



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

Inleiding

Dit is een verslag van het werk dat in 1979 is verricht door de Gezondheidsorganisatie TNO. De Gezondheidsorganisatie TNO is een instelling die tot taak heeft onderzoek te verrichten ten behoeve van de gezondheid. Het gaat erom:

- de gezondheid van de bevolking te beschermen en te bevorderen;
- verstoringen van de gezondheid te herstellen.

Het onderzoek is erop gericht resultaten te verkrijgen die toepasbaar zijn voor groepen uit de bevolking of voor de gehele bevolking.

Het werk van de Gezondheidsorganisatie TNO geschiedt in tien instituten en een aantal werkgroepen en commissies. De werkgebieden zijn zo gekozen dat ze een samenhangend geheel vormen. Maatschappelijke problemen bieden zich zelden op één gebied aan. Nemen we als voorbeeld het leefmilieu dan willen we daarvan zowel de luchtvervuiling kennen en begrijpen, als de werking op de mens van de verscheidene vervuilende stoffen die we met onze meetapparatuur vinden.

Bestuderen we de wijze waarop de ziekten van bloedvaten en hart in de gezondheid ingrijpen, dan geven biologie en biochemie inzicht, maar onderzoek naar de leefgewoonten en de mogelijkheid die positief te beïnvloeden, zijn ook van belang.

De werkprogramma's van de Gezondheidsorganisatie TNO worden zo opgebouwd dat de problemen in hun onderlinge samenhang kunnen worden benaderd. Fundamenteel biomedisch onderzoek naar het wezen van de veroudering en naar de wijzen waarop onze leefsysteem worden bedreigd, vormt een basis.

Deze wordt niet alleen aangevuld met sociaal-medisch onderzoek, maar ook met studies die inzicht geven in het leven in onze moderne maatschappij. Er is onderzoek naar de mens en z'n arbeid, z'n woon- en leefgewoonten. Veel ziekten vinden waarschijnlijk eerder hun oorzaak in het leven dat we (moeten) leiden dan dat er sprake is van invloeden van buiten.

Maar natuurlijk, ook die kwalen blijven bestaan en moeten, als de andere, worden genezen. Voorkomen is beter, maar genezen moet ook. Daarom worden er in de Gezondheidsorganisatie TNO ook behandelingsmethoden van velerlei aard ontwikkeld. De Gezondheidsorganisatie TNO werkt daarbij nauw samen met de universiteiten en met verscheidene ziekenhuizen. In dit kader worden methoden, instrumenten en apparaten ontwikkeld en wordt nieuwe apparatuur kritisch bezien.

Kan de Organisatie het binnenslands goed vinden met allerlei instellingen die de gezondheid dienen, er is ook intensieve samenwerking met buitenlandse onderzoekinstellingen. De Gezondheidsorganisatie TNO kan onder andere daardoor een belangrijke rol vervullen bij het opstellen van normen geldend voor werk-, woon- en leefmilieu.

De Gezondheidsorganisatie TNO is een onderdeel van TNO, Nederlands' grootste onafhankelijke onderzoekorganisatie - bijna vijfduizend medewerkers. TNO verricht onderzoek op een aantal maatschappelijke gebieden. Voeding, industriële verwerking, produktinnovatie, bouwen, energie, verkeer, veiligheid en rijksverdediging zijn er enkele van.

De Gezondheidsorganisatie TNO kan dus bij een meer complexe opdracht door andere instituten de specifieke kennis - van voeding bijvoorbeeld of van energie-opwekking - laten invoegen. Steeds zal hierbij worden gestreefd naar een zodanig oplossen van de problemen, dat de opdrachtgevers er praktisch mee uit de voeten kunnen. Ook dan is het onderzoek toepassing gericht.

Op de twee volgende pagina's vindt U een inhoudsopgave van dit jaarverslag. Het werk is gegroepeerd per instituut, werkgroep en commissie. Het zal duidelijk zijn dat we in dit algemene, voor de geïnteresseerde toegankelijke verslag niet uitputtend volledig zijn. De lezer die van een bepaald onderwerp of het complete werk van een instituut of groep meer wil weten, kan gegevens aanvragen bij:

Gezondheidsorganisatie TNO
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage
Tel.: 070 - 81 44 81, tst.: 334

Inhoud

Instituten

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO 7
Jongeren in de bouw

Meten van taakeffecten bij buschauffeurs
Technologische ontwikkelingen en de kwaliteit van de arbeid
De mens en de sociale en economische doelmatigheid van het bedrijf
Het aanvaarden van handprothesen
Roken en alcohol tijdens de zwangerschap
Borstvoeding
Voorzieningen in de gezondheidszorg

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO 13
Kwaliteitsbescherming van oppervlaktewater
Luchtverontreiniging door aerosolen
Meting luchtverontreiniging op de werkplek
Natuurlijke ventilatie en energieverbruik
Onderzoek naar de invloed van lawaai op de slaap

Medisch-Fysisch Instituut TNO 20
Experimenteel epilepsiemodel
Diagnostiek van epilepsie
Hersenischaemie
Automatische verwerking van systolische tijdsintervallen
Ventilatie-perfusieverhouding in de long
Bloeddrukfluctuaties en hoge bloeddruk
Paralarm
Ultrageluidsonderzoek
Medische instrumenten en installaties

Gaubius Instituut TNO 24
Fibrinehuishouding
Lipidenhuishouding

Medisch Biologisch Laboratorium TNO 25
Neurotoxiciteit van organofosfaten
Behandeling van verbloedingsschok
Neurotoxicologie en neurobiologie in weefselkweek
Gedragstoxicologie
Toegepast mutageniteitsonderzoek
Effecten van chemicaliën en van straling op DNA
Bescherming tegen ioniserende straling door chemische verbindingen
Stralingshygiëne
Recombinant DNA-onderzoek
Immunotoxicologie en respiratoire toxicologie
Bedrijfstoxicologie

Radiobiologisch Instituut TNO 32
Bestudering van beenmergcellen
Experimenteel leukemie-onderzoek
Inductie van mammacarcinoom
Late effecten van totale lichaamsbestraling

Instituut voor Experimentele Gerontologie 40
Proefdieren en gerontologisch onderzoek
Veranderingen in het immuunsysteem
Achteruitgang in leverfunctie

Primatencentrum TNO 44
Chimpanseefok
Vaccin tegen besmettelijke hepatitis
Klinische ethologie

Centraal Proefdierenbedrijf TNO 45
Fokkerij-analyse en koloniebeheer
Kwaliteitscontrole

Radiologische Dienst TNO 47
Individuele dosiscontrole
Stralingsdosimetrie
Inwendige besmetting
Calibratiecentrum
Medisch speurwerk
Ultraviolet straling

Werkgroepen en Commissies

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA 49

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO 49

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO 50
Vergiftiging encentrum
Chemiekaarten
Mens, lawaai en arbeid

Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels 51

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie 52

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO 53

Werkgroep Tand- en Mondziekten TNO 53
Gebitsgezondheid: onderzoek Tiel-Culemborg
Onderzoek bij vijftienjarige scholieren uit Leeuwarden
Laboratoriumonderzoek

Werkgroep Onderzoek van Tandheelkundige Materialen TNO 54

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO 55

Gesubsidieerde Onderzoekingen 56

Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO 56
Niertransplantaties

Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie 56

Samenwerking met andere instellingen 57

Het besturen in 1979 58

Groepsondernemingsraad 59

Baten en lasten van de Gezondheidsorganisatie TNO in 1979 60

Adressen 61



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 en beslissingen die de gezondheid en het welbevinden van mensen direct of indirect bevorderen. De gezondheid en het welbevinden van de mens worden niet alleen bepaald door individuele factoren, ze zijn eveneens afhankelijk van de omgeving waarin hij leeft en de organisatie waarin hij is opgenomen. Bovendien spelen op de achtergrond algemeen maatschappelijke ontwikkelingen een belangrijke rol. De bestudering van de problematiek van de mens in zijn leefmilieu dient dan ook bij voorkeur vanuit verschillende gezichtspunten te gebeuren. Eind 1978 werkten ongeveer 150 onderzoekers en andere medewerkers in het 'NIPG'; de onderzoeksvelden zijn: Jeugd; Mens en arbeid; Mens en milieu en Gezondheidszorgvoorzieningen.

Jongeren in de bouw

De positie van jongeren op de arbeidsmarkt is over het algemeen niet rooskleurig. Zij zijn verhoudingsgewijs vaak werkloos. Voor jongeren met een voltooide LTS-opleiding in een bouwrichting is de situatie gunstiger. Zij kunnen (op het ogenblik) vrij gemakkelijk een baan in de bouw vinden. Gebleken is echter dat van de LTS-leerlingen bouwtechniek die (met of zonder diploma) de school verlaten, slechts ongeveer de helft in de bouw gaat werken. Tevens stappen er vram de allerjongste groep bouwvakkers nogal veel over naar een andere tak van nijverheid. Dat doen vooral degenen die pas kort in de bouw werken. Als mogelijke oorzaak wordt genoemd dat nogal wat jongeren die in de bouw gaan werken, lichamelijk niet of minder geschikt zijn voor het zware werk. Ook wordt gewezen op het opleidingsniveau van de jongeren. Door de verlenging van de leerplicht zou dit zo hoog zijn, dat zij weinig geneigd zouden zijn werk te doen waarbij geen ruimte is voor eigen initiatief en verantwoordelijkheid. Ouderen zouden wel kritiek op jongeren leveren, maar deze niet van jongeren verdragen. Hierdoor zou de jongere in zijn werk niet de waardering en verantwoordelijkheid krijgen die hij verwacht. Met het onderzoek 'jongeren in de bouw' wordt beoogd meer inzicht te krijgen in de werksituatie van jonge bouwvakkers. Door middel van een beperkt aantal gesprekken met jongeren die werken in de bouw, met jongeren die sinds kort de bouw hebben verlaten en met directe chefs is gezocht naar indicaties van problemen van jongeren in de bouw of moeilijkheden met hen. Met name is gekeken naar de aspecten van de werksituatie die gezondheid en welbevinden van jongeren kunnen schaden. De resultaten geven geen duidelijke aanwijzingen van problemen van algemene aard. Ook de ervaringen van de directe chefs met jongeren zijn meestal positief. Wel zijn er enkele knelpunten gesignaleerd:

- aan de opvang en begeleiding van jongeren lijkt in de bouw weinig zorg besteed te worden. Jongeren klagen over het eentonige werk dat zij in het begin moeten doen en over het nogal eens wisselen van maat. Sommigen krijgen ander werk te doen dan waarvoor ze zijn aangenomen;
- de laatste tijd wordt er in de bouw veel aandacht besteed aan de veiligheid. Toch blijkt het regelmatig voor te komen dat beschermingsmiddelen op de bouwplaats ontbreken. Zijn deze middelen er wel dan worden ze niet altijd gebruikt;

- het aantal functieplaatsen in de bouw is beperkt; als gevolg hiervan zijn er weinig promotiemogelijkheden. Desondanks blijken de meeste jongeren optimistisch over hun toekomst. Bijna de helft van de ondervraagden denkt gemakkelijk hogerop te kunnen komen in de bouw. De teleurstellingen zijn voorspelbaar;
- het grootste deel van de ondervraagde jongeren heeft een op de bouw gerichte vooropleiding (LTS of ITO, bouwrichting). Tijdens het werken in de bouw volgt het merendeel van hen een vakopleiding volgens het leerlingwezen. Ongeveer een derde van degenen waarmee is gesproken en die een vakopleiding volgen (of hebben gevolgd), klagen over te weinig variatie in het werk. Zij vinden dat zij niet voldoende mogelijkheden krijgen om verschillende werkzaamheden in de praktijk te oefenen;
- ongeveer één van de vijf jongeren heeft tijdens zijn werk wel eens last van zijn rug. Hoewel de klachten in het algemeen niet ernstig van aard zijn, zouden ze een indicatie kunnen betekenen van beginnende gezondheidsschade. Degenen die uit de bouw waren gestapt, uitten zich vaak minder positief over hun vroegere werksituatie. De negatieve ervaringen kunnen overigens ten dele worden geweten aan het feit dat een aantal van hen een niet op de bouw gerichte vooropleiding had. Deze jongeren deden meestal ongeschoold werk dat veelal zwaar, weinig gevarieerd en ook weinig bevreemdend werd gevonden. De belangrijkste redenen om van baan te veranderen zijn de onaantrekkelijke aspecten van het werk en de werksituatie. Bij het al of niet definitief verlaten van de bedrijfstak speelt onder andere de vooropleiding een rol: de jongeren die een specifiek op de bouw gerichte vooropleiding hebben gevolgd, zoeken na een minder positieve ervaring in de bouw veelal opnieuw een baan in deze bedrijfstak. Pas na meer negatieve ervaringen keren zij de bouw definitief de rug toe. De jongeren met een andere vooropleiding verlaten meestal al na één negatieve ervaring de bouw.

Meten van taakeffecten bij buschauffeurs

Reeds gedurende vele jaren leven er in de maatschappij vragen over de belasting en belastbaarheid van de werkende mens bij het uitvoeren van bepaalde taken. De werkschema's, de duur, de inhoud van het werk en het mogelijk effect daarvan op het gedrag en het welbevinden van degeen die de taak uitvoert, vergen onderzoek. In september 1977 is binnen het werkveld 'Mens en arbeid' van het NIPG een project opgezet met de doelstelling een bruikbaar meetinstrument te ontwikkelen dat het mogelijk effect van uitvoeren van een taak op de taakuitvoerder zou kunnen aantonen. Bovendien zou, aangenomen dat zulks mogelijk is, moeten worden nagegaan in welke mate het taakeffect verandert onder verschillende taakcondities. Het merendeel van de onderzoeken op dit gebied was en is gericht op het beschrijven van kortdurende fysieke effecten. Die onderzoeken die effecten op de lange termijn van de taakuitvoering en van de mentale component van een taak willen aantonen, hebben te kampen met het ontbreken van een goede meetmethodiek. Voor het kwantificeren en interpreteren ontbreken de methoden. Sommige bekende indicatoren van veranderingen in de toestand van het organisme zijn bruikbaar onder goed gecontroleerde laboratoriumcondities, maar de indicatorwaarde daalt bij gebruik ervan in een veldsituatie. Er zijn dan namelijk zoveel invloeden dat

Een buschauffeur wordt getest (foto onder)



men slecht in staat is het effect van de onderzochte taak zelf kwantitatief weer te geven en te interpreteren.

De conclusie ligt voor de hand: meetresultaten van het effect van de taak op de taakuitvoerder moeten dit effect en niet alle andere mogelijke achterliggende factoren representeren. Na een reeks gesprekken met de Begeleidingscommissie Bedrijfsgezondheidszorg van de Koninklijke Nederlandse Vereniging van Transportondernemingen (KNVTO), waarin werkgevers, werknemers en bedrijfsgezondheidszorg vertegenwoordigd zijn, is een project opgezet om het effect van de taak van buschauffeur op die chauffeur te onderzoeken. De KNVTO verleent steun aan dit project.

In de eerste fase van het onderzoek werd een literatuurstudie verricht. Een intensieve dialoog met vertegenwoordigers van busbedrijven en een aantal experts vond plaats. De resultaten hebben geleid tot een laboratoriumonderzoek en ten slotte tot het bepalen van een definitieve onderzoekstrategie.

De metingen in het onderzoek kan men globaal in twee categorieën splitsen: metingen aan de mens (fysiologische en psychotechnische metingen) en metingen aan de bus (de snelheid en de stuurwielbewegingen). De metingen worden verricht onder verschillende taakcondities (trajecten, tijden van de dienst) bij taakuitvoerders van twee leeftijdscategorieën. De resultaten worden intra-individueel vergeleken. Om een betere interpretatie van de gegevens mogelijk te maken, worden tijdens de dienst observaties in en om de bus verricht.

Bij het bepalen van de onderzoekstrategie werd aangenomen dat het effect van de taakuitvoering cumulatief is: de toestand van het organisme zou onder invloed van de taak die door het organisme wordt verricht, moeten veranderen. Deze overweging leidde tot de beslissing om niet tijdens de taakuitvoering te meten, maar er vóór, in de rustpauzen, en er na. Gemeten wordt het effect op fysiologische en psychotechnische variabelen. De metingen worden verricht in een, door de KNVTO ter beschikking gesteld, en door het NIPG van meetapparatuur voorzien, rijdend laboratorium. Op deze wijze en door het gebruiken van een nieuwe meetmethodologie hoopt het NIPG de storende factoren grotendeels te kunnen elimineren. De metingen aan de bus worden uiteraard tijdens het rijden verricht.

Na de periode van voorbereiding, instrumentatie en het ontwerp van de programmatuur, is in februari 1979, begonnen met het verzamelen van data. De periode zal worden afgesloten in het voorjaar van 1981 en worden gevolgd door een verwerkings- en rapportageperiode die ongeveer één jaar kan duren. Een bijdrage aan de vraagstelling kan ook door een parallel met het veldonderzoek lopende ongevallenanalyse worden geleverd.

Technologische ontwikkelingen en de kwaliteit van de arbeid

In de laatste jaren is een onderzoek naar stuur- en regeltaken uitgevoerd. Dit zijn taken, waarbij één of meer taakuitvoerders een complex, min of meer geautomatiseerd, technisch systeem regelen (in een vooraf ingestelde toestand houden) en sturen (in een nieuwe toestand brengen). Enkele voorbeelden leveren: elektriciteitscentrales, de chemische procesindustrie, warmbandwalsen, leiding luchtverkeer, intensive care in ziekenhuizen en administratieve computersystemen. De motorische belasting bij dit soort taken is relatief laag, het verwerken van informatie en het nemen van beslissingen neemt een belangrijke plaats in. De taakuitvoerder staat of zit meestal

achter een paneel. Via dit paneel krijgt hij de informatie uit het systeem (meters en lampen) en moet hij ook het systeem sturen en regelen (bijvoorbeeld door middel van knoppen en schakelaars).

De automatisering heeft grote invloed gehad op de aard en daardoor ook op de kwaliteit van de menselijke arbeid in dit soort technische systemen. Er is weinig bekend over de invloed ervan op de arbeidstevredenheid en de gezondheid. Enkele oudere studies uit het begin van de jaren zestig geven een relatief gunstig beeld van dit soort werk wanneer het wordt vergeleken met oudere, minder geautomatiseerde, technische systemen of met de gemechaniseerde industrie. De effecten van meer recente technologische ontwikkelingen, die hebben geresulteerd in complexe, grootschalige mens-machinesystemen met een zeer hoog niveau van automatisering zijn echter nog niet vastgesteld. In een vergelijkend onderzoek zijn 24 mens-machinesystemen met verschillende graden van automatisering en complexiteit onderzocht. Ze functioneren in verschillende bedrijven. Er zijn gegevens verzameld over de kenmerken van de technische systemen, de organisaties en de individuele taken. Er zijn interviews gehouden met 223 taakuitvoerders over arbeidstevredenheid en subjectief welbevinden, ziekteverzuim e.d. Ook werd het gedrag geobserveerd. Het onderzoek werd gesubsidieerd door de Commissie Ontwikkelingsproblematiek Bedrijven (COB) van de Sociaal Economische Raad.

Uit het onderzoek blijkt dat taakuitvoerders in hoger geautomatiseerde productiesystemen en transportsystemen in het algemeen werk moeten verrichten, dat in mindere mate is afgestemd op menselijke eigenschappen, capaciteiten en behoeften. Het werk bestaat doorgaans uit het passief afwachten van zeer zelden voorkomende storingen, waarop wél snel en adequaat moet worden gereageerd. Bij dit soort taken is men dan ook in het algemeen minder tevreden over het werk, men heeft meer gezondheidsklachten en het ziekteverzuim is hoger. Deze effecten werden ook aangetroffen bij console-operators in administratieve computersystemen. Hier hingen deze problemen echter samen met het sterk routinematige karakter van het werk, waarbij door de operator continu grote hoeveelheden informatie moeten worden verwerkt. Er waren ook aanwijzingen, dat de structuur en het functioneren van de organisaties vaak niet voldoende aangepast zijn aan de specifieke eigenschappen van het werk in dit soort technische systemen.

Op basis van deze en andere resultaten worden aanbevelingen gedaan voor het hanteren van 'humane' criteria bij het ontwerpen van nieuwe mens-machinesystemen. De taakinhoud van het personeel bij dit soort technische systemen wordt te veel bepaald door technische en economische overwegingen en te weinig door het menselijk functioneren. Het beschreven onderzoek kan ertoe bijdragen, dat de laatste overwegingen meer systematisch worden ingebracht bij het ontwerp van nieuwe arbeidssituaties, die als gevolg van technologische ontwikkelingen ontstaan.

De mens en de sociale en economische doelmatigheid van het bedrijf

Op verzoek van de Commissie Ontwikkelingsproblematiek Bedrijven (COB) van de Sociaal Economische Raad (SER) is in samenwerking met het IVA (Instituut voor Sociaal Wetenschappelijk Onderzoek, Tilburg) en het Economisch Instituut van de Tilburgse Hogeschool een studie verricht naar het

al of niet aan hun doel beantwoorden van productie-organisaties en naar de bestuursproblemen daaruit voortvloeiend. Een belangrijke aanleiding tot het verrichten van deze studie kwam voort uit kritiek op het tot nu toe verrichte onderzoek naar deze effectiviteit.

Bij dat onderzoek werden vaak strikt economische criteria gehanteerd. De vraag die kan worden gesteld, is of met het aldus bepalen van de effectiviteit, ook werkelijk wordt gemeten of de organisatie wel aan haar doel beantwoordt. Men stelt zich slechts een beperkt doel; een organisatie tracht veelal verscheiden doeleinden te verwezenlijken. In toenemende mate groeit de overtuiging dat een bedrijf niet uitsluitend economische, maar ook sociale doelstellingen heeft. Dat wil zeggen dat een bedrijf niet meer uitsluitend wordt gezien als een producent van goederen of diensten, maar vooral als een samenwerkingsverband van (een groep van) mensen, die deels gelijke, deels verschillende belangen hebben. Deze individuen of groepen zullen trachten hun belangen binnen de organisatie te realiseren. Op grond daarvan hebben zij eigen opvattingen over de effectiviteit van de organisatie en deze zullen mede bepalend zijn voor hun houding en gedrag. Het onderzoek heeft zich niet alleen gericht op het vaststellen van de opvattingen over de effectiviteit per belanghebbende. Er is tevens onderzocht of het management erin is geslaagd een zodanig besturingssysteem te vinden dat aan de verschillende belangen tegemoet kan worden gekomen.

Het zwaartepunt in het onderzoek ligt op de theorie-ontwikkeling; op beperkte schaal is ook empirisch getoetst. De aandachtspunten zijn als volgt te onderscheiden:

- het ontwerpen van een model voor de effectiviteit. De factoren die een rol spelen zijn:
 - = de analyse van belangengroepen; welke belangengroepen zijn te onderscheiden; zijn het alleen de institutionele belangengroepen die bij het onderzoek moeten worden betrokken of zijn ook andere indelingen mogelijk;
 - = welke effectiviteitscriteria worden door de belangengroepen gehanteerd en wat zijn hun effectiviteitsopvattingen;
 - = hoe is het gedrag van de verschillende belangengroepen ten aanzien van hun organisatie;
 - = de kwaliteit van het bestuur.
- het ontwerpen van een onderzoeksinstrumentarium dat bij het model past;
- het op beperkte schaal toetsen van enkele centrale hypothesen, met daaraan gekoppeld een evaluatie van de onderzoekresultaten in termen van theoretische en praktische bruikbaarheid;
- het evalueren van het onderzoeksinstrumentarium en de gebruikte onderzoeksmethode, waarbij de vragen zijn:
 - = is voor effectiviteitsonderzoek een lange-termijnonderzoek nodig, of is het mogelijk een minder tijdrovend en minder kostbaar onderzoek op basis van de huidige situatie te doen;
 - = is organisatievergelijkend onderzoek op grote schaal mogelijk of kan gebruik worden gemaakt van 'case-studies' (met daaraan eventueel gekoppeld organisatiebegeleidend onderzoek);
- het formuleren van een onderzoeksvoorstel voor een vervolg (hoofdonderzoek).

Over het onderzoek is voor het eerst in de COB-begeleidingscommissie gerapporteerd in de laatste dagen van 1979. Het zal worden gepubliceerd in 1980.

Het aanvaarden van handprothesen

De functie van de ledematen van de mens is zo belangrijk dat het als vanzelfsprekend wordt beschouwd dat na amputatie van een arm of been een prothese wordt aangemeten die zo goed mogelijk de functie overneemt. De wens om de verloren functies terug te krijgen kan, zeker bij een amputatie van de arm, slechts gedeeltelijk worden vervuld. Zelfs geavanceerde handprothesen hebben tekortkomingen. Bij amputatie van beide armen is de noodzaak voor het gebruik van prothesen duidelijker dan bij de veel vaker voorkomende amputatie van één arm of hand. Het gebruik van de armprothese bij eenzijdig geamputeerden is, zo blijkt uit het onderzoek, niet groot. Niet zelden wordt de prothese zelfs ergens in een kast weggeborgen. De precieze redenen van het in onbruik raken zijn meestal niet bekend. Deze redenen zijn echter uiterst belangrijk, als men nieuwe ontwerp-criteria wil opstellen en een beter gefundeerd advies over de keuze van een prothesetype en de training ermee wil geven. Het NIPG-TNO heeft in samenwerking met de vakgroep werktuigkundige meet- en regeltechniek TH-Delft en het revalidatiecentrum De Hoogstraat te Leersum dit probleem in een onderzoek van verschillende kanten benaderd.

De gebruiker van een prothese zal de lasten en baten die het gebruik van de prothese met zich meebrengt beoordelen en evalueren. Als resultaat kan hij het gebruik van de prothese geheel of gedeeltelijk aanvaarden of afwijzen. In de onderzoekopzet is getracht om een kwantificering te geven van de lasten en baten om een vergelijkingsbasis te verkrijgen tussen een aantal verschillende prothesen. Dit is gedaan door de mogelijke verschillende functies van een prothesehand te definiëren en te beschrijven wat het voordeel of de winst kan zijn als een specifieke prothese deze functies heeft. Anderzijds is getracht om bij dezelfde functies aan te geven wat de lasten zijn die men zich moet getroosten om de genoemde functiewinst te verkrijgen. De twee aspecten zijn hoofdzakelijk bestudeerd in een laboratoriumsituatie door middel van een eenvoudige simulatietechniek. Alleen de functies die met motorisch handelen te maken hebben, zijn in beschouwing genomen. De verschillende eigenschappen van een prothese zijn bekeken zoals de stijfheid, de grijpkracht en de geometrie. Dit werd gedaan via manipulatie van gestandaardiseerde voorwerpen (cilinders en voorwerpen met vlakke oppervlakken). Van de lastenkant is alleen de mentale belasting van de gebruiker bestudeerd die optreedt bij de besturing van de prothese.

De kwantificering van de mentale belasting, de belangrijkste bijdrage van het NIPG aan het project, is uitgevoerd via een dubbeltaaktechniek. In zo'n dubbeltaaktechniek wordt de mentale capaciteit van de prothesegebruiker die niet nodig is voor de sturing van prothesewerkzaamheden, verder opgevuld met een tweede taak. De prestatie in de tweede taak nu is een maat voor de mentale belasting in de prothesetaak. In deze opzet is een grote reeks van experimenten uitgevoerd waarbij gezonde proefpersonen door middel van een orthese-achtige hulpconstructie achtereenvolgens een aantal verschillende handprothesen gebruikten.

De uitkomsten van het onderzoek geven duidelijk aan dat niet één van de onderzochte prothesetypen als de beste kan worden gekwalificeerd. De keuze zal sterk moeten afhangen van het specifieke gebruik van de prothese door een individuele gebruiker. Juist daarom is het noodzakelijk dat er ook in het

Onderzoek naar de mentale belasting die de besturing van een handprothese vergt. In dit onderzoek konden gezonde, niet geamputeerde, proefpersonen deelnemen door gebruik te maken van een speciale hulpconstructie voor de bevestiging van de prothese-hand aan de onderarm



algemeen over hulpmiddelen voor gehandicapten veel meer informatie beschikbaar komt. Zowel het gebruik van de hulpmiddelen in de praktijk als de laboratoriumevaluatie moet goed zijn omschreven zodat de potentiële gebruiker een gefundeerde keuze kan doen. De verkregen informatie is trouwens ook van essentieel belang om de ontwerpcriteria voor prothesen bij te stellen of te vernieuwen.

Roken en alcohol tijdens de zwangerschap

Het roken van sigaretten in de zwangerschap heeft een zeer ongunstige invloed op het ongeboren kind. Het geboortegewicht van kinderen van rokende moeders bijvoorbeeld is gemiddeld 150 à 250 gram minder dan van andere kinderen. Dit zou op zichzelf nog niet zo erg zijn. Er zijn echter meer effecten, waarvan het gezamenlijke gevolg is dat sterftelkans van het kind aanzienlijk wordt verhoogd. Vermoedelijk sterven in ons land jaarlijks vele kinderen voor de geboorte of kort er na door sigarettengebruik tijdens de zwangerschap.

Het ziet er daarbij naar uit dat in ons land het roken door jonge vrouwen eerder toeneemt dan afneemt. De behoefte aan meer goede voorlichting is evident. Hiervoor zijn behalve buitenlandse ook Nederlandse gegevens nodig: hoeveel vrouwen roken in de zwangerschap en hoeveel roken zij? In welke mate veranderen rokende vrouwen hun rookgewoonte wanneer ze zwanger worden? En na de bevalling: hoeveel rookt men dan? Bestaat er ook in ons land een verband tussen roken en geboortegewicht? Pas na 1968 werd bekend dat het drinken van alcohol in grotere hoeveelheid in de zwangerschap dikwijls leidt tot een combinatie van aangeboren afwijkingen (lichte tot matige zwakzinnigheid, afwijkingen aan het gelaat en andere afwijkingen). Ook matige hoeveelheden alcohol zijn niet onschuldig. Nadat een lange tijd het gevaar van prenataal alcoholgebruik was miskend, zijn nu de gevaren ervan duidelijk.

Evenals dat met roken het geval is, neemt het gebruik van alcohol bij jonge vrouwen snel toe. Er is behoefte aan inzicht in de omvang van het probleem: hoeveel vrouwen gebruiken alcohol in de zwangerschap, hoeveel gebruiken zij? In welke mate verandert de drinkgewoonte wanneer men zwanger wordt? En hoeveel wordt er in de eerste weken na de bevalling gedronken? Is er een relatie tussen roken en alcoholgebruik in de zwangerschap? Het

NIPG heeft in samenwerking met de Nederlandse Organisatie van Verloskundigen een onderzoek opgezet. Er zijn ongeveer 3400 zwangere vrouwen geënquêteerd. Bij 80% van hen werden in een tweede en een derde enquête ook na de bevalling gegevens verkregen.

Het doel van het onderzoek is inzicht te krijgen in

- het vóórkomen van roken en alcoholgebruik kort vóór, tijdens en kort na de zwangerschap;
- de relaties tussen gewoonten van roken en alcoholgebruik in de zwangerschap met andere kenmerken: de leeftijd van de moeder en het rangnummer van de bevalling, het geboortegewicht van het kind, en het geven van borstvoeding.

Het onderzoek beperkt zich tot Nederlandstalige vrouwen in de praktijken van de verloskundigen. De verloskundigen verzamelden de gegevens via een drievoudige enquête. De eerste ondervraging, waarin uitsluitend onderwerpen aan de orde kwamen die ook in het normale contact tussen verloskundigen en cliënt zinvol geacht kunnen worden, geschiedde bij het tweede spreekuurbezoek van de vrouw (meestal ongeveer halverwege de zwangerschap). De aanvullende enquêtes vielen ongeveer 4 dagen en 6 weken na de bevalling.

De laatste enquêtes waren op 1 december 1979 gereed. De bewerking van de gegevens vindt thans plaats; wellicht kan in 1980 worden gepubliceerd.

Borstvoeding

Het geven van borstvoeding is in Nederland in de jaren na de tweede wereldoorlog tot 1977 gestaag afgenomen. In de periode 1975-1977 kreeg nog slechts 11% van alle zuigelingen in ons land gedurende tenminste drie maanden volledig borstvoeding. Inmiddels is bekend geworden dat de enorme toename van flesvoeding ongunstig is voor de volksgezondheid.

In Zweden waar het geven van borstvoeding niet zover was afgenomen als in Nederland, is door een reeks bevorderingsmaatregelen de situatie verbeterd: bijna alle moeders beginnen er met borstvoeding en 36% van de kinderen krijgt op de leeftijd van vier maanden nog volledige borstvoeding (1978). Er waren dus vele redenen een onderzoek in Nederland te houden gericht op het bevorderen van borstvoeding.

Het onderzoekproject borstvoeding van het NIPG-TNO heeft ten doel meer inzicht te krijgen in:

- de getallen over borstvoeding – hoeveel kinderen krijgen hoelang uitsluitend of ten dele borstvoeding; welke factoren zijn van invloed;
- de problemen die zich bij het geven van borstvoeding voordoen – welke problemen in welke frequentie;
- de methoden en resultaten van een samenhangend programma voor de bevordering van borstvoeding.

Na de nodige voorbereiding kreeg het project gestalte. Van alle kinderen geboren na 1 januari 1977 die op het moment van hun geboorte woonachtig zijn in de plaats Terneuzen is en wordt tot de leeftijd van zes maanden nagegaan of zij borstvoeding krijgen (kregen).

Daarbij wordt vastgesteld hoe lang deze voeding uitsluitend wordt gegeven en hoe lang in combinatie met flesvoeding. Vanaf 1978 wordt in Terneuzen gepoogd het geven van borstvoeding te bevorderen. Door de wijkverpleging worden de nodige gegevens verzameld op de consultatiebureaus. Alle moeders komen daar met hun zuigelingen.

Het onderzoek in Terneuzen is een lange-termijnproject met periodieke rapportage. Te vermoeden is dat een meer definitieve kentering naar borstvoeding, zoals in Zweden is bereikt, een periode van tien jaar in beslag zal nemen.

Voorzieningen in de gezondheidszorg

De tweede fase van het onderzoek naar de structuur en het functioneren van de gezondheidsvoorzieningen omvat het project 'De gezondheidszorg in Twente in regionaal perspectief'. De eerste fase behelsde de inventarisatie van de gezondheidszorg in Kennemerland. Tevens is in Twente onderzocht wat de financiële consequenties van de regionalisering in het gebied zouden zijn. Voor de planmatige ontwikkeling van een samenhangend stelsel van gezondheidszorgvoorzieningen binnen een omschreven gebied (regionalisatie) zijn tenminste drie voorwaarden noodzakelijk:

- een effectieve functionele regio-afbakening;
- inzicht in de wijze van functioneren en de samenhang van de verschillende voorzieningen;
- verzamelen en selecteren van informatie om een effectief integraal beleid te kunnen voeren.

Voornamelijk op de eerste twee punten zijn de gezondheidszorgvoorzieningen in Twente bekeken. Daarbij werd er voor de afbakeningproblematiek nog onderscheid gemaakt tussen subregionale indelingen voor de voorzieningen en wijkindelingen. Elk heeft z'n eigen (al dan niet overlappend) verzorgingsgebied van verschillende grootte. Ook aan de theoretische aspecten is aandacht besteed.

De conclusie lijkt gewettigd dat Twente een relatief goed afgebakende gezondheidszorgregio is: de transregionale patiënten / cliëntenstromen zijn weinig belangrijk. Aanvullend zijn enkele aanbevelingen gedaan om het transregionale verkeer nog meer te beperken. Gebleken is ook dat Twente in drie ongeveer gelijkwaardige subregio's is te verdelen. Voor het werken in deze regio's alsmede voor wijk- en buurtgericht werken zijn ook nog enkele aanbevelingen gedaan.

Inzicht in de functionele opbouw en de samenhang van de voorzieningen in regionaal verband is onder meer nodig om te kunnen beoordelen of er geen lacunes of onnodige doublures voorkomen. In kwalitatieve en, zoveel mogelijk, kwantitatieve zin is in het rapport getracht daar gegevens voor aan te dragen. Dit is gedaan aan de hand van:

- een uitgebreide sectorsgewijze inventarisatie van de voorzieningen op het gebied van de gezondheidszorg in Twente en van hun functies op individueel en organisatieniveau. Hierbij komen ook aan de orde: omvang, taak, personeelssituatie en verzorgingsgebied;
- een grofmazig overzicht van de functies van de Twentse voorzieningen aan de hand van een totaaloverzicht van de aantallen werkers in de verschillende beroepen en vakgebieden;
- een inventarisatie van de knelpunten, zoals deze door de werkers gesignaleerd werden.

De in het rapport weergegeven informatie over de instellingen is een neerslag van het materiaal dat in de regio zelf voorhanden was. Zij is verkregen met medewerking van de betrokkenen. Er zijn enkele belangrijke lacunes in de informatie. Met name zou (in de toekomst) veel nadruk moeten liggen op de vraag in hoeverre epidemiologische gegevens en oordelen van de (potentiële) gebruikers over het gezondheidszorgsysteem bij de planning van

de voorzieningen moeten en kunnen worden betrokken. Wil men met recht kunnen spreken van een gezondheidszorg waarbij (het welzijn van) de patiënt centraal staat dan is informatie hierover gewenst.

