevens voorhanden blijken. Mogelijk is het schoolgeneeskundig toezicht een ingang voor gezondheidsonderzoek.

Ten slotte willen wij opmerken dat wij wel een indruk hebben gekregen van de moeilijke positie waarin de buitenlandse jongeren in Nederland verkeren. Het lijkt niet onwaarschijnlijk dat dit op den duur tot problemen op het gebied van de geestelijke (volks)gezondheid kan leiden. Uit preventief oogpunt zouden gerichte beleidsmaatregelen ter verbetering van deze situatie gewenst zijn.

Bejaardencircuit

De samenhang van voorzieningen binnen de gezondheidszorg en eventueel de welzijnszorg kan worden onderzocht aan de hand van de samenhang en relaties van voorzieningen binnen bepaalde zorgcircuits of voor bepaalde zorgvragen. Deze beperking van het onderzoeksveld heeft het voordeel dat tegelijkertijd de drie niveaus van samenhang (functionele, operationele en bestuurlijke samenhang) kunnen worden onderzocht. Bovendien is een betere uitwerking van de systeembenadering mogelijk, omdat een nadere kwantificering mogelijk is van de in-, door- en uitvoer van mankracht en middelen met aandacht voor de medisch-technische, epidemiologische, economische en sociale aspecten. Een eerste 'circuit-onderzoek' heeft als onderwerp het circuit van de bejaardenzorg. Het uiteindelijke doel is inhoud te geven aan de conceptie 'gesloten' circuit, in de zin van een samenhangend stelsel van voorzieningen voor bejaarden, dat de welzijns- en gezondheidszorgbehoeften van bejaarden integraal behartigt. Dit zal gebeuren aan de hand van de begrippen functionele, operationele en bestuurlijke samenhang, de mate van aanvullend zijn en substitutie.

Buiten de gebruikelijke inventarisatie der voorzieningen omvat de studie – juist met het oog op de samenhang – het 'grensvlak' tussen voorzieningen. De aandacht richt zich op die groep bejaarden, die door een bepaalde voorziening worden verzorgd en die mogelijk ook met een vergelijkbaar effect door een andere zorgvorm geholpen kunnen worden. Hierbij dient ook rekening te worden gehouden met het 'grensvlak' met de 'gezonde' bejaarden.

Mens en arbeid

Ergonomie, gezondheid en welbevinden

Het NIPG heeft een programma opgezet met de titel 'Ergonomie en experimenteel psychologisch en fysiologisch onderzoek'. Het is gericht op de verbetering van gezondheid en welbevinden van de mens. Het gaat vooral om de werkende mens. Het spitst zich toe op de volgende twee onderwerpen:

1. sociale ontwerpcriteria voor sterk door technologie bepaalde arbeidssituaties:

– technologische ontwikkelingen hebben een sterke invloed op bestaande arbeidssituaties en doen dikwijls ook nieuwe situaties ontstaan. Het is van belang er reeds bij het ontwerp van de arbeidssituatie (het technisch systeem, de taakinhoud en de organisatie) voor te zorgen dat er geen gezondheidsbedreigende invloeden zijn. Ook moeten er mogelijkheden zijn voor een zinvolle en bevredigende taakvervulling.

Onder dit onderwerp vallende projecten kunnen erop zijn gericht

enerzijds dergelijke ontwerpcriteria te ontwikkelen en anderzijds deze criteria in de praktijk bij het ontwerp van een arbeidssituatie in te brengen. Afhankelijk van de vraagstelling ligt het accent op ergonomische aspecten in beperkte zin of strekt het zich ook uit tot taak- en organisatie-ontwerp.

2. stress en belasting in relatie met gezondheid:

– stress kan zowel fysieke als psychosociale achtergronden hebben. De relatie tussen werkbelasting en stress enerzijds en gezondheid anderzijds komt de laatste jaren steeds meer in de belangstelling. Op het NIPG is de aandacht minder gericht op kortdurende extreme condities dan op min of meer constant aanwezige invloeden die gezondheidsschade op langere termijn ten gevolge kunnen hebben. In dit kader wordt zowel experimenteel als meer veldgeoriënteerd onderzoek verricht.

Arbeids- en bedrijfsgezondheidszorg

Onder de titel 'arbeids- en bedrijfsgezondheidszorg' wordt onderzoek verricht dat een geïntegreerde bestudering van werk en werkomstandigheden ten doel heeft. Het staat ten dienste van de kwaliteit van de arbeidssituatie en ter ondersteuning van het sociaal- en bedrijfsgezondheidskundig beleid in arbeidsorganisaties.

Onder deze brede titel zijn vraagstukken gerangschikt over bedrijfsgeneeskundige informatiesystemen, ziekeverzuim en arbeidsongeschiktheid, taak en positie van bedrijfsgezondheidsdiensten, speciale beroeps categorieën en meer in het algemeen het persoonlijk functioneren en welbevinden van mensen in hun arbeidssituatie.

Registratie van spreekuur- en werkplekgegevens

In 1978 heeft het NIPG/TNO het project 'Model bedrijfsgezondheidszorg' uitgevoerd. In 1979 is begonnen met de ontwikkeling van een registratiesysteem van spreekuur- en werkplekgegevens ten behoeve van de bedrijfsgezondheidszorg.

De spreekuurregistratie bestaat uit het systematisch per computer (online) vastleggen van gegevens over elk contact tussen werknemer en bedrijfsgeneeskundige dienst volgens een nieuwe probleemgeoriënteerde methode van classificeren van klachten e.d. (International Classification of Health Problems in Primary Care). Het uiteindelijk doel is de evaluatie van deze werkwijze. Verder zal onderzoek worden gedaan naar de wijze waarop de diagnose tot stand komt. Dit wordt mogelijk gemaakt door de probleemgeoriënteerde wijze van werken te combineren met de procesgegevens die over het spreekuur worden verzameld. Nagegaan wordt ook of de registratie-activiteiten kunnen leiden tot geautomatiseerde bedrijfsgeneeskundige dossiers.

Het werkplek-registratiesysteem bestaat uit het per individu op gestandaardiseerde wijze verzamelen van een aantal bedrijfsgeneeskundige relevante gegevens van de werkplek. Het onderzoek is erop gericht de betrouwbaarheid van de methode van gegevensverzameling en de informatiewaarde van de gegevens te beoordelen, waarbij tevens wordt bekeken of er individuele dossiers over de werksituatie kunnen worden ingevoerd. De voorgestelde werkwijzen moeten leiden tot een beter toepasbare bedrijfsgeneeskundige informatie ten behoeve van directe zorg van de individuele werknemer en voor epidemiologisch onderzoek. Op grond van de uitkomsten van de evaluatie van deze proefneming kan worden besloten of voortzetting van deze

Het 'Periodiek Onderzoek Functioneren' is een methode waarmee wordt nagegaan hoe werknemers zélf hun arbeidssituatie ervaren. Ook bij de 'Rotterdamse Electriche Tram' loopt een onderzoek van dit type

© Hans Wap 1981 c/o Beeldrecht Amsterdam



werkzaamheden zinvol is en op welke wijze hieraan vorm moet worden gegeven.

Er zal voor medio 1981 worden gerapporteerd.

Functioneren in de arbeidssituatie

In het project Periodiek Onderzoek Functioneren (POF) is een methode ontwikkeld waarmee inzicht wordt verkregen in het persoonlijk functioneren van werknemers en in de factoren welke daarop in gunstige of ongunstige zin van invloed zijn.

Om taakspecifieke ervaring te verkrijgen, is het onderzoek uitgevoerd bij de Rotterdamse Gemeentereiniging (1979). Mede op basis van deze ervaring is het verzoek gekomen van de Stadreiniging van Amsterdam een onderzoek voor te bereiden in de sector huisvuilverzameling.

Op verzoek van de Gemeente Rotterdam wordt het functioneren onderzocht bij de Rotterdamse Electriche Tram. Dit onderzoek vindt plaats in het kader van de aandacht die de Gemeente Rotterdam besteedt aan het ziekteverzuim. Het bedrijfsonderzoek loopt tot april 1982.

Om vast te stellen in hoeverre de bedrijfsonderzoeken, uitgevoerd met de POF-methode, enig effect op het functioneren van werknemers hadden, wordt voor 1981 een evaluatie-onderzoek voorbereid. In overleg met een aantal bedrijven zal worden nagegaan welke gegevens hiertoe beschikbaar zijn. Inmiddels is vernomen dat het Ministerie van Sociale Zaken en de Verzekeringsraad geïnteresseerd zijn in de evaluatie. De eerste rapportage is in 1981.

Uitvoerders in het bouwbedrijf

Korte tijd geleden is het rapport verschenen van een verkennend onderzoek naar knelpunten in het werk en problemen met gezondheid en welbevinden van uitvoerders in het bouwbedrijf (een uitvoerder is degene die de leiding heeft over de feitelijke constructie van een gebouw, een weg e.d.).

De directe aanleiding tot het onderzoek was de in de bouw nogal eens gehoorde mening dat de uitvoerder een problematische positie heeft, en dat die gepaard zou kunnen gaan met gezondheidsproblemen. Ook moest worden nagegaan of voortgezet onderzoek gewenst zou zijn.

De problemen van uitvoerders in de bouw in samenhang met hun gezondheid zijn nog niet eerder onderzocht. Daardoor was een brede oriëntatie over het bouwen en de taak van de uitvoerder nodig. In de voor het onderzoek noodzakelijke interviews met de uitvoerders werd dan ook een belangrijk deel van de tijd besteed aan het verkrijgen van een goed inzicht in hun taak en functioneren. Vooral om praktische redenen werd het onderzoek beperkt tot uitvoerders in de woning-, utiliteits- (kantoren, ziekenhuizen) en wegebouw. Verder werden verschillen in leeftijd en opleidingsniveau in beschouwing genomen. Verwacht werd dat deze verschillen in problemen te zien zouden geven. De gegevens over de uitvoerder, zijn taak en de knelpunten die hij ervaart, werden hoofdzakelijk verzameld via interviews. Ook gegevens over de gezondheid kwamen daarbij ter sprake. Deze werden met toestemming van de betrokkenen aangevuld uit de dossiers van de bedrijfsgeneeskundige diensten en het Sociaal Fonds Bouwnijverheid (SFB), dat voor de bouw de Ziektewet uitvoert en dus de gegevens over het ziekteverzuim kent.

Over de resultaten kan in de eerste plaats worden vermeld dat het verkennende onderzoek een bevredigend inzicht in het functioneren van de uitvoerders heeft opgeleverd, zodat ten

behoefte van voortgezet onderzoek een passende vragenlijst is op te stellen.

Het gehouden onderzoek leerde onder andere dat er geen duidelijke verschillen tussen uitvoerders in de woning- en utiliteitsbouw en de wegebouwers kunnen worden geconstateerd. Vergeleken met leidinggevendenden in de industrie bestaat de indruk dat de jongere uitvoerders in de bouw minder problemen hebben dan hun collega's. De middelste leeftijdsgroep (35 t/m 49 jaar) heeft er daarentegen meer; naar voren komt een grotere tijdsdruk. De ouderen hebben ongeveer evenveel klachten als hun vergelijkbare leidinggevendenden in de industrie. Een onderlinge vergelijking van categorieën uitvoerders geeft aan dat assistentuitvoerders en lager opgeleiden de meeste klachten hebben, vooral hun grotere nervositeit tekent zich af. In de leeftijdsgroep van 35 t/m 49 jaar komt vaker langdurig verzuim voor evenals een groter aantal aandoeningen met psychosomatische aspecten. Ook voor de oudste groep geldt dit, zij het in iets mindere mate.

De neiging bestaat bij de middelste leeftijdsgroep een verband te leggen met het werk, vooral ook omdat assistent-uitvoerders en de lager opgeleiden vaker in deze leeftijdsgroep vallen.

Voorzichtigheid gebiedt met het trekken van dergelijke conclusies te wachten tot breder opgezet vervolgonderzoek.

Aanbevolen kan worden na te gaan of er onder uitvoerders behoefte is aan een speciale bijscholingscursus, met als doel de kennis over moderne begrippen, problemen, materialen en constructiewijzen op te frissen.

Ten slotte is geconcludeerd dat vervolgonderzoek wenselijk is. Het is gezien de ervaringen in deze verkenning ook uitvoerbaar. Er moeten echter meer kenmerken van uitvoerders, bedrijven, bouwprojecten en taken in worden betrokken dan in de verrichte verkenning. Met het oog op veranderingen in de praktijk kan dan het verband worden gelegd tussen typen en bedrijven, uitvoerders, projecten en taken met gezondheid, welbevinden en knelpunten in de taak. Ook moet de rol van omgaan met knelpunten in het werk door uitvoerders worden gezien, evenals praktische ondersteuning in het werk door anderen. Problemen die de loopbaan hebben beïnvloed, problemen met de gezondheid inbegrepen moeten worden ingevoegd.

In het vervolgonderzoek zouden enige honderden uitvoerders moeten worden betrokken.

Na Dachau

De voorbereiding van het onderzoek naar het lot van degenen die, het concentratiekamp Dachau hebben moeten doorstaan, leverde veel problemen op.

In de eerste helft van 1980 is bij een aselechte steekproef uit de toen bekende populatie een onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van de gewenste informatie in het archief van het informatiebureau van het Rode Kruis. Het ging hierbij om algemene kenmerken zoals leeftijd, geslacht, geloof, beroep en opleiding en specifieke (aan de oorlogservaring) gebonden kenmerken, zoals duur van de gevangenschap, reden van arrestatie en oorlogsperiode.

Het resultaat van dit onderzoek was positief: de aanwezigheidspercentages van de onderzochte kenmerken waren 63% of meer, meestal meer.

Er is een kort werkbezoek gebracht aan het museum en documentatiecentrum in Dachau. Het documentatiecentrum leverde veel achtergrondinformatie op over Dachau en zijn

buitencommando's; men beschikt echter niet over individuele gegevens en heeft slechts globale informatie over de ziekten en epidemieën in het kamp.

In de tweede helft van 1980 is een deelrapport gepubliceerd waarin de plaats van het onderzoek binnen de maatschappelijke ontwikkelingen, de relatie tussen beleid en onderzoek in dit werkveld en historische achtergrondinformatie over Dachau zijn beschreven. Ook de opzet van het onderzoek is erin uitgewerkt; beseft moet worden dat de lotgevallen van de ex-concentratiekampgevangenen in en na de oorlog maar zeer ten dele zijn te onderzoeken.

Uitgangspunt voor het onderzoek is de relatie tussen allereerst kampervaring en naoorlogse gezondheid. De kampervaring wordt hierbij gezien als verklarende variabele en de gezondheid, nader uitgewerkt in sterfte en ziekte, als afhankelijke variabele. Het tweede verband dat wordt onderzocht is dat tussen kampervaring en de uitkeringen of pensioenen. Ook de gezondheidstoestand enerzijds en uitkeringen of pensioenen anderzijds vereisen nadere studie.

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO

Water en Bodem

Kwaliteitszorg voor oppervlaktewater

'In het oppervlaktewater zelf moet de inspiratie gevonden worden tot verdere ontwikkelingen bij de technieken voor zuivering van afvalwater'. Met deze zin werd het hoofdstuk over oppervlaktewater in het jaarverslag 1979 afgesloten. De inspiratie was zeker in het verleden (maar is vaak ook nu nog) gebaseerd op duidelijk aan de dag tredende problemen. Het ging om het voorkomen van besmettelijke ziekten, overgebracht via verontreinigd oppervlaktewater en van vissterfte en stankhinder als gevolg van zuurstofgebrek. Dit zuurstofgebrek werd veroorzaakt door belastingen met afvalwater dat rijk was aan organische (zuurstofverbruikende) afvalstoffen. De zuiveringstechnische werken ter verwijdering van biologisch afbreekbaar materiaal zijn in Nederland inmiddels voor meer dan de helft gebouwd.

Tegenwoordig vergt het geschikt houden c.q. maken van het oppervlaktewater voor verschillende primaire en op korte termijn voor de mens belangrijke functies de meeste aandacht.

Belangrijke functies zijn:

- grondstof voor de productie van drinkwater en industrieel proceswater;
- drinkwater voor vee;
- suppletiewater voor land- en tuinbouw;
- transportmedium voor de scheepvaart;
- transport-, opvang- c.q. verzamelmedium voor overtollig water en onvermijdelijke materie;
- element van het menselijk leefmilieu (denk aan openluchtrecreatie);
- kweekmedium voor vissen en andere aquatische organismen (voedselbron).

Al enigszins aansluitend bij de laatste twee functies is de laatste jaren een vierde, op de lange termijn voor de mens belangrijke motivering naar voren gekomen, namelijk het zo veel mogelijk behouden, beschermen en herstellen van de natuurlijke oecosystemen in het water.

Als (mogelijke) veroorzakers van kwaliteitsproblemen in het oppervlaktewater kunnen momenteel worden genoemd:

- eutrofiërende (bemestende) stoffen zoals fosfaten, stikstofverbindingen en andere voedingsstoffen;
- zuurstofverbruikende organische stoffen ingebracht met overstortwater uit rioleringen;
- rest-organische verbindingen of afbraakprodukten;
- persistente schadelijke chemicaliën, zoals zware metalen, beschermings- en bestrijdingsmiddelen;
- micro-organismen en virussen;
- 'nieuwe' verbindingen, afkomstig van huishoudens en industrie, zoals fosfaatvervangers in wasmiddelen;
- nutriënten, zware metalen, verzurende stoffen ingebracht via depositie van natte en droge neerslag uit de atmosfeer (invloed luchtverontreiniging) en via uitspoeling uit de bodem (invloed bodemverontreiniging).

Om problemen veroorzaakt door bovengenoemde stoffen te kunnen aanpakken, dient de waterkwaliteitsbeheerder zich praktische kennis te verschaffen over:

- a. stofbalansen voor oppervlaktewater;
- b. invloeden van stoffen en maatregelen op het kwaliteitsverloop van oppervlaktewater (stofeffect en maatreegeffectrelaties);

c. criteria en richtwaarden (uitgedrukt in parameters) tegen de achtergrond van de verschillende functies en bestemmingen. Dit kan worden toegelicht aan de hand van het in Nederland overheersende eutrofiëringsprobleem.

ad a. Om te bezien of een verdergaande rioolwaterbehandeling, bijvoorbeeld stikstof (N-) of fosfaat (P-) verwijdering in een bepaald gebied zinvol zou kunnen zijn, dienen eveneens de bijdragen van de andere bronnen aan de nutriëntenbelasting van oppervlaktewater te worden vastgesteld (belasting door uitspoeling, afspoeling, kwel, neerslag enz.). Hieromtrent heerst veel onzekerheid. Het is bijvoorbeeld een open vraag of verticaal in de bodem omhoog kwellend water bij het passeren van bodemlagen en bodemslib wordt ontdaan van nutriënten of daarmee juist rijker wordt gemaakt. Het antwoord op deze vraag kan bepalen of kostbare nutriëntverwijdering op rioolwaterzuiveringsinrichtingen in laaggelegen gebieden in Nederland al of niet zinvol is.

ad b. Bij verwijdering van de zuurstofbindende (organische) stoffen op een zuiveringsinstallatie vermindert het zuurstofgebrek in het oppervlaktewater in het algemeen en wel binnen redelijke tijd. Het is echter onzeker of het meest zichtbare gevolg van de eutrofiëring, de zogenoemde groene 'algensoep', zal opklaren wanneer de oppervlaktewaterbelasting met een bepaalde nutriënt wordt gereduceerd, zelfs als deze reductie aanzienlijk zal zijn. De algengroei is immers afhankelijk van vele factoren. Nutriënten zijn momenteel vaak in overmaat aanwezig. Dientengevolge is in vele Nederlandse wateren momenteel het licht (de zonne-energie) beperkend geworden voor de groei als gevolg van de 'zelfschaduw' van de algen.

Wanneer dit licht beperkend blijft, na introductie van defosfateren of denitrificeren op een zuiveringsinrichting, blijft de 'soep' even 'heet' als hij was. Wordt N echter wel beperkend, dan bestaat toch de kans dat de algen N_2 uit de lucht gaan binden. Kortom, de relaties in en om het aquatische milieu zijn niet rechttoe-rechtaan. Zelfs als maatregelen genomen ter reductie van P lijken te leiden tot P-beperking in het water, kunnen resultaten vele jaren geheel uitblijven door de (na)levering van nutriënten uit het slib op de bodem van het oppervlakte water. Door de jarenlange eutrofiëring is namelijk ook het bodemslib, vooral vanuit de waterfase, verrijkt met nutriënten.

Dit laat ons weer eens duidelijk zien dat het oppervlaktewater, of beter het aquatische systeem, niet alleen uit water maar ook uit bodemslib en een oever bestaat. Het is van groot belang te weten welke rol deze sliblaag in de toekomst zal gaan spelen en wat het effect zal zijn van de uitschakeling van deze laag, bijvoorbeeld door hem te verwijderen (waterrestauratie).

ad c. Na het nemen van maatregelen als defosfateren en slibverwijdering kan worden bezien of de resulterende uiteindelijke waterkwaliteit geschikt is voor de verschillende gebruiksdoeleinden. Er dient echter goed te worden beseft, dat er verschillen bestaan in de 'natuurlijke' gesteldheden van de verschillende typen oppervlaktewater in Nederland (beken, vennen, sloten, wielen, meren etc.). Deze verschillen zouden hun weerslag kunnen vinden in de waterkwaliteitsnormen bv. door middel van een differentiatie. Vooral het toenemende streven om het aquatische milieu zo veel mogelijk te beschermen en te respecteren, vraagt om kennis van deze 'natuurlijke' watergesteldheden of benaderingen hiervan.

De Afdeling Water en Bodem is van mening dat kwel,

waterrestauratie en natuurlijke watergesteldheden verder moeten worden onderzocht.

Op basis van kennis van stofbalansen (a), stoffe-effect en maatreegeffectrelaties (b) en criteria en richtwaarden (c) kan worden onderzocht of nieuwe of verdergaande technische kwalliteitsbeheersingsmaatregelen voor aquatische systemen, onder ander door middel van verdergaande afvalwaterbehandeling, zinvol en wenselijk zijn.

Om dat het oppervlaktewater de patiënt is waar het bij de bestrijding van waterverontreiniging om gaat, is het logisch dat de (bio)technologen in het oppervlaktewater zelf hun inspiratie vinden. Er kunnen hier als inspiratiebronnen aan worden toegevoegd: het milieu in het algemeen (vanwege de effecten van toegepaste technieken zelf op dit milieu) en het grote, deels nog ongebruikte potentieel van micro-organismen.

Buitenlucht

Luchtverontreiniging bij kassen door bodemontsmetting met methylbromide

Metingen op zee en op het land wijzen erop dat de oceanen een bron zijn van methylbromide van natuurlijke oorsprong, welke groter is dan de bronnen veroorzaakt door de mensen. Globaal gezien is vermoedelijk van de laatste bronnen het verkeer de belangrijkste. Aan benzine wordt meestal een broomverbinding toegevoegd om de vervuiling van de motor door loodverbinding tegen te gaan. Een gedeelte daarvan wordt als methylbromide uitgeworpen. In verkeersrijke gebieden zijn concentraties gemeten van meer dan een tienvoud van het natuurlijke niveau. Uit metingen van gehalten in uitlaatgassen verricht in de VS, kan worden geschat dat de verkeersuitwerp in Nederland rond 10 ton methylbromide per jaar is.

Het verbruik van methylbromide als grondontsmettingsmiddel is 2500 ton per jaar. Het is de belangrijkste bron in Nederland. Het overgrote deel van de uitwerp ontstaat in het Zuidhollandse kassengebied. Mede omdat in recente publikaties naast de toxische ook mutagene en carcinogene eigenschappen aan methylbromide worden toegeschreven, is het van belang om te weten hoeveel methylbromide er op bepaalde plaatsen in de lucht komt. Vooral de concentraties in de naaste omgeving van de kassen direct na of tijdens toepassing bij bodemontsmetting zijn van belang.

In opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne is er een eerste onderzoek uitgevoerd, als onderdeel van het project 'Emissies van bestrijdingsmiddelen naar lucht'. Het deelonderzoek richtte zich op mogelijke gevaren van het gebruik van methylbromide als grondontsmettingsmiddel in kassen.

Bij de aanvang van het onderzoek was vrijwel niets bekend over de te verwachten concentraties in de buitenlucht en weinig over de hoeveelheden in de lucht in de kas en het transport daarvan naar buiten. In eerste instantie werd de aandacht gericht op kortdurende en mogelijke hoge concentratieniveaus in de directe omgeving van de kas gedurende de eerste en laatste fase van het ontsmettingsproces dat enkele dagen duurt.

Terwille van de extrapoleerbaarheid van de resultaten werd tevens getracht de uitwerp vanuit de kas gedurende het hele proces te volgen. Het aldus verkregen resultaat zou richting moeten geven aan verder onderzoek alsmede informatie moeten leveren voor de discussie over de wijze van ontsmetting.

Voor het ontsmetten wordt langs de buitenzijde in de kas een

strook plastic gelegd, waarna over de grond geperforeerde leidingen worden uitgerold. Over deze leidingen worden stroken plastic met een overlap van ongeveer 40 cm gelegd. Het methylbromide wordt dan met behulp van een verdampert vanuit kleine drukvaten gedoseerd en via PVC-leidingen gasvormig in de geperforeerde leidingen geblazen. Deze fase duurt enkele uren. De afdekperiode van de grond duurt ongeveer vier dagen. De ventilatie van de kas was tijdens het onderzoek aanvankelijk 20%, daarna variërend, afhankelijk van de temperatuur in de kas. Na de afdekperiode worden de plastic stroken achtereenvolgend opzij geslagen. De ventilatie van de kas is daarbij maximaal.

Voor de concentratiemetingen van methylbromide in de kas waren vijf roestvaststalen leidingen opgehangen, één tot in het midden en vier naar de hoeken van de kas. Met van buitenaf te bedienen kleppen kon op elk punt gemonsterd worden. Tevens kon op dezelfde vijf plaatsen een tracergas worden gedoseerd voor de bepaling van het ventilatievoud van de kas. Met behulp van dispersieve infraroodmeters en een gaschromatograaf uitgerust met een elektron-capture detector konden de concentraties aan methylbromide en tracergas worden gemeten.

Bij de buitenluchtmetingen werden op tien plaatsen, afhankelijk van de windrichting, in de omgeving van de kas automatische monsternemingsapparaten opgesteld, ieder voorzien van 10 adsorptiebuisjes, waardoorheen telkens gedurende 10 minuten luchtmonsters werden aangezogen. De eerste serie monsters werd genomen vanaf het moment dat de concentratie in de kas maximaal was, de tweede serie aan het einde van de kasontsmetting, nadat ongeveer de helft van het afdek materiaal opzij was geslagen. Op grond van toxiciteitsonderzoek heeft het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid (RIV) een concentratiewaarde voorgesteld die aangeeft welke buitenluchtconcentratie als maximaal aanvaardbaar zou moeten worden geacht. Met behulp van verspreidingsmodellen werden de gemeten waarden geëxtrapoleerd. Uit de meetresultaten en de modelberekening is vast komen te staan dat tot op ongeveer 200 meter van de kas de door het RIV voorgestelde grenswaarde wordt bereikt of overschreden. De toxicologische betekenis van deze overschrijding is echter niet geheel duidelijk, omdat niet aangegeven is welke expositieduur bij de grenswaarde hoort. Op dit punt dient naar opheldering te worden gestreefd. Omdat de meetuitkomsten slechts gelden voor één meet- en ontsmettingscampagne, is ook hier verder onderzoek gewenst. Ook om de invloed van meteorologie alsmede dat van de geografie te kennen, dienen meer ontsmettingscampagnes door buitenluchtmetingen te worden begeleid.

Daarnaast kan worden gezocht naar mogelijkheden om de concentraties in de buitenlucht te verlagen. Zo zal beperking van de uitworp door het dichthouden van de ventilatieramen tijdens de ontsmetting maar ten dele succes hebben. Na hoogstens enige uren zal de concentratie in de kas weer even hoog zijn als bij het begin van de ontsmetting. De uitworp wordt uitgesmeerd en uitgesteld, maar (gemiddeld) nauwelijks verlaagd. Door deze werkwijze wordt het risico van degenen die in de kas werken, verhoogd zonder evenredige winst voor de omwonenden. Uitstellen van de ontsmetting bij verwacht ongunstig weer (indien de resultaten van volgende metingen op een dergelijke mogelijkheid zouden kunnen wijzen) geeft gezien de onzekerheid in de weersvoorspelling het nadeel dat een groot gedeelte van de tijd 'onwerkbaar' kan worden, met de consequentie voor de tuinder van het later beginnen met een volgende teelt (inkomstendering).

Controle op de naleving van een dergelijke regeling zal zeker niet eenvoudig zijn.

De beste methode (uiteraard vooropgesteld dat de toepassing van methylbromide niet wordt verboden) is, zowel voor de arbeids- als voor de milieuhygiëne, verlaging van het methylbromidegebruik door verbetering van de toepassingswijze. De uitworp in de kas ontstaat door lekkage langs de randen van de vellen plastic en vooral door diffusie door het plastic heen. Dit laatste proces verloopt in concurrentie met de gewenste doordringing in de bodem, die (schematisch) ook als diffusie kan worden beschreven. Op grond van berekeningen is komen vast te staan dat een groot deel van de uitworp al in de eerste uren van de ontsmetting is geschied dóór het folie naar de lucht in de kas, en (door de beperkte ventilatie van de kas) in een wat later stadium naar de buitenlucht. Bij volmaakte afdekking zou de concentratie in de grond een viervoud kunnen bedragen van wat nu het geval was. Uit deze overweging lijkt het mogelijk dat het verbruik (tenminste theoretisch) een factor vier lager kan worden. Opgemerkt moet worden dat hierbij de omzettingssnelheid van het methylbromide in de bodem is verwaarloosd en er eveneens geen rekening is gehouden met de aanwezigheid van de grondwaterspiegel. Op grond van dit verkregen inzicht begint binnenkort een onderzoek naar betere afdekmaterialen.

Binnenlucht

Monsterneming van stof op de werkplek

Stoflongziekten zoals silicose en asbestose, worden in direct verband gebracht met het inademen van 'respirabel stof'. In het algemeen wordt daaronder dat gedeelte van het stof begrepen dat door grootte en massa (kleiner dan ca. $7 \mu\text{m}$ bij een dichtheid van 1 g/cm^3) het filtersysteem van de bovenste ademhalingswegen passeert. Het dringt door tot de longblaasjes waar het gedeeltelijk achterblijft. Gezien ernst en omvang van genoemde aandoeningen was het logisch dat de arbeidshygiëne zich vele jaren vooral richtte op de problematiek die het meten van de concentratie van deze 'respirabele stoffractie' met zich meebrengt.

De beperking van de concentratie van deze fractie plaatst de hygiënist voor grote problemen, daar de relatie tussen meetuitkomsten en de werkelijke in de lucht aanwezige partikeltjes gecompliceerd is (1).

De problematiek is nauw verwant met de vergelijkbaarheid van verschillende stofmeetinstrumenten. De mate van overeenkomst tussen resultaten van verschillende instrumenten die dezelfde stofconcentratie aangeboden krijgen is variabel (2).

Oorspronkelijk kwam de belangstelling vooral van onderzoekers die zich bezighielden met de veiligheid van aan radioactieve aerosolen blootgestelde werkers (3). Langzamerhand komen er echter ook wensen van andere onderzoekers. Zij willen informatie over de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de totale de mond of neus passerende stoffractie, waaraan personen worden geëxponeerd (4). Deze fractie omvat in het algemeen veel meer dan de vrij willekeurige selectie uit deze totale stoffractie, die door vele van de toegepaste monsternemingsapparaten wordt verkregen.

Een niet te verwaarlozen factor is bovendien dat binnen de Europese Gemeenschap wordt gestreefd naar door alle partners geaccepteerde normen op het gebied van de arbeidshygiëne. Voor de meeste partikelvormige verontreinigingen is deze

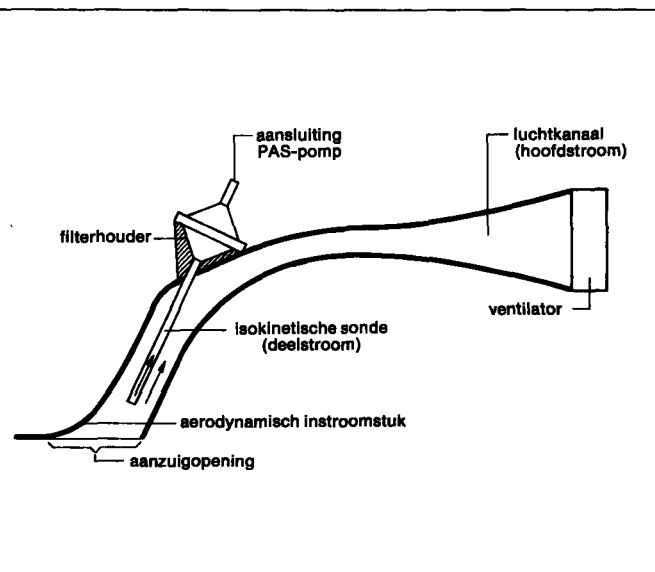
norm – wat de toxicologische achtergrond hiervan ook moge zijn – gerelateerd aan de 'totale stofconcentratie'. Zowel van het standpunt van de arbeidshygiëne als van de rechtsgelijkheid is daarom een definitie van wat men onder 'totale stoffractie' verstaat dringend gewenst, waarbij opgemerkt zij dat hieraan onverbreekelijk een vastleggen van meetmethodieken is gekoppeld (5).