In het deelrapport over de financiën van 'De gezondheidszorg in Twente in regionaal perspectief' zijn de financiële consequenties van de in het functionele overzicht behandelde voorzieningen en functies weergegeven. Het overzicht van de kosten en de financiering van de gezondheidszorg in de regio Twente kan worden gekoppeld aan de uitkomsten van de functionele analyse. Hiermee kunnen de financiële gevolgen van een te voeren regionaal beleid worden aangegeven. Tevens kunnen op grond van vergelijkingen met andere regio's kostenverschillen worden verklaard. Een globale vergelijking met de uitkomsten van het eerdere onderzoek in de provincie Friesland leidde bijvoorbeeld tot de conclusie dat de gesignaleerde kostenverschillen voor een deel kunnen worden verklaard uit verschillen in aanbod tussen beide regio's.

Dit onderzoek was ook gericht op het verkrijgen van inzicht in de mogelijkheden die een regio heeft om vanuit een regionaal budget de verschillende voorzieningen en functies te financieren en daarmee de ontwikkelingen in de gezondheidszorg te sturen en beheersen. Met uitzondering van de openbare gezondheidszorg, de maatschappelijke gezondheidszorg, de verpleeghuizen en het medisch kindertehuis in de regio Twente, blijken er aanzienlijke veranderingen in de financieringsstructuur noodzakelijk; wil men tenminste inderdaad financieringstechnisch een systeem van regionale budgetfinanciering voor de onderscheiden functies kunnen invoeren.

Maar niet alleen veranderingen in de financieringsstructuur zijn noodzakelijk, ook veranderingen in de bestuurlijke en organisatorische structuur van de gezondheidszorg in de regio zijn nodig ten einde een overzichtelijk en samenhangend stelsel van voorzieningen voor gezondheidszorg in een regio tot stand te kunnen brengen.

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO

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

Kwaliteitsbescherming van oppervlaktewater

De kwaliteit van oppervlaktewater is een begrip dat nogal wat aspecten in zich draagt. Bovendien kent het oppervlaktewater veel raakvlakken met andere milieuc componenten, zoals lucht en bodem. Ten slotte is het ook nog zo, dat men bij zeer veel maatschappelijke activiteiten wordt geconfronteerd met de kwaliteit van het oppervlaktewater. Het is dan ook logisch, dat we de kwaliteit van het oppervlaktewater beschermen.

Bij het beheer van de waterkwaliteit is een aantal ontwikkelingsstadia in denken te onderscheiden. Ook de doelstellingen maakten een evolutie door:

- het beteugelen en het voorkomen van besmettelijke ziekten en plagen;
- het voorkomen dat het oppervlaktewater zuurstofloos wordt;
- de bescherming van de voor de mens belangrijke functies van het oppervlaktewater;
- de bescherming, het behoud en het herstel van gezonde water-ecosystemen.

De doelstellingen laten een ontwikkeling zien waarbij een oudere doelstelling steeds wordt opgenomen in de nieuwe, ruimer geformuleerde. Deze ontwikkelingen hebben grote maatschappelijke en technisch-wetenschappelijke implicaties. Het vermogen van de mens om zichzelf in relatie tot zijn natuurlijk milieu te zien, is sterk afgenomen. De ruime formuleringen voor de doelstellingen leveren problemen voor wetenschap en techniek die gewend zijn te werken met enkelvoudige en concrete onderwerpen. Economisch veroorzaken de beheersmaatregelen een grote druk op onze samenleving. Daarbij komt dat de beheerslasten nog steeds als een bijzondere druk worden gevoeld en niet als logisch voortvloeiend uit de menselijke aanwezigheid in de biosfeer.

Het werk van de Afdeling Water en Bodem op het gebied van waterbeheer is een weerspiegeling van de hiervoor genoemde doelstellingen, geconcretiseerd in een aantal projecten. In het kader van de tweede doelstelling is in het verleden de oxidatiesloot ontwikkeld die momenteel overal ter wereld op ruime schaal wordt gebruikt. Nu is de afdeling actief op het gebied van de beluchting van afvalwater, het bestrijden van de draadvormige groei in actief slib en de behandeling van het slib. Om materiaal aan te dragen voor de bescherming van functies van het oppervlaktewater die voor de mens van groot belang zijn,



is de aandacht van de afdeling vooral gericht op de 'eutrofië'. Bij hoge gehalten aan bemestende stoffen in het water kunnen zich schoksgewijs algen ontwikkelen, die de zuurstof voor andere organismen wegnemen en daardoor het water 'dood' maken. Het onderzoek van de Afdeling Water en Bodem is in dit kader gericht op een zuivering van het afvalwater, die verder gaat dan de oxidatief-biologische alleen.

In eerste instantie is een biologische methode ontwikkeld om stikstofverbindingen uit het water te verwijderen. Bij deze methode wordt geen extra energie verbruikt. In combinatie met deze verwijdering van stikstof worden chemische en biologische methoden ontwikkeld om fosfaten te verwijderen.

Met behulp van langzame zandfiltratie (en/of bodemfiltratie) wordt onderzocht in hoeverre de algemene kwaliteit van gezuiverd afvalwater nog kan worden verbeterd. De nadruk ligt hierbij op desinfectie en het afvlakken van variaties in de kwaliteit. Van de vierde doelstelling, de gezonde water-ecosystemen, is de formulering zeer ruim, zodat de verwerkelijking ervan in specifieke projecten nog moeilijk is. Op de Afdeling Water en Bodem staat de vraag centraal of met behulp van de bekende zuiveringstechnieken voor afvalwater gezonde water-ecosystemen in stand kunnen worden gehouden. Naast praktijkstudies dienen er modelmatige onderzoeken te worden verricht in experimentele

bassins. De Afdeling Water en Bodem is van mening dat er moet worden beschikt over outillage waarmee verschuivingen in ecosystemen als gevolg van lozingen van al dan niet gezuiverd afvalwater kunnen worden gemeten. Het project is in de eerste plaats gericht op het ontwikkelen van deze outillage als onderzoeksinstrument. Met een dergelijk instrument kan de afvalwaterproblematiek in de toekomst meer worden geformuleerd vanuit het afvalwater-ontvangend oppervlaktewater zelf. Met andere woorden, in het oppervlaktewater zelf moet de inspiratie gevonden worden tot verdere ontwikkelingen bij de technieken voor de zuivering van afvalwater.

Luchtverontreiniging door aerosolen

Aerosolen zijn in de lucht gedispergeerde vaste of vloeibare deeltjes met nauwelijks merkbare valsnelheid. Aerosolen worden onderscheiden door hun chemische eigenschappen en door hun fysische eigenschappen (de deeltjesgroottedistributie).

In de figuur (blz. 15 boven) is een classificatie van deeltjesgrootten van aerosolen gegeven, deeltjesdiameter in μm ($1\mu\text{m} = 10^{-6}\text{ m}$).

Deeltjes in het gearceerde gebied zijn van belang voor de volksgezondheid in verband met de mogelijkheid tot depositie in de ademhalingswegen.

Aerosolen kunnen rechtstreeks in de atmosfeer worden geloosd (primaire aerosolen). Bronnen van primaire aerosolen zijn onder andere: verbranding van fossiele brandstoffen, bosbranden, vulkanische uitbarstingen, vliegtuigen, opgewaaid bodemmateriaal, opspattend zeewater (zeezout aerosol).

Aerosolen kunnen ook ontstaan door omzettingen van gasvormige verbindingen in de atmosfeer (secundair gevormde aerosolen).

Als voorbeelden kunnen worden genoemd: sulfaten, gevormd door omzetting van zwavelwaterstof en zwaveldioxide, nitraten gevormd door omzetting van oxiden van stikstof, en organische aerosolen die door omzetting van koolwaterstoffen worden gevormd.

De uitworp en vorming van aerosolen veroorzaken in het totaal van de luchtverontreiniging een complex vraagstuk met een aantal deelproblemen. Als mogelijke gevolgen van het vóórkomen van aerosolen in de buitenlucht zou men de volgende kunnen noemen:

- zij kunnen, vooral in combinatie met gasvormige bestanddelen, uitgesproken nadelige effecten op het ecosysteem tot gevolg hebben;
- zij hebben nadelige invloed op het zicht; wat voor de verkeersveiligheid problemen kan opleveren;
- zij kunnen corrosie van monumenten, bruggen, gebouwen en dergelijke veroorzaken;
- zij kunnen plaatselijk in hoge mate de zuurgraad van bodem en oppervlaktewater beïnvloeden;
- zij fungeren als condensatiekernen in het neerslagvormingsproces, spelen een onoverzienbare rol in de warmtehuishouding van de aarde en bepalen tot op zekere hoogte de elektrische eigenschappen van de atmosfeer.

Sedert medio 1978 wordt met een financiële bijdrage van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne met een viertal andere TNO-instituten* binnen het project 'Fotochemische Luchtverontreiniging, Aerosolen en Toxiciteit' (FLAT) onderzoek verricht naar het vóórkomen en ontstaan en nadelige effecten van aerosolen in de buitenlucht.

De bijdrage van het IMG omvat onder meer:

- het inventariseren van het vóórkomen en de concentratieniveaus van aerosolen bij verschillende meteorologische condities, in relatie tot de schadelijke en hinderlijke effecten;
- het karakteriseren van de oorsprong van aerosolen (antropogeen, biogeen), en hun fysische en chemische eigenschappen en hun interacties in de atmosfeer;
- het nagaan welk gedeelte van de aerosolen, onder condities van fotochemische smogvorming, primair dan wel secundair is gevormd;
- het ontwikkelen van meet- en analysemethoden die van essentieel belang zijn om onderzoek op dit gebied op adequate wijze te kunnen uitvoeren.

Uit metingen blijkt, dat in stedelijke gebieden de meeste deeltjes een afmeting (diameter) hebben van minder dan $0,1\mu\text{m}$ (zie figuur op blz. 15 onder). De (berekende) bijdrage tot de totale massa (of volume) als functie van de diameter vertoont twee pieken, tussen $0,1$ en $1\mu\text{m}$ en tussen 5 en $30\mu\text{m}$.

Dit is het gevolg van twee verschillende ontstaanswijzen. De grotere deeltjes zijn primaire aerosolen zoals stof en vliegias. De kleine deeltjes hebben een (foto)chemische oorsprong of kunnen bij bepaalde verbrandingsprocessen worden gevormd. Deeltjes van fotochemische oorsprong zijn ontstaan door condensatie van gassen en dampen, gevolgd door coagulatie. De (berekende) bijdrage tot het oppervlak als functie van de diameter vertoont een piek tussen $0,1$ en $1\mu\text{m}$. Dit is als volgt te verklaren. Volume en massadistributie zijn evenredig met de diameter van de deeltjes tot de 3e macht (D_p)³. De oppervlaktedistributie is evenredig met (D_p)². Veel kleine deeltjes dragen weinig bij tot het oppervlak vergeleken met minder deeltjes die groter zijn. Het maximum ligt ergens in het gebied met veel kleine deeltjes en weinig grote deeltjes.

De eerste fase van het onderzoek zal vermoedelijk medio 1981 zijn afgerond.

Meting luchtverontreiniging op de werkplek

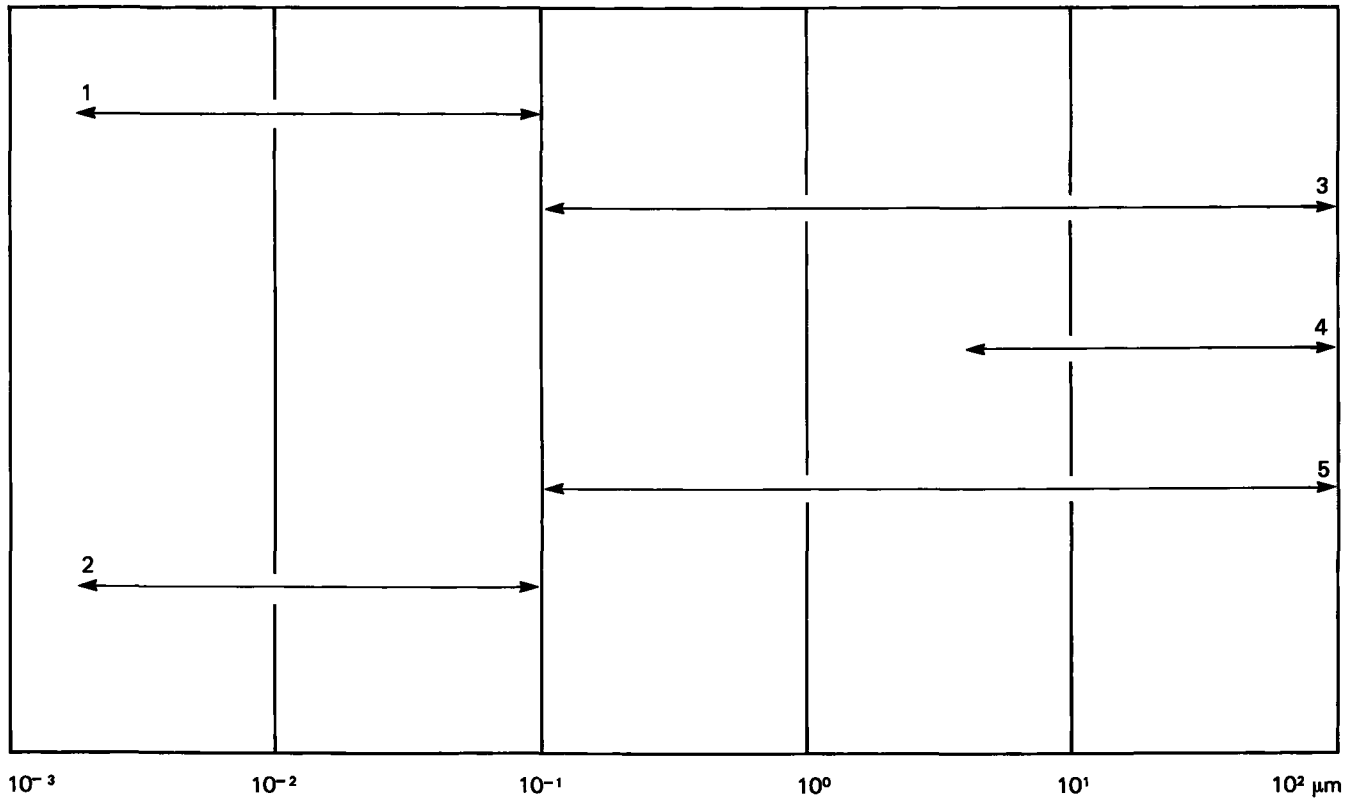
Bij de bestrijding van de gezondheidsrisico's op de werkplek kan de meting van luchtverontreiniging een belangrijke rol spelen. Bij de meting en ook bij de interpretatie van de metingen op de werkplek moet men rekening houden met een groot aantal variabelen en randvoorwaarden; het geheel is een uiterst gecompliceerd gebeuren. Om te komen tot een verantwoorde orde dienen de volgende vragen te worden gesteld:

- wat dient te worden gemeten;
 - waar moet worden gemeten;
 - hoe lang moet worden gemeten;
 - hoe vaak dient te worden gemeten?
- Bij de beantwoording van deze vragen zal men met de volgende factoren rekening dienen te houden:
- heeft men met gas, damp- of partikelvormige verontreiniging te maken;
 - wat is de chemische identiteit van de verontreinigingen;
 - zijn ze stabiel;
 - zijn er storende componenten;

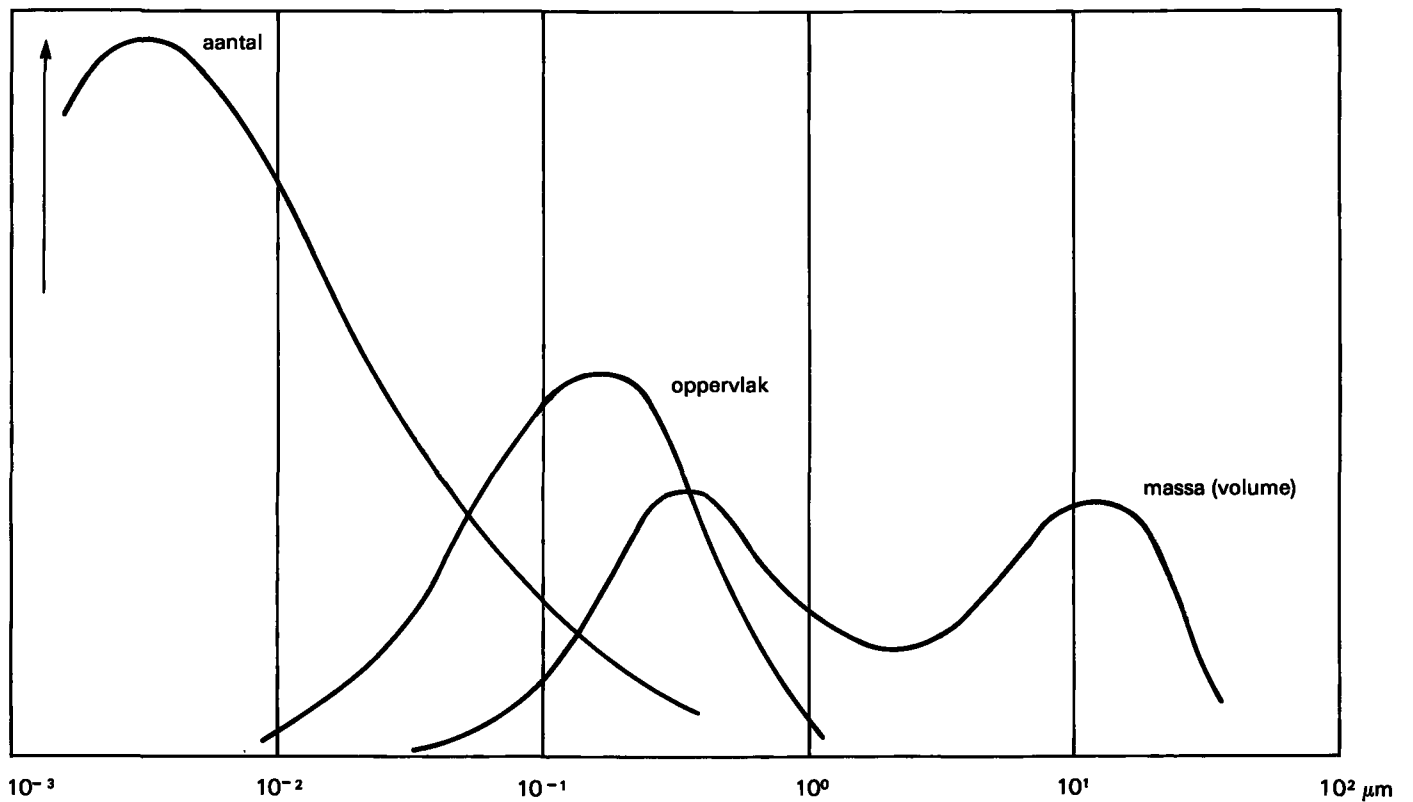
* het CL/MT-NO het PhL-RVO
het PML-RVO het MBL-GO

Karakteristieke aerosol-functies in een stedelijk gebied

- 1 = Aitken kernen
- 2 = secundair gevormde aerosolen
- 3 = mist; nevel; wolke druppels
- 4 = stof
- 5 = vliegias; roet



Relatieve concentratie



- richt men zich op een enkele verontreiniging of dient men er meer te bepalen;
- welke concentratieniveaus moeten in de overweging meespelen;
- gaat het ook om kortdurende piekwaarden, of zijn slechts gemiddelden over een langere periode van belang?

Randvoorwaarden zijn de omstandigheden op de werkplek. Wordt er in de onmiddellijke nabijheid van puntbronnen gewerkt, of heeft men met diffusiebronnen te maken? Hoe is de ventilatie op de werkplek? De interactie van de factoren heeft onder andere tot gevolg dat verontreinigingsniveaus op de werkplek sterk afhankelijk kunnen zijn van de plaats waar men meet, en bovendien sterk in de tijd kunnen fluctueren. Door de fluctuaties ontstaat een belangrijk deelprobleem voor de arbeidshygiënist. Hij moet aan de hand van één of meer kortdurende metingen (2-8 uur), die het karakter van een steekproef dragen, een schatting maken van de concentratie op de werkplek of een voorspelling doen van de concentratie die zich in de toekomst zal kunnen voordoen. Hij moet daarbij de frequentie en de duur van de metingen zodanig bepalen dat in samenhang met een efficiënte inzet van het bestaande meetpotentieel zo betrouwbaar mogelijke uitspraken kunnen worden gedaan. Indien men een bepaalde betrouwbaarheid van de schatting of voorspelling wenst, zullen frequentie en duur aan de wens moeten worden aangepast. De regels die worden gehanteerd om tot uitspraken over de werksituatie te komen, worden vaak als de 'meetstrategie' omschreven. De bestaande meetstrategieën zijn onderbouwd door statistische technieken. De metingen worden hierbij opgevat als een aselechte trekking uit een 'lognormale kansdichtheid', waarvan de variantie is afgeschat op grond van vele meetresultaten.

De meetuitkomsten, de duur van de metingen en het aantal metingen zijn bepalend voor de betrouwbaarheid van de uitspraak. Een voordeel van deze meetstrategieën is dat geen aan de werkplek gebonden informatie behoeft te worden verzameld. Een nadeel is dat men in het algemeen veel metingen moet verrichten om uitspraken met een hoge betrouwbaarheid te kunnen doen.

In het bij ons uitgevoerde project 'Meetstrategie', uitgevoerd met subsidie van de EGKS en het Directoraat-Generaal van de Arbeid, wordt getracht algemene aan de werkplek gebonden informatie, zoals productie en ventilatie, te gebruiken om de betrouwbaarheid van de uitspraken, gebaseerd op hetzelfde aantal metingen te verhogen, of door bij dezelfde geëiste betrouwbaarheid het aantal metingen te verminderen.

Bij de te onderzoeken meetstrategie wordt de concentratie van de luchtverontreiniging verdeeld in een deterministisch deel, dat wordt verondersteld afhankelijk te zijn van de omgevingsfactoren en algemene productiegrootheden, en een ander gedeelte waarvoor op het eerste gezicht geen verklaring kan worden gegeven, het zgn. stochastische deel. Uitgaande van deze veronderstellingen zal de hoogte van de concentratie op het tijdstip $k + 1$ bepaald zijn door de hoogte van de concentratie op het tijdstip k , het ventilatievoud, de hoogte van de productie op het tijdstip k en een niet nader te bepalen gedeelte, de ruisterm: $C_{k+1} = \exp(-VEN) \cdot C_k + B \cdot U_k + W_k$

deterministisch deel

stochastisch deel
(ruis)

waarin:

C_k is de luchtverontreinigingsconcentratie op tijdstip k
VEN het ventilatievoud

U_k de productiegrootheid op het tijdstip k

B omrekeningsfactor van productiegrootheid naar concentratie
 W_k is normaal verdeeld met verwachting E en variantie D en de dimensie van concentratie.

Aan de hand van een aantal metingen van de concentratie en de productiegrootheid worden met wiskundige filtertechnieken de onbekende parameters VEN, B , de gemiddelde waarde en de variantie van de ruis geschat. Vervolgens wordt met deze parameterwaarde en met gegevens over de productie een voorspelling gegeven van de gemiddelde concentratie over een lange periode. Voor het onderzoek naar deze meetstrategie zijn allereerst gedurende vele maanden continue metingen verricht van de stofconcentratie. Ook werden metingen verricht aan het afgenomen elektrisch vermogen in een laswerkplaats, als indicatie van de productiegrootheid.

Uit de resultaten blijkt dat voorspelling van de concentratie uit een algemene productiegrootheid (hier vermogen), in het onderzochte geval tot een redelijke overeenstemming leidt met de werkelijke concentratie.

Uit de figuur (blz. 17), blijkt dat met de statistische meetstrategie aanzienlijk meer metingen moeten worden verricht dan met de te onderzoeken meetstrategie om dezelfde betrouwbaarheids grenzen van de voorspelling te verkrijgen. De eis dat het 90% betrouwbaarheidsinterval boven of onder de getekende norm moet liggen betekent dat met de statistische meetstrategie 16 meetdagen zijn gemoeid en met de nieuwe meetstrategie slechts 1 werkdag. Hierbij zij nogmaals opgemerkt dat voor de statistische meetstrategie geen kennis van de werkplek wordt gebruikt, terwijl voor de nieuwe meetstrategie kennis van de productie en ventilatie op de werkplek in de beschouwing wordt opgenomen.

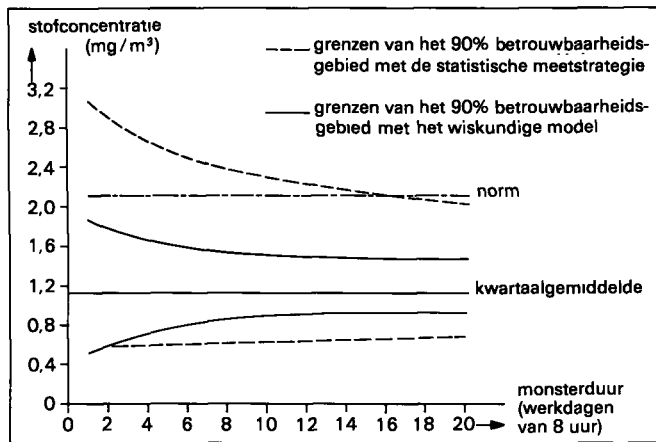
Nader moet worden onderzocht in hoeverre veranderingen in het model tot nog grotere verbetering van de voorspelling leiden. Het ligt in de bedoeling door het meten in verschillende werksituaties tot regels te komen die het mogelijk maken in korte tijd een indruk te krijgen van de verschillende parameters en grootheden die de werksituaties beschrijven. Dit moet resulteren in een beter inzicht in expositie en dus ook in een beter inzicht in eventuele risico's voor de gezondheid op de werkplek.

Natuurlijke ventilatie en energieverbruik

Een woning moet worden geventileerd. Het aanvoeren van verse lucht en het afvoeren van de verbruikte houdt natuurlijk warmteverlies in. Belangrijk is of het warmteverlies door ventilatie kan worden verminderd zonder dat de gezondheid in gevaar komt. Om dit na te gaan, wordt met financiële steun van de Europese Gemeenschap en het Ministerie van Volkshuisvesting en Ruimtelijke Ordening in verscheidene landen gezamenlijk onderzoek verricht. De bedoeling is vast te stellen hoe groot de ventilatie van woningen is, of deze kan worden verminderd en hoe dat moet gebeuren. Hiertoe wordt in een aantal woningtypen in Nederland het ventilatiegedrag gemeten. Uit de thans beschikbare gegevens kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- het drukverschil ten gevolge van de wind bepaalt in

In deze figuur zijn in de onderzochte situatie de grenzen van het interval aangegeven, waarin met een betrouwbaarheid van 90% de voorspelling van het kwartaalgemiddelde ligt, als functie van de monsterduur



belangrijke mate de ventilatie van de woning. Door de aanwezigheid van omliggende gebouwen of bomen (tot een afstand van 15 m) kan de druk over de gevels een factor 2 lager worden;

- een eengezinswoning op een plaats met een stevig windklimaat heeft een drukverschil over de gevel dat ongeveer driemaal hoger is dan dat van een flat in een stad met veel bomen en een dichte bebouwing;
- een traditioneel geconstrueerde eengezinswoning heeft, bij een gelijk drukverschil tussen binnen en buiten, ongeveer vijfmaal zo veel lekkage als een industrieel gebouwde flat. Dit is gemeten met gesloten ramen;
- van de voornoemde luchtlekkage gaat in de flat 76% via de ventilatiekanalen naar buiten en bij de eengezinswoning 27% (figuur, blz 18). In de gemeten eengezinswoning gaat verder 43% via de dakaansluitingen naar buiten.

De winderige omgeving en de 'lekkende' uitvoering van de eengezinswoning veroorzaakte één luchtwisseling per uur bij een (voor Nederland gemiddelde) luchtsnelheid van ca. 6 m/s. De ramen waren tijdens de metingen gesloten, een vermindering van deze hoeveelheid door de bewoner is dus niet mogelijk.

Uitgaande van de normen voor een gezonde ventilatie zou één luchtwisseling per twee uur al voldoende zijn geweest. Zonder gebruik van ventilatievoorzieningen zoals bijvoorbeeld de ramen, is de ventilatie dus al tweemaal hoger dan voor de gezondheid noodzakelijk is.

De hoeveelheid warmte van deze woning die door ventilatie verloren gaat bedraagt ca. 25% van het totale gasverbruik. Dit percentage kan klaarblijkelijk aanzienlijk lager worden. In de figuur op blz. 19 is het aantal luchtwisselingen voor de eengezinswoning en de flat weergegeven als functie van de windsnelheid en het temperatuurverschil tussen binnen en buiten.

Hoewel het onderzoek nog niet is afgerond kunnen al de volgende conclusies worden getrokken:

- woningen kunnen zonder nadelen voor de gezondheid luchtdichter worden gebouwd, daardoor wordt energie bespaard;
- in alle woningen moeten goed instelbare voorzieningen worden aangebracht, waarmee de ventilatie doelmatig is te regelen;
- de bewoners moeten worden geïnstrueerd hoe de ventilatieregelingen kunnen worden ingesteld, afhankelijk van de

behoefte en de weersomstandigheden;

- het rekenmodel voor de ventilatie leverde resultaten op, die overeenkwamen met de gemeten waarden.

Het onderzoek wordt voortgezet in andere woningtypen. Tevens wordt onderzocht hoe bewoners met de ventilatie omgaan en wat de minimaal mogelijke ventilatie is, waarbij dampen, geuren en vocht voldoende worden afgevoerd en de gezondheid niet wordt geschaad.

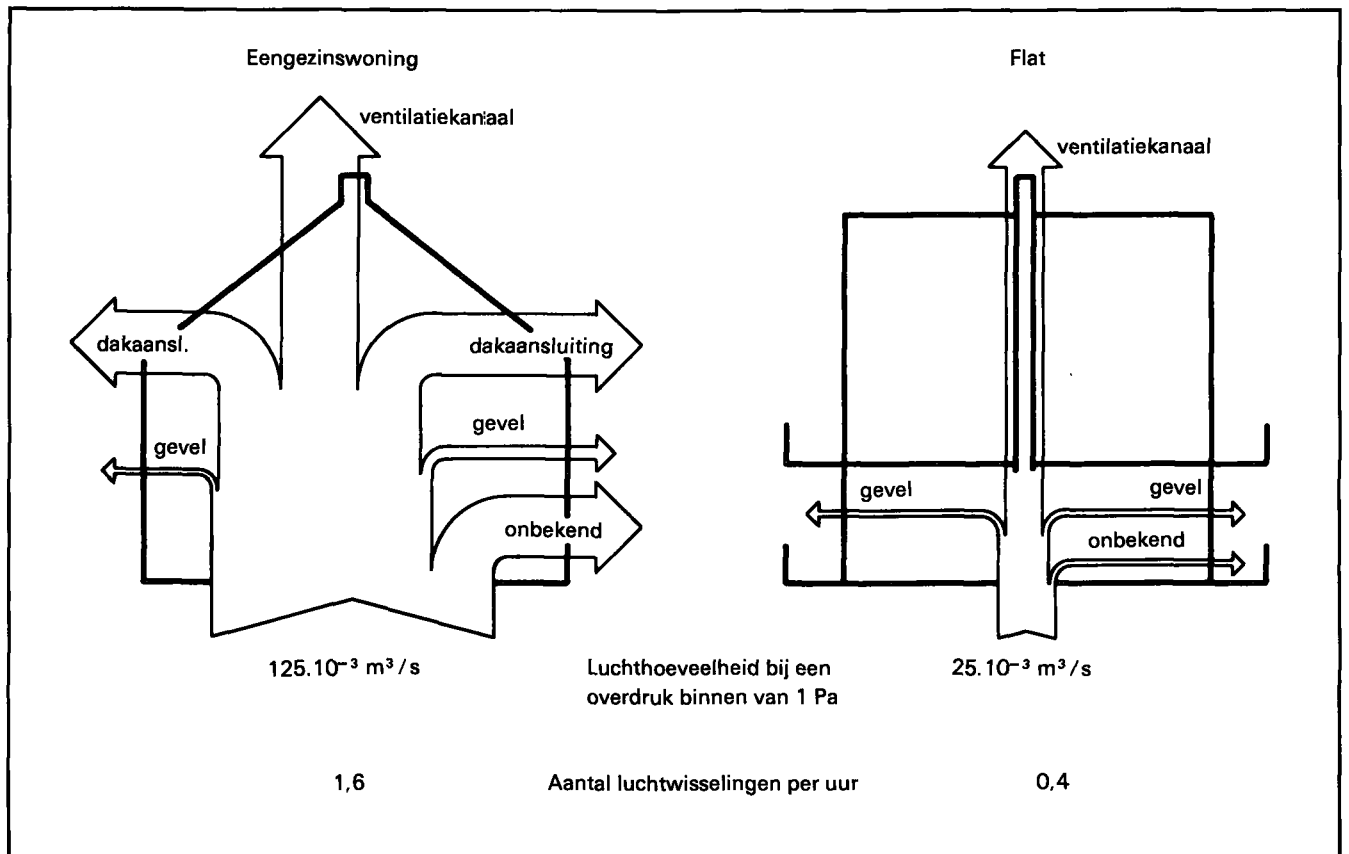
Onderzoek naar de invloed van lawaai op de slaap

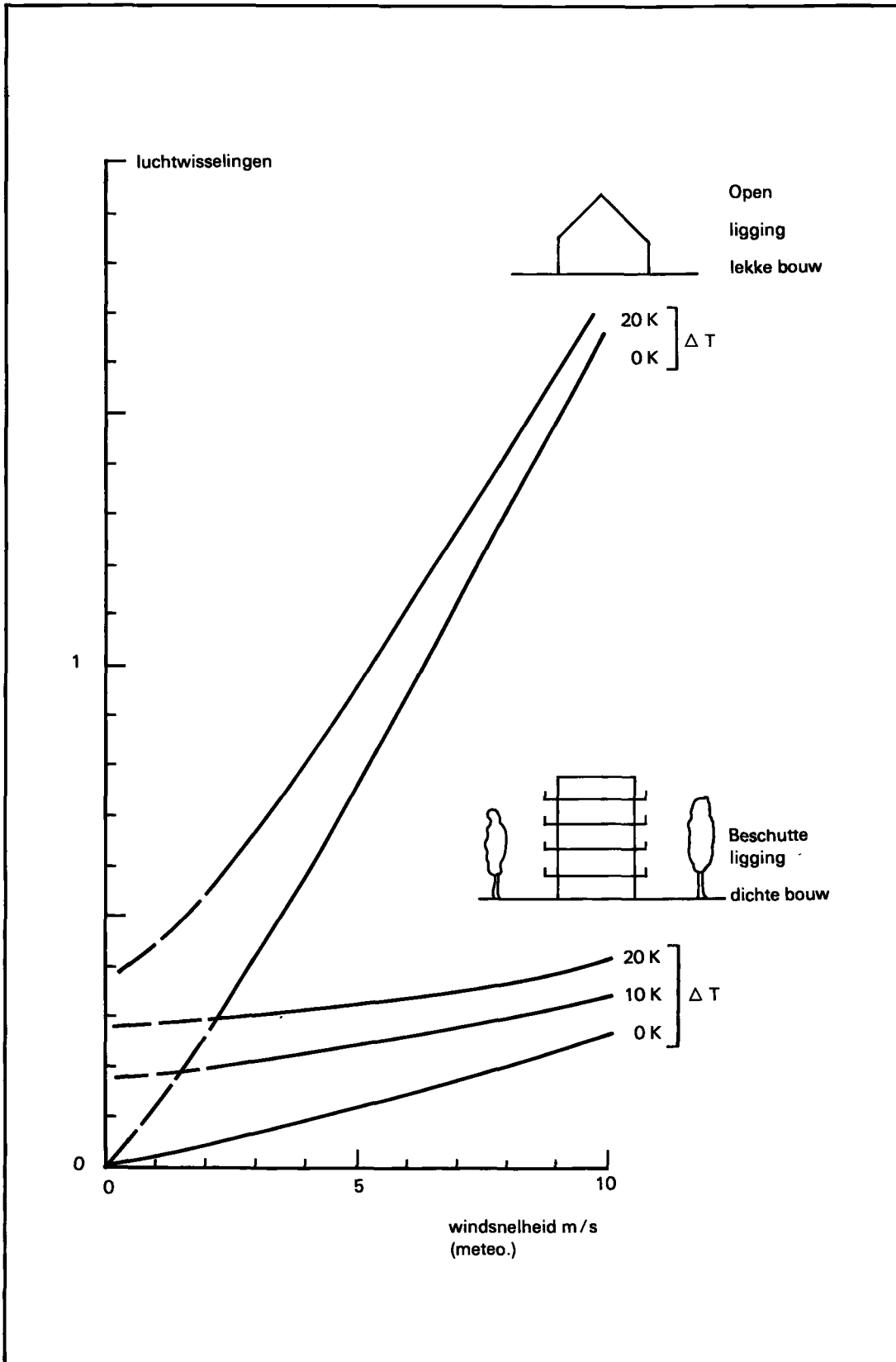
Steeds meer mensen ondervinden hinder van lawaai. De belangrijkste bron is het wegverkeer. Hinder tijdens de nachtrust is een steeds voorkomend onderdeel van die klachten. Hoewel er over de betekenis van de slaap nog wordt gediscussieerd, ziet men de slaap algemeen als een herstelproces. Slapen is voor de mens van wezenlijk belang. In dat licht is een goede nachtrust een voorwaarde voor het handhaven van een goede gezondheid. Slaapverstoring door lawaai moet dan ook als een bedreiging van de gezondheid worden beschouwd. Onderzoek naar het verband tussen de mate van verstoring en de geluidbelasting krijgt steeds meer aandacht. In het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO wordt onderzoek verricht naar meetbare lichamelijke effecten. Dit gebeurt in samenwerking met het Laboratorium voor Psychofysiologie van de Universiteit van Amsterdam en met drie teams in andere landen, in het kader van een milieuproject van de Commissie van de Europese Gemeenschappen. De proeven, die in de vier landen op vergelijkbare wijze werden gedaan, zijn inmiddels afgerond. Ze bestonden uit het doen van metingen tijdens de slaap bij twaalf mensen thuis, dus in hun normale omgeving. Zij sliepen tien nachten met betrekkelijk veel lawaai en tien nachten met betrekkelijk weinig lawaai. Dit werd gerealiseerd door het verbeteren of verslechteren van de geluidisolatie van de ramen.

Bij het meten van uitingen van slapen wordt vooral gekeken naar de hersenactiviteit en wel door het opnemen gedurende de hele nacht van een elektro-encefalogram (slaap-EEG). Daarnaast zijn ook hartslag, ademhaling, lichaams- en spierbewegingen en natuurlijk het geluidniveau geregistreerd.

Hoewel er een uitgebreide beschrijvingsmethode van het slaap-EEG bestaat, is het nog helemaal niet duidelijk welke verschijnselen daarin de slaapkwaliteit bepalen of in welke mate dat gebeurt. Het zou gewenst zijn bij het vinden van effecten ten gevolge van lawaai in het slaap-EEG ook de betekenis van die effecten voor slaapkwaliteit en welbevinden te kennen. Iets dergelijks geldt ook voor de andere gemeten grootheden. Het is normaal dat het organisme reageert op prikkels van buiten, maar wanneer wordt het teveel? De betekenis van gevonden effecten kan worden nagegaan door het verband te onderzoeken met reacties van de mensen na de slaap en overdag.

In het onderzoek zijn 's morgens de subjectieve slaapkwaliteit en stemming bepaald met behulp van vragenlijsten. Ook deden de proefpersonen 's morgens een reactietijdtest. 's Avonds vulden zij op een vragenlijst in hoe het hen de afgelopen dag was vergaan. Dergelijke voornamelijk subjectieve, uitkomsten kunnen natuurlijk ook op zichzelf worden beschouwd, dus niet ter verklaring van gevonden lichamelijke effecten.





Momenteel worden de (zeer vele) gegevens verwerkt. Uit de beschikbare resultaten kan worden afgeleid dat de gevolgde onderzoeksmethode bepaalde aspecten van het schadelijke effect van lawaai tijdens de slaap kan aantonen. Dit is onder andere van belang voor het vaststellen van acceptabele geluidniveaus voor de nacht.

Uit de beschikbare resultaten kunnen de volgende tendensen worden afgeleid:

- met veel verkeerslawaai wordt de totale slaaptijd korter;
- de variaties in de hartslag nemen toe met het geluidniveau;
- het van het slaap-EEG afgeleide slaappatroon wijzigt zich;
- de stemming en het welbevinden overdag worden als slechter ervaren bij een hoger geluidniveau 's nachts.

Medisch-Fysisch Instituut TNO

Het jaar 1979 is voor het Medisch-Fysisch Instituut TNO (MFI) een moeilijk jaar geweest. Er ontstond onzekerheid over de toekomst doordat de in het vorig jaarverslag vermelde kandidaat voor het directeurschap door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO werd afgewezen. De weg die het instituut was ingeslagen op basis van een rapport van de zogenaamde Kleine Commissie in 1977 werd hierdoor onoverzichtelijk. Het bestuur van de Gezondheidsorganisatie TNO verleende begin 1979 de heer J. H. Mendels, directeur van het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO, de opdracht het Medisch-Fysisch Instituut TNO door te lichten. Doelstelling was de mogelijkheden te onderzoeken voor een optimale aansluiting aan de behoeften die in de buitenwereld met name op het gebied van de medische technologie bestaan en de wijze aan te geven waarop het Medisch-Fysisch Instituut TNO hierop zou kunnen inspelen. Tegelijkertijd werd de heer M. J. van Essen, adjunct-secretaris van de Nijverheidsorganisatie TNO, benoemd tot zakelijk directeur voor een periode van zes maanden, naast prof. dr. W. Storm van Leeuwen, die de wetenschappelijke leiding van het instituut behield. Op 1 oktober 1979 werd de heer M. J. van Essen tot directeur van het Instituut TNO benoemd. Hij werd opgevolgd door ir. J. R. A. Ludert, die in 1979 als directeur van het Centraal Technisch Instituut TNO gepensioneerd werd. Prof. dr. W. Storm van Leeuwen nam op 1 november 1979 afscheid van het instituut. De heer J. H. Mendels sloot zijn opdracht af met de aanbidding aan het bestuur van een interim rapport op 1 september en een eindrapport op 1 december 1979. Gehoopt wordt dat begin 1980 een beslissing over het toekomstige beleid voor het Medisch-Fysisch Instituut TNO zal worden genomen en dat daarmee een einde zal zijn gekomen aan de onzekerheden waarmee het instituut nu reeds enkele jaren te kampen heeft gehad.

De hierna beschreven activiteiten vormen een selectie die een goed beeld geeft van het soort onderzoek dat in het instituut wordt verricht, maar die niet volledig kan zijn. Geïnteresseerden in een compleet overzicht worden verwezen naar het jaarverslag dat het instituut separaat uitgeeft.

Experimenteel epilepsiemodel

Het onderzoek met behulp van het Kindling-model bij de hond – een hond die door middel van regelmatige stimulatie in bepaalde hersendelen tenslotte spontaan epileptische aanvallen krijgt – is afgesloten. Het is gebleken dat epileptische activiteit zich verspreidt vanuit het focus naar omliggende hersengebieden op een zodanige wijze dat de tijdsvertraging die ontstaat groter is dan bij normale elektro-encefalogrammen (EEG's). Zo werden tijdens aanvallen tijdsvertragingen van circa 20 m/seconden gevonden tussen de Prepyriforme Cortex en de Amygdala kernen, terwijl voor het spontane EEG tijdsvertragingen in de orde van grootte van 5 m/seconden worden gemeten. Deze eerstgenoemde vertragingen zijn duidelijk te meten in de perioden van circa 5 tot 15 seconden, na een Kindling-stimulus.

De metingen leiden tot de conclusie dat in de spreiding van epileptiforme activiteit andere grootheden een rol spelen dan in de normale situatie. Als vervolg op dit onderzoek is een neuro-biofysisch onderzoek van epileptogene focus gestart.

Hiertoe werd een tweede opstelling vervaardigd, waarmee metingen aan hersenplakjes kunnen worden gedaan. Ook werd reeds een aantal ratten voorzien van blijvend geïmplanteerde elektroden in de hippocampus om elektrisch te kunnen stimuleren en af te leiden in verband met het Kindling-model van experimentele epilepsie.

Diagnostiek van epilepsie

Teneinde van mobiele epilepsiepatiënten een elektro-encefalogram (EEG) te verkrijgen over langere perioden (tot 24 uur) werd een draadtelemetriesysteem voor zestien kanalen ontwikkeld en vervaardigd. (zie figuur op blz. 22). Dit systeem wordt thans dagelijks toegepast in het Epilepsiecentrum 'Meer en Bosch' te Heemstede. Het grote voordeel van deze langdurige EEG-registraties is dat men in staat is redelijk snel een epileptische aanval te registreren en te diagnostiseren. Vooheen kostte het dagen tot weken eer men een registratie van een dergelijke aanval kon maken. Om eventuele thuiscontrole van epileptische patiënten mogelijk te maken, wordt onderzocht welke mogelijkheden de overdracht van de EEG-signalen via een telefooncentrale biedt.

De ontwikkeling van technieken van patroonherkenning voor het detecteren en klassificeren van epileptiforme transients werd voortgezet met het onderzoeken van nieuwe alternatieve methoden van voorbewerking van de signalen. Dit onderzoek, gedaan in samenwerking met de vakgroep Bio-Informatie van de THT, resulteerde in een computerprogramma dat werd getest aan de hand van een databestand, dat in het kader van een internationale samenwerking werd verkregen uit het Montreal Neurological Institute (Canada). Om inzicht te verkrijgen in de betrouwbaarheid voor klinische toepassing van deze alternatieve methode, werden de resultaten, verkregen bij een bekend databestand, vergeleken met de ervaring van 10 EEG-specialisten over epileptiforme EEG-fenomenen in genoemd bestand.

Hersenischaemie

Het onderzoek naar hersenischaemie als gevolg van een gestoorde bloedvoorziening geschiedt door middel van experimenten met katten. Dit onderzoek is een samenwerkingsproject tussen het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag en het MFI. Door gebruik van een ballon-katheter in de aorta descendens kon met succes de bloeddruk in de hersenen zonder toediening van farmaca ca. 200% verhoogd worden. Ook is het mogelijk geworden de intracranieële druk te meten met een nieuwe commerciële druktransducer. Voor het registreren van het EEG is een cassetterecordersysteem voor vijftien kanalen beschikbaar gekomen. Deze EEG-signalen worden langdurig geregistreerd bij de katexperimenten zowel voor als na het afsluiten van de arteria cerebri media. Het is gebleken dat deze EEG-signalen niet aanzienlijk worden beïnvloed door een polarisatiespanning, nodig om de CBF te meten. Daardoor is een gelijktijdige opname van beide soorten signalen mogelijk. Ten behoeve van EEG- en CBF-metingen bij patiënten is een opnamestation gebouwd voor het registreren met 4 elektroden. Deze opstelling is thans in gebruik in het Westeinde Ziekenhuis in Den Haag.

Automatische verwerking van systolische tijdsintervallen

Het computerprogramma voor de berekening en de verwerking van Systolische Tijds-Intervallen (STI), genaamd STIPS (Systolic Time Interval Processing System), is zodanig gewijzigd dat nu de mogelijkheid bestaat on-line patiëntengegevensverwerking en interactieve patroonherkenning uit te voeren. Bovendien is de selectie van de tweede harttonen zo gemodificeerd, dat signalen met een lager kwaliteitsniveau ook kunnen worden verwerkt. In samenwerking met de afdeling Cardiologie, Katholieke Universiteit te Nijmegen, is een onderzoek gedaan naar de veranderingen in inspannings-STI voor en na coronair bypass chirurgie.

Via het STIPS werd voor de afdeling Arbeidsfysiologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, een aantal opnames verwerkt, waarbij werd nagegaan welke extra informatie inspannings-STI ten opzichte van inspannings-ECG heeft bij patiënten waarbij men coronair lijden vermoedt en welke invloed bèta-blokkers hebben bij gezonde proefpersonen op de inspannings-STI.

Ventilatie-perfusieverhouding in de long

Uit de gegevens die in de afgelopen periode werden verkregen over de gasuitwisseling in de long van gezonde proefpersonen kan worden geconcludeerd dat:

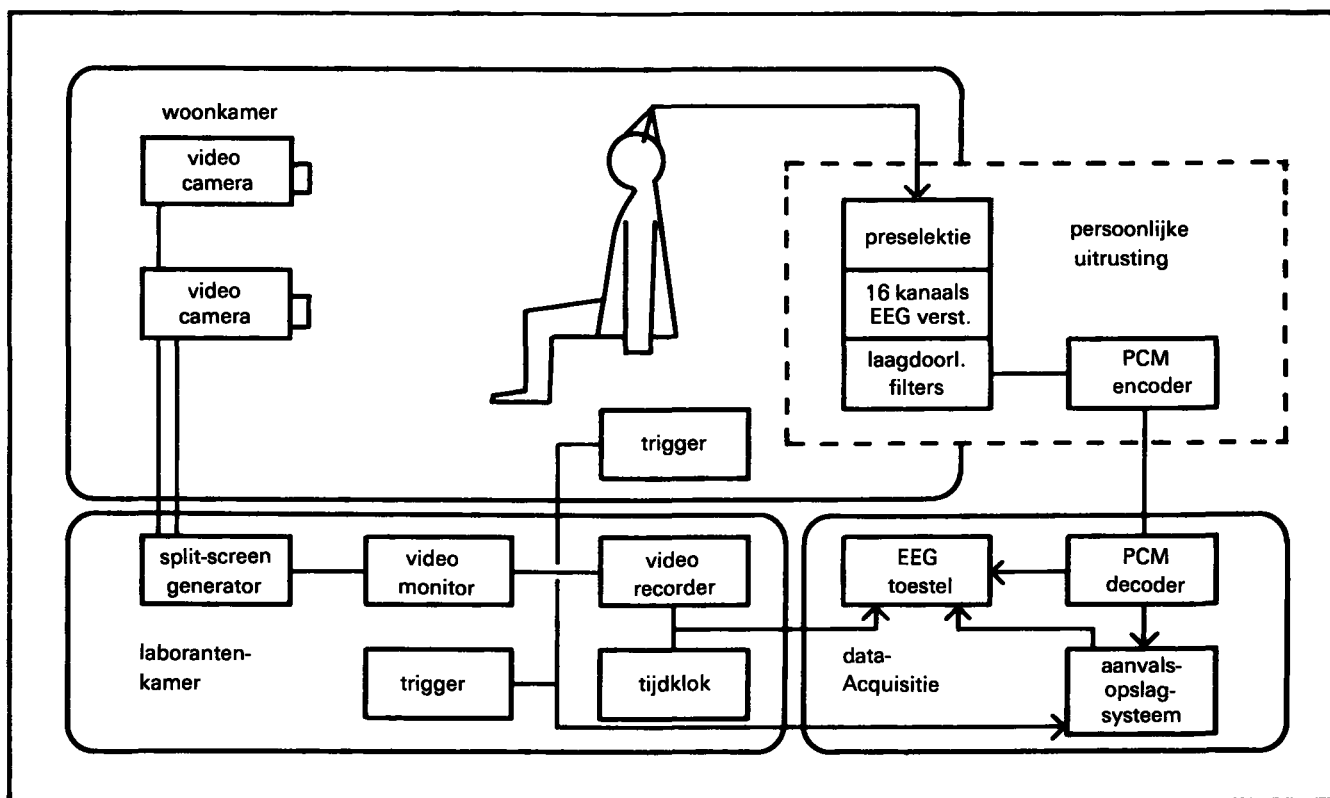
1. de fractie van de ademhalingslucht, die niet deelneemt aan de gasuitwisseling in de long, voor niet in bloed oplosbare gassen, constant (ca. 20-25%) en onafhankelijk van de ademhalingsdiepte (400-3000 ml) is;
 2. de gasuitwisseling in de long voor gassen die oplosbaar zijn in bloed niet bevredigend kan worden beschreven met een longmodel met parallel geplaatste compartimenten.
- Dit laatste betekent dat de gasuitwisseling in de menselijke long meestal niet kan worden beschreven in termen van V/Q-verhoudingen als gevolg van het optreden van cross-current gasuitwisseling in de proximale delen van de acinus. Hierbij is het optreden van de stratificatie van doorslaggevende invloed op de gasuitwisseling met de longdoorbloeding. Bovengenoemde conclusies zijn van groot belang bij diagnostiek en therapie van patiënten met pathologische longafwijkingen.

Bloeddrukfluctuaties en hypertensie

Een verhoogde bloeddruk (hypertensie) is te karakteriseren als een toestand van abnormale regeling van de bloedsomloop. Een aantal regelsystemen is aanwezig voor de regulatie van de bloeddruk. Hiervan heeft de zogenaamde baroreflex een grote rondgaande versterking en reageert het snelst op afwijkingen van het bloeddrukniveau. Gesteld wordt dat fluctuaties in bloeddruk en hartfrequentie met een periodeduur tussen 4 seconden en 30 seconden karakteristiek zijn voor bepaalde parameters van de baroreflex.

Onderzocht wordt via modelonderzoek hoe de samenhang is tussen bepaalde circulatoire parameters en fluctuatiepatronen. Het onderzoek wordt verricht in samenwerking met de THD, vakgroep Informatietheorie te Delft. Daarnaast wordt onderzocht of er karakteristieke verschillen bestaan in fluctuatiepatronen gemeten bij personen met normale bloeddruk en bij patiënten met labiele of essentiële hypertensie (verhoogde bloeddruk). Het wordt onderzocht in samenwerking met het Academisch Ziekenhuis, afdeling Cardiologie te Leiden. Hiertoe werd bij 35 patiënten en bij 9 gezonden de bloeddruk zowel bloedig als met

Schematische weergave van een opname-station voor het registreren van het elektro-encefalogram en van het gedrag van epileptische patiënten. Deze opstelling wordt gebruikt in een Epileptie Centrum voor 24 uren registraties



de vingerbloeddrukmeter gemeten, terwijl tevens het ECG en de ademhaling geregistreerd werden. Deze gegevens werden verwerkt tot spectra, waarvoor een methode voor het schatten van spectra van ruisvormige signalen werd ontwikkeld.

Paralarm

De klinische evaluatie van 13 Paralarms (een apparaat dat een patiënt in een rolstoel waarschuwt op gezette tijden zich even op te heffen ter voorkoming van doorzitten) verdeeld over 10 revalidatiecentra en verpleegtehuizen, is met succes afgerond. Evenals de zit-afdruk-apparatuur werd de Paralarm tentoongesteld op het congres Orthopedie Techniek 1979 in Neurenberg, Duitsland.

Met een Nederlands bedrijf wordt thans bestudeerd of de Paralarm kan worden geproduceerd en in de handel gebracht. Als klinisch vervolg op de door het MFI ontwikkelde Paralarm, wordt in samenwerking met de afdeling Revalidatie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden, een onderzoek verricht naar het zit-liftgedrag van rolstoelpatiënten.

Voor de registratie van de duur en de frequentie van het zitten en liften werd een viertal registratie-apparaten met uitleeseenheid ontwikkeld en vervaardigd. Na een bespreking van de te volgen procedure in de ontmoetingsgroep 'Technische Problemen der Revalidatie', waarin artsen en ingenieurs zitting hebben, is begonnen met het experimentele onderzoek in de revalidatiecentra 'Hoensbroeck' en 'de Hoogstraat'.

Ultrageluidsonderzoek

Het ultrageluidsonderzoek splitst zich toe op transducers (ultrageluidskoppen) zoals die in de fysiotherapie in gebruik zijn. Het is gebleken dat een aantal transducers ontoelaatbare hoeveelheden parasitaire geluidsstraling op de zijwand vertoont. Bovendien blijken de bundeleigenschappen vaak af te wijken van datgene wat men verwacht op grond van de instelling van de apparatuur. In opdracht van een fabrikant wordt een verbeterde transducer ontwikkeld.

Medische instrumenten en installaties

Het vergelijkend onderzoek van draagbare bandrecorders voor langdurig opgenomen electrocardiogrammen (Holter-systemen) werd afgesloten met een rapport gepubliceerd door het Nationaal Ziekenhuis Instituut (NZI) dat voor ieder ziekenhuis ter beschikking is. Eenzelfde onderzoek van hartmonitoren is afgesloten en wordt binnenkort door het NZI gepubliceerd. Ook het vergelijkend onderzoek van bloedverwarmers kon worden afgesloten en de publikatie van het rapport zal door het NZI worden verzorgd.

Een aanvang werd gemaakt met de vergelijkende onderzoeken van couveuses en elektro-chirurgische apparaten. De hierboven genoemde vergelijkende onderzoeken worden alle financieel gesteund door het NZI en in het geval van Holter-systemen, ook door de Nederlandse Hartstichting. Naast dit type onderzoek is ook een aantal enkelvoudige onderzoeken aan apparaten uitgevoerd in opdracht van fabrikanten en leveranciers.

Op het gebied van storingen op medische apparatuur, werd begonnen met twee onderzoeken. Daar op dit gebied nog weinig onderzoek is gedaan, vergt de voorbereiding tamelijk veel tijd. Een studie naar de invloed en het gedrag van elektro-magnetische



velden op medische apparatuur is een van de onderzoeken. Daartoe zijn twee Helmholtz-spoelen en een netstoorpulsteller vervaardigd. Ook werd een literatuuronderzoek verricht naar de elektro-magnetische interferentie bij pacemakers en een simulatiemodel ontworpen.

De taak van het MFI het ziekenhuiswezen te adviseren breidt zich gestaag uit. Er werden vele omvangrijke adviezen verstrekt op de gebieden van instrumentatie (46), storingen (12), veiligheid (42) en calamiteiten (16).

De samenwerking met de KEMA bij instrumentenkeuring is bevestigd door een overeenkomst tussen de KEMA en het MFI, waarin wordt bepaald dat de KEMA de elektrische veiligheid en het MFI het klinisch functioneren van medisch-elektrische apparatuur keurt. Deze keuring geschiedt meestal aan de hand van IEC-normen en kan door een fabrikant of importeur worden aangevraagd. Bij het voldoen van het apparaat aan de gestelde normen, wordt een medisch KEMA-keur verleend.

Ook op het terrein van het meten van de elektrische veiligheid van elektrische installaties in ziekenhuizen, wordt nauw contact onderhouden met de KEMA. Iedere maand is er een bespreking, waarin de opgedane ervaringen worden uitgewisseld en de programma's worden besproken. Het MFI voerde in 1979 in 20 ziekenhuizen dit soort metingen uit: de resultaten en adviezen tot verbetering werden steeds in rapporten aan de opdrachtgevers samengevat.

Naast het meten van en adviseren bij de elektrische veiligheid is ook een belangrijke bijdrage geleverd aan het normalisatiewerk ten behoeve van veiligheidsvoorschriften met name via de werkgroep Installaties NEC62A/WG2.

Gaubius Instituut TNO

In het Gaubius Instituut TNO wordt onderzoek verricht naar de oorzaken van hart- en vaatziekten. Alleen door een beter inzicht in de mechanismen die vaatafsluiting of -vernauwing teweegbrengen, zullen de uiteindelijke doelen, preventie of een succesvolle behandeling van de vaatafwijkingen kunnen worden bereikt.

Hart- en vaatziekten zijn gekenmerkt door de aanwezigheid van verdikkingen in de wanden van de slagaders. In het Gaubius Instituut is een diermodel ontwikkeld waarbij een verdikking van de vaatwand – zonder dat hierbij vetten een rol spelen – kan worden opgewekt.

Verdikkingen van de vaatwand kunnen leiden tot een belemmering van de bloedstroom, waardoor organen van het lichaam te weinig bloed ontvangen, zodat ze onvoldoende functioneren of zelfs versterven. Het veelvuldig voorkomen van deze aandoening bij de bevolking met alle bekende consequenties van dien, maakt de hart- en vaatziekten tot een urgent probleem voor de volksgezondheid.

Daar het probleem in veel landen speelt en veel factoren in het geding zijn, wordt op een groot aantal plaatsen onderzoek verricht. Het Gaubius Instituut TNO werkt intensief met anderen samen, zowel nationaal als internationaal. Door de keuze van onderwerpen en door het besteden van veel aandacht aan de kwaliteit van het werk, wordt getracht baanbrekend onderzoek te verrichten. Zowel door eigen activiteiten als door samenwerking met anderen is het mogelijk gebleken meer klinisch relevant onderzoek in het programma op te nemen.

Het werk in het Instituut werd tot in de loop van het verslagjaar onderverdeeld in:

- a. de bestudering van de biologie van de vaatwand;
- b. de bestudering van de componenten van het bloed, die voor de biologie van de vaatwand belangrijk zijn; hun regelsysteem, hun inwerking op de vaatwand en de invloed op deze componenten. Het programma voor de bestudering van de biologie van de vaatwand was nog in opbouw. Het had nog niet de minimaal noodzakelijke omvang bereikt. Door de begrenzing van de financiële mogelijkheden werd het onmogelijk binnen enkele jaren de noodzakelijke inspanningen op dit gebied gestalte te geven. Dit noopte tot het besluit dit programma-onderdeel niet verder te ontwikkelen en de lopende activiteiten op een andere wijze te integreren in het onder b) genoemde onderdeel van het onderzoek. Dit bestaat uit twee gebieden, te weten:
 - onderzoek naar vetbestanddelen in het bloed: de lipidenhuishouding en
 - onderzoek naar fibrine, een belangrijk bestanddeel dat bij de bloedstolling ontstaat: de fibrinehuishouding.

Fibrinehuishouding

Fibrine maakt deel uit van bloedstolsels en is essentieel voor het herstel van beschadigde weefsels. Fibrine kan, nadat het gevormd is, weer worden opgelost door eiwitplitsende enzymen, waaronder plasmin. Dit proces draagt de naam fibrinolyse. Plasmin bevindt zich in het bloed in een niet-actieve vorm, plasminogeen genaamd. Activering van plasminogeen kan tot stand worden gebracht door verschillende activatoren, die ofwel al in het bloed aanwezig zijn, ofwel uit de vaatwand vrijkomen. Bij het onderzoek naar de 'triggers' die de plasminogeen-activator

in het bloed tot werkzaamheid aanzetten, is de Hageman-factor uit de stollingscascade als een belangrijk component geïdentificeerd. Dit wijst erop dat stolling en fibrinolyse gelijktijdig in gang gezet kunnen worden.

De plasminogeen-activator uit menselijk uterus-weefsel is in zuivere vorm geïsoleerd. Hij blijkt nauw verwant te zijn met de vaatwand-activator, maar sterk af te wijken van de activator in urine. De verwantschap met de vaatwand-activator opent perspectieven voor verder onderzoek naar de bijdrage van de vaatwand aan de fibrinolyse. Uit dierproeven is gebleken, dat verschillende stoffen, waaronder bradykinine, de vaatwand kunnen prikkelen tot afgifte van de activator. De regulatie van deze activator-uitstoot zal intensiever bestudeerd kunnen worden in het model van de in vitro gekweekte endotheelcellen, dat in het Gaubius Instituut TNO is geïntroduceerd.

Naast deze activatoren beschikt het lichaam over een systeem van remmers om de plasminogeen-activering waar nodig in te toemen. Een van deze remmers is het alpha-2-antiplasmin, een eiwit dat normaal in plasma voorkomt. Dit jaar zijn echter twee patiënten ontdekt, waarvan één door toedoen van het Gaubius Instituut, bij wie deze remmer blijkt te ontbreken. Deze deficiëntie van alpha-2-antiplasmin die leidt tot een verhoogde bloedingsneiging, is erfelijk bepaald. De ernst van de gevolgen van deze deficiëntie levert een direct bewijs van de belangrijke rol van plasmin. Met plasma van deze patiënt kon de werkzaamheid van andere vermoede fibrinolyse-remmers in een zo 'natuurlijk' mogelijke setting worden bepaald.

Het verloop van het proces van de fibrinolyse bij een individuele patiënt kan worden gekarakteriseerd aan de hand van het spectrum van de fibrine-afbraakproducten in diens bloed of weefsels. Bepaling van de hoeveelheden en lokalisatie van de verschillende afbraakproducten is daarom een ander belangrijk doel van het onderzoek. Immuno-(histo-)logische methoden hiervoor zijn in het Gaubius Instituut ontwikkeld. Tevens is, in samenwerking met het Medisch Biologisch Laboratorium van de GO nadere kennis vergaard over de moleculaire eigenschappen van de afbraakproducten.

Lipidenhuishouding

Cholesterol, triglyceriden en fosfolipiden komen in bloed voor in de vorm van vet-eiwit-aggregaten, lipoproteïnen genaamd. Deze worden onderscheiden in chylomicronen, very low density lipoproteïns (VLDL), low density lipoproteïns (LDL) en high density lipoproteïns (HDL). In menselijk bloed is triglyceride voornamelijk aanwezig in chylomicronen en VLDL, terwijl cholesterol voor het merendeel voorkomt in de vorm van LDL.

Uit bevolkingsonderzoek van de laatste jaren is gebleken dat de kans op ziekten van bloedvaten en hart toeneemt bij een verhoogd gehalte aan LDL en een verlaagd gehalte aan HDL. Hoe de gehalten van de verschillende lipoproteïnen in het bloed worden beïnvloed door voeding en levensgewoonten is daarom het onderwerp van intensief onderzoek in het Gaubius Instituut. Bevolkingsonderzoek in Leiden door het Gaubius Instituut TNO heeft uitgewezen dat bij personen die sigaretten roken de HDL-spiegel lager is dan bij niet-rokers, terwijl bij personen die matig alcohol gebruiken de HDL-spiegel juist hoger is dan bij geheelonthouders. Het effect van alcoholgebruik is het duidelijkst bij sigarettenrokers.

De gebruikelijke karakterisering van hyperlipoproteïnemieën vindt

plaats op basis van de bloed-lipidengehaltes in nuchtere toestand. De Westerse mens bevindt zich echter slechts enkele uren per dag in deze toestand; meestal is zijn maag (gedeeltelijk) gevuld en vindt er actieve resorptie plaats van voedingsstoffen door de darm. In een samenwerkingsproject met de afdeling Endocrinologie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden is bij een aantal gezonde personen en bij een aantal diabeten onderzocht, hoe het verloop van de lipoproteïnen is gedurende het hele etmaal.

Vooraf het triglyceriden-gehalte (in chylomicronen of VLDL) vertoonde merkwaardige veranderingen: na het ontbijt was er, zoals verwacht, een flinke stijging, maar omstreeks vier uur in de middag daalde het gehalte. Ondanks de consumptie van een flinke maaltijd om vijf uur bleef de dalende tendens doorzetten. Dit kan betekenen, dat de mechanismen betrokken bij de verwijdering van chylomicronen en VLDL uit het bloed in de loop van de dag steeds meer geactiveerd worden. Het hormoon insuline is een van de bekende stimulators van dit proces. Er bleek echter geen eenvoudig verband te bestaan met het verloop van de insuline-spiegel in het bloed. Waarschijnlijk zijn er dus nog meer hormoon-effecten in het spel.

Een ander hormoon, dat mogelijk een belangrijke rol vervult in de bestudering van de lipiden-huishouding is het glucagon. Om die reden is in het Gaubius Instituut TNO een nauwkeurige methode ontwikkeld om het gehalte aan dit hormoon in menselijk bloed te bepalen. In enkele patiënten met verhoogde VLDL of LDL gehalten in het bloed werden afwijkende glucagon-waarden gevonden, met name na een glucose- of insuline-belasting.

Experimenten met levercellen van de rat hebben uitgewezen dat deze cellen zowel VLDL als een voorloper van HDL kunnen afgeven. Glucagon blijkt de productie van het VLDL – de directe voorloper van LDL – te kunnen remmen hetgeen het belang van dit hormoon in het lipoproteïne-stofwisselingsstelsel onderstreept. De afgifte van de HDL-voorloper blijkt in deze proeven tot nu toe weinig beïnvloedbaar.

Sommige patiënten die een erfelijke aanleg voor een hoog LDL-gehalte in hun bloed hebben, vertonen in hun lichaamscellen een defect in de binding en afbraak van het normale LDL. In dit jaar is echter met behulp van een nieuwe gevoelige bepalingsmethode vastgesteld, dat zulke patiënten een afwijkend LDL kunnen bezitten, dat in tegenstelling tot het normale LDL wel enigermate door de eigen weefsels kan worden herkend en afgebroken. Hiermee worden deze patiënten wellicht enigszins beschermd tegen de ernstige gevolgen van het effect in de normale afbraak-route voor LDL.

Medisch Biologisch Laboratorium TNO

Het Medisch Biologisch Laboratorium TNO (MBL) ging in 1979 voort op de in 1978 ingeslagen weg. Een gezonde financiering is mede een belangrijke doelstelling. Dit jaar moest allereerst worden gestreefd naar een aanpassing aan de wetenschappelijke vraagstellingen. Deze lagen vooral op het gebied van de bedrijfstoxicologie, het onderzoek naar de mutageniteit van chemische verbindingen en het werken met recombinant DNA technieken. Deze aanpassingen hebben van menige medewerker een aanzienlijke inspanning en grote persoonlijke offers geëist. Vaak moest interessant en met enthousiasme verricht onderzoek worden gestopt of sterk worden beperkt en moest gedeeltelijke omscholing plaatsvinden om de verplichtingen te kunnen nakomen. In de interne organisatie van het laboratorium zijn veranderingen aangebracht om de structuur in overeenstemming te brengen met de nieuwe taken. Er werden speciale secties opgericht voor DNA-herstel en Mutagenese, Recombinant DNA Onderzoek en Bedrijfstoxicologie.

In 1979 werd veel werk verricht voor de Nederlandse defensie. Dit gebeurde in samenwerking met het Prins Maurits Laboratorium TNO. Enerzijds werden adviezen verstrekt voor het op korte termijn oplossen van praktische problemen en werd ondersteuning gegeven ten dienste van het beleid op korte termijn. Anderzijds werd goede voortgang geboekt bij het onderzoek gericht op het verwerven van kennis die op langere termijn nodig zal zijn.

Het MBL werkt steeds meer samen met het Directoraat-Generaal van de Arbeid (DGA) en werkt ook regelmatig voor dit Directoraat. Bij het direct op de praktijk gerichte werk speelden de voorbereidingen voor de onderzoeken naar de gezondheidsrisico's ('health surveys') in de loodverwerkende industrie en in de verfindustrie een dominerende rol in het programma. Daarnaast werd in een aantal bedrijven de blootstelling aan lood bepaald door middel van 'biologische monitoring'. Over beleidsonderbouwende werkzaamheden voor het DNA, kan worden gemeld dat het project voor dierexperimentele gedragstoxicologie in 1979 uit de instrumentatiefase is gekomen; de eerste experimenten zijn begonnen. Het project immunotoxicologie geeft uitzicht op de ontwikkeling van methoden waarmee vermoedelijk ook bij de mens – in het perifere bloed – eventuele aantasting van het immuunapparaat zal kunnen worden opgespoord.

Het onderzoek naar de mechanismen van DNA-herstel en mutagenese (veranderingen in de erfelijkheid) werd voortgezet. Ook werd ervaring opgedaan met diverse zogenaamde korte screeningstesten voor het kunnen aanwijzen van mutagene en carcinogene (kankerverwekkende) eigenschappen van chemische verbindingen. Een wetenschappelijk boeiend, maar in de praktijk lastig, probleem is het evalueren van de waarde van de verschillende testsystemen voor het doen van bruikbare voorspellingen over de kwade kansen van de mens. Hieraan wordt veel aandacht gegeven, evenals trouwens aan het probleem van de reproduceerbaarheid van de testuitkomsten verkregen in verschillende laboratoria. Over de samenwerking tussen de op dit gebied werkzame TNO-instituten is regelmatig overleg. Op het gebied van het recombinant DNA onderzoek zijn voorbereidende werkzaamheden verricht. Enerzijds is – op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne – een

In een dier in shock is de produktie van bloedsuiker door de lever sterk verminderd. Om na te gaan of de lever (L) onherstelbaar is beschadigd, wordt deze uit het dier verwijderd en doorstroomd met bloed (zie pijlen). Gemeten wordt de doorstromingsdruk (D) en de doorstromingsnelheid (druppelteller; T) In het bloed wordt de bloedsuikerproduktie door de lever bepaald. Ook de hoeveelheid gal, die bij G wordt opgevangen, is een maat voor de leverfunctie

gedetailleerd plan opgesteld voor een C-III-faciliteit met aansluitende C-II-werkruimten bij het MBL. Het omvat een bouwplan, een plan voor inrichting en instrumentatie en een kostenraming. Bovendien is – binnen de toegestane mogelijkheden – geoefend met recombinant DNA technieken. De groep onderzoekers heeft succesvol gewerkt.

Zoals was voorzien, heeft het MBL over 1979 – zonder basissubsidie – niet met een sluitende begroting kunnen werken. Het moest gebruik maken van de voor dat jaar gegarandeerde tekortdekking. Dat deze dekking slechts zeer ten dele behoefde te worden aangesproken is een gevolg van een zuinig beleid, maar óók van het feit dat het werven van de personeelsleden die nodig zijn voor de nieuwe taken, niet vlot ging. Ondanks een aanzienlijk tekort aan arbeidsplaatsen voor bepaalde typen laboratoriumwerkers, blijken er in sommige disciplines nog veel te weinig goed opgeleide jonge mensen beschikbaar te zijn.

Het MBL werd in 1979 krachtig bijgestaan door haar Raad van Toezicht en Advies. Deze kwam zesmaal bijeen. De Raad hield zich niet alleen intensief bezig met het werk, maar ook met vele andere problemen die het MBL op haar nieuwe koers ontmoette.

Neurotoxiciteit van organofosfaten

In het voorafgaande jaarverslag is reeds gerapporteerd dat de oximen HI-6 en HS-6 een gunstig therapeutisch effect hebben bij verschillende proefdieren als die worden blootgesteld aan de cholinesterase-remmer soman. Dit blijkt ook uit experimenten met het geïsoleerde middenrif van deze diersoorten. Het therapeutisch effect van het oxim HI-6 op met soman geremde biopsieën van de tussenribspier van de mens is minimaal. Er kon worden aangetoond dat dit niet wordt veroorzaakt door onvoldoende penetratie van het oxim in het preparaat. Nadat gebleken was dat ook de met soman geremde tussenribspier van de rat niet op HI-6 reageert, is eerst gezocht naar fysiologische verschillen tussen het middenrif en de tussenribspier. Weliswaar werden daarbij inderdaad verschillen gevonden, maar het verschil in gevoeligheid voor het oxim HI-6 kon daaraan niet worden toegeschreven. Het verschil is vermoedelijk terug te voeren op binding van soman op a-specifieke plaatsen in de geïsoleerde tussenribspier, een verschijnsel dat zich in veel mindere mate in het geïsoleerde middenrif voordoet.