Het door de Afdeling Binnenlucht sedert een groot aantal jaren uitgevoerde onderzoekprogramma, dat zowel door de Europese Commissie (EGKS) als door het Directoraat-Generaal van de Arbeid werd gesubsidieerd, heeft ertoe geleid dat criteria, waaraan stofmonsterapparaten constructief moeten voldoen, kunnen worden voorgesteld.

Een andere belangrijke uitkomst van het onderzoek naar vergelijkbare monsterneming is, dat niet de aanzuigsnelheid maar het aanzuigdebiet maatgevend is voor de maximale grootte van door de monsterapparatuur invangbare deeltjes.

Grootmonsternemingsapparaten, die vaak voor het bepalen van de totale stoffractie worden gebruikt, hebben een debiet van 10 000-50 000 cm³/s en een gewicht van meer dan 10 kg; persoonlijke monsternemingsapparaten (personal samplers) daarentegen hebben een debiet van ca. 30 cm³/s, en een gewicht van ca. 1 kg. Hierdoor leek de vergelijkbaarheid moeilijk tot stand te brengen.

Voor het verplaatsen van een luchtdebiet van ca. 10 000 cm³/s door een hoogefficiënt filter – drukverschil 5 000 Pa = 500 mm H₂O – is ca. 100 W vermogen nodig. Dit heeft tot gevolg dat het gewicht van een grootmonsternemingsapparaat meer dan 10 kg is. Er is echter weinig energie nodig om een luchtstroom in beweging te brengen. Uit deze luchtstroom kan vervolgens door isokinetische monsterneming (6) de totale stofconcentratie worden bepaald.



De figuur toont het principe van de monsterneming in totaalstof met een opstelling die weinig energie gebruikt en licht is. Op deze wijze is het mogelijk met draagbare apparatuur – gewicht ca. 1 kg – 'persoonlijk te monstern'. Op deze wijze is een belangrijke bijdrage geleverd tot de oplossing van de gesignaleerde problematiek, namelijk het representatief bepalen van de stoffractie die neus of mond passeert.

Rekenmodel voor energieverbruik.

De tekeningen tonen de samenhang tussen de factoren die het energieverbruik beïnvloeden, de warmtestromen en de tijd. Door goede afstemming bij het ontwerp kan een behaaglijk binnenklimaat worden verkregen bij een verantwoord energieverbruik ►

De in het hoofdstuk vermelde referenties zijn: 1) Kuile, W. M. ter. Dust Sampling Criteria. Publikatie no. 656, IMG-TNO, Delft 1978. 2) Kuile, W. M. ter. Bepaling stofgehalte in rustige lucht. Rapport F 1582, IMG-TNO, Delft 1977. 3) Kuile, W. M. ter. Inertial limitations in sampling coarse dust. Publikatie no. 693, IMG-TNO, Delft 1979. 4) Kuile, W. M. ter. Comparable dust sampling at the workplace. Report F 1699, IMG-TNO, Delft 1979. 5) Wal, J. F. van der. Comments on recommendations of ad hoc group 'Respirable Dust' to TC 146. Letter, ref. 80 IMGbi 350, IMG-TNO, Delft 1980. 6) Task group on lung dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Hlth. Phys. 12 (1966) 173-207. 7) Joosting, P. E. Depositie van aerosolen in de ademhalingswegen. Publikatie no. 685, IMG-TNO, Delft 1979. 8) Kuile, W. M. ter en H. D. Verboom. Ontwikkeling van een totaalstof PAS. Rapport F 1775, IMG-TNO, Delft 1980.

Binnenklimaat

Waar blijft de warmte in een woning?

Om de invloed van verschillende energiebesparende maatregelen in woningen te kunnen beoordelen moet een analysetechniek worden gebruikt die de effecten van de onderdelen op het geheel laat zien. Voor deze analysetechniek kan het beste een rekenmodel worden gebruikt. Met het IMG-rekenmodel kan voor iedere woninguitvoering met bijbehorende ventilatie- en verwarmingsvoorzieningen worden nagegaan of elke dag, onder alle weersomstandigheden en bij diverse leefpatronen, met een zo laag mogelijk energieverbruik kan worden voldaan aan de klimaateisen die door de bewoners worden gesteld.

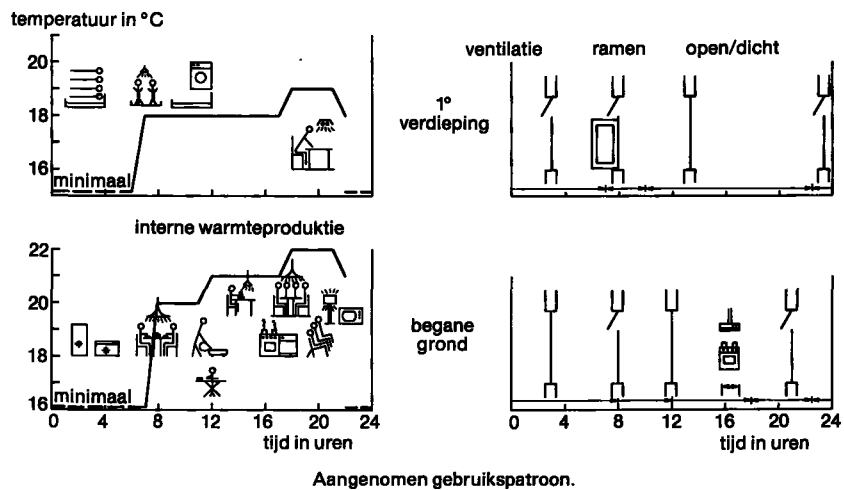
Het rekenmodel kan vooral zijn diensten bewijzen bij het opzetten van proefprojecten en voor het aftasten van de mogelijkheden van ontwikkelingen in de woningbouw en de installatietechniek. Het IMG heeft het rekenmodel ontwikkeld om te kunnen voldoen aan de steeds meer voorkomende wens reeds in de ontwerpfase de condities voor het binnenklimaat vast te leggen, met de bouwkundige en verwarmings- en ventilatietechnische antwoorden daarop.

Het rekenmodel bestaat uit een door het IMG ontwikkeld computerprogramma op niet-stationaire basis. Alle temperaturen en warmtestromen naar, maar ook in de constructie worden berekend en kunnen worden geanalyseerd. De tijdstap waarin de berekeningen worden verricht is zo klein dat ook regelproblemen die in de tijd snel veranderen, kunnen worden onderzocht. Het model van de woning is opgebouwd uit verscheidene ruimten en elke woningconstructie kan worden ingebracht. De volgende parameters kunnen worden gebruikt: oriëntatie, glasoppervlak van elke gevel, opbouw van wanden, vloer en dak, mate van warmte-accumulatie van wanden, isolatie en warmtewerende voorzieningen voor ramen.

De consequenties van bepaalde verwarmingssystemen kunnen worden ingebracht zoals temperatuurgradiënten, lucht- en warmtetransport tussen ruimten, afzonderlijke of gekoppelde warmtelevering per verdieping en het dynamisch gedrag van installaties.

Elke keuze uit de genoemde parameters is mogelijk. Uitgaande van de leefwijze van de bewoners kunnen de factoren die het energieverbruik beïnvloeden per ruimte en in de tijd variërend worden ingebracht.

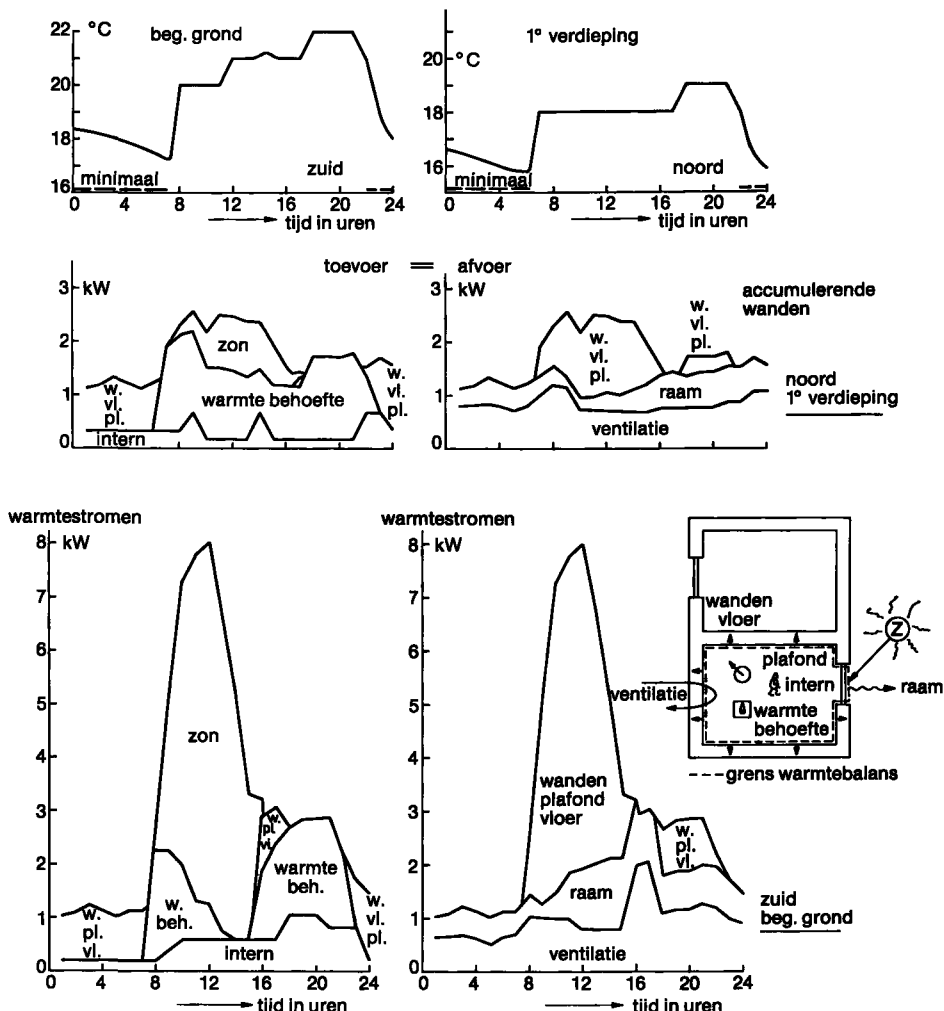
(Zie pag. 19 en 20)



Aangenomen gebruikspatroon.

Fig. 2 Buitentemperatuur en zonbelasting.

Het temperatuurverloop zoals dat met het model wordt berekend.



De warmtetoevoer en afvoer (warmtebalansen) voor begane grond en verdieping.

*De verhouding tussen raamgrootte en gevel.
De grafieken geven inzicht in de energiebehoeften bij 30; 50 en 70% glas. Hoe meer glas, hoe hoger het energieverbruik; een automatisch dimsysteem kan de zuinigheid nog positief beïnvloeden*

De factoren zijn:

- het gewenste temperatuurverloop over de dag, afhankelijk van de bezigheden binnenshuis;
- de optredende warmteproductie bij verschillende bezigheden;
- het instellen van de ventilatie- en verwarmingsvoorzieningen, zoals ramen open/dicht of wasemkap aan/uit, stand van de thermostaat, verwarming aan/uit;
- het gebruik van gordijnen, zonwering e.d.

Het gebruikspatroon kan voor elke situatie worden aangepast. Het rekenmodel maakt het verloop van het binnenklimaat per ruimte in de tijd zichtbaar en laat zien op welk moment en waar warmte wordt geleverd en waar en wanneer deze warmte naar buiten wegstroomt.

Uit het verloop van het binnenklimaat en de warmtebehoefte kunnen aanwijzingen worden verkregen voor de eisen die aan de combinatie van woningconstructie en verwarmingsinstallatie moeten worden gesteld om onder alle weerssituaties buiten tot een behaaglijk binnenklimaat te komen met een zo laag mogelijk energieverbruik.

Licht

Gebruik van dag- en kunstlicht; hoe besparen we energie

Het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO heeft in 1979 een rekenprogramma ontwikkeld dat gebruik maakt van werkelijke weersgegevens. Met dit programma kunnen de effecten worden berekend van de vorm en afmetingen van ramen, van de oriëntatie en van verschillende regelsystemen voor kunstlicht op het energieverbruik van gebouwen.

De factoren die de energiehuishouding van een gebouw c.q. vertrek beïnvloeden zijn bekend. 's Winters treden via het raam warmteverliezen op en in de zomermaanden, daarentegen, dringt via datzelfde raam zonnewarmte het vertrek binnen. In het vertrek zelf leveren de mensen, de kunstverlichting en de machines eveneens warmte. Voor een comfortabel binnenklimaat in kantoor- en andere utiliteitsgebouwen is soms het gehele jaar door koeling nodig.

Op welke wijze de daglichtopeningen en het gebruik van de kunstverlichting energetisch gezien geoptimaliseerd kunnen worden, is berekend voor een kantoorvertrek met gebruikelijke technische voorzieningen. In de figuren hiernaast zijn enkele resultaten van deze rekenstudie gegeven.

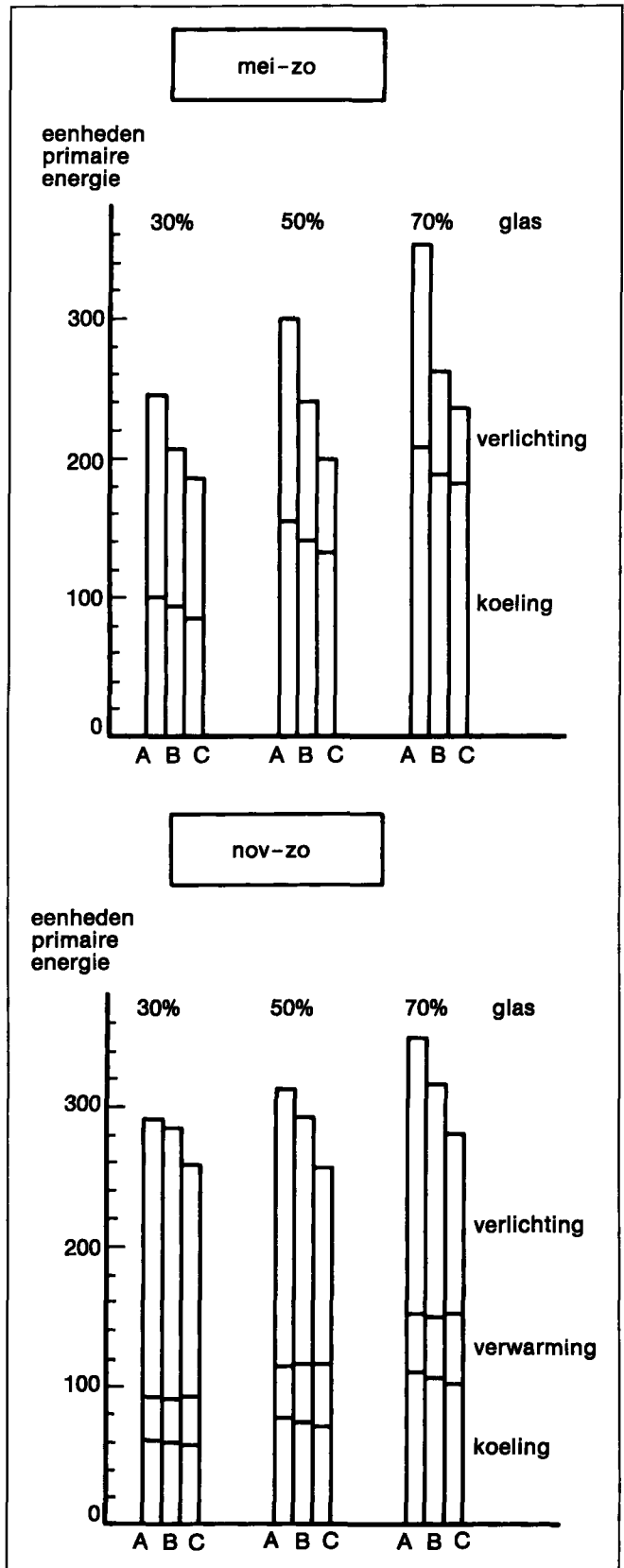
De bij de berekeningen betrokken parameters waren:

- vertrekafmetingen: 7,2 x 7,2 x 2,7 cm³;
- percentage glas: 30, 50 of 70%; terwijl de raamvorm was gekozen op maximale daglichttoetreding;
- geveloriëntatie: noordwest of zuidoost;
- kunstlichtsysteem: vier rijen armaturen evenwijdig aan de gevel; geïnstalleerd vermogen 23 W/m², 650 lux;
- lichtregelsysteem: drie mogelijkheden, te weten:
A. alle lampen aan: onafhankelijk van het daglicht is de kunstverlichting ingeschakeld tijdens kantooruren (8.00-17.00 uur).

B. schakelen: zodra het daglicht onder een armatuurrij voldoet aan 650 lux, wordt de rij automatisch uitgeschakeld;

C. topdimmen: afhankelijk van de daglichttoetreding wordt elke rij automatisch apart gedimd (tot ca. 72% lichtopbrengst) en bij voldoende daglicht uitgeschakeld;

- lichtreflecties: plafond 70%, wanden 50%, vloer 10%;
- binnenzonwering: automatisch gestuurd.



Uit de beschikbare gegevens kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- hoe groter het glaspercentage, hoe groter het totale energieverbruik;
- het energieverbruik voor koeling is het laagst bij een klein glaspercentage;
- het kleinste energieverbruik wordt bereikt bij een combinatie van een klein glaspercentage en een automatisch dimstelsel.

Geluidbeleving

Vliegtuiglawaai

Rust is in Nederland een schaars goed geworden. Een goed dat moet worden beschermd. Daarom is in april 1972 de Interdepartementale Commissie Geluidhinder (ICG) ingesteld. Het werk van deze Commissie heeft o.a. geresulteerd in het aannemen van de Wet Geluidhinder in 1979. Diverse onderdelen van de Wet steunen op onderzoeksresultaten. Andere onderdelen zijn op dit moment nog onderwerp van onderzoek. Eén van de inmiddels grotendeels afgeronde programma's is het 'Onderzoekprogramma Vliegtuiglawaai'.

De luchtvaart, het wegverkeer en woongeluiden vormen de 'grote drie' op het gebied van gehoorde geluidbronnen. Ver daarachter komen pas andere geluidbronnen als railverkeer, industrie, kermissen, sportvelden en dergelijke. De meest verbreide geluidbronnen veroorzaken ook de meeste (= bij de meeste personen) hinder of zelfs erge hinder, zoals uit onderstaand overzicht A blijkt.

De luchtvaart kan worden onderverdeeld in verschillende klassen van luchtvoertuigen: passagiers- en vrachtvliegtuigen (de zogenaamde 'grote' burgerluchtvaart) reclame-, sport- en

Overzicht A

Aantal Nederlanders (in procenten) dat:

| | De geluidbron regelmatig thuis hoort | In enige mate hinder van de geluidbron ondervindt | Erge hinder van de geluidbron ondervindt |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Wegverkeer | 92 | 48 | 20 |
| Woongeluiden | 86 | 40 | 15 |
| Luchtvaart | 62 | 28 | 11 |
| Industrie | 17 | 8 | 3 |
| Railverkeer | 17 | 4 | 1 |
| Kermissen, circussen, pretparken e.d. | 11 | 2 | 0,5 |
| Sportvelden, stadions, zwembaden e.d. | 10 | 2 | 0 |

Overzicht B

Aantal Nederlanders (in procenten) dat:

| | De geluidbron wel eens thuis hoort | De geluidbron vaak thuis hoort | In enige mate hinder van de geluidbron ondervindt | Erge hinder van de geluidbron ondervindt |
|----------------------------------|--|--------------------------------------|---|--|
| Helicopters | 55 | 6 | 6 | 1 |
| Passagiers- en vrachtvliegtuigen | 54 | 10 | 9 | 2 |
| Reclamevliegtuigen | 54 | 3 | 2 | 0 |
| Militaire vliegtuigen | 52 | 13 | 21 | 9 |
| Sport- en zakenvliegtuigjes | 38 | 3 | 2 | 0 |

zakenvliegtuigjes (te zamen de zogenaamde 'kleine' burgerluchtvaart genoemd), militaire vliegtuigen (exclusief helicopters) en helicopters.

Al deze klassen worden door meer dan de helft van alle Nederlanders thuis wel eens gehoord. Alleen sport- en zakenvliegtuigjes hebben een kleiner verspreidingsgebied. Militaire vliegtuigen worden van alle genoemde klassen het meest frequent gehoord, gevolgd door de grote burgerluchtvaart. De frequentie waarmee vliegtuigen worden gehoord, bepaalt ten dele de hinder die vliegtuigen veroorzaken. Een en ander is samengevat in onderstaand overzicht B.

Het bovenstaande vertelt ons iets over de uitgebreidheid van de hinder door de verschillende klassen luchtvoertuigen. Daarnaast kan een overzicht worden gegeven van de kans dat er geluidhinder optreedt wanneer men metterdaad in de woonomgeving met een klasse vliegtuigen wordt geconfronteerd.

Militaire vliegtuigen blijken in dat geval verreweg de grootste kans op hinder te geven, de kleine burgerluchtvaart verhoudingsgewijs de kleinste kans, zoals uit onderstaand overzicht C blijkt.

Overzicht C

| Bron | Kans op hinder |
|----------------------------------|----------------|
| Militaire vliegtuigen | .41 |
| Passagiers- en vrachtvliegtuigen | .17 |
| Helicopters | .11 |
| Sport- en zakenvliegtuigjes | .06 |
| Reclamevliegtuigen | .04 |

De grotere kans op hinder door de militaire luchtvaart kan worden veroorzaakt doordat zij een in doorsnee hogere geluidbelasting oplegt aan degenen die haar horen of door andere factoren dan de geluidbelasting. Voor de wetgever is het van groot belang hierover zekerheid te verkrijgen. Volgens de Wet dient er een zoneringsplaats te vinden rondom alle Nederlandse vliegvelden. Hierbij is de kernvraag: verschilt de hinder, veroorzaakt door de militaire luchtvaart, de grote burgerluchtvaart en de kleine burgerluchtvaart van elkaar bij gelijke geluidniveaus? Van het antwoord op deze vraag hangt af of het aanbeveling verdient rondom het ene type vliegveld een ruimere zone te onttrekken met name aan woonbestemming dan rondom het andere type vliegveld.

In het kader van het ICG-Onderzoekprogramma Vliegtuiglawaai zijn er door de Sectie Sociale Wetenschappen van het IMG vier onderzoeken uitgevoerd om (onder andere) deze vraag te beantwoorden. Twee richten zich voornamelijk op de grote burgerluchtvaart, één op de militaire luchtvaart en één op de kleine burgerluchtvaart. Deze laatste neemt een aparte plaats in. Wij komen hier later op terug.

Bij de onderzoeken naar de grote burgerluchtvaart (gehouden rondom Schiphol) en de militaire luchtvaart (rondom de vliegbases Soesterberg, Twente, Volkel en Leeuwarden) is gebruik gemaakt van dezelfde geluidbelastingsmaten en van vrijwel identieke vragenlijsten, zodat een directe vergelijking zeer goed mogelijk is. Van de vele gegevens die de onderzoeken opleveren behandelen wij in dit bestek alleen de zogenaamde niet-specifieke hinder als een maat voor een globale negatieve houding ten

aanzien van het beschouwde lawaai en de specifieke hinder een index van een aantal activiteitenstoringen door en een aantal andere specifieke reacties op het beschouwde lawaai. Deze beide typen hinder zijn gekozen omdat vooral zij de 'kapstok' vormen waaraan beleidsbeslissingen door de overheid worden opgehangen. De niet-specifieke hinder:

Uit de IMG-onderzoeken kunnen op dit punt twee conclusies worden getrokken.

De eerste is dat de hinder van (militair) vliegveld tot vliegveld sterk verschilt.

De tweede is dat de hinder rondom de militaire velden te zamen genomen duidelijk groter is dan rondom Schiphol, bij een gemiddeld vrijwel gelijke geluidbelasting.

Onderstaand schema A geeft een overzicht van deze bevindingen.

Bovenstaande conclusies blijven onverkort gehandhaafd wanneer ook ander in Nederland (door het NIPO) uitgevoerd onderzoek bij de vergelijking wordt betrokken.

De specifieke hinder:

De specifieke hinder is een index met een laagste mogelijke hinderscore 0 (= geen enkele specifieke reactie op vliegtuiglawaai) en een hoogste mogelijke hinderscore 7 (alle zeven mogelijke reacties vinden plaats).

Ook op dit punt luidt de eerste conclusie dat de verschillen tussen de militaire vliegvelden groot zijn en de tweede dat de specifieke hinder rondom de militaire velden te zamen genomen duidelijk groter is dan rondom Schiphol, bij een gemiddeld vrijwel gelijke geluidbelasting. Onderstaand schema B geeft een overzicht van de bevindingen. B = geluidbelasting; KE = Kosteneenheden.

Schema A

| In procenten | Soesterberg | Twente | Volkel | Marssum | Militaire velden totaal $\bar{B} = 46$ KE | Schiphol $\bar{B} = 48$ KE |
|-----------------|-------------|--------|--------|---------|---|-------------------------------|
| erg hinderlijk | 49 | 71 | 53 | 65 | 58 | 47 |
| hinderlijk | 28 | 20 | 34 | 25 | 26 | 31 |
| niet hinderlijk | 25 | 9 | 13 | 9 | 16 | 22 |
| totaal | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 |
| n | 263 | 267 | 255 | 55 | 840 | 349 |

Schema B

| In procenten | Soesterberg | Twente | Volkel | Marssum | Militaire velden totaal $\bar{B} = 46$ KE | Schiphol $\bar{B} = 48$ KE |
|------------------------|-------------|--------|--------|---------|---|-------------------------------|
| hinderscore: 0, 1 of 2 | 41 | 23 | 32 | 7 | 31 | 34 |
| 3 of 4 | 33 | 29 | 31 | 15 | 29 | 36 |
| 5, 6 of 7 | 26 | 48 | 37 | 78 | 40 | 31 |
| totaal | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| n | 289 | 292 | 281 | 58 | 920 | 376 |

Het is interessant na te gaan bij welke geluidbelastingen de verschillen tussen de militaire velden en Schiphol verdwijnen. Dit is het geval in de klasse van 36 t/m 45 Kosteneenheden (KE, de gebruikte geluidbelastingsmaat), wanneer deze wordt vergeleken met Schiphol (45 t/m 55 Kosteneenheden). Zie onderstaand schema.

Het reeds eerdergenoemde NIPO-onderzoek zwakt dit beeld enigszins af, maar toch blijft het duidelijk dat de militaire luchtvaart bij gelijke geluidbelasting iets hinderlijker is (zowel specifiek als niet-specifiek) dan de grote burgerluchtvaart.

Voor de overheid hebben de bevindingen uit deze onderzoeken voorsnog geen aanleiding gevormd om ten aanzien van de militaire luchtvaart andere zonerings-eisen te stellen dan te aanzien van de grote burgerluchtvaart.

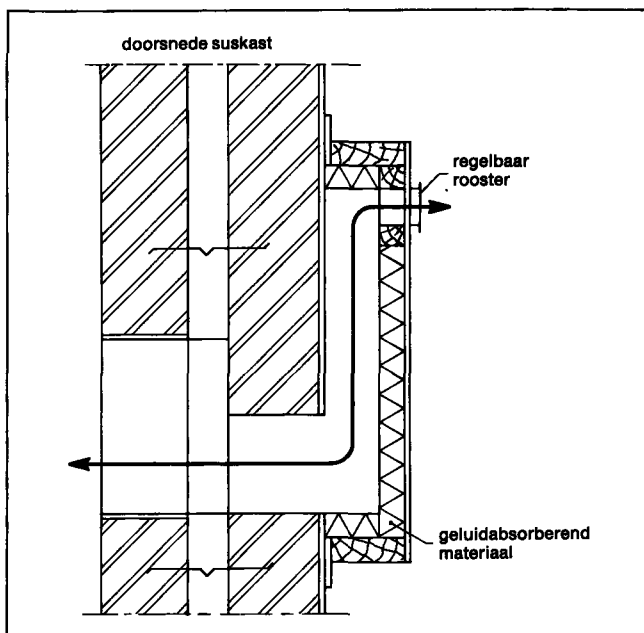
Over de kleine burgerluchtvaart tenslotte het volgende. In Nederland worden nog geen situaties aangetroffen waar een woongebied, met voldoende bewoners om met enige zin een enquête uit te voeren, blootstaat aan een geluidbelasting die beleidsmatig interessant is. Hier is dus gelukkig nog geen 'verziekte' situatie. Dit maakte het noodzakelijk om onze kennis te verkrijgen uit buitenlands onderzoek. Uit het weinige en onderling moeilijk te vergelijken onderzoek dat er is kan worden geconcludeerd dat de kleine burgerluchtvaart in elk geval niet meer en misschien zelfs iets minder hinder veroorzaakt, bij gelijke geluidbelasting, dan de grote burgerluchtvaart.

Geluid

Suskasten

Volgens de Wet Geluidhinder kunnen aan gevels eisen worden gesteld ten aanzien van de geluidisolatie wanneer de geluidbelasting buiten een zekere waarde overschrijdt. Aan deze eisen kan over het algemeen niet worden voldaan door een normale gevel als in een dergelijke gevel ten behoeve van de ventilatie een (klap)raampje openstaat. Wil men in dergelijke situaties toch ventileren door middel van gevelopeningen, dan zullen deze openingen van een extra geluiddemping moeten zijn voorzien (suskasten).

In samenwerking met het Bouwcentrum is een onderzoek uitgevoerd naar de meetmethodiek voor de bepaling van de geluidwerende eigenschappen van suskasten. Zowel in het laboratorium als in de praktijk zijn geluidisolatiemetingen uitgevoerd aan een drietal suskasten, die als redelijk representatief mogen worden beschouwd voor hetgeen momenteel aan



suskasten op de markt is. Tevens zijn in het laboratorium metingen uitgevoerd aan de ventilatie-eigenschappen.

Uit het onderzoek is geconcludeerd dat voor het bepalen van de geluidwerende eigenschappen van suskasten meting in de praktijk niet in aanmerking komt. De belangrijkste oorzaak hiervoor is de hoge geluidisolatie die nodig is voor de draagconstructie waar de suskast moet worden ingebouwd. Een dergelijke hoge isolatie is in de praktijk veelal niet aanwezig, maar is in het laboratorium wel realiseerbaar. Verder is uit het onderzoek gebleken dat geen van de onderzochte suskasten zowel voldoet aan de geluideisen als aan de ventilatie-eisen. Daarom is gestart met een onderzoek dat ten doel heeft te komen tot principe-oplossingen waardoor suskasten zodanig verbeteren dat ze wel aan wettelijke eisen voldoen.

Spleten

Het is bekend dat spleten de geluidisolatie van een constructie, bijvoorbeeld een gevel, sterk negatief kunnen beïnvloeden. Het is ook bekend dat van binnen naar buiten doorlopende spleten uit ventilatie-oogpunt niet noodzakelijk zijn. In de praktijk blijkt echter dat 'spleetloos' ontwerpen nog moeilijk realiseerbaar is; bij bewegende delen en daar waar twee verschillende materialen bij elkaar komen (bijvoorbeeld een houten kozijn in een gevel die

| In procenten | Militaire velden totaal, in KE | | | | | Schiphol in KE |
|------------------------|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------------|
| | 36/45 | 41/50 | 46/55 | 51/60 | 56/75 | 45/55 |
| hinderscore: 0, 1 of 2 | 37 | 31 | 21 (S) | 19 (S) | 22 (S) | 34 |
| 3 of 4 | 29 | 30 | 29 | 33 | 30 | 35 |
| 5, 6 of 7 | 34 | 39 (S) | 50 (S) | 48 (S) | 48 (S) | 31 |
| totaal | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| n | 314 | 379 | 302 (275) | 164 | 187 | 376 |

verder uit metselwerk bestaat) is de kans op spleten aanwezig. Er is echter weinig systematisch bekend wat nu in feite in de Nederlandse bouwpraktijk aan spleten voorkomt en wat het effect is op de geluidisolatie. Daarom is een onderzoek gestart naar het voorkomen van spleten in gevels en hun effect op de geluid- en de thermische isolatie van een gevel.

Medisch-Fysisch Instituut TNO

Het Medisch-Fysisch Instituut TNO (MFI) heeft onder andere als taak door onderzoek te bevorderen, dat natuurkundige en technische verworvenheden worden aangewend ten behoeve van de geneeskunde.

Het Instituut werkt daaraan door onderzoek te verrichten, meetbehandelings- en keuringsmethoden te ontwikkelen en apparaten te ontwerpen, te construeren en te evalueren. Een aparte taak is die van het informatiecentrum. Het MFI laat de ontwikkelde kennis niet in een bureaula liggen, maar draagt deze actief naar buiten. Belangrijke aspecten van dit werk vormen de voorlichting over de wijze waarop veiligheidsmetingen van apparatuur en dergelijke in ziekenhuizen kan worden verricht en de voorlichting die wordt gegeven over ziekenhuistechnologie.