Stelt men de geïsoleerde tussenribspier enige tijd bloot aan soman en reactiveert men vervolgens het geremde cholinesterase met HI-6 (bijvoorbeeld gedurende 10 minuten) dan komt daarna (als het oxim er niet meer is) soman vrij van de a-specifieke bindingsplaatsen en remt het cholinesterase opnieuw. Een en ander hangt samen met de gebruikte proefopzet. Als men deze spieren eerst ná een somantoediening uit het lichaam haalt en er vervolgens HI-6 therapie op toepast, slaagt deze therapie even goed bij de geïsoleerde tussenribspier als bij de middenrifspier. De vraag blijft, waarom HI-6 en verwante oximen in de met soman vergiftigde menselijke tussenribspier zo weinig effect sorteren. Naar beantwoording van deze vraag wordt nu gestreefd. In vivo werd waargenomen dat soman voor een deel in een 'depot' wordt opgeslagen, waaruit het in een later stadium weer vrij komt. Het kan dan alsnog zijn giftige werking hebben. Bij vergiftigde ratten die – met goed resultaat – waren behandeld met HI-6 of HS-6, traden enkele uren later opnieuw vergiftigingsverschijnselen op. Met behulp van een hiervoor ontwikkelde biochemische techniek kon worden aangetoond dat

de cholinesterase-remmer vele uren na de vergiftiging nog steeds in het lichaam aanwezig was. De uiterst lage concentraties waarin deze stof in het lichaam voorkomt, maakt de chemische bepaling tot een bijzonder probleem. Identificatie en kwantificering zijn dan ook voorlopig nog niet goed mogelijk. Aan deze analytische aspecten wordt in het Prins Maurits laboratorium aandacht besteed. Waarschijnlijk onttrekt een deel van het ingespoten soman zich snel aan de afvangende en afbrekende systemen die in het bloed en in enkele organen aanwezig zijn. De depots zorgen vervolgens voor een zeer geringe, maar gestage aanvoer van remmer naar de kwetsbare organen waardoor het reeds 'genezen' dier geleidelijk aan toch weer wordt vergiftigd. Waar deze depots zich bevinden, kon nog niet worden vastgesteld. Dat het inderdaad gaat om het vrijkomen van geadsorbeerde remmer, bleek uit experimenten met een niet-giftige stof die qua moleculaire structuur en fysische eigenschappen sterke gelijkenis met soman bezit. Wanneer van deze verbinding een flinke dosis wordt ingespoten – enkele uren na soman – neemt de aanvoer van remmer naar de bloedbaan duidelijk toe. De simulator verdringt soman van zijn bindingsplaatsen en versnelt daardoor de desorptie. Deze simulator zou – op de juiste wijze toegepast – een gunstig effect op de oximtherapie kunnen hebben. Hiernaar ingesteld onderzoek laat nog geen conclusies toe.

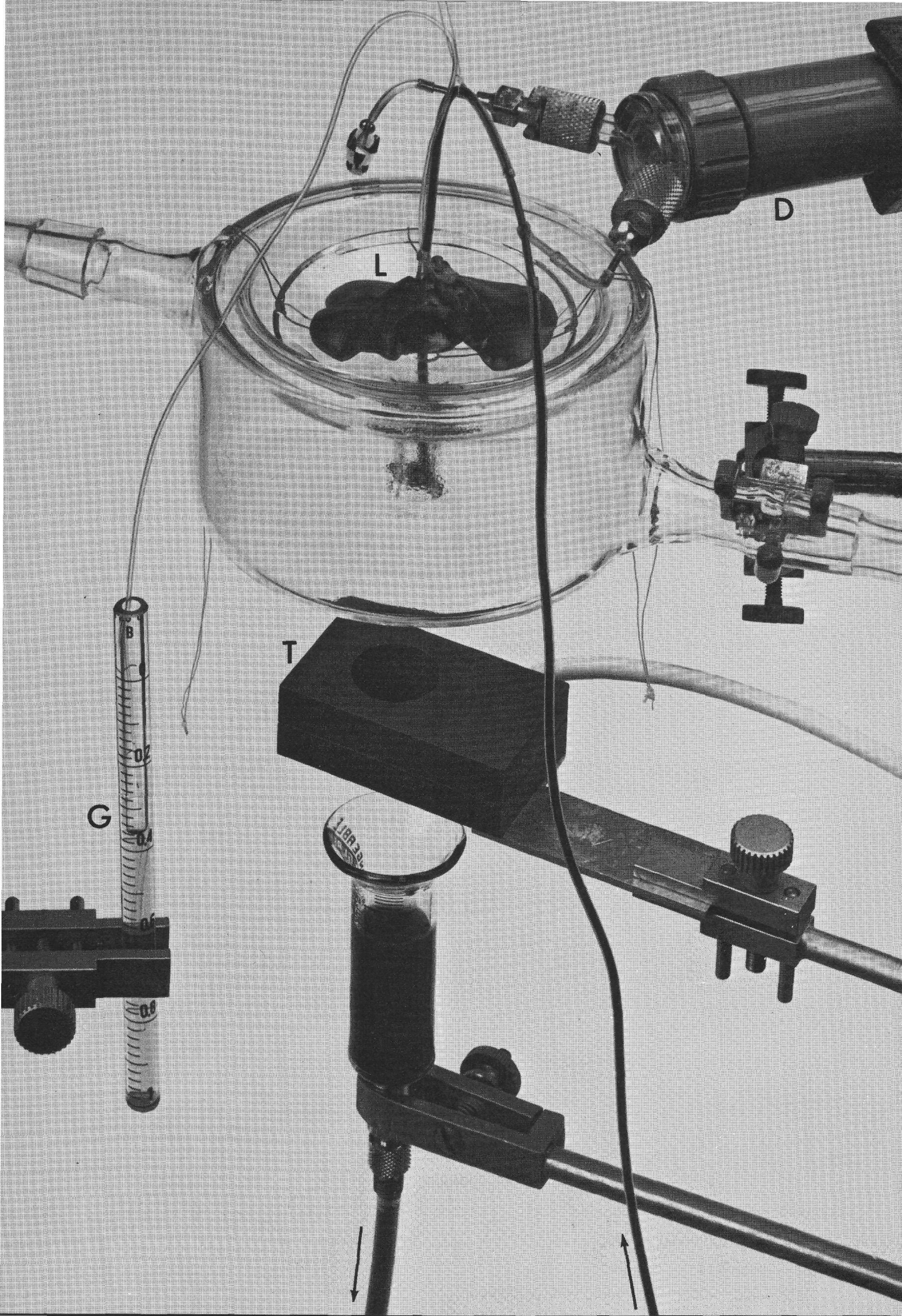
Behandeling van verbloedingsschok

Bij verbloedingsschok en bij diverse andere vormen van shock treden darmafwijkingen op als gevolg van slechte bloedvoorziening van het maag-darmkanaal. Bij het shockonderzoek wordt daarom veel aandacht besteed aan de gevolgen van tijdelijke belemmering van deze bloedvoorziening. Het onderzoek is vooral gericht op het verkrijgen van inzicht in de doodsoorzaken, die nodig is om een rationele therapie te kunnen ontwerpen.

Bij deze zogenaamde 'darm-ischemie-shock' treedt, evenals bij shock na verwonding, een verhoging van het bloedsuikergehalte (hyperglycemie) op, gevolgd door een sterke verlaging van het bloedsuikergehalte (hypoglycemie). De hyperglycemie is het gevolg van een uitstorting van adrenaline uit het bijniemerg. De prikkeling van het bijniemerg geschiedt via het sympathisch zenuwstelsel dat vermoedelijk geactiveerd wordt door een stof die uit de beschadigde darmen vrijkomt.

De hypoglycemie, die in de latere stadia van shock optreedt, is het gevolg van een remming van de aanmaak van glucose in de lever. De oorzaak van de hypoglycemie wordt op verschillende wijzen onderzocht. Onderzoek van geïsoleerde levers verwijderd uit dieren in het laatste stadium van shock, toonde aan dat deze levers onder gunstige omstandigheden bijna evenveel glucose konden produceren als normale levers. Tevens bleken deze 'shock levers' een vrijwel normaal vermogen te hebben om ammoniak te ontgiften. In het dier in shock moeten dus factoren aanwezig zijn die de aanmaak van glucose (en wellicht ook andere functies) in de lever onderdrukken.

Een dergelijke factor is mogelijk het ammoniak. Aangetoond werd dat in de late stadia van shock het aanbod van ammoniak aan de lever (via de poortader) sterk verhoogd is. Teneinde een indruk te krijgen van de plaats waar in de keten van reacties die tot glucose-vorming leiden, een remming van de aanmaak optreedt, zijn tijdens de hypoglycemie verschillende tussenproducten in de aanmaak van glucose toegediend. Een zeer duidelijke en minstens



D

L

T

G



twee uur aanhoudende verhoging van het bloedglucose kon tot nu toe uitsluitend worden verkregen door toediening van een combinatie van fructose, glucagon en NAD (nicotinamide-adenine-dinucleotide). Dit zou erop kunnen wijzen dat de stoornis gelegen is in het eerste gedeelte van de reactieketen die van pyrodruvezuur tot glucose leidt.

Neurotoxicologie en neurobiologie in weefselkweek

Met behulp van de weefselkweek van neuron en spiercellen werd getracht criteria te ontwikkelen waarmee neurotoxische effecten in deze kweken kunnen worden gemeten. In eerste instantie werd de aandacht gericht op mogelijke effecten op de morfologische eigenschappen van de zenuwcel en op de vorming van uitlopers. Vervolgens werd de myelineschede van uitlopers van zenuwcellen onder de loupe genomen, omdat demyelinisatie een veel voorkomend neurotoxisch verschijnsel is. Gevonden werd dat bij blootstelling aan zeer lage concentraties tetraethyllood een duidelijke degeneratie van de myeline optrad. In het ondersteunend neurobiologisch onderzoek naar de vorming van functionele zenuw-spierverbindingen (eindplaten) tussen zenuwuitlopers en spiercellen in weefselkweek werd een interessante vondst gedaan. Daarbij werd gebruik gemaakt van onder steriele omstandigheden uitgevoerde elektrofysiologische registratie van de in spiercellen optredende 'eindplaatpotentialen'. Door deze in dezelfde cel tweemaal te meten met een tijdsinterval van twee weken, kon een toename van de amplitudes van deze potentialen worden vastgesteld, die wordt veroorzaakt door een verandering van de elektrische eigenschappen van het celmembraan, die leidt tot verandering van de zogenaamde kabeleigenschappen van de spiercel. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat het aantal eindplaten in deze twee weken verandert.

Gedragstoxicologie

Dit project is erop gericht vast te stellen of gedragsveranderingen bij proefdieren vroeg als 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 één jaar of langer geëxposeerd. 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.

Momenteel worden drie verschillende rattendammen onderzocht op hun vermogen om bij periodiek blootstellen aan de genoemde tests, behoorlijke prestaties te leveren. Het blijkt dat er grote verschillen in leersnelheid tussen deze stammen bestaan. Zodra een geschikte stam voor het verdere onderzoek is geselecteerd zullen de eerste expositie-proeven van start gaan. Hierbij zullen de dieren worden blootgesteld aan n-hexaan in concentraties van 1, 3 en 9 maal de MAC (MAC = maximaal aanvaarde concentratie). Het oplosmiddel hexaan is als eerste stof voor onderzoek gekozen omdat het bekende neurotoxische eigenschappen heeft.

Bij de experimenten met eenmalige toediening wordt onderzoek verricht met trimethyltin. Deze stof wordt in de plasticindustrie toegepast en komt voor in verdelingsmiddelen. Het onderzoek

geschiedt in samenwerking met het Toxicologisch Laboratorium van de Medical Research Council, Carlshalton, Engeland. Het blijkt dat één orale toediening van deze stof, niet alleen zeer gelokaliseerde degeneraties veroorzaakt in bepaalde hersengebieden, maar ook uitgesproken gedragsveranderingen: een periode van agressief gedrag van de vierde tot de tiende dag na toediening en een sterk toegenomen locomotorische activiteit die op de vierde of vijfde dag begint. Het agressieve gedrag verdwijnt na ongeveer tien dagen maar – zoals uit de gedragsregistratie bleek – de verhoogde locomotorische activiteit duurt na zeventig dagen nog onverminderd voort. Zoals verwacht, bleek ook het aanleren van dat type geconditioneerd gedrag, dat door een verhoogd activiteitsniveau wordt bevorderd, verbeterd te zijn, terwijl het passieve vermijdingsgedrag, waarbij een dier juist bepaalde acties moet nalaten, ook zeventig dagen na toediening van trimethyltin nog zeer slecht bleek te functioneren. Preliminair resultaten suggereren dat het passieve vermijdingsgedrag reeds gestoord is na toediening van een dosis trimethyltin die nog geen histologisch aantoonbare veranderingen in de hersenen veroorzaakt.

Toegepast mutageniteitsonderzoek

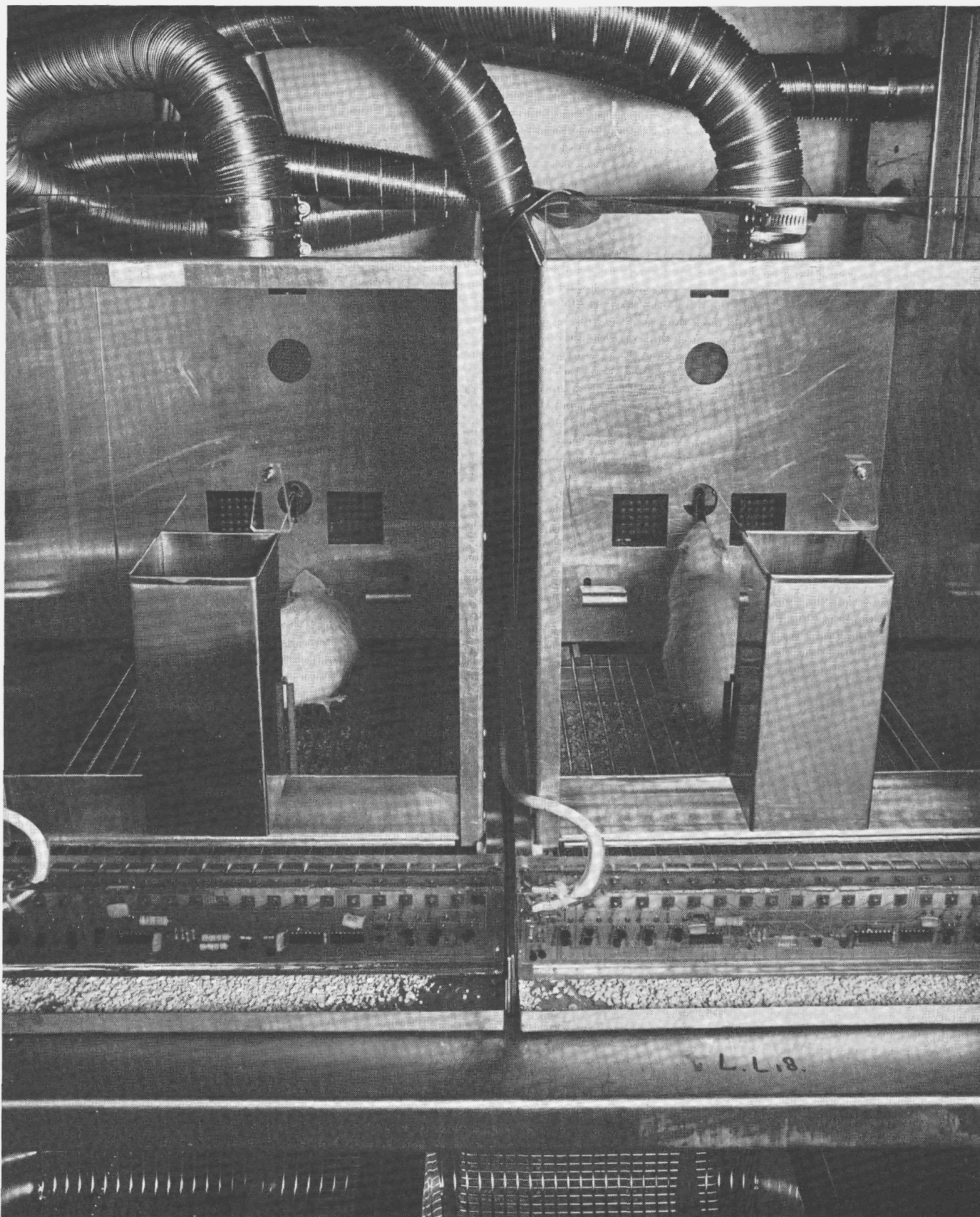
Een aantal van de thans beschikbare in vitro testsystemen (Amestest, 'unscheduled DNA synthesis', herstelreplicatie, DNA-synthese remming, inductie van DNA breuken, voorwaartse mutaties in chinese hamstercellen, celtransformatie en 'sister chromatid exchange') werd diverse malen toegepast om – in opdracht – vast te stellen of een chemische verbinding in de gekozen testsystemen genotoxisch actief is. Met een aantal TNO-laboratoria werd veel overleg gevoerd om tot een goede taakverdeling en standaardisering te komen ten behoeve van het TNO-pakket 'kortdurende screeningstesten voor detectie van mutagene en carcinogene stoffen' van het Dwarsverband Toxicologie TNO. Ook overleg op internationaal niveau (European Environmental Mutagen Society (EEMS) en de International Commission for the Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens (ICPEMC)) heeft veel aandacht gevestigd.

Effecten van chemicaliën en van straling op DNA

Een belangrijke plaats in het programma wordt ingenomen door onderzoek aan DNA, de drager van de erfelijke informatie van de cel. Dit onmisbare celbestanddeel kan worden beschadigd door de inwerking van straling en van chemische stoffen, hetgeen ernstige gevolgen kan hebben. Als bescherming hiertegen beschikken de cellen over herstelmechanismen. Sommige daarvan werken feilloos ('error free' herstel), bij andere geschiedt het herstel minder nauwkeurig ('error prone'). In het laatste geval ontstaan blijvende veranderingen in het DNA en daardoor in de erfelijke eigenschappen (mutaties). Ook kanker kan hierdoor ontstaan. Getracht wordt inzicht te verkrijgen in de samenhang tussen het type DNA-beschadiging, de daarop aangrijpende herstelprocessen en de uiteindelijke gevolgen voor de cel. Hierbij wordt gebruik gemaakt van diverse agentia: ioniserende straling, ultraviolet licht en chemicaliën, waarbij de effecten worden bestudeerd op geïsoleerd DNA en op DNA in bacteriën en gekweekte dierlijke cellen.

Het achtergrondonderzoek op dit gebied was in 1979 onder andere gericht op het onderscheiden van de verschillende beschadigingen die ultraviolet licht aanbrengt en hun

In het project gedragstoxicologie wordt nagegaan of gedragsveranderingen een gevoelig criterium zijn voor het detecteren van schadelijke effecten bij langdurige blootstelling aan zeer lage concentraties van toxische stoffen. Op de foto ziet U ratten die aan een zeer lage concentratie hexaan worden blootgesteld in een opstelling voor gedragsonderzoek. Op geleide van geluidsignalen en van verschillende lichtpatronen op de matrix van lampjes kunnen ratten water krijgen uit een waterpijpe door een pedaal in te drukken. De rechter rat is dat juist gelukt



consequenties voor de cel. Ook voor ioniserende straling werd deze benadering gevolgd. Hierbij werd onder meer gebruik gemaakt van cellen van patiënten die overgevoelig zijn voor ultraviolet licht (lijders aan xeroderma pigmentosum (XP) of voor röntgenstralen (ataxia telangiectasia)). Getracht wordt hiervan op te sporen op welke storing in het herstel deze afwijkingen berusten. Bekend was al dat cellen afkomstig van XP-patiënten in ten minste vier 'complementatiegroepen' kunnen worden onderscheiden. Deze kunnen elkaar in hun herstelfunctie aanvullen. In de afgelopen periode bleek dat een dergelijke complementatie ook optreedt bij herstel van beschadigingen door blootstelling van de cellen aan het genotoxische 4-nitrocholine. Dit onderzoek wordt verricht in samenwerking met de afdeling Celgenetica van de Erasmus Universiteit.

Met financiële steun van het Koningin Wilhelmina Fonds en in samenwerking met de afdeling Anorganische en Fysische Chemie, TH Delft, is een onderzoek gestart naar de mogelijkheid om een voorspelling te kunnen doen over de anti-tumoractiviteit van bepaalde chemische verbindingen. Getracht zal worden de kennis over de relatie tussen de structuur van anorganische platina-verbindingen en hun anti-tumoractiviteit te verdiepen door in gekweekte cellen na te gaan welke schade die verbindingen in het DNA van de cel veroorzaken en hoe herstelprocessen daarop inwerken.

Om met behulp van de gebruikelijke in vitro systemen de eventuele genotoxiciteit van een stof voor mens of dier te kunnen onderkennen, is het noodzakelijk rekening te houden met de genotoxische werking van producten die door metabole omzetting uit zo'n stof kunnen worden gevormd. Veelal wordt daartoe een min of meer gezuiverd leverextract aan het in vitro systeem toegevoegd. Reeds eerder werd gerapporteerd dat bepaalde rathepatoomcellen in weefselkweek een belangrijk onderdeel van het metaboliserend apparaat, het 'mixed function oxidase' systeem bevatten. In deze cellen kunnen in de chromosomen 'sister chromatid exchanges' worden aangetoond na behandeling met een stof die voor de genotoxische werking metabole activering nodig heeft. Deze activering wordt, naar nu is gebleken, aanzienlijk gestimuleerd als de cellen vooraf met Arochlor worden behandeld.

Bescherming tegen ioniserende straling door chemische verbindingen

In dit onderzoek worden stoffen bestudeerd die een zekere mate van bescherming bieden tegen de schadelijke werking van ioniserende straling op levende weefsels en cellen. Ook dit jaar werden enkele nieuwe stoffen op hun beschermende werking onderzocht, in vivo en in vitro. Het waren enerzijds uit het buitenland verkregen producten, anderzijds stoffen die in het PML op ons verzoek werden gesynthetiseerd. Vooral de stof WR 39 (afkomstig van Walter Reed Army Hospital, USA) bleek interessant, omdat deze na orale toediening bij de muis een goede bescherming bood ('dosis reductie factor' $\geq 1,5$). Dit is een merkwaardig feit, aangezien deze verbinding vrijwel onoplosbaar is en daarom in vitro nauwelijks kan worden onderzocht. Nader onderzoek zal aan moeten tonen hoe de werking van de stof is. Van een andere stof, cysteamine, wordt onderzocht op welk mechanisme zijn bekende bescherming kan berusten. Hierbij werd gekeken naar de beschadigingen die door gammastraling worden veroorzaakt in het DNA van gekweekte menselijke en

dierlijke cellen. Cysteamine bleek een aanzienlijke vermindering te geven van het aantal breuken die worden geïnduceerd, maar niet van de andere beschadigingen (zogenaamde baseschade). In samenhang met het eerdergenoemde achtergrond-onderzoek op het gebied van DNA, wordt getracht de consequenties van deze resultaten (onder andere voor celdood en inductie van mutaties) op te sporen.

Stralingshygiëne

Volgens de Nederlandse wetgeving moet iedere radiologische werker worden voorzien van een instrument waarmee de ontvangen stralingsdosis kan worden gemeten (zie verslag Radiologische Dienst TNO). Deze instrumenten geven geen informatie als uitsluitend wordt gewerkt met verbindingen van het nuclide tritium, dat slechts bèta-deeltjes met zeer lage energie uitzendt. Om deze personen toch te kunnen controleren is een methode ontwikkeld waarmee tritium in urine kan worden aangetoond. De urine van hiervoor in aanmerking komende medewerkers wordt eenmaal per veertien dagen onderzocht.

Recombinant DNA onderzoek

Het belang van het recombinant DNA onderzoek is in het vorige jaarverslag uitvoerig toegelicht. De overdracht van genetische informatie naar een cel en de expressie van die additionele genetische informatie in de cel zijn twee essentiële bestanddelen van genetische manipulaties. In het afgelopen jaar werd een aantal plasmiden (kleine stukjes circulair DNA) geconstrueerd om gewenste genetische informatie naar *Escherichia coli* K12 te kunnen overbrengen. Het doel daarbij was meer te weten te komen over de werking van het tryptofaan operon, met name van de start- en stopplaats van het transcriptieproces. Met het doel om uiteindelijk menselijk DNA-herstelgenen te cloneren, werd een bescheiden begin gemaakt met de clonering van een DNA-herstelgen van bacteriofaag T4 in *Escherichia coli* K12. Voor het goed opzetten van het werkprogramma werd intensief overleg gepleegd met een aantal daarvoor in aanmerking komende werkgroepen. Veel overleg was ook nodig bij het streven naar de verwerving van de benodigde faciliteiten om dit soort werkzaamheden te kunnen en mogen uitvoeren op de beveiligingsniveaus C-II en C-III.

Immunotoxicologie en respiratoire toxicologie

1 tot medio 1979 werd, in samenwerking met het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO, een onderzoek verricht naar de inwerking van subchronisch toegediende stoffen op het immuunsysteem van de rat. De nadruk lag hierbij op toxische stoffen die via de ademwegen het organisme binnenkomen. Als modelstoffen werden gekozen di-n-octyl-tindichloride (DOTC), waarvan de specifieke werking op het immuunsysteem reeds vaststond en voorts benzeen en halothaan. Als referenties van bekende immuunsuppressie werden röntgenstraling en corticosteroiden gehanteerd. Diverse immunologische functietesten werden geselecteerd of ontwikkeld. Ze geven samen een indruk van de werking van de verschillende compartimenten van het immuunsysteem, te weten de humorale, de cellulaire en de niet-specifieke immuniteit. In het algemeen bleek specifieke toxische schade aan het immuunsysteem inderdaad te kunnen worden opgespoord met de gekozen functietesten. Het onderscheidend vermogen bleek echter niet groter te zijn dan dat

van het klassieke toxicologische onderzoek dat vooral op histopathologische en klinisch-chemische criteria berust. Een specifieke toxische werking van geïnhaleerde stoffen op het lokale immuunsysteem van de ademwegen kon niet worden aangetoond.

In het MBL wordt het onderzoek in twee richtingen voortgezet. Enerzijds wordt onderzocht of met behulp van in vitro testen, aan cellen uit het perifere bloed kan worden vastgesteld of het immuunsysteem al of niet toxische schade heeft opgelopen in geval van blootstelling aan bepaalde stoffen. Anderzijds wordt bij de rat een respiratoir infectiemodel ontwikkeld, waarvan de bedoeling is om vast te kunnen stellen of inhalatie van bepaalde stoffen relevante schade veroorzaakt aan de immunologische weerstand tegen infectie. De aard van een dergelijke schade zou dan vervolgens met behulp van bovengenoemde, meer gecompliceerde functietesten, nader kunnen worden gedifferentieerd.

Bedrijfstoxicologie

De werkzaamheden op het gebied van de bedrijfstoxicologie omvatten enerzijds diensten ten behoeve van bedrijven en bedrijfsgeneeskundige diensten en anderzijds opdrachten van de overheid die tot doel hebben inzicht te verkrijgen in het gezondheidsrisico van de werknemer in de industrie. Onder de bepalingen neemt die van lood nog steeds de belangrijkste plaats in, niet alleen vanwege de – in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid – uit te voeren 'health survey', maar ook vanwege het feit dat de bepaling van het loodgehalte in bloed in vele laboratoria problemen oplevert. Om de kwaliteit van de loodbepalingen te handhaven, wordt blijvend deelgenomen aan een EEG-ringonderzoek, waarbij bloedmonsters aan ca. veertig laboratoria worden toegezonden ter bepaling van het loodgehalte. De resultaten van het onderzoek waren voor ons laboratorium bevredigend. Over de uitkomsten van het loodonderzoek moet worden opgemerkt dat de thans gehanteerde norm van 2,9 $\mu\text{mol/l}$ (600 ppb) herhaaldelijk wordt overschreden. In een veertigtal bloed- en urinemonsters werd het cadmiumgehalte bepaald. Gezien de specifieke effecten van cadmium op de nieren, werd als controle op de nierfunctie tevens in de urine het gehalte aan β_2 -microglobuline en totaal eiwit bepaald. Bij geen der werknemers werd een verhoogd gehalte aan β_2 -microglobuline en totaal eiwit gevonden. De gemeten gehalten aan cadmium waren niet verontrustend.

Hoewel het op grond van literatuurgegevens nog allerminst duidelijk is welke betekenis het mangaangehalte in bloed en urine heeft als maat voor de blootstelling, werd in verband met aanvragen de analyse uitgewerkt. Inmiddels zijn van enkele bedrijven een aantal bloed- en urinemonsters onderzocht. Tenslotte werd aan het pakket ook de bepaling van kwik in urine toegevoegd.

Metingen van concentraties van stoffen in de lucht op de werkplek (environmental monitoring) werden – in nauwe samenwerking met het MBL – uitgevoerd door het Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO (zie verslag IMG). Het grote voordeel van 'biologische monitoring', vergeleken bij 'environmental monitoring', is de mogelijkheid om de blootstelling aan chemische stoffen te schatten, onafhankelijk van de arbeidsomstandigheden. Helaas is biologische monitoring slechts voor een beperkt aantal stoffen mogelijk. Over enkele

stoffen (methylbromide, hexaan en organofosfaten) werd een literatuuronderzoek uitgevoerd om na te gaan welke wegen er in principe zijn voor biologische monitoring.

In opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid werden voorstellen uitgewerkt voor een systematisch onderzoek naar de risico's voor de gezondheid van werknemers in de Nederlandse industrie, 'health surveys'. De eerste is gericht op de loodverwerkende industrie. Van alle werknemers van loodverwerkende bedrijven zal in eerste instantie in het bloed het gehalte aan zinkprotoporfyrine (ZPP) worden bepaald, gevolgd door het bepalen van het loodgehalte indien een zeker gering percentage van de werknemers in een bedrijf een bepaalde ZPP-waarde zou overschrijden. Indien daartoe aanleiding is zal in een tweede fase de lucht op de werkplek worden bemonsterd om de bronnen van expositie op te sporen. In december 1979 werd op deze wijze het eerste loodverwerkende bedrijf onderzocht. De tweede 'survey' richt zich op de gezondheidsrisico's van werknemers in de verfproducerende bedrijven. Gezien de grote verscheidenheid van stoffen waaraan de werknemers in principe kunnen worden blootgesteld en het ontbreken van een aantal relevante toxicologische gegevens van die stoffen, is een zorgvuldige analyse van de mogelijkheden voor het vaststellen van de risico's noodzakelijk. Inmiddels is een aantal voorstellen uitgewerkt die met belanghebbenden worden besproken. Op verzoek van de bedrijfsgezondheidszorg van de Bouwnijverheid, werden voorstellen ontwikkeld voor het onderzoek naar de beroepsmatige gezondheidsrisico's van schilders. In dit kader werd bij een onderhoudsschildersbedrijf een onderzoek uitgevoerd naar de gebezigde werkmethode en de blootstelling aan oplosmiddelen. Tevens werd een inventarisatie uitgevoerd van gegevens over het ziekteverzuim van bouwvakkers en schilders in overleg met het Sociaal Fonds Schildersbedrijven en het Sociaal Fonds voor de Bouwnijverheid.

Radiobiologisch Instituut TNO

Tot de taken van het Radiobiologisch Instituut TNO (RBI) behoort het onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan ioniserende straling. Het is in de eerste plaats gericht op schade aan normale organen, op stralingsziekte en tumorinductie, maar daarnaast op straling bij de behandeling van ziekte. Basisstudies over de dosimetrie van straling en de verdeling van stralingsdoses in het lichaam na opname van radioactieve stoffen vullen deze terreinen aan.

Twee andere gebieden vormen ook onderwerpen van studie. Als uitvloeisel van studies over de behandeling van stralingsongevallen door beenmergtransplantatie enerzijds en van studies over het ontstaan van leukemie door straling anderzijds, heeft onderzoek op het raakgebied van deze terreinen vorm gekregen in een studieprogramma over groei en differentiatie van beenmergstamcellen. Het wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdelingen Celbiologie en Radiobiologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Medewerkers aan dit programma organiseerden in augustus 1979 de 8e jaarvergadering van de International Society for Experimental Hematology, waaraan 390 onderzoekers uit de Verenigde Staten, Japan, Israël en Europa deelnamen. Uit het Radiobiologisch Instituut TNO werden naast organisatorische ook wetenschappelijke bijdragen geleverd: tien voordrachten en vijf posters gaven de resultaten weer van het onderzoek op het terrein van de experimentele hematologie. In het Radiobiologisch Instituut TNO wordt ook de inductie van tumoren bestudeerd. Behalve onderzoek naar de effecten van verschillende soorten straling (Röntgen-, Gammastraling en neutronen van verschillende energie) worden effecten van interactie tussen straling en andere agentia (hormonen) onderzocht. Mechanisme-onderzoek houdt zich bezig met verschillende aspecten van de betekenis van virussen bij het ontstaan van deze tumoren. Uiteraard is de concrete behandeling van kanker een belangrijk onderwerp. Naast de reeds tot klinische toepassing gekomen studies over de betekenis van neutronenstraling voor de radiotherapie, lopen er ook studies over combinatie van straling met chemotherapie en met plaatselijke oververwarming gericht op klinische toepassing. Meer fundamentele studies, gericht op analyse van de celbeschadiging door straling, hebben tot doel de relaties tussen de beschadiging van chromosomen en de celsterfte na bestraling te onderzoeken. Ook wordt onderzoek, gericht op de fundamentele eigenschappen van de kanker cel, het groeipatroon van tumoren en factoren die uitzaaïing van tumorcellen beïnvloeden en de betekenis daarvan voor een doelmatige behandeling, verricht.

Samenwerkingsverbanden zijn er met het Integraal Kankercentrum Rotterdam en de daarbij aangesloten instellingen en met tal van Universiteitsafdelingen. Steun van het Koningin Wilhelmina Fonds voor Kankerbestrijding maakt het mogelijk het onderzoektterrein op het gebied van de tumorinductie en -behandeling aanzienlijk te verbreden. Daarnaast wordt steun verkregen van onder andere FUNGO, EURATOM en het National Cancer Institute in de Verenigde Staten.

Bestudering van beenmergcellen

De verschillende celtypen van het bloed worden gevormd vanuit één gemeenschappelijke voorlopercel. Deze cel, die wordt aangeduid als de pluripotente hemopoëtische stamcel, bevindt

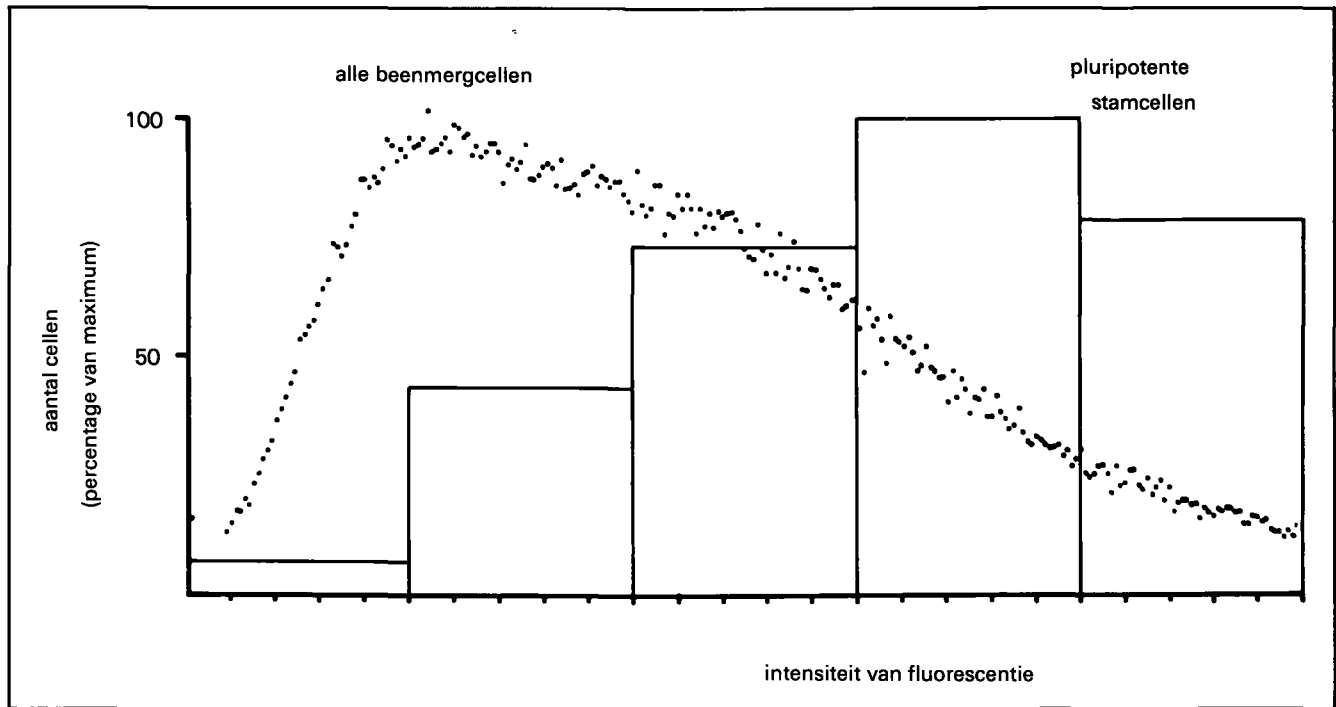
zich in het beenmerg. Door deling en rijping vormt de stamcel dochtercellen die op hun beurt de verschillende typen eindcellen vormen. Binnen het Radiobiologisch Instituut TNO onderzoekt men hoe de ontwikkeling van de stamcel wordt gereguleerd. Hierbij doet zich het probleem voor dat de stamcellen slechts in geringe aantallen in het beenmerg voorkomen. Verder is gebleken dat de directe nakomelingen van de stamcel morfologisch moeilijk zijn te onderscheiden van hun moedercel. Toch kunnen de differentiatie-eigenschappen van die cellen sterk verschillen. Men probeert met behulp van celscheidingsmethoden, weefselkweektechnieken en transplantatie van beenmergcellen in bestraalde muizen de eerste ontwikkelingsstadia te identificeren en na te gaan hoe de rijping en deling van de cellen worden afgestemd op de behoefte aan rijpe bloedcellen. De meest succesvolle celscheidingstechnieken zijn gebaseerd op het al dan niet aanwezig zijn van stoffen in of op het celmembraan. De expressie van membraanantigenen kan worden gemeten op een zogenaamde cellsorter - figuur, blz. 33 - . Daartoe worden antilichamen gekleurd met een fluorescerende stof. In de cellsorter wordt de hoeveelheid kleurstof per cel gemeten. De cellen kunnen dan worden geselecteerd naar de hoeveelheid gebonden kleurstof. Op deze wijze kunnen 5 000 cellen per seconde worden gemeten en gesorteerd.

Een andere manier om cellen te scheiden naar membraaneigenschappen is met een cel-elektroforese-apparaat. Met een dergelijke machine wordt de migratiesnelheid van cellen in een sterk elektrisch veld bepaald. Door het effect van bepaalde enzymen op de membraanlading te bestuderen, kan worden vastgesteld in welke vorm de negatieve lading op de cel aanwezig is. Combinatie van elektronische celsortering en cel-elektroforese heeft geleid tot preparaten waarin grote aantallen stamcellen voorkomen.

Het karakteriseren van beenmergcellen met deze technieken heeft geleid tot de identificatie van een aantal jonge celtypen die ieder een ander stadium van celdifferentiatie vertegenwoordigen. Naast de pluripotente stamcellen die uiteindelijk ieder type bloedcel kunnen vormen, zijn cellen aangetoond wier differentiatiemogelijkheid tot één celtype beperkt is. Zo kan men drie stadia in de vorming van granulocyten en macrofagen, drie typen onvolwassen rode bloedcellen en een voorloperstadium van de thymuslymfocyt onderscheiden. Het differentiatievermogen van de cellen wordt bepaald door de groei na transplantatie in vivo en in weefselkweek te bestuderen. Deze differentiatie staat onder invloed van hormoonachtige stoffen die in vitro actief zijn. Het ziet ernaar uit dat de verschillende celtypen ieder over een eigen regulerende stof beschikken. Men is ver gevorderd met de chemische zuivering van een aantal van die differentiatieregulatoren. Er zijn nu preparaten beschikbaar die de rode bloedcelvorming, de vorming van granulocyten of de rijping van thymuscellen bewerkstelligen. De laatste tijd spitst het onderzoek zich toe op regulatoren die de vorming van nieuwe stamcellen stimuleren. De biochemische verschillen tussen de diverse stimulatoren zijn zeer klein en het vereist nauwkeurige en gevoelige biochemische technieken om hun verwantschap te analyseren.

Door de cellen en de regulerende factoren beter te leren kennen hoopt men een beter inzicht te krijgen in het ontstaan van ziekten in de bloedcelaanmaak. Een beter begrip hiervan zal van pas komen bij de ontwikkeling en verbetering van geneeswijzen.

Een voorbeeld van het detecteren van specifieke componenten op het celmembraan. Beenmergcellen worden behandeld met een fluorescerend antilichaam gericht tegen H-2 antigenen. De intensiteit van de fluorescentie, gemeten met behulp van de 'cellsorter', wordt bepaald door de hoeveelheid gebonden antilichaam en is een maat voor de hoeveelheid H-2 antigeendichtheid op hun celmembraan



Experimenteel leukemie-onderzoek

In de afgelopen vijf jaren werd een rattenmodel voor acute humane myeloïde leukemie ontwikkeld. Het werd uitgebreid geëvalueerd en onderzocht op de vergelijkbaarheid met het menselijk ziektebeeld en op de mogelijkheid het niet alleen als basaal onderzoekmodel te benutten, maar ook te gebruiken om actuele klinische problemen langs experimentele weg te benaderen – zie ook jaarverslag 1977. Hiertoe is een breedschalig onderzoekprogramma op brede schaal opgezet dat zich richt op de volgende onderdelen:

- a. ontstaan, groei en ontwikkeling van leukemische cellen;
- b. delingseigenschappen van leukemische cellen;
- c. experimentele therapie met behulp van chemotherapie en straling.

Van deze drie onderzoektakken onderscheidde a. zich met name doordat hier grotendeels basisresearch werd verricht, die verband houdt met de virale inductie van leukemie, de immunologische veranderingen die hierbij optreden en het in cultuur brengen van leukemische cellen. De onderdelen b. en c. zijn vanaf de start van het programma sterk met elkaar verweven geweest omdat de delingseigenschappen van leukemische cellen sterk bepalend zijn bij hun gevoeligheid voor met name chemotherapie. Hierbij bleek ook dat het rattenmodel opvallende overeenkomsten vertoonde met de reeds bekende eigenschappen van menselijke leukemiecellen.

Op grond van het bovenstaande werd een deel van het onderzoek gericht op de vraag of het delingspatroon van leukemische cellen in verschillende stadia van de ziekte verschillend is en hoe dit de gevoeligheid voor chemotherapeutica kan beïnvloeden. Hierbij bleek dat het klinisch routinematig toegepaste cytostaticum cytosine-araboside (Ara-C) alleen wanneer het met bepaalde intervallen wordt toegediend, een sterk dosis-afhankelijk toxisch effect heeft op leukemische cellen. De oorzaak is, dat niet-delende (= rustende) leukemische cellen door een hoge Ara-C in proliferatie worden gebracht en vervolgens in een voor dit middel gevoelige fase van de celcyclus worden vernietigd door een tweede toediening van Ara-C. Als dit proces enige malen herhaald wordt, blijkt de effectieve werking van Ara-C verveelvoudigd te zijn in vergelijking met de klinisch gebruikte toedieningsschema's. Dit geschiedt zonder dat de toxiciteit voor normale weefsels toeneemt. De toedieningswijze is bij patiënten met acute myeloïde leukemie getoetst (zie figuur blz. 35). Een vergelijkbaar onderdeel van het onderzoekprogramma bestond uit het testen van verscheidene bestralingsschema's en het vaststellen van dosisresponsrelaties hiervan voor leukemische cellen. Dit geschiedde met het oog op de toepassing van totale lichaamsbestraling als voorbereiding op beenmergtransplantatie bij leukemiepatiënten. Dit programma heeft er toe geleid dat nu nauwkeurige schattingen kunnen worden gedaan, naar het aantal leukemische cellen dat de diverse toegepaste bestralingsschema's overleeft, zodat de rest van de behandeling daarop kan worden ingesteld.

Een betrekkelijk nieuw aspect binnen het onderzoekprogramma experimentele therapie, de farmacologie en kinetiek van cytostatica, is de vraag mf toxiciteit en effect van deze middelen kan worden verklaard uit hun distributie in het lichaam. Deze bleek onder andere afhankelijk te zijn van het stadium van de leukemie; met name geldt dit bij de concentraties in de

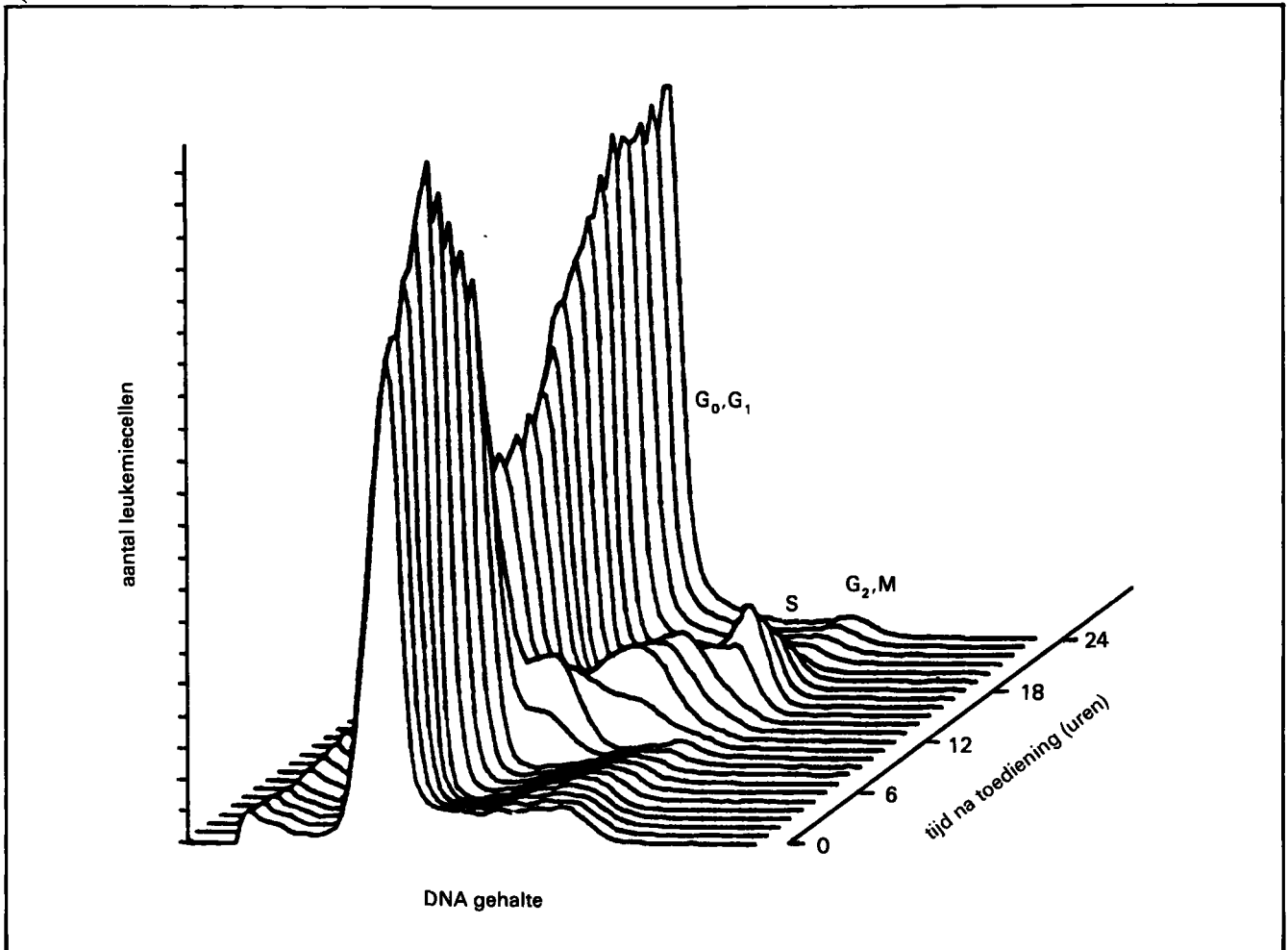
hemopoëtische organen. Hierbij aansluitend werd ook de dosiseffectrelatie van de antileukemische cytostatica Ara-C en Adriamycine onderzocht en gerelateerd aan de in vivo geobserveerde concentraties. Teneinde in de toekomst een betere interpretatie van de hieruit voortgekomen gegevens mogelijk te maken en met name individuele variaties hiervan in de klinische situatie beter te kunnen onderscheiden, werd in samenwerking met de afdeling Vliegtuigbouwkunde van de Technische Hogeschool Delft een mathematisch model ontwikkeld, waarmee de verschillende factoren die bijdragen tot de distributie van Adriamycine, kunnen worden onderscheiden. Hierbij werd gebruik gemaakt van geavanceerde wiskundige technieken, hetgeen een opvallend goede interpretatie van farmacokinetische gegevens mogelijk maakt. Een begin werd gemaakt met de toepassing van deze technieken op andere deelgebieden van het onderzoekprogramma.

Inductie van mammacarcinoom

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kwaadaardige nieuwvorming bij de vrouw. Het optreden van deze ziekte in verschillende gebieden vertoont een grote spreiding van drie tot vier vrouwen op honderdduizend voor de vrouwelijke bevolking in Japan en Venezuela tot een veel hogere frequentie van vijftientig tot dertig op honderdduizend in Massachusetts, Nederland en andere gebieden. In dit verband dringt zich de vraag op in hoeverre het optreden van borstkanker afhankelijk is van voedingsgewoonten en andere milieufactoren. Ook zijn er aanwijzingen dat het borstweefsel een relatief grote gevoeligheid heeft voor tumorinductie na bestraling. De risicogetallen voor carcinogenese zijn gebaseerd op extrapolatie van gegevens verkregen bij hoge doses (tientallen rad en hoger) tot het gebied van de lagere doses die optreden bij diagnostische en beroepsmatige blootstelling.

Voor een betere basis voor deze schattingen is het belangrijk om kwantitatieve informatie te verkrijgen omtrent de aard van de dosiseffectrelaties voor verschillende stralingssoorten in een modelstudie bij proefdieren. Sinds 1973 wordt in nauwe samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO en de Afdeling Biochemie van de Erasmus Universiteit Rotterdam onderzoek verricht naar het ontstaan van borstkanker bij drie verschillende rattendammen, met name Sprague Dawley, Wistar WAG / Rij en Brown Norway ratten. De doelstellingen van het programma zijn de bepaling van de cumulatieve tumorprevalentie over een uitgebreid dosisgebied voor éénmalige en gefractioneerde bestraling, de afschatting van het risico van neutronenstraling en de vaststelling van de relatieve biologische effectiviteit (RBE) van neutronen met energieën van 0,5; 4 en 15 MeV en het onderzoek naar een mogelijk synergistische wisselwerking tussen hormoontoediening en bestraling. De dieren zijn op een leeftijd van circa acht weken blootgesteld aan éénmalige en gefractioneerde bestralingsregimes. Teneinde de hormonale invloeden te onderzoeken werden speciale subgroepen ingevoerd van gesteriliseerde dieren en dieren, waarbij subcutaan een estradiol-17 β -pil werd geïmplant, die aan identieke bestralingen werden onderworpen. Een totaal aantal van 7 000 dieren is in het experiment opgenomen. De dieren worden tot aan het eind van hun leven gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van borstkanker. Na overlijden worden volledige secties uitgevoerd, waarbij speciale aandacht wordt

Driedimensionaal verdelingspatroon van leukemiecellen in verschillende fasen van de celcyclus na toediening van het antileukemische cytostaticum Cytostar (cytosine-araboside)



besteed aan aard en aantal van de tumoren, ontstaan in het borstweefsel. Alhoewel het histologisch onderzoek van het totale experimentele materiaal nog niet geheel is voltooid, kan een aantal voorlopige conclusies worden geformuleerd:

1. het aantal geïnduceerde tumoren neemt toe en de latente periode voor tumorinductie neemt af met toenemende dosis;
2. er bestaan aanzienlijke verschillen in susceptibiliteit voor tumorinductie in de drie rattestammen, waarbij de Sprague Dawley ratten de grootste gevoeligheid vertonen;
3. De latente periode voor niet bestraalde controles zonder hormonen (E_2) kan meer dan 22 maanden bedragen. In de bestraalde groepen zonder E_2 verschijnen de eerste tumoren na tien tot twaalf maanden. In de hormoonbehandelde dieren worden tumoren op een eerder tijdstip waargenomen dan in parallelgroepen zonder E_2 ;
4. de histologische resultaten tonen aan dat kwaadaardige tumoren betrekkelijk zeldzaam zijn in de Brown Norway en Sprague Dawley stam, maar vrij algemeen in de WAG/Rij ratten, bij welke in vijftig procent kwaadaardige nieuwvorming werd geconstateerd;
5. door de hormoonbehandeling neemt niet alleen de verhouding kwaadaardige versus goedaardige tumoren sterk toe, maar ook het absolute aantal kwaadaardige tumoren, zowel in de WAG/Rij en Sprague Dawley stam;
6. voor een niveau van 30 procent cumulatieve prevalentie varieert de RBE voor 15 MeV neutronen tussen twee en vier en voor 0,5 MeV neutronen tussen acht en vijftientig voor de drie rattestammen;
7. de resultaten van éénmalige en gefractioneerde bestralingen bij WAG/Rij ratten tonen aan dat voor éénmalige bestraling doses van 200 rad röntgenstraling en 20 rad 0,5 MeV neutronen resulteren in 50 procent cumulatieve prevalentie op een leeftijd van 22 maanden. Gefractioneerde bestralingen (met 1 maand interval) met 5×80 rad röntgenstraling en 5×6 rad 0,5 MeV neutronen leveren een 60 procent cumulatieve prevalentie op. Dit betekent dat herstelprocessen bij röntgenbestraling een belangrijker rol spelen dan bij neutronenbestraling en dat voor gefractioneerde bestraling de RBE van de neutronenstraling groter is dan bij éénmalige bestraling.

Late effecten van totale lichaamsbestraling

Studies bij knaagdieren, honden en apen hebben aangetoond dat een autologe beenmergtransplantatie beschermend werkt bij totale lichaamsbestraling met in aanleg dodelijke doses röntgen- en neutronenbestraling. Verder zijn de perspectieven van beenmergtransplantatie als nieuwe behandeling voor hematologische en lymfoproliferatieve kwaadaardige ziekten aanmerkelijk verbeterd, dank zij onderzoek in apen en honden. In de meeste transplantatieprotocollen bestaat de conditionerende behandeling uit totale lichaamsbestraling, eventueel aangevuld met chemotherapie. Afgezien van de acute effecten van de bestraling, die bestaan uit een reductie van het aantal tumorcellen en acute toxiciteit voor normale weefsels, kan afhankelijk van de toepaste stralingsdosis een aantal late effecten worden verwacht, zoals is gebleken uit de ter beschikking staande gegevens van overlevenden na de nucleaire explosies in Japan. In Rijswijk zijn sinds 1963 rhesusapen behandeld met variërende doses totale lichaamsbestraling, gevolgd door autologe beenmergtransplantatie. Een groot deel hiervan is onderzocht op

late bestralingseffecten, optredend tussen drie en vijftien jaar na bestraling.

In samenwerking met het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO is aandacht besteed aan het mogelijke optreden van kwaadaardige ziekten. In een subgroep bestaande uit veertien rhesusapen bestraald met X-straling, negen bestraald met splijtingsneutronen en dertien controle-apen met een vergelijkbare leeftijdsverdeling zijn de eerste tumoren vier jaar na bestraling waargenomen. Het optreden van tumoren over de totale observatieperiode van 15 jaar is samengevat in fig. blz. 37. Een afgesloten observatieperiode met een dwarsstreepje betekent dood zonder tumoren, terwijl dood met tumoren is aangegeven met een T. Zes van de neutronenbestraalde dieren zijn tussen vier en elf jaar na bestraling overleden, waarvan in vijf dieren bij obductie tumoren werden gevonden. In de röntgenbestraalde groep zijn vier dieren meer dan twaalf jaar na bestraling overleden; bij twee dieren werden kwaadaardige nieuwvormingen geconstateerd.

In de controlegroep is tot heden geen sterfte.

Histologisch onderzoek heeft aangetoond dat in sommige dieren twee verschillende soorten kwaadaardige nieuwvorming aanwezig waren. In drie apen werd een glomustumor waargenomen, waarvan de histologische eigenschappen overeenkomen met die, beschreven voor glomustumoren bij de mens. Verder werden in vier dieren osteosarcomen (botkanker) gevonden, in twee dieren hersentumoren (astrocytomen en een glioom) en in één dier een adenocarcinoom in de nieren.

Alhoewel het aantal dieren in elke groep betrekkelijk gering is, kunnen enkele voorlopige conclusies worden getrokken. De latente periode voor tumorinductie lijkt voor neutronen korter te zijn dan voor röntgenbestraling. Over de totale observatieperiode van 75 aapjaren zijn vijf van de negen neutronenbestraalde dieren (gemiddelde dosis 340 rad) met tumoren overleden. In de röntgenbestraalde groep overleden twee van de veertien dieren (gemiddelde dosis 750 rad) gedurende de totale observatieperiode van 144 aapjaren. Het is interessant om deze voorlopige resultaten te vergelijken met de risicoschattingen voor tumorinductie van 5×10^{-6} jaar⁻¹.rem⁻¹ bij de mens.

Op grond van de resultaten bij de aap kunnen de volgende risicoschattingen worden afgeleid:

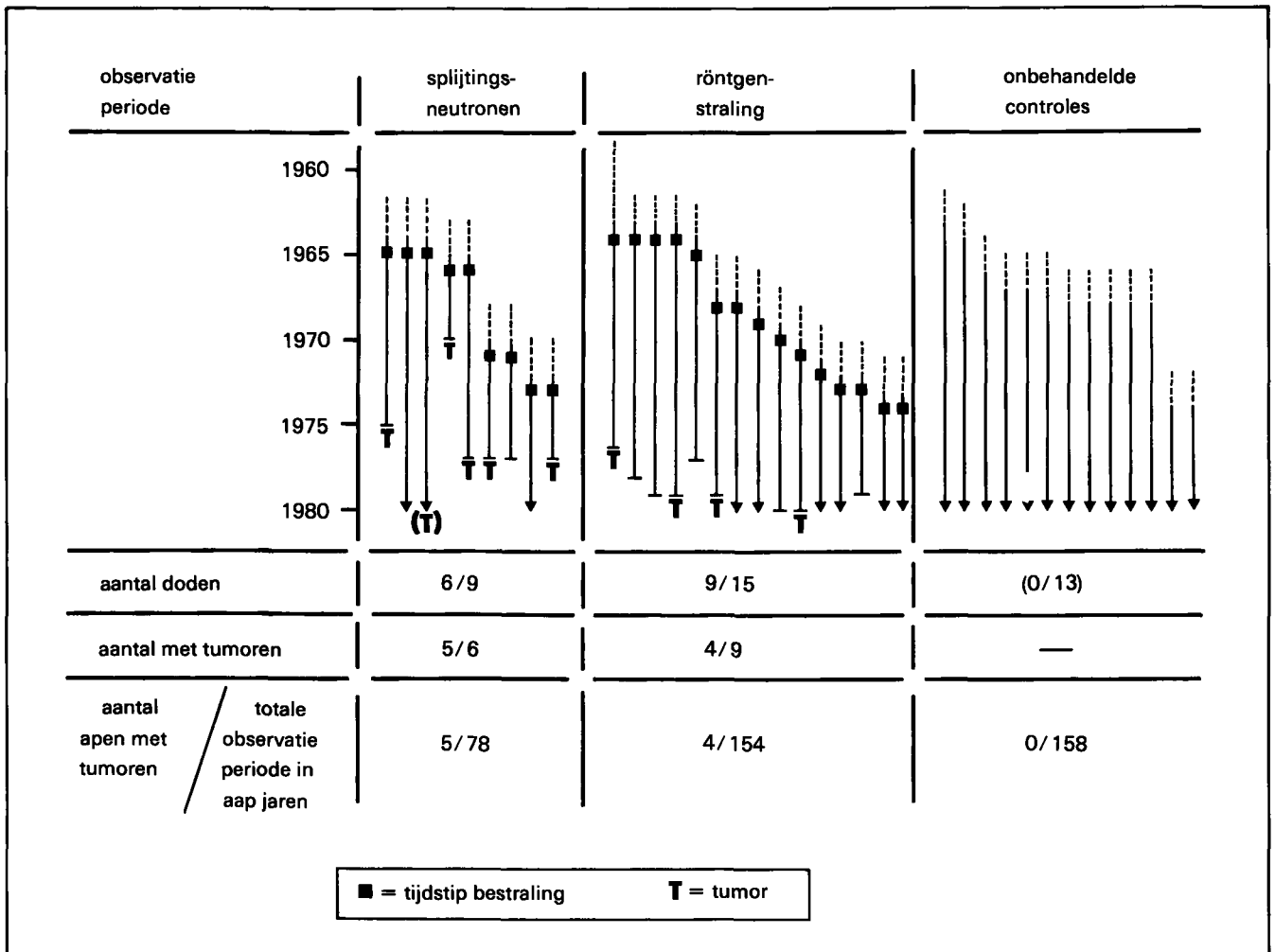
$2/144 \times 750 = 20 \times 10^{-6}$ jaar⁻¹.rad⁻¹ voor röntgenstraling en $5/75 \times 340 = 200 \times 10^{-6}$ jaar⁻¹.rad⁻¹ voor splijtingsneutronen.

Een vergelijking van deze risicofactoren resulteert in een relatieve biologische effectiviteit (RBE) van 10 voor tumorinductie bij de rhesusaap na bestraling met splijtingsneutronen.

Behalve op het ontstaan van tumoren zijn de rhesusapen onderzocht op niet dodelijke late bestralingseffecten te weten de inductie van stralingscataracten, het ontstaan van groeistoornissen en het optreden van afwijkingen in de spermatogenese.

Vergelijking van de volwassen lengte van de lange pijpbeenderen in röntgenbestraalde apen met die van de controlegroep laat zien – tabel I – dat stralingsdoses van 750 rad of meer leiden tot een significante groeiremming. De reductie van de volwassen lengte bij deze doses blijkt ernstiger te zijn indien de apen waren bestraald vóór de leeftijd van 40 maanden dan daarna, hetgeen te verklaren valt uit de omstreeks die leeftijd intredende adolescentiegroeispurt (tabel I, zie blz. 39).

Ook bij het ontstaan van stralingscataracten blijkt de leeftijd





Tabel I (boven): Lengte van pijpbeenderen in volwassen Rhesusapen na totale lichaamsbestraling ($M \pm SD$ in millimeters)

Tabel II (onder): Ontstaan van Lenscataracten door totale lichaamsbestraling (750-900 rad) in Rhesusapen
 M = mean (gemiddeld)
 SD = standaarddeviatie

| Dosis (rad) | Ulna | Radius | Humerus | Tibia | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------|
| Mannen (n=19) | | | | | |
| 750- 900 | 161.1 \pm 9.7 | 140.9 \pm 3.9 | 139.7 \pm 17.6 | 153.0 \pm 4.2 | (p<0.005) |
| 400- 500 | 172.5 \pm 5.6 | 152.8 \pm 4.3 | 157.5 \pm 1.3 | 166.1 \pm 2.1 | (N.S.) |
| controles | 176.5 \pm 1.2 | 156.2 \pm 2.9 | 160.8 \pm 12.4 | 168.1 \pm 7.1 | |
| Vrouwen (n=13) | | | | | |
| 750- 900 | 142.5 \pm 6.6 | 128.5 \pm 5.9 | 128.9 \pm 7.5 | 138.0 \pm 6.1 | (p<0.001) |
| 400- 500 | 146.5 \pm 4.8 | 131.7 \pm 3.5 | 135.6 \pm 3.7 | 147.9 \pm 2.6 | (p<0.01) |
| controles | 158.2 \pm 1.2 | 143.8 \pm 8.5 | 144.6 \pm 2.6 | 153.1 \pm 5.7 | |

| Tijd na bestraling (jaren) | Leeftijd ten tijde van bestraling (maanden) | Aantal apen | Cataract-incidentie |
|----------------------------|---|-------------|---------------------|
| 1- 3 | 35- 45 | 8 | 19% |
| | 30- 35 | 5 | 60% |
| 3-10 | 35- 45 | 8 | 81% |
| | 30- 35 | 7 | 100% |

waarop wordt bestraald van belang – tabel II. Jonge lenzen vertonen een lagere cataractincidentie dan oude lenzen, alhoewel een eenmaal ontstaan cataract zich in beide groepen even snel ontwikkelt tot een terminaal stadium. Drie jaar na bestraling heeft 17% van de apen een cataract ontwikkeld; na tien tot vijftien jaar is dat 100%. Ook hier is de stralingsdosis van belang, hetgeen blijkt uit het feit dat lage doses (< 400 rad) geen cataracten induceren, onafhankelijk van het feit of röntgen- dan wel neutronenstraling was gebruikt.

Voorlopige gegevens over de spermatogenese van deze bestraalde apen tonen aan dat een grote variatie bestaat in het herstel van de spermatogenese. Bij de neutronenbestraalde apen is een duidelijke maturatieremming aanwezig, terwijl bij röntgenbestraalde apen de spermatogenese zich lijkt te herstellen na een jarenlange periode van infertiliteit volgend op de bestraling.

Op grond van de bevindingen kan worden geconcludeerd dat totale lichaamsbestraling in een dosis van ≥ 750 rad - röntgen - of ≥ 350 rad - neutronen - ernstige risico's met zich meebrengt op het ontstaan van tumoren en andere niet late bestralingseffecten.

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

Het Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO (IVEG) onderzoekt het verouderingsproces om met de verkregen kennis methoden te ontwikkelen, ter verbetering van de kwaliteit van het leven van de oudere mens. Met andere woorden de doelstelling van gerontologisch onderzoek is 'leven aan de jaren' toe te voegen en niet 'jaren aan het leven'. Statistische gegevens over de gemiddelde levensduur van verschillende volken tonen aan dat de Nederlanders met de Noren, Zweden en Japanners tot de langst levende bevolkingsgroepen van de wereld behoren. De te verwachten levensduur bij de geboorte bedroeg in 1977 voor de Nederlandse vrouw 78,4 jaar en voor de man 72 jaar. Deze hoge gemiddelde levensverwachtingen zijn voornamelijk het gevolg van de vooruitgang op sociaal, hygiënisch en medisch gebied gedurende de laatste eeuw.

Mede gezien de toename van de gemiddelde levensduur is de bevolkingsgroep van 65 jaar en ouder spectaculair toegenomen gedurende de laatste decennia. De verwachting is dat deze tendens zich de komende jaren zal voortzetten, zodat rond de eeuwwisseling ongeveer 13% van de bevolking 65 jaar of ouder zal zijn. Aangezien het gebruik van medische voorzieningen per patiënt toeneemt met veroudering, zullen de kosten voor de gezondheidszorg stijgen.

Om deze kostenstijging tegen te kunnen gaan, is het noodzakelijk meer kennis te vergaren over het wezen van het verouderingsproces. Het medisch biologisch onderzoek en de klinische research kunnen die kennis opleveren. Daarbij moeten wegen worden gevonden om de vergaarde kennis via het onderwijs te brengen bij die categorieën van de gezondheidszorg, die met de ouderen in onze samenleving in aanraking komen. Beter inzicht in het verouderingsproces en de daarmee gerelateerde ongemakken zullen in de gezondheidszorg kunnen leiden tot optimale curatieve aanpak en preventieve maatregelen. Het onderzoek in het IVEG werd, evenals in 1978, in 1979 ernstig belemmerd: de samenleving stelde slechts beperkte financiële middelen voor het onderzoek beschikbaar. Het is desondanks mogelijk gebleken de onderzoeklijnen voort te zetten. Bovendien kon voortgang worden geboekt op het terrein van overdracht van kennis aan personen die in de gezondheidssector werkzaam zijn. Wel dient hierbij onmiddellijk te worden vastgesteld, dat een werkwijze met zó rigoureuze financiële begrenzings op den duur tot roofovername moet leiden op het gerontologisch onderzoek, zowel in materiële als in personele zin. Het onderzoekprogramma, dat werd uitgevoerd, wordt hieronder puntsgewijs aangegeven:

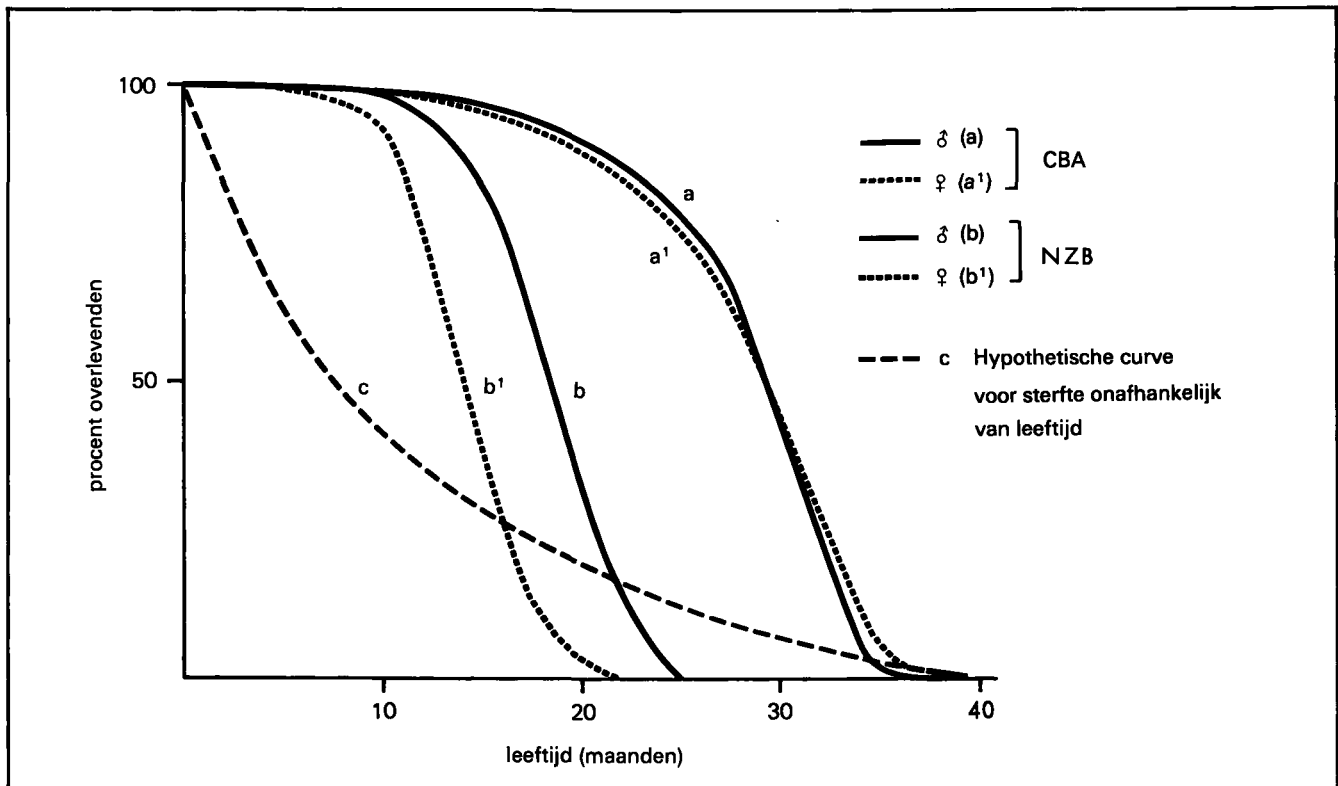
- onderzoek naar de achtergrond van de bij het ouder worden sterk stijgende kansen op chronische ziekten die invaliditeit veroorzaken of op dodelijke aandoeningen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd met verscheidene soorten proefdieren. Afwijkingen bij de proefdieren, zoals bijvoorbeeld bepaalde tumoren of auto-immuunziekten, kunnen model staan voor situatie bij de mens.
- onderzoek naar het achteruitgaan van bepaalde orgaanfuncties. Bestudeerd zijn de lever en de hersenen van de rat en het afweersysteem - immuunsysteem - van de muis en de rat. Bij de lever ligt het accent op de bestudering van veroudering in levercellen van bepaalde klassen en het effect hiervan op het functioneren van het totale orgaan. In het

onderzoek van de hersenen worden biochemische veranderingen bij het ouder worden in verband gebracht met het leergedrag. Van het immunologisch systeem wordt de afname van de effectiviteit bij veroudering onderzocht. Daarbij wordt de rol van de verschillende betrokken celtypen bestudeerd. Ook de ontregeling van de productie van afweerstoffen wordt onderzocht evenals de vraag of het verval van het immuunsysteem samenhangt met het verdwijnen van het thymushormoon. Een aantal ziekten staat in een oorzakelijk verband met het immuunsysteem, zoals infecties, auto-immuunziekten en mogelijk kanker. Het feit dat deze vaker optreden op oudere leeftijd vraagt om een grote inspanning op dit gebied.

- onderzoek naar de late biologische effecten van bepaalde schadelijke omgevingsfactoren, zoals lage doses ioniserende straling en verscheidene chemische verbindingen. Het IVEG bestudeert in samenwerking met het Radiobiologisch Instituut TNO de invloed van lage dosis ioniserende straling op het voorkomen van borstkanker bij de rat, alsmede de vraagstelling of gebruik van 'de pil' hierbij een rol speelt. Het onderzoekprogramma van het IVEG brengt internationale samenwerking met zich mee. Dit moge blijken uit de bilaterale overeenkomst tot uitwisseling van gegevens met het 'National Institute on Aging' in de Verenigde Staten en uit het feit dat het IVEG een door de Europese Gemeenschap gefinancierde samenwerking op het gebied van verouderingsonderzoek tussen negen landen van deze Gemeenschap coördineert. Tevens neemt het IVEG binnen de EEG deel aan een aantal onderzoekprogramma's.