Experimenteel epilepsiemodel

In het verslagjaar heeft het accent gelegen op in vivo proeven met ratten met betrekking tot het kindling model (een model waarbij het proefdier door middel van regelmatige stimulatie in bepaalde hersendelen ten slotte spontaan epileptische aanvallen krijgt). Met behulp van microprocessors kon een tijdrovende procedure van kindling stimulatie en de daaropvolgende elementaire dataverwerking worden geautomatiseerd.

Bij een vijftiental ratten werden stimulatie- en afleidelektrodes in het CA1 gebied van de hippocampus aangebracht, waarna twee tot vier weken lang dagelijks werd gestimuleerd. De registraties van de Average Evoked Potentials kwamen goed overeen met gegevens bekend uit de literatuur. De veranderingen gedurende een langere tijd (van dagen tot weken) geven eveneens een redelijk consistent beeld, hoewel definitieve conclusies nog niet konden worden getrokken. Van de veelvuldig opgewekte na-ontladingen is een kwalitatieve beschrijving gegeven. Er werd begonnen met een kwantitatieve spectraal analyse.

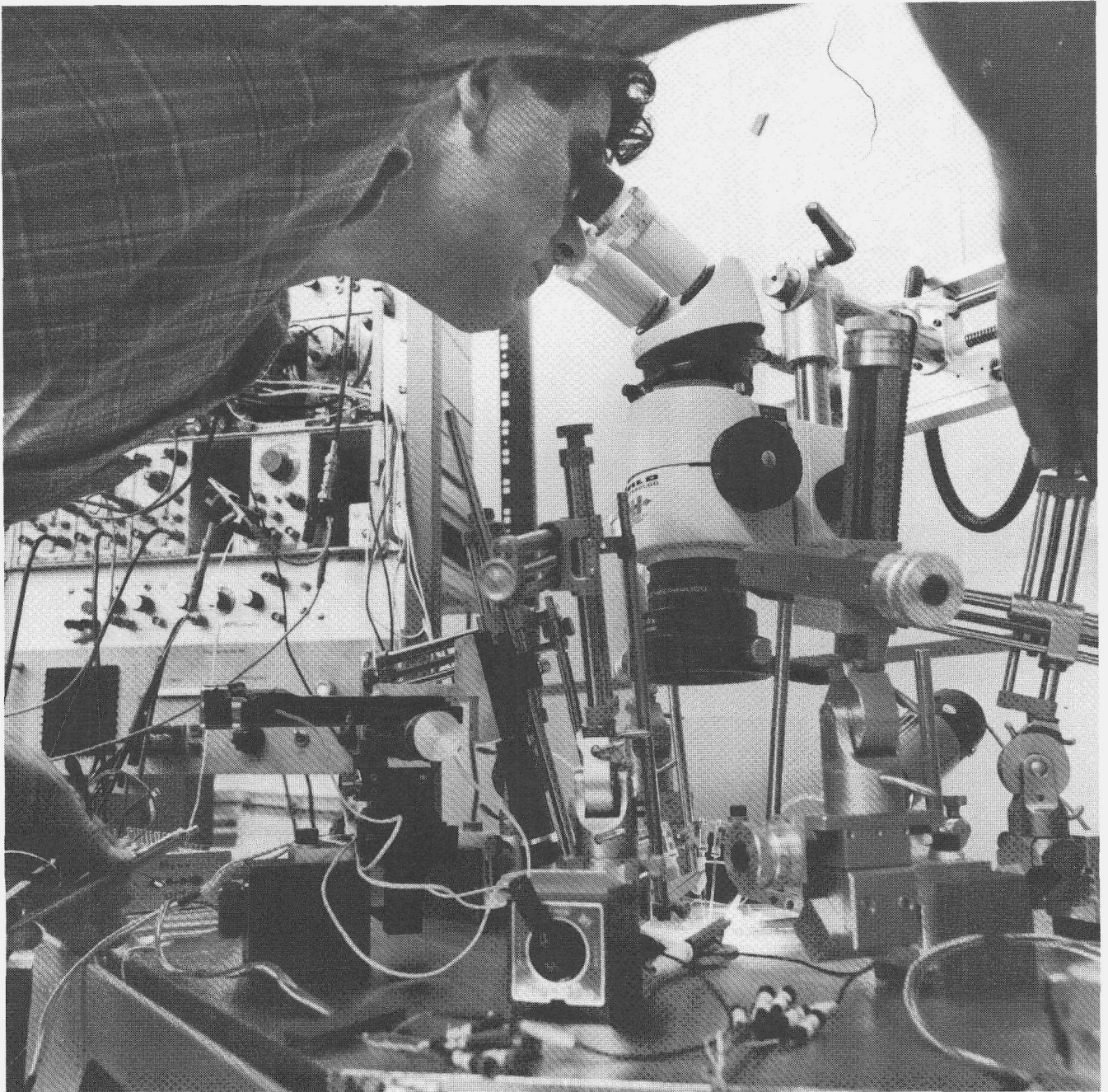
Een oriënterende studie werd ondernomen met behulp van een 8-kanaals-multi-elektrode (beschikbaar gesteld door dr. ir. O. Prohaska) naar de generatie van het O-ritme in de hippocampus van de rat. De resultaten zijn in bewerking.

Neuropeptiden in hippocampusplakjes

Het Instituut had reeds een opstelling voor de bestudering van het werkingsmechanisme van gedragsactieve neuropeptiden in hippocampusplakjes in vitro. Deze werd uitgebreid met motorgestuurde micromanipulators. Hiermede is het mogelijk routinematig intercellulaire metingen te verrichten. Met het nieuw ontwikkelde perfusiebad kunnen (in plaats van één) drie à vier plakjes gelijktijdig worden onderzocht. Voor de verwerking van de elektrische signalen afgeleid van hersenplakjes is een aantal computerprogramma's op de PDP11/20 ontwikkeld, waardoor ook dit op routinebasis kan worden gedaan.

De metingen van de voortplantingssnelheden in het zogenaamde perforante pad hebben uitgewezen dat in de hippocampus twee groepen vezels zijn te onderscheiden met snelheden van 0,3 en 1,5 m/s. De verschillen en overeenkomsten van deze twee vezelgroepen worden nader bestudeerd. In samenwerking met de afdeling Moleculaire Biologie van de Rijksuniversiteit te Utrecht is gevonden dat 15 min. na elektrische stimulatie in hippocampusplakjes van ratten, een toename van de fosforyleringsgraad van eiwitten optreedt. Vervolgonderzoek naar de verschillen in fosforyleringsgraad tussen niet-getetaniseerde,

Meetopstelling voor het registreren van elektrische signalen in hersenplakjes



getetaniseerde en gepotentieerde plakjes is begonnen. Een onderzoek naar effecten van neuropeptiden (enkephaline en vasopressine) heeft aangetoond, dat enkephaline een faciliterend effect heeft op CA1 pyramide cellen en een deprimerend effect op de Fascia Dentata korrelcellen. De effecten van neuropeptiden op de fosforylering van eiwitten worden nader bestudeerd. Uit een immunocytochemisch onderzoek komt naar voren dat enkephaline bevattende vezels voorkomen in een aantal gebieden van de hippocampus zoals de FD, Sub, CA3 en mossy vezelsystemen.

Peri-operatieve bewaking

Het EEG anaesthesie bewakings- en documentatiesysteem, dat door het MFI is ontwikkeld, is in gebruik bij openhartchirurgie en carotischirurgie in het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht. Het is uitgebreid met een detectie-, waarschuwings- en alarmeringsprogramma voor EEG (elektro-encephalogram) patronen met te geringe activiteit, in frequentie en amplitude en met asymmetrisch karakter, die niet overeenstemmen met de onder anaesthesie omstandigheden gebruikelijke patronen. Dit programma controleert soort en dosering van de aan de patiënt toegediende narcosemiddelen in relatie met het EEG.

Bij het detecteren van asymmetrieën tijdens de operatie is het van belang te weten volgens welke methode het EEG van de patiënt zelf als referentie is te gebruiken. Vooral bij carotisoperaties is dit nodig, daar hierbij door eenzijdige (tijdelijke) afsluiting van de carotis een asymmetrie in de activiteit van de hersenhelft kan ontstaan. De methode wordt onderzocht.

Van de EEG-voorversterker/diathermie filter/impedantiemeter is een nieuwe versie ontwikkeld om de veiligheid en de storingsonderdrukking (met name ten gevolge van het gebruik van elektrochirurgie) te verhogen. Deze verbetering was nodig, daar er belangstelling voor deze methode bestaat in andere centra, waar echter de gebruikte methoden van elektrochirurgie enigszins verschillen van die van het Antonius ziekenhuis.

In een aantal openhartchirurgische centra bestaat belangstelling voor het ontwikkelde EEG-anaesthesiebewakingssysteem. In samenwerking tussen het Antonius ziekenhuis (preprocessor), Mennen Medical (computer systeem) en het MFI (EEG-voorversterker/diathermie filter en computer programma) werden offertes uitgebracht aan de Academische Ziekenhuizen te Leiden en Utrecht. Indien een aantal centra dit bewakingssysteem toepast, kunnen gegevens voor een noodzakelijke klinische evaluatie worden verkregen.

Diffusielimitatie ten gevolge van stratificatie in de luchtwegen

Voor het onderzoek naar de invloed van de diffusielimitatie is een digitaal computermodel opgezet in samenwerking met het Fysiologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Utrecht. Er is een groot aantal simulaties uitgevoerd, waarvan een deel werd gebruikt bij het project 'Ventilatieperfusie verhoudingen in de luchtwegen'.

Een diepgaand onderzoek is verricht naar de invloed van diffusielimitatie, in samenhang met de oplosbaarheid van CO₂ in bloed, op de waarden van de functionele dode-ruimte, zoals die in de klinische situatie voorkomt. De in vivo waarnemingen, dat bij inspanning de eindexpiratoire waarde van CO₂ hoger kan worden dan de arteriële waarde, wordt bevestigd. Tot nog toe werden deze waarnemingen als een meetfout gezien, daar zij fundamenteel in strijd zijn met de basis van de conventionele gasanalyse. De waarnemingen met behulp van helium-uitwascurven en

simultane CO₂metingen, verricht in samenwerking met de Erasmus Universiteit te Rotterdam, werden uitgewerkt. Ook hier werd een gedrag in de functionele dode-ruimte gevonden, dat in strijd is met de conventionele beschouwingen van de menselijke long. Dit gedrag is echter goed te beschrijven met het longmodel, zoals dat werd ontwikkeld bij het simulatieonderzoek.

Analyse langdurige ECG's

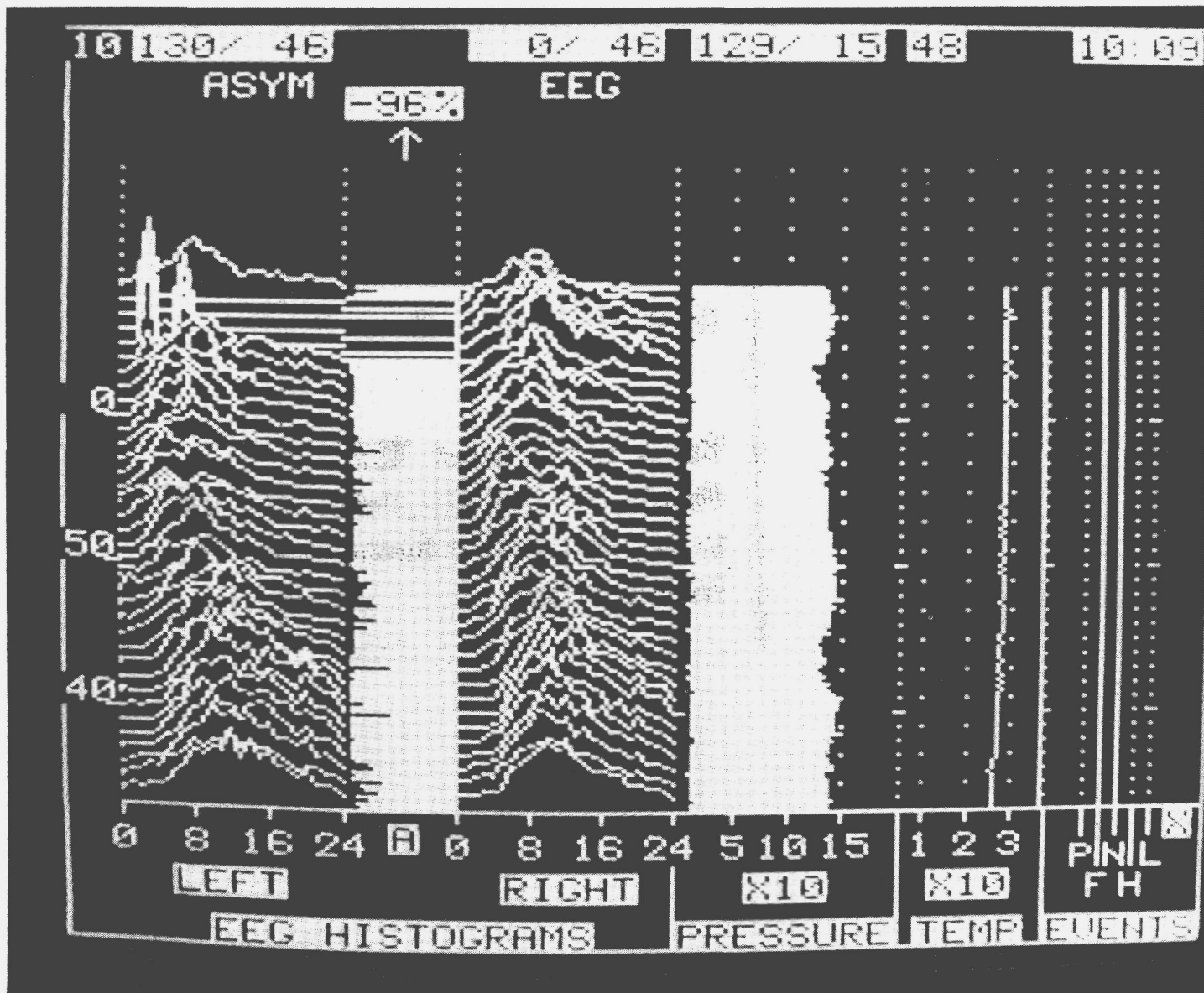
Registratie-apparatuur voor de continue registratie van ECG's van patiënten in de hartbewakingsafdeling van het St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht werd geconstrueerd en een verzameling van het benodigde patiëntenmateriaal (ongeveer honderd 48-uurs registraties van infarctpatiënten) werd aangelegd. Voor de verwerking van dit patiëntenmateriaal werd een computersysteem ontwikkeld (CENSOR). Bovendien werd een aritmie-simulatieprogramma ontwikkeld om de verwerkte signalen te kunnen interpreteren.

Bloeddrukfluctuaties en hypertensie

Een verhoogde bloeddruk is te karakteriseren als een toestand van abnormale regeling van de bloedsomloop: de regelsystemen functioneren wel, maar op een abnormaal niveau. Vanuit de gezichtshoek van de preventie lijkt het aantrekkelijk om die systemen te bestuderen, die het eerst reageren op bloeddrukveranderingen en die tegelijkertijd in staat moeten worden geacht zo'n verandering te redresseren. De 'baroreflexregeling' voldoet bij uitstek aan deze voorwaarden. Aangezien de baroreflex bovendien waarschijnlijk de regeling is die de bloeddrukfluctuaties in het frequentiegebied van 5 tot 500 mHz veroorzaakt, onderzoeken wij deze fluctuaties. Nagegaan wordt of uit deze fluctuaties parameters zijn af te leiden die inzicht geven in de werkingstoestand van de baroreflex. In dit onderzoek werken de Technische Hogescholen te Delft en te Eindhoven, het Academisch Ziekenhuis te Leiden, (Afd. Cardiologie en de Arbeidsfysiologie) en het MFI samen. 1980 heeft gestaan in het teken van de 'baroreflex paradox': hoe moeten de dikwijls grote, plotseling optredende bloeddrukvariëaties worden verklaard, indien men weet dat de bloeddruk baroreflexoair goed te regelen is? De oplossing wordt gevonden in de hypothese 'baromodulatie': er is een zich in de tijd wijzigende 'aandacht' voor de baroreflex, waarschijnlijk op hersenniveau. De baromodulatie, waarvoor aanwijzingen in de literatuur te vinden zijn, kan men zich het beste voorstellen als een veranderbare versterkingsfactor in de baroreflex regellus. Uit een computer-simulatiestudie is gebleken dat dergelijke veranderingen leiden tot bloeddrukvariëaties met de gezochte amplitude. Ook de zogenaamde hyperkinetische bloedsomloop kan hiermee mogelijk worden verklaard.

In een ander afstudeerproject is de reproduceerbaarheid van de spectra onderzocht. Bij zes normotensieve proefpersonen, variërend in leeftijd van 19 tot 46 jaar, is een aantal experimenten herhaald onder omstandigheden die zoveel mogelijk dezelfde waren. Hierbij bleek dat de spectra van gemiddelde bloeddruk en hartfrequentie in de onderzochte band van 0.04-0.20 Hz voor alle proefpersonen reproduceerbaar zijn. Het is niet duidelijk of de verminderde coherentie tussen bloeddruk en hartfrequentie bij hypertensiepatiënten moet worden toegeschreven aan veranderingen in de baroreflex eigenschappen, of moet worden gezien als een direct effect van de verhoogde bloeddruk in de circulatie.

Presentatie EEG-histogrammen, bloeddruk- en
temperatuurwaarden enz. op een tv-monitor voor het bewaken van
de hersenfuncties tijdens openhart- en carotis-chirurgie



Onbloedige vingerbloeddrukmeter

Op veel plaatsen bestaat grote behoefte aan een betrouwbare onbloedige methode om continu de arteriële bloeddrukcurve te registreren en daaruit bloeddrukparameters als systolisch, diastolisch en gemiddeld niveau af te leiden. Door Penáz in Brno (Tsjecho-Slowakije) is hiervoor een principe aangegeven, maar de methode daaruit voortvloeiend is nooit voldoende klinisch geëvalueerd. Bovendien was voor een aantal technische problemen (nog) geen goede oplossing gevonden. Het MFI heeft deze methode verder ontwikkeld, terwijl in dit verslagjaar, een tweetal prototypen gereed kwam. Eén van deze prototypen is door toepassing van een microprocessor volledig geautomatiseerd. In samenwerking met de afdelingen Cardiologie en Arbeidsfysiologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden werd de methode in een groep hypertensiepatiënten klinisch geëvalueerd. Uit de evaluatie bleek, dat de methode de bloeddruk systematisch 7 mmHg onderschat, terwijl de standaard deviatie voor de meetfout 7% bedraagt. Deze fout is ongeveer gelijk aan die welke met een manchet om de bovenarm onder gunstige omstandigheden wordt bereikt. Verder is uit de klinische evaluatie gebleken dat de fluctuaties in de bloeddruk nauwkeurig worden gevolgd, dat de methode eenvoudig en volstrekt pijnloos is, langdurig wordt verdragen en dat praktisch geen bewegingsartefacten worden waargenomen. In een aantal korte studies is het prototype in samenwerking met enkele centra toegepast: de afdeling Fysiologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO te Leiden en de afdelingen voor Experimentele Psychologie van de Rijks Universiteit te Utrecht en te Groningen verleende hun medewerking. Op uitnodiging is een demonstratie verzorgd voor het 7th World Congress of Anesthesiologists in Hamburg.

Medische instrumentatie

Het vergelijkend onderzoek van operatiekamerhartmonitoren is afgesloten en gepubliceerd door het Nationaal Ziekenhuis Instituut (NZI), in opdracht waarvan de vergelijkende onderzoeken worden verricht. De Engelse versie van dit onderzoek zal begin 1981 verschijnen. Een onderzoek van doorstroombloedverwarmers is eveneens afgesloten en gepubliceerd door het NZI. Het vergelijkend onderzoek van couveuses ondervindt enige vertraging door het te laat beschikbaar komen van een aantal apparaten. Het voorbereidend werk voor een vergelijkend onderzoek van elektro-chirurgie-apparatuur is afgesloten met het opstellen en het beproeven van het testprogramma. Ook het voorbereidend werk voor de evaluatie van infuuspompen is gereed. Ook voor deze onderzoeken verleende het NZI de opdrachten. In de voorbereidingsfase van het vergelijkend onderzoek van ECG-elektroden is een literatuuronderzoek verricht. Er is samenwerking gezocht met het Academisch Ziekenhuis te Utrecht voor het onderzoek naar de klinische gebruikswaarde van pregelled disposable ECG-elektroden. Uit de reacties uit de ziekenhuiswereld blijkt, dat men behoefte heeft aan vergelijkend onderzoek waarvan de resultaten snel beschikbaar komen. Om hieraan tegemoet te komen is nagegaan welke methode moet worden gevolgd. Voor defibrillatoren is een verkorte procedure opgesteld, waarbij vooral veel aandacht is besteed aan de onderzoeken die werkelijk noodzakelijk zijn. Ook is nagegaan op welke wijze het rapport dient te worden ingedeeld om de informatie overzichtelijk en eenvoudig te presenteren.

In samenwerking met de KEMA zijn keuringsvoorschriften opgesteld voor elektro-aversietoestellen, babyweegschalen en infuuspompen. Voor deze laatste apparaten bestaan geen voorschriften of normen, terwijl een keuring, ook door de Geneeskundige Hoofdinspectie, gewenst wordt geacht. Inmiddels werden een infuusspomp en een elektro-aversietoestel gekeurd.

Veiligheids- en storingsmetingen

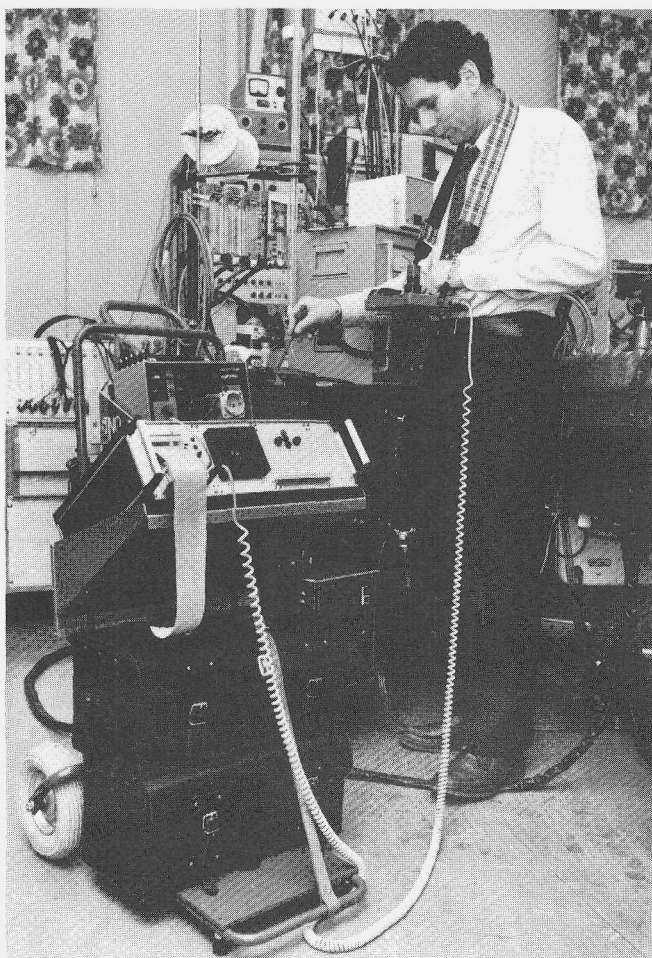
Om de veiligheidsmetingen in de ziekenhuizen betrouwbaar en efficiënt te laten verlopen is een transportabele meetopstelling ontwikkeld voor het meten, opslaan en verwerken van de meetresultaten. Met deze opstelling is het mogelijk om de resultaten van weerstands-, stroom- en millivoltmetingen vast te leggen op een magneetband (cassetterecorder), te zamen basisgegevens over de te meten ruimte die via een keyboard kunnen worden ingelezen. De verwerking van de gegevens zal zodanig zijn dat de output direct op het juiste formaat en in de juiste indeling op papier wordt gezet. De praktijkproeven met de nieuwe meetopstelling zijn bevredigend en zonder problemen verlopen. Met de ontwikkeling van het computerprogramma voor het uitprinten van de op de cassetterecorder opgenomen gegevens, is begonnen. In tien ziekenhuizen werden veiligheidsmetingen verricht, tweeëntwintig maal werden uitgebreide adviezen verstrekt. In regelmatige besprekingen met de KEMA worden beider activiteiten op het gebied besproken en op elkaar afgestemd. Naast de veiligheidsmetingen wordt onderzoek verricht naar storingsmetingen in ziekenhuizen, die kunnen worden veroorzaakt door het gebruik van storingsproducerende apparatuur (bijvoorbeeld fysiotherapie- en elektro-chirurgie-apparatuur). Deze storingsmetingen kunnen invloed hebben op de goede werking van andere (storingsgevoelige) apparatuur, zoals elektro-encefalografen. Naast de adviezen die op dit gebied aan de ziekenhuizen werden verstrekt, werden in opdracht van een drietal medische instellingen meer uitgebreide onderzoeken verricht. De resultaten worden verwerkt.

Adviescentrum Medische Technologie

Op verzoek van het NZI en de WIBAZ (werkgroep Instrumenten Beoordeling Academische Ziekenhuizen) is per 1 november 1980 een adviescentrum 'Medische Technologie' opgericht. Het NZI stelde hiervoor een aanloopsubsidie beschikbaar. Het centrum staat ter beschikking van alle instellingen van Gezondheidszorg en zal onder meer vragen op het gebied van de medische technologie behandelen. Wanneer een vraag niet door het MFI kan worden beantwoord, zal worden getracht in het totaal van TNO de oplossing te vinden. Het centrum is reeds begonnen met de volgende werkzaamheden:

- de verspreiding van WIBAZ-rapporten en MFI-tests. Deze activiteit werd van het NZI overgenomen;
- de aankondiging van de opening van het centrum in het MFI-informatieblad en Ziekenhuistechniek;
- het publiceren van lijsten van beschikbare rapporten;
- het samenstellen van een congressenlijst. Een dergelijke lijst werd reeds elders in het MFI samengesteld;
- het geven van een aantal kleine adviezen;
- het kiezen van een trefwoordensysteem voor literatuur- en produktinformatie.

Het totaal aan adviezen bedroeg dit verslagjaar achtennegentig. Hierin zijn begrepen de adviezen over storingsmetingen, calamiteiten, pacemakerinterferentie en voor apparatuur-aanschaf. Deze



activiteit zal zoveel mogelijk geconcentreerd worden in het adviescentrum, waardoor een goede afhandeling en registratie van de adviesaanvragen mogelijk is. Bovendien zullen eerder gegeven adviezen de basis kunnen vormen voor verdere adviesverlening.

Pacemaker interferentiemeetopstelling

Het Instituut ontwikkelde een meetopstelling om de invloed van elektro-magnetische velden op de werking van pacemakers te bepalen. Reden hiervoor was een aantal – meestal niet terechte – verontrustende berichten over de invloed van bewakingssystemen in warenhuizen, bibliotheken en luchthavens op pacemakers. Een toekomstig onderzoek met deze meetopstelling behoeft zich niet te beperken tot deze bewakingssystemen: ook de invloed van radiozenders, automatische deuropeners en hoogfrequentbehandelingen zal worden bestudeerd. Van de Nederlandse Hartstichting werd een subsidie verkregen.

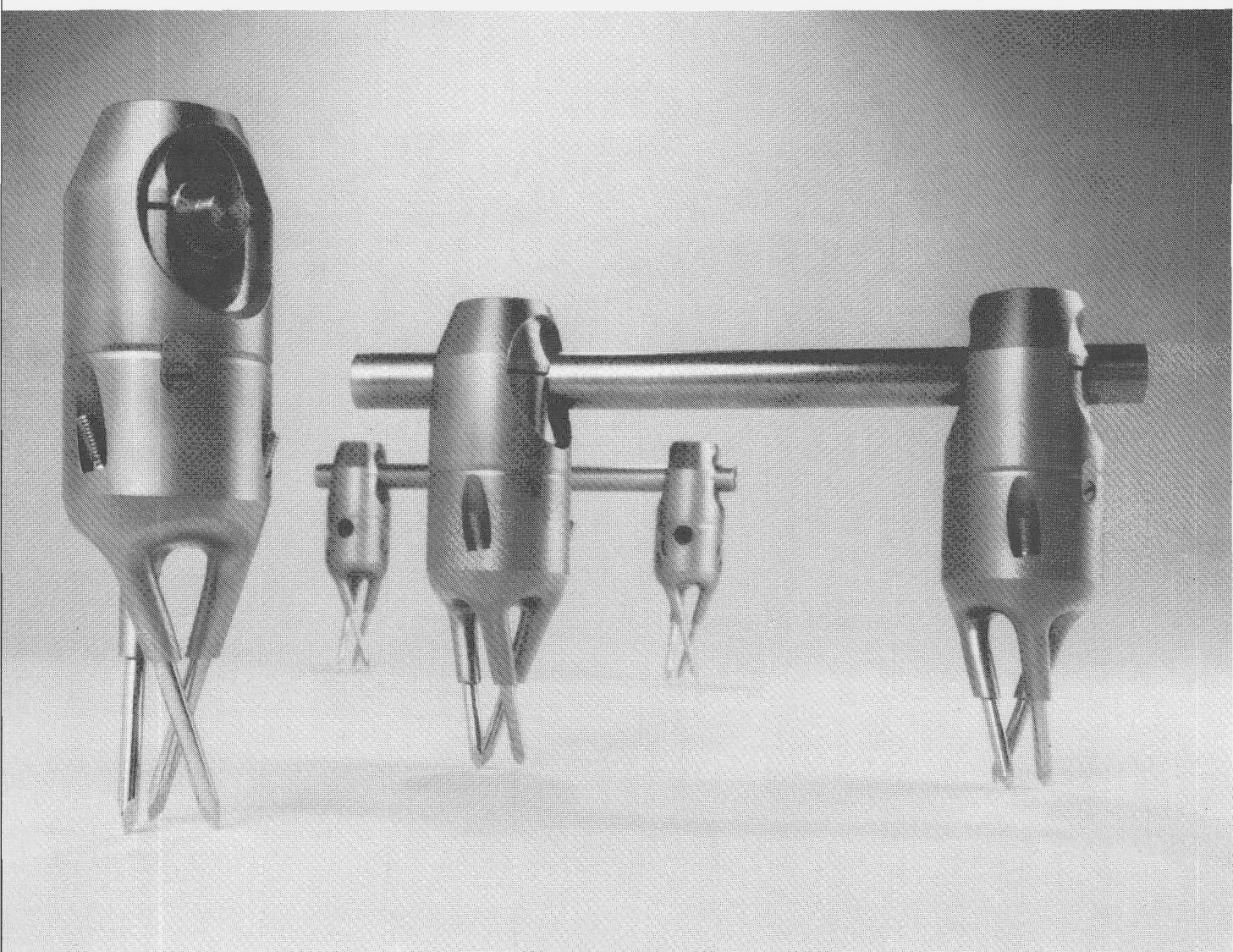
Er is een model van de elektrodeconfiguratie bij een links pectoraal geïmplanteerde pacemaker geconstrueerd. De afmetingen en de ligging van de elektrode werd zodanig gekozen dat hiermee de 'worst-case' werd gesimuleerd. Met het model kan ter plaatse worden nagegaan welke elektrische storingen in de katheter worden opgewekt door de aanwezige stoorbron. Voor een aantal stoorbronnen werden deze elektrische storingen geregistreerd. Met behulp van een elektrisch model kunnen deze elektrische storingen worden gesimuleerd. Dit model werd toegepast op een aantal pacemakers en de resultaten werden vergeleken met de resultaten verkregen bij dezelfde pacemakers wanneer deze werden geplaatst in de nabijheid van de betreffende stoorbron. Het model bleek goed overeen te komen met de werkelijke situatie. Wanneer voldoende verschillende stoorbronnen zijn gemeten en de storingen daarvan door middel van het model zijn gesimuleerd, zal het mogelijk zijn willekeurige pacemakers door te meten op hun gevoeligheid voor deze stoorbronnen in het laboratorium, zonder dat de metingen bij de stoorbron zelf dienen plaats te vinden. Dat er behoefte aan een dergelijk onderzoek bestaat, blijkt wel uit de vele vragen om advies op het terrein van de pacemakerinterferentie (achtienmaal in 1980).

Onderzoek van de discusvertebralis

Verondersteld wordt dat, behalve duidelijke afwijkingen in postuur en vorm van de menselijke wervelkolom, een voorname oorzaak van rugklachten kan liggen in een instabiel gedrag van het vertebrale bewegingssegment. De tussenwervelschijf (discus intervertebralis) is het bepalend element in dit bewegingssegment. In samenwerking met de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht is een radiografische techniek ontwikkeld, waarbij met behulp van röntgenfoto's de bewegingssegmenten in verschillende belastingstoelstanden van het menselijk lichaam worden uitgemeten en met elkaar vergeleken.

Van twintig normale proefpersonen en zeventig patiënten zijn röntgenfoto's genomen. Om deze foto's te analyseren, werden deze eerst overgetrokken op doorzichtig acetaatfolie en vervolgens gedigitaliseerd met behulp van digitizers. De resultaten van deze verwerking hebben betrekking op de bekkenstand, de kromtestraal en stand van de lumbale wervelkolom, de rotatieposities van de 5 lumbale wervelsegmenten, de translaties en translatierichtingen die in de bewegingssegmenten hebben plaatsgevonden, de discushoogten en de wigvorm van de onderste (L5/S1) discus. Er is begonnen met de rubricering en de statistische verwerking van de

De externe botfixateur voor ernstige onderbeenfracturen



gegevens. Vooral de translatiegegevens blijken klinisch-diagnostisch van belang te zijn.

Externe botfixateur

De resultaten van de klinische toepassing van de botfixateur in de afdeling Heelkunde van het Academisch Ziekenhuis te Utrecht hebben ertoe geleid, dat in opdracht van deze afdeling en het MFI een nulserie van vijftien exemplaren bij Instrumentum TNO werd vervaardigd. Deze exemplaren zullen klinisch worden geëvalueerd in de genoemde afdeling, het Accidental Hospital te Birmingham, Engeland en in het Erasmus Ziekenhuis te Brussel, België. In verband met deze klinische evaluatie werd een handleiding met een fotoserie vervaardigd en een operatieprotocol en vragenlijst opgesteld.

Het elektrochemisch gedrag van de botpennen van de botfixateur werd onderzocht aan de hand van elektrische potentiaal en stroommetingen, aan pennen geplaatst in een fysiologische zoutoplossing en in situ bij een patiënt. Hierbij bleek dat een elektrisch geïsoleerde opstelling van de botpennen, zoals bij de fixateur van Hofmann is gebeurd, niet nodig is. De elektrische stroom die van de ene naar de andere pen kan gaan vloeien ten gevolge van de altijd aanwezige contactpotentialen, bereikt geen stroomdichtheden die tot ongewenste verschijnselen, zoals osteolyse, kan leiden.

Gaubius Instituut TNO

Lipidenhuishouding

Cholesterol, triglyceriden en fosfolipiden zijn vetten die in bloed aanwezig zijn als onderdeel van vet-eiwitcomplexen, lipoproteïnen genaamd. Deze worden onderscheiden naar hun dichtheid in chylomicronen, very low density lipoproteïns (VLDL), low density lipoproteïns (LDL) en high density lipoproteïns (HDL). Cholesterol is voornamelijk aanwezig in de vorm van LDL en HDL; triglyceriden het meest in chylomicronen of VLDL.

Uit bevolkingsonderzoek van de laatste jaren is gebleken dat de kans op ziekten van hart- en bloedvaten toeneemt bij een verhoogd gehalte in bloed van LDL en verlaagd gehalte van HDL. Om die reden wordt in het Gaubius Instituut veel aandacht besteed aan de vraag, hoe de gehalten van de verschillende lipoproteïnen in het bloed worden beïnvloed door voeding, medicamenten of levenspatroon.

Onderzoek onder de vrouwelijke bevolking van Leiden door het Gaubius Instituut in samenwerking met het Consultatiebureau heeft uitgewezen dat het gebruik van de anticonceptiepil ('de pil') een sterke invloed kan hebben op de HDL-spiegel in het bloed. Gebruiksters van een 'pil' die hoofdzakelijk bestaat uit oestrogene stoffen hebben een hogere HDL-spiegel, terwijl gebruiksters van een 'pil' met voornamelijk progestagene stoffen juist een lager HDL-gehalte hebben dan vrouwen die geen enkele 'pil' gebruiken. Deze bevinding is aanleiding voor een vervolgonderzoek naar de mechanismen die hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn. Mogelijk kan het gunstige effect van oestrogene stoffen op het HDL-gehalte een verklaring geven voor de bescherming die vrouwen vóór de menopauze vertonen ten aanzien van hart- en vaatziekten. Van de westerse blanke bevolking is gemiddeld één op elke vijfhonderd personen erfelijk belast met een speciale vorm van hypercholesterolemie. Het blijkt dat bij zulke personen alleen het LDL-gehalte verhoogd is, terwijl het HDL-gehalte veelal juist aan de lage kant is. Zulke personen lopen duidelijk een veel hoger risico op een ziekte van hart- of bloedvaten ten gevolge van atherosclerose.

Ondanks reeds tientallen jaren van intensief onderzoek over de gehele wereld zijn nog steeds geen effectieve en praktisch haalbare behandelingswijzen ontwikkeld om het ongunstige effect van deze erfelijke afwijking te corrigeren. Wel is komen vast te staan, waarom het LDL-gehalte in zulke personen zo veel hoger is dan in gezonde personen: de vertraagde verwijdering uit de bloedbaan blijkt hiervoor primair verantwoordelijk.

In het Gaubius Instituut wordt gewerkt aan het ontwikkelen van een therapie voor deze mensen via de volgende wegen:

1. onderdrukking van de cholesterol- en lipoproteïneproductie door de lever;
2. versnelling van de natuurlijke verwijdering van het LDL uit het bloed door de lever, gevolgd door uitscheiding van het cholesterol in de gal;
3. kunstmatige verwijdering van LDL uit het bloed door selectieve wegvanging van LDL tijdens een bloedspoeling.

In het verslagjaar is op al deze fronten voortgang geboekt bij het uitdenken en de ontwikkeling van geschikte meet- en interventiemethoden. Daarbij bleek het noodzakelijk met verscheidene laboratoria van Nederlandse of buitenlandse universiteiten of hogescholen een samenwerkingsverband aan te gaan.

De immunochemische analyse van de verschillende

apolipoproteïnen is verder operationeel gemaakt. Onder andere ten behoeve van deze faciliteit werd de techniek van het produceren van antistoffen in celkweek opgezet.

Fibrinehuishouding

Fibrine is een eiwit dat deel uitmaakt van bloedstolsels en dat essentieel is voor het herstel van beschadigde weefsels. Vorming van bloedstolsels op de plaats van door arteriosclerose beschadigde bloedvaten kan echter levensbedreigend zijn: vernauwing of verstopping van een coronairvat door zo'n stolsel leidt tot het bekende 'hartinfarct'. Voor de inperking van de stolling, c.q. voor het opruimen van gevormde stolsels zijn in het bloed eiwitplitsende enzymen beschikbaar, waaronder het enzym plasmine.

Plasmine bevindt zich in het bloed in een niet-actieve vorm, plasminogeen genaamd. Activering kan tot stand worden gebracht door plasminogeenactivatoren. Dat zijn enzymen die ofwel al in het bloed aanwezig zijn (intrinsieke activatoren), ofwel naar behoefte door weefsels aan het bloed worden afgegeven (weefselactivatoren). Reeds eerder was gevonden dat de Hageman factor (ook betrokken bij de bloedstolling) voor ca. 50% verantwoordelijk is voor de intrinsieke activiteit. Onlangs is nu door medewerkers van het Gaubius Instituut vastgesteld dat de resterende intrinsieke activiteit moet worden toegeschreven aan een stof verwant aan het 'urokinase', een activator die tot voor kort alleen werd aangetroffen in de urine. In samenwerking met een onderzoeksgroep in Chicago is aangetoond dat dit urokinase door een aantal weefsels of cellen in kweek kan worden geproduceerd (onder andere door in vitro gekweekte endotheelcellen). Onderzoek naar de oorsprong van deze activator in het levende organisme en naar de aard van de 'trigger' die deze activator aan de gang zet, is in volle gang. Tevens werd nader onderzoek ingesteld naar de verwantschap tussen urokinase en de reeds eerder door het Gaubius Instituut gezuiverde weefselactivator. In het verslagjaar is verder gestudeerd aan de factoren die de afgifte van weefselactivator aan het bloed kunnen beïnvloeden. Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers is vastgesteld dat het roken van sigaretten als acuut effect een stijging van de weefselactivator in het bloed tot gevolg heeft. Op lange termijn leidt roken echter tot een daling van de totale plasminogeen-activator-activiteit; nagegaan zal worden welke component precies verlaagd is. Voorts is een onderzoek gestart naar de toename van de hoeveelheid weefselactivator in bloed na toediening van de stof DDAVP bij gezonde personen en bij patiënten met verhoogd risico op vaatandoeningen en trombose.

De rol van de belangrijkste plasminremmer in het bloed, het alpha-2-antiplasmine, is nader bestudeerd. Het blijkt dat deze in twee vormen voorkomt, waarvoor nu afzonderlijke bepalingen zijn ontwikkeld. Een deel van deze remmer kan enzymatisch (via factor XIII) worden gebonden aan fibrine in een stolsel, waardoor het dit stolsel effectief kan beschermen tegen afbraak door plasmine. Fibrinolyse zou dan kunnen worden bevorderd door een remmer van factor XIII (waardoor de binding van alpha-2-antiplasmine aan stolsels niet kan optreden).

In het fibrine-onderzoek is voortgang gemaakt in het ophelderen van de relatie tussen de fibrinestructuur en zijn fysiologische werking, te weten: polymerisatie. De rol van de calciumbindingsplaats is, in samenwerking met Amerikaanse onderzoekers, nader gekarakteriseerd. Voorts is duidelijk geworden dat fibrine in het bloed wordt afgebroken tot produkten

die niet gelijk zijn aan die welke ontstaan door de inwerking van plasmine op fibrine in vitro. De identificatie van de 'fysiologische' afbraakprodukten staat in het centrum van het nu lopende onderzoek.

Vaatwandonderzoek

De in 1979 begonnen ontwikkeling van een vaatwandbeschadigingsmodel is in 1980 voortgezet. Een gedetailleerde beschrijving van de aard en het tijdverloop van de morfologische veranderingen, die optreden na een gestandaardiseerde uitdroging (met lucht) van de arteria carotis in de rat, is tot stand gekomen. Statistische evaluatie van effecten op het verloop van het herstelproces kan worden verricht met behulp van een computerprogramma. Het model is nu geschikt voor toepassing in het kader van de onderzoekprogramma's van zowel de fibrine- als de lipidenhuishouding. In het verslagjaar is in het Gaubius Instituut ten behoeve van deze programma's ook de weefselkweek van menselijk arterieel en veneus endotheel geïntroduceerd. Met behulp van een nieuw ontwikkelde histochemische methode voor het aantonen van factor VIII kan de identiteit van de gekweekte cellen als endotheel worden bevestigd.

Medisch Biologisch Laboratorium TNO

Het Medisch Biologisch Laboratorium TNO (MBL) verricht onderzoek naar de effecten van chemische en fysische invloeden op het organisme van mens en dier. Een belangrijke plaats wordt daarbij sinds 1978 ingenomen door de studie van de toxicologie van in de industrie gebruikte chemicaliën, met het doel de consequenties van blootstelling van de mens aan zulke chemicaliën te leren kennen en te helpen verminderen. Daarnaast wordt onderzoek voortgezet dat tot doel heeft de Nederlandse soldaat in vredes- en oorlogstijd zo goed mogelijk te beschermen tegen chemische stoffen en straling. (Het MBL was tot 1977 een instituut van de Rijksverdedigingsorganisatie TNO). Het toxicologisch onderzoek omvat de studie van de mutagene werking van stoffen, de invloeden op het zenuwstelsel, op het gedrag en op het immuunapparaat, alsmede de ontwikkeling van methoden om bij de mens, vroegtijdig schadelijke werking van blootstelling op het spoor te komen. De reeds lang bestaande ervaring op het gebied van het DNA-onderzoek – o.m. in verband met het mutagenese onderzoek – heeft er toe geleid dat het MBL intensieve samenwerking met andere instituten (in TNO en daarbuiten) heeft aangevangen of voorbereid, wat betreft projecten waarbij recombinant DNA bevattende micro-organismen zullen worden toegepast. De reeks eerder voorbereide plannen voor een C-III/C-II faciliteit voor recombinant DNA werkzaamheden werden, in overleg met betrokken instanties verder in detail uitgewerkt en waar nodig aangepast aan de gestelde eisen. Veel werk bleek nodig ter voorbereiding van een aanvraag voor een nieuwe hinderwetvergunning, die ook een aanvraag voor de C-III/C-II faciliteit omvat.

De in 1978 aangevangen ombuiging van het onderzoeksprogramma in de richting van de industriële toxicologie leidde ook in 1980 nog tot aanpassingen van het werkprogramma, de personeelsopbouw en de behuizing. Wat dit deel van het werkprogramma betreft wordt nauw samengewerkt met het Directoraat Generaal van de Arbeid. De in dit verband verrichte voorbereidingen voor onderzoek naar gezondheidsrisico's ('Health Surveys') in de loodverwerkende industrie en in de verfindustrie, leidden er toe dat de eerste survey reeds in begin 1980 in volle gang was. De survey in de verfindustrie vereiste meer voorbereiding en zal vermoedelijk in 1981 van start kunnen gaan. Wat betreft het werk voor de Nederlandse Defensie, was 1980 een succesvol jaar. Het werk aan de therapie tegen de vergiftiging met zenuwgassen legde nieuwe wegen van onderzoek open, vooral op het gebied van de 'vertaling' van dierexperimentele resultaten naar kennis die van nut is voor gebruik bij de mens. Dit werk van het MBL ontmoette in 1980 veel internationale belangstelling. Ook het dierexperimentele onderzoek naar de behandeling van de verbloedingsshock maakte dit jaar goede vorderingen en bereikte een stadium waarin het op zinvolle wijze testen van praktisch toepasbare behandelingsmethoden mogelijk werd. Het MBL heeft in 1980 met een sluitende begroting gewerkt. Het laboratorium werd in 1980 krachtig bijgestaan door de Raad van Toezicht en Advies, welke driemaal bijeen kwam en enige malen schriftelijk werd geconsulteerd.

Therapie van de organofosfaatvergiftiging

Vorig jaar werd melding gemaakt dat de bispyridinium oximen HS-6 en HI-6 in de rat en de cavia goede therapeutische werking hebben tegen vergiftiging met soman, die zich ook manifesteert bij het onderzoek

aan geïsoleerde spieren van deze dieren. Deze stoffen bleken echter vrijwel nutteloos bij onderzoek met geïsoleerde stukjes spierweefsel van de mens. Gevreesd werd dat dit kon beduiden dat de vergiftigde mens weinig baat zou hebben van een behandeling met deze oximen. Dit jaar is nagegaan hoe geïsoleerde spieren van andere proefdieren reageren en in hoeverre dit samengaat met het therapeutisch effect bij het intacte dier. Het bleek dat spieren van honden, waarvan bekend is dat HI-6 bij somanvergiftiging goede resultaten geeft, reageren als rattespieren, maar dat het spierpreparaat van de rhesusaap in zijn reacties veel op dat van de mens lijkt. Derhalve zou de rhesusaap die op HI-6 therapie bij somanvergiftiging maar matig reageert, een goed model voor de mens kunnen zijn. Omdat echter deze apen zeer kostbaar zijn, is een onderzoek naar de effectiviteit van diverse oximen niet doenlijk. Aan een routinematig gebruik van spierbiopsiën van de mens zijn eveneens bezwaren verbonden. Er wordt daarom nagegaan of een minder kostbare en goed kweekbare apensoort, de marmoset, in zijn reacties voldoende op de mens lijkt om als model in dit onderzoek bruikbaar te zijn.

Eerder was al waargenomen dat soman, na injectie in de rat, ten dele in een soort 'depot' wordt opgeslagen waaruit het in de volgende uren langzaam vrijkomt. Het gevolg is dat ratten die aanvankelijk met succes zijn behandeld, later opnieuw vergiftigingsverschijnselen krijgen en soms dood gaan. Het onderzoek naar drie intrigerende aspecten van dit verschijnsel: waar bevindt zich dit depot, om welke hoeveelheid soman gaat het en wordt soman zelf in het depot opgeslagen of een daaruit gevormde remmer, werd voortgezet. Op de eerste vraag kon nog geen antwoord worden verkregen, maar de hoeveelheid remmer in het depot kon redelijk worden geraamd. Het blijkt dat een uur na een injectie van 6x LD₅₀ soman, daarvan nog 5-10% in het depot is opgeslagen. De aard van de remmer in het depot kon met vrij grote zekerheid worden geïdentificeerd als soman. Dit blijkt uit resultaten verkregen in het MBL en in het Prins Maurits Laboratorium TNO, waarmee intensief wordt samengewerkt. Was het vorig jaar gelukt door toediening van een op soman gelijkende, niet giftige chemische verbinding (simulator) de soman uit het depot te verdringen, nu is ook duidelijk geworden dat de simulator als beschermend medicament, mogelijkheden biedt. Het ziet er naar uit dat de aanwezigheid van de simulator in het dier verhindert dat soman in het depot wordt opgeslagen, waardoor 'late' sterfte van de dieren wordt voorkomen.

In dit verslagjaar kwam een definitieve versie tot stand van een advies aangaande de inhoud van auto-injectoren welke bedoeld zijn als opvolgers van de huidige therapeutische middelen waarmee de militair is uitgerust.

Bij het achtergrondonderzoek naar het werkingsmechanisme van zenuwgassen werd geconstateerd dat met de fysisch-chemische methodiek van ³¹P-NMR de z.g. 'veroudering' van geremde esterasen na reactie met zenuwgas, goed kan worden gevolgd; ook bij esterasen waarbij dit op andere wijze niet mogelijk is.

Behandeling van verbloedingsshock

De thans toegepaste behandeling van shock is in wezen een profylactische, gericht op het voorkomen van irreversibele shock. Aangezien over het wezen van irreversibele shock nog zeer weinig bekend is, is het onderzoek voornamelijk gericht op de bestudering van de factoren die het optreden van de dood bij irreversibele shock veroorzaken. Hiertoe worden een aantal verschillende shockmodellen bij de rat bestudeerd (verbloedingsshock,

endotoxine shock, shock als gevolg van slechte bloedvoorziening van het maag-darmkanaal, shocknier). Van deze shockmodellen is thans voldoende kennis verkregen om het effect van een aantal therapeutische maatregelen te onderzoeken. Als eerste werd het effect van toediening van ATP-MgCl₂ onderzocht, een behandeling die volgens de literatuur een gunstig effect zou hebben. Bij drie bestudeerde shockmodellen (verbloedingsschok, endotoxine shock en shock door slechte bloedvoorziening van het maag-darmkanaal) werd tot nu toe geen enkel gunstig effect waargenomen. Als tweede wordt het effect van dopamine-toediening op het ontstaan van shocknier na ontbloeding, onderzocht.

Aangezien bij verschillende vormen van shock (o.a. verbloedingsschok, endotoxine shock) darmafwijkingen optreden als gevolg van een slechte bloedvoorziening van het maag-darmkanaal, is veel aandacht besteed aan het shockmodel waarbij de gevolgen van slechte bloedvoorziening van het maag-darmkanaal worden bestudeerd. De primaire doodsoorzaak hierbij is het verlies van bloedplasma via het beschadigde darmslijmvlies naar de darminhoud. Na compensatie van dit plasmaverlies treedt als doodsoorzaak hypoglycemie naar voren. Deze wordt (evenals bij mensen met traumatische shock) voorafgegaan door een sterke hyperglycemie die, bij behouden nierfunctie, kan bijdragen tot de uitputting van de energiereserves van het lichaam. De hyperglycemie wordt veroorzaakt door uitstorting van adrenaline uit het bijniermerg, onder invloed van een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel. Het sympathische zenuwstelsel wordt gestimuleerd door een stof die vrijkomt uit de beschadigde darmen. Waarschijnlijk is deze stof het VIP (vasoactieve intestinal peptide) of een daaraan verwante verbinding.

In latere stadia van dit shockmodel wordt het proces dat leidt tot de vorming van bloedsuiker ongevoelig voor de stimulering door adrenaline, en treedt mede als gevolg hiervan een dodelijke hypoglycemie op. Aangehouden werd dat de vorming van bloedsuiker uit voorstadia wordt geblokkeerd. Aanvankelijk werd vermoed dat dit het gevolg was van het sterk verhoogde ammoniakgehalte in het bloed van deze dieren. Dit bleek echter niet het geval te zijn. Onderzoek naar de oorzaak van de blokkering is nog gaande.

Door toediening van plasma en bloedsuiker kan het leven van de proefdieren zeer aanzienlijk worden verlengd, doch uiteindelijk sterven ze aan een hyperkalemie bij normaal natriumgehalte. Ook bij de ontbloedingsschok is hyperkalemie een doodsoorzaak. Nagegaan wordt nu of bestrijding van de hyperkalemie de dieren permanent kan redden of dat zich dan weer een andere doodsoorzaak manifesteert.

Neurotoxicologie en neurobiologie in weefselkweek

Getracht wordt een of meer systemen te ontwikkelen, die zowel studie van het werkingsmechanisme van neurotoxische stoffen als het screenen van verdachte stoffen in weefselkweek mogelijk maken. In de afgelopen periode zijn goede resultaten verkregen met een zeer snel systeem, dat bestaat uit het kweken van gedissocieerde cellen van de grote hersenen van de pasgeboren rat waarbij 16 uur na het uitplaten wordt geteld welk percentage zenuwcellen uitlopers heeft gevormd. Met bekende neurotoxische stoffen als acrylamide en 2,5 hexaandion werd deze vorming al geremd bij zeer lage concentraties (< 10⁻⁷M) en werden redelijke concentratie-effect relaties gevonden. Verwante niet-neurotoxische verbindingen hadden geen of veel minder effect. In het ondersteunend neurobiologisch onderzoek naar de vorming

van synapsen tussen uitlopers van zenuwcellen en spiercellen in weefselkweek werd gevonden dat de spiercellen – evenals in vitro – aanvankelijk door meerdere neuronen worden geïnnerveerd (polyneuronal innervatie) doet men verder niets dan blijft dit zo in weefselkweek. Worden de zenuwcellen echter gedurende enige dagen elektrisch gestimuleerd dan worden zeer veel synapsen geëlimineerd en ontstaat bij het merendeel van de spiercellen een mononeuronale innervatie, zoals dat ook in vitro gebeurt. Dit is de eerste keer dat het gelukt is deze ontwikkeling in weefselwerk na te bootsen. Een studie is nu gaande naar de mechanismen die deze synaps-eliminatie veroorzaken.

Gedragstoxicologie

Het project gedragstoxicologie is er op gericht vast te stellen of gedragsveranderingen bij proefdieren als een vroeg criterium kunnen worden gebruikt voor toxische effecten van stoffen op het organisme. De dieren worden daartoe langdurig blootgesteld aan zeer lage concentraties van industrieel gebruikte stoffen in dampvorm. Daarnaast worden ook de gevolgen bestudeerd van eenmalige toediening van neurotoxische agentia. Bij de langdurige blootstelling worden de dieren 40 uur per week gedurende 1 jaar of langer geëxponeerd. Periodiek worden ze getest op hun vermogen figuren te herkennen, tijd te schatten en lichamelijke arbeid te verrichten. Bovendien wordt hun spontaan motorisch gedrag en de motorische coördinatie gemeten.

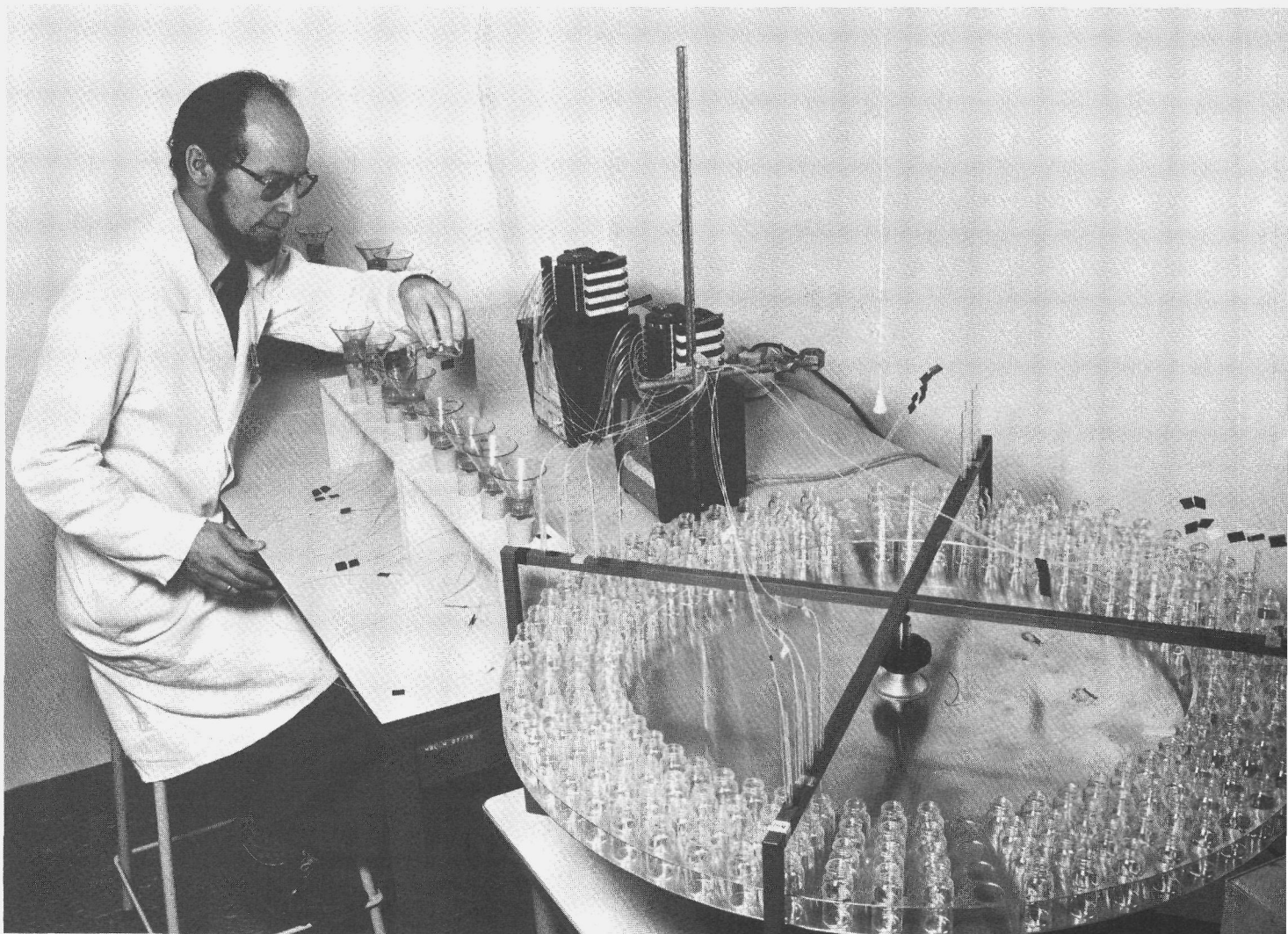
In preliminaire experimenten werd een rattestam geselecteerd die geschikt is voor de langdurige experimenten, d.w.z. redelijk goed leert en niet op hoge leeftijd overwegend aan één type afwijking sterft. Daarna werd een 3 maanden durende blootstelling aan 3 concentraties van de neurotoxische stof n-hexaan uitgevoerd om met de dieren en de nieuwe apparatuur voldoende ervaring op te doen, teneinde tijdens een langdurig experiment geen onaangename verrassingen te beleven. Tenslotte werd de eerste langdurige proefneming gestart. Blootgesteld wordt aan hexaanconcentraties van 1, 3 en 9 maal de MAC (Maximaal Aanvaarde Concentratie).

Parallel met dit gedragstoxicologische onderzoek, is een morfometrisch onderzoek aangevangen naar de gevolgen van de hexaan-blootstelling voor de ultrastructuur van synapsen in de hersenen van de ratten. Hierbij worden met behulp van speciale fixatie- en contrastmethoden, onderdelen van de synapsen onder de elektronenmicroscop zichtbaar gemaakt, zodat deze kunnen worden gemeten en geteld. In afwachting van het beschikbaar komen van ratten uit de hexaanproeven, wordt nu onderzocht wat de invloed is van de ouderdom van de ratten (3 tot 30 mnd.) op de morfometrie van de synapsen in de hersenen. Daar het niet doenlijk is de hersenen als geheel op deze wijze te bestuderen is het onderzoek momenteel beperkt tot bepaalde gebieden in de hippocampus, die vermoedelijk sterk betrokken zijn bij het leren en het geheugen, en tot de visuele en motorische hersenschorsgebieden.

Effecten van chemicaliën en/of straling op DNA van cellen

Onderzoek aan DNA dat de drager is van de erfelijke informatie van de cel, neemt in het programma een voorname plaats in. Het chromosomale DNA bevat alle gegevens die de cel nodig heeft voor het verrichten van zijn levensfuncties; het is daardoor een onvervangbaar en kwetsbaar celbestanddeel. Door de inwerking van chemicaliën of straling kan beschadiging optreden, hetgeen ernstige gevolgen kan hebben voor de cel en voor het organisme

Een nieuwe, gevoelige techniek voor het detecteren en onderscheiden van verschillende soorten DNA-schade



waar hij deel van uitmaakt. Veelal zal schade echter worden hersteld door herstelsystemen die in de cel aanwezig zijn. Sommige herstelsystemen werken feilloos (error-free), soms moet de cel echter gebruik maken van mechanismen die minder nauwkeurig werken (error-prone) waardoor de erfelijke informatie niet geheel in de oorspronkelijke toestand wordt hersteld. De dan ontstane blijvende veranderingen in het DNA betekenen veranderingen in de erfelijke eigenschappen van de cel (mutaties), hetgeen in bepaalde gevallen tot het ontstaan van kanker kan leiden.

Gepoogd wordt inzicht te krijgen in de samenhang tussen het soort DNA-beschadiging, de mogelijkheid tot herstel en de manier waarop dat plaatsvindt, en de uiteindelijke gevolgen voor de cel. Bij het onderzoek worden diverse agentia gebruikt, zoals ioniserende straling, ultraviolet licht en bepaalde chemicaliën waarvan bekend is dat zij met DNA reageren. Het meeste onderzoek wordt verricht met gekweekte dierlijke cellen.

Bij het bestuderen van de effecten van ioniserende straling werd veel aandacht besteed aan het introduceren van gevoelige technieken waarmee de drie soorten DNA-schade apart kunnen worden gemeten (te weten enkelstrengbreuken in DNA, dubbelstrengbreuken en 'base-schade'), zodat nu ook na betrekkelijk lage (d.w.z. fysiologisch interessante) stralingsdoses selectieve bepaling mogelijk is. Deze methoden maken het mogelijk het effect van beschermende stoffen beter te analyseren, het herstel van deze schades apart te bestuderen en na te gaan in welk herstelmechanisme cellen van ataxia telangiectasia patiënten zijn gestoord (lijders aan deze ziekte zijn overgevoelig voor röntgenstraling).

In samenwerking met medewerkers van het Laboratorium voor Anorganische Scheikunde van de Rijksuniversiteit te Leiden wordt aan een project gewerkt, waarin wordt getracht een verband te leggen tussen anti-tumor werking van bepaalde platina verbindingen en hun reactie met DNA in gekweekte zoogdiercellen. Van een aantal structuurvarianten van de Pt-complexen worden in diverse systemen de genotoxische effecten bestudeerd om na te gaan welke beschadigingen worden aangebracht en hoe de cel daarop reageert.

Een ander onderzoek beoogt de gevoelige detectie en identificatie van zeer bepaalde DNA-beschadigingen, te weten produkten die ontstaan bij de reactie van DNA met polycyclische aromaten. Getracht wordt hiervoor een immunologische methode toe te passen die gebruik maakt van specifieke antilichamen welke worden verkregen met behulp van zogenaamde hybridoom-cellen. Bij het opzetten van deze methode werden goede vorderingen gemaakt, zodat er hoop is op een succesvolle toepassing op DNA van cellen die in vivo zijn blootgesteld aan dit type stoffen. In vivo worden de genoemde polycyclische aromaten door enzymssystemen geactiveerd, d.w.z. tot actieve genotoxische produkten omgezet. Dit type activering kan in vitro worden nagebootst, bijvoorbeeld door gebruik te maken van leverhomogenaten, hetgeen van belang is voor in vitro testsystemen, maar ook voor de bereiding van de actieve metabolieten en hun reactieprodukten met DNA die nodig zijn voor de bereiding van antisera. Op die gronden wordt ook aan de eigenschappen van dit soort systemen en de daarin verlopende omzettingen aandacht besteed.

In een onlangs begonnen onderzoek waarin diverse Europese laboratoria samenwerken, worden de effecten op zoogdiercellen van een aantal ethylerende agentia die verschillen in het

mechanisme van ethylering, onderzocht. Hierbij wordt een vergelijking gemaakt tussen de mate en aard van alkylering van DNA, en de daaruit voortvloeiende beschadigingen en de uiteindelijke biologische effecten.

Toegepast onderzoek naar genotoxiciteit

Slechts op beperkte schaal werden de aanwezige testsystemen toegepast voor het onderzoeken van stoffen op een eventuele DNA beschadigende werking. De aandacht werd in hoofdzaak gericht op het (verder) ontwikkelen van genotoxiciteitstesten. In dit kader werd o.a. meegewerkt – ook qua organisatie – aan een internationaal vergelijkend onderzoek van de 'Amestest' (een mutageniteitstest met bacteriën) dat tot doel had te komen tot een betrouwbaar, gestandaardiseerd test-protocol. Het onderzoek naar mogelijkheden om levercellen te gebruiken voor genotoxiciteitstesten van stoffen die pas schadelijk worden nadat ze in het lichaam tot actieve produkten zijn omgevormd, werd voortgezet. Daarnaast heeft het internationale overleg in het kader van de International Commission for the Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens (ICPEMC), waarvan het secretariaat in het MBL is gevestigd, veel aandacht gevestigd.