Proefdieren en gerontologisch onderzoek

Een kenmerkend verschijnsel van veroudering is de toenemende kans om dood te gaan. Uit sterftetabellen van landen met een hoge gemiddelde levensverwachting blijkt deze kans vanaf de leeftijd van 35 jaar exponentieel toe te nemen. Dat wil zeggen dat een deel van de processen die tot deze verhoogde sterftekanalen leiden, bij een aantal individuen uit een groep reeds voor het 40ste jaar tot functieverlies en eventueel ziekte aanleiding geeft. Het is te verwachten dat sommige van deze processen mits in een vroeg stadium herkend, gestuit of tenminste in gunstige zin omgebogen kunnen worden. Voor een tijdige herkenning van verouderingsprocessen kan het onderzoek niet worden beperkt tot oudere individuen alleen. De te onderzoeken karakteristiek moet ook bij opeenvolgende jongere leeftijdscategorieën worden onderzocht. Een dergelijk onderzoek kan transversaal of longitudinaal zijn. Bij transversaal onderzoek worden van een groep op één tijdstip individuen van verschillende leeftijden onderzocht. Bij longitudinaal onderzoek worden dezelfde individuen die allen omstreeks dezelfde tijd geboren zijn (cohort) gedurende hun leven verscheidene keren onderzocht. In verband met zijn lange levensduur is een longitudinaal onderzoek bij de mens zeer moeilijk uitvoerbaar. Het organisatorisch veel eenvoudiger transversaal onderzoek heeft echter het bezwaar dat de voorgeschiedenis (medisch-sociaal-economisch) van individuen uit de jongere leeftijdscategorieën nooit zal kunnen worden vergeleken met die van de in dezelfde periode onderzochte oudere individuen. Met andere woorden het is onbekend in hoeverre verschillen tussen de diverse leeftijdscategorieën het gevolg zijn van een verschillende voorgeschiedenis of van het verouderingsproces op zichzelf. Bij



longitudinaal onderzoek zullen de resultaten ook worden beïnvloed door veranderende levensomstandigheden. Deze zullen echter voor alle individuen uit een cohort min of meer gelijk zijn. Bij verouderingsonderzoek zal men in het algemeen wetmatigheden in het proces van de veroudering trachten te ontdekken. Het herkennen van een vast patroon wordt echter moeilijker naarmate meer invloeden die niets met het verouderingsproces te maken hebben, dit patroon kunnen versluieren. Bij gerontologisch onderzoek bij de mens is er een aantal storende invloeden. Eén groep hiervan wordt gevormd door de wisselende omgevingsinvloeden. Maar een minstens even belangrijke oorzaak voor een onnodig grote variabiliteit van de onderzoekresultaten moet worden gezocht in de genetische heterogeniteit. Hoewel de resultaten van gerontologisch onderzoek uiteindelijk toepasbaar moeten zijn voor de menselijke situatie, zal op inzicht en preventie gericht onderzoek naar basale verouderingsprocessen noodgedwongen voor een belangrijk deel bij, door inteelt genetisch homogene, proefdierstammen dienen te geschieden.

Voorwaarde voor zinvol onderzoek bij proefdieren is een goede keuze van de proefdiermodellen. Het is te verwachten dat in het algemeen resultaten verkregen bij zoogdieren voor de mens het meest relevant zullen zijn. Als men wil voldoen aan criteria als genetische homogeniteit, korte levensduur, gemakkelijke en goedkope huisvesting en hanteerbaarheid dan vormen ingeteelde ratten- en muizenstammen goede modellen.

Naast de bij gebruik van proefdieren in het algemeen geldende vraag naar de waarde van extrapolatie naar de mens, bestaat er voor experimenteel gerontologisch onderzoek nog een andere moeilijkheid. Hoe moet men de leeftijd van een rat of muis

relateren aan een bepaalde leeftijd bij de mens. Of, wanneer is een rat of muis oud? Een verouderende populatie wordt gekenmerkt door overlevingscurven als weergegeven in de figuur; a en b voor twee ingeteelde muizestammen. De min of meer 'rechthoekige' vorm van de overlevingscurven van beide muizestammen contrasteert sterk met de exponentiële daling weergegeven in de hypothetische curve c. Deze laatste past bij een sterfte-oorzaak geheel onafhankelijk van de leeftijd, terwijl beide andere typisch zijn voor sterfte door veroudering alléén. Beschouwing van curven a en b leert dat verschillen in overlevingsduur kunnen worden gevonden tussen verschillende stammen in één species en ook tussen mannen en vrouwen binnen één stam (b en b'). De meest opmerkelijke bevinding is echter dat individuen van identieke genetische samenstelling en gehouden onder identieke omstandigheden grote verschillen in levensduur kunnen vertonen. Men kan de curven min of meer karakteriseren door enkele punten uit de curve, bijvoorbeeld de weergave van de 90%, 50% en 10% overlevingsleeftijd en de maximale levensduur. Door gebruik te maken van de voor iedere stam en sexe apart te bepalen 90%, 50% en 10% overlevingsleeftijden, is onderlinge vergelijking van gegevens verkregen bij verschillende proefdierstammen en bij de mens mogelijk. Als men nu onderzoekt welke de doodsoorzaken zijn van dieren die relatief 'jong' zijn overleden, bijvoorbeeld bij de 90% overlevingswaarde, en deze gegevens vergelijkt met die verkregen bij de 50% en 10% overlevingswaarden, dan blijkt het moeilijk één specifieke doodsoorzaak vast te stellen. In de meeste gevallen wordt een scala van afwijkingen gevonden waarbij binnen één ingeteelde muizenstam bepaalde afwijkingen vaker voorkomen dan bij een andere. Bovendien valt een sterke

interindividuele variabiliteit op. Het vinden van verscheidene afwijkingen in één enkel dier zonder dat één specifieke doodsoorzaak gevonden wordt, is blijkbaar kenmerkend voor het verouderingsproces. Bovendien blijkt deze kenmerkende verouderingspathologie zowel bij jonge, middelbare als oude overleden dieren te worden gevonden. Men kan zich, als men bijvoorbeeld leverfunctie-onderzoek bij oude ratten wil doen, afvragen of men evengoed dieren bij de 90% als bij de 50% of 10% overlevingswaarde kan nemen? Dit blijkt niet het geval te zijn. Afgemaakte dieren van de groep '90% overleving' hebben minder afwijkingen dan dieren die spontaan zijn overleden. Dit is te begrijpen als men bedenkt dat veel dieren van de '90% overlevingsgroep' pas over één of anderhalf jaar spontaan zouden zijn overleden.

De heterogeniteit van de levensverwachting is bij gebruik van dieren bij de 10% overlevingswaarde weliswaar minimaal, maar gebruik van een dergelijke geringe fractie van de oorspronkelijk voor verouderingsonderzoek ingezette dieren is economisch niet verantwoord. Een acceptabele middenweg is die waarbij gebruik wordt gemaakt van dieren die tenminste de 50% overlevingswaarde bereikt hebben.

Heeft men op deze wijze het te gebruiken proefdiermodel zoveel mogelijk gestandaardiseerd naar species, stam, sexe en leeftijd, dan blijven er nog problemen over de interpretatie van de resultaten. Immers het tegelijkertijd voorkomen bij één enkel dier van verschillende afwijkingen of ziekten die elkaar en de te bepalen karakteristiek kunnen beïnvloeden, maakt het moeilijk de verouderingsaspecten van één orgaansysteem te onderzoeken zonder althans een indruk te hebben van dergelijke complicerende factoren. Ook door de met het verouderen toenemende interindividuele variabiliteit wordt het bij oudere dieren moeilijk uit functiebepalingen van een groep oude dieren het gedrag van een enkel individu te voorspellen. Dit stemt overeen met het uit de geneeskunde bekende gegeven dat vuistregels voor oudere patiënten taboe zijn. Het is te verwachten dat longitudinaal onderzoek meer perspectieven biedt. Zoals gezegd is een dergelijk longitudinaal onderzoek naar basale verouderingsprocessen voorlopig alleen bij proefdieren praktisch uitvoerbaar.

Veranderingen in het immuunsysteem

In het serum, het vloeibare deel van het bloed, is een grote verscheidenheid van eiwitten aanwezig. Ze worden op verschillende plaatsen in het lichaam gevormd en aan het bloed afgegeven om daar hun functie uit te oefenen of naar andere organen en weefsels te worden vervoerd. Ongeveer een kwart van de serumeiwitten bestaat uit de zeer heterogene familie van de immuunglobulinen (Ig). Ig fungeren als antilichamen en worden geproduceerd door lymfoïde cellen van het B (of beenmerg afhankelijk) immuunsysteem. In samenwerking met en onder controle van andere lymfoïde cellen (de helper en suppressor cellen van het T, of thymus afhankelijk, immuunsysteem) en in mindere mate ook onafhankelijk zijn duizenden verschillende B-celklonen (nakomelingen van één enkele voorlopercel) onophoudelijk bezig met het produceren van antilichamen in antwoord op veel verschillende prikkels waaraan ieder individu steeds is blootgesteld. Terwijl iedere individuele B-celkloon op een gegeven moment slechts één homogene populatie van Ig-antilichamen zal produceren, vormt de som van de produkten

van een enorm aantal klonen, samengekomen in het bloed, onder normale condities een heterogeen (polykloonaal) Ig-spectrum. Het meten van de serum Ig is een tamelijk gemakkelijke manier om de activiteit binnen het B- en indirect ook binnen het T-immuunsysteem te bepalen. Tijdens een ziekte kunnen de hoeveelheid en de heterogeniteit van de Ig veranderen. Zo worden bij de mens bijvoorbeeld verhoogde serum Ig-spiegels gevonden bij verschillende infecties en in auto-immuun en leverziekten. Lagere dan normale waarden worden gevonden in verschillende immuundeficiënties. Het vinden van een hoge en nog steeds toenemende homogene Ig-component (paraproteïne) is een waardevol diagnostisch teken van een B-cel maligniteit, zoals myeloom of B-cel lymfoom.

Gedurende veroudering vertonen de sera Ig enkele specifieke fenomenen, die de veranderingen, die in het immuunsysteem plaatsvinden, weerspiegelen. Dit houdt enkele kwantitatieve veranderingen in; voorts beperking van de heterogeniteit van de Ig en het voorkomen van tijdelijke en permanente homogene Ig. Onderzoekingen in mensen en proefdieren (vooral muizen) maakten duidelijk dat een teruggang in de T-immuunfuncties (waarschijnlijk ten gevolge van een verslechterende functie van de thymus door involutie) voornamelijk voor deze veranderingen verantwoordelijk is. Het schijnt, dat een hieruit resulterende imbalance in het immuunsysteem netwerk leidt tot een beperking van het aantal van de antilichaamklonen, die in staat zijn te reageren tegen verschillende schadelijke stoffen, waarmee ieder individu onophoudelijk wordt geconfronteerd. Ten gevolge van onvoldoende controlefuncties, overdrijven enkele van de responderende klonen onnodig hun reacties. Deze buitengewone proliferatieve uitwassen schijnen aan het ontwikkelen van een permanente paraproteïnemie, de zogenaamde idiopathische paraproteïnemie (IP), vooraf te gaan en op enigerlei wijze mogelijk te maken.

Verschuivende studies, uitgevoerd op het IVEG in een diermodel van de IP, de C57BL muis, toonden aan dat IP een intrinsiek defect vertegenwoordigt in een B-celkloon en kan worden beschouwd als een goedaardige tumor van een B-celkloon. In tegenstelling tot eerdere bevindingen dat een paraproteïnemie een kwaadaardige tumor weerspiegelt, is nu bewezen dat goedaardige paraproteïnemieën ongeveer honderdmaal vaker voorkomen dan de kwaadaardige vormen. Studies zijn gaande om de factoren en mechanismen, die leiden tot de goedaardige proliferatieve afwijking, te verklaren. Dit kan van fundamenteel belang zijn tot begrip van het verouderingsproces, want het is zeer waarschijnlijk dat soortgelijke mechanismen gedurende veroudering operatief zijn in monoklonale proliferatieve afwijkingen binnen verschillende weefsels op meerdere plaatsen. Enkele van de 'goedaardige tumoren', die zich bevinden op een, voor het leven minder belangrijke plaats, de huid bijvoorbeeld, zullen ongevaarlijk blijven, andere, die weefsels van vitaal belang aantasten (arteriosclerotische plaques) kunnen het leven van de gastheer in gevaar brengen.

Achteruitgang in leverfunctie

Een deel van het onderzoek naar de cellulaire aspecten van de veroudering van de rattelever is gericht op de zogenaamde sinusoidale cellen. Hun functies en eigenschappen zijn duidelijk anders dan die van de leverparenchymcellen die verantwoordelijk zijn voor de meest bekende leverfuncties zoals de

Openingen in een endotheelcel van de rattelever. Door verbreken van een deel van de endotheelwand (rechts boven) is het oppervlak van een achter het filter gelegen parenchymcel zichtbaar geworden. (opname gemaakt met een rasterelektronenmicroscop)

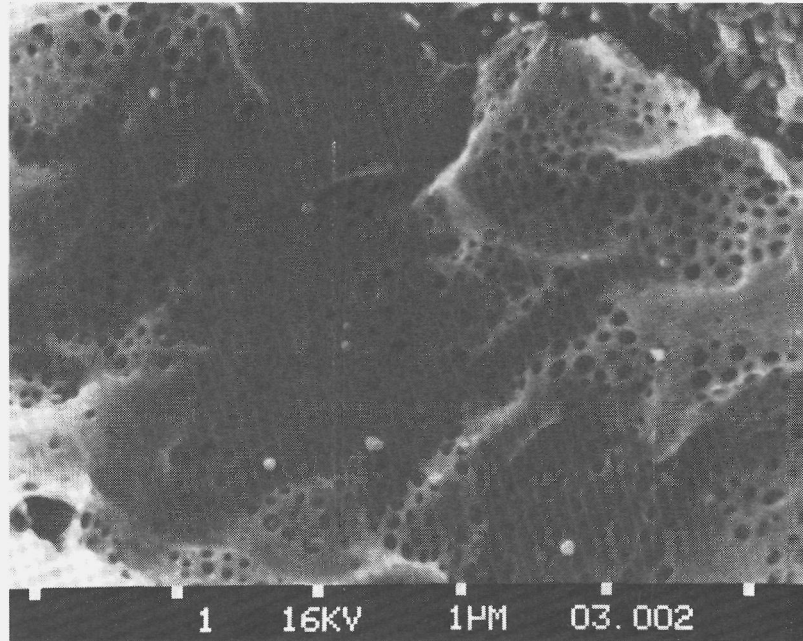
geneesmiddelenverwerking.

De sinusoidale cellen ontleen hun naam aan hun ligging in de leversinusoïden, de haarvaten van de bloedbaan. Het belang van deze cellen voor de instandhouding van het gehele individu is de laatste tijd steeds duidelijker geworden. Onderzoek van het IVEG heeft veel aan deze kennis bijgedragen. Met name de verdere zuivering van de groep sinusoidale cellen heeft het mogelijk gemaakt om met zuivere celpreparaten de specifieke functies van de verschillende leverceltypen nader te omschrijven. De belangrijkste vertegenwoordigers van de sinusoidale cellen zijn Kupffer-cellen en endotheelcellen. Kupffer-cellen zijn weefselmacrofagen, cellen die zijn gespecialiseerd in het wegvangen van allerlei ongewenst materiaal, zoals bacteriën en andere, ook kleinere, materialen uit de bloedbaan. Een van de belangrijke taken van Kupffer-cellen is de bescherming van het lichaam tegen de schadelijke werking van gifstoffen van bacteriën, die continu met het bloed van de darmen naar de lever gevoerd worden. Alleen de Kupffer-cellen van de lever kunnen deze uiterst belangrijke functie uitvoeren. Deze bacteriële gifstoffen (endotoxinen) kunnen een groot aantal effecten, tot zelfs dodelijke, hebben. Een te hoge endotoxinespiegel in het bloed veroorzaakt onder andere plaatselijke bloedstolling en mogelijk shock. Met behulp van verschillende technieken wordt het mechanisme waarmee Kupffer-cellen endotoxine onschadelijk maken, nader onderzocht. Dit gebeurt zowel via inspuiting van radioactief gelabeld endotoxine in het intacte dier, als via directe interactie van endotoxine met gekweekte Kupffer-cellen. Naast endotoxine wordt ook de opname en afbraak van een aantal andere stoffen onderzocht, waaronder gedenatureerde eiwitten. Daarbij staan de veranderingen tijdens veroudering (van de rat) centraal.

Van endotheelcellen uit de lever was tot voor kort weinig bekend. Uit de enzymatische eigenschappen van deze cellen kon wel worden afgeleid dat de cellen goed zijn voorzien van enzymen die nodig zijn voor de afbraak van opgenomen materiaal.

Twee door FUNGO gesubsidieerde projecten, die op het IVEG worden uitgevoerd, zijn volledig gericht op de bestudering van endotheelcellen. Hiervan is het ene project, dat in samenwerking met de Vrije Universiteit te Brussel wordt uitgevoerd, gericht op de rol van endotheelcellen bij de opname en verwerking van vetten die vanuit de darmen via de bloedbaan naar de lever komen. Openingen in de endotheelcellen vormen een filter zodat alleen kleine lipoproteïnen (vetdeeltjes) ongehinderd vanuit het bloed, de achter het filter gelegen parenchymcellen kunnen bereiken. Grotere deeltjes die nog in het lichaam moeten worden afgebroken, blijven zodoende in het bloed circuleren. Gezien de rol van endotheelcellen in het vetmetabolisme kunnen deze cellen mogelijk te maken hebben met het ontstaan van bijvoorbeeld atherosclerose.

Het tweede project betreft meer in het algemeen het belang van deze cellen voor de opname en de verwerking van in het plasma voorkomende stoffen, zoals eiwitten. De in het kader van deze projecten ontwikkelde inzichten en technieken zullen als basis dienen voor een meer diepgaande bestudering van de cellulaire verouderingsverschijnselen van de rattelever.



Primatencentrum TNO

In dit verslag worden drie onderwerpen* uit het werk van het Primatencentrum TNO (PC) belicht. In het verslagjaar zijn de chimpanseefok, het onderzoek naar een vaccin tegen geelzucht (hepatitis-B) en de klinische ethologie in het bijzonder in de aandacht geweest.

Chimpanseefok

In het afgelopen jaar is de behuizing voor chimpansees uitgebreid met een gebouw dat vooral is bestemd voor opgroeiende jongen. Bovendien is er een isolatie-afdeling die geschikt is voor virologische proefnemingen. De unieke chimpansee-kolonie van het Primatencentrum kreeg daardoor een huisvesting die in overeenstemming is met de eisen voor modern wetenschappelijk werk op dit gebied.

De geschiedenis van de chimpansee-kolonie gaat terug tot de komst van een aantal jonge dieren in 1964. In de erop volgende jaren, tot 1970 toe, werd de groep door aankoop van overwegend jonge dieren vergroot tot ruim zestig chimps. Het verwerven van deze kolonie hield vooral verband met de sterk gestegen belangstelling voor orgaantransplantatie en de daarvoor noodzakelijke kennis van de immunogenetica, de studie van de erfelijkheid van onder andere de afweer tegen ziekteverwekkers. Immunologische en immunogenetische studies eisen geen slachtoffers zodat de dieren geleidelijk de geslachtsrijpe leeftijd bereikten. In 1970 werd de eerste chimpansee-baby geboren. De heugelijke gebeurtenis werd gevolgd door meer geboorten. Het geboortecijfer steeg dan ook van één tot thans ongeveer tien per jaar. De fokgroep bestaat uit ongeveer dertig volwassen vrouwen en vijf mannen.

Het opvoeden van baby-chimpansees is niet gemakkelijk. Het verliep in het begin niet altijd even voorspoedig.

Baby-chimpansees zijn zeer vatbaar voor menselijke virusziekten (griep en dergelijke) en de complicaties ervan. Deze gezondheidsproblemen werden opgelost door de babies en peuters onder te brengen in een aparte crèche waar betere observatie, verzorging en behandeling van zieke dieren mogelijk was. Aanvankelijk deed een houten noodbarakje dienst als chimpansee-crèche. Het is thans vervangen door een permanent gebouw, dat tevens gebruikt wordt voor aanstaande chimpansee-moeders en de opgroeiende jeugd. Het betrekken van chimpansees uit het wild is thans vrijwel onmogelijk door (noodzakelijke) maatregelen ter bescherming van natuurlijke populaties in de landen van oorsprong. Een fokkolonie is de enige manier om de dieren voor biomedische doeleinden te behouden. De chimpansee-kolonie van het Primatencentrum TNO omvat thans ongeveer vijfentachtig dieren, jong en oud meegerekend. Het is buiten de Verenigde Staten de enige florerende chimpansee-kolonie voor biomedisch onderzoek. Het Europese belang van de kolonie wordt onderstreept doordat talrijke buitenlandse instellingen genoodzaakt zijn gebruik te maken van de onderzoeksmogelijkheden in Nederland. Ook worden regelmatig jonge chimpansees afgestaan voor onderzoekprojecten in het buitenland. Een voorbeeld van het soort onderzoek waarvoor gefokte chimpansees absoluut noodzakelijk zijn, is het

toetsen van vaccins tegen besmettelijke geelzucht, een onderzoek dat in het Primatencentrum in nationaal en internationaal verband wordt verricht.

Vaccin tegen besmettelijke hepatitis

Geelzucht of hepatitis is de naam voor een aantal verschillende chronische infectieziekten van de lever die door verschillende virussen kunnen worden veroorzaakt. Geelzucht is een wereldprobleem en bij de bestrijding ervan is ook de Wereld Gezondheids Organisatie nauw betrokken. Eén van de verwekkers is het hepatitis-B virus; naar schatting zijn er thans 120 miljoen mensen die aan hepatitis-B lijden.

Hepatitis-B komt vooral voor bij patiënten die veelvuldig bloedtransfusies krijgen (onder andere in dialysecentra). In Nederland wordt – evenals in de USA – in het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (CLB) te Amsterdam sinds enige jaren de mogelijkheid onderzocht om een vaccin tegen hepatitis-B te ontwikkelen (een vaccin is de onschadelijk gemaakte ziekteverwekker of een deel ervan, het zogenaamde antigeen, dat na inspuiting het lichaam aanzet tot het vormen van antistoffen, waardoor het organisme beter beschermd is tegen een natuurlijke infectie met het virus).

Via zuivering van bloedplasma van menselijke lijdens aan hepatitis-B, werd een vaccin bereid dat het zogenaamde 'surface' antigeen (of HBs) bevat. Na toediening van dit geïnactiveerde virus aan chimpansees en enkele menselijke vrijwilligers werden inderdaad antilichamen tegen het hepatitis-B virus opgewekt en zag men geen schadelijke bijwerkingen. Uiteraard moest nog worden bewezen dat een dergelijk vaccin inderdaad bescherming biedt tegen een infectie met het intacte virus.

Chimpansees zijn de enige proefdieren die bij besmetting met hepatitis-B een leverinfectie doormaken die weliswaar minder ernstig verloopt, maar toch vergelijkbaar is met die van de mens. Daarom zijn chimpansees onmisbaar om de beschermende werking van een hepatitis-vaccin te toetsen. In het Primatencentrum is korte tijd geleden een isolatie-afdeling in gebruik genomen, waarin dit soort proeven kunnen worden uitgevoerd. Tien chimpansees werden met menselijk hepatitis-B virus geïnfecteerd; zes van de dieren hadden van tevoren het vaccin ontvangen.

Tot nu toe zijn de voor hepatitis karakteristieke leverafwijkingen alleen geconstateerd bij de niet-gevaccineerde dieren; de gevaccineerde dieren vertonen geen afwijkingen. De voorlopige conclusie van dit onderzoek is dat het in Nederland ontwikkelde vaccin inderdaad bescherming biedt tegen hepatitis-B. De definitieve resultaten van deze voor de volksgezondheid belangrijke studies kunnen in het tweede kwartaal van 1980 verwacht worden. Pas daarna zal het vaccin kunnen worden vrijgegeven voor toepassing bij 'high risk'-groepen.

Klinische ethologie

Bestudering van de ontwikkeling van abnormaal gedrag bij apen vormt een deel van het ethologisch onderzoek in het Primatencentrum. De bedoeling is meer inzicht te verkrijgen in de oorzaken van psychiatrische afwijkingen bij de mens. Ten einde de resultaten doelmatig bij de mens te kunnen toepassen wordt tevens klinisch-ethologisch onderzoek verricht.

Met klinische ethologie wordt de toepassing van ethologische methoden op klinische vraagstukken bedoeld. Een belangrijk

* Voor een uitgebreide verslaggeving van al het werk kan men bij het Primatencentrum TNO het REP Annual Report aanvragen.

onderdeel van de ethologische methodiek is het kwantificeren van concreet waarneembare gedragingen. Deze werkwijze werd oorspronkelijk ontwikkeld voor gedragsonderzoek aan dieren. Een nieuwe ontwikkeling hierin is het van start gaan van een samenwerkingsproject met de afdeling Kinderpsychiatrie van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Dit onderzoek wordt gesteund door het Praeventiefonds.

Een belangrijk probleem in de geestelijke gezondheidszorg is dat gedragsafwijkingen bij kinderen vaak te laat ontdekt worden.

Vroegtijdige diagnose is bijzonder belangrijk omdat de behandeling van vergevorderde stadia veel tijd vergt en herstel vaak niet goed meer mogelijk is. Omdat de psychiatrische afwijkingen bij zeer jonge kinderen nog niet zo uitgesproken zijn als bij ouderen is vroege herkenning meestal moeilijk. De concrete, kwantitatieve benadering van de ethologie kan hierbij behulpzaam zijn.

In de praktijk gaat het als volgt. In het ziekenhuis neemt een psychiater bij patiënten van twee tot veertien jaar een interview af en geeft een aantal speltaken op. Op grond van de bevindingen en de ziektegeschiedenis wordt, indien mogelijk, een diagnose gesteld en een behandelingsadvies gegeven aan de begeleidende hulpverleners. Het verloop van het interview wordt door ethologen geobserveerd; zelf zijn dezen voor de patiënten niet waar te nemen.

Met behulp van een toetsenbord worden de momenten van optreden en de duur van een groot aantal gedragsonderdelen nauwkeurig geregistreerd. Vastgelegd worden onder andere elementen van het gesprek (zoals vragen en antwoorden), verzoeken en de weigering of inwilliging ervan, mimiek, gebaren, lichaamshoudingen (zitten, staan of lopen), fantasiespel, het soort taak en de uitvoering ervan. Ook wat wordt gezegd over ouders en andere personen over thuis, school, over angsten en problemen wordt geregistreerd.

De gegevens van de patiënten worden vervolgens met elkaar vergeleken. Daarnaast worden de verschillen met soortgelijke gegevens van niet-patiënten vastgesteld. Op grond van de vergelijkingen kan de aard en de mate van de psychiatrische afwijkingen worden weergegeven.

Het 'innovatieve' interdisciplinaire project is nog in een beginstadium. Niettemin is reeds duidelijk dat de klinisch-ethologische methodiek duidelijke, goed overdraagbare diagnostische kenmerken oplevert.

Centraal Proefdierenbedrijf TNO

In 1978 werd in het Centraal Proefdierenbedrijf TNO (CPB) begonnen met een aantal vernieuwingen. Deze werden in het verslagjaar uitgewerkt. De interne organisatiestructuur werd gewijzigd. Daarbij zijn de verschillende verantwoordelijkheden duidelijk vastgelegd.

De gehele productie-afdeling staat thans onder leiding van één algemeen produktieleider; de functie van het laboratorium in het productieproces is adviserend. In de nieuwe structuur is tevens aandacht besteed aan een zodanige personeelsopbouw dat intern, zij het op bescheiden schaal, een loopbaanbeleid kan worden ontwikkeld. Daarmede samenhangend werd een salarisbeleid opgezet, dat de medewerkers duidelijkheid biedt over de ontplooiingskansen binnen het bedrijf.

Door de benoeming van een nieuwe administrateur kon de financiële administratie worden aangepast aan de moderne behoeften. Er is een begin gemaakt met kostprijsanalyses. Deze hebben nu reeds beleidsmatig geleid tot een meer verantwoorde prijsvorming. De fokkerij-analyses, waarmee ook kon worden begonnen, bieden gunstige perspectieven voor een meer efficiënte bedrijfsvoering.

Door een sterk toegenomen vraag naar proefdieren, zowel in binnen- als buitenland, kampt het bedrijf met ernstige ruimtenood. De gebouwen voldoen niet alle aan de moderne behoeften. Het opzetten van een goed (ver)bouwplan heeft dan ook een zeer hoge prioriteit.

Fokkerij-analyse en koloniebeheer

Bij het fokken van proefdieren van een stabiele kwaliteit vormt de fokkerij-analyse een zeer wezenlijk beleidsinstrument. Steeds weer dienen de gevolgen van eerdere ingrepen in de populatie te worden geëvalueerd; elke generatie opnieuw moeten de populatie-parameters worden geschat omdat deze in een niet-stabiele populatie aan verandering onderhevig zijn. Aan de hand van de gevonden waarden voor de parameters worden de fokkerijprogramma's bijgesteld, enerzijds om veranderingen in de genetische samenstelling van de populaties te vermijden, anderzijds om op de meest verantwoorde wijze aan de leveringsverplichtingen te kunnen voldoen.

In de achterliggende periode werd voor een aantal proefdierpopulaties een begin gemaakt met de analyse van de fokkerijresultaten van de afgelopen jaren. Voor random-mating populaties van voldoende omvang en voor inteelt-stammen bleek dit weinig problemen op te leveren; de genetische samenstelling van de eerste groep is tamelijk stabiel, de tweede groep verandert per definitie genetisch niet meer. Het accent van de analyse werd dan ook bij het optimaliseren van het productieproces gelegd. Voor proefdierpopulaties die niet tot de eerdergenoemde groepen behoren, is het koloniebeheer aanzienlijk ingewikkelder. Door hun relatief beperkte omvang en hun grote genetische variabiliteit zijn deze populaties gevoelig voor 'genetic drift' en voor allerlei selectieve krachten. Uit de analyseresultaten voor honden en konijnen bleek duidelijk dat het achterwege laten van gerichte ingrepen in de populatie aanleiding geeft tot een verminderde 'fitness'. Deze komt vooral tot uiting in een verhoogde perinatale sterfte en een verlaagde fertiliteit. Om deze ontwikkeling tegen te gaan is een gericht koloniebeheer noodzakelijk. De mate waarin moet worden ingegrepen, is theoretisch niet te bepalen; slechts

op empirische gronden kan een optimaal beheersmodel voor deze kolonies worden ontwikkeld.

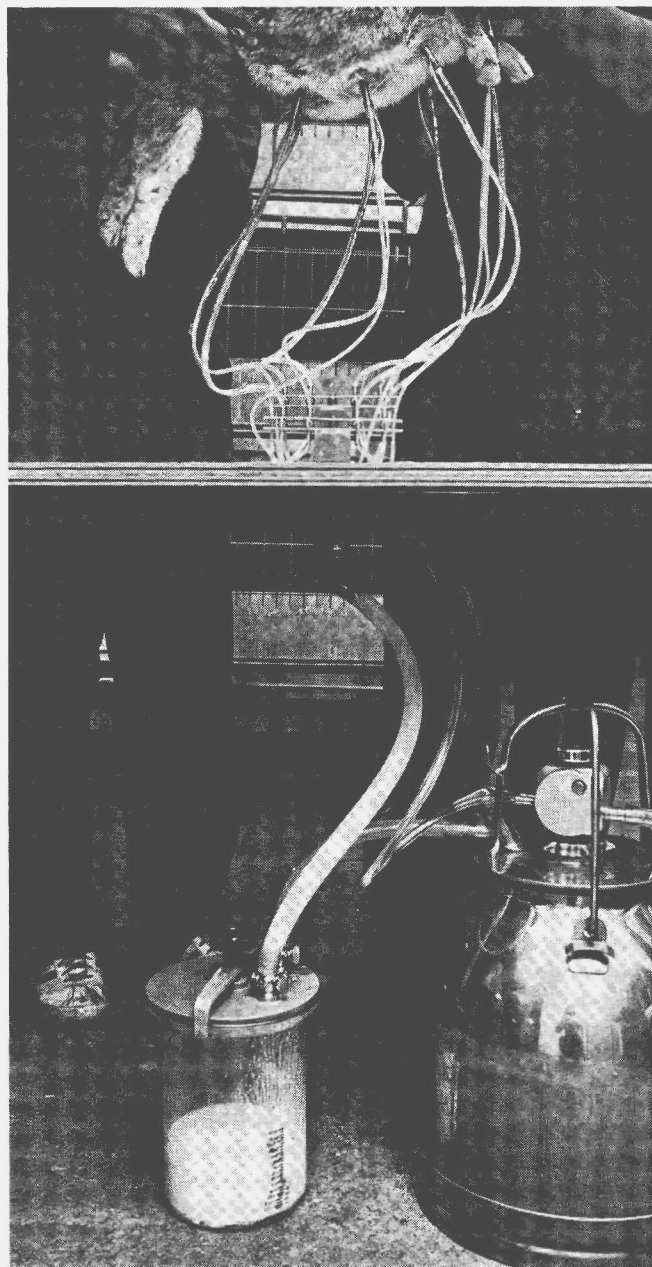
Een genetisch koloniebeheer is vooral gericht op het verkrijgen van resultaat op langere termijn. Dit neemt niet weg dat ook op kortere termijn verbeteringen zijn te verkrijgen. Er is reeds een oriënterend onderzoek verricht ten behoeve van de start van een schone hondenkolonie.

In samenwerking met het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid is een basiskolonie voor schone konijnen opgezet. Hiervoor moesten op grote schaal jonge konijnen met de fles worden groot gebracht. De benodigde hoeveelheid melk was zo groot dat een melkmachine voor konijnen moest worden ontwikkeld. De resultaten die ermee werden behaald, waren boven verwachting. Uit het buitenland is reeds een aanvraag voor de levering van konijnemelk binnengekomen. Als de benodigde ruimte beschikbaar komt, zal de nu aanwezige groep tot een produktiekolonie worden uitgebouwd.

Kwaliteitscontrole

Een belangrijk onderdeel van het koloniebeheer is de kwaliteitscontrole van de dieren. Hiermee wordt de toestand van de dieren continu gevolgd, zodat na het aantonen van voor het dier ongewenste factoren direct kan worden ingegrepen. De noodzaak tot ingrijpen heeft zich enkele malen voorgedaan. In het najaar werd in een van de muizenpaviljoens diarree gevonden, speciaal bij drachtige of lacterende dieren. In de darminhoud van dergelijke dieren kwamen veel protozoën, speciaal Entamoebamuris, voor. Hoewel het onzeker is of dit micro-organisme alleen verantwoordelijk was voor deze ziekte, moest toch worden besloten de muizen te elimineren. De kolonie wordt nu vanuit een 'schone' groep opnieuw opgebouwd. Sinds enkele jaren zijn er in hondenkolonies over de hele wereld ziekte en sterfte waargenomen ten gevolge van een ernstige darmontsteking, die gepaard gaat met bloeddierree. De veranderingen van de darm lijken veel op die bij katteziekte. Een aan de verwekker van deze ziekte verwant Parvo-virus werd ook uit de aangetaste Beagles van het CPB geïsoleerd. Op grond van deze verwantschap en van een aangetoonde kruisimmunitet kan worden verwacht dat vaccinatie met katteziektevirus de honden een bescherming tegen het ontstaan van deze darmontsteking zal geven. In het najaar is de hele Beaglekolonie behandeld met een geïnactiveerd katteziektevaccin. De vaccinatie is in het vaste behandelingsschema opgenomen. Toen later bij de fretten dezelfde afwijkingen als bij de Beagles optraden, is de frettenkolonie onmiddellijk op dezelfde wijze gevaccineerd. Voor een doelmatig koloniebeheer is het nodig dat de verschillende onderdelen, samen te vatten als fokkerij en kwaliteitsbeheer, goed op elkaar zijn afgestemd. Wederzijds ontstaat dan een vergaande beïnvloeding van de activiteiten. Een voorbeeld is de genetische analyse van de Beagle-fok; het is noodzakelijk dat de diagnostiek meer dan tot nu toe wordt gericht op afwijkingen die mogelijk erfelijk kunnen zijn.

Ten aanzien van de microbiologische kwaliteitscontrole is naast de uitvoering van de routinematige bepalingen een eerste aanzet gegeven tot het opstellen van een integrale kwaliteitscontrole en hygiëneprogramma.



Radiologische Dienst TNO

De belangrijkste taak van de Radiologische Dienst (RD) ligt op het gebied van de bescherming van de mens tegen ongewenste blootstelling aan ioniserende straling.

Niet alleen wordt de aandacht gericht op de stralingsbelasting van de radiologische werkers, maar ook de beperking van de stralingsdosis van patiënten en de bepaling van de bevolkingsdosis maken deel uit van het werkterrein.

De dienstverlening krijgt gestalte in het verstrekken van stralingscontrolemiddelen, het onderzoek op lichamelijke besmetting met radioactieve stoffen, de periodieke controle van apparatuur voor bestralingstherapie en het calibreren van instrumenten. Op meer indirecte wijze voert de Radiologische Dienst haar taak uit door het geven van adviezen en het verrichten van wetenschappelijk onderzoek en ontwikkelingswerk.

In het verslagjaar verliet dr. L. H. M. van Stekelenburg, die zich grote naam heeft verworven op het gebied van de nucleaire geneeskunde, het instituut. Zijn vertrek wegens pensionering betekent een gevoelig verlies voor het instituut.