Recombinant DNA-onderzoek

De activiteiten op dit gebied hebben in 1980 een flinke uitbreiding ondergaan. Op grond van de verwachting dat recombinant DNA-onderzoek een belangrijke innoverende bijdrage zal leveren op het gebied van de biotechnologie, wordt thans de deskundigheid en capaciteit op een zodanig peil gebracht dat TNO in de naaste toekomst met dit soort onderzoek behoorlijke prestaties kan leveren. Dit onderzoek zal in belangrijke mate plaatsvinden in het MBL, waar de benodigde faciliteiten voor het met de juiste beveiliging uitvoeren van recombinant DNA werkzaamheden op C-II en C-III niveau zullen worden gerealiseerd.

Het onderzoek omvat in hoofdzaak drie projecten. In de eerste plaats wordt gewerkt aan de ontwikkeling van nieuwe 'vectoren' die te gebruiken zijn voor het kloneren van soortvreemd DNA in verschillende gastheer-organismen. Met deze vectoren kan een stuk daarin opgenomen DNA worden binnengebracht in de gastheercel, waarna het door die cel als eigen DNA wordt beschouwd en behandeld (vermeerderd, en eventueel tot expressie gebracht). Momenteel beperkt dit onderzoek zich nog tot vectoren voor de gastheerbacterie *E.coli* maar in de toekomst zullen ook voor andere organismen (waaronder gekweekte zoogdiercellen) vectoren worden ontwikkeld. Van groot belang is dat de gekloneerde nieuwe informatie in de gastheercel tot expressie kan worden gebracht. Daarom wordt bij de vectorontwikkeling tevens getracht diverse DNA-segmenten in te bouwen die deze expressie (vertaling in eiwit) kunnen verzorgen.

Een tweede project betreft het kloneren van genetische informatie van het mond- en klauwzeer virus. Gepoogd wordt het gedeelte te kloneren dat de informatie bevat voor een kapseleiwit van het virus, met het doel dit eiwit door *E.coli* bacteriën te doen produceren ten behoeve van de vaccinbereiding. Het is al bekend dat dit eiwit in staat is immuniteit op te wekken. Dit onderzoek geschiedt in samenwerking met het Centraal Diergeneeskundig Instituut te Lelystad.

In de derde plaats wordt getracht met behulp van recombinant DNA technieken meer inzicht te krijgen in de aard en werking van enzymen die betrokken zijn bij het herstel van beschadigd DNA in cellen van mens en dier en in micro-organismen. Dit geschiedt in

samenwerking met researchgroepen van de universiteiten van Leiden en Rotterdam. Het uiteindelijke doel is het kloneren van herstelgenen van de mens. Het onderzoek is gestart met pogingen het gen in de bacteriofaagenzym dat betrokken is bij het herstel van UV-schade, te kloneren in *E. coli*, het is de bedoeling dit gen vervolgens over te brengen naar gekweekte menselijke cellen die gestoord zijn in het herstel van UV-schade, om na te gaan of deze storing daardoor kan worden opgeheven.

Bescherming tegen ioniserende straling door chemische verbindingen

Sommige stoffen zijn in staat de schadelijke werking van straling op levende weefsels en op cellen te verminderen. Dit onderzoek is er op gericht zulke stoffen te ontdekken en hun werkingsmechanisme op te helderen. De te testen stoffen worden verkregen van verschillende andere laboratoria, waaronder het Prins Maurits Laboratorium TNO. Vooral de stof WR 39 (van Walter Reed Army Hospital, USA) is interessant; orale toediening bij de muis geeft een opvallend goede bescherming (dosis reductie factor ca. 1.5). Deze stof bleek in vitro gekweekte cellen niet tegen straling te beschermen. Ook het bloed van muizen, die de stof hadden gekregen, beschermde de cellen niet, zodat de bescherming vermoedelijk niet afkomstig is van een omzettingprodukt van WR 39. Het vermoeden is gerezen dat de stof werkt via een farmacologisch mechanisme; bijvoorbeeld het veroorzaken van een tijdelijk zuurstof tekort in de weefsels, hetgeen een bekende beschermende werking heeft.

Voor het begrijpen van hetgeen er bij bestraling gebeurt met het DNA en hoe daartegen beschermd moet worden, is het van groot belang de verschillende soorten schade die aan het DNA optreden, te kunnen onderscheiden. Zoals hierboven reeds werd gemeld zijn in de afgelopen periode nieuwe, zeer gevoelige methoden beschikbaar gekomen waarmee diverse soorten DNA-schade kunnen worden gedetecteerd en onderscheiden. Met behulp van deze methoden werd gevonden dat DNA-breuken, die voorheen slechts werden onderscheiden in enkelstreng- en dubbelstrengbreuken, nog verder kunnen worden onderscheiden, namelijk in enkelstreng- en dubbelstrengbreuken die snel en zulke die langzaam door de cel worden hersteld. Er ontstaan dus vier categorieën. Bovendien bleek dat de stralingsbeschermende stof cysteamine slechts tegen het optreden van 3 soorten breuken bescherming biedt en met name niet beschermt tegen de langzaam herstelbare enkelstrengbreuken.

Stralingshygiëne

De Kernenergiewet legt een aantal verplichtingen op aan het Ministerie van Defensie. Daartoe behoren onder meer het afgeven van autorisaties en het controleren van de naleving van de voorschriften, die aan de autorisaties worden verbonden. Ook moet het Defensievoorschrift Kernenergiewet periodiek worden aangepast aan de gewijzigde wettelijke voorschriften. Centraal staat bij dit alles de veiligheid van de radiologische werkers en van andere personen die eventueel bij de toepassing van stralingsbronnen zijn betrokken. Door de afwijkende omstandigheden zijn de civiele voorschriften veelal niet bruikbaar. De veiligheidsvoorschriften zijn meestal dan ook zeer specifiek gericht op de toepassingsplaats en werkomstandigheden. Standaardisatie van autorisaties is daarom slechts op zeer beperkte schaal mogelijk. Het MBL heeft een actieve rol gespeeld

bij het verlenen van autorisaties en het aanbrengen van wijzigingen daarvan.

In de radioactieve lichtgevende verf werd vroeger voornamelijk radium toegepast. Gedurende de laatste jaren wordt steeds meer tritiumhoudende verf aangetroffen, hoewel de uiterste pogingen zijn gedaan om de invoer hiervan tegen te gaan. Met name in militaire onderhoudswerkplaatsen geeft lichtgevende verf problemen die tot waakzaamheid nopen.

Er zijn slechts weinig concrete gegevens bekend over de dosis waaraan hoofd en handen van de werkers worden blootgesteld door bestraling met bèta-deeltjes, zoals uitgezonden bijvoorbeeld door radiumhoudende verf. In samenwerking met het RIV te Bilthoven werd daarom onderzoek verricht, met het doel een opstelling te maken waarmee bèta-dosimeters kunnen worden geijkt.

Invloed van schadelijke agentia op het immuunsysteem

De resultaten van het immunotoxicologisch onderzoek van de stoffen di-n-octyltin-dichloride (DOTC), benzeen en halothaan bij de rat zijn neergelegd in een aantal gecombineerde CIVO-MBL rapporten. Bij de voortzetting van het onderzoek zijn twee benaderingen gekozen. Enerzijds worden methoden gezocht om eventuele, accidentele toxische schade aan het immuunsysteem van de mens te kwantificeren. Anderzijds worden betere methoden gezocht om eventuele immunotoxische eigenschappen van verdachte stoffen in het proefdier naar juiste waarde te kunnen schatten.

Voor het vaststellen van schade aan het immuunapparaat bij de mens zal men meestal slechts kunnen beschikken over cellen uit het bloed. Om deze reden richt het onderzoek zich nu op het verband tussen de morfologische en functionele aspecten van deze cellen en de omvang van de schade die aan het immuunsysteem als geheel is toegebracht. Voor een onderzoek in deze richting is uiteraard in eerste instantie het proefdiermodel onontbeerlijk. Wanneer deze samenhang voldoende is opgehelderd zal men met behulp van de cellen uit het bloed een inzicht kunnen krijgen omtrent de toestand van het immuunapparaat als geheel zonder de noodzaak het organisme op te offeren zoals bij het routine toxicologische onderzoek met proefdieren noodzakelijk is. Voorkeur werd gegeven aan het gebruik van totaal bloed boven de gebruikelijke kweken van uit het bloed geïsoleerde lymfocyten. Deze voorkeur wordt bepaald door de eenvoudiger testprocedure en de overweging dat de cellen onder meer fysiologische omstandigheden worden gekweekt.

In opdracht van de Commissie inzake het Bloedtransfusiegebeuren in Nederland en in samenwerking met het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO (CIVO) werd een onderzoek verricht naar de mogelijke toxiciteit van extracten vervaardigd uit twee fabrikaten PVC bloedzakken. Op het MBL werd de werking van deze extracten bepaald op de incorporatie van thymidine door phytohemagglutinine en concanavoline A gestimuleerde miltcellen van de muis: Er werd geen invloed van de extracten op de incorporatie waargenomen.

In de verwachting dat een geschikt (respiratoir) infectiemodel wellicht kan dienen als 'overall test' om kwantitatief relevante, toxische schade aan het immuunsysteem op het spoor te komen, zijn infectieproeven met *Klebsiella pneumoniae* bij de rat gedaan. Deze keus was mede ingegeven door de waarneming, dat luchtweg- en urineweginfecties door *Kl. pneumoniae*, in de kliniek vooral voorkomen bij patiënten die met immunosuppressieve

stoffen worden behandeld. De indruk is verkregen dat aerogene infectie van de rat met *Kl. pneumoniae* inderdaad een bruikbare test oplevert om globale immunotoxische werking van verdachte stoffen op te sporen. De gevoeligheid van de methode zal nader worden onderzocht. Verder zal worden gezocht naar fijnere meetparameters voor de weerstand van de dieren, dan het nogal grove criterium van overleving van de infectie. Los van deze experimenten met *Klebsiella* werd een oriënterend onderzoek begonnen naar de mogelijkheid om het ontstaan van allergische longreacties tegen chemische stoffen in een proefdiermodel te bestuderen. Tot nu toe werden geen aanwijzingen gevonden dat instillatie van chloramine-T de longen van de muis voor allergische reacties sensibiliseert. Deze proeven worden met andere proefdieren en ook met andere modelstoffen, voortgezet. Op het gebied van detectie en identificatie van pathogene micro-organismen is met financiële steun van de Fraunhofer Gesellschaft een project gestart, dat zich speciaal richt op snelle identificatie m.b.v. immunologische methoden. De subsidie is verleend om een methode voor snelle identificatie te ontwikkelen, gebaseerd op het principe van de overgevoeligheid van het onmiddellijke type. Deze reactie berust op de snelle degranulatie van met IgE-antilichamen 'beladen' mestcellen, wanneer deze IgE-antilichamen-moleculen met hun specifieke antigeen in contact komen.

Bedrijfstoxicologie

De taak van het MBL op dit gebied omvat zowel bedrijfstoxicologische activiteiten op verzoek van bedrijven en bedrijfsgeneeskundige diensten als het uitvoeren van projecten geïnitieerd door de overheid, met het doel kennis te verkrijgen omtrent de gezondheidstoestand of het gezondheidsrisico van de werknemer in de industrie. Een belangrijke plaats in het werkprogramma wordt ingenomen door de 'health survey' in de loodverwerkende industrie. Veel bepalingen zijn verricht in bloed van werkers in schiet-instructie localiteiten en in accufabrieken, maar ook in een aantal anderssoortige bedrijven. Herhaaldelijk worden gevallen aangetroffen van overschrijding van de huidige normen voor lood in bloed ($3 \mu\text{mol/l}$) en zeker wanneer deze norm nog verder zal worden verlaagd, zoals is te voorzien, zullen vele werknemers moeten worden gekwalificeerd als blootgesteld aan te hoge loodbelasting. In een aantal gevallen werden de bij dit onderzoek betrokken bedrijven tevens bezocht door een meetploeg van het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO (IMG) voor het verrichten van metingen van concentraties loodstof in de werklucht.

Voor een tweede health survey, namelijk in de verfproducerende bedrijven is zeer veel voorbereidend werk verricht, zowel wat betreft overleg met de Vereniging van Verf- en Drukinktfabrikanten om deze survey op gang te brengen, als wat betreft de details van de opzet van de survey. Een verffabriek heeft zich beschikbaar gesteld voor een eerste onderzoek dat zal plaatsvinden in de eerste helft van 1981. Het onderzoek zal worden verricht door het MBL in nauwe samenwerking met het IMG, het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO (NIPG) en het CIVO. Deze instituten zijn in 1980 intensief betrokken geweest bij de voorbereidingen. Bij elke onderzochte werknemer zal een anamnese worden opgenomen en een uitgebreid lichamelijk onderzoek worden verricht, gekoppeld aan een aantal verrichtingen en klinisch chemische bepalingen ter beoordeling van diverse orgaanfuncties. Daarnaast zal het IMG metingen

uitvoeren van de concentraties van stoffen waaraan de werknemers in de verschillende werkruimten zijn blootgesteld. Zoals het zich nu laat aanzien, zal het onderzoek ongeveer 150 blootgestelden en 120 niet-blootgestelden omvatten. Een onderzoek werd verricht naar het ziekteverzuim van werknemers in de schilders- en bouwbedrijven. In het desbetreffende rapport kon worden gemeld dat het verzuim in de risicogroep schildersbedrijven, in de jaren 1975 t/m 1978 slechts weinig afwijkt van dat in de bouwbedrijven bij de Hoofdgroep Bouw. De verzuimpercentages bleken gemiddeld over de vier jaar gelijk, namelijk 10% van het aantal verzekerde manjaren. Activiteiten van geringere omvang op verzoek van de overheid omvatten onder meer een onderzoek naar de gezondheidstoestand van werknemers bij een waterzuiveringsbedrijf, een advies inzake de behandeling van acute vergiftiging met blauwzuurgas en een studie naar de mogelijkheden van een zinvolle aanpak van onderzoek naar objectieve monitoring van stress bij werknemers. Daarnaast werd, op verzoek van bedrijfsgeneeskundige diensten, onderzoek gedaan naar de blootstelling van werknemers aan stoffen als cadmium, mangaan, fenol, benzeen, toluëen, styreen en pentachloorfenol.

De mogelijkheden tot – en de ervaring met het verrichten van die bepalingen in bloed en urine, die elders (nog) niet bevredigend kunnen worden verricht, nam gestaag toe. Voor een aantal gevallen bracht dit mede dat aan de medewerkers van het MBL werd gevraagd als proefpersonen op te treden, zodat voorlopige referentiewaarden konden worden verkregen of de haalbaarheid van een bepalingmethode op de werkplek kon worden geëvalueerd.

Een speciale plaats bij dit werk wordt ingenomen door methodeontwikkeling gericht op technieken voor de kwantitatieve evaluatie van eventueel afwijkend functioneren van het zenuwstelsel. In de eerste plaats werd gewerkt aan een goede methode voor het getalsmatig vastleggen van de drempelwaarde voor de gevoeligheid voor vibraties, geapliceerd op diverse plaatsen van het lichaam, zoals dit in de klinische neurologie als regel met een stemvork gebeurt. In de eerste helft van 1981 zal hiervoor een, door het MBL ontwikkeld geavanceerd meetapparaat gereedkomen waarmee buiten het laboratorium zulke drempelwaarde metingen behoorlijk kunnen worden uitgevoerd. Voorts is een apparaat in aanbouw voor het opnemen en evalueren van de bewegingen van het zwaartepunt van een rechtopstaand mens. Op grond van gegevens in de literatuur wordt verwacht dat zowel de meting van de drempelwaarde voor vibraties als die van de bewegingen van het zwaartepunt, in belangrijke mate zullen helpen bij het vroegtijdig vaststellen van allereerste, geringe schade aan het zenuwstelsel t.g.v. expositie aan neurotoxische stoffen in het arbeidsmilieu.

Medewerkers van het Medisch Biologisch Laboratorium TNO gaan naar loodverwerkende bedrijven om bloedmonsters te verzamelen voor de beoordeling van de loodbelasting van de werknemers



Radiobiologisch Instituut TNO

Het programma van het Radiobiologisch Instituut TNO (RBI) is gericht op kennisvermeerdering van de gevolgen van blootstelling aan ioniserende straling en op het in de klinische praktijk brengen van nieuwe bevindingen op het gebied van de radiobiologie. Het belangrijkste risico van blootstelling aan kleine doses straling (risico's voor een groot deel van de bevolking) is dat zij het ontstaan van extra gevallen van kanker tot gevolg hebben.

Dit risico kan niet worden ingeschat door gebruik te maken van gemeten waarden uit het epidemiologisch of experimenteel onderzoek omdat er reeds zo'n groot aantal tumoren spontaan of door andere oorzaken voorkomt. Derhalve moet gebruik worden gemaakt van extrapolatie vanaf de wél te meten effecten van hogere doses straling naar de zeer lage doses waar het om gaat. De manier waarop die extrapolatie kan geschieden wordt bepaald door onze kennis van de manier waarop kankers onder invloed van straling worden veroorzaakt. Dit gegeven toont aan hoe uiterst praktische maatregelen (wetten, voorschriften en politieke beslissingen) volledig afhankelijk zijn van de resultaten van fundamenteel onderzoek.

In het onderstaande wordt verslag uitgebracht van bevindingen die erop wijzen dat het erfelijk materiaal van cellen informatie bevat die nodig is om een normale cel te doen veranderen in een kanker cel. Onder normale omstandigheden komt deze informatie niet tot uiting. De technische mogelijkheden lijken nu ontdekt te zijn om te ontrafelen hoe de beschadigingen, die door straling worden teweeggebracht, ertoe leiden dat zulke informatie-eenheden wel de gelegenheid krijgen om het gedrag van cellen in een ongewenste richting te sturen.

Behalve ioniserende straling zijn er tal van andere invloeden bekend die kanker kunnen veroorzaken. Daaronder valt een vrij groot aantal chemische stoffen die in bedrijven of in het milieu in ongewenste hoeveelheden vrijkomen. Ook voor die stoffen geldt, dat het steeds urgenter wordt om vast te stellen welke hoeveelheden nog toelaatbaar kunnen worden geacht. Ook hierbij gaat het om zulke kleine hoeveelheden dat directe meting van de gevolgen uitgesloten moet worden geacht. Verwacht kan worden dat de benadering van dat probleem langs dezelfde lijnen zal verlopen als voor de vaststelling van risico's van kleine doses straling.

In voorgaande jaren werd gerapporteerd over de preklinische research ten behoeve van de introductie van neutronenbestraling en van hyperthermie voor de behandeling van kanker, alsmede over de beenmergtransplantatie. Op al die gebieden is het onderzoek voortgezet en zijn vorderingen gemaakt. Daarnaast is de laatste jaren ook veel werk verricht op het gebied van de chemotherapie omdat kankerpatiënten in toenemende mate en met toenemend succes worden behandeld met een combinatie van radiotherapie en chemotherapie. Over de effecten van die combinatie bestaat onvoldoende informatie zowel over de werking op de kanker cellen als over de ongewenste bijwerkingen op de gezonde weefsels van patiënten. In dit verslag worden twee aspecten van dit werk besproken.

Het eerste heeft te maken met de beschikbaarheid van een groot aantal chemotherapeutica, waarvan maar een wisselend deel voor een individuele patiënt nut heeft. Wel zijn ze alle schadelijk voor normale weefsels. Daarom wordt geprobeerd om testen te ontwikkelen die in dit opzicht een voorspellende waarde hebben. Als zulke testen er eenmaal zijn, zal ook de combinatie van straling

en chemotherapie kunnen worden onderzocht.

Een deel van het onderzoek is ook gericht op de bepaling van de dosis van chemotherapeutica waaraan de tumor en de normale weefsels worden blootgesteld, als een bepaalde hoeveelheid van het middel aan een patiënt wordt toegediend. In tegenstelling tot de stralingsdosimetrie die een hoge graad van betrouwbaarheid heeft bereikt, zijn er op het gebied van de chemotherapie nog slechts weinig mogelijkheden. Directe bepalingen bij de patiënt zullen slechts in beperkte mate uitkomst bieden. Daarom wordt geprobeerd om met behulp van toepassing van de algemene systeemtheorie mathematische modellen te ontwikkelen die betrouwbare extrapolatie van dierexperimentele gegevens naar de individuele patiënt mogelijk moeten maken.

In vrijwel alle onderdelen van het programma wordt samengewerkt met instellingen in binnen- en buitenland. Het samenwerkingsprogramma over groei en differentiatie van beenmergstamcellen met de afdelingen Celbiologie en Radiobiologie van de Erasmus Universiteit in Rotterdam dat wordt ondersteund door een omvangrijke zwaartepunts subsidie van de Stichting voor Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO, werd in 1980 met een tweede periode van 5 jaar verlengd. In het kankeronderzoek en zijn toepassingen zijn intensieve samenwerkingsverbanden met het Integraal Kankercentrum Rotterdam, de European Organization for Research on Treatment of Cancer (EORTC) en de diverse werkgemeenschappen van het Koningin Wilhelmina Fonds. De laatstgenoemde organisatie verstrekte ook in 1980 aanzienlijke financiële bijdragen aan het onderzoek van het Instituut. Daarnaast werd subsidie verkregen van Euratom, FUNGO, de Nierstichting Nederland, het Praeventiefonds en diverse andere instellingen.

Relatie tussen verschillende effecten van straling: celdood, chromosoomaberraties en celtransformatie

Een belangrijk effect van blootstelling van de mens aan ioniserende straling is het ontstaan van kwaadaardige gezwellen. Gegevens over de kans op het ontstaan van verschillende soorten kanker na bestraling zijn verkregen door onderzoek van een aantal verschillende groepen personen. Het richtte zich onder andere op de overlevenden van de atoombomexplosies in 1945 in Japan, patiënten die voor bepaalde ziekten met straling werden behandeld of een zeer groot aantal malen met röntgenstraling werden onderzocht en groepen personen, die in fabrieken met radioactieve stoffen werkten of in mijnen aan radioactiviteit in de lucht werden blootgesteld. De gegevens hadden steeds betrekking op relatief hoge doses straling (50 rem of meer). De schatting van risico's van kleine stralingsdoses (5 rem of minder) waaraan personen kunnen worden blootgesteld als gevolg van natuurlijke bronnen of ten gevolge van arbeidsomstandigheden (die kunnen voldoen aan wettelijke normen), moet door extrapolatie van deze gegevens worden verkregen. Zo'n schatting moet berusten op inzicht in fundamentele radiobiologische mechanismen, die bij het ontstaan van kanker door straling een rol spelen.

Onderzoek van veranderingen, die optreden in gekweekte cellen van menselijke of dierlijke oorsprong, speelt bij het verkrijgen van inzicht in mechanismen van het ontstaan van kanker een belangrijke rol. Het is mogelijk om aan te tonen dat in bestraalde cellen veranderingen optreden die leiden tot dezelfde soort eigenschappen als worden aangetroffen in kwaadaardige cellen en gezwellen. Deze verandering wordt met de term transformatie

Boven: Een weefselweekkolonie van tumorcellen onder de microscoop - kwaliteitsverbetering in de anti-tumorchemotherapie

Onder: Grafische weergave van de remming van de inbouw van radioactief uridine in tumorcellen na blootstelling aan het cytostaticum cisplatin. Met toenemende concentratie van het geneesmiddel neemt de radioactiviteit af

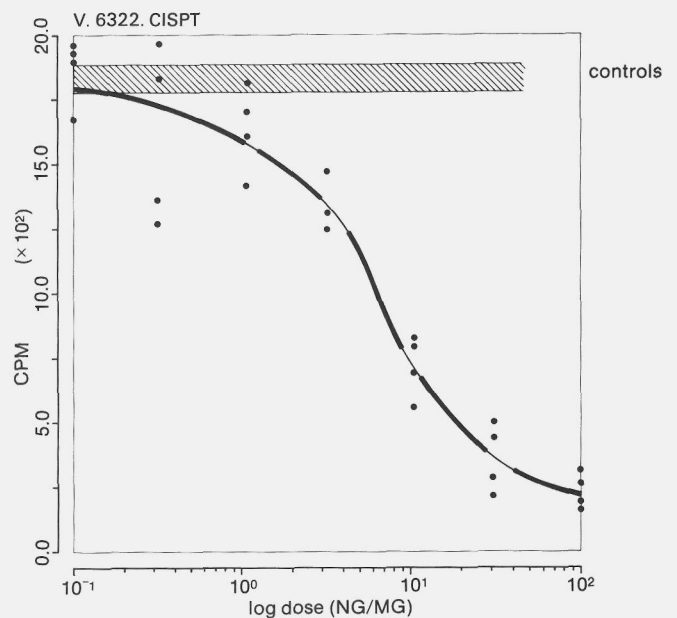
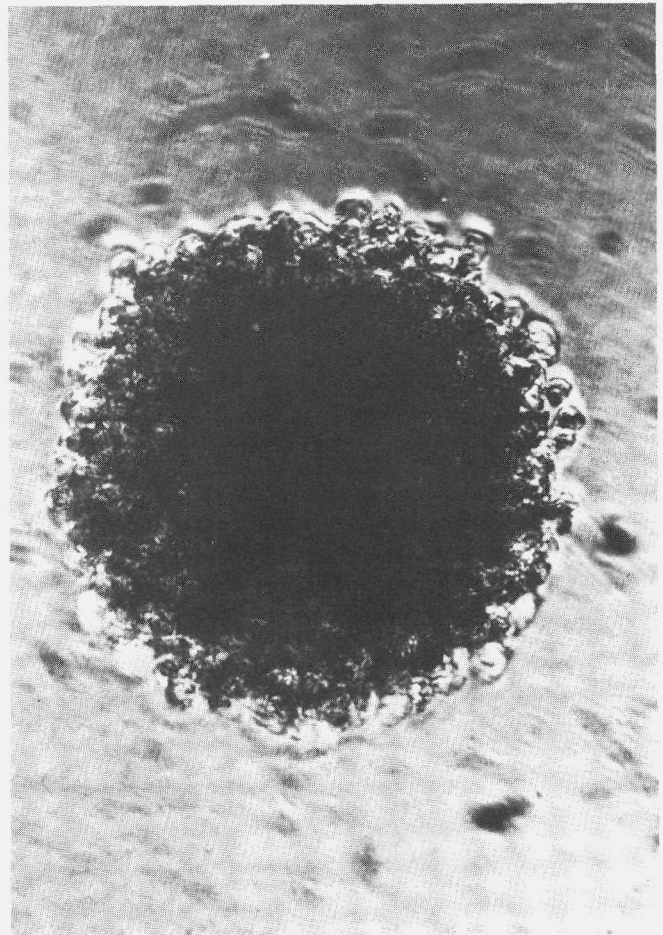
aangeduid. Getransformeerde cellen blijken zich minder te laten remmen in hun deling door andere cellen in de omgeving, ze groeien over elkaar heen en vormen wilde groeipatronen. Wanneer deze getransformeerde cellen in proefdieren worden overgeënt, dan kunnen ze aanleiding geven tot de groei van tumoren. Het is van belang dat dit experimentele systeem bruikbaar is om de relatie van de kans op transformatie en de doses straling te onderzoeken (waarbij ook effecten van kleine doses) kunnen worden onderzocht.

Naast het onderzoek van celtransformatie is het mogelijk na bestraling in cellen, veranderingen in de chromosomen te bestuderen. De chromosomen bevatten het DNA waarin de erfelijke informatie van de cel in gecodeerde vorm aanwezig is. De chromosoomaberraties kunnen niet direct na bestraling worden aangetoond maar pas nadat de bestraalde cel een deling probeert uit te voeren (de mitose). Vele chromosoomaberraties hebben als resultaat dat de cel niet meer kan delen, maar andere aberraties kunnen in dit opzicht minder ernstige gevolgen hebben. Ze zouden de informatie in cellen toch zodanig kunnen veranderen dat een aantal eigenschappen verloren gaat. Een directe relatie tussen bepaalde typen aberraties en celtransformatie is niet aangetoond maar dosis-effectrelaties vertonen wel enkele overeenkomstige kenmerken. Zo is bijvoorbeeld neutronenstraling voor beide soorten effecten effectiever dan röntgenstraling. Een derde type effect dat bij gekweekte cellen kan worden bestudeerd is celdood. Na bestraling zullen cellen soms nog enkele malen kunnen delen, maar bij een deel van een populatie zal het vermogen tot productie van een ongelimiteerd aantal nakomelingen verloren gaan. De oorzaak van dit effect hangt voor een deel samen met het optreden van chromosoomaberraties, maar voor een ander deel kan nog geen duidelijk mechanisme worden aangegeven. Toch blijken dosis-effectrelaties voor celdood een aantal overeenkomsten te vertonen met die voor chromosoomaberraties. Neutronen bijvoorbeeld zijn ook hierbij effectiever dan röntgenstraling. Dosis-effectrelaties voor celdood zijn ook in verband met de inductie van tumoren van belang, omdat een cel die het vermogen tot ongelimiteerde deling heeft verloren, geen kanker kan geven. Voor de groei van tumoren is namelijk dit vermogen tot vorming van een ongelimiteerd aantal nakomelingen van essentieel belang. Een cel die getransformeerd is door straling maar tevens dit vermogen heeft verloren kan dus geen tumor vormen.

Uit het bovenstaande blijkt dat experimenteel onderzoek van de relaties tussen de drie genoemde effecten op cellulair niveau inzicht in radiobiologische mechanismen kan leveren, met behulp waarvan de epidemiologische gegevens over het ontstaan van kanker bij de mens na bestraling met relatief hoge doses, kunnen worden gebruikt om door extrapolatie de risico's van kleine doses straling af te leiden. Bestudering van de relaties tussen de genoemde soorten cellulaire veranderingen na bestraling vormt een belangrijk aspect van onderzoek in het Radiobiologisch Instituut.

Kwaliteitsverbetering in de antitumor-chemotherapie

In tegenstelling tot de farmacotherapie van infecties, die als regel is gebaseerd op de tevoren bepaalde gevoeligheid van het veroorzakende micro-organisme, wordt bij de antitumorchemotherapie de keuze van het te gebruiken cytostaticum niet aan de gevoeligheid van de individuele tumor aangepast. De laatste jaren is echter de aandacht gevestigd op de mogelijkheid



een snelle celgevoeligheidsbepaling uit te voeren om daardoor de behandeling selectiever te maken.

De meest bekende technieken zijn de agarkolonietechniek van Salmon en de celstofwisselingstechniek van Volm. Met de eerste methode wordt nagestreefd, tumorcellen van de patiënt op agarplaten in weefselweek kolonies te laten vormen. Een korte blootstelling van de cellen aan een cytostaticum vóór enting in de weefselweek kan dan wel of niet leiden tot vermindering van het aantal kolonies, afhankelijk van de gevoeligheid van de cel voor dat cytostaticum. De uitslag van de test is na twee weken bekend. Het duurt namelijk twee weken voordat de kolonies groot genoeg zijn om ze te tellen. De tweede methode (volgens Volm) maakt gebruik van het feit dat een soortgelijke blootstelling aan een cytostaticum reeds zeer snel kan leiden tot verminderde opbouw in de tumorcel van eiwitten en nucleïnezuren. Deze opbouw wordt gemeten door na te gaan wat de inbouw is van radioactieve voorlopers (aminozuren of nucleotiden) in de cel. De uitslag van deze meting is binnen 24 uur bekend.

Het theoretisch voordeel van de bovengenoemde methoden is groot: het maakt het mogelijk ineffektieve geneesmiddelen uit het behandelingschema weg te laten. Daardoor wordt tevens bereikt dat de schadelijke neveneffecten bij een behandeling zo beperkt mogelijk blijven. Hierdoor wordt de behandeling niet alleen beter verdragen, maar zal ook de genezingskans toenemen. Het belang is duidelijk als men weet dat voor een patiënt met kanker vele cytostatica beschikbaar zijn, doch dat slechts een beperkt aantal hiervan werkelijk effectief is.

Het toetsen van de voorspellende waarde van dergelijke gevoeligheidstesten is echter moeilijk. Vele patiënten worden behandeld met een combinatie van verschillende middelen en het slagen of falen van de behandeling kan dan niet meer goed worden vergeleken met de testuitslag uit het laboratorium. Daarom wordt op het Radiobiologisch Instituut TNO thans, met steun van het Koningin Wilhelmina Fonds, een modelstudie verricht met tumoren, die zijn geënt in muizen. Na behandeling van de tumordragende muis is eenvoudig na te gaan voor welke cytostatica de tumoren gevoelig zijn. Deze tumoren worden tevens onderzocht in de agarkolonietechniek van Salmon en de celstofwisselingstechniek van Volm. Door de resultaten van beide technieken te vergelijken met de resultaten bereikt in de muis, kunnen beide testen op hun betrouwbaarheid worden getoetst en zonodig verbeterd. Ter afronding kan dan nog een ijking geschieden op menselijke tumoren die groeien in thymusloze muizen, een muizestam die niet in staat is vreemde weefsels af te stoten. Op deze wijze kan een bijdrage worden geleverd aan de verbetering van de kwaliteit van de cytostatische behandeling van tumoren in de kliniek.