Individuele dosiscontrole

Radiologische werkers, diegenen die beroepshalve omgaan met ioniserende straling, worden ingevolge het Veiligheidsbesluit Ioniserende Stralen voorzien van een controlemiddel voor het meten van de ontvangen stralingsdosis. Het aantal individuele dosimeters, nu nog een 'filmbadge', neemt ieder jaar toe. In 1979 werden ten behoeve van meer dan 15 000 radiologische werkers ongeveer 400 000 dosimeters vervaardigd en gemeten. Verwacht mag worden, dat in 1980 de filmbadge op beperkte schaal zal worden vervangen door de TLD (Thermoluminescentie)-badge.

De ontwikkeling van de automatische uitleesapparatuur voor de TLD-badge nam meer tijd in beslag dan aanvankelijk was voorzien, doch in de loop van dit jaar zijn goede vorderingen gemaakt. Het laat zich aanzien dat de RD-TNO begin 1980 over het eerste complete TLD-systeem kan beschikken. De keuze van een computersysteem voor de gegevensverwerking bereikte in 1979 net niet de fase van een definitieve beslissing.

Stralingsdosimetrie

In het kader van een onderzoek naar de stralingsbelasting van de bevolking werd een pilot studie uitgevoerd in samenwerking met het RIV te Bilthoven. Hierbij werden circa 100 personen, gekozen uit medewerkers en hun echtgenoten van RD-TNO, NV KEMA te Arnhem en het RIV te Bilthoven, voorzien van een thermoluminescentie dosimeter. Ook werden op de leefplaatsen in de woningen en op de werkplek metingen verricht aan het stralingsniveau. De resultaten zijn vastgelegd in een rapport. Ze zullen dienen als leidraad voor een onderzoek op grote schaal naar de stralingsbelasting ten gevolge van natuurlijke achtergrondstraling in Nederland.

Dat de TLD-methode bij uitstek geschikt is voor het meten van lage stralingsdoses, werd aangetoond tijdens een internationaal vergelijkingsprogramma in de Verenigde Staten (het vierde in successie). Het niveau van de natuurlijke achtergrondstraling kon met grote nauwkeurigheid worden vastgesteld aan de hand van de over een periode van twee maanden geïntegreerde stralingsdosis (~ 10 mrem), zulks ondanks de sterk wisselende

klimatologische omstandigheden waaraan de dosimeters gedurende die tijd in het vrije veld waren blootgesteld. In samenwerking met een collega-instituut in de VS werd een onderzoek begonnen naar, onder bepaalde omstandigheden optredende, verandering van gevoeligheid en verlies van dosis-informatie van TLD-materiaal. De resultaten hiervan zijn van groot belang voor de toepassing van deze techniek voor de personendosimetrie.

Inwendige besmetting

De routinematige bepalingen van de inwendige besmetting, voornamelijk ten behoeve van personeel van de kerncentrales, werden ook dit jaar uitgevoerd zonder een ontoelaatbare besmetting vast te stellen. Het aantal metingen nam toe met circa 20% tot ongeveer 250.

De RD-TNO leidde een voorstudie voor een Euratom intervergelijkingsprogramma van Whole-body counters. De meetresultaten van de twaalf aan dit programma deelnemende instituten (in Nederland, België en Duitsland) vertoonden een niet onbelangrijke spreiding. Daaruit kan worden afgeleid dat dergelijke studies belangrijke verbeteringen kunnen bewerkstelligen in de meetnauwkeurigheid.

Calibratiecentrum

Het enige jaren geleden opgerichte TNO-KEMA calibratiecentrum blijkt in een behoefte te voorzien. Duidelijk werd intussen dat voor deze activiteit (doch evenzeer voor de overige werkzaamheden van de RD-TNO) uitbreiding nodig was van de bestralingsfaciliteiten. Daarom werd aandacht besteed aan een ontwerp van een bestralingsinrichting waarin een tiental radioactieve bronnen kan worden ondergebracht waarmee, naar keuze geprogrammeerd, een ruim gebied van expositieperiodes kan worden gerealiseerd.

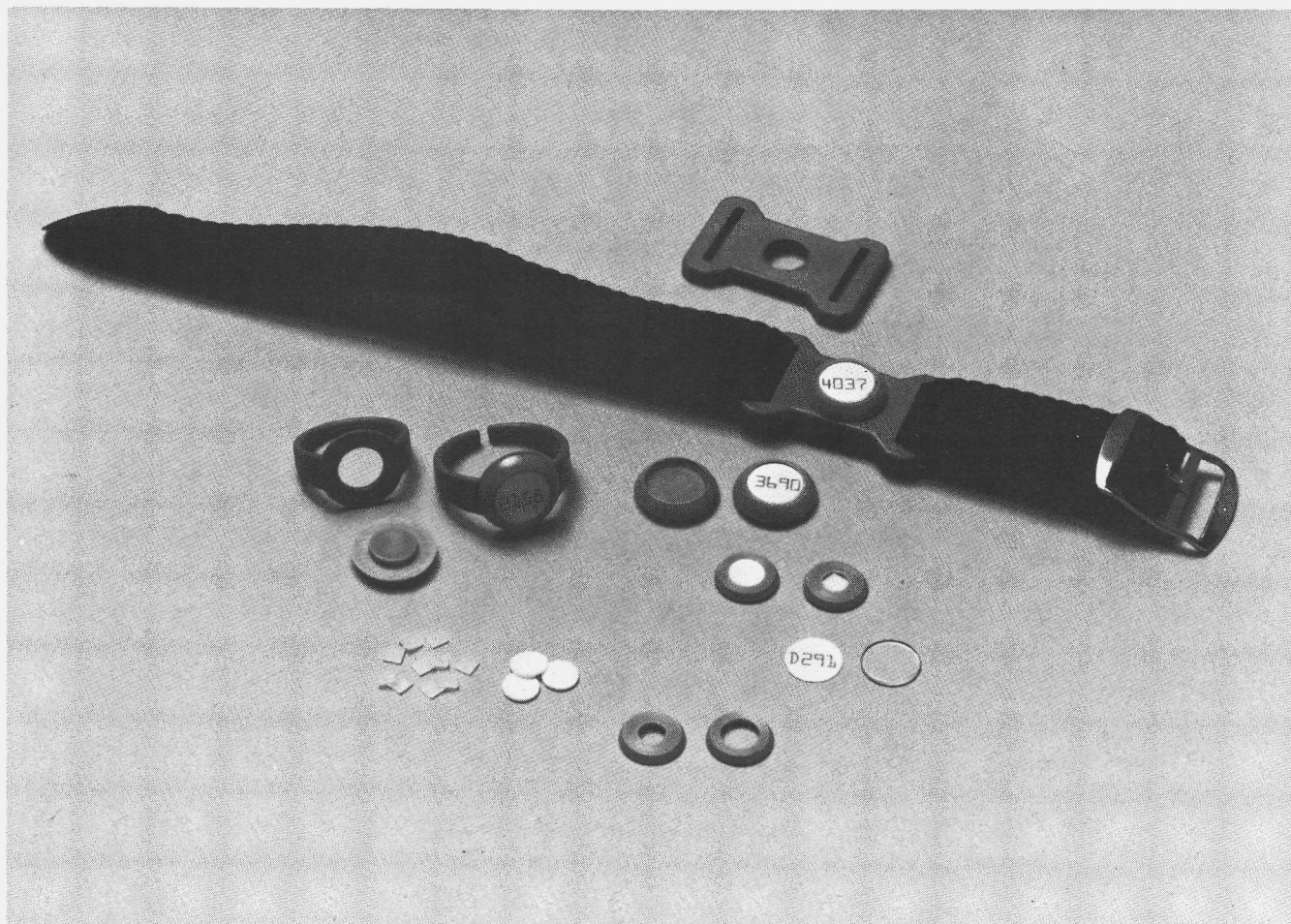
Medisch speurwerk

De ontwikkeling van een scintigrafietoestel met tien kristallen, waarbij de herkomst van de scintillaties wordt gevonden door van elk kristal de lichtopbrengst in twee, van de plaats van het kristal in de rij afhankelijke, fracties te splitsen, werd voortgezet en leidde tot het aanvragen van een octrooi.

Ultraviolette straling

Voortbouwend op reeds voor 1950 in het laboratorium verricht onderzoek kon een snelle methode worden ontwikkeld om met behulp van interferentiefilters de straling van buislampen in zonnebanken te onderzoeken. Dit onderzoek vond plaats met steun van de NV KEMA die geïnteresseerd is in de keuring van zonnebanken en solaria.

De Radiologische Dienst TNO ontwikkelde een speciale TLD-dosimeter voor het meten van stralingsdoses op extremiteiten



Werkgroepen en Commissies

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA

In oktober 1979 vond opnieuw een epidemiologisch onderzoek naar chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA) plaats in de gemeente Vlagtwedde. Dit onderzoek was onderdeel van het longitudinaal bevolkingsonderzoek dat eens per 3 jaar wordt verricht bij een groep mannen en vrouwen in het landelijk gebied van Vlagtwedde en bij een groep mannen en vrouwen in Vlaardingen, een plaats met veel industrie in de omgeving. Het doel van dit onderzoekproject is het bestuderen van de natuurlijke historie van CARA en het zoeken naar oorzaken van CARA (onder andere effecten van roken, luchtverontreiniging, prikkelende stoffen tijdens werkzaamheden en overgevoeligheid van de luchtwegen). Ook wordt gezocht naar vroegtijdige aanwijzingen voor het aanwezig zijn van CARA; daardoor zou immers screening mogelijk worden.

In 1979 werd de groep mannen en vrouwen die al eerder een onderzoek hadden ondergaan, opnieuw onderzocht. Tussen de onderzoeken was steeds drie jaar tussentijd. Als de resultaten van het in 1979 uitgevoerde onderzoek zijn geanalyseerd, kan het verloop van CARA worden onderzocht over een periode van twaalf jaar.

In oktober 1979 zijn ruim 1 900 mannen en vrouwen onderzocht in zes dagen tijds. Dit was mogelijk doordat voor het onderzoek hulp werd verkregen van een aantal medewerkers van de afdeling longziekten van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, een grote groep medische studenten van de Rijksuniversiteit te Groningen en van een onderzoeksteam van het Fysiologisch Laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden. Tevens werd gastvrijheid verleend aan een team van de Dermatologische kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen, dat voor de eerste maal een epidemiologisch dermatologisch onderzoek uitvoerde bij de mensen die meededen aan het CARA-onderzoek. Het team bestond uit 87 personen. De medewerking van de gemeente Vlagtwedde was goed; er was een grote opkomst. Veel steun werd ondervonden van de gemeentelijke autoriteiten.

Tijdens het onderzoek werd een standaardvragenformulier ingevuld over het vóórkomen van klachten van de luchtwegen; de longfunctie werd met verschillende methoden gemeten, waarbij als longfunctieparameters werden bepaald: de vitale capaciteit (VC), de één-seconde-capaciteit (ESC), de maximale expiratoire volume at room, het 'closing volume' en het 'residuaal volume'. Met behulp van een histamedrempelbepaling werd ook de hyperreactiviteit van de luchtwegen vastgesteld. Bovendien werd een thoraxfoto gemaakt en een bepaald soort witte bloedlichaampjes in het bloed geteld; dit laatste in verband met de mogelijkheid van overgevoeligheid, allergie. Ten slotte werd nog een sputummonster macroscopisch en microscopisch onderzocht.

De analyse van de gegevens van voorgaande onderzoeken werd voortgezet. Enkele conclusies hieruit zijn de volgende:

- Het verloop van de vitale capaciteit (VC) en één-seconde-capaciteit (ESC) over negen jaar (vier onderzoeken) is in Vlaardingen significant groter dan in Vlagtwedde. Dit betekent dat gemiddeld genomen de longfunctie bij de inwoners van Vlaardingen met het ouder worden sneller afneemt dan bij die van Vlagtwedde.
- Een significant grotere afname van de longfunctie is ook

aanwezig bij rokers tegenover niet-rokers en bij zware rokers tegenover lichte.

De voorgenoemde verschillen in verloop van VC en ESC tussen Vlagtwedde en Vlaardingen staan echter los van verschillen in rookgewoonte, leeftijd, enz. Wel is het zo dat de combinatie roken van sigaretten en wonen in Vlaardingen de sterkste afname van VC en ESC teweeg brengt.

De recent verworven gegevens zijn van groot belang. Konden er in het verleden bij vergelijking van resultaten van dwarsdoorsnede-onderzoek geen duidelijke effecten van luchtverontreiniging op de VC en ESC worden vastgesteld, in het longitudinale onderzoek zijn thans duidelijke trends naar voren gekomen. Dit gebeurde ondanks het feit dat in de afgelopen tien jaar de concentratie van zwaveldioxyde en standaardrook in Vlaardingen is afgenomen.

Aangenomen mag worden dat omstreeks 75% van de acute ziekten van de ademhalingswegen, zoals geregistreerd door de bedrijfsverenigingen, waarschijnlijk rechtstreeks of indirect het gevolg zijn van CARA. Aangenomen moet worden dat in 1975 een totaal van tenminste zeven miljoen verzuimdagen het gevolg is geweest van CARA. Het vermoeden is gerechtvaardigd dat deze schatting zelfs nog te laag is: het aantal dagen waarop men niet naar zijn werk kon gaan, bedraagt waarschijnlijk wel het dubbele. Dit laatste is een gevolg van het feit dat er bij ongeveer zestig percent van het geregistreerde werkverzuim geen diagnose wordt gesteld.

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

De Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO verricht in internationaal verband onderzoek ten behoeve van de surveillance (het bewaken) van de tuberculose als volksziekte in de wereld. De samenwerkende partners zijn de Wereldgezondheidsorganisatie en de International Union against Tuberculosis. In Nederland wordt steun verleend door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose, het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en het Directoraat Technische Hulpverlening van het Ministerie van Buitenlandse Zaken.

Het tuberculineteam van het International Tuberculosis Surveillance Centre, waarbinnen de werkgroep bij de internationale activiteiten opereert, kon in 1979 in een aantal landen onderzoek verrichten. Daarbij werd tuberculine-onderzoek bij leerlingen van lagere scholen verricht. Tegelijkertijd werden nationale teams opgeleid, die daarna zelf of in samenwerking met anderen het onderzoek voortzetten.

In januari 1979 werd in Zweden in de steden Uppsala en Umeå een onderzoek ingesteld naar de huidgevoeligheid voor tuberculine bij 2 000 leerlingen van lagere scholen bij wie direct na de geboorte BCG-vaccinatie (BCG staat voor Bacil-Calmette-Guérin, de Franse onderzoekers die het vaccin ontwikkelden) was verricht. Tegelijkertijd werd het Zweeds nationale team bijgeschoold. Het doel was informatie te verschaffen ten behoeve van het toekomstig beleid wanneer dit zich richt op het bepalen van de leeftijd waarop een eventuele BCG-vaccinatie dient te worden gegeven. Een publikatie over dit onderzoek is in druk.

In de zomer van 1979 werd in het Shinyanga district van de republiek Tanzania een uitgebreid tuberculine-onderzoek verricht

in samenwerking met het Ministerie van Volksgezondheid in Tanzania en met het Koninklijk Instituut voor de Tropen. Een nationaal team werd bijgeschoold. Bij het onderzoek werden 4 000 schoolkinderen van 6-14 jaar onderzocht. De infectie-incidentie bedroeg 1,5%.

In het najaar van 1979 werd in het koninkrijk Nepal in samenwerking met het Ministerie van Volksgezondheid van Nepal en met het 'NEPAL - NRLA (Netherlands Leprosy Relief Association) joint Programme for Basic Health Services' een opleidingsproject uitgevoerd in Kathmandu en daarnaast werd een tuberculine-onderzoek uitgevoerd bij een duizendtal schoolkinderen, in wijd verspreid liggende dorpen in het Jajarkot district. Het nationale team zet onder leiding van dr. Anten het onderzoek voort. De infectie-incidentie ligt in de orde van 2%. Het evaluatie-onderzoek van het in Nederland geproduceerde BCG-vaccin (RIV) werd voortgezet. Het zal in de komende jaren in Joegoslavië op uitgebreide schaal verder worden uitgevoerd. Medewerking wordt verleend door het Regional Institute of Public Health in Čakovec, het RIV en het Statensserum Institut te Kopenhagen.

In Nederland werd de bewaking van de tuberculose als volksziekte voortgezet. In samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst en de Geneeskundige Hoofdingspectie van de Volksgezondheid werden zesenvertigduizend recruten onderzocht. Van hen bleek 3,2% vroeger met BCG te zijn gevaccineerd. De infectieprevalentie daalde van 4,4 in 1969 tot 1,2 in 1979.

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO

De Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO) richtte zich in 1979 op drie aandachtsgebieden:

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

De coördinatie van het industrieel toxicologisch onderzoek is in handen van de WITO - Werkgroep Industrieel Toxicologisch Onderzoek - een subcommissie van de CARGO. Deze werkgroep heeft in het verslagjaar een nota uitgebracht over 'Epidemiologie in de Chemische Industrie'. Hierin wordt o.m. voorgesteld een studiec ommissie te formeren van deskundigen op het gebied van de epidemiologie in Nederland om de voorstellen en suggesties verder uit te werken.

Onder auspiciën van de WITO werd een enquête gehouden onder de leden van de Contactgroep Chemie. Deze enquête beoogde een antwoord te verkrijgen op de vraag welke stoffen in aanmerking komen voor onderzoek in het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam in het kader van het bestaande project Biologische Monitoring. Mede op grond hiervan werd besloten onderzoek te gaan doen naar de aspecten van methyleenchloride en styreen.

Vergiftigingscentrum

Op EEG-niveau worden richtlijnen voorbereid die er uiteindelijk toe zullen leiden dat de lidstaten, waaronder Nederland, verplicht worden om één of meer vergiftigingeninformatiecentra op te richten voor industriële vergiftigingen. Daar er in Nederland reeds een Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum bestaat, onder

leiding van prof. dr. A. N. P. van Heijst, werd in onderling overleg met hem nagegaan in hoeverre dit centrum kan worden uitgebreid en op welke wijze er kan worden samengewerkt. In het komende jaar zal het overleg hierover worden voortgezet.

Op verzoek van de Medisch Adviseur van het Directoraat-Generaal van de Arbeid werd een projectvoorstel 'Evaluatie biologische test methodiek voor het carcinogeniteitsonderzoek van zware metaalaerosolen' beoordeeld. Getoetst werd hierbij of het onderzoek aansloot op de industrieel toxicologische problematiek.

Chemiekaarten

Een andere belangrijke activiteit onder auspiciën van de CARGO is de verzorging door de Studiec ommissie Documentatie Gevaarlijke Stoffen van het gezondheidskundige gedeelte van de 'chemiekaarten', kaarten waarmede bedrijfsartsen en bedrijfsverpleegkundigen kunnen worden voorzien van relevante informatie over potentiële gevaren van gevaarlijke stoffen. Deze gezamenlijke uitgave van de Nederlandse Vereniging van Veiligheidstechnici, het Veiligheidsinstituut en de Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie is zowel in de vorm van losse kaarten als in de vorm van een boekwerk 'Chemiekaarten 1977' een zeer groot succes geworden. In mei 1980 zal een nieuwe geheel gereviseerde uitgave van dit boek verschijnen, zowel in de Nederlandse als in de Engelse taal. Voor het revideren van de kaarten uit de editie van 1977 hebben de leden van genoemde commissie gedurende de laatste drie jaren in hoog tempo gewerkt.

Mens, lawaai en arbeid

Onder deze titel heeft de Werkgroep Lawaai-invloeden en supplement van het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde verzorgd. Hierin is getracht de belangrijkste aspecten van en ontwikkelingen van de huidige kennis te signaleren over effecten van blootstelling aan industrieel lawaai en over de mogelijkheden tot vermindering van deze blootstelling.

Voor het uitvoeren van de diverse taken beschikt de CARGO over verschillende subcommissies - waarvan er in dit verslag enkele met name zijn genoemd - en onderhoudt zij zoveel mogelijk werkcontacten met instituten die wetenschappelijk onderzoek verrichten.

Er bestaat een nauwe samenwerking met de Medisch Adviseur van het Directoraat-Generaal van de Arbeid en met de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde.

Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels

De Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels als geheel vergaderde driemaal. Het belangrijkste onderwerp was de snelle ontwikkeling op het terrein van het elektronenmicroscopisch onderzoek. De eerder vermelde samenwerking van de commissie met het laboratorium voor Elektronenmicroscopie van de Rijks Universiteit te Leiden werd geconcretiseerd. Nieuwe apparatuur in dit laboratorium bleek uitermate geschikt, om snel en exact (asbest) vezels te detecteren en de karakteristieken van de verschillende soorten asbest te analyseren. Een eerste vergelijkend onderzoek tezamen met laboratoria in Engeland en Frankrijk, en het IMG-TNO, dat elektronenmicroscopisch werk in het kader van de commissie uitvoert, leverde in eerste aanleg teleurstellende resultaten op. De foutenbronnen konden echter worden opgespoord, waarna een tweede pilot-study werd uitgevoerd.

Besloten werd, dat in het vervolg het IMG-TNO de preparaten vervaardigt, waarna deze door Leiden worden onderzocht. Dit onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van:

- transmissie-elektronenmicroscopie;
- scanning-transmissie-elektronenmicroscopie;
- energie dispersieve elektronenmicroscopie röntgenspectrometrie (EDAX);
- een computer.

Op deze wijze kan zowel asbest in longweefsel, als in monsters lucht en water worden onderzocht; bovendien leent de methode zich voor snelle en routinematige kwalitatieve en (semi) kwantitatieve bepalingen.

Als eerste onderzoek is voorgesteld de juistheid na te gaan van de stelling, dat crocidoliet in 90% der gevallen de veroorzaker is van mesothelioom. Deze Engelse stelling wordt door Amerikaanse onderzoekers bestreden. Indien geen crocidoliet wordt gevonden, dan dient naar amosiet te worden gezocht als mogelijke veroorzaker. De rol van chrysotiel met betrekking tot mesothelioom is moeilijk te bepalen. Dit asbest wordt zo frequent in menselijk longweefsel gevonden, dat de rol hiervan als veroorzaker van mesothelioom op zijn minst als dubieus moet worden gezien. Een en ander resulteerde in de beleidsruimte-aanvraag 'Semi-automatisch onderzoek van preparaten met asbest en andere dunne minerale vezels door middel van analytische elektronenmicroscopie'. De commissie acht dit onderzoek van eminent belang en heeft goede hoop op toewijzing van de daarvoor benodigde gelden. Hieronder wordt een aantal activiteiten van de Commissie genoemd.

EEG-verzoek tot rapportage over asbest-vervangende materialen: na studie werd besloten, niet op het verzoek van de EEG in te gaan. Deze materie is te complex en zodanig in beweging, dat een verantwoord rapport nauwelijks is samen te stellen.

Asbest en andere Minerale Vezels in buitenlucht: het onderzoek hiernaar, mede gesubsidieerd door het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, vond voortgang. Het is duidelijk, dat (asbest) vezels veel méér voorkomen in stedelijke gebieden, dan op het platteland.

Verwijdering asbestafval: naar aanleiding van de adviesaanvraag van het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne over de verwijdering van asbest- en asbesthoudend afval vond verdere studie plaats. Het rapport zal in 1980 gereedkomen.

Drinkwateronderzoek: in principe werd besloten mede naar

aanleiding van publikaties uit de USA, het in 1972 uitgevoerde onderzoek naar asbestvezels in drinkwater te herhalen. De verhoogde incidentie van tumoren van de tractus digestivus, die zou voorkomen in gebieden in de USA, waar onbehandeld drinkwater reeds sterk asbesthoudend is, was hiervoor mede een aanleiding. Als eerste zullen elektronenmicroscopische drinkwatermonsters worden onderzocht uit gebieden, waar kalk-agressief water wordt aangetroffen, vervoerd via asbestcementleidingnetten.

Asbestexpositie en longcarcinoom: dit retrospectief onderzoek naar het verband van asbestexpositie in het beroep en longcarcinoom werd beëindigd. Hoewel de expositie aan asbest in het onderzochte bedrijf zeker was, kon een duidelijke oversterfte aan longtumoren niet worden aangetoond. De aantallen waren bovendien te gering, terwijl in de aetiologie van longtumoren het roken een overheersende rol speelt – en een rookanamnese is retrospectief nauwelijks te achterhalen. Asbest in verbandwatten: een Zwitserse bevinding van de aanwezigheid van amosiet in verbandwatten kon niet worden bevestigd bij een onderzoek van in Nederland verkrijgbare watten.

'Man-made mineral fibres': de commissie werd regelmatig op de hoogte gesteld van de onderzoeken in Europees verband over de effecten van expositie aan kunstmatige minerale vezels (bijvoorbeeld glaswol). Deze onderzoeken zullen in 1981 gereed zijn. Vooralsnog zijn de resultaten zodanig, dat reële gevaren voor de gezondheid door expositie aan dit soort vezels niet worden gevonden.

Mesothelioom-register: dank zij de medewerking van vele patholoog-anatomen vond de registratie van Nederlandse mesothelioomgevallen ook dit jaar voortgang. Er zijn nu in totaal 550 geregistreerde gevallen sedert 1969.

Mesothelioom-panels: de commissie is vertegenwoordigd in zowel Nederlandse als Europese panels, door het lid Planteydt. Deze panels komen regelmatig bijeen, teneinde de diagnostiek van het mesothelioom te verfijnen.

Bovendien kwam hier in het verslagjaar de problematiek rond de diagnostiek van asbestose bij.

Documentatie: deze is als steeds, in goede handen bij de bibliotheek van het Coronel Laboratorium te Amsterdam.

In het verslagjaar overleed de heer J. P. J. Versteeg, bedrijfsarts, oud-lid van de commissie. Zijn naam zal verbonden blijven met het voortreffelijke onderzoek naar asbestexpositie in de anamnese van mesothelioompatiënten.

- Enkele leden hielden, zowel in binnen- als buitenland, voordrachten over de asbestproblematiek;
- Een vijftal leden bezocht het congres in Lyon, uitgaande van de IARC, over de gevolgen van blootstelling aan asbest en andere minerale vezels;

- Enkele leden van de commissie namen zitting in de subgroep asbestnormwaarden van de Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-commissie;

- Op 3 februari 1979 verzorgde de Commissie in samenwerking met de Ver. voor Longziekten en Tuberculose een asbest-symposium opgedragen aan wijlen professor dr. J. Swierenga.

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie

In 1979 verhuisden de neurologische en neurochirurgische afdelingen van de Ursula Kliniek alsmede de Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie naar het nieuw gebouwde Westeinde Ziekenhuis te Den Haag. Aan de nieuwe vestiging zijn enkele belangrijke voordelen verbonden. Met name zijn in het Westeinde Ziekenhuis de benodigde faciliteiten aanwezig om het onderzoek naar de cerebrale circulatie met behulp van radio-actieve isotopen weer te kunnen opvatten.

Klinische Elektro-encephalografie (EEG)

Het onderzoek naar de relatie EEG-computertomografie-kliniek werd in 1979 afgesloten. Het onderzoek werd beperkt tot patiënten met maligne hersentumoren (astrocytomen graad III/IV). Alhoewel het onderzoek waardevolle gegevens opleverde, was het door gebrek aan mankracht onmogelijk dit onderzoek verder uit te breiden tot groepen patiënten met andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel. Voorts werd een overzicht gemaakt van verschillende EEG-verschijnselen waarvan het voorkomen verband lijkt te houden met de leeftijd. Het voorkomen van enkele verschijnselen blijkt bovendien te verschillen naar gelang van het geslacht.

Kwantificatie van het spontane EEG

De registratie ten behoeve van het ontwikkelen van een methode voor computeranalyse voor de klinische elektro-encephalografie werd afgerond. In 1979 werden nog EEG's geregistreerd en geanalyseerd bij een kleine serie kinderen (36 EEG's van 25 kinderen). In totaal zijn 432 EEG's geanalyseerd waarvan 134 gebruikt werden voor het ontwikkelen van de methode en 299, geregistreerd bij 233 patiënten, gebruikt kunnen worden voor bewerking. Het totale materiaal omvat patiënten variërend in leeftijd tussen 4 maanden en 84 jaar met uiteenlopende neurologische aandoeningen. Van de meeste patiënten zijn volledige klinische gegevens, inclusief CT-scan en vaak ook angiogrammen, beschikbaar.

Er is thans een begin gemaakt met het bijeenbrengen en rangschikken van alle klinische gegevens. Als eerste groep, waarbij de verslagen van de computeranalyse vergeleken worden met de EEG-verslagen en met de klinische diagnose en localisatie, zijn de patiënten met ruimte-innemende processen (35 patiënten) gekozen.

Computeranalyse van het EEG bij patiënten met eenzijdige ischaemische cerebrovasculaire stoornissen

Het onderzoek naar de klinische betekenis van het door middel van de computer geanalyseerde EEG bij patiënten met acute eenzijdige cerebrovasculaire stoornissen werd afgerond. De verkregen gegevens worden geëvalueerd. Met behulp van de computer vond een uitvoerige statistische analyse plaats van de gegevens. Het ging hierbij zowel om het spontane EEG als het EEG tijdens lichtflitsprikkeling. Computeranalyse van het EEG blijkt te kunnen leiden tot een verbetering van de diagnostiek bij deze patiënten. In dit opzicht bleek computeranalyse van het EEG zelfs waardevoller dan de CT-scan. Daarnaast kan ook de prognose met meer zekerheid worden gesteld. De methoden bleken ook van belang bij het op de voet volgen van het ziektebeeld bij de patiënten. Ten slotte is een aantal gegevens

verkregen waardoor het inzicht in de pathofysiologie van het EEG kon worden verdiept. Er rees een aantal vragen naar de relatie tussen de cerebrale bloeddorstrooming enerzijds en de hersenfunctie zoals deze wordt bestudeerd met behulp van het EEG anderzijds. Het is de opzet deze problemen in het komende jaar nader te onderzoeken.

Onderzoek naar de klinische betekenis van corticale responsies

Bij een onderzoek naar de visuele corticale responsies (patroonstimulatie) bleek bevestigd te kunnen worden dat deze responsies in een zeer hoog percentage abnormaal zijn bij patiënten met vastgestelde multiple sclerose. Het onderzoek blijkt een waardevol diagnosticum, zeker wanneer de resultaten gecombineerd worden met die van het onderzoek van de somato-sensibele corticale responsies. Bij een vervolgonderzoek bleek dat de veranderingen in de tijd van de visuele corticale responsies in hoge mate verband hielden met andere klinische parameters. Onderzoek werd tevens gedaan bij 25 normale proefpersonen teneinde te kunnen beschikken over eigen referentie-waarden, ook wat betreft de reproduceerbaarheid van de responsies over een lange tijdsinterval gemeten.

Meting van de intracraniele druk

De diagnostische waarde van de computerized axial tomography (CAT) en de spinale infusietest (SIT) werd nagegaan bij 27 patiënten met een 'normal pressure hydrocephalus' (NPH) en bij 35 patiënten met een cerebrale atrofie. De SIT vertoonde een zeer goed verband met de gegevens verkregen met isotopen cisternografie en continue intracraniele drukmetingen. NPH en cerebrale atrofie konden op een juiste wijze gedifferentieerd worden in 71% van de gevallen door middel van CAT en SIT. Een normale SIT en een CAT zonder de typische verschijnselen van een NPH sluiten een stoornis van de liquor-absorptie uit. Een abnormale SIT en een CAT waarop een ventrikelvergroting zichtbaar is zonder verwijding van de perifere sulci maken een isotopen cisternografie en mogelijk ook het registreren van de intracraniele druk noodzakelijk om de mate van liquor-absorptiestoornissen te kunnen bepalen.

Collaterale circulatie

Onderzocht werd het effect van eenzijdige afsluiting van de arteria cerebri media op het EEG, de hersencirculatie en het cerebraal metabolisme bij proefdieren. Er werden 19 experimenten verricht, waarvan 16 bij katten (6 chronisch) en 3 bij apen. De 10 acute experimenten waren een voortzetting van de experimenten die reeds in 1978 gedaan zijn en die reeds in het vorig jaarverslag beschreven werden. Tijdens deze experimenten is gebruik gemaakt van een nieuwe methode om het EEG met behulp van de computer te analyseren.

Er zijn 6 chronische experimenten bij katten verricht. Drie katten konden over een periode van 6 weken worden geobserveerd. Tweemaal per week werden EEG-metingen en lokale hersendoorbloedingsmetingen verricht bij deze katten. Bij 2 kat-experimenten is het hersenmetabolisme bestudeerd met deoxy-glucose. Er zijn in het afgelopen jaar 3 acute experimenten bij apen verricht, waarbij de proefopzet in grote lijnen gelijk was aan die van de kat-experimenten. Bij twee van deze proefdieren werd het hersenmetabolisme gemeten met behulp van deoxy-glucose. Het is de bedoeling in het komend jaar een

onderzoek te doen naar het effect van zogenaamde by-pass operaties op een experimenteel veroorzaakte hersen-ischämie. Naast bovengenoemde werkzaamheden leverden verschillende medewerkers van de Werkgroep aanzienlijke bijdragen in het werk van nationale en internationale wetenschappelijke verenigingen. Tevens werd er enige malen een beroep gedaan op medewerkers van de Werkgroep om voordrachten te houden over klinisch-neurofysiologische onderwerpen die niet direct verband hadden met het werkprogramma in engere zin. Over alle werkzaamheden kunnen publikaties in 1980 tegemoet worden gezien.

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO

In het verslagjaar konden, vooral dankzij de steun van de Stichting Fonds voor Epilepsiebestrijding 'De Macht van het Kleine' te Heemstede, de lopende onderzoeken op het gebied van epilepsie worden voortgezet en met een aantal nieuwe onderzoeken worden begonnen. Op 30 november 1979 werd in het hoofdkantoor van TNO te Den Haag een wetenschappelijke epilepsiedag gehouden. Deze werd door vele specialisten op dit gebied bezocht.

Van een aantal onderzoeken kon de subsidiëring worden beëindigd. Hierbij behoorde het onderzoek naar de reactie van ouders op het hebben van een epileptisch kind én de gevolgen van die reactie op het gedrag van het kind. Ook het onderzoek naar de mogelijkheid door middel van automatische analyse van langdurige EEG-registraties de EEG-diagnostiek te verbeteren en de onderzoeken gericht op de verbetering van de diagnostiek van twijfelachtige epilepsie-aanvallen (en een gerationaliseerde therapie daarvoor) behoorden tot deze groep.

Voor de beleving van en de beeldvorming over epilepsie, het correlatie epilepsie-slaaponderzoek en het onderzoek naar een rectale toedieningsvorm van Clonazepam eindigde in het verslagjaar de subsidiëring ook. Over de genoemde onderzoeken zal worden gerapporteerd via de daartoe gebruikelijke methoden.

Een negental onderzoeken wordt voortgezet met subsidiëring. Het zijn:

- het intracellulair onderzoek experimentele foci, met name de invloed van gerenommeerde en potentiële anti-epileptica op cellulaire processen;
 - het beoordeelbaar maken van de poliklinische en extramurale activiteiten in de Nederlandse epilepsiebestrijding door het zichtbaar maken van structuur en werkwijze. Daarbij wil men daarna de doelmatigheid van de activiteiten vaststellen door middel van meting van de gezondheidswinst.
- Tenslotte zal ook het effect van aangebrachte veranderingen worden nagegaan:
- 'chronic behavioral toxicity of anti-epileptic drugs';
 - het staken van anti-epileptica bij patiënten die 5 jaar of langer vrij zijn van epileptische verschijnselen;
 - de rationalisering van het bloedspiegelonderzoek;
 - het werkingsmechanisme van convulsiva en anti-epileptica;
 - de praktische toepasbaarheid van het foliumzuurfocus bij het onderzoek naar anti-epileptische stoffen;
 - de psychofysiologische reactietijd bij epileptica.

Er kon ook met een drietal onderzoeken worden begonnen. De invloed van sociaal alcoholgebruik op epilepsie was daar één van. De andere twee waren: een onderzoek naar de prognostische factoren indien anti-epileptica zijn uitgesloten en het neurobiofysisch onderzoek naar het ontstaan van een epileptogene focus.

Er werden in het verslagjaar vier aanvragen ontvangen voor subsidiëring van in 1980 nieuw te beginnen onderzoeken. Uit het beperkte budget werden in de eerste plaats gelden beschikbaar gesteld ter voortzetting en afronding van reeds lopende projecten. De vier nieuwe aanvragen zijn nog in behandeling.

Werkgroep Tand- en Mondziekten TNO

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

Gebitsgezondheid: onderzoek Tiel-Culemborg

In Tiel werd epidemiologisch onderzoek naar de invloed van het stop zetten van de drinkwaterfluoridering verricht. Ter vergelijking werd, evenals in het verleden, de gebitsstoestand van een zelfde groep kinderen in de controlestad Culemborg onderzocht. Gegevens werden verzameld bij 142 (Culemborg) en 187 (Tiel) twaalfjarige kinderen, die zeven à acht jaar oud waren toen de drinkwaterfluoridering werd stopgezet; een leeftijd dus waarop de eerste tandwisseling is voltooid en de tweede wisseling nog moet beginnen. Deze laatste periode begint ongeveer op het tiende jaar en het blijvend gebit is meestal op het twaalfde jaar geheel doorgebroken.