Leukemie-onderzoek: een mathematisch model voor farmacokinetische processen

Onvoldoende kennis van de wijze waarop een cytostaticum zich door het lichaam verspreidt, vormt een beperkende factor bij het klinisch toepassen van cytostatica ter bestrijding van leukemie. Aan twee, tegengestelde eisen moet worden tegemoet gekomen. Enerzijds moet om de therapeutische werking te waarborgen ter plaatse van het kankerweefsel gedurende zekere tijd een bepaalde minimumconcentratie aanwezig zijn. Anderzijds mag om toxische bijwerkingen te voorkomen, de concentratie in gezonde weefsels niet te hoog oplopen. Voor een verantwoord gebruik (aangepaste dosis, frequentie, plaats en wijze van toedienen) is het van belang

zo nauwkeurig mogelijk te voorspellen hoe het concentratieverloop in de weefsels zich zal ontwikkelen.

In de afgelopen jaren is op het RBI onderzoek verricht naar de distributie van het cytostaticum adriamycine (Adr.) in de rat als voorbeeld (prototype) van een veel gebruikt middel tegen leukemie. Een serie proeven is gedaan met Brown Norway (BN) ratten. In deze soort is namelijk op eenvoudige wijze een vorm van acute myeloïde leukemie (AML) te bestuderen, die overeenkomt met humane AML. Een enkele dosis Adr. werd intraveneus gegeven aan zowel gezonde (BN) als aan zieke ratten (BNML), waarna op verscheidene tijdstippen de Adr.-concentratie in verschillende organen werd gemeten.

Voor het identificeren van de farmacokinetische processen die de distributie regelen, werd gebruik gemaakt van methodieken uit de in de technische wetenschappen ontwikkelde algemene systeemtheorie. Hierbij zijn drie fasen te onderscheiden.

Fase I omvat het postuleren van een mathematisch model. De anatomie en fysiologie van het lichaam bepalen de modelstructuur. Die weefsels, die zich uniek gedragen ten opzichte van opname, opslag, metabolisme en excretie van het onderzochte cytostaticum, kunnen worden gecombineerd tot één compartiment. Zo telt het rattemodel 10 compartimenten, te weten lever, nieren, milt, hart, longen, beenmerg en overig weefsel, alle in contact met het bloedplasma en met uitscheidingsmogelijkheden uit het systeem via urine en gal. Het lichaam wordt dus gemodelleerd als een dynamisch systeem van gekoppelde compartimenten. Dit wordt gestuurd door een ingangssignaal, de toegediende Adr.-dosis, waardoor de toestand van het systeem, de Adr.-concentraties in de compartimenten, verandert. Het verloop in de tijd van de toestand vormt het uitgangssignaal, waarvoor de interacties tussen de compartimenten, met betrekking tot Adr.-uitwisseling, bepalend zijn. Elke hypothese over de aard van deze interacties (farmacokinetische processen) moet nu worden uitgedrukt in wiskundige termen. In het rattemodel, waarin geen metabolisme plaatsvindt, is de eenvoudigste hypothese, dat de Adr.-afgifte door elk compartiment evenredig is met de hoeveelheid Adr. die zich erin bevindt. Rekening houdend met behoud van massa resulteert dit in een voorstelling van het systeem door middel van een stelsel simultane gewone eerste orde differentiaalvergelijkingen, waarin de evenredigheidsconstanten als onbekende parameters voorkomen.

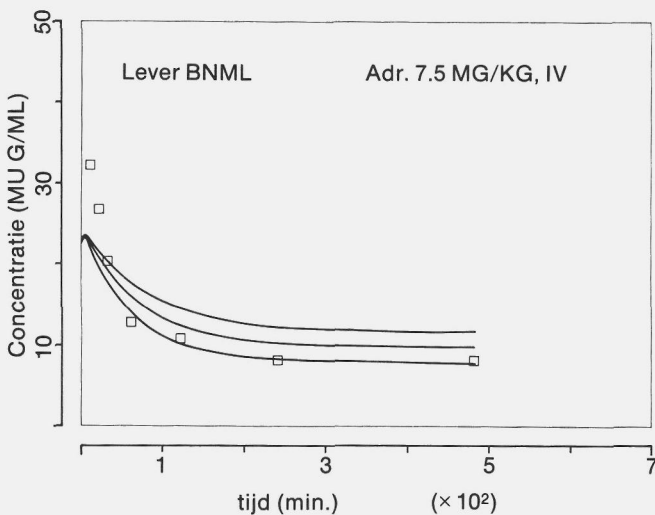
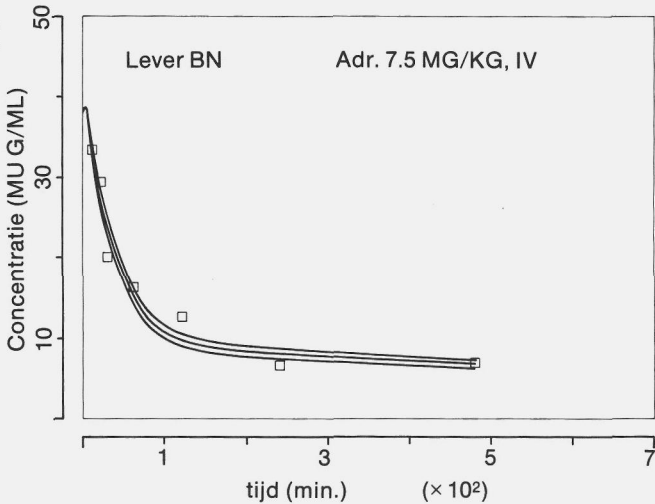
Fase II bestaat uit het oplossen van de vergelijkingen en het schatten van de optimale parameterwaarden, zodanig, dat het ermee berekende uitgangssignaal zo goed mogelijk in overeenstemming wordt gebracht met die uit de verkregen resultaten van metingen bij de levende ratten. Hiervoor zijn rekenprocessen ontwikkeld die met een digitale computer kunnen worden uitgevoerd.

Ter illustratie wordt van het rattemodel, onder genoemde hypothese, de uitkomst voor het levercompartiment gegeven, zowel voor de gezonde (BN) als de zieke (BNML) rat. In het eerste geval blijkt het gepostuleerde model te voldoen. De meetpunten liggen dichtbij en willekeurig rondom de voorspelde kromme. In het tweede geval echter is een systematische afwijking tussen voorspelde kromme en meetpunten te zien (zie tekening). Hier voldoet het model niet zonder meer.

Hiermee is Fase III ingegaan, de toetsing van het gepostuleerde model. Aanvaarding ervan houdt in, dat het wordt geaccepteerd als juiste weergave van de werkelijkheid. Het distributieproces wordt volledig beschreven door de gebruikte wiskundige formules, als

Het voorspelde verloop met de tijd van de adriamycineconcentratie in de lever met geschatte nauwkeurigheid (± 1 standaardafwijking) en meetpunten

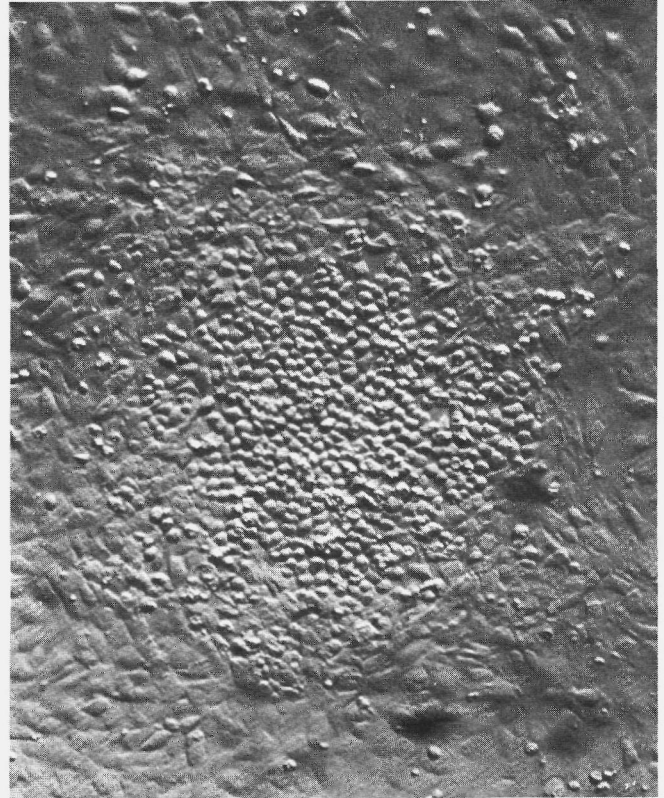
Focus van weefselkweekcellen getransformeerd door DNA-fragmenten, geïsoleerd uit organen van normale muizen



daarin de gevonden optimale parameterwaarden zijn ingevuld. Het verwerpen van het model houdt in, dat het de werkelijkheid niet goed genoeg weergeeft. De procesbestrijding moet dan worden aangevuld, of totaal gewijzigd, waarmee Fase I weer aanvangt. Is het model aanvaard, dan kan als extra fase worden genoemd de extrapolatie van dier naar mens. Deze aanpak kan leiden tot optimale chemotherapie in de kliniek, afgestemd op de behoeften van de individuele patiënt, zonder dat daarbij metingen aan vaak moeilijk toegankelijke organen worden verricht.

Kankergenen bij normale muizen

DNA van tumorvirussen is onder bepaalde omstandigheden in staat om weefselkweekcellen in vitro te veranderen tot tumorcellen, waarbij soms ook het virus zelf tot expressie komt. De techniek, de transfectietechniek, maakt het mogelijk om de genen, die bij kwaadaardige transformatie van cellen betrokken zijn, beter te onderzoeken. Hiertoe worden weefselkweekcellen in contact gebracht met geïsoleerd DNA in een complex met calciumfosfaat. De weefselkweekcellen nemen DNA in deze vorm redelijk op en na enkele celdelingen zijn een aantal exogene DNA-fragmenten stabiel in het genoom van de gastheercel opgenomen. In geschikte cellen kan het exogene DNA-fragment ook tot expressie worden



gebracht. In de afgelopen jaren is met deze techniek een beter inzicht ontstaan in de kanker (onc)genen van enkele RNA-tumorvirussen, zoals het Abelson leukemievirus. Merkwaardig genoeg bleek bij herhaling in controle-experimenten, die waren uitgevoerd met DNA geïsoleerd uit organen van kiemvrije normale muizen, ook transformatie, zij het met een zeer lage efficiëntie, op te treden. Verder onderzoek leerde dat het specifiek was voor muize-DNA en dat er geen RNA-tumorvirus bij betrokken was.

De efficiëntie van de transformatie met DNA-fragmenten van weefsels van normale muizen kon zeer sterk worden vergroot door de weefselkweekcellen eerst te besmetten met een niet-transformerend RNA-tumorvirus. Daarmee kwam eveneens vast te staan dat de transformatie door een enkel gen wordt veroorzaakt. Verder zijn er nu enkele restrictie-enzymen gevonden die het DNA in kleine brokstukken splitsen zonder dat de transformerende activiteit van het normale muize-DNA verloren gaat. Met deze methode kan dit kankergen bij de muis verder worden gekarakteriseerd. Daarbij zal vooral de moleculaire kloneringstechniek een grote rol spelen.

Verder onderzoek naar het voorkomen van kankergenen in normale cellen is van grote betekenis voor het inzicht in het ontstaan van kanker door ioniserende straling. De gevonden resultaten leiden tot de hypothese dat maligne transformatie het gevolg zou kunnen zijn van gen-translokaties, hetgeen in overeenstemming is met de gene-transfer-misrepair hypothese voor stralingscarcinogenese zoals die al eerder door onderzoekers van het RBI is voorgesteld. Het lijkt daardoor mogelijk te worden om op basis van het gene-transfer-misrepair model uitspraken te doen over de tumorfrequentie bij zeer lage stralingsdoses.

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

In het verslagjaar is de nadruk van het onderzoek komen te liggen op gebieden van duidelijk klinisch gerontologisch belang. De immunologiegroep heeft haar onderzoekprogramma toegespitst op twee gebieden. In de eerste plaats op de bestudering en eventuele experimentele beïnvloeding van auto-immuniteit en daarmee samenhangende ziekten. Onder auto-immuniteit wordt verstaan: een (abnormale) reactie van het immunologisch afweersysteem gericht tegen lichaamseigen stoffen. Als gevolg hiervan kunnen in sommige gevallen zogenaamde auto-immuunziekten ontstaan. Een tweede terrein van onderzoek is het bij oudere patiënten veelvuldig voorkomen van 'homogene immunoglobulinen' of paraproteïnes. Normaal bestaan de immunoglobuline fracties in het serum uit een heel (heterogeen) spectrum van verschillende immunoglobulinen. Het vóórkomen van paraproteïnes in het serum (paraproteïnaemie) kan een uiting zijn van een ernstige ziekte, maar kan ook een onschuldige afwijking zijn die geen behandeling behoeft. Voor nader onderzoek naar ontstaanswijze en beïnvloedbaarheid van genoemde immunologische afwijkingen zijn in het IVEG diermodellen ontwikkeld. Bovendien is er in de voorafgaande jaren een aanzienlijke hoeveelheid basale kennis opgebouwd van veranderingen optredend bij veroudering van het immunologisch apparaat.

Op vergelijkbare wijze is de 'levergroep' van het IVEG begonnen de bij de rat ontwikkelde modellen voor verouderingsprocessen op orgaanniveau en cellulair niveau toe te passen bij de oplossing van enkele klinisch-gerontologische problemen. In de eerste plaats onderzoekt men de rol van de lever bij de variabele reactie van oudere individuen op toegediende geneesmiddelen, met name op die welke worden gebruikt bij algehele narcose. In de tweede plaats wordt onderzocht in hoeverre de in de kliniek gebruikelijke diagnostische technieken voor meting van de functie van het reticulo-endotheliale systeem inderdaad een indruk geven van de functionele integriteit van dit systeem of dat ook andere cellen hierbij een rol spelen.

Auto-immuniteit en paraproteïnaemie

Het immunologisch apparaat gaat met het vorderen van de leeftijd beduidend minder goed functioneren. In het verleden is veel basaal werk gedaan naar de oorzaken van dit verschijnsel. Aangevoerd kon bijvoorbeeld worden dat de humorale arm van het immuunsysteem (het B-cel systeem) minder snel verouderd dan de cellulair arm (T-cel systeem). Veel aandacht is besteed aan de orgaanlocalisatie van de cellen die verantwoordelijk zijn voor immunoglobulinesynthese. Het bleek dat het totale aantal van deze cellen in niet-opzettelijk gestimuleerde dieren ongeveer constant blijft na het bereiken van de volwassenheid maar dat de localisatie van het merendeel van deze cellen verschuift van de milt naar het beenmerg. Veel van dit werk werd gedaan in nauwe samenwerking met de afdeling Celbiologie (prof. Benner) van de Erasmus Universiteit.

Hoewel de basale immunologische gegevens steeds het fundament zullen vormen van de vooruitgang binnen de immunogerontologie is de laatste jaren de hoofdaandacht verschoven in de richting van ouderdomsafhankelijke immunologische afwijkingen met klinische relevantie, zoals idiopathische paraproteïnaemie en auto-immuniteit. Idiopathische paraproteïnaemie is het fenomeen dat een B-cel kloon (nakomelingen van één enkele B-cel) zich onttrekt aan de

normale regulerende invloeden van het T-cel systeem en overmatig gaat prolifereren. Dit uit zich in een verhoogde concentratie in het serum van het produkt van die B-cel kloon, het zogenaamde paraproteïne. Idiopathische paraproteïnen komen bij 20% van de mensen boven de 70 jaar voor. Voor de kliniek is het van groot belang om een verschil te kunnen maken tussen paraproteïnes die het gevolg zijn van een kwaadaardig proces en die welke samenhangen met een goedaardige celtoename, zogenaamde idiopathische paraproteïnes. De eerste dienen te worden behandeld, de tweede vragen geen behandeling. Het in het IVEG ontwikkelde diermodel (spontane idiopathische paraproteïnaemie in C57BL muizen) heeft reeds vele interessante aanknopingspunten opgeleverd over de etiologie van deze immunologische afwijking en de differentiaaldiagnose van kwaadaardige en idiopathische paraproteïnaemieën. Zo blijkt bijvoorbeeld dat het voorkomen van paraproteïnaemie kan worden beïnvloed door ingrepen in het T-cel systeem. Door op jonge leeftijd de thymus weg te nemen of door gebruik te maken van erfelijk thymusloze muizen kan men het percentage aanmerkelijk doen stijgen.

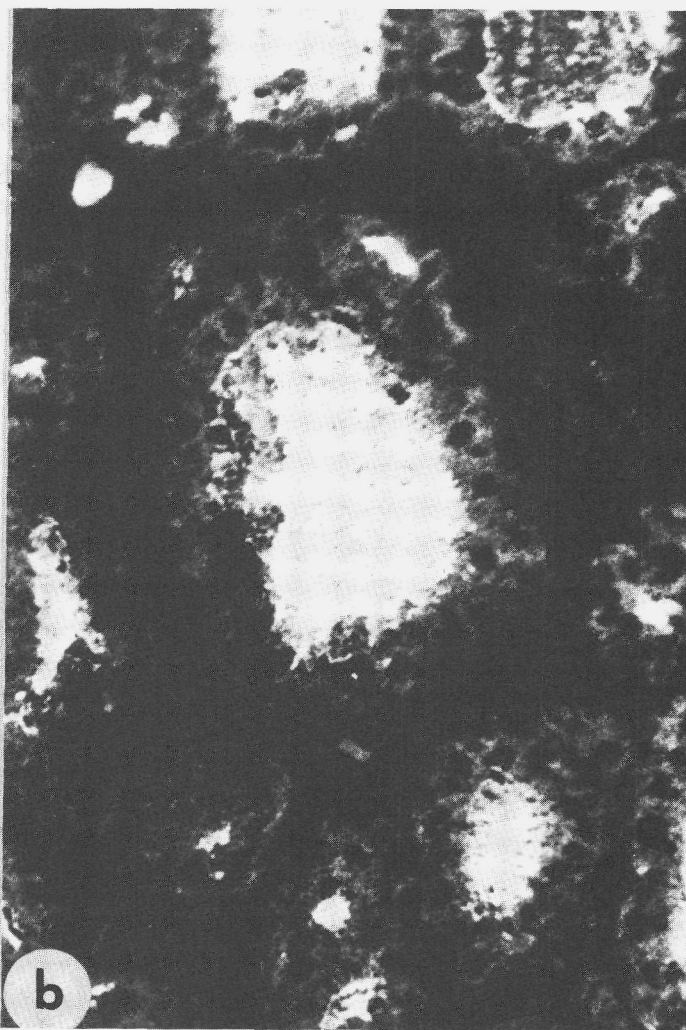
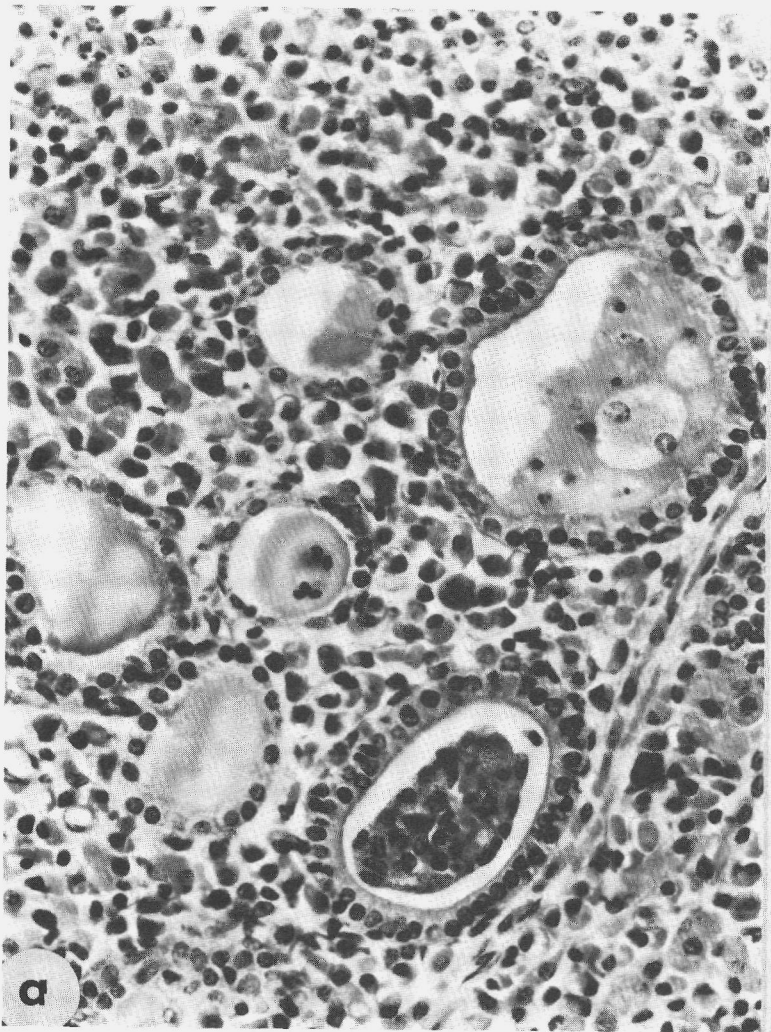
Een tweede aandachtsgebied vormt de auto-immuniteit. Auto-immuniteit is het verschijnsel dat het immunologische systeem van een individu reageert met lichaamseigen stoffen of cellen. Auto-immuniteit in de vorm van auto-antilichamen komt frequent bij ouderen voor. Tussen de 25 en 35% van de mensen boven de 70 jaar heeft één of meer serologisch aantoonbare auto-antilichamen. Auto-immuunziekten komen weliswaar minder vaak voor, maar sommige van deze ziekten, zoals bijvoorbeeld chronisch reuma, zijn dermate invaliderend bij oudere patiënten dat nader inzicht in de pathogenese van auto-immuniteit in het algemeen, (bijvoorbeeld in diermodellen) van groot klinisch belang is. De tot nu toe beschreven diermodellen voor auto-immuniteit zijn altijd gericht geweest op auto-immuunziekten. In het IVEG is het laatste jaar veel onderzoek verricht bij een nieuw diermodel te weten *Praomys (Mastomys) natalensis*, een knaagdier groter dan een muis en kleiner dan een rat. In het verleden is de ouderdomspathologie van dit dier onderzocht en deze gegevens vormen de basis voor het auto-immuniteitsprogramma. Overeenkomsten met auto-immuunverschijnselen bij de mens zijn:

1. *Mastomys* auto-antilichamen hebben een grote diversiteit van specificiteiten (dit in tegenstelling tot de tot nu toe bekende muizemodellen).
2. De meeste typen auto-antilichamen lijken niet pathogeen te zijn. Het *Mastomys* onderzoek heeft zich in eerste instantie gericht op het correleren van auto-antilichaamstatus en pathologie bij overlijden. Het bleek dat alleen de aanwezigheid van auto-antilichamen tegen schildkliercolloïd duidelijk kon worden gecorreleerd met ontsteking en destructie van schildklierweefsel. In de toekomst zal meer aandacht worden besteed aan de immunologische achtergronden van het verschijnen van auto-antilichamen, aan de preventie en inductie van auto-immuniteit en aan de factoren die ertoe leiden dat sommige auto-antilichamen wel en andere niet pathogeen zijn.

Geneesmiddelen en veroudering

Het percentage oudere mensen neemt over de gehele wereld toe. Ook het percentage mensen dat met het ouder worden geneesmiddelen gebruikt, wordt groter. Daarnaast neemt het aantal geneesmiddelen toe dat per patiënt met het ouder worden wordt voorgeschreven. Eén derde van het geneesmiddelengebruik

Plasmocellulaire schildklierontsteking (a) die is veroorzaakt door antilichamen die reageren met schildkliercolloid (witte gebieden; b)



komt voor rekening van oudere patiënten. Daarenboven nemen vergiftigingsverschijnselen percentagegewijs sterk toe met de leeftijd. De oudere patiënt heeft een twee tot drie keer grotere kans op geneesmiddelenintoxicatie dan de jongere. Ongeveer de helft van het aantal vergiftigingsverschijnselen treedt dan ook op bij patiënten ouder dan 60 jaar.

Vergiftigingsverschijnselen kunnen worden veroorzaakt door veranderingen in zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van het geneesmiddel met het ouder worden. Aan de leeftijd gerelateerde veranderingen in de gevoeligheid van de verschillende organen voor het geneesmiddel (farmacodynamiek) zijn met name voor de hersenen waargenomen. Veranderingen in de farmacokinetiek van een geneesmiddel met het ouder worden, kunnen worden toegeschreven aan veranderingen in absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding door de lever (via de gal) of nier (via urine). De absorptie geschiedt door middel van diffusie, een passief proces. Van de tot nu toe bestudeerde geneesmiddelen is geen verminderde absorptie op latere leeftijd waargenomen. Veranderingen in het distributiepatroon van een geneesmiddel treden op bij het ouder worden, bijvoorbeeld door toename van de vetmassa ten opzichte van de spiermassa. Wateroplosbare geneesmiddelen worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. De nierfuncties die van belang zijn voor de excretie van deze geneesmiddelen nemen af met het ouder worden. Dientengevolge vermindert ook de uitscheiding van wateroplosbare geneesmiddelen met de leeftijd.

In tegenstelling tot de uniformiteit van de studies over de uitscheiding via de nier van wateroplosbare geneesmiddelen met het ouder worden, zijn de gegevens omtrent de invloed van de leeftijd op het metabolisme van geneesmiddelen door de lever tegenstrijdig. Een belangrijk deel van alle geneesmiddelen wordt via de lever ontgift. Nader inzicht in factoren die bij oudere individuen een gestoorde verwerking door de lever veroorzaken kan vaak alleen via diermodellen worden verkregen. Het IVEG koos voor onderzoek bij patiënten en waar nodig bij de rat. Gestart is met het glycoside digitoxine, dat wordt voorgeschreven aan mensen met hartklachten. Het is een van de geneesmiddelen die vaak vergiftigingsverschijnselen veroorzaakt. Dit komt doordat de effectieve dosis dicht ligt bij de dosis die vergiftiging veroorzaakt. Toxische verschijnselen treden vooral op bij oudere patiënten en bij hen wordt ook vaak een hogere serumdigitoxinespiegel waargenomen. Dit wijst op een verminderde afbraak van digitoxine. Aan de hand van de capaciteit van levercellen, geïsoleerd uit ratten van verschillende leeftijden, om digitoxine af te breken kan deze hypothese worden getest. Resultaten verkregen met jonge dieren wijzen erop dat dit modelsysteem geschikt lijkt om eventuele leeftijdsafhankelijke veranderingen in het metabolisme op te sporen.

Het tweede geneesmiddel waarvan de verwerking bestudeerd wordt is het anestheticum thiopental. Het aantal operaties bij oudere patiënten is de laatste decennia sterk toegenomen. De ouderdom brengt risico's met zich mee. Na algehele narcose treedt bijvoorbeeld nogal eens een acute en soms langdurige verwardheid op bij vooral hoogbejaarde patiënten. Om de risico's tot een minimum te kunnen beperken is het nodig dat er kennis vergaard wordt over de werking van anesthetica die bij de narcose bij oudere patiënten worden gebruikt.

Het vermoeden bestaat dat de verwardheid te wijten is aan een veranderde verwerking van het frequent gebruikte anestheticum

thiopental. De doelstelling van het onderzoek is de invloed van de leeftijd op de verwerking van thiopental na te gaan bij zowel patiënten als proefdieren. Het IVEG modificeert een methode om thiopental en zijn metabolieten met behulp van High Performance Liquid Chromatography (HPLC) te scheiden en te kwantificeren. De volgende stap is concentraties van thiopental en zijn metabolieten te bepalen in bloedmonsters van patiënten en ratten van verschillende leeftijden. Op deze manier kan worden nagegaan of een eventueel optredende verwardheid kan worden toegeschreven aan verhoogde concentraties van thiopental of van één van zijn actieve metabolieten in het bloed.

Wij besluiten met het vermelden van enige resultaten van het leveronderzoek die wel niet direct van gerontologisch belang lijken, maar wél klinisch diagnostische implicaties hebben. Het onderzoek naar de betrokkenheid van levercellen bij de functie van het zogenaamde reticulo-endotheliale systeem, heeft verrassende resultaten opgeleverd. Het reticulo-endotheliale systeem is verantwoordelijk voor het wegvangen van ongewenst materiaal uit de bloedbaan. Algemeen wordt aangenomen, dat voornamelijk de Kupffercellen in de lever, de lever macrofagen, deze functie vervullen. Uit proeven waarbij de opname door rattelevercellen van een aantal verschillende teststoffen voor het reticulo-endotheliale systeem is bestudeerd, bleek dat niet alleen Kupffercellen, maar ook endotheelcellen en zelfs parenchymcellen van de lever in aanzienlijke mate kunnen bijdragen tot deze functie. Verder bleek dat verschillende teststoffen zich op verschillende wijze over de levercellen verdelen. Deze bevindingen tonen aan dat in de kliniek gebruikte diagnostische technieken niet noodzakelijk een indruk geven van alle aspecten van de functie van het reticulo-endotheliale systeem en zeker niet uitsluitend de functie van Kupffercellen weerspiegelen.

Primatencentrum TNO

Nier- en Levertransplantaties

Orgaantransplantatie vindt in de kliniek al geruime tijd uitgebreide toepassing. Hoewel de resultaten van bijvoorbeeld nier- en levertransplantaties bij patiënten steeds beter worden, blijft een groot aantal vragen onopgelost. Reeds in het verleden is gebleken dat voor het doen van pre-klinisch onderzoek (dat is onderzoek dat verricht wordt om de transplantatieresultaten in de kliniek te kunnen voorspellen en verbeteren), de rhesusaap een zeer geschikt proefdier is. Dit is te danken aan het feit dat van de rhesusaap de kennis omtrent de immunogenetica, die voor een goede ontvanger/donor selectie en een verder begrip van het afstotingsmechanisme na transplantatie essentieel is, op een vergelijkbaar niveau staat als dat van de mens.

Het afgelopen jaar is in het Primatencentrum TNO (PC) in nauwe samenwerking met de Bloedbank en afdeling Nierziekten van het Academisch Ziekenhuis in Leiden een honderdtal niertransplantaties bij rhesusapen verricht. Daarnaast is in samenwerking met de Medizinische Hochschule in Hannover (West Duitsland) een begin gemaakt met een levertransplantatieproject. Het voornaamste doel van deze transplantaties is meer inzicht te krijgen in betere ontvanger/donor selectiecriteria, methoden om kandidaatontvangers vóór te behandelen (bijvoorbeeld met bloedtransfusies) ter vermindering van de kans op afstoting na transplantatie en tenslotte om het effect van nieuwe immunosuppressieve geneesmiddelen (met hopelijk minder bijwerkingen dan de bestaande) te testen op de transplantaatoverlevingstijd. Het komende jaar zal het lopende onderzoek wat betreft de niertransplantaties voor een deel worden afgerond en waarschijnlijk tot verdere aanbevelingen aan de kliniek leiden. Reeds behaalde resultaten wijzen er op dat het 'matchen' van ontvanger/donor combinaties voor (= selecteren van combinaties op overeenkomst tussen) de zogenaamde DR weefselkenmerken van groot belang is voor de transplantaatprognose en dat er een duidelijk positieve correlatie is tussen het aantal bloedtransfusies aan de ontvanger vóór transplantatie en de overlevingstijd na transplantatie. Tenslotte lijkt het nieuwe geneesmiddel Cyclosporine-A een veelbelovende aanwinst te zijn. Van het levertransplantatieproject zal het merendeel der experimenten de komende twee jaar plaatsvinden zodat de eerste resultaten niet voor het eind van 1981 kunnen worden verwacht.

Interferon

Interferon is een onderdeel van het afweermechanisme van het lichaam. Toegediend aan proefdieren heeft het een uitgesproken antivirale en antitumorwerking. Ook bij de mens zijn deze effecten vastgesteld. Er zijn tot nu toe 3 typen menselijk interferon beschreven: α interferon dat wordt gemaakt door leukocyten, β interferon dat wordt gemaakt door fibroblasten en γ interferon dat onder bepaalde omstandigheden door T-lymfocyten wordt geproduceerd. Tot nu toe zijn bij de mens alleen α en β interferon op beperkte schaal geprobeerd. Deze interferonen werden geproduceerd in weefselkweek, een uitermate moeizaam en kostbaar proces. Van beide interferonen zijn de genen in *E. coli* bacteriën ingebouwd zodat binnen enige tijd deze interferonen op ruimere schaal en goedkoper beschikbaar komen. Er wordt op dit moment naarstig gezocht naar methoden om γ interferon te produceren om het effect bij de mens te bestuderen.

Uit experimenten in proefdieren en uit in vitro experimenten is gebleken dat γ interferon bij tumoren 10 tot 100 maal sterker werkt dan α en β interferon en dat het de activiteit van α en β interferon aanzienlijk versterkt.

Interferon is in principe soortspecifiek, dat wil zeggen dat muize-interferon alleen in muizen, menselijk interferon alleen in mensen werkt. Er zijn echter uitzonderingen; zo werkt menselijk interferon ook in hogere primaten. In het PC werd, in samenwerking met de Erasmus Universiteit Rotterdam (EUR) een model ontwikkeld in met vaccinia virus geïnfecteerde rhesusapen om de antivirale activiteit van menselijk interferon te testen. We hebben in dit model kunnen vaststellen hoeveel interferon nodig is, om de hoeveel tijd het moet worden gegeven, langs welke weg het moet worden toegediend, enz. Het model wordt ook gebruikt om de activiteit van in bacteriën gemaakt menselijk interferon te testen. De 'natuurlijke' interferonen blijken mengsels te zijn van verschillende subtypen. De subtypen blijken biologisch verschillend. In ons model kan de relatieve activiteit van de verschillende subtypen (die apart in bacteriën kunnen worden gemaakt) worden getest.