Uit de gegevens blijkt, dat er nog een aanzienlijke reductie is van de cariës in Tiel. Voor de occlusale cariës (kauwvlakken) is deze reductie 25,4%. De maximale reductie die ten tijde van het drinkwaterfluorideringsexperiment werd gemeten, was 43% op dertienjarige leeftijd en 46% op elfjarige leeftijd (geboorteklasse 1953; geen gegevens op twaalf jaar aanwezig). Deze relatieve teruggang in reductie blijkt hoofdzakelijk veroorzaakt te zijn door verbetering van de gebitsstoestand in Culemborg. Op elfjarige leeftijd was er in Culemborg bij de geboorteklasse 1953 8,4 occlusale caviteit (gaatje) en/of vulling per kind en in Tiel 4,5. Nu zijn deze getallen voor twaalfjarigen respectievelijk 6,3 en 4,7. In Culemborg was voorheen dit aantal caviteiten van 6,3 reeds op het negende jaar bereikt. De approximale (tussen de kiezen) caviteiten leveren een iets ander beeld op. Het reductiepercentage was voor twaalfjarigen (geboorteklasse 1953) in Tiel 79%; gemiddeld 3,9 caviteit in Culemborg en 0,8 in het gefluorideerde Tiel. Nu is er in Tiel nog 59% minder approximale cariës;

gemiddeld werd per kind 3,2 en 1,3 caviteit in respectievelijk Culemborg en Tiel gevonden.

De reductie is blijkbaar het gevolg van een verbetering in Culemborg gecombineerd met een verslechtering in Tiel. Het aantal caviteiten per kind (1,3) werd vroeger op het dertiende jaar in Tiel bereikt. Men moet teruggaan tot het onderzoekjaar 1961 om vergelijkbare aantallen caviteiten per kind in Culemborg en Tiel te vinden. De groep twaalfjarigen, geboren in 1949 (4 jaar vóór de start van de drinkwaterfluoridering), had in 1961 3,1 en 1,0 caviteit per kind in respectievelijk Culemborg en Tiel. Besloten werd, gezien het maatschappelijk belang van dergelijke gegevens, in 1980 een groep zevenjarigen, die vanaf de geboorte geen gefluorideerd drinkwater hebben gebruikt, longitudinaal te volgen, waarbij iedere twee jaar de gegevens zullen worden verzameld tot hun vijftiende jaar in 1988.

Onderzoek bij vijftienjarige scholieren uit Leeuwarden

In 1976 werd in Leeuwarden een gecombineerd tandheelkundig sociologisch onderzoek verricht. De sociologische gegevens werden verzameld en uitgewerkt door drs. Tj. Tijnstra verbonden aan de Afdeling Medische Sociologie van de Rijksuniversiteit in Groningen. De tandheelkundige gegevens van dit onderzoek werden nader door de werkgroep uitgewerkt. Het blijkt, dat op vijftienjarige leeftijd (gemiddeld waren de kinderen veertien jaar en negen maanden) het gemiddelde kind in Leeuwarden 7,1 carieuze vlakken heeft en 10,7 vlakken die van een vulling zijn voorzien. Het aantal vlakken dat zo ernstig carieus was, dat door de behandelende tandarts tot extractie was overgegaan, bedroeg gemiddeld per kind 0,7. De DMF-S-index (decayed missed, filled) in deze groep bedraagt 18,5. Voor de duidelijkheid zij hier vermeld, dat het totaal aantal onderzochte vlakken van een volledig blijvend gebit 128 bedraagt, afkomstig van 28 tanden en kiezen. Ongeveer 66% van de kinderen heeft een DMF-S-index tussen de 6 en 24.

Uit de gegevens blijkt dat, wanneer een arbitraire onderverdeling in goede, matige en slechte behandelingstoestand wordt gemaakt, er tweemaal zoveel jongens als meisjes in de categorie slecht vallen.

De behandelingstoestand van de occlusale vlakken blijkt aanzienlijk beter te zijn dan die van de proximale vlakken; relatief meer vullingen en minder onbehandelde carieuze aantastingen voor de occlusale vlakken. Slechts bij 10% van de kinderen zijn de occlusale vlakken in een slechte behandelingstoestand; bij de proximale vlakken is dit ruim 50%.

Deze gegevens zijn verontrustend; er moet echter rekening mee worden gehouden dat hier is onderzocht met gebruikmaking van röntgendiagnostiek, die in de algemene praktijk (nog) niet vaak wordt toegepast. Men kan zich afvragen of een meer frequent gebruik van röntgendiagnostiek de behandelingstoestand van de kinderen niet aanzienlijk zou hebben verbeterd. Een aspect dat hierbij niet onvermeld mag blijven is, dat de diagnose in epidemiologisch onderzoek scherp is gedefinieerd. Dit houdt in dat ieder glazuurdefect (occlusaal) en iedere opheldering op de röntgenfoto die de glazuur-dentinegrens heeft bereikt (approximaal) als cariës wordt gescoord. Men kan zich voorstellen dat een aantal van deze defecten nog niet expliciet voor behandeling in aanmerking behoeven te komen.

Laboratoriumonderzoek

Het de- en remineralisatieproces van glazuur wordt bestudeerd met behulp van kwantitatieve microradiografie, polarisatiemicroscopie, microhardheidsmeting en chemische analyse. Het doel van de onderzoeken is tweeledig: enerzijds het bestuderen van de bruikbaarheid van de verschillende meetmethodes voor de bestudering van cariës, anderzijds het ontwikkelen van een goede kwantitatieve methode voor het in vitro testen van mogelijk anticariogene of remineraliserende producten.

In het verleden werd voor het opwekken van cariësachtige ontkalkingen gebruik gemaakt van hydroxyl-ethylcellulose bevattende zure buffers. Een aantal jaren geleden is echter aangetoond dat het cariësachtige karakter van op deze wijze gemaakte ontkalkingen niet te danken is aan een bijzondere eigenschap van het tandglazuur, doch aan laag moleculaire onzuiverheden in de cellulose. Dit was de reden om een enige tijd geleden beschreven methode, waarbij gebruik wordt gemaakt van een chemisch gezien veel eenvoudiger systeem, verder uit te werken.

Reeds is gebleken dat, indien de oplossing slechts in geringe mate onderverzadigd is, het ontkalkingsproces langzaam verloopt en de uiteindelijke lesie zowel microradiografisch als polarisatiemicroscopisch veel gelijkenis vertoont met natuurlijke cariës. Een opvallend verschil tussen met de nieuwe methode opgewekte ontkalkingen en die met de oude methode is dat de eerste veel minder reproduceerbare resultaten geeft. Op het eerste gezicht lijkt dit een nadeel, maar wij zijn geneigd aan te nemen dat via deze methode de biologische spreiding veel meer naar voren komt dan via de cellulosegel methode. De onzuiverheden die de cellulose bevat, remmen het oplossen van het tandglazuur en camoufleren daardoor de verschillen in oploseigenschappen van het glazuur. Mogelijk kunnen deze onzuiverheden ook de resultaten beïnvloeden van experimenten waarbij wordt getracht de invloed van anti-cariës middelen of remineraliserende middelen te kwantificeren.

Op het ogenblik loopt een aantal experimenten dat is opgezet om een statistisch verantwoord inzicht te krijgen in het nieuwe ontkalkingssysteem om later statistisch verantwoorde uitspraken te kunnen doen over de werking van anti-cariës of remineraliserende agentia. De breedte van dit onderzoek wordt beperkt door de grote aantallen chemische analyses en metingen met de microdensitometer en de polarisatiemicroscopie. In een voorbereidend stadium bevinden zich onderzoeken naar de mogelijkheid om de microradiografie te verbeteren, bijvoorbeeld door het gebruik van zachtere röntgenstralen.

Werkgroep Onderzoek van Tandheelkundige Materialen TNO

De activiteiten van deze kleine werkgroep waren gericht op internationalisatie in Europees verband van certificatie van tandheelkundige materialen.

Het idee op zich werd ondersteund door verscheidene geïnteresseerde landen. Vóór men tot een integratie van activiteiten kon overgaan, moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Als eerste voorwaarde geldt dat de certificerende instanties dezelfde normen gebruiken om de producten te toetsen. Om aan deze voorwaarde te voldoen heeft CEN/TC 55

(Dentistry) een werkgroep ingesteld. Deze heeft vier ISO-normen zodanig bijgeslepen dat mag worden verwacht dat ze voor diverse Europese landen aanvaardbaar zijn.

Een tweede voorwaarde geldt voor de laboratoria die de technische werkzaamheden voor de certificatie verrichten. Als produkten van dezelfde partij worden getoetst aan de betreffende normen moeten ze tot dezelfde onderzoekresultaten komen. Deze eis heeft voor de TNO-werkgroep veel organisatorische arbeid en laboratoriumwerkzaamheden tot gevolg: de TNO-werkgroep heeft op zich genomen de genoemde werkzaamheden te coördineren. Ze hebben betrekking op het organiseren van een ring-onderzoek. Daaraan deden vijf laboratoria mee; er moesten acht verschillende produkten worden onderzocht. Uit de onderzoekresultaten mag worden geconcludeerd dat er van een globale overeenstemming tussen de verschillende laboratoria kan worden gesproken. Toch waren er in incidentele gevallen grote verschillen. Voor een deel kunnen ze worden verklaard door de fouten die tijdens het onderzoek werden gemaakt. Andere afwijkende uitkomsten konden worden toegeschreven aan de apparatuur die in het onderzoek werd toegepast. In een enkel geval (afdrukmaterialen op alginaatbasis) werd men geconfronteerd met verouderingsverschijnselen.

De conclusie van het ringonderzoek was dat de diverse laboratoria voor de certificatie konden worden ingeschakeld, mits de mogelijkheid wordt geschapen dat arbitraire behandeling via een ander laboratorium geschiedt.

Enige resultaten van het ringonderzoek gaven aanleiding tot een nader onderzoek naar instrumentele factoren, die de druksterkte van tandheelkundige cementen kunnen beïnvloeden. Om de invloed van persoonlijke factoren uit te sluiten, werden door de TNO-werkgroep 100 proefstaafjes vervaardigd en gedistribueerd over vijf laboratoria. De staafjes werden zeven dagen in water van 37°C. bewaard. In de vijfde week na de vervaardiging werden ze beproefd. Tevens werd gevraagd de stijfheidskarakteristiek van de gebruikte testapparatuur (trekbank) te bepalen. Uit de resultaten kan worden vastgesteld dat de druksterkte van enige materialen afhankelijk is van de stijfheid van de trekbank, waarmee deze eigenschap wordt bepaald.

Inmiddels wordt door anderen nader onderzoek verricht om documentatie te verkrijgen die kan dienen tot een verscherping van de onderhavige normen. Ofschoon inmiddels is aangetoond dat in technisch opzicht met de Europese certificatie van tandheelkundige produkten kan worden begonnen, zijn er nog problemen van organisatorische en financiële aard. Deze vertragen een directe invoering binnen CEN-verband (CEN = Comité Européen de Normalisation).

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

Inleiding

Het Bureau Ziekenhuistechnologie TNO (BZT) heeft zich met name beziggehouden met het verzamelen van gegevens over activiteiten van TNO-Instituten op het gebied van de ziekenhuistechnologie, het publiceren van een viertal informatiemappen en het beantwoorden van een groot aantal vragen vanuit de ziekenhuiswereld. Bovendien werden adviezen verstrekt over enige TNO-beleidsruimte-aanvragen. Het BZT heeft tezamen met vijf TNO-Instituten deelgenomen aan

de tentoonstelling 'Medica' in Utrecht.

De Commissie Ziekenhuistechnologie, bestaande uit dr. M. A. Bleiker (voorzitter), ir. D. H. Bekkering, J. H. Mendels en dr. B. van Eijnsbergen (secretaris) vergaderde in dit verslagjaar tweemaal.

TNO-activiteiten op het gebied van de ziekenhuistechnologie

Uit bezoeken die het hoofd van het BZT heeft gebracht aan 24 TNO-Instituten kon worden vastgesteld dat 13 TNO-Instituten activiteiten van enige omvang (meer dan f 10 000,- per jaar) op het gebied van ziekenhuistechnologie verrichten. Een globale schatting van de totale omvang van deze activiteiten in het jaar 1978 levert een bedrag van ca. f 8 mln. op. Hiervan wordt 40% door inkomsten van derden gedekt. De inkomsten zijn voor 60% afkomstig uit de ziekenhuizen, terwijl de overheid en de industrie ieder met 20% deelnemen. Overigens dient te worden opgemerkt dat het Medisch-Fysisch Instituut TNO bijna de helft van deze f 8 mln. voor haar rekening neemt.

Een belangrijke activiteit naar de ziekenhuiswereld is het verstrekken van advies op velerlei gebied. Door de TNO-Instituten werden in 1978 ca. 500 adviezen verstrekt. Het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek, het Kunststoffen en Rubber Instituut en het Medisch-Fysisch Instituut hadden hierin verreweg het grootste aandeel.

Adviezen

Het BZT heeft in 1979 ca. 50 adviezen verstrekt aan ziekenhuizen, industrieën e.d. Deze adviezen werden in vele gevallen doorgespeeld naar TNO-instituten die op de betreffende gebieden deskundig zijn. Een aantal vragen kon worden beantwoord door inschakeling van academische en andere ziekenhuizen.

Informatiemap

In 1979 werd viermaal een informatiemap samengesteld uit informatiebladen geschreven door verschillende TNO-Instituten.

Een opgave van de mappen volgt hieronder:

map 3: Kunststoffen en Rubber Instituut, Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek en Medisch-Fysisch Instituut;

map 4: Metaal Instituut, Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek, Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek en Medisch-Fysisch Instituut;

map 5: Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek, Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek en Medisch-Fysisch Instituut;

map 6: Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek en Medisch-Fysisch Instituut.

Nadere gegevens omtrent de informatiebladen, vindt men onder de publikaties van het desbetreffende Instituut.

Uit een enquête, gehouden onder de lezers van de informatiemap, kon worden vastgesteld, dat de map in een behoefte voorziet (74%) en dat men de losse informatiebladen op prijs stelt (70%).

Er is veel zorg besteed aan het opzetten van het adressenbestand voor deze mappen. Er mag redelijkerwijs worden verwacht dat de informatie op de juiste plaats in de ziekenhuizen terechtkomt.

Gesubsidiëerde onderzoeken

De Gezondheidsorganisatie TNO reserveerde in 1979 uit haar budget een bedrag voor het geven van subsidie aan derden, voornamelijk ter voortzetting en afronding van reeds lopende projecten. Er werden twee nieuwe aanvragen ontvangen voor in 1980 nieuw te beginnen onderzoeken, welke nog in behandeling zijn.

Onderzoeken waarvan de GO-subsidiëring eindigde

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

Voortgezette onderzoeken

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

GO 77-1: Toepasbaarheid longfunctietechnieken bij beademde patiënten.

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

GO 77-7: Acetylcholinesterase en dystrofische spierziekten.

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

GO 77-10: Echografische tumordiagnostiek.

Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO

Een groot aantal verschillende en onafhankelijke erfelijke systemen bepaalt het falen of slagen van een orgaantransplantaat. De belangrijkste zijn de ABO-bloedgroepen, die niet alleen bij bloedtransfusie maar ook bij niertransplantatie van doorslaggevende betekenis zijn en het HLA-systeem. Het HLA-systeem is een buitengewoon complex weefselgroepenstelsel. Er is reeds meer dan een miljoen combinaties van HLA-groepen bekend. Sommige combinaties komen frequenter voor dan andere. Daardoor wordt het mogelijk onverwante donor-ontvanger-combinaties op te sporen die voor alle of voor het merendeel van de HLA-determinanten identiek zijn.

Niertransplantaties

De Projectgroep Transplantatie-antigenen TNO heeft in de afgelopen periode kunnen aantonen dat niet alle HLA-determinanten van evenveel betekenis zijn voor de overleving van niertransplantaten. Met name is gebleken dat, indien nierdonor en ontvanger dezelfde HLA-DR-determinanten dragen, na twee jaar slechts 15% van de transplantaten niet meer functioneert (het wereldgemiddelde ligt bij 50%). Dit gunstige resultaat, verkregen door het 'matchen' voor transplantatie-antigenen heeft belangrijke consequenties. Voor het eerst is gebleken dat patiënten die een nier ontvangen die goed 'gematched' is (dat wil zeggen voor HLA weinig verschilt met de ontvanger) niet alleen een betere transplantaat-overleving tonen, maar ook zelf betere overlevingskansen hebben. Daar een geslaagd niertransplantaat in het tweede jaar na transplantatie nog geen 10% van de onkosten van een dialyse met zich meebrengt, treedt hierdoor ook een duidelijke kostenbesparing op.

* Polymorph (in tegenstelling tot monomorph) betekent dat niet alle individuen voor een bepaald kenmerk identiek zijn; het eerste en klassieke voorbeeld is het ABO-bloedgroepsysteem.

Het herkennen en bestuderen van genetische systemen die niet tot het HLA-systeem behoren, is eveneens met succes aangevat. Het blijkt dat polymorphe* systemen voorkomen op T-lymphocyten, B-lymphocyten, monocyten en endotheelcellen. De T-lymphocyten kunnen worden verdeeld in twee (mogelijk drie) subgroepen. Het ligt in de lijn der verwachting dat antistoffen tegen T-cel determinanten een belangrijke bijdrage zullen kunnen leveren bij de bestudering van de immuunregulatie en waarschijnlijk ook bij de bestudering van het ontstaan van bijvoorbeeld auto-immuunziekten.

In de sera van patiënten die hun niertransplantaat binnen 50 dagen afstootten, zijn antilichamen gevonden die reageren met nier-endotheelcellen en met monocyten. Deze antilichamen, die niet zijn gericht tegen de bekende HLA-determinanten, spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij het afstotingsproces van een niertransplantaat. Zij kunnen mogelijk 10 à 15% van de afstotingsreacties veroorzaken. Het is waarschijnlijk dat indien voor endotheel-monocytengroepen gematched kan worden de niertransplantatie-resultaten verder zullen verbeteren. Niet alleen een transplantatie geeft aanleiding tot immunologische afweer, ook bepaalde medicijnen hebben een activering van het afweerapparaat tot gevolg, soms met ernstige complicaties zoals thrombo- en neutropenie. In de sera van deze patiënten blijken antilichamen voor te komen die met thrombocyten en/of granulocyten reageren, indien deze cellen eerst geïncubeerd worden met het betreffende geneesmiddel. Deze sera lijken polymorphe antigenen te herkennen die mogelijk verschillen van de HLA-antigenen. Dit fenomeen is waargenomen bij patiënten met een neutro- of thrombocytopenie veroorzaakt door: cotrimoxazole, aldacton, dyta-urese, carbenicilline, penicilline en salazopyrine. Het is waarschijnlijk dat de toegepaste eenvoudige en gevoelige testmethode, indirecte immunofluorescentie, een belangrijke plaats zal innemen bij het bestuderen van bijverschijnselen door geneesmiddelen. Het onderzoek naar de invloed van het HLA-systeem op ziekte-predispositie bij de mens werd met succes gecontinueerd. Het is onder meer voor het eerst waarschijnlijk geworden dat de sporadische en familiale vorm van tuberculoïde lepra berust op een verschillende genetische predispositie.

Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie

De projectgroep Darmflora en Decontaminatie bestudeert verschillende aspecten van de kolonisatieresistentie van het maagdarmkanaal. Onder dit laatste wordt de weerstand verstaan die een micro-organisme ontmoet wanneer het, nadat het, met bijvoorbeeld voedsel of drank, in het maagdarmkanaal is terecht gekomen, zich in het maagdarmkanaal probeert te vermenigvuldigen en te vestigen. Naarmate de kolonisatieresistentie hoger is, zullen er sterkere besmettingen nodig moeten zijn om deze te overwinnen. Een enkele van de vele nieuw aangekomen bacteriën kan dan de vele tegenwerkende invloeden overleven en - indien hij daartoe in staat is - een infectie veroorzaken.

De grote klinische betekenis van het bovenstaande wordt duidelijk indien men weet dat de meeste klinische infecties worden veroorzaakt vanuit de keel- of darmflora van de patiënt. Veel antibiotica kunnen de kolonisatieresistentie van het

maagdarmkanaal sterk verlagen. Dit laatste houdt in dat gedurende de behandeling van infecties de kolonisatieresistentie vaak laag is en de patiënt dus kwetsbaar.

De dierexperimentele en later ook klinische ervaring met kolonisatieresistentie die door de Projectgroep in afgelopen jaren werd verworven, heeft geleid tot de organisatie van de eerste Internationale Workshop hierover. Deze werd op 11 en 12 januari 1979 in Utrecht in samenwerking met prof. dr. J. Verhoef gehouden. Hierbij werd grote aandacht besteed aan de kolonisatieresistentie van het maagdarmkanaal voor infectiepreventie bij patiënten met sterk verminderde weerstand en voor preventie van het verspreiden van (antibioticum) resistente bacteriestammen. Voor de workshop bestond veel belangstelling in binnen- en buitenland. De proceedings kwamen in augustus bij Excerpta Medica (Amsterdam-Oxford) uit. Gnotobiotic Project Group E.O.R.T.C.: een deel van de projectgroep vormt het centraal bacteriologisch Laboratorium van de Gnotobiotic Project Group. Daar wordt onderzoek gedaan naar de beste methode van darmsterilisatie bij patiënten met acute leukemie. Hiertoe worden uit haematologische afdelingen van vijf verschillende ziekenhuizen in Europa tweemaal per week bij de patiënten verzamelde keelspoelsels en faecesmonsters toegezonden voor uitvoerig bacteriologisch onderzoek. Schimmelinfecties van de mond- en keelholte: de waarde van het gebruik van amphotericine B zuigtableten – voor de preventie of de behandeling van Candida infecties – wordt bij patiënten met acute leukemie die in het Academisch Ziekenhuis in Groningen worden behandeld, onderzocht.

Onderzoek naar de kolonisatieresistentie factor van het maagdarmkanaal: een bepaalde stof, het dipeptide B-aspartylglycine, gevonden in de faeces van kiemvrije en met bepaalde antibiotica behandelde dieren, bleek een goede indicator van de kolonisatieresistentie te zijn. Behandeling met antibiotica die deze verlagen, resulteert in aanzienlijke concentraties B-aspartylglycine in de faeces. Bij antibiotica die geen invloed op de kolonisatieresistentie hebben, gebeurt dit niet.

Deze indicator is ook gebruikt om de kolonisatieresistentie bij selectief gedecontamineerde leukemiepatiënten te meten. Ongeveer 85% van de patiënten die alléén de selectieve decontaminatietherapie kregen, bleek geen β -aspartylglycine in de faeces te hebben en de overige patiënten hadden zeer lage concentraties. Indien echter aan een patiënt uit deze groep ook nog antibiotica werden toegediend die de kolonisatieresistentie verlagen, werden vaak hoge β -aspartylglycine-concentraties gemeten. Dat duidt op een verlaging van de kolonisatieresistentie en dus een (tijdelijk) verhoogd infectierisico.

Er wordt ook gezocht naar factoren die de kolonisatieresistentie direct in positieve zin beïnvloeden. Het doel is middelen te vinden die kunnen worden gebruikt ter compensatie van de verlaging van de resistentie die tijdens behandeling met een bioticum kan optreden. Hierbij wordt gedacht aan de verschillende peptidehormonen die in het maagdarmkanaal voorkomen. Enkele van deze hormonen kunnen gladde spiercontractie geven en het is bekend dat een supernatant van de coecuminhoud van kiemvrije dieren (met lage kolonisatieresistentie) soortgelijke eigenschappen heeft. Een immunologische bepaling om de concentraties van verschillende peptidehormonen in het maagdarmkanaal te meten, is in ontwikkeling. A-specifiek en specifiek immuun-stimulerende darmflora

bestanddelen: er wordt onderzoek verricht naar de invloed van een bestanddeel van darmbacteriën (lipopolysaccharide) op de activiteit van kwaadaardige 'B-cellymphomen'. Hiertoe wordt bij patiënten, die aan deze ziekte lijden, kunstmatig de lipopolysaccharide concentratie in de darm zeer laag gehouden. Bovendien wordt nagegaan in hoeverre darmbacteriën, hetzij als gevolg van kruisantigeniciteit, dan wel als gevolg van immunologische disfunctie op darm(bacterieel) antigeen, een rol spelen bij het ontstaan en het onderhouden van chronisch-actieve darmontsteking. Dit gebeurt door middel van onderzoek naar de activiteit van het immuunsysteem van de darm op zich daarin bevindende bacteriën. Ook hierbij blijkt de kolonisatieresistentie van de darm een rol te spelen.

Samenwerking met andere instellingen

Stichting Medisch Wetenschappelijk Onderzoek FUNGO: In het kader van de samenwerking tussen de Gezondheidsorganisatie TNO en FUNGO werd de subsidiëring van het onderzoek 'Hypertensie: onderzoek naar bloeddrukverlagende werking van de β -sympathicolitica' in het verslagjaar beëindigd. Interuniversitair Oogheelkundig Instituut: In het kader van de samenwerking van de Gezondheidsorganisatie TNO met het Interuniversitair Oogheelkundig Instituut te Amsterdam werd een bijdrage gegeven ten behoeve van het onderzoek 'Spatiotemporele aspecten van het zien'.

Het besturen in 1979

In het jaarverslag over 1978 werd gemeld dat 1978 het moeilijkste jaar uit de geschiedenis van de Gezondheidsorganisatie TNO (GO) was geweest. Dat is thans niet meer het geval, 1979 was moeilijker.

Dit beknopte verslag beoogt een overzicht van het werk van de GO te geven en het is dan ook niet de plaats om uitputtend te rapporteren over de vele problemen waarmee het bestuur werd geconfronteerd; slechts aan de structurele vraagstukken wordt aandacht besteed.

Het meest zorgwekkend was zonder meer de financiële positie. Deze werd niet slechts gekenmerkt door een begroot reëel tekort van ongeveer vier miljoen gulden, maar bovendien door een onwrikbare financieringsstructuur die niet leek te kunnen worden veranderd door degenen die er verantwoordelijk voor waren en die het tekort als het ware in zich besloot.

Reeds eerder is betoogd dat het aantrekken en uitvoeren van opdrachten in de gezondheidsresearch in de bestaande structuur weliswaar ongetwijfeld leidt tot een vergroting van de hoeveelheid omgezet geld maar óók tot een vergroting van het tekort. De oorzaak is dat de bijdragen van derden, afkomstig van fondsen ten behoeve van de gezondheidsresearch, in veel instituten zelden of nooit de kosten dekken. Zij trekken dus in wezen een zware wissel op het basissubsidie.

De maximale bijdrage aan een onderzoeksopdracht vanuit de Europese gemeenschap is bijvoorbeeld 50%; voor biologisch onderzoek is deze echter slechts 35%. Ook de maximale bijdragen van fondsen als de Hartstichting en het Koningin Wilhelminafonds liggen in de laatste orde van grootte. Dit type fondsen – van waaruit voor het merendeel van de instituten van de GO de opdrachten moeten komen – is in wezen afgestemd op het universitaire onderzoekbedrijf. Zijn voor de universiteit met haar op onderzoek gerichte financieringsstructuur de aanvullende opdrachten nuttige extra's, voor de GO betekenen ze in veel gevallen dat een stuk uit basissubsidie in het project moet worden 'meegenomen'.

Dat dit uiteindelijk tot vergroting van het tekort leidt, is reeds gezegd. Nauwelijks minder zorgwekkend is het volgende: door het noodzakelijke regelmatig verdunnen van de onderzoekstroom uit het basissubsidie wordt het explorerend onderzoek in zijn doelmatigheid aangetast. Op een langere duur moet in de bestaande financieringsstructuur dan ook met een geleidelijke achteruitgang van dit onderzoek rekening worden gehouden. Deze achteruitgang tast weer het vermogen aan meer opdrachten van buiten aan te trekken, de vicieuze cirkel is rond.

Bij dit alles komt nog dat ook de opdrachten die vanuit de Ministeries worden verkregen, niet altijd de kosten dekken. Men kan er daarbij van uitgaan dat reeds basissubsidie voor het veld is gegeven (wat niet inhoudt dat het gebied van de opdracht inderdaad precies aansluit) en ook voor het Ministerie geldt dat concurrerende aanbiedingen, zoals die weleens van universiteiten met bepaalde mogelijkheden kunnen komen, aantrekkelijk kunnen zijn. Berekeningen tonen aan dat pas wanneer de financieringsstructuur voor de gehele gezondheidsresearch wordt veranderd, TNO daarin onderzoek zou kunnen verrichten dat aan de behoeften voldoet en dat bovendien steeds kan worden betaald. Daarbinnen zou in de opdrachtensfeer – zowel van de zijde van de overheden als van de fondsen e.d. – vruchtdragend kunnen worden gewerkt en het basiswerk zou zich er gezond in kunnen ontwikkelen. De Gezondheidsorganisatie TNO legde in de

laatste maanden van 1979 de wenselijkheid vast dat voorstellen in deze richting in 1980 door TNO aan de Ministers van Onderwijs en Wetenschappen, van Volksgezondheid en Milieuhygiëne en voor Wetenschapsbeleid zouden moeten worden gedaan.

Los daarvan ontwikkelde zich de dagelijkse praktijk in de onderzoeksinstituten. Door diep ingrijpende bezuinigingen bleven de tekorten beperkt. De instituten waarvan de grootste inspanningen op dit gebied werden verwacht kwamen tot de volgende resultaten:

Instituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne, tekort f 700 000 (begroot f 1 200 000), Radiobiologisch Instituut TNO tekort f 995 000 (begroot f 2 000 000), Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO tekort f 670 000 (begroot f 950 000). Verdienden deze instituten met elkaar op het tekort ruim 1,8 miljoen in, daarmee is niet gezegd dat hiermee een gunstige ontwikkeling zou zijn ingezet. Het aantal arbeidsplaatsen is teruggelopen, veel onderzoekers moeten werken onder (te) zware belasting, de rek is er volledig uit en dat geldt nauwelijks in mindere mate voor de kleinere instituten, waarin weliswaar de ingrepen minder groot waren maar elke ingreep ook zwaarder wordt gevoeld.

In dat kader ontving de GO het rapport van de Werkgroep Toekomstige Financiering TNO met gemengde gevoelens. In het rapport is weinig te bemerken van bovengenoemde overwegingen, het verleggen van geld en activiteiten naar het opdrachtenwerk vormt het zwaartepunt van het – overigens te waarderen – werkstuk. De beperking tot het TNO-gebied versmalt de reikwijdte van het aanbevolen systeem. Zoals hierboven reeds is geschreven, kan de gezondheidsresearch – ook die binnen TNO – pas een gezonde financiële basis krijgen indien deze in zijn geheel aan de veranderde economische en financiële verhoudingen is aangepast.

De hierboven genoemde zorgen en ook de weinig inzichtelijke ontwikkelingen rond de plannen voor de herstructurering van TNO brachten het bestuur van de GO ertoe de actuele zorgen per brief mede te delen aan de Minister van Volksgezondheid en Milieuhygiëne. De Minister zegde toe hierop terug te komen. Dit zou bij voorkeur mede kunnen geschieden in het kader van de hierboven reeds als probleemgebied aangegeven financieringsstructuur.

Stond in het verslagjaar de complete structuur van de Gezondheidsorganisatie voortdurend centraal, veel zorg vroegen ook de ontwikkelingen rond het Medisch-Fysisch Instituut TNO. Op 1 december kreeg het bestuur een rapport ter beschikking over de mogelijkheden die er voor het MFI in de toekomst liggen. Er tekenen zich mogelijkheden af voor het onderzoek op het gebied van de medische technologie en ook de research die is gericht op de verbetering van het lot van lichamelijk gehandicapten heeft perspectieven. Het hersenonderzoek lijkt een breed bereik binnen het totale Nederlandse pakket te kunnen krijgen: de GO formeerde een commissie die zich in dit verband zal oriënteren. Het genoemde rapport heeft inderdaad een kader aangereikt waarbinnen zich een reële toekomst voor het MFI aftekent.

Het bestuur wil overigens niet nalaten alle medewerkers van de instituten en ook van de staf te danken voor hun inzet. Hoewel de omstandigheden, onder andere door de financiering en de herstructureringsmanipulaties, beperkingen van zowel concrete

als psychische aard met zich meebrachten, is er zowel in kwalitatief als in kwantitatief opzicht uitstekend gewerkt. Dit jaarverslag getuigt hiervan.

Groepsondernemingsraad

Over het werk van de Groepsondernemingsraad van de Gezondheidsorganisatie TNO is gerapporteerd in het gezamenlijke Jaarverslag 1979 van de Centrale Ondernemingsraad en de Groepsondernemingsraden van de bijzondere Organisaties. Dit verslag kan worden aangevraagd bij de afdeling Sociale Zaken, Hoofdkantoor TNO, 's-Gravenhage.

Baten en lasten van de Gezondheidsorganisatie TNO in 1979

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

| Baten | | Lasten | |
|---|------------|--|------------|
| Rijkssubsidies | 60,1 | Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO | 11,4 |
| Rijksbijdragen | 3,3 | Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO | 15,6 |
| Rijksopdrachten | 3,4 | Medisch-Fysisch Instituut TNO | 6,6 |
| Opdrachten derden | 11,0 | Medisch Biologisch Laboratorium TNO | 12,1 |
| Bijdragen van TNO-organisaties | 4,4 | Gaubius Instituut TNO | 4,2 |
| Bijdragen en additionele inkomsten derden | 11,5 | Radiobiologisch Instituut TNO | 14,2 |
| | | Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO | 4,0 |
| | | Primatencentrum TNO | 3,6 |
| | | Centraal Proefdierenbedrijf TNO | 6,1 |
| | | Radiologische Dienst TNO | 2,0 |
| | | Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO | 0,3 |
| | | Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA | 0,4 |
| | | Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO | 0,2 |
| | | Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten | 0,7 |
| | | TNO-commissie Asbest en andere Minerale Vezels | 0,0 |
| | | Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie | 1,2 |
| | | Werkgroep Darmflora en decontaminatie | 0,3 |
| | | Commissie Landelijk Epilepsie-onderzoek TNO | 0,8 |
| | | Onderzoek in samenwerkingsverband | 0,9 |
| | | Gesubsidieerde onderzoeken | 0,5 |
| | | Onderzoek derden | 0,6 |
| | | Centraal beheerde projecten | 2,2 |
| | | Algemene kosten | 5,4 |
| | | | <hr/> 93,3 |
| | | Overschot | 0,4 |
| | <hr/> 93,7 | | <hr/> 93,7 |

Adressen

Gezondheidsorganisatie 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. 071-15 09 40

Instituut voor Mileuhygiëne 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
Tel. 015-14 09 30

Instituut voor Experimentele Gerontologie TNO

Lange Kleiweg 151
2288 GJ Rijswijk
Tel. 015-14 09 30

Primatencentrum TNO

Lange Kleiweg 151
2288 GJ Rijswijk
Tel. 015-14 09 30

Centraal Proefdierenbedrijf TNO

Woudenbergsesweg 25
3711 AA Austerlitz (Zeist)
Tel 03439-646

Radiologische Dienst TNO

Utrechtseweg 310
6812 AR Arnhem
Tel. 085-45 70 57

Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek TNO (CARGO)

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. M. A. Bleiker
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage
Tel. 070-81 44 81

Werkgroep TNO Epidemiologie van CARA

p/a Neurologische Kliniek, Dr. R. van der Lende
Oostersingel 59
9713 EZ Groningen
Tel. 050-13 91 23, toestel 2419

Werkgroep Tuberculine-onderzoek TNO

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. M. A. Bleiker
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage
Tel. 070-81 44 81

Commissie TNO voor Asbest en andere Minerale Vezels

p/a Gezondheidsorganisatie TNO
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage
Tel. 070-81 44 81, toestel 320

Werkgroep TNO voor Klinische Neurofysiologie

p/a Westeinde Ziekenhuis, Dr. E. J. Jonkman
Lijnbaan 32
2512 VA 's-Gravenhage
Tel. 070-88 93 93

Commissie Landelijk Epilepsie-Onderzoek TNO (CLEO)

p/a Gezondheidsorganisatie TNO, Dr. Th. Gerritsen
Juliana van Stolberglaan 148
2595 CL 's-Gravenhage
Tel. 070-81 44 81, toestel 333

Werkgroep TNO Tand- en Mondziekten

p/a Laboratorium voor Microbiologie, Drs. Tj. Pot
Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Tel. 030-31 33 47, toestel 43

Werkgroep Onderzoek van Tandheelkundige Materialen TNO

p/a Tandheelkundig Instituut, Ir. H. P. L. Schoenmakers
Sorbonnelaan 16
3584 CA Utrecht
Tel. 030-53 33 39

Projectgroep TNO Darmflora en Decontaminatie

Laboratorium voor Medische Microbiologie R.U.,
Prof. Dr. D. v. d. Waay
Oostersingel 59
9713 EZ Groningen
Tel. 050-13 33 41

Projectgroep Transplantatie Antigenen TNO

Academisch Ziekenhuis-Leiden
Rijnsburgerweg 10
2333 AA Leiden
Tel. 071-14 72 22

Bureau Ziekenhuistechnologie TNO

p/a Medisch-Fysisch Instituut TNO, Dr. B. van Eijnsbergen
Da Costakade 45
3521 VS Utrecht
Tel. 030-93 51 41

Basisvormgeving

BSRS, Amsterdam

Grafische uitvoering

Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO

Druk

Van Gorcum & Comp. B.V. Assen

Coördinatie

Stafafdeling In- en Externe Communicatie TNO