In het PC wordt tevens onderzoek verricht naar het werkingsmechanisme van interferon in vivo. Voor dit onderdeel van het interferononderzoek is de aap minder geschikt. Daarom werd een rattemodel ontwikkeld. Van ratte-interferon was nog niet veel bekend. Daarom werd een methode ontwikkeld om op grote schaal ratte-interferonen (α en γ) te produceren voor in vivo studies en werden enige modellen opgezet om de antivirale activiteit van ratte-interferon te meten.

Er bestaan op dit moment nog geen experimentele tumormodellen in de rhesusaap, die het mogelijk maken het antitumor effect van menselijke interferonen in deze diersoort uit te proberen. Het onderzoek naar de antitumorwerking van interferon wordt daarom helemaal in de rat gedaan. We bepalen van een groot aantal verschillende soorten tumoren in de rat de gevoeligheid voor interferon in vivo. Vervolgens wordt gekeken naar verschillende in vitro effecten van interferon op deze tumoren om te zien welke parameters een relatie hebben tot het in vivo effect. Op grond van deze gegevens kan wellicht bij tumorpatiënten worden bepaald wie met succes met interferon kan worden behandeld.

Een bijzonder effect van interferon is de groeiremming die optreedt als het bij pasgeboren ratten en muizen wordt ingespoten. In ratten werd dit effect bestudeerd om vast te stellen hoeveel interferon en in welke periode gegeven dit effect veroorzaakt. Om te bepalen of menselijk interferon deze werking ook had, werden pasgeboren rhesusapen, die toch met de hand moesten worden opgevoed omdat ze door de moeder waren verstoten, gedurende 4 weken met interferon tot zeer grote doseringen toe behandeld. Vastgesteld werd dat menselijk interferon deze bijwerking niet had.

Moeder-kind interacties en afwijkend gedrag bij apen en de mens

Bij vele kinderen met probleemgedrag zijn de moeilijkheden al in het eerste levensjaar begonnen. Wat er toen gebeurd is kan vaak maar fragmentarisch worden achterhaald. Het is daarom moeilijk na te gaan welke factoren precies hebben meegespeeld bij het veroorzaken van probleemgedrag. Onderzoek aan apen kan het inzicht hierin vergroten omdat er met deze dieren systematisch kan worden geëxperimenteerd.

Onderzoek aan moeder-kind interacties vanaf de geboorte werd verricht aan rhesusapen en chimpansees. Teneinde het

apenonderzoek zo goed mogelijk op toepassing te richten werd tevens onderzoek aan kinderpsychiatrische patiënten verricht. Rhesusapen ontwikkelen zich snel. Reeds na een week kunnen zij lopen. Na een maand beginnen ze met leeftijdsgenoten te spelen. Daarom zijn rhesusapen uitermate geschikt voor onderzoek aan de invloed van de moeder op het sociale spel. De moeder-kind interacties bestaan hoofdzakelijk uit lichaamscontact en conflicten daarover. De meeste moeders bleken de hoeveelheid lichaamscontact waar hun kinderen naar streefden, iets te verminderen. Indien afwijzen van lichaamscontact door de moeder slapen verhinderde dan leidde dit vaak tot sterke protesten van haar kind ('krijsbuien'). Moeders die vaak krijsbuien veroorzaakten hadden kinderen die in hun spelmogelijkheden beperkt bleven. Chimpansees ontwikkelen zich veel langzamer. De eerste twee maanden is er vrijwel ononderbroken lichaamscontact tussen moeder en kind; pas na die periode is een chimpanseebaby in staat tot kruipen. Omstreeks de kruipleeftijd leggen moeders hun baby regelmatig op een kleine afstand van zich neer, waardoor zij het kruipen van de baby bevorderen. Ook doen chimpanseemoeders veel bewegingsspelletjes met hun kinderen. Deze veelsortige stimulaties, die bij rhesusapen ontbreken, lijken veel op die bij de mens. De kans op tekorten aan stimulatie is bij de chimpansee dan ook groter. Aan het verband tussen deze tekorten en de latere gedragsontwikkeling zal nader onderzoek worden gewijd. De gedragsontwikkeling bij de mens verloopt aanzienlijk langzamer dan bij chimpansees. De rijkdom aan stimulatievormen die tussen ouder en kind over-en-weer gaat is veel groter. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat deze noodzakelijk zijn voor een adequate gedragsontwikkeling. Uit ons kinderpsychiatrisch onderzoek blijkt dat een verscheidenheid aan psychiatrische afwijkingen is geassocieerd met duidelijke aanwijzingen voor vroege tekorten aan stimulatie. Vele ondergestimuleerde kinderen kunnen niet goed met andere kinderen spelen. Het onderzoek aan rhesusapen suggereert dat conflicten over lichaamscontact hier van belang geweest kunnen zijn. Een deel van de weinig gestimuleerde patiënten bleek erg passief te zijn, terwijl anderen juist overactief waren. Systematisch onderzoek aan de ontwikkeling van apen zal worden gericht op de vraag hoe deze diversiteit van gevolgen tot stand kan komen.

Centraal Proefdierenbedrijf TNO

In 1980 kreeg het Centraal Proefdierenbedrijf TNO (CPB) de beschikking over een tweede laboratoriumgebouw dat onderdak biedt aan de afdelingen Zoötechniek en Fysiologie. In dit laboratoriumgebouw is ook ruimte ingericht voor een experimentele fokkolonie van SPF honden. De conventionele hondenfok zal overdekt worden gehuisvest. Een eerste paviljoen kwam daartoe in de verslagperiode gereed. Naast een ingrijpend herbouwplan voor het gehele complex in Austerlitz wordt ook gedacht aan vestiging van het bedrijf elders in Nederland. Een eerste aanzet werd gegeven tot de ontwikkeling van een gericht marketingbeleid. Het beschikbaar komen van kwantitatieve gegevens zowel intern ten aanzien van de productie, als extern ten aanzien van het totale proefdiergebruik in Nederland, leidt tot een nadere plaatsbepaling van het Instituut, waaruit de centrale functie van het CPB duidelijk naar voren komt. Het beleid is erop gericht om enerzijds door verbetering van de kwaliteit en verlaging van de prijs concurrerend te functioneren en anderzijds door een goed onderling overleg met de proefdiergebruikers in Nederland te komen tot een zo verantwoord mogelijk gebruik en een daarop aangepaste fokkerij.

Fokkerij-analyse en koloniebeheer

De fok van stabiele groepen goede proefdieren is een gecompliceerde aangelegenheid. Allerlei factoren kunnen het resultaat beïnvloeden. Door analyse van de fokgegevens kwam een aantal bruikbare parameters beschikbaar, bruikbaar voor de planning van een optimale productie. Met name bij de fok van inteeldieren kon hierdoor de efficiëntie aanzienlijk worden verhoogd; dit was het gevolg van een nauwkeurig op de vraag afgestemd produktieniveau en van een wijziging in het werkprogramma, waardoor, per verzorger een verdubbeling van het aantal fokparen en dus ook van de productie mogelijk was. Ook bij de honden werd het resultaat van gerichte en op fokkerij-analyse gebaseerde ingrepen zichtbaar; de productie, uitgedrukt in het aantal gespeende pups per teef per jaar, stijgt met 40% vergeleken met de productie in voorgaande jaren.

In samenwerking met het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid werd een kolonie schone konijnen (dat wil zeggen dieren vrij van pathogene micro-organismen) opgezet. De fok binnen deze groep kwam slechts moeizaam op gang. Dit zal mede het gevolg zijn geweest van een hoge frequentie van aangeboren en mogelijk erfelijke afwijkingen van de geslachtsorganen. Een belangrijk onderdeel van het koloniebeheer is de controle op het voorkomen van micro-organismen en het handhaven en verbeteren van een stelsel van maatregelen die juist moeten voorkomen dat dergelijke ongewenste besmettingen bij de dieren optreden. In samenwerking met derden is veel tijd besteed aan het bundelen van gegevens over micro-organismen die bij proefdieren van belang kunnen zijn. Op deze basis kan dit in diverse praktijksituaties, na afweging van verschillende factoren en belangen, leiden tot een optimaal systeem van preventieve maatregelen en een daaraan aangepaste controle van de diergroepen. Door de grote diversiteit in onderzoek waarin dieren worden gebruikt, zijn de eisen die aan de dieren worden gesteld lang niet altijd gelijk. Het gebruik van dieren zal dan ook bij deze afweging een rol spelen.

Het CPB maakt bij het grootbrengen van 'schone' honden gebruik van schone kattepleegmoeders. Een primeur die een kijk op leven als kat en hond geeft

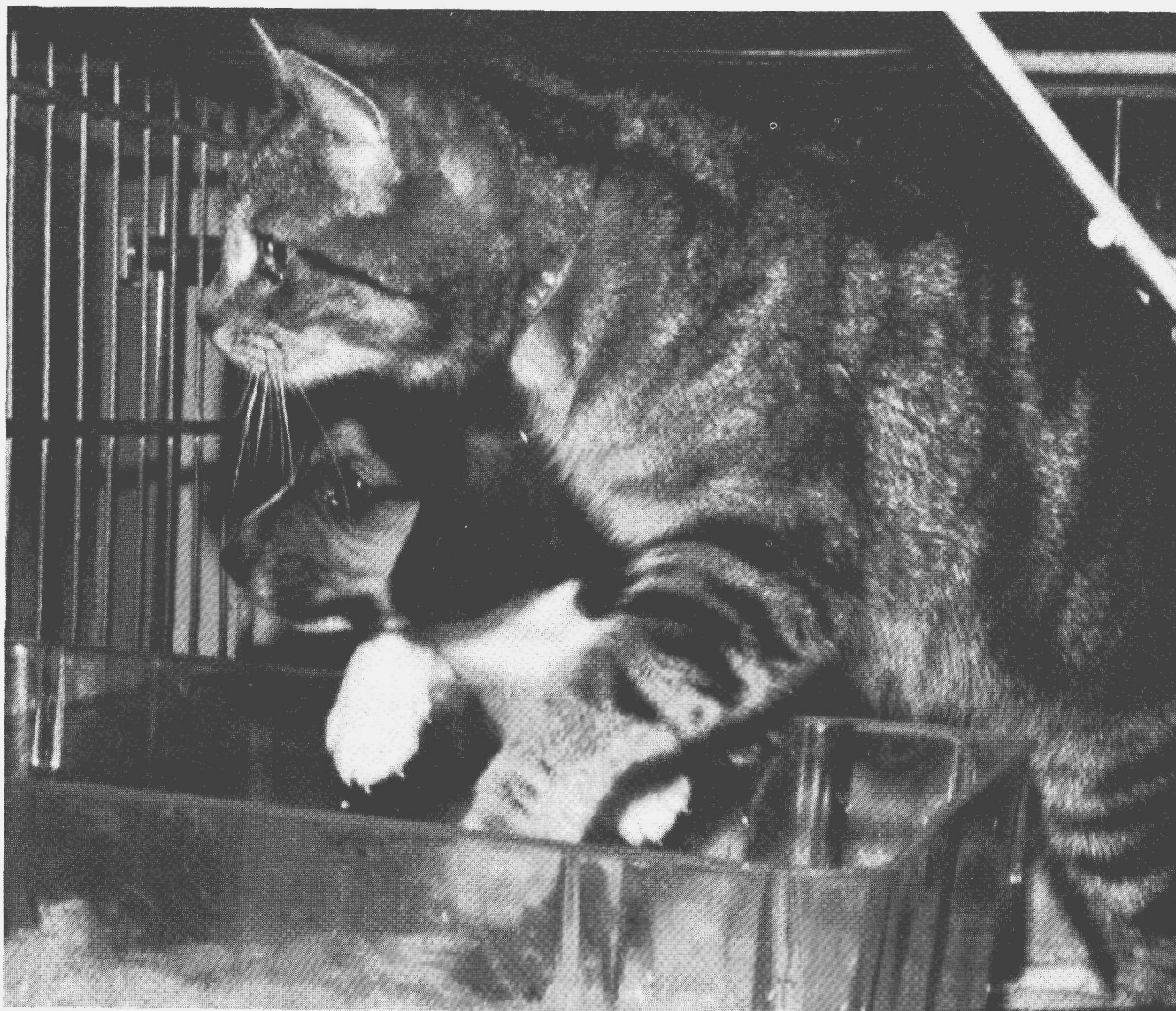
Onderzoek

Wanneer een diergroep te klein is om hiervan enkelen voor controle op micro-organismen te gebruiken, wordt gebruik gemaakt van zogenaamde verklikkers. Dit zijn kiemvrije dieren die in dezelfde ruimte worden geplaatst als de te onderzoeken groep. De vraag is hoe lang een dergelijk contact moet bestaan om aan de hand van de verklikkers een betrouwbare indruk te krijgen omtrent de aanwezige infecties. Hiertoe is een onderzoek uitgevoerd met muizen hepatitis virus (MHV). Het bleek dat meer dan drie weken nodig zijn voor er bij de oorspronkelijk kiemvrije verklikkers een antilichaam titer tegen dit virus aantoonbaar is. Verder onderzoek in deze richting is gaande.

Er is een oriënterend onderzoek verricht naar de mogelijkheden om een SPF hondenkolonie te beginnen. In analogie met vroegere ervaringen in het opzetten onder andere van een kattenkolonie, lag het voor de hand om te denken aan het kunstmatig grootbrengen van pups in een steriele isolator. Dit is echter een zeer arbeidsintensieve en dus ook erg kwetsbare methode. Een andere

mogelijkheid is het gebruikmaken van 'schone' pleegouders, hetzij van dezelfde diersoort, hetzij van een andere. In dat geval spreekt men van 'Crossfostering'.

Het is nu na experimenteel voorbereidend werk gelukt om katten als pleegmoeder voor de jonge honden te laten fungeren; een kat blijkt zonder problemen in staat om een of twee pups groot te brengen. Dit opent de mogelijkheid om op betrekkelijk eenvoudige wijze een begin te maken met een groep schone honden. In samenwerking met het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek (CIVO) wordt reeds enkele jaren gewerkt aan een inventarisatie van de achtergrondpathologie van de Cpb:WU rat. Dit houdt in dat een zo volledig mogelijk overzicht wordt gemaakt van de pathologische veranderingen die bij deze rat voorkomen, waarbij ook de invloed van voeding en milieu hierop, wordt nagegaan. Van de zijde van de gebruikers van deze rat blijkt veel belangstelling voor de resultaten te bestaan; deze worden gebruikt als referentie voor de eigen waarnemingen.



Radiologische Dienst TNO

De Radiologische Dienst (RD) verricht onderzoek en verleent diensten op het gebied van de praktische stralingsbescherming ten behoeve van de volksgezondheid.

De dienstverlening omvat het verstrekken van individuele dosiscontrolemiddelen, de controle op inwendige besmetting met radioactieve stoffen, de periodieke controle (ijking) van apparatuur voor bestralingstherapie, het calibreren van meetinstrumenten en het geven van adviezen met betrekking tot de stralingsbescherming en tot beperking van de stralingsbelasting. Ter bewaking van de kwaliteit en vergroting van de diversiteit van de dienstverlening en de meettechnische faciliteiten wordt onderzoek en ontwikkelingswerk verricht op een aantal gebieden van dosimetrische, stralingshygiënische en meettechnische aard.

Individuele dosiscontrole

Ten behoeve van de radiologische werkers werden in 1980 circa 400 000 filmbadges geproduceerd en uitgelezen. Goede vorderingen werden gemaakt bij de produktie van de automatische uitleesapparatuur t.b.v. de thermoluminescentie dosimetrie (TLD), de methode die de filmdosimetrie in de nabije toekomst zal vervangen. Ook in het buitenland bestaat belangstelling voor deze nieuwe ontwikkeling van de RD-TNO. Het studiecentrum voor kernenergie in Mol, België, heeft dit automatisch TLD-systeem overgenomen en het inmiddels in gebruik gesteld.

Voor de opslag en verwerking van de dosisgegevens, nu nog verkregen door middel van de filmbadge, werd een computersysteem aangeschaft. De systeemanalyse en een groot deel van de programmering werden tijdens het verslagjaar uitgevoerd. Een terminalverbinding met de Kerncentrale in Borssele bood de stralingscontroledienst aldaar de mogelijkheid om tijdens de jaarlijkse stopperiode reeds gegevens op te vragen betreffende persoonlijke stralingsdoses. Het opslag- en verwerkingssysteem is ook ontvankelijk voor persoons- en dosisgegevens afkomstig van externe dosimetriediensten en zal in de loop van 1981 volledig operationeel worden.

Stralingsdosimetrie

Ook in 1980 nam de RD deel aan een internationaal vergelijkingsonderzoek voor het meten van lage achtergrondstraling. Dit onderzoek, het vijfde in successie, vond plaats in Idaho, USA, en betrof dosimeters van circa 100 deelnemers uit 25 landen.

Inwendige besmetting

Het aantal routinematige bepalingen van inwendige besmettingen, voornamelijk ten behoeve van personeel van de kerncentrales, nam toe met ongeveer 60% en kwam hiermee op ± 400. De in 1979 gestarte voorstudie voor een Euratom intervergelijkingsprogramma van whole-body counters (met deelnemers in Nederland, Duitsland en België) werd afgerond en vond zijn beslag in een rapport. De RD zal mogelijk ook het definitieve intervergelijkingsprogramma (dat zich zal uitstrekken over alle landen van de Europese Gemeenschap) begeleiden.

Ter beproeving van een nieuw type radioactief materiaal (Au^{195m}) te gebruiken in de nucleaire geneeskunde werd de inwendige stralingsdoses tengevolge van toediening in varkens gemeten.

Periodieke controle van röntgenapparatuur

De goede kwaliteit van röntgenapparatuur ten spijt is het raadzaam therapeutische bestralingstoestellen van tijd tot tijd te ijken. Hiervoor zijn metingen met een hoge graad van nauwkeurigheid nodig. De RD beschikt over de meetapparatuur, de kennis en ervaring om deze metingen uit te voeren. De controlemetingen worden op basis van abonnement één of een aantal malen per jaar verricht. In de loop van de 23 jaar dat deze dienst bestaat heeft het aantal abonnementen een verzadigingspunt bereikt. Het ligt in de orde van 160.

Stralingsbescherming van de patiënt

Om de stralingsdoses die patiënten ontvangen tijdens röntgendiagnostiek onderzoek vast te stellen en waar mogelijk te beperken is een project op nationale schaal in voorbereiding. Naast het meten van de stralingsbelasting van de patiënt zal ook aandacht worden besteed aan de technische uitrusting van röntgendiagnostiek afdelingen. Deze activiteit, die in 1981 kan worden gestart in het kader van de beleidsruimte TNO, zal op den duur een permanent karakter krijgen.

Veiligheidsonderzoeken en adviezen

In opdracht van ziekenhuizen, industrie en particulieren werden bouwkundige adviezen gegeven met betrekking tot de stralingsveiligheid. Waar nodig werden ter plaatse metingen verricht.

Het onderzoek (uitgevoerd in samenwerking met de N.V. KEMA) aan zonnebanken en solaría werd voortgezet. Het betreft hier metingen van de hoeveelheid en kwaliteit van de uitgezonden UV-straling.

De exhalatie van radongas uit bouwmaterialen is onderwerp van een aanloopstudie ter voorbereiding van een experimentele fase waarin bouwmaterialen aan een vergelijkend onderzoek zullen worden onderworpen.

Werkgroepen en Commissies

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

De Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO zette z'n werkzaamheden in nationaal en internationaal verband in het verslagjaar in ongewijzigd tempo voort. In internationaal verband werd onderzoek verricht ten behoeve van de surveillance (het bewaken) van de tuberculose als volksziekte in de wereld. Hiertoe werd samengewerkt met de Wereldgezondheidsorganisatie, de International Union against Tuberculosis, de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en het Directoraat Technische Hulpverlening van het Ministerie van Buitenlandse Zaken.

Het team verpleegsters van de Werkgroep verrichtte tuberculine-onderzoek bij leerlingen van lagere scholen en leidde tezelfder tijd leden van nationale teams in ontwikkelingslanden op. Na het vertrek van het Nederlandse team kunnen deze het onderzoek zelf voortzetten.

Internationale arbeid

In Algerije werd begonnen met het opleiden van een nationaal team van tuberculinetesters. Bovendien werd medewerking verleend aan de uitvoering van een vergelijkend tuberculine-onderzoek in kuststreek en binnenland, om mogelijke verschillen in het tuberculose-infectierisico vast te stellen.

Op verzoek van de New York Public Health Authorities werd in oktober van dit jaar een zestal tuberculinetechnicians opgeleid. Tevens werden de organisatie en de uitvoering van een massaal scholierenonderzoek in de wijken Brooklin, Bronx en Harlem geïnitieerd. De eerste resultaten van het onderzoek wijzen op een hoog percentage tuberculinegevoeligheid onder de schooljeugd: het aantal aangegeven gevallen van tuberculose in deze wijken stijgt in de laatste jaren ook. De problemen die zich bij de bestrijding van de tuberculose in New York City voordoen zijn uit organisatorisch oogpunt zeer groot.

In de deelstaat Beieren in de Bondsrepubliek Duitsland werd het in Duitsland door de overheid verplichte – in Duitsland geproduceerde – PPD in dubbelreacties vergeleken met het standaard PPD. Dit wordt door de WHO aanbevolen voor wereldwijd gebruik. De uitkomsten waren dermate bevredigend dat internationaal vergelijkbaar onderzoek mogelijk blijft.

In Joegoslavië werd het evaluatie-onderzoek naar het allergieniserend vermogen van een nieuw Nederlands BCG-vaccin (RIV-Bilthoven) in vergelijking met het referentie BCG van de WHO en het nationale BCG, geproduceerd in het Staatsseruminstituut in Belgrado, voortgezet. In de verslagperiode werden 1600 pasgeborenen gevaccineerd. Tuberculine-onderzoek, uitgevoerd door het ITSC-team heeft voorlopig uitgewezen dat het door Nederland geproduceerde vaccin zeer goed aan de te stellen eisen voldoet.

Waakzaam in Nederland

In Nederland werd de bewaking van de tuberculose als volksziekte voortgezet in samenwerking met het Staatstoezicht op de Volksgezondheid en met de Militair Geneeskundige Dienst. Eén van de facetten die hierbij werd onderzocht is het signaleren van het voorkomen van huidgevoeligheid voor tuberculines bereid van zg. atypische mycobacteriën. Zo bleek bij leerlingen van lagere scholen in Delft de huidgevoeligheid voor PPD-scrofulaceum in vijftien jaar tijd te zijn toegenomen van 4% tot 14%, hetgeen wijst

op een sterk toegenomen besmetting met atypische tuberkelbacteriën. Afwijkingen (c.q. ziekteprocessen) werden niet waargenomen, maar waakzaamheid blijft geboden. Een internationale commissie van deskundigen heeft aanbevelingen opgesteld voor nader onderzoek naar de oorzaken van dit verschijnsel. De infectieprevalentie voor besmettingen met humane virulente tuberkelbacteriën bleef overigens de dalende tendens, volgens het door de Werkgroep opgestelde verwachtingspatroon, volgen. Dit betreft zowel de infectieprevalentie bij scholieren als bij recruten van de Koninklijke Landmacht en Luchtmacht. Het onderzoek wordt voortgezet.

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie

Door medewerking van de Nederlandse Hartstichting was het mogelijk in het jaar 1980 apparatuur aan te schaffen voor de meting van de cerebrale bloeddorstrooming bij neurologische patiënten. Aangezien de meting van de cerebrale bloeddorstrooming met de zogenaamde inhalatietechniek atraumatisch kan geschieden kon reeds in het tweede halfjaar van 1980 een groot aantal patiënten onderzocht worden. Hiernaast werden de onderzoekingen, genoemd in het vorige jaarverslag, voortgezet resp. uitgebreid, waarbij de nadruk lag op de computeranalyse van het spontane EEG.

In de voorafgaande jaren werd hiervoor reeds een groep van 231 patiënten onderzocht met uiteenlopende neurologische aandoeningen. De klinische gegevens van deze patiënten werden verzameld en begonnen werd met de bewerking van de resultaten bij een groep van 35 patiënten met ruimte-innemende processen. De verkregen resultaten zijn bevredigend.

Het eerste deel van het onderzoek naar de kwantitatieve analyse van het EEG bij patiënten met eenzijdige ischaemische cerebrovasculaire stoornissen kon worden afgesloten met de promotie van A. C. van Huffelen. Het onderzoek werd echter direct voortgezet en uitgebreid met de meting van de cerebrale circulatie. In 1980 konden reeds 18 patiënten met acute unilaterale ischaemieën zonder duidelijke afwijkingen in het EEG bij visuele inspectie op deze wijze worden onderzocht. Dit leidde tot de voorlopige conclusie dat beide onderzoeksmethoden een vergelijkbaar diagnostisch rendement hebben, maar elkaar slechts in geringe mate overlappen, zodat de combinatie van beide methoden grote voordelen lijkt te hebben.

De ontwikkelde methodiek voor de computeranalyse van het spontane EEG bij patiënten met eenzijdige ischaemische cerebrovasculaire stoornissen werd tevens toegepast op een groep patiënten met multiple sclerose en een groep patiënten, lijdende aan migraine. Voor beide groepen werden tevens overeenkomstige groepen normale controlepersonen onderzocht. Het ligt in de bedoeling in 1981 beide groepen verder uit te breiden en te komen tot een voorlopige rapportage over de resultaten.

Computeranalyse van het EEG en meting van de cerebrale bloeddorstrooming werd tevens toegepast bij een groep patiënten, welke in aanmerking kwamen voor een desobstructie operatie van de arteria carotis interna of voor het aanleggen van een zg. extra-intracraniale bypass. Deze patiënten werden uiteraard zowel vóór als na de operatie tenminste éénmaal onderzocht. Het laat zich aanzien dat deze gegevens te zijner tijd een aanzienlijke bijdrage

kunnen geven in de over-all evaluatie van het nuttig rendement van dergelijke operaties.

Het onderzoek naar de klinische betekenis van corticale evoked potentials werd eveneens voortgezet. Het onderzoek naar de visuele en somato-sensibele corticale responsies bij patiënten, lijdende aan multiple sclerose, kon voorlopig worden afgesloten.

In samenwerking met medewerkers van het MFI-TNO werd het onderzoek voortgezet naar de collaterale circulatie welke optreedt na experimenteel geïnduceerde hersenschaemie bij kat en aap. Er werden zowel chronische als acute experimenten gedaan. Bij chronische experimenten kwam o.a. naar voren dat in acute fasen een duidelijke afname kon worden aangetoond van de locale doorbloeding alsmede locale EEG-stoornissen. In de weken, volgende op het experiment, nam de doorbloeding van het ischaemische hersenweefsel weer toe, tot uiteindelijk nauwelijks nog afwijkingen konden worden vastgesteld. Ook het EEG en het ischaemische hersenweefsel normaliseerden.

In 1980 kon bij een 20-tal neurologische patiënten intracraniele druk worden gemeten door middel van een zg. epidurale transducer. De resultaten van het onderzoek op dit gebied in de voorafgaande jaren werden samengevat, waarbij getracht werd te komen tot een beter begrip van de volume-drukrelaties. Met name werd veel aandacht besteed aan de wijze waarop de zogenaamde pressure volume index berekend dient te worden.

Tenslotte werd enig onderzoek gedaan naar de resultaten van computeranalyse bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, een zeer zeldzame, zogenaamde slow virus infectie waarvan wij toevalligerwijze in de verslagperiode 4 patiënten konden onderzoeken.

Een begin werd gemaakt met het onderzoek naar de klinische relevantie van de bepaling van H-reflexen en de achillespeesreflex en de onderlinge relatie tussen beide metingen.

Voor details van de genoemde projecten kan worden verwezen naar de diverse publikaties uit de Werkgroep in de verslagperiode.

Werkgroep Tand- en Mondziekten TNO

In het afgelopen jaar werd door de Werkgroep Tand- en Mondziekten TNO, geïnduceerd door een relatief ingrijpende personeelwisseling, een aantal malen vergaderd om de structuur van de werkgroep nader te bekijken en om een aantal knelpunten bij het functioneren weg te nemen. Het resultaat van de besprekingen heeft geleid tot verbetering van de projectmatige aanpak van het onderzoek en het instellen van een projectmanagement. Bovendien werd besloten maandelijks een bijeenkomst te houden, waarbij de voltallige werkgroep aanwezig is, ten behoeve van het werkoverleg.

De bijeenkomsten werden bijgewoond en begeleid door de heren Westerhof (Psychologisch Adviesbureau Kuiper) en Rijbering (TNO, hoofdgroep Gezondsonderzoek). Eén en ander zal in de loop van 1981 worden geëvalueerd.

Klinisch cariësonderzoek

De Werkgroep heeft dit jaar weer een aantal klinische onderzoeken uitgevoerd met het doel het effect van preventieve

maatregelen ter bestrijding van tandcariës te bestuderen.

Onderzoek N.O.-Friesland

In N.O.-Friesland werd van 1971 tot 1979 een project van tandheelkundige gezondheidsvoorlichting en opvoeding (TGVO) uitgevoerd. De werkgroep verrichtte de tandheelkundige evaluatie. In 1980 werd een eindrapport uitgebracht. Uit de verkregen gegevens komt een sterke daling van de cariësfrequentie tot uiting: bij 6-jarigen daalde het gemiddelde aantal aantastingen in het melkgebit tussen 1973 en 1979 met ruim 55%, bij 12-jarigen nam in het blijvende gebit het aantal aantastingen met 35% af. Daar er aanwijzingen zijn dat de cariësfrequentie in geheel Nederland bij kinderen afneemt, kan niet worden bepaald in hoeverre de voorlichtingsactie in Friesland zelf de oorzaak was van de verbetering van de gebitstoestand in deze provincie.

Onderzoek Kleutercentrum Tiel e.a.

Een onderzoek met eenzelfde doelstelling werd in het voorjaar van 1980 in Tiel verricht. In deze stad werd eveneens een TGVO-project uitgevoerd. Ter evaluatie van dit project zijn ruim 400 Tielse kleuters onderzocht; als controlegroep fungeerden 118 Culemborgse kleuters. De uitkomsten gaven aan dat zowel in Tiel als in Culemburg de cariësfrequentie afnam sinds 1970 (in Tiel ondanks de stopzetting van de drinkwaterfluoridering). Een experimenteel onderzoek naar het effect van een fluoridebevattende lak uitgevoerd bij kinderen in Alkmaar werd in 1980 afgesloten. De verkregen gegevens zijn nog in bewerking. Ook een onderzoek naar het effect van een tandpasta met enzymen werd in 1980 voltooid voorzover het betreft het verzamelen van klinische gegevens. Als parameters voor het effect worden gebruikt: de cariëstoename per kind, gemeten tussen het eerste onderzoek in 1977 en het laatste onderzoek in 1980, de mondhygiëne en de toestand van het tandvlees bij de eindmeting. Aan de opdrachtgever is in een tussenrapport verslag gedaan van de resultaten tot en met 1979 bereikt.

Het onderzoek naar het effect van de stopzetting van de drinkwaterfluoridering in Tiel is volgens plan voortgezet. In september zijn in Tiel en Culemborg groepen kinderen van 7 en 15 jaar onderzocht. Tenslotte kan worden vermeld, dat is begonnen met het analyseren van de in het verleden in Tiel en Culemborg verzamelde gegevens, teneinde meer inzicht te verkrijgen in het werkingsmechanisme van fluoride. De vraag daarbij is in hoeverre fluoride ook vóór de doorbraak invloed heeft op de weerstand van een gebitselement tegen cariës.

Laboratoriumonderzoek

Het laboratoriumonderzoek was in het afgelopen jaar voornamelijk gericht op een verdere studie van het de- en remineralisatieproces van tandglazuur en op de synthese van fluoridehoudende verbindingen die anticariogeen zouden kunnen zijn.

De- en remineralisatie

Bij de bestudering van het demineralisatieproces wordt gebruik gemaakt van calcium en fosfaat bevattende azijnzuur/acetata buffers. Deze buffers zijn een abstractie van het milieu dat heerst aan het tandoppervlak bij aanwezigheid van een metabolisch actieve tandplak. Door de samenstelling van deze buffers te variëren werd een inzicht verkregen in het relatieve belang van de verschillende componenten van het systeem. Een aanvang werd gemaakt met de bestudering van het proces dat kan leiden tot het

herstel van een initiële cariësaantasting. Hierbij wordt ondermeer gebruik gemaakt van azijnzuur/acetataat buffers die, door toevoeging van calcium en fosfaat, oververzadigd zijn gemaakt ten opzichte van het glazuurmineraal. Ook het effect van fluoride wordt bestudeerd.

Cariëspreventieve middelen

Uit eerder onderzoek is gebleken dat gecondenseerde fosfaten beter adsorberen aan tandglazuur dan eenvoudige. Uitgaande van deze waarneming hebben we fluoridebevattende gecondenseerde fosfaten gesynthetiseerd ($K_2F_2P_2O_5$ en $K_4F_2P_4O_{11}$). Voorondersteld mocht worden dat deze verbindingen goed hechten aan glazuur en door langzame hydrolyse fluoride afgeven. Ze zouden daardoor een verlengde werking kunnen hebben. Eerste voorlopige experimenten met een in vitro cariëssysteem, analoog aan de systemen besproken hierboven, leverden echter geen verbetering op ten opzichte van het conventionele NaF en monofluorofosfaat.

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

De activiteiten van het Bureau hebben zich moeten beperken tot het behartigen van lopende zaken, doordat het hoofd van het Bureau moest gaan functioneren als full-time onderdirecteur van het MFI.

In het verslagjaar werden 4 mappen ziekenhuistechnologie uitgegeven met informatiebladen van de volgende instituten: map nr. 7, maart 1980:

MFI-informatie 7: Over medische technologie.

IMG-informatie 6: De opbouw van een luchtbehandelingsinstallatie voor een ziekenhuis.

RD-informatie 2: Stralingsveiligheid van patiënt en radiologische werker.

map nr. 8, juni 1980:

MFI-informatie 8: Over medische technologie.

KRI-informatie 4: Sterilisatie van kunststof- en rubberproducten voor medische toepassingen.

NIPG-informatie 1: Enige notities omtrent de structuur en het functioneren van gezondheidsvoorzieningen.

map nr. 9, september 1980:

MFI-informatie 9: Over medische technologie.

NIPG-informatie 2: Regionale budgetten in de gezondheidszorg.

map nr. 10, december 1980:

MFI-informatie 10: Over medische technologie.

Bij het adressenbestand van deze map, dat ca. 1200 adressen omvat, werd op hun verzoek de groep van ziekenhuisinkopers gevoegd.

Het Bureau nam te zamen met een aantal TNO-instituten deel aan de tentoonstellingen de 'Medica' en het 'Instrument'.

De adviesfunctie van het Bureau zal voor een groot deel kunnen worden overgenomen door het in november opgerichte adviescentrum Medische Technologie in het Medisch-Fysisch Instituut (zie aldaar). Door de lokatie van dit centrum en het Bureau in hetzelfde instituut is een nauwe samenwerking gewaarborgd.

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO

In het verslagjaar konden wederom, vooral dankzij de steun van de Stichting Fonds voor Epilepsiebestrijding 'De Macht van het Kleine'

te Heemstede, de lopende onderzoeken op het gebied van epilepsie worden voortgezet en met een aantal nieuwe worden begonnen.

Van de volgende onderzoeken kon de subsidiëring worden beëindigd:

- CLEO A21: Beoordeelbaarheid bereiken van de poliklinische c.q. extramuraal activiteiten in de Nederlandse epilepsiebestrijding door het zichtbaar maken van structuur en werkwijze.

- CLEO A24: Chronic behavioral toxicity of anti-epileptic drugs.

- CLEO A25: Staken van anti-epileptica bij patiënten die 5 jr. of langer vrij zijn van epileptische verschijnselen.

- CLEO A26: Rationalisering van het bloedspiegelonderzoek.

- CLEO A27: Werkingsmechanisme van convulsiva en anti-epileptica.

- CLEO A28: De praktische toepasbaarheid van het foliumzuur-focus bij het onderzoek naar anti-epileptische stoffen.

- CLEO A36: Wat is de invloed van sociaal alcoholgebruik op epilepsie.

Van een viertal onderzoeken werd de subsidiëring voortgezet:

- CLEO A29: Psychofysiologisch reactietijd onderzoek bij epileptici.

- CLEO A33: Neurobiofysisch onderzoek naar het ontstaan van een epileptogene focus.

- CLEO A34: Prognostische factoren bij uitsluipen van anti-epileptica.

- CLEO A35: Beeldverandering over epilepsie door voorlichting.

Tevens kon met drie nieuwe onderzoeken worden begonnen:

- CLEO A37: Anti-petit mal werking van dipropylacetaat; rol van barnsteenzuursemialdehyde.

- CLEO A38: Techniek, automatisering en toepassing van monitoring bij epilepsie.

- CLEO A39: Glutamine en GABA, controle van GABA synthese en convulsies.

Er werden in het verslagjaar 11 subsidieaanvragen ontvangen voor in 1981 nieuw te beginnen onderzoeken. Uit het beperkte budget werden in de eerste plaats gelden beschikbaar gesteld voor de voortzetting en afronding van reeds lopende projecten. De nieuwe aanvragen zijn nog in behandeling.

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO

De Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO) richtte zich in 1980 op diverse aandachtsgebieden van het arbeids- en bedrijfsgeneeskundig onderzoek.

De lopende onderzoeken werden met voortvarendheid voortgezet. Enkele daarvan zullen hier nader worden belicht.

Werkgroep Industrieel Toxicologisch Onderzoek (WITO)

Nadat de WITO in 1977 een interimrapport had samengesteld voor de CARGO, waarin de onderzoekbehoefte op bedrijfstoxicologisch gebied werden geïnventariseerd, werden prioriteiten toegekend en een aantal aanbevelingen opgesteld. Na de indiening van het rapport zijn twee jaar verstreken. Inmiddels is een aantal aanbevelingen uitgewerkt, hebben zich nieuwe ontwikkelingen voorgedaan en is het inzicht op een aantal punten verdiept. Op grond hiervan is het noodzakelijk gebleken het interimrapport te evalueren en aan te passen. Met het herschrijven van het rapport

is begonnen in de hoop dit medio 1981 te hebben afgerond.

Bijscholing van bedrijfsartsen op het gebied van de toxicologie
Reeds in 1979 heeft de WITO, door middel van een uitgewerkt voorstel, aangegeven op welke wijze een cursus bijscholing van bedrijfsartsen op het gebied van de toxicologie zou kunnen worden gegeven. Gehoopt werd deze cursus in september 1980 te laten aanvangen. Helaas is deze hoop niet in vervulling gegaan. Met name de organisatie en de aanloop-financiering bleken grote problemen op te leveren. Om deze redenen heeft de WITO een bijeenkomst belegd met vertegenwoordigers van die instanties die direct bij de opzet en uitvoering van de cursus zijn betrokken (DGA, NVAB, LH-Wageningen, MBL-TNO, Landelijke Stichting ter bevordering van onderwijs in de bedrijfsgezondheidszorg). Hoewel dit overleg nog niet tot concretisering van het voorstel heeft geleid hoopt de WITO toch dat voortgezet overleg op korte termijn tot realisering van de cursus zal kunnen leiden. Uit reacties van bedrijfsgeneeskundige diensten is al wel gebleken dat er behoefte aan zulk een cursus bestaat.

Epidemiologie in de Chemische Industrie

Als vervolg op de nota 'epidemiologie in de chemische industrie' die in 1979 aan de CARGO-TNO en het NVAB-bestuur werd aangeboden, is een studie-commissie ingesteld die de voorstellen en suggesties uit de nota nader zal uitwerken.

Toxicologische informatiebladen

Door een aantal grote bedrijven in Nederland worden van chemische stoffen toxicologische informatiebladen geproduceerd waarop naast een aantal fysische en chemische eigenschappen ook toxicologische eigenschappen zijn vermeld. Deze bladen worden geproduceerd voor intern gebruik. De WITO heeft zich afgevraagd of het mogelijk zou zijn deze informatie een ruimere verspreiding te geven. Nu worden bijvoorbeeld door verschillende bedrijven dezelfde stoffen bewerkt hetgeen duplicatie van werkzaamheden betekent. Inzage en gebruik van elkaars gegevens zou dit kunnen voorkomen. Een vereiste hierbij is wel dat de diverse bladen inhoudelijk ten minste een overeengekomen type informatie bevatten. In hoeverre bedrijven bereid kunnen worden gevonden de informatiebladen in bredere kring van de bedrijfsgezondheidszorg beschikbaar te stellen is nog niet bekend. Inmiddels heeft de WITO een commissie benoemd die onder meer zal nagaan welke mogelijkheden er zijn om tot een uitgebreider gebruik te komen van de bladen die reeds zijn gemaakt of nog zullen worden gemaakt.

Acute vergiftigingen

Werknemers komen op de werkplek in aanraking met een grote diversiteit aan stoffen. Hoewel relatief gering, de kans op acute intoxicatie blijft aanwezig. De vraag is hoe bij acute intoxicaties te handelen. In een aantal gevallen zijn adequate behandelingsmethoden bekend en algemeen geaccepteerd; in andere gevallen echter is dit vanwege het ontbreken van kennis niet het geval. De WITO heeft gemeend een commissie te moeten instellen die zich ook zal bezig houden met de organisatie van de opvang van acute vergiftigingen.

Arbeidsdermatologie

In 1979 werd een gesprek gevoerd met enkele arbeidsdermatologen om na te gaan welke initiatieven kunnen

worden ontplooid om meer inzicht te verkrijgen over huidafwijkingen ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen. Dit gesprek heeft ertoe geleid dat enkele projectvoorstellen worden geformuleerd – in nauw overleg met de WITO – die ter financiering aan het DGA zullen worden aangeboden.

Gedragscode

Verskillende researchinstituten verrichten onderzoek in bedrijven op het gebied van de arbeidsgeneeskunde, de bedrijfsgezondheidszorg en de arbeidshygiëne ten einde bij te dragen aan het bevorderen en in stand houden van de gezondheid van de werknemer. Het is van belang dat van tevoren duidelijke afspraken worden gemaakt over een aantal zaken zoals: omschrijving, duur en rapportage van het onderzoek, voorlichting aan de werknemers, verantwoordelijkheden van de participanten, publikaties etc. De WITO heeft gemeend een handreiking te kunnen geven in de vorm van een gedragscode bij wetenschappelijk onderzoek in bedrijven. In deze gedragscode wordt een aantal richtlijnen gegeven die zonder meer kunnen worden toegepast of (indien instituten eigen regels hanteren) kunnen dienen om de eigen regels waar nodig aan te passen. Aan diverse instanties en personen werd om commentaar gevraagd. Op grond hiervan zal een definitieve gedragscode worden opgesteld.

Advisering

De WITO heeft op verzoek van het Directoraat-Generaal van de Arbeid geadviseerd met betrekking tot een onderzoeksvorstel 'Gefixeerde versus wisselende blootstellingsniveaus en de relatie tussen de blootstellingsconcentraties en de bloedconcentraties'.

Studiecommissie Documentatie Gevaarlijke Stoffen

Chemiekaarten

Onder auspiciën van de CARGO werd in 1980 het werk over het gezondheidkundige gedeelte van de 'Chemiekaarten' voortgezet. Zoals bekend wordt in de reeks 'Chemiekaarten, gegevens voor veilig werken met chemicaliën' informatie verstrekt voor alle betrokkenen in bedrijven. Het is een gezamenlijke uitgave van de Nederlandse Vereniging van Veiligheidsdeskundigen, het Veiligheidsinstituut en de Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie. De gegevens werden zowel op losse kaarten als in een boek uitgegeven. In 1977 verscheen de eerste druk en in 1980 de tweede druk van het boek. Een Engelse uitgave: 'Handling Chemicals Safely' verscheen eveneens in 1980. Van deze uitgaven zijn respectievelijk inmiddels 4800 en 650 exemplaren verkocht. De revisie van de kaarten is uiteraard een continue werkzaamheid voor de Studiecommissie Documentatie Gevaarlijke Stoffen.

Werkgroep Lawaai-invloeden

De werkgroep organiseerde op 29 januari 1980 een workshop, waar werk van de leden van de werkgroep en hun collega's werd besproken. Ondanks herhaalde aankondigingen is door de Minister van Sociale Zaken nog steeds geen adviesaanvraag ingediend bij de SER over normering van geluid op de arbeidsplaats. De werkgroep heeft evenals andere organisaties per brief van 8 oktober 1980 zijn verontrusting over dit trage verloop kenbaar gemaakt. De in 1962 opgestelde aanbevelingen voor audiometrisch onderzoek in de industrie werden herschreven. Na voltooiing van de herziene anamnesekaart kunnen deze aanbevelingen naar

verwachting begin 1981 worden gepubliceerd.

Tijdens een viertal bijeenkomsten werd de voortgang van een aantal onderzoeken besproken. Dit betrof o.a. de vaststelling van de voor het gehoororgaan veilige grens van impulsgekluid, waarover van het IMG 3 en het IZF één rapport verscheen; de invloed van popmuziek, waarover verder onderzoek gaande is; onderzoek naar extra-auditieve effecten van lawaai, welk onderzoek voor een belangrijk deel is afgerond en rapportage in het komend jaar kan worden verwacht. Ook apparatuur werd besproken, zoals het gebruik van de geluidsexpositiemeter en de werkwijze van een geavanceerde audiometer (audiomaat). Belangrijk om te vermelden zijn ook de resultaten van het onderzoek van Ten Raa naar het dempend vermogen van oorwatten in de praktijk (gemiddeld 15 dB minder dan bij laboratoriumproeven) en verder de opvatting van de WHO (neergelegd in WHO-Health Criteria nr. 12), dat reeds bij blootstelling aan lawaai van 75 dB(A) (tijdens het uitoefenen van het beroep) gevaar voor (geringe) beschadiging van het gehoor optreedt.

Overige activiteiten

In 1980 kwam gereed het rapport: 'Reïntegratie in het Bedrijf van Myocardinfarctpatiënten' van J. P. M. Diederiks, afdeling Medische Sociologie Rijksuniversiteit Maastricht. Dit onderzoek werd uitgevoerd onder auspiciën van de CARGO en gesubsidieerd door de Nederlandse Hartstichting.

In dit rapport worden de volgende drie aanbevelingen gedaan:

- a. de hartrevalidatie in Nederland is toe aan een standaardisering van indicatiestelling en programmering. Pas als dit tot stand is gekomen, kunnen ook meer definitieve uitspraken worden verwacht – uit een 'multi-center'-onderzoek – over de effecten van revalidatie;
- b. de revalidatie dient vroeg te beginnen en bij voorkuur in of bij het ziekenhuis van opname. De revalidatiecentra zouden zich moeten specialiseren op probleemgevallen;
- c. gezien de positieve resultaten van vroeger revalidatie op werkhervatting dient ook de revalidatie in het kader van de arbeidsongeschiktheidswetgeving te worden gestimuleerd. Voorts heeft het NIPG-TNO op verzoek van de CARGO een literatuurstudie verricht over 'Ploegendienst en ziekte'. Een overzicht van deze studie, dat werd opgesteld door de heren H. Hoolboom en M. K. van Alphen, kwam in 1980 gereed. Naar aanleiding van een verzoek van het Directoraat-Generaal van de Arbeid een onderzoek uit te voeren naar het voorkomen van trillingen op de arbeidsplaats, werd een aanzet gegeven tot de oprichting van een 'Peilingsgroep Trillingen'. Deze peilingsgroep heeft als taak:
 - a. het gedetailleerd in kaart brengen van de te onderzoeken gebieden waarop door het DGA wordt gedoeld;
 - b. het formuleren van de verschillende onderzoeks- en studieopdrachten;
 - c. het onderzoeken waar reeds nu de noodzakelijke onderzoeksexpertise aanwezig is;
 - d. zonodig het peilen waar en op welke wijze onderzoeksexpertise zou kunnen worden gecreëerd;
 - e. het doen van aanbevelingen op welke wijze de studie- en onderzoeksactiviteiten in de periode nadien gecoördineerd en dienen te worden begeleid;
 - f. het opstellen van een meerjarenbegroting voor dit project.Voorts werd door de CARGO, in overleg met de NVAB, meegewerkt

aan de oprichting van een Stuurgroep Model Bedrijfsgezondheidszorg. Deze Stuurgroep kreeg als taakopdracht:

- a. inventarisatie van wat men momenteel in Nederland op het gebied van signaleringssystemen voor BGZ doet;
- b. een netwerk van informatie creëren zodat men op de hoogte is van elkaars doen en laten, waardoor overlap kan worden voorkomen en coördinatie kan worden bevorderd;
- c. beoordeling van diverse in gebruik zijnde instrumenten, resp. systemen en steunen wat naar de mening van de Stuurgroep goed is;
- d. deelonderzoeken uitzetten en toetsen, b.v. voor ontwikkeling en evaluatie van instrumenten;
- e. implementatie bevorderen van onderzoekresultaten.

De CARGO heeft zich in 1980 verder beraden over haar samenstelling, taak en plaats in de toekomst. Deze discussie houdt onder meer verband met het in werking treden van de Arbeidsomstandighedenwet en met het gaan functioneren van de Voorlopige Arbeidsraad (VAR). In het afgelopen jaar moest de CARGO afscheid nemen van zijn adjunct-secretaris, de heer Ragay, die de CARGO steeds op voorbeeldige wijze heeft gediend. Op deze plaats past hem hiervoor een woord van oprechte dank.

Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels

Nog steeds blijkt de expositie van asbest, zowel in als buiten de directe beroepssfeer, een stijgende belangstelling te ondervinden. Voor de Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels leidde dit tot een aantal verzoeken om informatie, onder andere van juridische zijde. Daarnaast kan men zich niet aan de indruk onttrekken, dat een aantal schriften met betrekking tot asbest meer een politieke dan een wetenschappelijke achtergrond hebben.

De Commissie vergaderde als geheel tweemaal. Grote voortgang werd geboekt op het gebied van het Elektronenmicroscopisch Onderzoek, waarbij detectie en classificatie van vezels in preparaten op semi-geautomatiseerde wijze op de voorgrond staat. Deze werkwijze kan de efficiëntie van werken in hoge mate bevorderen. Dankzij het accordé gaan van de Minister van Wetenschapsbeleid met de financiering van het eerder ingediende TNO-beleidsruimtevoorstel, kon deze ontwikkeling met voortvarendheid ter hand worden genomen. De werkwijze is zodanig, dat de preparaten worden vervaardigd in het IMG-TNO; de verwerking ervan geschiedt in het Laboratorium voor Elektronenmicroscopie van de Rijks Universiteit te Leiden. In het verslagjaar kon in laatstgenoemd laboratorium worden vastgesteld, dat het onderzoek in vergelijking met onderzoeken elders in Europa grote overeenstemming met betrekking tot de gezamenlijk onderzochte preparaten opleverde. De hoofdpunten van het onderzoek zijn:

- het maken van preparaten, die het automatisch herkennen van vezels snel en makkelijk mogelijk maken;
- het automatisch herkennen van deze vezels met analytische elektronenmicroscopie door middel van beeldanalyse;
- bepaling van lengte en diameter van de vezels, alsmede de chemische samenstelling ervan;
- onderzoek naar de relatie van het aantal vezels en de massa, die in het oorspronkelijke monster aanwezig zou zijn. De hiervoor benodigde apparatuur werd gedeeltelijk operationeel.

Als overige activiteiten kunnen worden genoemd:

- in het verslagjaar kwam een ontwerp AMVB met betrekking tot de Warenwet tot stand, verband houdend met voorkomen van asbest in artikelen in de consumentensfeer;
- het definitieve rapport naar aanleiding van de adviesaanvraag van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne met betrekking tot de verwijdering van asbest- en asbesthoudend afval ondervond vertraging. Reeds kan worden gemeld, dat de oplossing voor dit probleem vrijwel uitsluitend wordt gevonden in het gecontroleerd begraven;
- man-made mineral fibres; evenals in het verleden bleef de Commissie middels een van haar leden op de hoogte van de ontwikkelingen die zich - vooral in Europees verband - op dit terrein wetenschappelijk voordoen;
- asbest in buitenlucht; het onderzoek hiervan vond onverminderd plaats. Duidelijk wordt, dat de situatie in Nederland in vergelijking met het buitenland meevalt;
- asbest in drinkwater; in principe werd besloten, het onderzoek naar voorkomen van asbestvezels in drinkwater, getransporteerd door asbestcement leidingen, te herhalen. Met name gaat het hier om monsters uit gebieden, waar gedurende langere tijd agressief water is gedistribueerd. De financiële consequenties van dit onderzoek maakten uitvoering tot nu toe niet mogelijk;
- mesothelioomregister; de registratie van mesothelioomgevallen in Nederland vond voortgang. Het aantal geregistreerde gevallen handhaaft zich op ± 50 per jaar; einde verslagjaar beliep het totaal aantal ruim 600. Er zijn goede gronden om aan te nemen, dat het werkelijke aantal mesothelioomgevallen in Nederland ongeveer het dubbele bedraagt;
- mesothelioom-panels; het Europese panel voor patholoog-anatomen kwam niet bijeen door ontbreken van financiële middelen. Wel vindt uitwisseling van preparaten plaats tussen de leden ervan. Aan de totstandkoming van een mesothelioom-atlas wordt gewerkt. Het Nederlandse panel functioneerde op de gebruikelijke wijze;
- documentatie; deze werd, als steeds, voortreffelijk verzorgd door de bibliotheek van het Coronellaboratorium te Amsterdam.

Algemeen

Een tweetal leden bezocht congressen op hun specifieke vakgebied met betrekking tot asbest en andere minerale vezels. Het verslag van de conferentie 'Health Hazards of Asbestos Exposure' in New York in 1978, verscheen. Hierin zijn opgenomen bijdragen van een tweetal leden van de Commissie. Een belangrijk feit was het verschijnen van het Engelse 'Asbestos: final report of the advisory committee'. Dit werk geeft een voortreffelijk overzicht van de stand van zaken over problematieken met betrekking tot asbest en bevat voorstellen voor aangepaste MAC-waarden. Zeker ook voor de in de Adviescommissie Asbestbesluit en de subgroep Asbestnormwaarden van de Werkgroep Deskundigen van in de Nationale MAC-commissie zittende leden, bleek dit document van grote waarde. Verschillende leden van de Commissie vervulden spreekbeurten op het gebied van hun werkzaamheden met betrekking tot asbest.

Dwarsverband Bureau Humanisering van Arbeid TNO

Binnen TNO functioneert sinds enige tijd een dwarsverbandcommissie Humanisering van Arbeid. Deze

commissie is samengesteld uit vertegenwoordigers van TNO-instituten die werkzaam zijn op het terrein van de verbetering van arbeid en arbeidsomstandigheden, de bedrijfsgezondheidszorg en de ergonomie. Deze commissie is opgericht omdat er binnen TNO behoefte bestond aan een betere coördinatie van de veelheid van werkzaamheden die bij verschillende TNO-instituten worden verricht. De toegenomen belangstelling voor verbetering van arbeid en arbeidsomstandigheden (ook wel genoemd humanisering van arbeid) leidt tot meer onderzoeks- en advieswerk van TNO op dit gebied. Hierbij wordt steeds sterker de behoefte gevoeld aan onderlinge samenwerking tussen TNO-instituten die beschikken over technische, sociaal-wetenschappelijke, medische en ergonomische deskundigheid.

In de praktijk blijkt namelijk steeds meer dat gecombineerde deskundigheid noodzakelijk is om de vaak gecompliceerde problemen op dit terrein op te kunnen lossen. Een belangrijke taak van de dwarsverbandcommissie is daarom het vervullen van een centrale ingangsfunctie voor de buitenwereld, d.w.z. dat opdrachtgevers zich met hun problemen tot het dwarsverband Humanisering van Arbeid kunnen wenden. Het dwarsverband gaat dan na of het probleem binnen TNO kan worden onderzocht en welke instituten hierbij het best kunnen worden betrokken. Op deze wijze komen samenwerkingsprojecten tot stand. In het verlengde hiervan heeft de commissie een beleidsadviserende taak naar de instituten en de Raad van Bestuur van TNO om zo te komen tot een gecoördineerde programmering van onderzoek, zodat TNO aan de buitenwereld een duidelijk gezicht op dit terrein kan laten zien.

Om al deze werkzaamheden goed te kunnen uitvoeren beschikt de dwarsverbandcommissie over een bureau, het Bureau Humanisering van Arbeid TNO, dat is ondergebracht bij het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO te Leiden.

In het achterliggende jaar werden verschillende projecten op het gebied technologie/arbeid voorbereid en ter hand genomen. Deze onderzoeken hadden o.a. betrekking op de arbeidsomstandigheden van stucadoors, de arbeidsproblematiek bij een chemische industrie, aspecten van kort-cyclische arbeid, een ergonomische evaluatie van een baliemeubel bij toepassing van kantoorautomatisering, ergonomisch en sociaal organisatorisch advieswerk t.b.v. een walradarsysteem, arbeidsplaatsverbetering in het scheeps- en industrieel onderhoud, arbeidsproblematiek van straatmakers, klachten van beeldschermwerkers, etc.

In 1981 zal de aandacht meer worden gericht op de strategie bepaling van TNO op het onderzoeksgebied humanisering van arbeid. Hierbij is het overheidsbeleid van groot belang en dat geldt dan met name voor de invulling van de door de Staten Generaal aangenomen raamwet op het gebied van de arbeidsomstandigheden, de Arbeidsomstandighedenwet.

Werkverband Ergonomische Technologie TNO-THT

De activiteiten van het samenwerkingsverband liggen op het gebied van de ergonomische technologie. Er wordt onderzoek verricht en advies gegeven over het raakvlak tussen mens en machine op grond van een symbiose van technische- en menswetenschappen, waarbij het accent valt op de inbreng van

(hoogwaardige) technologie. Deze inbreng is om een aantal redenen gewenst:

1. bij het toepassen van normen voor mensvriendelijke arbeid zoals die worden gedefinieerd door humanisering van arbeid, ergonomie, taakstructurering en dergelijke zullen zich problemen voordoen van puur technische aard. Wanneer deze niet worden opgelost blijven humanisering en ergonomie vrome wensen;
2. normen voor mensvriendelijke arbeid worden veelal opgesteld door medici en psychologen. Zij moeten worden vertaald in technisch hanteerbare termen;
3. het is onontkoombaar dat in een zeer vroeg stadium van een technisch ontwerp de technische vrijheidsgraden worden afgemeten aan de hand van de criteria van mensvriendelijke arbeid;
4. bij het gestalte geven aan een arbeidsvriendelijke techniek is er, vanuit de 'engineering' gezien, dikwijls een tekort aan specifieke ergonomische informatie.

Beeldschermen

Een moderne vorm van het raakvlak tussen mens en machine bestaat uit het gebruik van terminals op kantoren. De kathodestraalbuis is de meest gangbare vorm van de huidige terminals. De terminals hebben voor de taakuitvoering veel voordelen. Het raakvlak tussen de kathodestraalbuis en het menselijk zien veroorzaakt echter problemen. Elektronisch op beeldschermen gegenereerde informatie onderscheidt zich van op papier gepresenteerde (terugkaatsend licht) en dia (doorvallend licht). Om de specifieke gevolgen van beeldschermgebruik tijdens werk te kunnen nagaan, is een origineel apparaat ontwikkeld met behulp waarvan visuele tests op beeldscherm worden gepresenteerd. Omdat de test verloopt op geautomatiseerde wijze zonder tussenkomst van specialisten en assistenten, leent dit apparaat zich voor preventief routine-onderzoek. Bij de test worden enige basiscapaciteiten van het menselijk zien gemeten; de methode is voor uitbreiding vatbaar. Naast de test gericht op het zien is er tevens een gestandaardiseerde visuele inspanningsproef, gepresenteerd op beeldscherm; ontwikkeld om de functie van een 'visuele fietsergometer' te vervullen.

Na een uitgebreid vooronderzoek (met bankemployés als proefpersonen) zijn procedures en apparaat zover, dat er kan worden overgegaan tot een eerste industriële seriebouw. Het apparaat kwam tot stand mede op verzoek van en in samenwerking met bedrijfsgeneeskundige diensten van banken en verzekeringmaatschappijen; die ook financiële steun verleenden. Een onderzoek naar het nieuw zijn van de methode toonde aan, dat deze uniek is.

Publikaties: 'Tasks involving contrast resolution, spatial and temporal resolution presented on VDU screen as a measuring technique of visual fatigue', by J. W. H. Kalsbeek and F. W. Umbach in Ergonomic aspects of Visual Display Terminals, Taylor and Francis Ltd. Londen 1980.

THT rapporten, vakgroep Instrumentatie en Meettechniek Afdeling Elektrotechniek, kenmerk 80.042; 80.049.

Cockpit

De intrede van terminals in de stuurhut van vliegtuigen brengt problemen voor de cockpitinrichting, de wijze en keuze van informatiepresentatie, bemanningssamenstelling en veiligheid met zich mee. In samenwerking met Nederlandse, Franse en

Engelse experts werd een onderzoekprogramma opgesteld, dat een nieuwe meetmethode van cockpitwerkbelasting inhoudt. Deze wordt toegepast bij een activiteitennetwerkanalyse met behulp van een computerprogramma.

Model Mentale Belasting

Bij het technisch ontwerpen van gecompliceerde mens-machine systemen is er behoefte aan een mathematisch model van de mentale belasting van de mens als systeemcomponent. In het model waaraan wordt gewerkt, wordt de mens beschreven als een productiesysteem van gedrag in termen van een technisch productiesysteem zoals: doelstellingen, procedures, functies, middelen, organisatieniveaus, productie, balansen en consumptie van mentale energie.

Een voorlopige beschrijving van het bovenstaande model wordt als uitgangspunt gebruikt om te komen tot een computermodel, dat gebruik maakt van de vage verzamelingentheorie.

Publikatie: 'The production of Behaviour and its accompanying stresses' by J. W. H. Kalsbeek, chapter in: Stress, Workdesign and Productivity, ed. Joh. Wiley and Sons Ltd.

Gesubsidieerde Onderzoeken

De Gezondheidsorganisatie TNO reserveerde in 1980 uit haar budget een bedrag voor het geven van subsidie aan derden ter voortzetting en afronding van de nog lopende projecten.

Van de volgende onderzoeken kon de subsidiëring worden beëindigd:

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

GO 77-3: Invloed van oxidantia op enzymactiviteit.

GO 77-7: Acetylcholinesterase en dystrofische spierziekten.

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

GO 77-10: Echografische tumordiagnostiek.

Er wordt nog één onderzoeking voortgezet, n.l.:

GO 77-1: Toepasbaarheid longfunctietechnieken bij beademde patiënten.

FUNGO/GO-TNO Werkgemeenschappen

In het kader van de samenwerking met FUNGO werd in het verslagjaar begonnen met de beoordeling van via de FUNGO/GO-TNO werkgemeenschappen ingediende subsidieaanvragen voor in 1981 nieuw te beginnen onderzoeken. Hiervan kwamen 7 aanvragen in aanmerking voor subsidiëring door de Gezondheidsorganisatie TNO.

Baten en lasten van de Gezondheidsorganisatie TNO in 1980

Bedragen in miljoenen gulden; voorlopige cijfers, geringe bijstellingen zijn mogelijk.

| Baten | | Lasten | |
|--|--------------|--|--------------|
| Rijkssubsidies | 60,6 | Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO | 11,7 |
| Rijksbijdragen | 3,5 | Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO | 16,2 |
| Rijksopdrachten | 4,1 | Medisch-Fysisch Instituut TNO | 7,8 |
| Opdrachten derden | 11,5 | Medisch Biologisch Laboratorium TNO | 14,3 |
| Bijdragen van TNO-organisaties | 4,8 | Gaubius Instituut TNO | 4,6 |
| Bijdragen en additionele inkomsten derden | 14,5 | Radiobiologisch Instituut TNO | 15,2 |
| | | Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO | 4,0 |
| | | Primatencentrum TNO | 4,4 |
| | | Centraal Proefdierenbedrijf TNO | 8,4 |
| | | Radiologische Dienst TNO | 2,5 |
| | | Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO | - |
| | | Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA | 0,3 |
| | | Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO | 0,2 |
| | | Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten | 1,0 |
| | | TNO-commissie Asbest en andere Minerale Vezels | - |
| | | Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie | 0,9 |
| | | Werkgroep Darmflora en decontaminatie | 0,4 |
| | | Commissie Landelijk Epilepsie-onderzoek TNO | 0,9 |
| | | Onderzoek in samenwerkingsverband | 0,9 |
| | | Gesubsidieerde onderzoeken | 0,2 |
| | | Onderzoek derden | 0,7 |
| | | Centraal beheerde projecten | 2,8 |
| | | Algemene kosten | 5,0 |
| | <u>99,0</u> | | |
| Tekort (vóór mutaties in bestaande reserves) | 3,4 | | |
| | <u>102,4</u> | | <u>102,4</u> |

Adressen

Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO

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. 071-17 04 41

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO

Schoemakerstraat 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

Postbus 5815

2280 HV Rijswijk

Telex 38191 reppo nl

Tel. 015-14 09 30

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

Lange Kleiweg 151

2288 GJ Rijswijk

Postbus 5815

2280 HV Rijswijk

Telex 38191 reppo nl

Tel. 015-14 09 30

Primatencentrum TNO

Lange Kleiweg 151

2288 GJ Rijswijk

Postbus 5815

2280 HV Rijswijk

Telex 38191 reppo nl

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 Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO

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 Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO

Juliana van Stolberglaan 148

2595 CL 's-Gravenhage

Tel. 070-81 44 81

Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels

p/a Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek 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 Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek TNO

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

Catharijnesingel 59

3511 GG Utrecht

Tel. 030-31 33 47, toestel 43

Werkgroep Onderzoek van Tandheelkundige Materialen TNO

p/a Tandheelkundig Instituut

Sorbonnelaan 16

3584 CA Utrecht

Tel. 030-53 33 39

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

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

Da Costakade 45

3521 VS Utrecht

Tel. 030-93 51 41

Werkverband Ergonomische Technologie TNO/THT

p/a Technische Hogeschool Twente

Postbus 217

7500 AE Enschede

Basisvormgeving

BSRS, Amsterdam

Grafische uitvoering

Centrale Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO

Foto's

Pag. 10 en 13, Victor Scheffer

Druk

Drukkerij Hooiberg, Epe

Coördinatie

Centrale Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO