

# GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

## VERSLAG OVER HET JAAR 1963



'S-GRAVENHAGE 1964



# INHOUD

|   |    |
|---|----|
| ALGEMEEN . . . . .  | 7  |
| WERKZAAMHEDEN . . . . .   | 19 |
| <i>Gecoördineerde onderzoeken</i> . . . . .   | 19 |
| Onderzoek op het gebied van tuberculose . . . . .   | 19 |
| Onderzoek inzake chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen . . . . .   | 21 |
| Onderzoek op het gebied van atherosclerose en trombose . . . . .  | 22 |
| Onderzoek op het gebied van cariësbestrijding . . . . .   | 24 |
| Arbeidsgeneeskundig onderzoek . . . . .   | 24 |
| Onderzoek op het gebied der gerontologie . . . . .  | 33 |
| Onderzoek op het gebied van diabetes mellitus . . . . .   | 34 |
| Onderzoek op het gebied der endocrinologie . . . . .  | 35 |
| Onderzoek op het gebied van virusziekten . . . . .  | 36 |
| Onderzoek naar de structuur en functie van de kindervoet . . . . .  | 37 |
| Tonsillitis-onderzoek . . . . .   | 38 |
| <br>  |    |
| <i>Overzicht van de onderzoeken, die door derden worden verricht en waarvoor subsidie is verleend</i> . . . . .   | 39 |
| <i>Onderzoeken, waarvan de subsidiëring in 1963 is beëindigd</i> . . . . .  | 39 |
| Onderzoek naar de registratie van medische ziekenhuisgegevens . . . . .   | 39 |
| Onderzoek inzake toxocara canis . . . . .   | 40 |
| Overige onderzoeken . . . . .   | 41 |
| <i>In 1963 lopende onderzoeken</i> . . . . .  | 42 |
| Statistisch-klinisch researchwerk op het terrein van voorkomen van slechtiendheid en blindheid . . . . .  | 42 |
| Onderzoek inzake perinataal gestorven kinderen in de provincie Zeeland . . . . .  | 44 |
| Overige onderzoeken . . . . .   | 44 |
| <i>Onderzoeken, welke in 1964 beginnen</i> . . . . .  | 45 |
| <i>Mededelingen over afgesloten onderzoeken</i> . . . . .   | 45 |
| Onderzoek inzake de invloed van histamine en histamineliberatoren op de bronchi in verband met de pathogenese van asthna bronchiale en van industriële stoflongziekten, in het bijzonder byssinosis . . . . . | 46 |
| Onderzoek inzake antitrombine III en intravasale stolbaarheid met betrekking tot de pathogenese van trombose en atherosclerose . . . . .  | 48 |
| Onderzoek inzake de tromboplastische activiteit van de verschillende lagen van de normale menselijke aorta . . . . .  | 49 |

|   |     |
|---|-----|
| Onderzoek inzake de 'Hageman Factor' . . . . .  | 50  |
| Onderzoek inzake tandsteen bij kinderen . . . . .   | 51  |
| Intelligentie en leeftijd bij volwassenen en bejaarden . . . . .  | 52  |
| Onderzoek naar de etiologie en pathogenese van encephalitis postvaccinalis . . . . .  | 53  |
| Onderzoek inzake virushepatitis in samenhang met bloedtransfusie . . . . .  | 59  |
| Periodiek geneeskundig onderzoek . . . . .  | 61  |
| Onderzoek naar de beschadigende werking van wasmiddelen op de huid . . . . .  | 63  |
| Onderzoek naar de gevaren van de cholinesteraseremmende werking van insecticiden . . . . .  | 65  |
| Primaire chronische reumatoïde artritis onder psychosomatische belichting . . . . .   | 66  |
| Onderzoek inzake chromosomale aberraties voorkomende bij mongoloïde idiotie . . . . .   | 67  |
| Onderzoek inzake de pathogenese van bronchiëctasieën . . . . .  | 69  |
| Virulente en minder virulente tuberkelbacteriën . . . . .   | 71  |
| Samenhang tussen otitis media chronica en allergie van de bovenste luchtwegen . . . . .   | 73  |
| Eiwitsparend effect van koolhydraten versus vet bij calorie-arme voeding . . . . .  | 74  |
| Onderzoek inzake metabole botziekten . . . . .  | 75  |
| Onderzoek naar het spraakafzien bij een groep dove kinderen . . . . .   | 78  |
| Onderzoek naar het veranderen van een aantal gedrags- en andere kenmerken bij kleuters na verblijf in het Kleuterdagverblijf 'Margriet' . . . . . | 79  |
| Onderzoek naar de frequentie van het strabismussyndroom bij schoolkinderen . . . . .  | 80  |
| <br>  |     |
| SAMENWERKING MET ZELFSTANDIGE INSTELLINGEN . . . . .  | 83  |
| <br>  |     |
| <i>Samenwerking met de Voedingsorganisatie T.N.O.</i> . . . . .   | 83  |
| Onderzoek inzake de Vitamine B <sub>12</sub> -spiegel in het bloed . . . . .  | 83  |
| Onderzoek naar de teratogene werking van thalidomide bij proefdieren . . . . .  | 84  |
| Werkgroep Voedingstoestand Nederlandse Bevolking . . . . .  | 86  |
| <br>  |     |
| <i>Samenwerking met het Centraalbureau voor Schimmelcultures</i> . . . . .  | 88  |
| <br>  |     |
| INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK T.N.O. . . . .   | 90  |
| <br>  |     |
| MEDISCH-FYSISCHE AFDELING T.N.O. . . . .  | 97  |
| <br>  |     |
| <i>Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.</i> . . . . .   | 97  |
| <i>Werkgroep voor Elektro-encefalografie</i> . . . . .  | 100 |
| <i>Gecoördineerde onderzoeken</i> . . . . .   | 101 |
| <i>Mededelingen over afgesloten onderzoeken</i> . . . . .   | 102 |
| <br>  |     |
| AFDELING VOOR RADIOBIOLOGIE T.N.O. . . . .  | 103 |
| <br>  |     |
| <i>Radiobiologisch Instituut T.N.O.</i> . . . . .   | 103 |
| <i>Radiologische Werkgroep T.N.O.</i> . . . . .   | 108 |
| <i>Werkgroep inzake genetische onderzoeken op radiobiologisch gebied</i> . . . . .  | 109 |
| <i>Samenwerking met de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O. op het gebied van radioactiviteit in de biosfeer</i> . . . . .                         | 109 |

|   |     |
|---|-----|
| CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF T.N.O. . . . .                          | 110 |
| <i>Afdeling Vermeerdering</i> . . . . .                             | 110 |
| <i>Afdeling Selectie</i> . . . . .                                  | 111 |
| AFDELING KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK T.N.O. . . . .            | 113 |
| NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE . . . . .        | 118 |
| <i>Afdeling Arbeidsgeneeskunde</i> . . . . .                        | 118 |
| <i>Afdeling Sociale Hygiëne</i> . . . . .                           | 120 |
| <i>Afdeling Geestelijke Gezondheid</i> . . . . .                    | 122 |
| <i>Afdeling Voorlichting</i> . . . . .                              | 126 |
| <i>Afdeling Statistiek</i> . . . . .                                | 128 |
| <i>Afdeling Chemie en Physica</i> . . . . .                         | 129 |
| <i>Voormalig Laboratorium voor Medische Microbiologie</i> . . . . . | 131 |
| <i>Influenza-Werkgroep</i> . . . . .                                | 131 |



## ALGEMEEN

Tot het complex van maatschappelijke factoren, die de mens in staat stellen zijn persoonlijke vervolmaking te verwezenlijken, behoren zeer zeker de resultaten van het toegepast-natuurwetenschappelijk speurwerk met betrekking tot de volksgezondheid.

De Gezondheidsorganisatie T.N.O. prijst zich gelukkig ook in 1963 hieraan te hebben mogen bijdragen door de uitvoering van werkzaamheden in eigen instituten, afdelingen en werkgroepen en door de activiteiten van anderen te hebben bevorderd door haar mentale en financiële inspiratie.

De ontwikkeling binnen de Gezondheidsorganisatie leidde ertoe, dat naast de activiteiten in de instituten en afdelingen enkele research-eenheden van semi-permanente aard werden geformeerd. Als voorbeeld hiervan geldt de research-eenheid voor atherosclerose-onderzoek. Er worden nauwe betrekkingen met universitaire afdelingen onderhouden, waardoor het T.N.O.-onderzoek zoveel mogelijk kan profiteren van een goede wetenschappelijke basis, terwijl de universitaire research voordeel kan hebben van de resultaten van het op de praktijk gerichte speurwerk.

Van de instituutsactiviteiten kan in het bijzonder worden vermeld dat de in het Medisch-Fysisch Instituut T.N.O. ontwikkelde cardi tachometer thans commercieel verkrijgbaar is. Deze apparatuur blijkt niet alleen in de bedrijfsgeneeskunde, maar ook voor de farmacologie van belang te zijn.

Door de Afdeling Water en Bodem van het Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. werd een nieuwe toepassing van de afvalwaterzuivering voorbereid, n.l. die van industrieel afvalwater. De Staatsmijnen hebben de constructie van een zeer grote z.g. Pasveersloot – inhoud 30.000 m<sup>3</sup> – voor de zuivering van het afvalwater van een aantal chemische bedrijven ter hand genomen. Verder kan melding worden gemaakt van het gereedkomen in de Afdeling Buitenlucht van genoemd instituut van een volautomatisch registrerend apparaat voor de halfuurlijkse nauwkeurige meting van het zwaveldioxydegehalte in de lucht. De Afdeling Binnenklimaat van het Instituut nam de – ook naar internationale maatstaven – zeer modern ingerichte proefkamer voor onderzoekingen op het gebied van binnenklimaat in gebruik.

In het Radiobiologisch Instituut T.N.O. werd met steun van Euratom onder

meer een onderzoek begonnen naar de eisen welke moeten worden gesteld aan proefdieren voor optimaal radiobiologisch spuurwerk. De resultaten van dit onderzoek zijn niet alleen van belang voor de radiobiologie, doch voor alle z.g. 'long-term'-experimenten. Een belangrijk aspect in dit programma vormt het werk met z.g. kiemvrije dieren, dat voor het eerst in Nederland door het Radiobiologisch Instituut is geïntroduceerd en thans reeds in diverse andere laboratoria navolging vindt. De experimentele radiotherapie van tumoren onderging uitbreiding. In dit verband wordt veel aandacht besteed aan de biologische effecten van neutronen, omdat een reëvaluatie van de toepasbaarheid van neutronenbestraling in de klinische radiotherapie noodzakelijk wordt geacht.

Betreffende de werkzaamheden in het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde kan o.m. gewag worden gemaakt van het gereedkomen van het onderzoek over rook- en drinkgewoonten bij een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking. Daarnaast staat de goede voortgang van het onderzoek naar het voorkomen van chronische ziekten bij personen van 40 jaar en ouder. In het licht van de toenemende aandacht, die gewijd zal moeten worden aan de geneeskundige verzorging van ouderen, wordt met spanning uitgezien naar de resultaten.

In de Afdeling Vermeerdering van het Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O. werd in 1963 een nieuw isolatorium in gebruik genomen, waardoor het mogelijk werd een hoogwaardige rattenfok, vrij van bepaalde pathogene kiemen te bewerkstelligen.

Het onderzoek naar het effect van de waterfluoridering op de tandcariës (studie Tiel-Culemborg), hetwelk een zeer gunstige uitkomst had, begint langzamerhand zijn gevolgen te hebben voor Nederland. In maart 1963 was het tien jaar geleden, dat ten behoeve van het onderzoek met de fluoridering van het drinkwater in Tiel werd begonnen. Een vierde deel van de Nederlandse bevolking zal spoedig gefluorideerd water ontvangen als gevolg van de beslissing genomen door de bevoegde instanties. Aan het succes hiervan werd door de werkgroep van de Gezondheidsorganisatie in belangrijke mate bijgedragen door haar medewerking aan vele voorlichtende vergaderingen.

Het onderzoek naar virushepatitis in samenhang met bloedtransfusie kwam in 1963 gereed. Dit onderzoek, dat in drie ziekenhuizen in Arnhem werd uitgevoerd, heeft aangetoond dat in Nederland het bepalen van transaminasewaarden in donorenbloed achterwege kan blijven zonder dat de gezondheid van de ontvanger in gevaar wordt gebracht.

Met genoegen kan worden vermeld, dat geleidelijk een samenwerking groeit met de particuliere fondsen, welke naast sociaal-medische hulp voor patiënten die aan een bepaalde ziekte lijden of hebben geleden, tevens research op het terrein van deze ziekte bevorderen. Zo werd voor bepaalde onderzoeken op het gebied



van de immuniteit tegen poliomyelitis financiële steun van het Prinses Beatrix Fonds verkregen. Overleg is gaande over een bijdrage van dit fonds voor speurwerk met betrekking tot revalidatie. Evenzo wordt overleg gepleegd met het Nederlands Astma Fonds voor nauwere samenwerking bij gezamenlijke onderzoeken inzake chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

Met de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid is een vorm van samenwerking ontwikkeld, waarbij dezerzijds de mogelijkheid werd geschapen tot subsidiëring van een werkplan dat zich over een aantal jaren zal uitstrekken.

Ten slotte kan melding worden gemaakt van de goede samenwerking met de Wereldgezondheidsorganisatie en de Union Internationale contre la Tuberculose bij het door de Gezondheidsorganisatie gecoördineerde Europese tuberculine-project.

#### BESTUUR EN DAGELIJKS BESTUUR

Bij Koninklijk besluit van 7 februari 1963, no. 92, zijn voor een tijdvak van zes jaren, te rekenen van 1 januari 1963, herbenoemd tot lid van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie t.n.o. de heren Prof. W.F. J.M. Krul, Prof. Dr. L.B.W. Jongkees, Prof. Dr. T.D. Stahlie, J. Stork, Prof. Dr. W. J.C. Verhaart en Dr. A.P. M. Verheugt.

Op 14 augustus 1963 kwam het Koninklijk besluit nr. 72 af, regelende de benoeming met ingang van 1 september 1963 van Dr. A. J. Piekaar, directeur-generaal voor de wetenschappen, tot gedelegeerde van de Minister van Onderwijs, Kunsten en Wetenschappen bij het bestuur van de Gezondheidsorganisatie t.n.o. in de plaats van Mr. H. J. Woltjer, aan wie op zijn verzoek gelijktijdig eervol ontslag van deze functie werd verleend. De heer Woltjer heeft vanaf het in leven roepen van de Gezondheidsorganisatie eind 1949 de taak van gedelegeerde in het bestuur vervuld. Zijn ontslagaanvraag vond zijn reden in het aanvaarden van een hoogleraarschap aan de Technische Hogeschool te Enschede.

Ook Prof. Dr. F. H. L. van Os, die sedert de instelling van de Gezondheidsorganisatie als lid deel uitmaakt van het bestuur, zag zich genoodzaakt te verzoeken van het lidmaatschap te worden ontheven. Dit verzoek is ingewilligd bij Koninklijk besluit van 6 november 1963, no. 33 onder gelijktijdige benoeming tot bestuurslid van Dr. A. Groen te Groningen.

Hetzelfde besluit houdt in eervolle ontslagverlening op zijn verzoek aan Prof. Dr. E. H. Vogelenzang, voorzitter van het Rijksinstituut voor Pharmaco-Therapeutisch Onderzoek, die als tijdelijk lid in deze functie in het bestuur zitting had. Het ontslag is verleend op grond van het feit, dat het instituut ultimo

december 1962 is opgeheven. Prof. Vogelenzang bekleedde het bestuurslidmaatschap vanaf 1 april 1950.

Ook langs deze weg moge aan de afgetreden dank worden gebracht voor al hetgeen zij in hun zittingsperiode in het belang van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. hebben verricht.

Een overzicht van de samenstelling van het bestuur en het dagelijks bestuur per 1 januari 1964 wordt gegeven in bijlage Ia van dit verslag.

#### VERGADERINGEN

Het bestuur kwam in de verslagperiode driemaal bijeen, het dagelijks bestuur vergaderde tienmaal.

#### STICHTING TER BEVORDERING VAN DE PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

In verband met het aanvaarden van een functie bij de Wereldgezondheidsorganisatie te Genève heeft Prof. Dr. Mr. P. A. H. Baan bedankt voor het lidmaatschap van het bestuur van de Raad van Beheer van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde. Het bestuur van de Stichting ter Bevordering van de Praeventieve Geneeskunde benoemde in zijn plaats voor het tijdvak eindigende per 1 januari 1968 de heer S. J. P. Dercksen, zenuwarts, hoofd van de Hervormde Stichting voor Geestelijke Volksgezondheid voor Amsterdam en omgeving.

De per 1 januari 1964 periodiek aftredende leden van de Raad van Beheer Prof. J. de Groot, Prof. W. F. J. M. Krul, J. Landman en Prof. Dr. J. W. Tesch werden opnieuw voor een zittingsperiode van 4 jaar benoemd. Prof. de Groot zal het voorzitterschap blijven vervullen.

#### CONTACT MET ANDERE INSTELLINGEN

##### *Binnenland*

Overeenkomstig de artikelen 23 en 25 van de Gezondheidswet (stb. 1956, 51) is Prof. Dr. J. W. Tesch als voorzitter van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. qualitate qua bij Koninklijk besluit van 10 januari 1963, nr. 29, benoemd tot lid van de Gezondheidsraad.

Bij Koninklijk besluit van 28 juli 1963, no. 6, is Prof. Tesch benoemd tot niet-ambtelijk plaatsvervangend lid van de Voedingsraad.

In afwachting van de totstandkoming van de Wet op de luchtverontreiniging werd bij beschikking van de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid van 9 januari 1963 de Commissie inzake de Luchtverontreiniging ingesteld. In deze

commissie heeft de voorzitter van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. zitting. Bij Wet van 13 juni 1963, stb. 319, is genoemde Raad inzake de luchtverontreiniging in het leven geroepen. Het heeft de instemming van het bestuur van de Gezondheidsorganisatie dat Prof. Tesch als vertegenwoordiger van deze organisatie door de Minister wordt voorgedragen als lid van deze raad.

Prof. Tesch aanvaardde het lidmaatschap van het algemeen bestuur van de Stichting voor het Bevolkingsonderzoek in de Drooggelegde Zuiderzeepolders.

Desgevraagd heeft Prof. Tesch zitting genomen in de Commissie inzake z.g. 'spastische kinderen' van de Gezondheidsraad.

Dr. M. A. Bleiker is als vertegenwoordiger van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. benoemd tot lid van het bestuur van de Stichting ter Bevordering van Hygiënische Gewoonten.

### *Buitenland*

De voorzitter nam op uitnodiging van het Ministerie van Buitenlandse Zaken deel aan de United Nations Conference on the application of science and technology for the benefit of the less developed areas (UNSCAT), welke van 4 tot 20 februari te Genève werd gehouden.

Van 29 april tot 3 mei werd door hem het Health Congress te Eastbourne (Engeland) bijgewoond.

Op verzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie woonde de voorzitter het in augustus te Genève gehouden Symposium on criteria for air quality and methods of measurement bij. Hier stond het probleem van de luchtverontreiniging gezien vanuit medisch-biologisch standpunt in het middelpunt.

In oktober bracht Prof. Tesch een oriënteringsbezoek aan enige research-instellingen in Duitsland.

Begin december heeft de voorzitter, vergezeld van de arts P.E. Joosting (Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.) een werkbezoek gebracht aan Londen voor besprekingen betreffende luchtverontreiniging.

### PERSONEEL

De Gezondheidsorganisatie verricht onderzoekingen die hetzij op eigen initiatief hetzij op initiatief van derden worden geëntameerd. In het totaal waren bij deze werkzaamheden op 31 december 1963 463 medewerkers ingeschakeld waarvan 108 academici. Het aantal vacatures bedroeg 10. Het personeelsbestand van de instellingen van de Gezondheidsorganisatie bedroeg 297 (in 1962: 292). Van de overige 166 medewerkers zijn 137 betrokken bij de in het verslag vermelde gecoördineerde onderzoekingen of onderzoekingen op initiatief van derden. Van

deze medewerkers hebben 55 personen geen dienstverband met de Gezondheidsorganisatie T.N.O. Wat de werktijd betreft kan worden vermeld dat 22 personen voor halve dagen werkzaam zijn en dat 28 personen voor minder dan een halve werktijd bij de onderzoeken zijn betrokken. In 1963 steeg het aantal werknemers van de Gezondheidsorganisatie van 390 tot 408, zijnde een stijging van ruim 4,6%. Vergelijken wij deze stijging met die welke in het vorige verslag werd geconstateerd, n.l. 7%, dan blijkt dat er een zekere consolidatie plaatsvond. Een opmerkelijk feit is evenwel dat het aantal academici nog een belangrijke vergroting in aantal vertoonde, n.l. 8%. Deze academici zijn voor het merendeel ingeschakeld bij de onderzoeken die plaatsvinden buiten instituutsverband. Slechts twee werden voor werkzaamheden in instituten aangehouden.

#### FINANCIËN

Bij het analyseren van een jaarrekening gevoelt men de behoefte terug te grijpen naar de verwachtingen, die daaromtrent zijn gekoesterd in de ontwerp-begroting en in de vastgestelde begroting voor het desbetreffende jaar. Tussen ontwerp-begroting, vastgestelde begroting en jaarrekening is evenwel een tijdsverschil van momentopname van telkens ongeveer 1 jaar. In een tijd van steeds stijgende loonkosten en prijzen is het moeilijk een vergelijking te trekken.

De ontwerp-begroting voor het jaar 1963, die is opgesteld in het eerste semester van 1962, sloot met een subsidiebehoefte van *f* 5.737.000,— welk bedrag als volgt was samengesteld:

|  |                      |
|--|----------------------|
| Basissubsidie                              | <i>f</i> 5.402.000,— |
| Stimuleringsgeld                           | „ 85.000,—           |
| Tegemoetkoming exploitatie nieuwe gebouwen | „ 250.000,—          |

Op grond van de ingediende begroting heeft het bestuur van de Centrale Organisatie T.N.O. besloten een basissubsidie van *f* 4.958.700,— te verstrekken. Door deze beslissing zag de Gezondheidsorganisatie T.N.O. zich genoodzaakt het uitvoeringstempo van haar plannen te matigen. Na een uitvoerige afweging van de verschillende onderzoeken, opgenomen in het werkplan 1963, bleek bij de vaststelling van de begroting voor dat jaar — welke vaststelling over het algemeen aan het begin van een begrotingsjaar plaatsvindt — dat ten opzichte van de ontwerp-begroting 1963 temporisering mogelijk was, maar dat voor de effectuering van de op dat moment als urgent aangemerkte onderzoeken een bedrag nodig zou zijn dat het beschikbaar gestelde subsidie met *f* 296.000,— zou overschrijden.

Ter dekking van deze overschrijding werd voorgesteld de helft van het bedrag te onttrekken aan de reserve van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en de andere helft aan de voorzieningen, die in het verleden voor sommige activiteiten zijn getroffen, maar waarvoor geen exacte bestemming meer aanwezig was.

Wanneer thans het resultaat van het jaar 1963 in beschouwing wordt genomen dan blijkt dit gunstiger te zijn dan in de vastgestelde begroting werd voorzien. Het nadelig saldo over 1963 is *f* 38.019,—; aan de voorzieningen werd een bedrag van *f* 133.608,— onttrokken.

Vermelding verdient dat het verschil ten opzichte van de vastgestelde begroting voor een bedrag van circa *f* 36.000,— is toe te rekenen aan een achterblijven van de activiteiten van de instituten en dat het overige verschil moet worden toegeschreven aan een lager realisatietempo dan in de vastgestelde begroting was voorzien terzake van de overige activiteiten van de Gezondheidsorganisatie. De vertraging in uitvoering is echter slechts 1% van het totale budget, een marge die moeilijk als relevant kan worden beschouwd.

In het vorenstaande is nog geen aandacht geschonken aan belangrijke verhogingen die van de Centrale Organisatie zijn ontvangen ter bestrijding van het overgrote deel der kosten veroorzaakt door de stijging van de lonen, sociale lasten en huurcompensatie. Als gevolg van deze maatregelen werd het basis-subsidie, dat aanvankelijk was vastgesteld op *f* 4.958.700,— verhoogd tot *f* 5.399.700,—. Als tegemoetkoming in de kosten van nieuwe huisvesting werd een bedrag van *f* 172.269,— ontvangen, d.i. 65% van de door de Gezondheidsorganisatie gedeclareerde kosten ad *f* 265.030,—.

Naast de hierboven getroffen vergelijking tussen begroting en jaarrekening is de vergelijking van de in 1963 bereikte resultaten met die van 1962 van belang. Als belangrijkste facet ten opzichte van 1962 springt dan naar voren het sterk ontwikkelen van de overige activiteiten van de Gezondheidsorganisatie. Deze ontwikkeling is te constateren bij de stijging van de personele kosten, maar vooral bij de materiële kosten. Hiertegenover staat als gelukkige omstandigheid dat ook de omvang van de bijdragen van derden voor deze categorie van onderzoeken sterk is gestegen. De betekenis van laatstgenoemde stijging is tweeledig. Enerzijds blijkt hieruit namelijk de grote belangstelling voor het onderzoek dat in het kader van de Gezondheidsorganisatie wordt uitgevoerd, anderzijds stimuleert het Rijk het initiatief tot deze onderzoeken door deze bijdragen van derden – indien zij gebruikt worden voor het vrije researchprogramma, hetgeen bij de Gezondheidsorganisatie nagenoeg altijd het geval is – te verdubbelen.

Gemeend wordt dat de algemene beschouwing van het jaarverslag 1963 moet worden besloten met de wens dat in de toekomst meer Nederlandse natuurlijke of rechtspersonen bereid zullen worden gevonden om een aandeel te dragen in de kosten van het vrije speurwerkprogramma van de Gezondheidsorganisatie.

## STAAT VAN LASTEN EN BATEN

| LASTEN   | Voorlopig<br>1963 | Definitief<br>1962 |           |
|--|-------------------|--------------------|-----------|
| <i>Personele kosten</i>  |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | 1.177.707         | 987.036            |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 632.376           | 523.661            |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | 333.600           | 284.890            |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | 844.188           | 666.362            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 2.987.871         | 2.461.949          |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 1.019.478         | 864.830            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 4.007.349         |                    | 3.326.779 |
| <i>Materiële kosten</i>  |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | 389.639           | 360.764            |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 309.399           | 277.373            |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | 286.379           | 243.464            |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | 510.356           | 548.593            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 1.495.773         | 1.430.194          |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 1.053.397         | 639.158            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 2.549.170         | 2.069.352          |           |
| Calculatorische afschrijvingen                                 | 808.529           | 559.852            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 3.357.699         |                    | 2.629.204 |
| <i>Investeringsen</i>  |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | 96.494            | 60.092             |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 115.534           | 134.116            |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | 101.133           | 80.112             |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | 65.672            | 105.369            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 378.833           | 379.689            |           |
| In eigen beheer vervaardigd                                    | - 37.189          | - 107.678          |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 341.644           | 272.011            |           |
| Overige activiteiren van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 178.042           | 239.947            |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 519.686           | 511.958            |           |
| Bijdrage aan voorziening te bestellen apparaten                | 6.287             | 820                |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 525.973           | 512.778            |           |
| Afschrijvingen vlg. aanschaffingswaarde                        | - 641.136         | - 433.147          |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | - 115.163         |                    | 79.631    |
| <i>Verstreckte subsidies</i>                                   |                   |                    |           |
|  | <hr/>             | <hr/>              |           |
|  | 361.553           |                    | 418.269   |
|  | <hr/>             |                    | <hr/>     |
|  | 6.611.438         |                    | 6.453.883 |

| BATEN  | Voorlopig<br>1963 | Definitief<br>1962 |           |
|--|-------------------|--------------------|-----------|
| <i>Subsidie (incl. stimuleringsgelden)</i>                     |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | 1.293.606         | 1.079.106          |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 999.530           | 771.125            |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | 380.000           | 270.000            |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | 1.156.500         | 885.000            |           |
|  | <u>3.829.636</u>  | <u>3.005.231</u>   |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 1.951.469         | 1.644.100          |           |
|  |                   |                    | 5.781.105 |
|  |                   |                    | 4.649.331 |
| <i>Bijdragen van derden</i>                                    |                   |                    |           |
| Instituten   | 65.030            | 51.125             |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 361.068           | 173.677            |           |
|  |                   |                    | 426.098   |
|  |                   |                    | 224.802   |
| <i>Opbrengst werkzaamheden</i>                                 |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | 293.424           | 285.703            |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 13.361            | 35.178             |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | 348.224           | 293.557            |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | 252.788           | 272.120            |           |
|  | <u>907.797</u>    | <u>886.558</u>     |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 175.700           | 178.932            |           |
|  |                   |                    | 1.083.497 |
|  |                   |                    | 1.065.490 |
| <i>Overige baten</i>   |                   |                    |           |
| Instituten   | 120.768           | 113.899            |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 12.873            | 24.277             |           |
|  |                   |                    | 133.641   |
|  |                   |                    | 149.078   |
|  |                   |                    | 138.176   |
|  |                   |                    | 113.022   |
| <i>Calculatorische baten</i>                                   |                   |                    |           |
| <i>Bijdragen uit reserve</i>                                   |                   |                    |           |
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O.                      | - 6.389           | - 6.826            |           |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                               | 2.752             | 41.355             |           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                             | - 509             | 7.211              |           |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                               | - 4.390           | 112.504            |           |
|  | <u>- 8.536</u>    | <u>154.244</u>     |           |
| Overige activiteiten van de Gezondheids-<br>organisatie T.N.O. | 46.555            | 108.818            |           |
|  |                   |                    | 38.019    |
|  |                   |                    | 7.611.438 |
|  |                   |                    | 263.062   |
|  |                   |                    | 6.453.883 |

## TOELICHTING OP DE STAAT VAN LASTEN EN BATEN VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

### LASTEN

#### *Personele kosten*

Opgenomen zijn de salarissen en sociale lasten.

#### *Materiële kosten*

De calculatorische afschrijvingen bedragen: voor de investeringen 12% van de verzekerde waarde per 1 januari van het betreffende boekjaar. De Centrale Organisatie T.N.O. heeft besloten de calculatorische afschrijving op de gebouwen voor 1963 te stellen op f 1.300,— per personeelslid in dienst op 1 januari van het betreffende boekjaar in plaats van de in 1962 toegepaste afschrijving van f 1.000,—. De calculatorische afschrijvingen worden gebruikt t.b.v. de kostprijsadministratie.

#### *Investeringen*

In de post investeringen is opgenomen een bedrag voor in eigen beheer vervaardigde apparatuur. Daar dit bedrag bestaat uit personele en materiële kosten is het ter voorkoming van dubbel tellingen afgetrokken.

Onder 'bijdrage aan voorziening te bestellen apparaten' is vermeld het bedrag dat betrekking heeft op de in het betreffende jaar geplaatste en nog niet gefactureerde bestellingen, verminderd met de onttrekking aan de voor dit doel in vorige jaren gevormde voorziening.

Het bedrag van de afschrijvingen volgens aanschaffingswaarde is in hoofdzaak gebaseerd op het totaliseren van 10% van de factuurwaarde van apparaten en instrumenten aanwezig bij de instituten en van de volledige factuurwaarde van de aanschaffingen in het betreffende boekjaar t.b.v. de overige activiteiten.

#### *Verstreekte subsidies*

Opgenomen zijn de subsidies verleend voor onderzoek op initiatief van derden en die voor onderzoekingen gecoördineerd door de Medisch-Fysische Afdeling T.N.O., terwijl voorts zijn opgenomen de bijdragen aan de Voedingsorganisatie T.N.O. en aan de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O.



BATEN

*Subsidie*

|   | <i>subsidie</i> | 1963<br><i>stimuleringsgeld</i> |
|---|-----------------|---------------------------------|
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. | f 1.270.000     | f 23.606                        |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.          | „ 999.000       | „ 530                           |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.        | „ 380.000       | „ -                             |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.          | „ 1.156.500     | „ -                             |
| Overige activiteiten                      | „ 1.741.469     | „ 210.000                       |

|   | <i>subsidie</i> | 1962<br><i>stimuleringsgeld</i> |
|---|-----------------|---------------------------------|
| Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. . . . . . | f 1.075.000     | f 4.106                         |
| Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.                    | „ 765.000       | „ 6.125                         |
| Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O.                  | „ 290.000       | „ -                             |
| Radiobiologisch Instituut T.N.O.                    | „ 885.000       | „ -                             |
| Overige activiteiten                                | „ 1.558.100     | „ 86.000                        |

*Bijdragen van derden*

Bijdragen worden verkregen voor werkzaamheden in de instituten en voorts hoofdzakelijk voor het atherosclerose-onderzoek dat te Leiden onder leiding van Prof. Böttcher plaatsvindt. Voor het genoemde onderzoek werd in 1962 f 167.677 en in 1963 f 287.212 ontvangen.

*Opbrengst werkzaamheden*

Buiten de instituten worden voornamelijk door de Radiologische Werkgroep T.N.O. en door de Afdeling Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O. gehonoreerde werkzaamheden verricht.

*Overige baten*

Verantwoord zijn toevallige baten, opbrengst van verhuur van ruimte.

*Calculatorische baten*

Deze post wordt gevormd door het verschil tussen de calculatorische en de werkelijke afschrijvingen.

*Bijdragen uit reserve*

De negatieve bedragen zijn toevoegingen aan de reserves.



## WERKZAAMHEDEN

### GECOÖRDINEERDE ONDERZOEKINGEN

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de onderzoeken welke deels op initiatief van de Gezondheidsorganisatie T.N.O., deels op initiatief van derden in gecoördineerd verband worden uitgevoerd, waarbij alleen op die onderzoeken dieper wordt ingegaan, welke een stadium hebben bereikt dat hierover belangrijke vorderingen kunnen worden vermeld. Over de onderzoeken, welke zijn afgesloten en waarover in het verslagjaar een eindverslag werd uitgebracht, wordt in het hoofdstuk 'Afgesloten onderzoeken' een korte samenvatting gegeven.

Voor de verschillende gebieden van onderzoek zijn commissies ingesteld, die het bestuur van de Gezondheidsorganisatie van advies dienen en voor een goede coördinatie tussen de onderzoekers zorg dragen. De samenstelling van deze commissies is in bijlage Ib neergelegd.

### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN TUBERCULOSE

De werkzaamheden van de Werkgroep Tuberculine-onderzoek T.N.O. waren gedurende 1963 op verschillende aspecten van het tuberculine-onderzoek gericht.

In een samenwerking tussen de tuberculine-werkgroep van de Militair Geneeskundige Dienst en die van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. werden de recruten, die gedurende 1963 voor de eerste oefening onder de wapenen kwamen, met een standaard-tuberculinereactie met humane tuberculine onderzocht. Hierbij bleek dat de tuberculine-index gedurende 1963 daalde van 10,9 tot 9,3. In het noorden van het land wordt de laagste tuberculine-index gevonden (5), in het zuiden en westen de hoogste (respectievelijk 16 en 19).

In samenwerking met het 'Tuberculosis Department' van de afdeling infectieziekten van de Wereldgezondheidsorganisatie, met het Staatsseruminstituut in Kopenhagen en met de Militair Geneeskundige Dienst werd een begin gemaakt met het beproeven van andere stabilisatoren dan Tween 80 voor tuberculines. Als eerste werd gelatine 0,1% beproefd bij P.P.D. Rt 23 en bij aviaire P.P.D. De voorlopige resultaten wijzen uit dat 0,1% gelatine als stabilisator niet voldoet, aan-

gezien bij gebruik van gelatine in plaats van Tween 80 het aantal onspecifieke reacties toeneemt.

In vervolg op het gecombineerde tuberculine-röntgenbevolkingsonderzoek op tuberculose in Zaandam in 1962 werden in 1963 diegenen, die in 1962 met een mantoux-reactie kleiner dan 10 mm reageerden, wederom met een zelfde reactie van mantoux onderzocht. Bij dit onderzoek waren circa 15.000 personen betrokken. Aangezien dit onderzoek als proef dient om een inzicht te verkrijgen in de uitvoerbaarheid en omtrent de maatstaven voor het vaststellen van leeftijds-grenzen voor het tuberculine-röntgenonderzoek, werden al degenen die reageerden met induraties van 6 mm en meer in aansluiting aan het tuberculine-onderzoek röntgenologisch onderzocht. Het onderzoek leidde tot de volgende conclusies:

- a. Een gecombineerd röntgen-tuberculine-onderzoek is zeer wel uitvoerbaar gezien het hoge percentage deelnemers (95% van de opgeroepen).
- b. Het op deze wijze uitgevoerde onderzoek levert het hoogst mogelijke rendement met de tot op heden ten dienste staande diagnostische hulpmiddelen.
- c. De combinatie röntgen-tuberculine-onderzoek dient voornamelijk tot de groep jonger dan 35 jaar beperkt te blijven; de uitkomsten van de mantoux-reactie bij oudere leeftijdsgroepen hebben namelijk tot een aantal vragen geleid, welke nader onderzoek op dit terrein noodzakelijk maken. Eerst na bevredigende beantwoording van deze vragen zal het verantwoord zijn het jaarlijks herhaalde tuberculine-onderzoek voor oudere leeftijdsgroepen in te voeren.

Ook in Poeldijk en in Emmen werd medewerking aan een gecombineerd röntgen-tuberculine-bevolkingsonderzoek verleend.

Zoals reeds in het vorige jaarverslag werd vermeld is er een samenwerking in Europees verband tot stand gekomen betreffende onderzoek naar specifieke en aspecifieke tuberculinegevoeligheid onder auspiciën van de Union Internationale contre la Tuberculose, waarbij de Gezondheidsorganisatie T.N.O. in de persoon van Dr. M. A. Bleiker als coördinator optreedt. Ten behoeve van deze coördinatie is een bijdrage toegezegd door de Union Internationale contre la Tuberculose en door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding van de Tuberculose.

In het verslagjaar werd zowel in Nederland als in Frankrijk een begin gemaakt met de uitvoering van dit onderzoek. Over de resultaten en de voortgang werd door de coördinator in september tijdens de jaarvergadering van de Union Internationale contre la Tuberculose in Rome gerapporteerd.

Analoge onderzoekingen zijn in voorbereiding voor Engeland, Duitsland en Oostenrijk.

In de eerste maanden van 1961 werd op verzoek van de Stichting Surinaams-Nederlands Instituut voor de Volksgezondheid in Suriname (SUNEVO) door een tuberculineteam van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. een tuberculine-onderzoek

verricht bij circa 6000 scholieren in Suriname. Over dit onderzoek verscheen in 1962 een gezamenlijke publikatie van beide instellingen.<sup>1</sup>

Ten gevolge op dit onderzoek is in januari en februari 1963 door genoemd T.N.O.-team aldaar opnieuw onderzoek verricht. Er werden 4.659 personen onderzocht met behulp van twee tegelijkertijd uitgevoerde reacties van Mantoux, waarbij speciale aandacht werd besteed aan het vóórkomen van specifieke tuberculinegevoeligheid en de aard daarvan. Een rapport over dit onderzoek is in voorbereiding.

Als één van de voornaamste conclusies komt hieruit naar voren, dat in gebieden waar veel specifieke tuberculine-gevoeligheid voorkomt (zoals in Suriname) de waarde van tuberculine-onderzoek aanzienlijk wordt vergroot door het gelijktijdig toedienen van twee tuberculine-reacties. Eén hiervan is de standaard-reactie met humane tuberculine; de andere dient te worden uitgevoerd met een tuberculine bereid van atypische Mycobacteriën.

#### ONDERZOEK INZAKE CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE AANDOENINGEN (CARA)

In 1962 werd door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. een door de adviescommissie opgesteld basisprogramma voor onderzoek op het gebied van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen gedurende de komende jaren aanvaard. Met één van de punten van dit programma, een onderzoek naar de epidemiologie van CARA, zal in 1964 worden begonnen.

Het wordt van essentieel belang geacht in Nederland te beschikken over meer gegevens met betrekking tot CARA, welke met objectieve meetmethoden zijn verkregen. Doel van het onderzoek is dan ook onder meer een inzicht te verkrijgen in de waarde van een aantal objectieve gegevens in verband met CARA, waarbij de invloed van bepaalde exogene factoren kan worden beoordeeld.

In het verslagjaar is een werkplan voor dit onderzoek opgesteld. Gedurende een aantal jaren zullen in verschillende delen van het land door een mobiel team, bestaande uit een arts-coördinator en enige hulpkrachten, bij een aantal select en aselekt gekozen groepen jeugdigen en volwassenen gegevens worden verzameld, welke moeten dienen als basis voor een follow-up gedurende enkele jaren.

Van Dr. A. Bouhuys werd het eindverslag ontvangen van het door hem in de jaren 1959 t/m 1962 verrichte onderzoek naar de invloed van histamine en histamine-liberatoren op de bronchi. Een korte samenvatting is opgenomen op blz. 46 van dit verslag.

In het verslagjaar werden de volgende onderzoekingen voortgezet: onderzoek naar de verhouding van sensibilisatie en hyperreactiviteit van de bron-

<sup>1</sup> 'Tuberculine-onderzoek in Suriname' door Dr. M. A. Bleiker, uitg. Van Gorcum & Comp., Assen 1962.

chiaalboom in het kader van de astmaproblematiek tegen de achtergrond van veranderingen van endocrine aard (Prof. Dr. N. G. M. Orie en Dr. K. de Vries); observatie gedurende lange tijd van patiënten met astma en emfyseem; deze patiënten worden periodiek zo volledig mogelijk onderzocht, vooral wat betreft de longfunctie (Prof. Dr. H. Deenstra);

onderzoek om op statistisch verantwoorde wijze het effect van adem oefeningen na te gaan bij patiënten met een zoveel mogelijk 'ongecompliseerd' asthma bronchiale (Dr. J. G. Roosenburg). Dit onderzoek is eind 1963 beëindigd;

epidemiologisch onderzoek van asthma bronchiale (Dr. H. Varekamp).

Prof. Dr. J. Swierenga kon op 1 oktober beginnen met het voorgenomen nader onderzoek van patiënten, bij wie in de jeugd een pneumonectomie was verricht. De kinderarts J. W. Stoop startte in het verslagjaar met een onderzoek bij jeugdige personen lijdende aan recidiverende infecties der bovenste luchtwegen. In het programma voor 1964 is opgenomen een onderzoek onder leiding van Dr. W. van Zeben te verrichten naar de bijwerkingen van corticosteroïdentherapie bij kinderen met asthma bronchiale.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN ATHEROSCLEROSE EN TROMBOSE

##### *Atherosclerose-werkgroep T.N.O.*

Uitgangspunt voor het onderzoek, dat door de Atherosclerose-werkgroep T.N.O. onder leiding van Prof. Dr. C. J. F. Böttcher wordt uitgevoerd, is dat de chemische veranderingen, welke zich bij de ontwikkeling van atherosclerose en trombose in de menselijke arteriewand en in het bloed voordoen, essentiële informatie kunnen verstrekken over de zich daarbij afspelende processen. De aldus verkregen gegevens zouden kunnen leiden tot het vinden van wegen voor de therapie en preventie van de ziekte.

Enige belangrijke voorbeelden van in 1963 gereedgekomen werk worden hieronder vermeld.

Het reeds geruime tijd lopende vergelijkende onderzoek over lipidenhoeveelheden en -samenstelling in de menselijke intima, media, de fatty streaks en spots, plaques en atheromen werd afgesloten. In het beeld, dat hieruit is verkregen over de veranderingen, die met het voortschrijden van de ziekte optreden, valt de afzonderlijke plaats van de fatty streaks en spots op. Op grond van allerlei aanwijzingen van chemische aard moet het onwaarschijnlijk worden geacht dat de fatty streaks en spots als het ware de 'voorlopers' zijn van de plaques.

Voor het onderzoek van de lipiden in de kleinste, met het oog nauwelijks zichtbare, lesies van de menselijke arteriewand, werd een isolatiemethodiek uitgewerkt en werden bestaande analyse-methodieken zozeer verfijnd, dat daarmee

hoeveelheden van bijvoorbeeld 200 microgrammen lipiden kunnen worden onderzocht.

Met behulp van deze ultra-micromethodieken kan ook informatie worden verkregen over de distributie der lipiden in de lesies. Zo werd bij het onderzoek van fatty streaks, afkomstig uit een menselijke aorta, gevonden dat de cholesterol-esters opgehoopt zitten in het centrale gedeelte daarvan.

Het probleem van het distributie-patroon der lipiden werd ook langs histochemische weg benaderd. Voor het histochemisch onderzoek van de cholinehoudende fosfolipiden werd een methode gevonden, die selectief bleek te zijn. Daarmede werd de distributie der cholinehoudende fosfolipiden (dat zijn in de eerste plaats de lecithinen en de sfgomyelinen) in preparaten, afkomstig van de menselijke arteriewand, vastgesteld.

Voortzetting van het gaschromatografische onderzoek over sterolen heeft geleid tot een methode, volgens welke 0,01% cholestanol, aanwezig in cholesterol, nog kan worden aangetoond.

De voor het lipidenonderzoek veel toegepaste, op selectieve adsorptie berustende methodieken blijken voor scheiding van de zure mucopolysacchariden in hun componenten minder goed te voldoen. Een veel betere methode werd gevonden in de combinatie van enzymatische afbraak met gelfiltratie, gevolgd door hexosaminebepalingen in de verkregen fracties.

Met erkentelijkheid moge de financiële steun worden gememoreerd, die werd verleend door vier Nederlandse publiekrechtelijke bedrijfsorganen en een industriële onderneming.

### *Overige onderzoekingen*

In de verslagperiode werden de volgende onderzoekingen beëindigd: onderzoek inzake antitrombine III en intravasale stolbaarheid met betrekking tot de pathogenese van trombose en atherosclerose (Dr. E. A. Loeliger); onderzoek naar de kwaliteit en kwantiteit van trombotische processen van de verschillende lagen van het vaatwand-endotheel (Dr. E. A. Loeliger), later genoemd 'onderzoek inzake de tromboplastische activiteit van de verschillende lagen van de normale menselijke aorta'; onderzoek inzake de 'Hageman-factor' (Dr. C. Haanen en Drs. J. Schoenmakers). Op deze onderzoekingen wordt nader ingegaan op de bladzijden 48 t/m 51 van dit verslag.

Onder leiding van Dr. F. J. Loomeijer werd door Dr. A. J. Valkema voortgewerkt aan het onderzoek inzake het verband tussen de galzurenstofwisseling en de hoogte van het bloedcholesterolniveau bij het konijn en de rat, terwijl in de verslagperiode begonnen werd met een onderzoek naar de betekenis van elektro-

fysiologische onderzoeksmethoden (ERG, EOG) voor de diagnostiek van atherosclerotische processen in retina en chorioidea (Prof. Dr. H. E. Henkes).

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN CARIËSBESTRIJDING

In maart van het verslagjaar was het 10 jaar geleden, dat met de fluoridering van het drinkwater te Tiel werd begonnen in verband met het onderzoek dat door de Cariëswerkgroep T.N.O. onder leiding van de tandarts O. Backer Dirks zou worden verricht ten einde het effect van de waterfluoridering op het ontstaan van cariës na te gaan (Proef Tiel-Culemborg). Hoewel op grond van de tot nu toe verkregen gunstige uitkomsten van het onderzoek vele gemeenten in Nederland reeds tot fluoridering van drinkwater zijn overgegaan of hiertoe hebben besloten, betekent dit nog geenszins een beëindiging van het onderzoek te Tiel. Immers, het is de bedoeling het optreden van cariës juist ook bij die groepen kinderen te bestuderen, die vanaf hun geboorte gefluorideerd water hebben gebruikt. De 9-jarige kinderen, bij wie dit het geval was, vertonen een gunstiger beeld dan één van de eerder onderzochte groepen. Dit geldt in het bijzonder voor de cariës van het kauwvlak.

Een groot probleem van het cariësonderzoek bij mensen is de lange onderzoekduur, welke strikt noodzakelijk is om tot betrouwbare resultaten te komen. De proef met het insmeren van de tanden met tinfluoride, welke in 1957 bij een groep ééniige tweelingen is aangevangen, is na zes jaar voorlopig afgesloten. Het resultaat van deze proef was zeer bevredigend; de cariëstoename bleek in de behandelde groep ongeveer half zo groot te zijn als in de controlegroep. Evenals bij de waterfluoridering was het effect op de cariës van de kauwvlakken het geringste. De tijd, welke deze behandeling bleek te kosten, sluit helaas een massale toepassing uit.

De tandarts B. Houwink legde de resultaten van zijn epidemiologische onderzoek naar het voorkomen van tandsteen bij kinderen van 7-15 jaar vast in een dissertatie. Op pag. 51 wordt op dit onderzoek nader ingegaan.

#### ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK

De hoofdtaak van de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek T.N.O. (CARGO), te weten het bevorderen van het wetenschappelijk onderzoek op arbeids- en bedrijfsgeneeskundig gebied, heeft ook in het jaar 1963 geleid tot verdere stabilisering van de reeds in voorgaande jaren geëntameerde onderzoekingen, het stimuleren van in de periferie verricht onderzoek en de intensivering van de binnen- en buitenlandse contacten.

De activiteiten zijn gebaseerd op de, in het in 1956 opgestelde memorandum



inzake de bevordering van het wetenschappelijk onderzoek op arbeids- en bedrijfs-geneeskundig gebied, omschreven doelstellingen, die in feite in drie hoofdgroepen kunnen worden samengevat, n.l.:

1. Het stimuleren en coördineren van onderzoek in instituten, instellingen en bedrijfs-geneeskundige diensten, die zich bezighouden met arbeidsgeneeskundig onderzoek.
2. Actieve medewerking, ook door medefinanciering, aan elders geëntameerd arbeidsgeneeskundig onderzoek.
3. Het entameren en uitvoeren van onderzoek direct in CARGO-verband.

Via een stelsel van stuur- en werkgroepen, waarin deskundigen uit verschillende sectoren zijn samengebracht, wordt de ontwikkeling en coördinatie op het gebied van het arbeidsgeneeskundig onderzoek tot stand gebracht; de onderzoekingen vinden plaats onder verantwoordelijkheid van de groep als geheel.

De werkzaamheden van de stuur- en werkgroepen behoeven niet steeds te leiden tot 'zichtbare' resultaten in de zin van door de CARGO uitgebrachte rapporten of publikaties. Met name zal, wanneer een stuur- of werkgroep zich voornamelijk bezighoudt met het onder punt 1. omschreven doel, publikatie van onderzoek dat hiermede verband houdt elders geschieden. Het nut van dergelijke groepen, die dan in feite incidenteel als coördinatie- c.q. gesprekscentra fungeren, is in de praktijk gebleken. Regelmatige rapportering van de werkzaamheden van dergelijke groepen in verslagen en werkplannen blijft noodzakelijk, ook al staan tegenover deze activiteiten geen of vrijwel geen financiële consequenties voor de CARGO.

Is reeds om deze reden van een discrepantie tussen respectievelijk de organisatorische omvang van de CARGO en de financiële consequenties sprake, deze wordt nog vergroot indien men bedenkt dat een aantal activiteiten van de CARGO slechts kan worden gerealiseerd doordat de medewerking van deskundigen, instituten, universiteitslaboratoria en bedrijfs-geneeskundige diensten geheel of gedeeltelijk niet door de CARGO wordt gefinancierd.

In verband met de zich steeds verder ontwikkelende industrialisatie in Nederland en de daarmee gepaard gaande toenemende behoefte aan bedrijfs-geneeskundige voorzieningen zal, ten einde een nog intensievere samenwerking en coördinatie van de op arbeidsgeneeskundig gebied werkzame onderzoekcentra en de verschillende stuur- en werkgroepen te bevorderen, in de loop van 1964 een arts-coördinator worden aangetrokken, die als gedelegeerde van de CARGO bij de in CARGO-verband te verrichten werkzaamheden zal optreden.

Van de vele internationale contacten, welke in de verslagperiode door de CARGO werden onderhouden, moge worden gememoreerd het bezoek aan het 14e internationale arbeidsgeneeskundig congres te Madrid, alwaar over verschillende in CARGO-verband uitgevoerde onderzoekingen werd gerapporteerd, t.w.:

Exposure to heat radiation in industry (Ir. E. van Gunst en Ir. D. van Zuilen);  
Pulmonary disease and respiratory function in relation to dust exposure (Dr. J. Jongh);

Determination of dust exposure of foundry workers (Drs. F. Hartogensis en Ir. D. van Zuilen);

Spirometric standards: do they exist and can they be used for assessing the influence of dust exposure? (P. E. Joosting en Drs. J. P. M. de Kroon);

Influence of dust exposure upon the distribution of alveolar ventilation (Dr. L. H. Greve, P. E. Joosting en Dr. B. F. Visser);

On the relation between noise and noise deafness (Dr. H. A. van Leeuwen en Ir. J. van den Eijk).

Op een aantal in de verslagperiode verrichte onderzoekingen wordt in het hierna volgende nader ingegaan.

### *Arbeid bij extreme temperaturen*

In direct verband van de Stuurgroep Arbeid bij extreme temperaturen werd in het verslagjaar geen onderzoek verricht. De activiteiten hebben zich beperkt tot bespreking van en hulp bij de opzet en uitvoering van het in 1962 in het Coronellaboratorium voor Arbeidshygiëne te Amsterdam begonnen onderzoek inzake de invloed van zeer lage temperaturen op de fysiologische reacties van het lichaam.

Vervolgens heeft de stuurgroep zich beziggehouden met de vraag of en zo ja hoe onderzoek naar de invloeden die behaaglijkheid bepalen moet worden opgezet.

In het bijzonder zal er naar worden gestreefd een methodiek te ontwikkelen die inzicht geeft in de plaatselijke effecten van klimaatomstandigheden.

### *Ergonomie*

De Stuurgroep Ergonomie heeft zich intensief beziggehouden met de ontwikkeling van het ergonomisch onderzoek.

Ingesteld werd een Werkgroep Ergonomische Somatometrie die tot algemeen doel heeft de bestudering van het vraagstuk van de wederzijdse aanpassing van het werk en de werkende mens op grond van anatomische gegevens.

Voorts werd ingesteld een commissie ad hoc inzake miniatuurarbeid, welke tot taak heeft na te gaan in hoeverre het noodzakelijk is ergonomische vraagstukken samenhangende met miniatuurarbeid in studie te nemen en eventueel te komen tot een pre-advies inzake de opzet van een dergelijk onderzoek.

Een tot de CARGO gericht voorstel van de Stuurgroep Lawaai-invloeden om te komen tot onderzoek inzake de psycho-fysiologische reacties op de arbeid en het

arbeidsmilieu wordt bestudeerd om na te gaan in hoeverre aan dit onderzoek een bredere omvang in ergonomische richting kan worden gegeven.

Betreffende de overige werkzaamheden van de stuurgroep wordt het volgende naar voren gebracht.

Een rapport over het onderzoek naar fysiologische methoden ter vaststelling van de belasting en de belastbaarheid, dat ook in de Engelse taal zal worden verspreid, zal waarschijnlijk in het eerste kwartaal 1964 gereed komen. Een door Dr. Ir. J. R. de Jong opgesteld artikel 'Fysiologische methoden voor het vaststellen van de menselijke belasting en belastbaarheid' is gepubliceerd.

Het deel van het onderzoek naar de perceptieve last en belastbaarheid, dat werd verricht in het Instituut voor Zintuigfysiologie R.V.O.-T.N.O. door Drs. A. F. Sanders e.a. is beëindigd en was gericht op de volgende punten:

1. Onderzoek over de structuur van het functioneel gezichtsveld als meetmethode voor perceptieve last.
2. Onderzoek over het laten verrichten van een neventaak als meetmethode voor perceptieve last.
3. Onderzoek over een meetmethodiek voor discrimineerbaarheid van visuele patronen.

Vooraf de beide eerstgenoemde onderzoeken waren specifiek gericht op het algemene deel van het project. Onderzoek 3 daarentegen had de analyse van een speciaal aspect van de perceptieve last ten doel, i.c. de discriminatie van configuraties.

Het uitgangspunt van alle onderzoeken was de theoretische conceptie dat het menselijk organisme over een beperkte 'opname-capaciteit' beschikt. Naarmate de taak een groter deel van deze capaciteit in beslag neemt, spreekt men van een grotere perceptieve last. Als de perceptieve last de kanaalcapaciteit te boven gaat, is het duidelijk dat de taak niet langer op een redelijke wijze kan worden verricht. (Zie o.a. de proeven van Conrad 1951, 1953 en 1954).

Om de perceptieve last binnen het raam van de opnamecapaciteit te bepalen, staat in principe via gedragsexperimenten een tweetal wegen ter beschikking, n.l.:

a. Het verzwaren van de taak.

Er wordt nagegaan hoeveel de taak kan worden verzwared voordat de limiet van de kanaalcapaciteit wordt bereikt. Dit is toegepast bij het onderzoek naar discrimineren van visuele patronen. De invloed van taakverzwaring is ook nagegaan in het onderzoek over het functioneel gezichtsveld, hoewel hier de limiet niet werd bereikt.

b. De introductie van een neventaak.

Hierbij wordt de actuele taak uitgevoerd in combinatie met een neventaak. Het idee is dat naarmate de hoofdtak meer perceptief belastend is, er minder 'ruimte' overblijft voor de neventaak. Dit is toegepast in project 2.

Uiteraard zijn er meer methodieken van onderzoek mogelijk, die echter buiten de gedragsanalyse in strikte zin liggen, zoals correlatie tussen de taken en fysiologische variabelen, gebruik van waarderingsschalen, e.d. In eerste instantie is hiervan geen gebruik gemaakt.

Over de resultaten van het onderzoek is in een eindverslag gerapporteerd; een meer gedetailleerde rapportage zal in afzonderlijke publikaties verschijnen.

Het onderzoek inzake perceptieve last en belastbaarheid, verricht in het Coronellaboratorium voor Arbeidshygiëne te Amsterdam door Drs. J. W. H. Kalsbeek wordt nog voortgezet.

### *Industriële stofproblemen*

De activiteiten van de Stuurgroep Industriële Stofproblemen hebben zich ook in het afgelopen jaar weer voornamelijk gericht op het onderzoek naar het voorkomen van longafwijkingen bij arbeiders in ijzer- en staalgieterijen. Het 'veldwerk' van dit onderzoek zal medio 1964 worden beëindigd.

De mogelijkheid wordt gezien een onderzoek te verrichten in andere bedrijven dan ijzer- en staalgieterijen waar onafhankelijk van silicose veel stof voorkomt. Nauw overleg met de Adviescommissie CARA van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. ligt in de bedoeling.

Tevens werd nagegaan of onderzoek naar de schadelijke gevolgen van lasrook door de stuurgroep moet worden geëntameerd. Hieromtrent is nog overleg gaande.

### *Lawaai-invloeden*

Van de brochure 'Aanbevelingen voor audiometrisch onderzoek in de industrie' (waarvan de totstandkoming in het vorige jaarverslag is vermeld) is een Engelse vertaling vrijwel gereed gekomen. De in deze brochure beschreven audiogramkaarten, die tegen kostprijs bij de Gezondheidsorganisatie T.N.O. verkrijgbaar zijn, worden thans bij een groot aantal bedrijven en instellingen gebruikt. De Werkgroep Relatie lawaai en lawaaidoofheid heeft in haar programma onder meer de voorbereiding van mechanische bewerking van beschikbare audiogramkaarten opgenomen.

Het rapport inzake een inventarisatie van geluidspectra en afdelingsaudiogrammen in de Nederlandse industrie is gereed gekomen en in druk verschenen. Ruim 350 exemplaren zijn aan daarvoor in aanmerking komende personen en instellingen en ook op aanvraag toegezonden. Een Engelse vertaling is in voorbereiding. Aan het voorwoord van het rapport wordt het volgende ontleend: 'Wanneer men zich afvraagt, wat nu de betekenis is van de bijeengebrachte

spectra en afdelingsaudiogrammen, dan geldt voor beide soorten gegevens dat zij door uniforme bewerking voor het eerst een vergelijking mogelijk maken van het lawaai in verschillende bedrijven en van de gehoorverliezen bij verschillende beroepen. Dit maakt het mogelijk direct antwoord te geven op althans een deel van de vragen uit het bedrijfsleven over eventuele gevaren voor beroepshardhorendheid in bepaalde afdelingen. Tevens wijst de hier aangeboden inventarisatie op lacunes in onze kennis, die slechts door nader onderzoek kunnen worden aangevuld. Het mag niet uit het oog worden verloren, dat het bijeengebrachte materiaal slechts een globaal inzicht toelaat in de relatie tussen lawaai en lawaaidoofheid. Er is immers weinig bekend over de duur van de expositie van lawaai, het aantal dienstjaren, en over de leeftijdsopbouw. Evenmin is voldoende bekend of de audiogrammen gemaakt zijn tijdens het werk of daarvóór. Voor een zuiver inzicht in deze betrekking kan men geen gebruik maken van reeds aanwezige waarnemingen en geeft alleen een weloverwogen en goed opgezet onderzoek kans op een werkelijke vermeerdering van onze kennis.'

De twee rapporten over een vergelijkend onderzoek naar de geluiddemping van tien verschillende gehoorbeschermingsmiddelen, respectievelijk opgesteld door het Instituut voor Zintuigfysiologie R.V.O.-T.N.O. en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde, zijn samengevat en geschikt gemaakt voor publikatie. De samenstellers van het rapport komen tot de volgende conclusie: 'Uit de uitkomsten van het onderzoek naar de geluiddemping van gehoorbeschermers zijn enkele voor de praktijk van belang zijnde aspecten naar voren gekomen.

In de literatuur wordt nergens expliciet vermeld dat bij de tot nu toe gebruikte meetmethoden niet mag worden gesproken van de 'dempingswaarde' van een gehoorbeschermer. Het ook door andere onderzoekers vastgestelde feit, dat er grote inter-individuele verschillen in demping per frequentie bestaan, wordt in de uiteindelijke conclusies meestal niet verdisconteerd. De verschillen in de gemiddelde demping per frequentie per gehoorbeschermer, zoals geregistreerd door de onderzoekers van het Instituut voor Zintuigfysiologie R.V.O.-T.N.O.(I.Z.F.) en het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (N.I.P.G.) zijn terug te voeren op de inter-individuele verschillen bij de onderscheiden proefpersonen. De verschillen tussen de proefpersonen zijn n.l. van die aard, dat bij een iets andere samenstelling van de onderzochte groep kan worden verwacht, dat dit tot uitdrukking komt in de gemiddelde dempingswaarden. Daar noch door de onderzoekers van het I.Z.F., noch door de onderzoekers van het N.I.P.G. als proefpersonen een a-selecte groep is gekozen uit de populatie en de beide groepen een betrekkelijk klein aantal (10) personen omvatten, zijn de geregistreerde gemiddelde dempingswaarden van de onderscheiden gehoorbeschermers een benadering van

'de dempingswaarde'. Dit betekent, dat bij de toepassing van gehoorbeschermers de gemiddelde demping wel als richtlijn kan worden gebruikt, maar dat geen absolute waarde aan het opgegeven getal mag worden gehecht.

Indien men uitgaande van het lawaaispectrum heeft nagegaan voor welke frequenties, frequentiebanden of frequentiegebieden het gehoor moet worden beschermd, kan men aan de hand van de in figuren en tabellen weergegeven uitkomsten de meest adequate gehoorbeschermer kiezen.

Bij de keuze is echter niet alleen de gemiddelde demping belangrijk, maar ook de standaarddeviatie. Het is namelijk niet ondenkbaar, dat verschillende gehoorbeschermers gemiddeld een zelfde demping geven, maar dat aan één de voorkeur moet worden gegeven, omdat daarvan de standaarddeviatie kleiner is.

Daar als gevolg van de niet in gemiddelde waarden of standaarddeviatie tot uitdrukking komende inter-individuele verschillen nooit geheel zekerheid is te verkrijgen, dat ieder voldoende beschermd wordt, blijft het noodzakelijk om in de beginperiode van een 'hearing conservation program' het gehoor te controleren. De noodzakelijkheid van de gehoorcontrole, ook bij het dragen van gehoorbeschermers, is zeer duidelijk naar voren gekomen door de ervaring met één gehoorbeschermer bij twee proefpersonen in het N.I.P.G.-materiaal.'

De Werkgroep Persoonlijke beschuttingsmiddelen tegen lawaai, onder wiens auspiciën het onderzoek plaatsvond, heeft onder meer ook een onderzoek naar de draagbaarheid in de praktijk van de al eerder geteste gehoorbeschermingsmiddelen in haar programma opgenomen.

Naar aanleiding van de vraag, die door de Werkgroep Andere lawaai-ïnvloeden dan gehoorbeschadiging in een samenvattend rapport van haar werkzaamheden werd gesteld, namelijk of het gewenst is in Nederland onderzoek te verrichten naar de invloed van lawaai op vegetatieve functies, is aan de CARGO een nota over dit onderwerp aangeboden. Een commissie ad hoc zal een pre-advies over dit vraagstuk uitbrengen.

### *Ongevallenpreventie*

Klinisch ongevallenonderzoek.

Het onderzoek vond plaats door middel van reconstructie en analyse van 100 ongevallen die in de onderzoeksperiode plaatsvonden bij een grote scheepswerf. Object van onderzoek was de wijze waarop de werksituatie aanleiding geeft tot onveilig gedrag. De persoonlijke determinatie, dat wil zeggen de invloed van lichamelijke en psychologische eigenschappen van meer stabiele aard, bleef bij dit onderzoek buiten beschouwing. Wel werd aandacht gegeven aan de werkervaring

van betrokkene, zijn perceptie van de risico's en zijn houding ten aanzien van veiligheidsvoorschriften en het gebruik van persoonlijke beschuttingsmiddelen.

Vooruitlopend op het rapport over dit onderzoek, dat op korte termijn gereed zal komen, kan ten aanzien van de resultaten onder meer het volgende worden medegedeeld.

Een vruchtbaar uitgangspunt voor de analyse bleek de vraag:

Heeft zich in het verloop van het arbeidsproces een storing voorgedaan en welke was de reactie van de werker? In dit verband werd onder storing verstaan: een gebeurtenis die een afwijking betekende in het te verwachten verloop van de interactie van werker, werktuig, materiaal en werkomgeving. Het optreden van dergelijke storingen ging in een belangrijk aantal gevallen gepaard met een onveilige reactie bij de werker.

Leverde het onderzoek naar de reacties op storingen reeds nuttige informatie op, voorts bleek bij verdere analyse, dat storing en onveilige reactie wederom door diverse factoren in de arbeidssituatie kunnen worden geconditioneerd, met name toestand en adekwaatheid voor taak van werktuig, gereedschap, materiaal; de topografie van de werksituatie; het fysisch milieu; de invloed van werkpressie; het statuskarakter van de verrichte taak.

Beziet men de resultaten van het onderzoek, dan kan worden gesteld, dat het aanknopingspunten verschaft voor maatregelen zowel in de technisch-organisatorische als in de sociaal-organisatorische en educatieve sfeer.

Onderzoek inzake de baas en de bedrijfsveiligheid.

Overwegingen omtrent de belangrijke rol, die de baas speelt bij de dagelijkse ongevalpreventie, hebben ertoe geleid 'de baas en de bedrijfsveiligheid' tot object van onderzoek te maken.

Uit het rapport over dit onderzoek kunnen de volgende conclusies worden getrokken.

De wijze waarop de baas de veiligheid behartigt hangt nauw samen met het bedrijfsbeleid en de bedrijfsuitvoering inzake veiligheid. Daarom zal een bazenveiligheidseducatie niet als op zichzelf staand kunnen worden beschouwd. Afhankelijk van de situatie in het bedrijf zullen een beïnvloeding van andere functionarissen en de verbetering van toestanden die voor de veiligheid ongunstig zijn mede aan de orde moeten worden gesteld.

Een bazenveiligheidseducatie zal op zakelijke en praktische wijze de veiligheidstaak naar voren moeten brengen als onderdeel van de bazenfunctie en als een taak die verband houdt met zijn andere taken.

Educatie via verandering van houding en via kennisoverdracht is op zichzelf niet voldoende. Een concrete, individueel aangepaste training in de eigen afdeling, bijvoorbeeld via periodieke veiligheidsinspecties, is wenselijk.

Onder de bazen is een zekere vorm van groepsgedrag bij het beoordelen van risico's en bij het treffen van veiligheidsmaatregelen merkbaar. Daarom kan een groepsgewijze benadering, waarbij wordt getracht de bazen als groep een aantal verantwoorde gedragsregels te doen aannemen, een geschikt hulpmiddel zijn.

Het onderzoekmateriaal biedt voldoende gegevens om een mondelinge groepstraining een relevante inhoud te geven.

De stuurgroep is voornemens bovengenoemd rapport te zijner tijd tegelijk met het binnenkort gereed komende rapport over het klinisch ongevalsonderzoek aan de Directeur-Generaal van de Arbeid aan te bieden.

Over het gereed gekomen onderzoek naar oogongevallen in een aantal industriële bedrijven en over het onderzoek naar het effect van bedrijfsveiligheidsplaten (affiches) zal in 1964 worden gerapporteerd.

### *Toxicologie*

De werkgroep inzake co-vergiftigingen is nagenoeg gereed gekomen met de verwerking van het materiaal, dat werd verkregen bij een enquête ingesteld bij de industrie en bij ziekenhuizen met het doel te komen tot het opstellen van diagnose en therapie bij co-intoxicaties. Het rapport zal begin 1964 ter beschikking komen.

De werkgroep inzake het voorkomen van vergiftigingen bij de bereiding en verwerking van kunststoffen heeft een onderzoek naar het vóórkomen van vergiftigingen in een bedrijf, waar fenolhoudende kunststoffen worden bereid, afgesloten. De resultaten van dit onderzoek zijn in bewerking.

### *Ziekteverzuim*

De werkzaamheden hebben zich ook in het afgelopen jaar bepaald tot het onderzoek inzake arbeidsgroep en ziekteverzuim.

Wel werden enkele nieuwe punten van onderzoek genoemd, waaromtrent echter pas na het verschijnen van het eindrapport (vermoedelijk in 1964) een beslissing kan worden genomen. Deze punten omvatten:

1. Vervolgonderzoek gericht op de beïnvloedbaarheid van factoren in het ziekteverzuimgedrag.
2. Onderzoek naar de medische en economische aspecten van het verzuim door mond- en tandziekten.
3. Onderzoek naar de medische en economische aspecten van het verzuim door gewone infecties.
4. Onderzoek inzake de medische en economische aspecten van het huidige controlesysteem inzake ziekteverzuim.



In het kader van de werkzaamheden van de Adviescommissie T.N.O. inzake gerontologische vraagstukken werd door Drs. F. Verhage onder leiding van Prof. Dr. J. Th. Snijders een onderzoek verricht ten behoeve van de opstelling en ijking van een intelligentietest voor volwassenen en bejaarden. In de loop van 1964 hoopt de heer Verhage op dit onderwerp te promoveren. Een korte samenvatting van het onderzoek wordt gegeven op pag. 52.

In het verslagjaar werden de onderzoeken in het kader van het experimenteel gerontologisch project onder leiding van Prof. Dr. O. Mühlbock en Dr. P. J. Thung voortgezet. Eén der onderzoeken betreft de groeiregulerende factoren die in verschillende weefsels zijn aan te treffen en hun betekenis voor de opbouw en instandhouding der organen in verschillende leeftijdsfasen. Bij dit onderzoek wordt momenteel het systeem van de regenererende lever na partiële hepatectomie als proefobject gebruikt en het is gelukt om uit homogenaten van normale volwassen rattelever, door centrifugeren met 105.000 g, een fractie af te scheiden welke sterk remmend werkt op de kerndeling, gemeten als DNZ-synthese (desoxyribonucleïnezuur-synthese), van de regenererende rattelever.

Inspuitingen van deze fractie bij ratten na partiële hepatectomie geven een 5- tot 15-voudige vermindering van de incorporatie van getritieerd thymidine in het DNZ van de resterende lever bij incubatie 24 uur na de operatie. De voor dit effect aansprakelijke stof wordt thans nader geïsoleerd, terwijl het onderzoek zich verder richt op het werkingsmechanisme van deze remming en op het verband tussen dit verschijnsel en de normale deling en differentiatie van cellen in de lever van ratten op verschillende leeftijden.

Ten aanzien van het onderzoek over osteoporosis senilis, dat onder leiding van Dr. M. Frenkel door mevrouw D. H. Birkenhäger-Frenkel wordt verricht, kan worden vermeld dat een techniek is ontwikkeld die het mogelijk maakt uit een zelfde botbiopsie het hydroxyprolinegehalte te bepalen per gewicht en per volume zuiver bot, naast het calcium-, fosfor- en citroenzuurgehalte per gewicht en volume. De moeilijkheid was namelijk dat de botmonsters niet verpulverd konden worden omdat dan de gehalten – ten gevolge van materiaalverlies – niet meer op het tevoren bepaalde 'pure bone'-volume konden worden betrokken.

Het onderzoek is thans zover gevorderd dat in de calcium/hydroxyproline-verhouding een maat is gevonden voor de verhouding hydroxyapatiet/collageen, dat wil zeggen voor de mineralisatiegraad van het bot, terwijl tevens een indruk wordt verkregen over de hoeveelheid collageen per botvolume. Het gaat hierbij om de vraag of osteoporose een gevolg is van een gebrekkige vorming van bot-

matrix dan wel van een chronisch calciumtekort. In het eerste geval zou men een laag collageengehalte per volume kunnen verwachten of anders mogelijk een verhoogde calcium/collageen-verhouding. Als de osteoporose daarentegen wordt veroorzaakt door een calciumtekort, is zeker een normaal collageengehalte per volume zuiver bot te verwachten en mogelijk een lage calcium/collageen-verhouding.

In het oog dient echter te worden gehouden dat mogelijk juist bij de osteoporosis senilis de calcium/collageen-verhouding niet duidelijk afwijkend blijkt te zijn.

Verder werd in 1963 gewerkt aan de volgende onderwerpen:  
gerontologisch onderzoek in het Gemeentelijk Verzorgingshuis voor Ouden van Dagen te Amsterdam (Dr. M. Frenkel) – dit onderzoek werd afgesloten;  
vervolg-onderzoek naar de lichamelijke en geestelijke toestand van bejaarden in Nederland met inschakeling van huisartsen (Dr. R. J. van Zonneveld);  
onderzoek inzake de revalidatie van expressiemogelijkheden bij afasiepatiënten (Dr. J. Th. R. Schreuder);  
onderzoek inzake de calciumstofwisseling bij gezonde bejaarden (Dr. J. Th. R. Schreuder);  
bewerking van gegevens van een gerontologisch onderzoek in het Gemeentelijk Tehuis voor Ouden van Dagen (S. Braadbaart, arts).

Een onderzoek naar de frequentie van het voorkomen van prostaat-carcinoom bij oude mannen en het voorkomen van amyloid in de hartspier bij oude mensen, waarmede onder leiding van Dr. H. E. Schornagel een aanvang werd gemaakt, moest wegens gebrek aan personeel worden stopgezet.

In het werkplan 1964 van de Adviescommissie is opgenomen een onderzoek naar de geestelijke en lichamelijke gezondheidstoestand van alle personen van 65 jaar en ouder in één praktijk, ten einde de heer A. Fuldauer, huisarts, in staat te stellen dit onderzoek, waarmede hij in 1963 is begonnen, af te ronden en de hieruit verkregen gegevens statistisch te laten bewerken.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN DIABETES MELLITUS

Het longitudinale onderzoek naar de plaats van diabetici in het arbeidsproces, dat wordt verricht onder leiding van mejuffrouw Dr. E. H. W. Wijnmalen, werd voortgezet. Na een grondige voorbereiding van de werkwijzen, die op hun praktische uitvoerbaarheid zijn getest, is nu binnen de mogelijkheden van dit dossieronderzoek een oplossing gevonden de arbeidsvaliditeit en het risico op vermindering hiervan in meetbare criteria uit te drukken. Met de assistentie van deskundigen van de drie bestudeerde bedrijven wordt de relatie tussen de gezondheidstoestand en de arbeid van de onderzochte werknemers vastgesteld. De

medische gegevens worden verzameld door stafleden van het Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Leidse Universiteit, de arbeidsgegevens worden door de bedrijven verstrekt. Regelmatig contact betreffende het vaststellen van de methodiek en de bewerking van de gegevens wordt met de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. (Dr. E. F. Drion) onderhouden, waarbij speciale aandacht wordt gegeven aan het longitudinale karakter van dit onderzoek.

Dr. F. Gerritzen zette het onderzoek naar de frequentie van retinopathie bij diabetici met volledig en onvolledig gecorrigeerde insulinedeficiëntie voort.

Het onderzoek van de arts E. van de Weg inzake 'pre-diabetes' werd afgesloten. Een eindrapport is in bewerking.

In 1964 zal onder leiding van mejuffrouw Dr. J. Terpstra worden begonnen met een onderzoek dat beoogt bij diabetespatiënten een nader inzicht te verkrijgen in de metabole afwijkingen, met name wat betreft de gestoorde glucose-tolerantie, om zodoende te komen tot een betere behandeling van deze ziekte.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED DER ENDOCRINOLOGIE

In het verslagjaar werden de volgende onderzoeken voortgezet:

Onderzoek inzake de bepaling van het  $\alpha$ -ketol-steroïdenspectrum in de urine van normalen en patiënten (Dr. W. S. Cost).

Door de werkzaamheden in dit project werd een nieuw congenitaal enzymdefect in de bijnierschors ontdekt, namelijk het 18-oxydasedefect. Door het onderzoek van een aantal spectra bij zuigelingen werd het vermoeden bevestigd, dat de bijnieractiviteit niet alleen kwantitatief maar ook kwalitatief verschilt van de activiteit op latere leeftijd.

Onderzoek inzake vetmobilisatie en oxydatie bij patiënten met exogene vetzucht onder invloed van exogeen soortspecifiek groeihormoon (Dr. H. Doorenbos).

Onderzoek naar de isolatie en structuur-analyse van Exophthalmos Producing Substance (Prof. Dr. V. V. Koningsberger). Dit onderzoek zal in 1964 met subsidie van de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (SON) worden voortgezet.

Onderzoek betreffende vergelijking van de ACTH-activiteit van hypofyse-extracten gemeten volgens verschillende ijkmethoden (Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom). Dit onderzoek is thans afgesloten.

Onderzoek inzake de relaties tussen het centrale zenuwstelsel en de schildklier (Dr. J. J. van der Werff ten Bosch).

Begonnen werd met een onderzoek inzake de kwantitatieve bepaling van de schildklierhormonen in het bloed (Drs. Th. J. L. J. Postmes).

Onder leiding van Dr. R. G. A. van Wayjen zal in 1964 een onderzoek worden verricht betreffende de etiologie, de pathogenese en de therapie van bepaalde metabole osteopathieën, voornamelijk met behulp van langdurige balansstudies.

In het verslagjaar kwamen de eindverslagen van een tweetal onderzoekingen gereed, t.w. het onderzoek naar de etiologie en pathogenese van encephalitis postvaccinalis onder leiding van Prof. Dr. J. D. Verlinde en het onderzoek inzake virushepatitis in samenhang met bloedtransfusie, dat door Dr. L. Schalm, Dr. H. K. Brandt en Dr. H. C. Zanen werd verricht. Een korte samenvatting wordt gegeven op resp. blz. 53/59 en blz. 59/61 van dit verslag.

Het onderzoek naar de epidemiologie van poliomyelitis onder leiding van Prof. Dr. A. Ch. Ruys werd in de verslagperiode, nu de frequentie van deze ziekte blijft teruglopen, voortgezet met behulp van de outillage welke Prof. Ruys in het Laboratorium voor de Gezondheidsleer ten dienste staat.

Het onderzoek naar de oorzaken van encephalitis postvaccinalis (Prof. Dr. E. de Vries) en het onderzoek naar het voorkomen van serumhepatitis na bloedtransfusie en toediening van bestraald plasma (Prof. Dr. A. Ch. Ruys) vonden voortgang.

Ten aanzien van het onderzoek met betrekking tot vraagstukken in verband met vaccinatie tegen poliomyelitis (Prof. Dr. J. D. Verlinde) kan met voldoening worden vermeld dat het Prinses Beatrix Fonds bereid is gevonden voor 90% in de kosten hiervan bij te dragen. Omtrent de voortgang van het onderzoek wordt het volgende medegedeeld:

Nadat gedurende enige jaren een onderzoek was verricht naar de circulatie van poliovirussen en andere enterovirussen in kleuterscholen en kleuterdagverblijven en de invloed van vaccinatie met Salk-vaccin, resp. Sabin-vaccin daarop, werd in het afgelopen jaar de epidemiologie van poliomyelitis, in het bijzonder de viruscirculatie, bestudeerd in een niet-gevaccineerd tropisch land, n.l. Suriname. Bij een aldaar aan het eind van 1962 ingesteld onderzoek naar de immuniteitstoestand van de kinderen in de leeftijdsklasse van 0-5 jaar bleek de leeftijdsverdeling van de type 2 en type 3 antistoffen het voor een tropisch land gebruikelijke patroon te tonen, dat wil zeggen een reeds in de vroege jeugd door natuurlijke besmetting verworven immuniteit. De leeftijdsverdeling van de type 1 antistof was in zoverre afwijkend, dat slechts  $\pm 50\%$  van de kinderen tot de leeftijd van 6 jaar, althans in Paramaribo, immuun was.

Alleen reeds op grond daarvan kon met een zekere mate van waarschijnlijkheid worden aangenomen, dat een toeneming van de circulatie van type 1 poliovirus onder deze leeftijdsgroep slachtoffers zou eisen. De resultaten van een in september 1962 aangevangen onderzoek over de polioviruscirculatie bij gezonde kinderen wezen op een sterk toenemende verspreiding van type 1 in de maanden november en december 1962, onmiddellijk volgende op een epidemie in het aangrenzende Brits-Guyana. Plannen om de kinderen te vaccineren met trivalent

Sabin-vaccin konden eerst vanaf februari 1963 worden gerealiseerd, toen zich reeds verschillende gevallen van virologisch bevestigde poliomyelitis (type 1) hadden voorgedaan. Het aantal gevallen nam snel af en binnen weinige weken na het begin van de vaccinatiecampagne werd geen enkel geval meer waargenomen. Twee maanden na het einde van de vaccinatiecampagne kon bij een virologisch faecesonderzoek van 125 willekeurige kinderen geen poliovirus meer worden aangetoond.

Van een 50-tal gevaccineerde kinderen werden pre- en postvaccinatiesera onderzocht. De conversiepercentages waren 85% voor type 1, 90% voor type 2 en 66% voor type 3. Deze percentages mogen niet onbevredigend worden genoemd wanneer in aanmerking wordt genomen, dat de circulatie van andere enterovirussen, die met het Sabin-vaccin kunnen interfereren, intensief was (gedurende de opeenvolgende maanden van de observatieperiode waren 18-51% van de faecesmonsters positief).

Gedurende de cursus 1962/1963 werd in Nederland de serologische immuniteit bepaald bij 446 eerstejaars-studenten en 318 verpleegsters en ander ziekenhuispersoneel. De resultaten waren als volgt:

| Antistof | <i>Studenten</i>              |                      | <i>Verpleegsters</i>          |                      |
|----------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
|          | gevaccineerd<br>(Salk-vaccin) | niet<br>gevaccineerd | gevaccineerd<br>(Salk-vaccin) | niet<br>gevaccineerd |
| type 1   | 89%                           | 72%                  | 90%                           | 68%                  |
| type 2   | 96%                           | 66%                  | 95%                           | 76%                  |
| type 3   | 84%                           | 63%                  | 81%                           | 75%                  |
| 3 typen  | 78%                           | 33%                  | 71%                           | 41%                  |

#### ONDERZOEK NAAR DE STRUCTUUR EN FUNCTIE VAN DE KINDERVOET

Het in 1957 aangevangen onderzoek – dat door Dr. A. L. de Vetten c.s. in samenwerking met het Lederinstituut T.N.O. wordt verricht – heeft ten doel het registreren naar vorm en functie van een voldoende aantal kindervoeten en het zoeken naar wegen die deformiteiten kunnen voorkomen. Hiervoor worden naast metingen aan de voet in statische toestand, metingen in dynamische toestand verricht, waarbij voorop moet worden gesteld, dat de waarnemingen in de dynamische sector parallel moeten lopen met die in de statische sector. In de loop der jaren is een apparatuur ontwikkeld ten behoeve van de metingen aan de voet in statische toestand.

In het verslagjaar zijn de statische metingen aan de voeten van meisjes voltooid, terwijl een begin is gemaakt met het meten van jongensvoeten, waarvan in 1964 het gewenste aantal zal worden bereikt.

Om de groei van de voet te kunnen volgen is het nodig bij een aantal kinderen herhalingsmetingen te verrichten. Deze herhalingsmetingen, die in 1963 reeds bij enige meisjes hebben plaatsgehad, zullen tot eind 1965 worden voortgezet.

De tot dusverre verkregen gegevens betreffende de statische metingen worden door de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. bewerkt.

Voor de benadering en verkenning van de voet in zijn beweging zijn experimenten genomen met zg. 'loopzolen'. Thans is een loopzool ontwikkeld, die mogelijkheid biedt tot

1. vergelijking tussen enige individuen, die worden geselecteerd op grond van de statische meetresultaten;
2. een vergelijking van de loopwijzen van één individu in verschillende omstandigheden, bijvoorbeeld het lopen met en zonder schoeisel.

Het cijfermateriaal betreffende de waarnemingen in de dynamische sector blijkt statistisch moeilijk te interpreteren. De Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. is bezig hiervoor een methode te ontwikkelen.

Aan de hand van de conclusies van het onderzoek hoopt men richtlijnen op te stellen voor het vervaardigen van schoenen met het oogmerk: het instandhouden van een gezonde voet en het voorkomen van deformiteiten.

#### TONSILLITIS-ONDERZOEK

In het verslagjaar werd begonnen met het pathogenetische deel van het onderzoek inzake het voorkomen van streptococcon als oorzaak van tonsillitis in de huisartsenpraktijk, de frequentie van acuut reuma en acute nefritis als complicerende ziekten hiervan en enige pathogenetische factoren van belang voor deze aandoeningen, dat onder leiding van Prof. Dr. W. R. O. Goslings en Dr. H. A. Valkenburg wordt verricht. De gegevens van het epidemiologische gedeelte worden statistisch bewerkt.

Hoewel niet meer tot de verslagperiode behorend, kan worden vermeld dat de heer M. J. Haverkorn van Rijsewijk in januari 1964 aan de Rijksuniversiteit te Leiden promoveerde op het onderwerp 'De relatie van secretorstatus en bloedgroep tot infecties met streptococci groep A en hun niet-purulente complicaties', dat een onderdeel vormt van het onderhavige onderzoek.

De bewerking van de gegevens, verkregen uit het onderzoek inzake tonsillitis in de algemene praktijk, dat is uitgevoerd door een werkgroep van het Nederlands Huisartsen Genootschap, is in 1963 voortgezet.

OVERZICHT VAN DE ONDERZOEKINGEN, DIE DOOR DERDEN WORDEN  
VERRICHT EN WAARVOOR SUBSIDIE IS VERLEEND

ONDERZOEKINGEN WAARVAN DE SUBSIDIËRING IN 1963 IS BEËINDIGD

I. *Onderzoek naar de registratie van medische ziekenhuisgegevens (Geneeskundige Vereniging tot Bevordering van het Ziekenhuiswezen)*

De Gezondheidsorganisatie T.N.O. heeft sedert begin 1961 een subsidie verleend aan de Geneeskundige Vereniging tot Bevordering van het Ziekenhuiswezen ten einde een proefonderzoek te verrichten om te komen tot een betere registratie van medische gegevens in ziekenhuizen.

Doel van deze registratie is het statusmateriaal toegankelijk te maken voor bewerking en analyse:

- a. ten behoeve van de ziekenhuisbesturen en directies ten einde deze een inzicht te geven in hetgeen zich in het ziekenhuis afspeelt en hen in de gelegenheid te stellen het eigen patiëntenmateriaal te vergelijken met dat van een (steeds groter wordende) groep ziekenhuizen;
- b. ten behoeve van de specialisten, om hun de mogelijkheid te verschaffen snel te beschikken over de ziektegeschiedenissen van door hen behandelde patiënten met een bepaalde diagnose, resp. van patiënten behandeld volgens een bepaalde operatiemethode;
- c. voor sociaal-geneeskundig en ander wetenschappelijk onderzoek, waaronder opstelling van een eerste Nederlandse ziekenhuismorbiditeitsstatistiek, het zoeken van verbanden tussen diagnose enerzijds, leeftijd, geslacht, sociale status, jaargetijde, woonplaats (stad of platteland) anderzijds, berekening van letaliteitscijfers van bepaalde operaties, enz.

Op uniforme wijze werd in de aan het proefonderzoek deelnemende ziekenhuizen per patiënt een groot aantal gegevens verzameld.

Tot 31 december 1961 werden deze gegevens door de individuele ziekenhuizen op randponskaarten overgebracht en na afloop van elk der jaren 1960 en 1961 tot een vrij groot aantal tabellen verwerkt. Door het Centraal Bureau voor de Statistiek (C.B.S.) zijn deze uit de verschillende ziekenhuizen ingezonden tabellen getotaliseerd. Als resultaat verscheen in april 1963 het interimrapport 'Enige resultaten van de registratie van medische gegevens uit een dertiental ziekenhuizen, 1960. 1961', uitgegeven door de Geneeskundige Vereniging tot Bevordering van het Ziekenhuiswezen en verzorgd door Dr. D. Hoogendoorn.

Het voordeel van de randponskaarten was gelegen in de mogelijkheid tot onmiddellijke bewerking ter plaatse. De tijdrovendheid van dit systeem was echter een niet te onderschatten nadeel. Per 1 januari 1962 werd daarom overgeschakeld op machinaal (elektronisch) te bewerken ponskaarten (C.B.S.). De

mogelijkheid om het registratieve materiaal onmiddellijk en ter plaatse te raadplegen verviel daarbij. Ten einde dit bezwaar grotendeels te ondervangen, zijn in de ziekenhuizen indexsystemen in gebruik genomen, waarmee het lokale statusmateriaal toegankelijk wordt gemaakt naar diagnose, operatie en behandelende specialist. Een publikatie betreffende het jaar 1962 kan binnen afzienbare tijd tegemoet worden gezien.

De huidige stand van zaken kan als volgt worden gekenschetst.

- a. De bij het proefonderzoek toegepaste registratie van medische gegevens uit ziekenhuizen lijkt levensvatbaarheid te bezitten. De totstandkoming eind 1963 van de Stichting Medische Registratie, waarin behalve voormelde Geneeskundige Vereniging participeren de Stichting 'Het Nederlands Ziekenhuiswezen', de Vereniging van Katholieke Ziekenhuizen en de Landelijke Specialistenvereniging, heeft de kans voor een verdere uitbreiding en ontwikkeling in belangrijke mate doen toenemen.
- b. De opleiding van de registratoren, welke opleiding tot dusverre in hoofdzaak individueel en onvolledig moest plaatsvinden, zal vanaf januari 1964 in cursusverband ter hand worden genomen.
- c. Het laat zich aanzien, dat de met het c.b.s. verkregen samenwerking althans voorlopig zal worden gecontinueerd. Deze centrale verwerking van de geregistreerde gegevens attendeert op het algemene belang van de registratie. Anderzijds lijkt het wenselijk de registratie in de toekomst nog meer dan voorheen dienstbaar te maken aan de belangen van de individuele ziekenhuizen.
- d. Ook is de indruk verkregen, dat bij de ziekenhuizen de belangstelling voor dienstverlening in de administratieve sector groeiende is.
- e. Kennismaking met de situatie in Groot-Brittannië en Amerika leerde, dat in deze en vele andere landen de registratie een deeltaak vormt van een aldaar in de ziekenhuizen bestaande uitgebreidere dienst: de 'Afdeling Ziektegeschiedenissen', welke dienst vele taken verricht ten behoeve van staf en directie. In verschillende Nederlandse ziekenhuizen werd belangstelling voor deze diensten gewekt, hetgeen tot gevolg had, dat een achttal aanstaande 'medical records officers' naar Engeland kon worden uitgezonden om daar te worden opgeleid. Op 20 juni 1963 hebben deze zich tot de 'Nederlandse Vereniging van Medische Administrateurs' verenigd.

## 2. *Onderzoek inzake Toxocara canis (G. Brunt en Dr. A. D. Voûte)*

Aan de arts G. Brunt is gedurende de jaren 1961/1963 een subsidie verleend ten einde in samenwerking met het Instituut voor Toegepast Biologisch Onderzoek in de Natuur (ITBON) een onderzoek te verrichten, hetwelk beoogt na te gaan op welke wijze en onder welke omstandigheden in Nederland de mens door *Toxocara*



canis wordt geïnfecteerd, wat de gevolgen zijn van deze infectie en op welke wijze bestrijding kan plaatsvinden.

Als voorlopig resultaat van het onderzoek kan worden gesteld:

- a. de woningen komen als infectiebron niet in aanmerking;
- b. wel dienen als zodanig de terreinen waarop de honden defaecerden, in de eerste plaats met gras begroeide gedeelten, te worden beschouwd;
- c. waarschijnlijk zijn de lichte verschijnselen van een Toxocara-infectie niet ernstig genoeg om de lijder de hulp van de arts te doen inroepen;
- d. ernstige gevallen van Toxocara-infecties zijn maar sporadisch bekend.

Het onderzoek wordt in 1964 door de heer Brunt voortgezet, waarbij zal worden getracht:

- a. alsnog een specifieke reactie te vinden;
- b. na te gaan of ooginfectie wellicht niet via de bloedbaan, maar rechtstreeks tot stand komt;
- c. na te gaan of wellicht bij kinderen met eosinofilie, bij wie de tonsillen of het adenoïd verwijderd worden, larven zijn aan te tonen;
- d. een dergelijk onderzoek te verrichten op verwijderde mesenteriale klieren.

3. *Onderzoek naar de beschadigende werking van wasmiddelen op de huid (Prof. Dr. J. R. Prakken)*

Een samenvatting van dit onderzoek wordt gegeven op blz. 63/65 van dit verslag.

4. *Onderzoek inzake chromosomale aberraties, voorkomend bij mongoloïde idiotie (Prof. Dr. S. J. Geerts)*

Het eindverslag over dit onderzoek zal verschijnen in de vorm van een proefschrift van de heer Th. W. J. Hustinx en enige tijdschriftartikelen. Een samenvatting van het onderzoek wordt gegeven op blz. 67/69 van dit verslag.

5. *Onderzoek naar de samenhang tussen het ziek zijn en het genezingsproces enerzijds en de sociale omstandigheden anderzijds en de mogelijkheden in de samenwerking tussen huisarts en maatschappelijk werkster (Dr. J. C. van Es en de Sociale Raad van Apeldoorn)*

6. *Onderzoek naar het voorkomen van phenylketonurie bij pasgeborenen in de provincie Overijssel en in de Noordoostpolder (Dr. P. Fleury)*

7. *Onderzoek inzake ziekenhuisinfecties (Dr. J. Bijlmer)*

8. *Kroponderzoek in Nieuw-Guinea (Prof. Dr. A. Querido)*

Eindrapporten over voormelde vier onderzoeken zijn in bewerking.

I. *Statistisch-klinisch researchwerk op het terrein van voorkoming van slechtziendheid en blindheid*

Sedert 1954 verleent de Gezondheidsorganisatie T.N.O. aan de Algemene Nederlandse Vereniging ter Voorkoming van Blindheid jaarlijks een subsidie ten behoeve van onderzoek op bovenvermeld terrein. In de jaren 1954 t/m 1958 werd door de Vereniging een onderzoek verricht naar de blindheidsoorzaken in Nederland. De resultaten van dit onderzoek werden in 1959 gepubliceerd<sup>1</sup>. Zij gaven duidelijke aanwijzingen in welke richtingen door de Vereniging verder moest worden gewerkt ter verwezenlijking van haar doelstelling: de voorkoming van blindheid.

Er werden vier werkgroepen in het leven geroepen:

1. Werkgroep glaucoom
2. Werkgroep antropogenetica
3. Werkgroep slechtziende en blinde kinderen
4. Werkgroep retinoblastoombestrijding.

Voor de oprichting van deze werkgroepen gold, naast het feit dat zij de belangrijkste blindheidsoorzaken in Nederland omvatten, als één der voornaamste motieven de mogelijkheid van het, in samenwerking met oogheelkundige klinieken en oogartsen, centraal verzamelen en bewerken van gegevens over een groot materiaal, waardoor in niet onbelangrijke mate zal kunnen worden bijgedragen tot de oplossing van bepaalde problemen.

Reeds is in de afgelopen jaren de juistheid van deze veronderstelling gebleken. In dit verband mogen hier enkele publikaties worden genoemd, die hetzij door de Vereniging werden uitgegeven, hetzij met haar hulp tot stand kwamen: Glaucoma committee: Frequency distribution of the intraocular pressure in the Netherlands.

A. H. C. van Senus: Leber's disease in the Netherlands.

F. G. M. v. d. Helm: Hydrophthalmia and its treatment.

H. E. Henkes and J. Schappert-Kimmijser: Prognostics in connatal cataract.

J. Schappert-Kimmijser, H. E. Henkes and J. v. d. Bosch: Amaurosis congenita Leber.

P. J. Waardenburg and J. Schappert-Kimmijser: On various recessive biotypes of Leber's congenital amaurosis.

J. Schappert-Kimmijser: Value of electroretinography in cases of doubtful diagnosis in the blind and partially sighted child.

Binnenkort kan de verschijning worden verwacht van:

<sup>1</sup> J. Schappert-Kimmijser: Blindheidsoorzaken in Nederland. Publikatie Serie A, nr. 5 van de Gezondheidsorganisatie T.N.O., uitg. Van Gorcum & Comp., Assen.

J. Schappert-Kimmijser: Les dégénérescences tapétorétiniennes du type x-chromosomal aux Pays-Bas.

A. W. C. van Veelen, M. Cozijnsen, H. E. Henkes, F. van 't Hooft, A. H. Hijmans van den Bergh, J. A. van Loon, A. J. R. Simons, P. C. Verduin and A. G. M. van Vliet: General examination of forty partially sighted children from an institution, for the purposes of orientation.

Onder meer is nog in bewerking een onderzoek naar de in Nederland voorkomende gevallen van chorioideremie en atrophia gyrata chorioideae door de heer Kurstjens.

Ten behoeve van de werkzaamheden der werkgroepen ontving de Vereniging naast het reeds vermelde subsidie van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. ook financiële steun van het Praeventiefonds en het Koningin Wilhelmina Fonds.

De in het afgelopen tijdvak verrichte arbeid heeft het volgende geleerd:

1. Hoewel aan sommige onderzoeken een sociale kant niet te ontkennen valt, neemt de wetenschappelijke research steeds de eerste plaats in.
2. De werkzaamheden der Vereniging zullen zich in de toekomst met name op het gebied der antropogenetica moeten bewegen. Antropogenetische research eist het onderzoek en eventueel de statistische bewerking van een groot materiaal. – Door het opbouwen en voortdurend aanvullen van een documentatie der in Nederland voorkomende erfelijke oogaandoeningen neemt de Vereniging een uitzonderlijke plaats in en is zij bij uitstek in staat over een omvangrijk materiaal te beschikken. Bovendien heeft zij 'fieldworkers' in dienst, die bij het onderzoek belangrijke steun kunnen verlenen.
3. Voor het slagen van bovengenoemde onderzoeken is continuïteit der werkzaamheden dringend noodzakelijk. In verband hiermede heeft het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O., de noodzaak hiervan mede inziende, besloten de Vereniging ter Voorkoming van Blindheid gedurende 5 jaar een jaarlijks nader vast te stellen subsidie te verlenen ten einde haar in staat te stellen haar arbeid op efficiënte wijze voort te zetten.

Het 'vijfjarenplan', dat door de Vereniging voor de jaren 1964 tot en met 1968 is ontworpen en door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. is aanvaard, omvat de volgende projecten:

1. Onderzoek naar het bestaan van verschillende biotypen van recessieve en dominante tapetoretinale degeneraties.
2. Nadere bestudering van het syndroom van Usher.
3. Nadere bestudering van andere correlaties tussen oogziekten en doofstomheid.
4. Irisstructuur en erfelijkheid in verband met connatale misvormingen van het voorste oogsegment.
5. Onderzoek naar de functie bij congenitale lenstroebelingen, nadat de behandeling van de cataract heeft plaatsgevonden. Onderzoek naar het samentreffen

met andere oogafwijkingen, die de prognose van de operatie eventueel kunnen beïnvloeden.

2. *Onderzoek inzake perinataal gestorven kinderen in de provincie Zeeland (Dr. H. T. Planteydt en F. P. Flu)*

De daling van de perinatale sterfte, dat is de som van doodgeboorte en sterfte in de eerste levensweek, is belangrijk achtergebleven bij de zuigelingensterfte, dat is de totale sterfte in het eerste levensjaar. In het tijdperk van 1930 tot 1960 is de zuigelingensterfte met bijna tweederden gedaald, de daling van de perinatale sterfte bedroeg echter niet meer dan ruim één derde deel.

Uit een rapport naar aanleiding van een landelijk onderzoek van mevrouw Dr. J. H. de Haas-Posthuma 'Perinatale sterfte in Nederland'<sup>1</sup> is de wenselijkheid naar voren gekomen een onderzoek naar alle gevallen van deze sterfte in een bepaald gebied in te stellen. Daartoe heeft de Gezondheidsorganisatie T.N.O. subsidie verleend aan een groep wetenschappelijke werkers, die in Zeeland een veelzijdig onderzoek omtrent alle gevallen van intra-uteriene sterfte in de laatste drie zwangerschapsmaanden en van neonatale sterfte in de eerste levensweek zal instellen, waarbij alle ter zake doende omstandigheden (pathologisch-anatomische, microbiologische, sociale en met betrekking tot de voorzorg) in beschouwing zullen worden genomen. Wanneer een volledig beeld omtrent de oorzakelijke factoren is verkregen, kunnen maatregelen worden aanbevolen om, in nauwe samenwerking van huisartsen, vroedvrouwen, specialisten en kraamverzorgsters, dit verlies van kinderlevens te doen verminderen.

Met dit onderzoek, dat reeds op kleine schaal is begonnen, zal een periode van vier jaren zijn gemoeid.

*Van de overige in 1963 lopende onderzoeken wordt hieronder een opsomming gegeven:*

3. Onderzoek inzake de re-utilisatie van ijzer bij mens en proefdier onder normale en pathologische omstandigheden (Dr. W. C. J. B. Hulscher en Dr. C. H. W. Leeksmā).
4. Onderzoek inzake de invloed van bepaalde kernen van de hersenstam op de vegetatieve en motorische functies (Dr. A. van der Zwan).
5. Onderzoek naar het patroon van de cerebrale elektrische activiteit van de prematuur en à terme geborenē (Prof. Dr. G. P. M. Horsten).
6. Onderzoek naar de registratie en epidemiologie van ziekenhuisinfecties (Dr. H. C. Zanen).

<sup>1</sup> Dr. J. H. de Haas-Posthuma: Perinatale sterfte in Nederland. Publikatie van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. Serie A no. 11. Uig. Van Gorcum & Comp. Assen 1962.

7. Onderzoek inzake luchtinfectie in operatiekamers (Dr. J. C. M. Hattinga Verschure).
8. Onderzoek inzake abortus in de huisartsenpraktijk (Nederlands Huisartsen Genootschap).
9. Onderzoek inzake verloskunde van de huisarts (Nederlands Huisartsen Genootschap).
10. Onderzoek naar de mogelijke endogene mechanismen, die de ontwikkeling van vetzucht bevorderen (Dr. P. S. Blom).
11. Onderzoek inzake de pathogenese van vetembolie (Prof. Dr. J. Th. Boeles).
12. Onderzoek inzake de bepaling van de bloedspiegel van anti-epileptische geneesmiddelen in het bloed van patiënten, die deze medicamenten vanwege hun epilepsie regelmatig dienen te gebruiken (Dr. A. M. Lorentz de Haas).
13. Onderzoek inzake de immunisatie tegen mastitis puerperalis (Prof. Dr. K. C. Winkler).

#### ONDERZOEKINGEN, WELKE IN 1964 BEGINNEN

1. Onderzoek inzake het werkingsmechanisme van kwikdiuretica (Dr. G. Blomhert).
2. Het construeren en in de kliniek integreren van een kleine eenvoudige kunstmatige nier, die met minimale controle een veilige hemodialyse waarborgt (Dr. C. L. J. Vink).
3. Onderzoek inzake het voorkomen van toxoplasmose bij zwangeren en pasgeborenen (Prof. Dr. G. J. Kloosterman).
4. Proefonderzoek in verband met het opzetten van een opsporingsdienst van gehoorstoornissen bij kinderen (Stichting Samenwerkende Provinciale Utrechtse Verenigingen van het Groene, Wit-Gele en Oranje-Groene Kruis).

#### MEDEDELINGEN OVER AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN

In 1963 kwam het eindverslag van een aantal onderzoeken gereed. Een deel hiervan werd reeds enige jaren geleden afgesloten. Hieronder volgt een korte samenvatting van deze onderzoeken, welke gedeeltelijk zijn uitgevoerd in het kader van door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. gecoördineerde onderzoeken, terwijl een aantal door derden met subsidie van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. is verricht.

In de jaren 1959 tot en met 1962 werden in het Laboratorium voor Klinische Fysiologie, Afdeling Inwendige Geneeskunde, van het Academisch Ziekenhuis te Leiden onderzoeken verricht over de pathogenese van byssinosis en van asthma bronchiale.

De onderzoeken over byssinosis toonden aan dat katoenstof een stof bevat die in staat is om, zonder voorafgaande sensibilisatie, in menselijk longweefsel histamine vrij te maken. De aanwezigheid van deze stof in katoenstof, zoals dat door arbeiders in de kraskamers van katoenspinnerijen wordt ingeademd, geeft belangrijke steun aan de hypothese dat het verschijnsel van de astmatische kortademigheid, die bij deze arbeiders na werkhervatting op maandag vóórkomt, veroorzaakt wordt door vrijmaking van histamine in longweefsel.

Onderzoeken in twee vlasfabrieken lieten zien dat ook bij arbeiders in de vlasbewerking een klinisch en longfunctioneel geheel overeenkomstig syndroom voorkomt. Metingen van veranderingen in de longfunctie tijdens het werk op maandag toonden aan dat zulke veranderingen alleen voorkomen bij arbeiders die blootgesteld zijn aan inademing van stof van biologisch geroot vlas en niet bij arbeiders die stof van niet geroot vlas inademen. Ook kwam geen byssinosis voor in een vlasfabriek waar in plaats van biologische roting een chemisch vezelontsluitingsprocédé werd toegepast. Byssinosis bleek ook voor te komen bij bijna alle arbeiders in een weverij, waar canvas en zeildoek van niet-geapprêterde garens werd vervaardigd. In tegenstelling tot de meeste weverijen was dit bedrijf zeer stoffig, hetgeen kan worden verklaard uit de aard van de gebruikte garens en uit de grote hoeveelheid per m<sup>2</sup> doek en per tijdseenheid verwerkt materiaal. In dit bedrijf bestond gelegenheid tot het verrichten van een dubbelblinde proef over de eventuele gunstige werking van een antihistamine-preparaat op de maandag-dyspnoe bij byssinotische arbeiders. Het bleek dat het gebruikte preparaat in staat was de op maandag optredende daling van de expiratiesnelheid (gemeten aan de z.g.  $\frac{3}{4}$  secondewaarde, FEV<sub>0.75</sub>) te voorkómen. Dit resultaat gaf verdere steun aan de hypothese dat de maandag-dyspnoe door vrijmaking van histamine wordt veroorzaakt.

Uitvoerige longfunctie-onderzoeken bij een groep gezonde mannen werden ter vergelijking verricht. Hierdoor kon onder meer worden vastgesteld dat arbeiders met byssinosis op oudere leeftijd een significant slechtere longfunctie hebben dan andere mannen, ook als men met het ubiquitair voorkomen van chronische bronchitis en emfyseem in alle bevolkingsgroepen rekening houdt.

Voor deze onderzoeken over byssinosis werd aan de leider van het project,

Dr. A. Bouhuys, in 1963 de G.C.E.-Burger-Penning van de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde uitgereikt.

Andere onderzoeken in hetzelfde laboratorium hadden betrekking op factoren die de graad van ongelijkmatige ventilatie in de longen bij de mens beïnvloeden. Onder meer werden de invloed van leeftijd, lichaamshouding en vrijwillige veranderingen in ademdiepte en ademfrequentie bestudeerd. Deze waarnemingen waren van belang in verband met de interpretatie van veranderingen in de graad van ongelijkmatige ventilatie onder invloed van broncho-actieve farmaca. Het effect van een bronchusvernauwend farmacon, histamine, op de luchtwegen werd bij normale personen en bij patiënten met asthma bronchiale bestudeerd. Daarbij werden veranderingen in de graad van ongelijkmatige ventilatie (stikstofuitwasmethode) als objectieve maatstaf voor het waargenomen effect gebruikt. De resultaten van deze proeven toonden aan dat het effect van histamine-inhalatie zowel bij gezonden als bij astma-patiënten sterk van de lichaamshouding afhing. In liggende houding, of in een houding met het hoofd omlaag, was het effect bij beide groepen personen aanzienlijk sterker, onder overigens zoveel mogelijk gelijke omstandigheden, dan in een houding met het hoofd omhoog of in zittende houding. Deze waarneming kan ten dele verklaren waarom astmapatiënten tijdens de nachtrust vaak meer klachten hebben dan overdag. Het verschijnsel berust waarschijnlijk op de geringere diameter van de luchtwegen in de liggende houding.

De resultaten van de onderzoeken werden in een aantal artikelen in verschillende vaktijdschriften gepubliceerd<sup>1</sup>, terwijl voorts bijdragen werden geleverd aan een aantal internationale symposia en over verschillende stadia van de onderzoeken korte mededelingen in wetenschappelijke bijeenkomsten werden gedaan.

<sup>1</sup> A. Bouhuys and S.-E. Lindell: Release of histamine by cotton dust extracts from human lung tissue in vitro. *Experientia* 17 (1961) p. 211/212.

A. Bouhuys: Byssinosis bij arbeiders in de katoen- en vlasindustrie. *Tijdschr. v. Soc. Geneesk.* 39 (1961) 19, p. 589/594.

A. Bouhuys, J. van Duyn and H. J. van Lennep: Byssinosis in flax workers. *Arch. Environm. Health* 3 (1961), p. 499/509.

A. Bouhuys and S.-E. Lindell: World-wide byssinosis. Letter to the Editor. *Brit. Med. J.* 11 (1962) p. 1396.

A. Bouhuys: Byssinosis in a cotton weaving mill. *Arch. Environm. Health* 6 (1963) p. 465/468.

A. Bouhuys: Prevention of Monday dyspnea in byssinosis: a controlled trial with an antihistamine drug. *Clin. Pharmacol. and Ther.* 4 (1963) 3, p. 311/314.

A. Bouhuys: The forced expiratory volume (FEV<sub>0.75</sub>) in healthy males and in textile workers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 87 (1963) 1, p. 63/68.

A. Bouhuys, S. Lichtneckert, C. Lundgren and G. Lundin: Voluntary changes in breathing pattern and N<sub>2</sub> clearance from lungs. *J. Appl. Physiol.* 16 (1961) 6, p. 1039/1042.

A. Bouhuys and H. J. van Lennep: Effect of body posture on gas distribution in the lungs. *J. Appl. Physiol.* 17 (1962) 1, p. 38/42.

- A. Bouhuys: Effect of posture in experimental asthma in man. *Am. J. Med.* **34** (1963) p. 470/476.
- A. Bouhuys: Pulmonary nitrogen clearance in relation to age in healthy males. *J. Appl. Physiol.* **18** (1963) 2, p. 297/300.
- A. Bouhuys, F. Hartogensis and H. J. H. Korfage: Byssinosis prevalence and flax processing. *Brit. J. Industr. Med.*, in the press.
- A. Bouhuys: La byssinose chez les travailleurs du coton et du lin. *Lille Médical*, sous presse.
- A. Bouhuys: Distribution of ventilation. *Handbook of Physiology*, Section 3, Vol. 1 (W. O. Fenn and H. Rahn, Editors), Washington, D. C., The American Physiological Society, in the press.

ONDERZOEK INZAKE ANTITROMBINE III EN INTRAVASALE STOLBAARHEID MET BETREKKING TOT DE PATHOGENESE VAN TROMBOSE EN ATHEROSCLEROSE

Onder leiding van Dr. E. A. Loeliger is een onderzoek verricht naar de betekenis van het fysiologisch voorkomende antitrombine III voor de handhaving van de vloeibare staat van het circulerende bloed. Getracht is via twee wegen een antwoord op deze vraag te krijgen. In de eerste plaats is het gedrag van antitrombine III in vivo onderzocht, in de tweede plaats is de werking van een gezuiverd antitrombine III in vitro bestudeerd.

Een betrekkelijk eenvoudige, weinig tijd kostende methode met een standaardfout van  $\pm 5\%$  (standaarddeviatie) is ontwikkeld voor de bepaling van antitrombine III. De normaalwaarde van antitrombine III varieert met de leeftijd; de kinderen blijken significant hogere en ouden van dagen significant lagere waarden te hebben dan volwassenen. De antitrombine III activiteit blijkt, mits het productie-apparaat (de lever) intact is, onafhankelijk van de afbraak-intensiteit te zijn, behalve bij abrupte stijging van de afbraak door intravasculaire stolling of verhoogde fibrinolyse. De normale halveringstijd is bepaald op ongeveer 4 dagen (waarneming gebaseerd op één patiënt met een acute gele leveratrofie). De waarde van antitrombine III als een hulpmiddel voor de klinische diagnostiek blijkt, in tegenstelling tot hetgeen de uitvoerige literatuur zou doen vermoeden, zeer gering te zijn.

Ter bestudering van de antitrombine III werking in vitro is gebruik gemaakt van een antitrombine III preparaat, dat onder andere door middel van zetmeelblok elektroforese uit menselijk plasma is vervaardigd. De opbrengst bedraagt ongeveer 10%, met een zuivering ten opzichte van het eiwitgehalte van ongeveer 50 maal. Behalve antitrombine III bevat het preparaat antitrombine II (heparine co-factor) en antibloed-tromboplastine. Deze drie factoren konden niet worden gescheiden. Uit het onderzoek met dit gezuiverde preparaat blijkt, dat antitrombine III het begin van de trombinevorming niet vertraagt en ook de vormingssnelheid nauwelijks beïnvloedt. De totaal gevormde hoeveelheid trombine is echter afhankelijk van de antitrombine III activiteit. Bij de stolling van normaal bloed in vitro manifesteert de werking van antitrombine III



zich zelfs niet bij vervijfvoudiging van zijn activiteit door de overmaat trombine die wordt gevormd. Bij een tekort aan protrombine echter wordt onder invloed van antitrombine III minder fibrinogeen omgezet in fibrine. De hoeveelheid trombine die uit een zich retraherend stolsel vrijkomt is duidelijk afhankelijk van de in het stolsel aanwezige hoeveelheid antitrombine III, terwijl het defibrinerend effect van dit vrijkomende trombine eveneens afhankelijk is van de antitrombine III activiteit van het milieu waarin het vrijkomt.

Op grond van deze waarnemingen lijkt het zeer waarschijnlijk, dat de antitrombine III activiteit in bloed in vivo een essentiële rol speelt bij het voorkómen van de uitbreiding van een reeds gevormde trombus: antitrombine III in en om de trombus neutraliseert zeer veel van de vrijkomende trombine. Verder onderzoek zal meer kwantitatieve gegevens omtrent deze betekenis van antitrombine III moeten opleveren.

De resultaten van dit onderzoek zijn neergelegd in een academisch proefschrift, getiteld 'Antithrombin III, its metabolism and its function in blood coagulation' (A. Hensen; Leiden, 1963) en in een publikatie met gelijkkluidende titel (A. Hensen and E. A. Loeliger: *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 9, suppl. 1, 1963).

#### ONDERZOEK INZAKE DE TROMBOPLASTISCHE ACTIVITEIT VAN DE VERSCHILLENDE LAGEN VAN DE NORMALE MENSELIJKE AORTA

Dit onderzoek werd uitgevoerd onder leiding van Dr. E. A. Loeliger. Een methode werd uitgewerkt, die het mogelijk maakte de drie lagen van de menselijke aorta – de intima, de media en de adventitia – te onderzoeken op hun trombo-plastische eigenschappen. Het bleek dat met behulp van een vriescoupe-microtoom de aorta in coupes van 25 en 30  $\mu$  dikte, evenwijdig aan het vaatoppervlak, te verdelen was.

De waarnemingsuitkomsten zijn statistisch bewerkt, gericht op de vraagstelling of er activiteitsverschil bestond tussen de verschillende lagen, met name of de binnenste lagen van de aortawand minder actief waren dan de overige. Individueel bleken er geen onderlinge activiteitsverschillen te bestaan. In het gehele materiaal echter toonde de tunica intima nabij de membrana elastica interna een significant hogere activiteit dan de overige lagen ( $p = 0,003$ ); de activiteit van de eerste coupe daarentegen, die bij histologisch onderzoek angiotheel blijkt te bevatten, verschilde niet significant van die van de overige coupes.

Om een indruk van de maat van de activiteit van aorta-angiotheel te verkrijgen, werden de uitkomsten vergeleken met de activiteit van mensenhersenweefsel zowel als met die van mesotheel (dat histologisch het meest op vaatendotheel lijkt) en amnion-endotheel. Mensen-hersenweefsel bleek ongeveer 1000-maal de activiteit van aortaweefsel te hebben. De twee cellulaire vergelijkings-

objecten daarentegen waren ongeveer 10-maal actiever dan 'angiotheel' qua activiteit per cel. Het mesotheel en amnion-'endotheel' kwamen echter wel ongeveer overeen met celcultures uit continue cellijnen (T-, N- en Lof-Stam) en jonge cultures van amnioncellen.

Ten einde, ten slotte, de tromboplastische activiteit van intact (aorta)angiotheel te benaderen, werd in een model-experiment de stolbaarheid van bloed in een vat met intact angiotheel trombelastografisch gemeten; hiertoe dienden 7 umbilicaalvenen, direct post partum verkregen. Uit deze laatste proeven werd geconcludeerd dat intact angiotheel, indien al enige, slechts minimale tromboplastische activiteit bezit, aangezien het bloed supravitaal bij 37°C gedurende 5 uur onstolbaar blijft, terwijl normaal intact bloed, opgevangen in een polytheenslang waarvan zoals bekend slechts weinig stollingactiverende invloed uitgaat, na 2 uur gestold blijkt te zijn. Traumatisering van het navelvenenangiotheel door een eenmalige venapunctie van de navelvene resulteert in stolling binnen 15 minuten, hetgeen veroorzaakt wordt door de tromboplastische activiteit van beschadigd vaatwandweefsel.

De heer E. J. Moojen zal vermoedelijk in 1964 op dit onderzoek promoveren.

#### ONDERZOEK INZAKE DE 'HAGEMAN FACTOR' (FACTOR XII)

Wanneer bloed stilstaat in een bloedvat of afgenomen en bewaard wordt, treedt na verloop van kortere of langere tijd stolling op. Deze stolling treedt sneller op wanneer het bloed in contact komt met oppervlakken als glas, kaoline, kwarts, collodion e.a. De stollingsbevorderende werking van bepaalde oppervlakken wordt veroorzaakt door activering van een bloedeiwit, de 'Hageman Factor'. Als zodanig is de Hageman Factor, althans in vitro, de eerste in de keten van stollingsfactoren welke na activatie de stolling doet optreden.

Het onderhavige onderzoek, dat is uitgevoerd onder leiding van Dr. C. Haanen en Drs. J.G. Schoenmakers, was erop gericht de Hageman Factor te zuiveren om zo kennis te verkrijgen over zijn chemische, biochemische en stollingsfysiologische eigenschappen.

De bevindingen van dit onderzoek zijn neergelegd in een aantal publikaties, waarvan een viertal in 1963 is verschenen (vermeld in bijlage III van dit verslag), terwijl enkele ter perse of in bewerking zijn. De heer J.G. Schoenmakers zal vermoedelijk in 1964 op dit onderwerp promoveren.

Samenvattend kan worden vermeld, dat het gelukt is, uitgaande van runderplasma, de Hageman Factor chemisch zuiver te isoleren. Chemisch en stollingsfysiologisch onderzoek maakt het waarschijnlijk, dat de activatie van de Hageman Factor een fysisch gebeuren is door complex-vorming met plasma tromboplastine-antecedent (factor XI) in aan glas geadsorbeerde toestand. Dit Hageman-factor-

tromboplastine antecedent complex is in de stolling actief in aanwezigheid van calcium-ionen. Bovengenoemde complex-vorming blijkt een reversibel gebeuren.

De esterase-activiteit van de gezuiverde Hageman Factor wijst op een proteasewerking van dit eiwit. De werking van de geactiveerde Hageman Factor blijkt tweërlei: enerzijds veroorzaakt de Hageman Factor activering van de stolling, anderzijds van de fibrinolyse. Daar het fibrinolytisch gebeuren langzamer verloopt dan het stollingsproces, ontstaat eerst stolling voordat het stolsel oplost. Deze twee processen zijn dus niet tegengesteld, maar gelijkgeschakeld aan elkaar.

#### ONDERZOEK INZAKE TANDSTEEN BIJ KINDEREN

De tandarts B. Houwink, één van de medewerkers van de Cariës-Werkgroep T.N.O., is in april gepromoveerd op het onderwerp 'Tandsteen bij kinderen'. Een samenvatting van de inhoud van het proefschrift volgt hieronder.

Het ontbreken van betrouwbare kwantitatieve gegevens over het optreden van tandsteen was aanleiding tot het instellen van een onderzoek. Gezien de nauwe samenhang tussen de aanwezigheid van gingiva-afwijkingen en het voorkomen van tandsteen is het van direct praktisch belang hierover te worden geïnformeerd. Daar de afzettingen op röntgenfoto's zichtbaar zijn, lag het voor de hand om na te gaan of de door de Cariëswerkgroep T.N.O. in Culemborg en Tiel bij schoolkinderen gemaakte foto's voor een onderzoek konden worden gebruikt. Aangehouden werd dat dit het geval was. Deze methodiek heeft evenwel als nadeel dat slechts de proximale vlakken der elementen kunnen worden onderzocht. In een afzonderlijke studie kon echter worden vastgesteld dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen het optreden van tandsteen op de proximale vlakken en op de buccale en linguale vlakken. Op grond van het resultaat van röntgenografisch onderzoek kan daarom een verwachting worden uitgesproken over het totaal aanwezige tandsteen.

Voor een epidemiologische studie werd gebruik gemaakt van gegevens van kinderen van 7 tot en met 15 jaar. Van de in het onderzoek betrokken geboorteklassen werden steeds ruim 50 meisjes en 50 jongens gefotografeerd. Enkele groepen werden op verschillende leeftijden onderzocht.

De tandsteenfrequentie van meisjes en jongens bleek niet significant te verschillen; in vele groepen hebben de jongens echter iets meer tandsteen dan de meisjes. Wat betreft de verdeling over rechter en linker kaakhelften was er in onder- en bovenfront geen verschil. In de molaarstreek werd voor de groep rechts iets meer tandsteen waargenomen. Door de geringe grootte is het verschil alleen voor de theorie van belang. Het blijkt, niet alleen uit de zeer hoge tandsteenfrequenties maar ook uit de correlatieberekeningen, dat de milieu-omstandigheden in het onderfront anders zijn dan in de rest van de mond.

Met het toenemen van de leeftijd stijgen de percentages kinderen en vlakken met tandsteen aanvankelijk regelmatig. Zowel in het bovenfront als in de molaarstreek bleek na het 13e jaar het percentage vlakken met tandsteen evenwel een versnelde stijging te vertonen.

Het tandsteen was zeer ongelijk over de elementen verdeeld. Naast algemene zijn hierbij ook lokale invloeden (bijvoorbeeld de aanwezigheid van een buur-element) van belang.

Uit longitudinaal onderzoek van individuele vlakken bleek dat tandsteen kan verdwijnen. Er is reden aan te nemen dat ook andere dan mechanische factoren hiervan de oorzaak kunnen zijn. De veronderstelling lijkt gewettigd dat tandsteen in oplossing kan gaan.

Op tempore elementen is de frequentie aanmerkelijk lager dan op vergelijkbare blijvende elementen. Uit de overeenkomende karakteristieken van de toename bleek echter dat, althans na het 7e jaar, de voorwaarden voor tandsteenvorming in principe gelijk zijn.

Door de omstandigheid dat voor het onderzoek gebruik werd gemaakt van materiaal, afkomstig van de twee steden die betrokken zijn bij de Nederlandse drinkwater-fluorideringsproef, was er gelegenheid in een vergelijkende studie na te gaan of fluoridering de tandsteenvorming beïnvloedt. Vastgesteld werd dat er noch een belangrijk stimulerende, noch een belangrijk remmende invloed is.

#### INTELLIGENTIE EN LEEFTIJD BIJ VOLWASSENEN EN BEJAARDEN

In 1964 is de promotie te verwachten van Drs.F. Verhage op een onderwerp, verband houdende met het onder leiding van Prof.Dr. J. Th. Sniijders uitgevoerde onderzoek ten behoeve van de opstelling en ijking van een intelligentietest voor volwassenen en bejaarden.

Doel van het onderzoek was de bepaling van de curve van de intelligentie bij leeftijdstoename van 12 tot 70 jaar. Zowel de curve van de algemene intelligentie als die van speciale intelligentie-aspecten zijn vastgesteld. Aan het curveverloop bij bepaalde groeperingen (type) proefpersonen is aandacht gegeven.

Voor het onderzoek werd gebruik gemaakt van gegevens uit de ijking van de Groninger Intelligentie Test (Git). Zestienhonderd personen, tezamen de Nederlandse bevolking tussen 12 en 77 jaar representerend, waren ten behoeve van deze ijking getest. De gemiddelde prestaties per leeftijdsklasse op de test leverden de intelligentiecurven op.

De voornaamste conclusies waren:

1. De curve van de algemene intelligentie bij toename van de leeftijd na 12 jaar stijgt tot ongeveer het twintigste jaar; daarna – na een horizontale periode of nog een geringe stijging – treedt een daling van de curve op.

- a. De curve tussen 12 en 19 jaar stijgt significant.
  - b. Omstreeks het 50ste, het 65ste en 75ste jaar is het niveau gedaald, zodanig dat het significant beneden dat van voorgaande leeftijdsklassen ligt.
  - c. Na het 65ste jaar ligt dit niveau significant beneden dat van de 12-jarigen.
  - d. In de periode van 18 tot 33 jaar wordt de hoogste prestatie geleverd.
2. Tests, waarop de schoolopleiding een invloed heeft, vertonen meer dan andere testtypen een sterke stijging na het 12de jaar tot de top van de curve. Tests, die een meer statisch aspect van de intelligentie onderzoeken, vertonen in vergelijking met andere typen een latere top en een minder steil dalen van de prestatie na de top.
  3. Het belangrijkste onderscheid tussen de curven van de verschillende categorieën proefpersonen is gelegen in het niveau waarop de curve ligt. Wat de vorm betreft wordt het grootste verschil tussen de curven gevonden in het begin. Met name: hoe hoger het ontwikkelingsniveau hoe steiler de stijging van de prestatie in het begin van de curve, en hoe langer deze stijging kan doorzetten met relatief een latere top. De curve daalt in het algemeen na de top niet minder sterk bij het hogere niveau dan bij het lagere.

#### ONDERZOEK NAAR DE ETIOLOGIE EN PATHOGENESE VAN ENCEPHALITIS POSTVACCINALIS

Over het in 1962 afgesloten onderzoek naar de etiologie en pathogenese van encephalitis postvaccinalis is door Prof. Dr. J. D. Verlinde het volgende eindverslag opgesteld:

Het doel van dit onderzoek was het opwekken van een demyeliniserende periveneuze microglia-encefalitis, zoals bij de karakteristieke gevallen van encephalitis postvaccinalis van de mens wordt gevonden, bij proefdieren. Als leidraad dienden de 3 bekende hypotheses: vacciniavirus, activering en allergie. Tevens werd, voor zover mogelijk, virologisch onderzoek verricht bij patiënten met (vermoedelijke) encephalitis postvaccinalis.

#### *Vacciniavirushypothese*

Bij een onderzoek naar de juistheid van de veronderstelling dat het vacciniavirus de oorzaak of één van de oorzaken van encephalitis postvaccinalis zou kunnen zijn, dringt zich de gedachte op, dat dit virus, althans onder bepaalde, nog niet bekende omstandigheden, een zekere mate van neuro-invasiviteit en neuropathogeniteit moet bezitten. Neurovaccinia bezit beide eigenschappen, althans voor het konijn, doch het is nooit gelukt met deze mutant een encefalitis van het karakter van de demyeliniserende microglia-encefalitis op te wekken.

Neurovaccinia kan uit dermovaccinia worden verkregen door een, al naar de

stam, wisselend aantal testiculaire en cerebrale konijnpassages of na eivliespassages. Het verkrijgt hierbij eigenschappen die dermovaccinia niet of niet aantoonbaar bezit, n.l. neuropathogeniteit en, bij cutane enting, hemorragisch-necrotiserende eigenschappen. Bovendien veroorzaakt het in tegenstelling tot dermovaccinia, hemorragische lesies op het eivlies.

Door middel van eivliespassages van limiterende verdunningen van neurovaccinia in tegenwoordigheid van vaccinia-immuunserum, respectievelijk gammaglobuline, werd getracht de factor of de factoren die verantwoordelijk zijn voor de neuropathogeniteit en de hemorragische reactie in ectodermale weefsels te neutraliseren. Gedurende deze eipassages kwam een niet-hemorragische (witte) mutant voor de dag, die, na rein gekweekt te zijn, niet neuropathogeen was. Het verschijnen van deze witte mutant bleek echter niet gebonden te zijn aan de aanwezigheid van antistof bij de eipassages, want hij werd ook opgemerkt in een controle-passagereeks zonder immuunserum of gammaglobuline.

Omgekeerd kon in eipassages van dermovaccinia ook wel eens een rode mutant aangetroffen worden, die eveneens rein gekweekt kon worden en neuropathogeen voor het konijn was.

Deze bevindingen wijzen erop dat dermovaccinia en neurovaccinia geen homogene populaties van virusdeeltjes met dezelfde eigenschappen zijn. De niet-neuropathogene, niet-hemorragische, witte mutanten domineren bij dermovaccinia, de neuropathogene, hemorragische, rode mutanten domineren bij neurovaccinia.

Het ontstaan van neurovaccinia uit dermovaccinia zal dan ook wellicht een gevolg zijn van een selectieve vermeerdering van de rode en een selectieve onderdrukking van de witte mutant, afhankelijk van het milieu waarin het virus gekweekt, respectievelijk gepasseerd wordt.

In elektronenmicroscopische preparaten van de hersenen van een aan encephalitis postvaccinalis overleden patiënt werden intracellulaire lichaampjes gevonden, die aan virusdeeltjes deden denken, doch die zich door hun afmetingen ( $\pm 50 \text{ m}\mu$ ) onderscheidde van de  $200\text{-}250 \text{ m}\mu$  grote vacciniavirusdeeltjes. Soortgelijke deeltjes werden gevonden in de elektronenmicroscopische preparaten van met neurovaccinia besmette konijnehersenen. De vraag deed zich natuurlijk voor of deze lichaampjes iets met vacciniavirus te maken hebben, dan wel of het artefacten zijn. Bij een elektronenmicroscopisch onderzoek naar de ontwikkeling van vacciniavirus in besmette eivliezen werden in het perinucleaire gebied van de ectodermcellen, de verschillende, door anderen reeds beschreven, ontwikkelingsstadia van het vacciniavirus gevonden. Bovendien werden aan de celwand filamenteuze aanhangels opgemerkt, waarin kleine lichaampjes met afmetingen van  $\pm 50 \text{ m}\mu$  aanwezig konden zijn, die zich kennelijk van de filamenten afsnoe-

ren. Suspensies van deze lichaampjes die door gefractioneerde centrifugatie waren gescheiden van de elementairlichaampjes bleken nog infectieus te zijn.

De infectiositeit zal hoogstwaarschijnlijk echter wel een gevolg zijn geweest van een niet voldoende scheiding tussen de 'kleine' lichaampjes en de elementairlichaampjes met deze techniek, want na filtratie door collodiummembranen met verschillende poriëndiameter, die een betere scheiding waarborgde, kon een infectiositeit van de 'kleine' lichaampjes niet worden aangetoond. Soortgelijke kleine deeltjes werden verkregen door de elementairlichaampjes aan de inwerking van trypsine bloot te stellen. Het lijkt niet onmogelijk dat de kleine deeltjes moeten worden beschouwd als de DNA-kernen, zonder eiwitmantel, van de vacciniavirusdeeltjes.

Met behulp van weefselcultuur en immunofluorescentie is onderzocht of dermovaccinia bij proefdieren een neuro-invasief vermogen heeft en of het zich in het centrale zenuwstelsel kan vermenigvuldigen. Bij konijnen werd vanaf de tweede dag na de cutane vaccinia-infectie het virus in de huid ter plaatse aangetoond, waaruit kan worden afgeleid dat het zich primair op deze plaats vermenigvuldigt. Op de 2e-3e dag was het virus ook aantoonbaar in de regionale lymfeklieren, hetgeen wijst op een primair-lymfogene verspreiding. Een viremie was voor het eerst op de 3e-5e dag aantoonbaar. In de hersenen is het niet aangetoond kunnen worden. Bij muizen daarentegen, die met het in rundertongepitheel gekweekte vacciniavirus cutaan besmet waren, werd op de 5e dag een viremie aangetoond en tevens bleek het virus aanwezig te zijn in verschillende organen, met inbegrip van de hersenen. Na de viremie was het niet meer aantoonbaar in de milt en de lever, doch in de hersenen kon het tot de 10e-12e dag, zij het in geringe concentratie, worden aangetoond. Deze bevinding wijst wel in de richting van een zekere neuro-invasiviteit, maar de blijvende lage concentratie ( $\pm 10^2$  TC<sub>50</sub>/gr) wijst niet op een sterke vermenigvuldiging. Na de intracerebrale besmetting van muizen bleek het zich echter wel sterk in de hersenen te kunnen vermenigvuldigen, zonder evenwel ziekteverschijnselen of histologische afwijkingen te veroorzaken. De maximale titer werd na 3-4 dagen bereikt, bleef gedurende de daarop volgende 2-4 dagen op ongeveer hetzelfde peil en daalde daarna geleidelijk, totdat het op de 10e-14e dag niet meer aantoonbaar was. Van het tijdstip af waarop de titerdaling inzette, kon in dialysaten van de hersenen een stof met het karakter van interferon worden aangetoond, die een remmende invloed bleek te hebben op de vermenigvuldiging van vacciniavirus in apeniercultures. In de hersenen van niet besmette muizen kon deze remmende stof niet worden aangetoond.

Gedurende de lopende onderzoeken zijn de hersenen van enige aan (vermoedelijke) postvaccinale encefalitis overleden patiënten virologisch onderzocht, doch in geen geval kon vacciniavirus daarin worden aangetoond. Bij één geval werd tevens een onderzoek met behulp van immunofluorescentie ingesteld, doch

ook in deze hersenen kon geen aanwijzing omtrent de aanwezigheid van vacciniavirus of antigenen daarvan worden verkregen.

Hoewel ook uit de bovengenoemde onderzoeken geen conclusie kan worden getrokken inzake de vacciniavirus-theorie, kan wel worden vastgesteld dat vacciniavirus onder bepaalde experimentele omstandigheden na perifere besmetting van geschikte proefdieren, in het centrale zenuwstelsel kan komen, maar er is geen aanwijzing verkregen dat het op zichzelf in staat is de voor encephalitis postvaccinalis kenmerkende histologische afwijkingen te veroorzaken (demyeliniserende microglia-encefalitis).

### *Allergische hypothese*

Bij proefdieren kan een op allergische basis berustende demyeliniserende encefalomyelitis worden opgewekt door herhaalde inspuitingen met hersenweefsel, al of niet met een adjuvans. De aldus opgewekte afwijkingen tonen niet de kenmerken van een demyeliniserende microglia-encefalitis.

Overwegende dat koepokstof een aantal antigeen-werkende componenten bevat, met name vacciniavirus, materiaal van de kalverhuid en eventueel bacteriën, en dat de incubatietijd van encephalitis postvaccinalis voldoende lang is om bij een eventuele persistentie van één of meer dezer antigenen een allergische reactie manifest te doen worden, is onderzocht of ieder der antigenen afzonderlijk of in combinatie in staat zou zijn proefdieren zodanig te sensibiliseren dat een hernieuwd contact met hetzelfde antigeen of met dezelfde antigenen in het centrale zenuwstelsel een allergische reactie zou kunnen uitlokken die verantwoordelijk voor het beeld van encephalitis postvaccinalis zou kunnen zijn.

Na sensibilisering met kalverhuid, gedode staphylococci en op de chorio-allantoïde gekweekt vacciniavirus afzonderlijk, gevolgd door een één- of meermalen herhaalde intramusculaire, intraveneuze of intracerebrale inspuiting van hetzelfde antigeen, werden geen tekenen van een allergische reactie waargenomen. Bij één konijn echter, dat intracerebraal met kalverlymfe was gesensibiliseerd en daarna nog 2 intramusculaire inspuitingen met hetzelfde materiaal had gekregen, werd een demyeliniserende encefalopathie gevonden, die echter wat aard en lokalisatie betrof geen gelijkenis toonde met een demyeliniserende periveneuze microglia-encefalitis. Er waren grote onregelmatig gevormde, niet perivascular gelegen, demyelinisatiehaarden zonder microgliareactie. Een soortgelijke demyeliniserende encefalopathie kon worden opgewekt bij konijnen en apen na herhaalde intraperitoneale inspuitingen van relatief grote hoeveelheden kalverlymfe. Daar dit niet gelukte met een waterige suspensie van met vacciniavirus besmette eivliezen, doch wel indien aan deze suspensie glycerol en gedode staphylococci waren toegevoegd, rees de gedachte dat beide laatste componenten de werking van een



adjuvans zouden kunnen hebben. Daar dit adjuvans zonder vacciniavirus niet in staat was een afbraak van myeline te veroorzaken, werd verondersteld dat het vacciniavirus, of ten minste de eivliezen met zich vermeerderend vacciniavirus, een myeline afbrekend enzym zou kunnen bevatten. Inderdaad bleek een waterige suspensie van eivliezen met vaccinia-lesies, mits in grote hoeveelheid en herhaalde keren ingespoten, een myeline-afbraak te veroorzaken, zij het veel minder uitgebreid dan een mengsel van vacciniavirus, glycerol en gedode staphylococcen. Aangetoond werd dat vacciniavirus enige zure en alkalische fosfatase-activiteit bezit. Daar de bereiding van een voldoende hoeveelheid fosfatase uit vacciniavirus voor experimentele doeleinden moeilijkheden opleverde, werd dit enzym geïsoleerd uit varkensdarm. Hiermee kon na intracerebrale inspuiting van apen en konijnen eveneens een myeline-afbraak worden veroorzaakt. Opgemerkt zij echter dat het niet is gelukt een geheel zuiver fosfatasepreparaat te bereiden.

In een volgende proef werd getracht door intraveneuze inspuiting van fosfatase tijdens de viremische fase van gevaccineerde apen en konijnen een perivasculaire myeline-afbraak op te wekken, al of niet gecombineerd met inspuiting van histamine ter verhoging van de permeabiliteit van de vaatwanden. Slechts bij één konijn werd een geringe haardvormige, niet perivasculaire afbraak van myeline gevonden.

Verder werden caviae herhaalde keren intramusculair ingespoten met dermo-vaccinia, resp. neurovaccinia, en muizen met al of niet geautolyseerde muizenhersensuspensies, alle in Freund's adjuvans, waarna zij op verschillende tijdstippen cutaan of intracerebraal werden besmet met vaccinia-virus. Verscheidene dieren stierven onder shockverschijnselen, maar in geen enkel geval kon een allergische demyeliniserende encefalitis worden aangetoond.

Ten slotte werden caviae en konijnen gesensibiliseerd met toxoplasma-antigeen uit muizeperitoneaalvocht, resp. eivliezen en vervolgens, tijdens de viremische fase na de vaccinia-besmetting, opnieuw ingespoten met dit antigeen, waarbij er zorg voor werd gedragen dat de met peritoneaalvocht gesensibiliseerde dieren hun tweede inspuiting kregen met ei-antigeen, en omgekeerd. Geen der dieren toonde evenwel een cerebrale reactie.

Hoewel herhaalde inspuitingen van vacciniavirus bevattende weefsels tezamen met preparaten die een adjuverende werking hebben alsmede fosfatasebevattende preparaten, in staat bleken te zijn een haardvormig verspreide, onregelmatige, afbraak van myeline te veroorzaken, geven deze onderzoeken geen steun aan de opvatting dat de bij postvaccinale encefalitis voorkomende demyeliniserende microglia-encefalitis op een allergische reactie ten opzichte van het vacciniavirus of ten opzichte van andere, in deze proeven gebruikte antigenen berust.

### *Activeringshypothese*

Bij enkele gevallen van encephalitis postvaccinalis werd uit excreta van de patiënt een virus geïsoleerd, dat onderzocht werd op neuropathogeniteit voor proefdieren, alleen en in combinatie met vacciniavirus.

In 1953 werd uit de faeces en het farynxslim van een kind met verschijnselen van encefalitis na pokkenvaccinatie een virus geïsoleerd, dat bij muizen en cynomolgusapen een klinisch en histologisch aantoonbare encefalomyelitis veroorzaakt en dat werd geïdentificeerd als een virus van de encefalomyocarditis(EMC)-groep (Columbia sk). Op grond van het feit, dat bij de patiënt gedurende het ziektebeloop een stijging van de antistof titer tegen dit virus werd aangetoond, mag worden aangenomen dat het inderdaad een infectie heeft veroorzaakt. Hieruit volgt echter geenszins dat er tevens een etiologisch en/of provocatief verband, dat heeft geleid tot de (klinische) waarschijnlijkheidsdiagnose encephalitis postvaccinalis, bestaat tussen de EMC-infectie en de pokkenvaccinatie. Naar aanleiding van dit geval werd evenwel een onderzoek verricht naar de mogelijkheid van een wederkerige activering van beide virussen bij proefdieren, die zou kunnen leiden tot het ontstaan van een demyeliniserende microglia-encefalitis. Konijnen bleken niet gevoelig te zijn voor het EMC-virus, ook niet bij gelijktijdige besmetting met vacciniavirus. Bij muizen en caviae ontstond na de gecombineerde besmetting steeds hetzelfde beeld, een polio-encefalomyelitis, als na infectie met EMC-virus alleen.

Bij één van de drie cynomolgusapen, die cutaan met vacciniavirus en intramusculair met EMC-virus waren besmet, ontwikkelde zich echter na een incubatietijd van zeven dagen een encefalitis die histologisch het gemengde beeld toonde van een polio-encefalitis en een demyeliniserende microglia-encefalitis. Deze proef is enige keren bij grotere aantallen apen herhaald, doch het is niet gelukt dit beeld te reproduceren. Uit de hersenen kon wel het EMC-virus worden geïsoleerd, doch niet het vacciniavirus, en bij de dieren die klinische verschijnselen van encefalomyelitis toonden werd histologisch het met de EMC-infectie overeenkomende beeld van een polio-encefalomyelitis gevonden.

Naar aanleiding van de vondst dat herhaalde inspuitingen van vacciniavirus in adjuvans een, zij het niet peri-vasculaire, afbraak van myeline kunnen doen ontstaan (blz. 57) werd deze proef herhaald en gecombineerd met een intramusculaire infectie met EMC-virus bij apen die met cortison waren voorbehandeld. De dieren stierven 7-10 dagen na de eerste vaccinia-inspuiting, doch bij histologisch onderzoek werd geen demyeliniserende microglia-encefalitis gevonden. Wel konden het EMC- en het vacciniavirus in het centrale zenuwstelsel worden aangetoond. Voor zover bekend is dit de eerste keer dat dermovaccinia, na perifere besmetting, in het centrale zenuwstelsel van apen kon worden aangetoond.

Voorts zijn gecombineerde infecties met vacciniavirus en een ander neurotroop virus (polio, St. Louis-encefalitis, Russische encefalitis, ECHO<sub>9</sub>) verricht, doch bij de aldus besmette apen werd ten hoogste het voor het betreffende neurotrope virus karakteristieke histologische beeld gevonden en was er geen enkele aanwijzing voor het ontstaan van een demyeliniserende microglia-encefalitis.

Voor deze proeven zijn in totaal 65 apen gebruikt. Hiervan heeft er slechts één, en wel na de gecombineerde cutane vacciniavirus-infectie en intramusculaire EMC-infectie, gereageerd met het gemengde beeld van een polio-encefalitis en een demyeliniserende microglia-encefalitis, terwijl een tweede aap na de gecombineerde cutane dermovaccinia- en intracerebrale neurovaccinia-infectie multipele embolische hardjes met perivasculair verval van myeline toonde. Hoewel dus ook deze proeven geen bewijs inzake de activeringshypothese leveren, suggereert het ene, gedeeltelijk positieve geval dat er een eventueel verband zou kunnen bestaan tussen het ontstaan van encephalitis postvaccinalis en een infectie met een neurotroop virus ten tijde van de vaccinatieziekte en dat bij dit dier misschien de juiste, zij het onbekende, constellatie voor het ontstaan van een demyeliniserende microglia-encefalitis aanwezig is geweest.

Met betrekking tot het onderzoek verschenen de volgende publikaties:

J.D. Verlinde: An experimental study on problems of immunity and allergy in postvaccinal encephalitis. *Arch. Virusforsch.* 4 (1951) p. 460.

J.D. Verlinde, E. de Vries and A. Kret: Destruction of myelin in the central nervous system of experimental animals by enzymatic activity of vaccinia virus. *Arch. Virusforsch.* 5 (1953) p. 73.

J.D. Verlinde: Demyelinating encephalomyelitis in a Cynomolgus monkey following vaccination against smallpox and simultaneous inoculation of a neurotropic virus recovered from a case of postvaccinal encephalitis. *Arch. Virusforsch.* 5 (1954) p. 361.

J.D. Verlinde: Encephalitis postvaccinalis. Geeft de combinatie van de vacciniavirus- en van de activeringstheorie een verklaring voor haar ontstaan? *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 99 (1955) p. 1020.

J.D. Verlinde and W. G. Braams: An electron microscopical study of vaccinia virus. *Proc. Internat. Conf. on Electron Microscopy, London, July 1954.*

J.D. Verlinde and W. Nanning: Die Problematik der Pockenschutzimpfung und Impf-Encephalitis. *Zbl. Bakt. I. Ref.* 163 (1957), p. 279.

#### ONDERZOEK INZAKE VIRUSHEPATITIS IN SAMENHANG MET BLOEDTRANSFUSIE

Gedurende de jaren 1961 en 1962 werd subsidie verleend aan Dr. L. Schalm, Dr. K. H. Brandt en Dr. H. C. Zanen ten behoeve van een onderzoek betreffende virushepatitis in samenhang met bloedtransfusie.

De uit dit onderzoek verkregen gegevens zijn bewerkt en de resultaten zijn neergelegd in het eindverslag over het onderzoek, dat is verschenen in de vorm van een publikatie in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (107, 1963, p.

2312): 'De waarde van de transaminasen-bepaling in donorbloed ter voorkoming van hepatitis door transfusie'.

Aan dit artikel wordt het volgende ontleend.

Eén van de problemen bij de bloedtransfusie, waarvoor tot nog toe geen afdoende oplossing is gevonden, is de mogelijkheid van het overbrengen van virushepatitis op de getransfundeerde patiënt. Men tracht zich op verschillende wijzen tegen het gevaar van overbrenging van dit virus te wapenen. Aangezien het tot op heden niet is gelukt op betrouwbare en onschadelijke wijze het donorbloed met zekerheid van hepatitisvirus te ontdoen, heeft men getracht zijn doel te bereiken door donoren met een gestoorde leverfunctie van donatie uit te sluiten. Door middel van functieproeven kan men leverfunctiestoornissen op het spoor komen; of deze stoornissen door virushepatitis worden veroorzaakt, kan men slechts vermoeden, doch niet bewijzen. Daartoe zou het nodig zijn het virus te isoleren, hetgeen – althans als routinebehandeling – (nog) niet mogelijk is. Gaat men er echter van uit, dat de meeste gevallen van leverfunctiestoornissen toch berusten op een virusaandoening van de lever, dan lijkt het inschakelen van leverfunctie-onderzoekingen bij een bloedtransfusiedienst zeker niet onredelijk.

In de aera van de enzymologie is op het gebied van het leverfunctie-onderzoek een aantal enzymbepalingen uitgewerkt, welke een grotere specificiteit ten aanzien van leverweefsel blijken te bezitten dan bijv. de thymoltroebelingsreactie. Van deze enzymbepalingen blijken de meest gebruikelijke thans te zijn: de serumglutaminezuur-oxaalazijnzuur-transaminase (s.g.o.t.) en de serumglutaminezuur-pyrodruivenzuur-transaminase (s.g.p.t.).

Samenvattend kan over het onderzoek het volgende worden vermeld:

Bij donoren van een middelgrote bloedtransfusiedienst werden tijdens donatie de s.g.o.t.- en de s.g.p.t.-waarden bepaald. Bij de recipiënten van deze donaties werden de lotgevallen gedurende een periode van een half jaar na de transfusie nagegaan.

Het onderzoek omvatte 2799 donoren, die 4617 flessen bloed gaven, welke aan 1921 patienten ten goede kwamen.

Bij 5 recipiënten trad een bewezen hepatitis op na donatie door tezamen 25 donoren. Als frequentie van virushepatitis na bloedtransfusie, uitgaande van het aantal flessen, kan men stellen  $1,3\frac{0}{100}$  ( $0,4-3,1\frac{0}{100}$ ); uitgaande van het aantal getransfundeerde patiënten:  $2,6\frac{0}{100}$  ( $0,8-6,1\frac{0}{100}$ ). Van 4134 flessen werden de transaminasewaarden nagegaan:

- I. 117 flessen bevatten bloed met *verhoogde* waarden (s.g.o.t.  $> 40$  E; s.g.p.t.  $> 35$  E.
  - a. Eén van deze flessen met s.g.o.t.: 350 E en s.g.p.t.: 130 E (de hoogste waarden tijdens de gehele onderzoeksperiode aangetroffen) werd toe-

gediend aan een patiënt (die slechts één fles kreeg), bij wie later een hepatitis optrad.

- b. Eén fles met S.G.O.T.: 48 E en normale S.G.P.T.-waarde werd toegediend aan een patiënt (die echter van nog 12 andere donoren – met normale transaminasewaarden – bloed kreeg), bij wie later een hepatitis optrad. Eén van de 12 donoren had geelzucht in de anamnese en bij een tweede eerste geelzucht in het gezin ten tijde van de donatie.
- c. 115 flessen met verhoogde S.G.O.T.- en/of S.G.P.T.-waarden werden toegediend aan patiënten, bij wie zich later *geen* hepatitis openbaarde.

II. 4017 flessen bevatten bloed met *normale* waarden. 11 daarvan werden in groepen van 8, 2 en 1 flessen toegediend aan 3 patiënten, bij wie zich later een hepatitis ontwikkelde. In de groep van 8 flessen was er één afkomstig van een donor met geelzucht in de anamnese.

Wat betreft een groep van 12 flessen met normale waarden zij verwezen naar I<sup>b</sup>.

Geelzucht kwam voor in de anamnese van 149 donoren. Twee ervan behoorden in de bovengenoemde groep van 25 donoren. Acht donoren uit de groep I<sup>c</sup> hadden geelzucht in de anamnese.

Mogelijk wellicht 1, misschien 2 gevallen van hepatitis na transfusie zouden dus zijn voorkomen ten koste van 4134 S.G.O.T.- en even zovele S.G.P.T.-bepalingen, met als consequentie diskwalificatie van 115 flessen met verhoogde transaminasewaarden, na de toediening waarvan geen kwade gevolgen werden waargenomen.

Een aantal donoren, dat chronisch grote hoeveelheden alcohol consumeerde, bleek bij herhaling verhoogde transaminasewaarden te hebben.

Naast de waarde, die dit onderzoek bezien vanuit wetenschappelijk oogpunt heeft, is de nationaal-economische betekenis hiervan van belang. Het onderhavige onderzoek, dat rond f 30.000,— heeft gekost, heeft geleid tot het inzicht dat in Nederland transaminase-bepalingen bij bloedtransfusie niet verplicht behoeven te worden gesteld. Zou men hiertoe hebben moeten overgaan, dan zouden de kosten daarvan naar schatting 3,5 miljoen gulden jaarlijks hebben bedragen.

#### PERIODIEK GENEESKUNDIG ONDERZOEK

In 1962 werd door een door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. ingestelde Werkgroep Experimenteel Geneeskundig Onderzoek begonnen met een oriënterend proefonderzoek, gericht op de vraag of een periodiek geneeskundig onderzoek van een grotere bevolkingsgroep wenselijk is en welke mogelijkheden daartoe in

de huisartsenpraktijk bestaan. De werkgroep heeft getracht dit probleem langs twee wegen op te lossen.

In de eerste plaats werd contact gezocht met een aantal huisartsen, die zich bereid zouden verklaren binnen het tijdsbestek van een jaar veertig personen aan een uitgebreid somatisch onderzoek te onderwerpen, nadat deze zelf een uitgebreide vragenlijst omtrent hun lichamelijke en psycho-sociale toestand hadden ingevuld. Achttien artsen werden tot medewerking bereid gevonden, doch de gestelde opgave bleek niet verwezenlijkbaar te zijn: na 9 maanden waren er van 14 medewerkers slechts 169 rapporten binnengekomen.

Aangenomen mag worden dat, wanneer men in een normatieve praktijk het gehele patiëntenbestand ouder dan 40 jaar bijvoorbeeld om de drie jaar wil onderzoeken, hiervoor ten minste één onderzoek per dag nodig is. Uit dit methodologische onderzoek is duidelijk geworden dat het reeds moeilijk was een frequentie van één onderzoek per week (dat dan nog steeds in de avonduren moest plaatshebben) aan te houden. Een periodiek geneeskundig onderzoek van de boven beschreven omvang wordt dan ook, alleen reeds op grond van het ontbreken van de benodigde mankracht, niet voor mogelijk gehouden.

Uit gesprekken met een tiental artsen, die het grootste deel van deze onderzoeken hadden verricht, is een aantal opvattingen en suggesties naar voren gekomen, dat voor de vraagstelling van groot belang is en in het eindrapport zal worden vermeld.

De tweede wijze van benadering was door 'multiple screening' met zonodig daarop volgend volledig onderzoek; deze methode beloofde tot betere resultaten te voeren.

Bij deze werkwijze wordt getracht een zo groot mogelijk aantal personen aan enkele eenvoudige onderzoeken te onderwerpen, die een aanwijzing kunnen vormen dat er pathologische afwijkingen zijn, die door een meer uitgebreid nader onderzoek nauwkeuriger kunnen worden vastgesteld. Deze methodiek is weinig kostbaar en vraagt minder tijd van arts en onderzochte. Zij vereist echter een nauwgezette organisatie en een vrij groot aantal hulpkrachten en kan, door haar beperktheid, minder bevindingen opleveren.

Een dergelijk onderzoek is thans uitgevoerd in de gemeente Stolwijk door Dr. C. W. A. van den Dool en in de gemeente Schoonhoven door de artsen J. G. Antvelink en W. C. R. Wilmes. Hierbij kon gebruik worden gemaakt van de ervaring die Dr. van den Dool reeds had opgedaan met een dergelijk bevolkingsonderzoek in 1959. Slechts in de gemeente Stolwijk kan dus van een eigenlijk 'periodiek' onderzoek worden gesproken.

Het onderzoek kon worden gecombineerd met een periodiek röntgenonderzoek van de borstorganen; de overige onderzoeken bestonden uit het meten van lengte en gewicht, bepalen van de bloeddruk, het hemoglobinegehalte en de

visus, onderzoek van de urine op eiwit en glucose en een eenvoudig onderzoek naar de toestand van het gebit. Al deze onderzoeken hadden het voordeel dat de uitslag onmiddellijk bekend werd. Deze uitslagen gaven dan bij pathologische bevindingen aanleiding een datum tot nader onderzoek vast te stellen.

De verkregen uitkomsten worden door de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. verwerkt en zullen in het eindverslag in tabelvorm worden opgenomen.

De mogelijkheid van een bevolkingsonderzoek met deze methodiek is, althans in de onderzochte gemeenten, waar de medewerking van de bevolking zeer bevredigend was, wel aangetoond.

Het 'rendement' van een dergelijk onderzoek is moeilijk objectief vast te stellen. Het is afhankelijk van het aantal gevonden afwijkingen, waarvan behandeling mogelijk en zinvol is, waar tegenover het geld en de energie moeten worden gesteld, die aan het onderzoek zijn besteed.

Een volgende stap in de richting van periodiek bevolkingsonderzoek zou, naar de mening van de werkgroep, kunnen zijn het toepassen van deze 'screening' in enkele kleine steden, met 8 à 9 huisartsen, waar de organisatie ongetwijfeld reeds andere problemen zal opleveren dan in de thans onderzochte gemeenten.

Het eindrapport van de werkgroep zal in 1964 verschijnen.

#### ONDERZOEK NAAR DE BESCHADIGENDE WERKING VAN WASMIDDELEN OP DE HUID

Onder leiding van Prof. Dr. J. R. Prakken werd een onderzoek verricht naar de beschadigende werking van wasmiddelen op de huid. Het eindverslag over dit onderzoek zal worden gepubliceerd in 'Dermatologica'. Vooruitlopende op de verschijning hiervan kan het volgende worden vermeld.

Bij het wassen met water, waarin een detergens is opgelost, wordt de huid blootgesteld aan:

- a. Een waterige oplossing van een bepaalde pH.
- b. De kracht waarmee gewassen wordt.
- c. De temperatuur van het waswater.
- d. De viscositeit van het waswater.
- e. De oppervlaktetension-verlagende eigenschappen van het detergens.

Voor dit onderzoek werd een wasmachine geconstrueerd, waardoor het wasproces gestandaardiseerd is. Het is met deze machine mogelijk de wastemperatuur en de waskracht te variëren; ook wordt altijd een zelfde huidoppervlak gewassen (12,56 cm<sup>2</sup>).

De eerste proeven werden gedaan in de handpalm. Later werd de voorkeur gegeven aan de buigzijde van de onderarm, omdat de handen dikwijls worden gewassen en afgespoeld en de resultaten hierdoor worden beïnvloed.

a. *Invloed van de pH*

Bij 15 proefpersonen bleek, dat bij een lagere pH minder aminozuren (bepaald met het Folin Ciocalteu reagens) van de huid werden gewassen dan bij een hogere pH. Bij pH 8 begint deze stijging sneller te verlopen.

De hoeveelheden niet-opgelost eiwit werden op dezelfde wijze bepaald, nadat de onoplosbare eiwitten door koken met NaOH en daarna terugtitreren met HCl in oplossing waren gebracht. Het kwantum niet-oplosbaar eiwit bleek niet door de pH van het waswater te worden beïnvloed.

Na vooraf ontvetten van de huid met ether bleek de pH geen invloed meer te hebben op het kwantum opgeloste aminozuren; bij iedere pH werd dezelfde hoeveelheid gevonden. De hoeveelheden niet-opgeloste eiwitten werden door dit ontvetten niet beïnvloed.

b. *De waskracht*

De kracht, waarmee werd gewassen, had, wanneer een bepaalde grens niet werd overschreden, geen invloed op de hoeveelheid opgeloste aminozuren en een geringe invloed op de niet-opgeloste eiwitten.

c. *De temperatuur*

Bij een temperatuur van het waswater boven 30° C werden dezelfde hoeveelheden opgeloste aminozuren gevonden als bij een lagere temperatuur. De hoeveelheid niet-opgelost eiwit in het waswater was boven de 30° aanzienlijk lager dan bij 0°.

d. *De viscositeit van het waswater*

Door de viscositeit van het waswater groter te maken, werd belangrijk meer niet-opgelost eiwit gevonden dan bij lagere viscositeit. De hoeveelheid opgeloste aminozuren werd hierdoor niet beïnvloed.

e. *De oppervlaktespanning-verlagende eigenschappen van het detergens.*

Ook deze factor doet de hoeveelheid niet-opgelost eiwit toenemen, echter niet de hoeveelheid opgeloste aminozuren.

Samenvattend kan men zeggen:

1. dat de hoeveelheid opgeloste aminozuren in waswater wordt bepaald door de pH van dit water;



2. dat de hoeveelheden niet-opgelost eiwit worden bepaald door de viscositeit en de oppervlaktespanning-verlaging en in mindere mate door de waskracht, terwijl een hogere temperatuur dit kwantum verlaagt. Deze verlaging wordt echter teniet gedaan wanneer de viscositeit wordt verhoogd of een oppervlakte-actieve stof wordt toegevoegd.

Uit de literatuur blijkt, dat opgeloste aminozuren betekenis hebben voor het vasthouden van water in de epidermis (Szakall, Spier en Pascher).

Een uitdroging van de epidermis leidt tot een ruwe huid (ruwe handen in de winter). Het verwijderen van opgeloste aminozuren bevordert het ontstaan van deze klacht.

Alle proeven bij het onderzoek werden uitgevoerd door mejuffrouw J. Leemhuis.

#### ONDERZOEK NAAR DE GEVAREN VAN DE CHOLINESTERASE-REMMENDE WERKING VAN INSECTICIDEN

Aan de arts P. C. J. van der Slikke werd gedurende de jaren 1961 en 1962 door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. een subsidie verleend ten einde een onderzoek te verrichten naar de gevaren van het gebruik van insecticiden in de vruchtbomen-teelt.

Van de heer van der Slikke werd een uitvoerig rapport omtrent dit onderzoek ontvangen. Alvorens dit rapport in een voor publikatie geschikte vorm kan worden gebracht, moet het nog op een aantal punten worden aangevuld en verduidelijkt. Het overleg, dat hieromtrent met de heer van der Slikke werd ingeleid, moest helaas door diens overlijden worden afgebroken. De publikatie van het rapport zal hierdoor op wellicht onoverkomelijke moeilijkheden stuiten.

Van de conclusies, waartoe de heer van der Slikke op grond van zijn onderzoek is gekomen, moge het volgende worden vermeld.

Diagnostisch blijven de subklinische verschijnselen van belang. Deze kunnen zijn muscarine-achtig, nicotine-achtig en verschijnselen van de kant van het centrale zenuwstelsel. Zij treden in genoemde volgorde, doch ook wel gemengd op. Wanneer ten minste drie van deze klachten optreden, moet de mogelijkheid van intoxicatie in overweging worden genomen.

Lichte verschijnselen kunnen voorlopers zijn van een ernstige intoxicatie. Voor een vroege diagnose is bij het parathion (het meest gebruikte insecticide) en zijn derivaten de bepaling van het paranitrofenol (p.n.f.) in de urine de gevoeligste methode ter vaststelling van een intoxicatie.

Voor een vroege diagnose heeft de cholinesterasebepaling veel minder praktische waarde. De vermindering van de 'specifieke' acetyl-cholinesterase-activiteit (A.C.H.E.) correleert niet met de p.n.f.-uitscheiding en is daardoor onvoldoende

betrouwbaar, vooral bij een beginnende intoxicatie. Bepaling van de 'niet-specifieke' cholinesterase-activiteit (C.H.E.) is klinisch van geen belang.

Voor de praktijk is het van groot gewicht de nadruk te leggen op het *systematische* gebruik van impermeabele kleding en een geregelde reiniging daarvan. Oorspronkelijk had intoxicatie door inademing de meeste aandacht; door de betere chemische bepalingsmethoden en de uitkomsten daarvan bij intoxicatiegevallen, vrijwilligers en proefdieren, is men er thans van overtuigd dat de percutane resorptie etiologisch zeker zo belangrijk is als het inademen.

Uit het onderzoek is ook gebleken dat er voor huisgenoten gevaar voor intoxicatie bestaat na het gebruik van fosfor-insecticiden in het bedrijf, als ook bij het reinigen van besmette kleding.

#### PRIMAIRE CHRONISCHE REUMATOÏDE ARTHRITIS ONDER PSYCHOSOMATISCHE BELICHTING

Waar de eigenlijke oorzaak van primaire chronische reumatoïde arthritis niet bekend is en steeds meer blijkt, dat verscheidene factoren bij het ontstaan van deze ziekte een rol spelen, werd een onderzoek ingesteld naar de vraag in hoeverre ondeugdelijke sociale invloeden en psychische spanningen mede een rol spelen bij het tot stand brengen van deze vorm van chronisch reuma.

Ten einde deze vraag te beantwoorden, werd een groep van 50 reumapatiënten nauwgezet onderzocht met de psychosomatische methode van onderzoek. Naast een categorie normale personen werd ook een groep lijdens aan astmatische ziekten en aan ulcus duodeni onderzocht; de gegevens werden vergeleken met de uitkomsten, verkregen bij reuma-lijdens. In tegenstelling tot de groep normale personen bleken de lijdens aan de drie vormen van psychosomatosen (chronisch reuma, astma en ulcus duodeni) neurotische trekken binnen hun persoonlijkheid te vertonen. Van een zuivere neurose was als regel geen sprake. Het neurotisch syndroom, dat bij het ontstaan van psychosomatose een rol speelt, is in feite als neurotiform te bestempelen. Ondanks het feit, dat de drie psychosomatose-vormen zulks met elkaar gemeen hadden, bleken er anderzijds essentiële verschillen tussen de drie categorieën te bestaan; onder andere kwam dit tot uiting in het verschil van specifiek-emotionele conflicten. Het feit, dat bij chronisch reuma het neurotiforme syndroom een rol speelt bij het ontstaan der ziekte, wettigt het vermoeden dat preventie met betrekking tot bedoelde neurotisering van betekenis is bij het voorkomen en bestrijden van reuma.

In 1964 zal een uitvoerig verslag over dit onderzoek verschijnen in de vorm van een boekwerk 'The Psychometric approach to primary chronic rheumatoid arthritis'.

Voor de uitvoering van dit onderzoek werd aan Prof. Dr. J. J. G. Prick sub-

sidie verleend door de Stichting 'Rheumatiekfonds Dr. Jan van Breemen', het Praeventiefonds en de Gezondheidsorganisatie T.N.O.

ONDERZOEK INZAKE CHROMOSOMALE ABERRATIES VOORKOMENDE BIJ MONGOLOÏDE IDIOTIE

Voor dit onderzoek werd subsidie verleend aan Prof. Dr. S. J. Geerts. Het werd onder diens leiding uitgevoerd door mejuffrouw Drs. M. G. van Beukering en Drs. T. W. J. Hustinx, arts.

De onderzochte patiënten met het syndroom van Down (mongoloïde idiotie) stamden enerzijds uit klinieken en inrichtingen en anderzijds uit een groep welke door middel van een enquête in Nijmegen en 31 omliggende gemeenten was verkregen.

Aan de gegevens van de laatste groep worden de volgende cijfers ontleend:

In het geënquêteerde gebied werden 235 ouderparen van op 31 december 1961 in leven zijnde mongolen opgespoord. De hoge overlijdenskans van patiënten met het syndroom van Down maakt het onmogelijk alle mongolen die in één of meer jaren geboren zijn te vinden. Frequentiecijfers zijn derhalve slechts benaderingen; de werkelijke mongolenfrequentie bij de geboorte ligt naar alle waarschijnlijkheid hoger (tabel 1).

In tabel 2 zijn de verdelingen van de leeftijden van de moeders bij de geboorte van de patiënten gegeven. In vergelijking met de cijfers van Penrose (1961) en Collmann (1961) zijn de jonge moeders in de omliggende gemeenten slecht vertegenwoordigd.

Een familierelatie tussen patiënten met het syndroom van Down werd in deze streek enkele malen geconstateerd.

Tabel 1 - Enkele frequentiecijfers van patiënten met het syndroom van Down in het geënquêteerde gebied

|          | Aantal inwoners<br>31-12-1961 | Aantal Downs<br>31-12-1961 | Down casus in ‰<br>van totaal<br>inwoners | Down casus in ‰<br>van personen<br>van 0-4 jaar |
|----------|-------------------------------|----------------------------|---|---|
| Nijmegen | 134.143                       | 73                         | 5,4                                       | 11,8  |
| Omgeving | 183.980                       | 162                        | 8,8                                       | 21,6  |
| Totaal   | 318.123                       | 235                        | 7,4                                       | 17,9  |

Tabel 2 - Verdeling van de leeftijden der moeders bij de geboorte van de Down-patiënten

|          | Leeftijdsklassen |       |       |       |       |       |      | T    |
|----------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|          | 15/19            | 20/24 | 25/29 | 30/34 | 35/39 | 40/44 | 45/  |      |
| Nijmegen | -                | 6,8   | 13,7  | 13,7  | 24,7  | 37,0  | 4,1  | 100% |
| Omgeving | -                | 0,6   | 9,3   | 15,4  | 26,5  | 37,6  | 10,5 | 100% |
| Totaal   | -                | 2,5   | 10,6  | 14,9  | 26,0  | 37,4  | 8,5  | 100% |

Buiten de reeds genoemde gegevens zijn bij de enquête nog de volgende gegevens vastgelegd: leeftijd van de vader bij de geboorte van de patiënt, gezinssamenstelling, aantal abortus en vroeggeboorten, verblijfplaats van de mongool (thuis of in inrichting) en een aantal gegevens voor controlegroepen uit de normale bevolking. Het ligt in de bedoeling deze gegevens statistisch te verwerken en te vergelijken met de literatuurgegevens.

Gezien de hoeveelheid tijd welke chromosomenonderzoek vergt, is uit deze groep mongolen een keuze gemaakt en is dit materiaal aangevuld met patiënten uit andere bron. Als maatstaven voor het instellen van een cytogenetisch onderzoek golden: lage leeftijd van de moeder bij de geboorte van de mongool, geringe grootte van het ouderlijk gezin, het voorkomen van meer dan één mongool in een gezin, het bestaan van een meer verwijderde familierelatie tussen mongolen en soms pressie van klinische zijde.

Afgezien van een reeds eerder gevonden Down-Klinefelter tweeling (Hustinx c.s. *Ann. Hum. Genet.* 1961, 25: 111) en van de in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (van Gelderen en Hustinx, 1961, 105: 1925) gerapporteerde casus met deze syndromencombinatie kon slechts in twee gevallen een ander chromosomenpatroon worden geconstateerd dan de als klassiek te beschouwen trisomie 21. In beide gevallen werd een translokatiechromosoom gevonden en wel eenmaal een translokatie van het type 13-15/21 en eenmaal van het type 13-15/13-15.

Familie-onderzoek leerde in het eerstgenoemde geval dat er sprake was van overerving langs vaderlijke zijde (vader en grootvader waren carriers van het translokatiechromosoom). Dit is de tweede mongool (in de literatuur is er slechts één gerapporteerd) waar de vader en niet de moeder translokatie-carrier bleek te zijn. Meer mongolen werden in deze familie niet aangetroffen. Buiten de vader en grootvader was er wel een aantal carriers. Tevens bleek het Y-chromosoom in deze familie vrij groot.

Bij het tweede geval was er overerving van het translokatie-chromosoom in vrouwelijke lijn (moeder en grootmoeder waren carriers). Ook in deze familie werden meer carriers gevonden (mannen zowel als vrouwen). Andere gevallen met het syndroom van Down waren er niet. De propositus van deze familie is een bijzonder geval aangezien het de enige mongool met dit translokatietype (plus een trisomie 21) is, die tot nu toe is gerapporteerd. De jonge leeftijd van de moeder bij de geboorte van deze patiënt (24 jaar) is opvallend.

In samenwerking met Dr. L. E. Nijenhuis, Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandsche Rode Kruis, is bij deze twee families tevens een onderzoek verricht van bloedgroepen en haptoglobinetypen, zulks in verband met de problematiek van de lokalisatie van deze genen.

Bij een groot aantal mannelijke mongolen is het Barr-chromatine onderzocht.

Zowel bij het syndroom van Down als het syndroom van Klinefelter zou hogere moederleeftijd een rol spelen. Op hogere moederleeftijd behoeft het optreden van een dergelijke syndromencombinatie niet zo een uitzondering te zijn als op grond van de afzonderlijke frequenties van beide syndromen in de totale bevolking wordt gesuggereerd.

Het is niet gelukt er nog een voorbeeld van deze syndromencombinatie bij te vinden. Op 385 mannelijke mongolen (eigen plus literatuurgegevens) zijn vier gevallen van Down-Klinefelter geconstateerd. Van de aselect verzamelde groep was de frequentie 1 op 203 mongolen; meer in het bijzonder 1 op 94 mongolen van moeders boven de veertig jaar.

De bevindingen van het onderzoek worden in een aantal publikaties en het proefschrift van de heer T.W.J. Hustinx vastgelegd. De in 1963 verschenen publikaties zijn opgenomen in bijlage III van dit verslag.

#### ONDERZOEK INZAKE DE PATHOGENESE VAN BRONCHIËCTASIEËN

In de jaren 1952 tot en met 1955 werd een subsidie verstrekt aan Prof. Dr. J. Mulder ten behoeve van een onderzoek inzake de pathogenese van bronchiëctasieën, dat werd verricht door Dr. J. F. Ph. Hers.

Over dit onderzoek werd gerapporteerd op het in april 1960 gehouden internationale symposium inzake chronische bronchitis in Groningen, welk verslag werd opgenomen in 'Bronchitis'<sup>1</sup>.

In de betreffende studie worden de resultaten samengevat van een histologisch-bacteriologisch onderzoek van het longweefsel van 97 patiënten, die lijdende waren aan verschillende vormen van chronische bronchitis. Van 87 patiënten werd het studiemateriaal verkregen door lobectomie of pneumonectomie. De overige 10 ziektegevallen kwamen alle ter sectie. Een zorgvuldige bewerking geschiedde van de klinische, bacteriologische en anamnestiche gegevens, waarbij zeer veel aandacht werd geschonken aan de klinische en poliklinische 'follow-up' van de sputummicroscopie, met name omtrent het voorkomen van eosinofiele cellen in het sputum, de microscopisch aanwezige bacteriële flora alsmede aan de resultaten van de bacteriologische kweekmethoden. Tevens werden de bronchografische gegevens nauwlettend geregistreerd. Een samenvatting van deze gegevens leerde dat een groter aantal der ziektegevallen tot de 'allergische' groep behoorde dan alleen een anamnestic onderzoek zou doen vermoeden. Bovendien bleek dat de recidiverende infecties konden worden gesplitst in die ziektegevallen, welke lijdende waren aan een chronische foetide bronchitis en die welke

<sup>1</sup> Dr. J. F. Ph. Hers: 'The pathology of chronic relapsing mucopurulent bronchitis with and without bronchiectasis' in 'Bronchitis' an international symposium 27-29 april 1960, edited by N. G. M. Orie M. D. and H. J. Sluiter M. D., Royal van Gorcum, Assen 1961.

lijdende waren aan een recidiverende mucopurulente bronchitis. In de eerste groep, welke 15 ziektegevallen omvatte, werd steeds een multiële bacteriële flora gevonden, welke mede onder anaerobe omstandigheden kon worden gekweekt, de tweede groep bestond uit 80 ziektegevallen waarbij de recidiverende mucopurulente ontsteking werd veroorzaakt door H. Influenzae en pneumococci. De twee overige ziektegevallen kwamen ter sectie ten gevolge van een status asthmaticus, zonder dat in de laatste drie jaren een bacteriële infectie van de luchtwegen kon worden aangetoond.

Bij de betreffende lijdens aan een chronische foetide bronchitis werden steeds uitgebreide bronchiectasieën aangetroffen en bij enige hiervan kon de etiologie door vreemd lichaam-aspiratie worden achterhaald. De overige patiënten daarentegen toonden een geheel verschillend en per ziektegeval zeer wisselend bronchografisch patroon van zeer lichte bronchus-deformaties, bronchioliectasieën, geringe sacculaire tot iets meer uitgebreide en cilindrische bronchiectasieën, welke alle in meer of mindere mate waren gecombineerd met emfyseem.

Het histo-pathologische onderzoek leerde het volgende:

Bij de multiële anaerobe infecties der luchtwegen werd steeds een uitgebreide metaplasie van het bronchusepitheel aangetroffen waarbij tevens vaak ulceratie van de bronchuswand werd waargenomen. In deze ziektegevallen was een peribronchiale fibrosis regel, die steeds gepaard ging met hyalinisatie van het bindweefsel. De betreffende bacteriële flora werd aan de oppervlakte van het veranderde, deels zieke, epitheel en in de ulceraties teruggevonden.

In de ziektegevallen met recidiverende mucopurulente bronchitis werd echter steeds normaal trilhaarepitheel gevonden, waarbij de bacteriële flora, welke voornamelijk uit H. Influenzae bestond, plaatselijk in het epitheel en diep in de submucosa kon worden gelokaliseerd. De peribronchiale fibrosis was aanmerkelijk geringer dan in de met een anaerobe bacteriële flora geïnfecteerde ziektegevallen, alhoewel structuurverlies in de zin van vernieling van het elastische skelet der wanden alsmede atrofie van kraakbeenstukken regel was.

Histopathologisch waren beide groepen zeer goed van elkaar te onderscheiden. Treffend was dat in beide groepen de eosinofiele infiltratie in de bronchuswanden soms tot diep in het longweefsel kon worden teruggevonden. De eosinofiele cellen kwamen zowel verspreid als zeer lokaal in de vorm van echte infiltraten voor.

In beide groepen werden stenosen in de kleinere bronchi aangetroffen, welke bestonden uit membraanachtige weefselbruggen, gedeeltelijk afgesloten zakvormige en tunnelvormige uitstulpingen van het bronchusslijmvlies. Deze werden in groot aantal door middel van seriecoupes ( $\pm$  1000 seriecoupes per bronchusniveau) in plastic, hominit en papier gereconstrueerd. Deze stenoserende afwijkingen werden zowel bij klinisch-bronchografisch manifeste bronchiectasie-

en alsmede bij de zeer geringe bronchusdeformaties gevonden. Genetisch zijn deze afwijkingen waarschijnlijk het gevolg van structuurverlies (elastine-skelet en kraakbeen), recidiverende spasmen, hypertrofische, poliepachtige slijmvliesplooien en bacteriële infecties met oedeemvorming, capillairverlies en celfiltraties. Zij dienen te worden beschouwd als een locus minoris resistentiae voor de recidiverende infecties, waarbij ook na optimale antibacteriële behandeling latent sluimerende infectiehaarden kunnen achterblijven.

Hiervoor pleit dat het in een aantal gevallen mogelijk bleek de oorspronkelijke bacteriële flora, veroorzaakt door *H. Influenzae*, die kort voor de operatie optimaal antibacterieel was bestreden, uit het met zand vermalen bronchusslijmvlies te kweken.

Ten slotte leverde het betreffende onderzoek op dat in nagenoeg alle gevallen de histologische kenmerken van een 'allergische' ontsteking als zijnde van astmatische origine kon worden aangetoond, namelijk de sterk wisselende hypersecretie van slijmklieren en trilhaarepitheel afgewisseld met atrofische slijmproductie op andere niveaus, de hyperplasie van gladde spiervezels en de eosinofiele celfiltraten waren steeds aanwezig indien een voldoende aantal weefselblokjes werd onderzocht.

Samenvattend werd in dit onderzoek een duidelijke correlatie vastgesteld tussen de klinische verschijnselen en het histologisch-pathologische beeld van de recidiverende mucopurulente bronchitis enerzijds en van de chronische anaerobe foetide bronchitis anderzijds. De ernst en de uitbreiding der bronchiëctasieën bleken niet evenredig met het voorkomen van bronchusstenosen.

Deze laatste bevinding wordt daarom als een belangrijk en vroegtijdig kenmerk van chronische bronchitis beschouwd, waarbij bronchiëctasieën en emfyseem als een laat en secundair fenomeen worden geacht. Het is ten slotte zeer waarschijnlijk dat één der belangrijkste oorzaken van de chronische recidiverende mucopurulente bronchitis een hyperreactief slijmvlies is wegens het overwegen van histologische kenmerken, die geacht worden bewijzend te zijn voor astmatische bronchitis.

#### VIRULENTE EN MINDER VIRULENTE TUBERKELBACTERIËN

Omtrent een door Prof. Dr. J. K. Kraan en Prof. Dr. A. Arends uitgevoerd onderzoek betreffende resistentie en virulentie van tuberkelbacteriën werd het hierna volgende samenvattende eindverslag uitgebracht.

Door caviae te infecteren hebben de onderzoekers gegevens verkregen over de virulentie van tuberkelbacteriën. Het bleek dat de gebruikte *INH*-sensibele laboratoriumcultuur van tuberkelbacteriën *H<sub>37</sub>Rv* minder virulent voor de cavia was dan een *INH*-sensibele tuberkelbacteriëncultuur uit het sputum van een patiënt.

Het microscopische beeld van de tuberculose in de organen door beide culturen veroorzaakt was identiek zowel in de hematoxyline-eosine-, Azan- en reticulinekleuring.

Tevens bleek, dat de gunstige werking van het medicament isonicotine-zuurhydrazide (INH) duidelijker naar voren kwam bij tuberculose veroorzaakt door de minder virulente laboratoriumstam. Het is aannemelijk, dat bij de INH-profylaxe, zoals die bij de tuberculosebestrijding bij de mens wordt toegepast, rekening gehouden dient te worden met de virulentie van de tuberkelbacterie.

Daarnaast werd een INH-gevoelige tuberkelbacteriëncultuur uit het sputum van een onbehandelde patiënt qua virulentie vergeleken met een INH-resistente tuberkelbacteriëncultuur uit het sputum van een andere patiënt. Door overenting van de resistente cultuur op een INH-bevattende voedingsbodem werd een homogeen resistente cultuur (resistent voor 30  $\gamma$  INH/cc) verkregen.

Bij een infectie met INH-resistente tuberkelbacteriën treden macroscopische tuberculeuze afwijkingen in de cavia-organen significant minder frequent op dan na infectie met INH-sensibele tuberkelbacteriën. Het geven van INH aan dieren, welke met INH-resistente bacteriën waren besmet, had geen invloed op het optreden van macroscopische afwijkingen. In de eerste zes weken der infectie kunnen in een vrij groot percentage resistente tuberkelbacteriën uit de cavia-organen worden gekweekt; dit wijst dus op een even snelle verspreiding van de resistente bacteriën vanuit de infectieplaats als bij infectie met INH-sensibele tuberkelbacteriën.

De percentages positieve orgaanculturen liggen bij de groep caviae geïnfecteerd met INH-resistente tuberkelbacteriën significant lager dan bij de dieren, welke met INH-sensibele tuberkelbacteriën zijn geïnfecteerd. Dit verschil in positieve orgaanculturen wordt vooral gezien in de latere fase der infectie.

Op grond van macroscopie en orgaanculturen kan worden gezegd, dat INH-resistente tuberkelbacteriën verminderd virulent voor de cavia zijn, vergeleken met INH-sensibele tuberkelbacteriën. Er is geen sprake van avirulentie.

Tevens werd een discongruentie gevonden tussen microscopische bevindingen en de aanwezigheid van tuberkelbacteriën in het cavia-orgaan, hetzij in de ZN-kleuring van het orgaan hetzij in de orgaancultuur. Soms is het microscopische beeld positief voor tuberculose en de orgaankweek negatief. Ook het omgekeerde komt voor. Dit bij beide soorten infecties.

Het histologische beeld van de tuberculeuze infectie in de cavia-organen is identiek; het microscopische beeld van de infectie met sensibele tuberkelbacteriën is gelijk aan dat van de infectie als gevolg van INH-resistente tuberkelbacteriën. Deze gelijkheid wordt zowel gezien in de hematoxyline-eosine als in de Azan- en reticulinekleuring. Aan het microscopische beeld is niet te zien of een tuberculeuze infectie veroorzaakt is door INH-sensibele of INH-resistente tuberkelbacteriën.



Door de heer J.W.M.H. Waalkens werd onder leiding van Prof. Dr. Eelco Huizinga een onderzoek verricht naar de samenhang van ziekten van de bovenste en onderste luchtwegen. Een kort verslag van de voorlopige resultaten van dit onderzoek volgt hieronder.

Doel van het onderzoek was een beter inzicht te verkrijgen in de oorzaken van het 'chronisch worden' van een middenoorontsteking.

De opvatting, dat een chronische otitis media steeds zou ontstaan uit een acute otitis media, wordt tegenwoordig niet meer algemeen aanvaard. Niet de duur van de otorrhoe bepaalt het chronisch zijn, maar veel meer de histopathologische veranderingen van het middenoorslijmvlies en het macroscopische aspect van het trommelvlies. Bij chronische otitis media vindt men een trommelvlies, dat geen acute ontstekingsverschijnselen meer vertoont, er is een perforatie van het trommelvlies gepaard gaande met otorrhoe. Deze perforatie kan centraal of randstandig zijn.

Vele auteurs verdelen de chronische otitis, al naar gelang van de lokalisatie van een perforatie, in een goedaardige en kwaadaardige vorm. De centrale perforatie zou meestal goedaardig zijn en de otorrhoe het gevolg van een hypersecretie van het middenoorslijmvlies. De randstandige perforatie, met neiging tot cholesteatoomvorming, zou kwaadaardig zijn door de optredende ostitis met dikwijls een stinkende otorrhoe. Bij het onderzoek is een onderscheid gemaakt tussen deze twee vormen.

De histopathologische veranderingen van het middenoorslijmvlies bij een chronische ontsteking bestaan voornamelijk uit een hyperplasie met plaatselijk een verdikte subepitheliale laag (*Wittmaack* e.a.). Deze gelijken op de veranderingen van het slijmvlies der bovenste luchtwegen wanneer daar een allergische reactie is opgetreden. Er is daarom een reden aan te nemen, dat de hypersecretie van het oor mede berust op een allergische reactie.

*Wittmaack* heeft vroeger al gewezen op een constitutionele factor. Dit is nader uitgewerkt door *Koch* in een monografie. Hij betrok in dit onderzoek echter niet de bovenste luchtwegen. Wel onderzocht hij het oorsecrēt op eosinofiele cellen. Wanneer die aanwezig waren, meende hij een allergie te mogen aannemen, hetgeen dezerzijds niet kan worden onderschreven. Het percentage gevallen met een positieve eosinofilie van het oorsecrēt is aanzienlijk lager bij de in dit onderzoek betrokken patiënten dan bij die van *Koch*. Mogelijk berust de door hem gevonden eosinofilie op een lokale allergische reactie, omdat veel van zijn patiënten tevoren lokaal waren behandeld met sulfa-preparaten.

In het onderhavige onderzoek zijn 150 patiënten betrokken met een chronische otitis media, of die hiervoor een operatie hadden ondergaan, waarbij durante

operationem de lokalisatie van de perforatie van het trommelvlies was vastgesteld. Bij elke patiënt werden nagegaan:

- a.* Duur en aard van de oorontsteking en de lokalisatie van de perforatie.
- b.* Röntgenonderzoek van het rotsbeen.
- c.* Onderzoek van het oorsecrēt op eosinofiele cellen.
- d.* Allergische anamnese en familie-anamnese, allergisch onderzoek.
- e.* Onderzoek van het neussecrēt op eosinofiele cellen.
- f.* Status localis van de bovenste luchtwegen en neusbijholten en eventuele vroegere operaties.

Als voorlopige conclusie kan worden gezegd, dat er bij de centrale perforatie vaker een samenhang wordt gezien met allergie dan bij de randstandige perforatie met cholesteatoomvorming. Dit heeft in verband met eventuele gehoorverbeterende operaties, bijvoorbeeld tympanoplastiek, belangrijke therapeutische consequenties.

#### EIWITSPAREND EFFECT VAN KOOLHYDRATEN VERSUS VET BIJ CALORIE-ARME VOEDING

De bevindingen van een onderzoek naar het eiwitsparend effect van koolhydraten versus vet, dat op de interne afdeling van het Gemeenteziekenhuis Zuidwal te 's-Gravenhage onder leiding van Dr. P. S. Blom werd verricht, zullen worden neergelegd in een proefschrift van de heer H. A. Sonneveldt, die in 1964 op dit onderwerp hoopt te promoveren.

Samenvattend kan over dit onderzoek het volgende worden vermeld.

Balansstudies werden verricht bij 4 vetzuchtige vrouwen (aangeduid met A, B, C en D). De lichaamsgewichten waren resp. 147,2 kg, 95,6 kg, 121,5 kg en 122,7 kg.

Het eiwitgehalte van de voeding, dat was aangepast aan het voor de proefpersonen normale gebruik (resp. N-gehalte van 8 g, 10,8 g, 10,1 g en 9,6 g) bleef onveranderd.

Het KH-gehalte was afwisselend laag (25 g per dag) en ongeveer normaal (150 tot 180 g per dag). Met de wijzigingen in het KH-gehalte werd het vetgehalte reciprook veranderd, zodanig, dat het caloriegehalte van de voeding constant bleef ( $\pm$  1000 cal. per dag). De duur van de balansen bedroeg resp. 48 dagen, 50 dagen, 42 dagen en 54 dagen.

Het onderzoek werd bij vetzuchtigen verricht omdat:

- a.* KH-arme voeding met een normale calorische waarde te vetrijk zou worden om lang vol te houden;
  - b.* bij deze proefpersonen wetenschappelijk en therapeutisch belang konden worden gecombineerd, waardoor een kostenspreiding mogelijk was.
- Tijdens het onderzoek vermagerden de proefpersonen duidelijk (resp. 14,2 kg,

6,4 kg, 11,7 kg en 8 kg). Het gewichtsverlies vond zeer onregelmatig plaats door variaties in de hydratietoestand (bij A voornamelijk door sterk wisselend transpireren, bij B door de menstruatiecyclus en bij C door korte perioden van volledige bedrust). Alleen bij D waren tweemaal gewichtsfluctuaties te zien, die samenhangen met variaties in het KH-gehalte van de voeding. Bij verhoging ervan steeg zelfs het gewicht (cf. de waarnemingen o.a. van *Keckwick* en *Pawan* 1956, *Holt* 1956 en *Pilkington* c.s. 1960).

Het best reproduceerbaar waren de veranderingen in de N-balans. De mate van verandering was echter in alle gevallen gering. Een aantal malen verliepen de wijzigingen in de K-balans gelijk gericht aan die van de N-balans. Een kwantitatieve relatie tussen deze veranderingen kon niet worden vastgesteld. Duidelijke en alleen met de voedingsveranderingen samenhangende wijzigingen in de Na-balans traden uitsluitend bij D op, met name gaf verhoging van het KH-gehalte een Na-retentie die ook tot uiting kwam in de tijdelijke stijging van het gewicht.

De veranderingen in het calorieverbruik berekend uit de perspiratio insensibilis lijken kwalitatief een samenhang te vertonen met de veranderingen in de N-balans.

Alle hier besproken veranderingen bleken van tijdelijke aard te zijn, na 1 à 2 weken waren deze effecten niet meer zichtbaar.

Behalve de hierboven genoemde balansstudies werd ook een onderzoek ingesteld naar het verloop van de vrije vetzuurconcentratie in plasma onder diverse dieetomstandigheden (KH-rijk, KH-arm en tijdens vasten). Dit deel van het onderzoek heeft de verschillen in beïnvloeding van de vetstofwisseling door koolhydraten en vetten, die algemeen bekend waren, bevestigd. Bovendien zijn enige aanwijzingen gevonden voor verschillen in de vetstofwisseling van vetzuchtigen en niet-vetzuchtigen en voor veranderingen in de vetstofwisseling onder invloed van langdurig voortgezette calorie-arme voeding.

#### ONDERZOEK INZAKE METABOLE BOTZIEKTEN

Gedurende de jaren 1958 tot en met 1963 werd met subsidie van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. door Dr.D.Smeenk onderzoek verricht op het gebied der metabole botziekten. Zijn bevindingen zijn neergelegd in een aantal publikaties, welke aan het slot van dit korte verslag zijn vermeld.

Reeds tientallen jaren worden patiënten met metabole botziekten bestudeerd met behulp van chemisch onderzoek van bloed, faeces en urine. Weinig aandacht wordt besteed aan het onderzoek van het bot zelf.

De techniek van de biopsie uit de crista iliaca met behulp van een boor maakt het mogelijk botmateriaal te verkrijgen voor studie. Hiervan werd gebruik

gemaakt om van een groot aantal controlepersonen en van patiënten met metabole botziekten botmateriaal te verkrijgen voor onderzoek.

Een gedeelte van het bot werd gebruikt voor routine-histologisch onderzoek. In een ander gedeelte werd kwalitatief en kwantitatief microradiografisch onderzoek verricht. Ten slotte werd het overige bot benut voor uitwisselingsproeven in vitro met behulp van met radioactief fosfor en calcium ( $P^{32}$  en  $Ca^{45}$ ) gemerkte bufferoplossingen. Hiernaast werden dierproeven verricht, waarbij dezelfde methoden van onderzoek werden gebruikt.

De resultaten van dit onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

1. Bij 80 controlepersonen bestond een negatieve correlatie tussen de uitwisseling in vitro van fosfaat uit het bot en het fosfaat uit een met  $P^{32}$  gemerkt incubatiemedium en de leeftijd van het individu ( $R = -0,69$   $P < 0,001$ ).
2. Bij ratten (great Wistar stam) werd eveneens een negatieve correlatie tussen 'fosfaatuitwisseling' en leeftijd gevonden.
3. Bij 17 patiënten met hyperparathyroidie werd gemiddeld een verhoogde 'fosfaatuitwisseling' van het bot gevonden. (Uitwisselingspercentage na 24 uur incubatie  $123,2 \pm 13,2$  van een standaard.)

De controlegroep had een uitwisselingspercentage van  $99 \pm 6,9$  van de standaard. Het verschil tussen de twee groepen is significant ( $P < 0,001$ ).

4. Bot van 5 patiënten met een hypercalcaemie, niet veroorzaakt door een hyperparathyroidie, had een normale 'fosfaatuitwisseling'.
5. Het mineraalgehalte per volume van het bot van 17 controlepersonen en van 17 patiënten met hyperparathyroidie, werd gemeten met behulp van kwantitatieve microradiografie. Het mineraalgehalte van het bot van de patiënten met hyperparathyroidie bleek significant ( $P < 0,001$ ) lager te zijn dan de controlegroep.

$100\mu$  bot bleek respectievelijk een equivalent voor  $74 \pm 4$  en voor  $84,6 \pm 33\mu$  aluminium te zijn.

6. Bot van 5 patiënten met een hypercalcaemie, niet veroorzaakt door een hyperparathyroidie, bleek een normaal mineraalgehalte te hebben.
7. Er blijkt een significante negatieve correlatie ( $R = 0,62$   $P < 0,001$ ) te bestaan tussen het mineraalgehalte van het bot en de 'fosfaatuitwisseling'.
8. De hoge 'fosfaatuitwisseling' en het lage mineraalgehalte van het bot van patiënten met hyperparathyroidie kan worden verklaard door een vergrote botaanmaak bij hyperparathyroidie aan te nemen.

In een latere fase van het onderzoek werd gebruik gemaakt van het feit dat tetracyclines worden opgenomen in bot. Deze opneming is vermoedelijk een maat voor de botaanmaak.

In onontkalkte botpreparaten van patiënten die voor de biopsie waren ingespoten met tetracycline werd de hoeveelheid tetracycline gemeten met behulp

van fluorescentiemicroscopie. Bij 19 patiënten met hyperparathyreoidie bleek gemiddeld 25% van het botoppervlak gemerkt te zijn met tetracycline. Bij 17 controlepersonen bleek gemiddeld 12% van het botoppervlak gemerkt te zijn met tetracycline.

Deze uitkomsten komen overeen met die welke worden gevonden met behulp van microradiografie en met 'fosfaatuitwisselings'-proeven.

Naast het onderzoek van bot werd de bepaling van het geïoniseerd calciumgehalte van bloedplasma opgezet (H. M. Lloyd, G. A. Rose, D. Smeenk, 1962). De bepaling werd weinig gebruikt omdat de hoeveelheid werk die een bepaling kost onevenredig groot is ten opzichte van de waarde van de verkregen gegevens.

Voor het onderzoek van aminozuren uit urine werd de papierchromatografie ter hand genomen; deze blijkt als routinemethode voor het klinisch-chemische laboratorium zeer nuttig.

D. Smeenk: Onderzoek van door biopsie verkregen bot van patiënten lijdende aan hyperparathyreoidie, met behulp van microradiografie en fosfaatuitwisselingsproeven in vitro. Proefschrift Rijksuniversiteit, Leiden, 1958.

D. Smeenk: Metabole skeletziekten. Ned. T. v. Geneesk. 102 (1958) 43, blz. 2098.

D. Smeenk: Phosphate exchange experiments in vitro and quantitative micro-radiography in bone from patients with hyperparathyroidism. Acta Endocrinol. 29 (1958) p. 47.

D. Smeenk: De uitwisselbaarheid van botfosfaat in vitro bij de diagnostiek van metabole skeletziekten. Ned. T. v. Geneesk. 103 (1959) 6, p. 313.

D. Smeenk: Kwantitatief microradiografisch onderzoek van bot bij patiënten met hyperparathyreoidie. Ned. T. v. Geneesk. 103 (1959) 28, p. 1461.

D. Smeenk: Ziekten van het skelet. Ned. Leerboek der Interne Geneeskunde, deel II, blz. 857 (1960).

D. Smeenk: Clinical applications of quantitative microradiography and of the measurement of the in vitro phosphate 'exchange' capacity of bone samples. Memoirs of the Society for Endocrinology (1960), nr. 9. Progress in Endocrinology.

D. Smeenk: Studies of bone of patients with hyperparathyroidism by means of phosphate exchange experiments in vitro and quantitative microradiography. J. Clin. Investigation 40 (1961) 2, p. 433.

D. Smeenk en H. Muller: Enkele aspecten van primaire hyperparathyreoidie (studie van 34 waargenomen gevallen). Ned. T. v. Geneesk. 105 (1961) 35, p. 1736.

D. Smeenk: Discussion of the papers by J. P. H. Jonxis, P. J. Gaillard and P. Fourman. Voeding 23 (1962) 2, p. 313/316.

H. M. Lloyd, G. Alan Rose and D. Smeenk: The ability of plasma proteins to bind calcium in normal subjects, in patients with primary hyperparathyroidism both pre- and post-operatively, and in other hypercalcaemic conditions. J. Clin. Science 22 (1962) 3, p. 353.

D. Smeenk, J. van der Sluys Veer and R. O. van der Heul: Quantitative measurements of in vivo labelling of bone the iliac crest of nine patients with hyperparathyroidism and of eleven controls. Bull. Bone and Tooth Soc., june 1962.

H. Muller en D. Smeenk: Enkele aspecten van primaire hyperparathyreoidie (studie van 52 waargenomen gevallen). Ned. T. v. Geneesk. 106 (1962) 46, p. 2314.

D. Smeenk: Studies of bone of patients with hyperparathyroidism by means of phosphate exchange experiments in vitro and quantitative microradiography. Yearbook of Endocrinol. 1962, p. 59/61.

D.Smeenk, J. van der Sluys Veer en R.O. van der Heul: Onderzoek van bot in vivo gemerkt met tetracycline. Ned. T. v. Geneesk. 107 (1963) 43, p. 2006.

J. van der Sluys Veer, D. Smeenk and R.O. van der Heul: Tetracycline labelling of bone in hyperparathyroidism. Ter perse.

R.O. van der Heul, J. van der Sluys Veer and D.Smeenk: The histological aspects of osteoporosis (correlation of the histology with the tetracycline labelling of osteoporotic bone). Ter perse.

#### ONDERZOEK NAAR HET SPRAAKAFZIEBEN BIJ EEN GROEP DOVE KINDEREN

Tien jaar geleden werd in het R.K. Instituut voor Doven te St. Michielsgestel een werkgroep opgericht met het doel na te gaan of de geringe gehoorresten van zwaardove kinderen (d.w.z. kinderen, waarvan het gehoorverlies in de hogere frequenties minstens 90 db bedraagt) dan wel hun vibratiezin kunnen worden benut ten einde de handicap van deze kinderen te verlichten. Binnen het raam van deze research werd onder meer onderzocht of de zogeheten 'geluidsmethode', zoals die te St. Michielsgestel wordt toegepast, het spraakafzien (ook wel liplezen genoemd) van de zwaardove leerlingen kan verbeteren. Met andere woorden: kunnen deze kinderen beter spraakafzien wanneer zij in staat worden gesteld hun geringe gehoorresten, dan wel hun vibratiezin ten nutte te maken? Dit onderzoek, dat door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. is gesubsidieerd, werd in de vroegere verslagen aangeduid met de term 'verstaanvaardigheidsonderzoek' (zie de jaarverslagen 1954 t/m 1958).

Na ampele vooronderzoekingen, waarin hoofdzakelijk werd nagegaan welk taalmateriaal het beste kon worden aangeboden, viel de keuze op lijsten *nonsenswoorden*, ook wel *logatomen* genoemd. Deze keus werd bepaald door de overweging dat een onderzoek, met dit type 'taal'-materiaal verricht, niet alleen een kwantitatieve beoordeling mogelijk maakt maar ook stof kan bieden voor een kwalitatieve analyse der bevindingen. De bekendheidsfactor immers, die zozeer het verstaan van normale woorden beïnvloedt, is nauwelijks onder controle te brengen.

In het uiteindelijke onderzoek werden 156 leerlingen van het Gestelse instituut geconfronteerd met een batterij van 8 *geluidsfilms*, die een spreker vertoonden, die per film 30 logatomen uitsprak. De films waren zo vervaardigd, dat de eerste helft van film 1 (15 logatomen) zonder geluid werd aangeboden, zodat de kinderen uitsluitend konden spraakafzien, waarna de tweede helft (eveneens 15 logatomen) mét geluid werd afgedraaid. In film 2 was de situatie precies omgekeerd: de eerste helft werd hier voor de 'audio'-visuele-perceptie-conditie (AUVPC) aangeboden, de tweede helft voor de (uitsluitend) visuele-perceptie-conditie (VPC). Film 3 werd weer onder dezelfde omstandigheden afgedraaid als film 1, enz.

De gevolgde procedure stelde de onderzoekers in staat een exact gelijk mond- en geluidsbeeld van elk logatoom in twee verschillende condities aan te bieden;

de films 5 t/m 8 bevatten immers dezelfde logatomen als de films 1 t/m 4, met alleen dit verschil, dat ze in omgekeerde volgorde waren gemonteerd.

Het gekozen materiaal bleek hoge eisen aan de proefpersonen te stellen. Hoewel de scores, met dit zinloze materiaal behaald, laag waren, was een kwantitatieve vergelijking van VPC en AUVPC mogelijk. De conclusie hieruit was, dat de scores welke voor de logatomen-als-geheel werden gevonden, bij de allerdoofste groep (hoogfrequent verlies minstens 90 db, laagfrequent verlies 80 db of meer) geen significante verbetering ten gunste van de AUVPC te zien gaven. Dit gold echter wél voor de groep die iets minder doof was (hoogfrequent verlies 90 db, laagfrequent verlies tussen 60 en 80 db; men ziet dat het ook hier om zwaardove kinderen gaat). Naarmate de groepen minder doof waren, namen de verschillen AUVPC minus VPC ten gunste van de AUVPC toe.

Uit een onderzoek naar de eventuele verstaanbaarheidstoename van de *afzonderlijke fonemen*, waaruit de logatomen waren samengesteld, is gebleken dat de vocalen – bij de gevolgde methode van onderzoek – in de beide testcondities nagenoeg in dezelfde mate werden verstaan. De *consonanten*-scores vertoonden ten andere interessante verschillen. Dit gold zowel voor de consonanten aan het woordbegin als die aan het einde van een woord. Zelfs voor de allerdoofste groep bleek de inschakeling van de gehoorresten, c.q. van de vibratiezin, in enkele opzichten een positief verschil AUVPC-VPC te zien te geven. Het was namelijk mogelijk de eventuele verbetering per consonant na te gaan en op deze wijze vast te stellen welke spraakklanken het meest gebaat zijn bij het toepassen van een geluidsmethode. Wat de beginconsonanten betrof, waren dit vooral /m, j, r/. Bij de eindconsonanten gold de verbetering hoofzakelijk /ng, ch, k, r/.

Het tweede deel van het onderhavige onderzoek bestond uit een *analyse* van het *spraakafzien als zodanig*. Nagegaan werd hoe de sonantische taal der horenden aan diegene verschijnt, welke haar op visuele wijze moet waarnemen. Op grond van deze analyse bleek het mogelijk het fonologische (beter genoemd 'kinologische') systeem der doven te beschrijven. Duidelijke verschillen tussen dit kinologische systeem en het fonologische der horenden konden worden aangetoond.

Een uitvoerig verslag van dit onderzoek zal, hopelijk in het voorjaar van 1964, als dissertatie te Nijmegen worden verdedigd.

ONDERZOEK NAAR HET VERANDEREN VAN EEN AANTAL GEDRAGS- EN ANDERE KENMERKEN  
BIJ KLEUTERS NA VERBLIJF IN HET KLEUTERDAGVERBLIJF 'MARGRIET'

Medische kleuterdagverblijven zijn verzorgingsinstituten voor kleuters, die thuis slapen.

Het medische kleuterdagverblijf 'Margriet' in Leiden verzorgt voornamelijk kleuters met gedragsmoeilijkheden al of niet gepaard gaande met lichamelijke

verschijnselen zoals slechte eetlust, onzindelijk blijven voor urine of ontlasting, onrustig slapen, psychomotorische onrust, niet alleen of met anderen kunnen spelen, enz.

In 1955 kwam bij de leiding van 'Margriet' de vraag naar voren welke invloed een verblijf in 'Margriet' op de kleuters zou hebben.

Er werden drie groepen van elk 14 kinderen onderzocht, de 'Margriet'-groep, een 'thuis'-groep en een kleuterbureau-groep. De eerste twee groepen werden a-selectief gevormd uit de aanmeldingslijst van het dagverblijf naar volgorde van aanmelding. De kleuters van de 'Margriet'-groep werden 6 maanden in 'Margriet' opgenomen. De kinderen van de 'thuis'-groep werden niet opgenomen en dienden als controlegroep. De kinderen van de kleuterbureau-groep waren kleuters zonder klachten. Zij werden onderzocht om na te gaan in hoeverre de 'Margriet'-populatie verschilde van de 'normale' kleuterpopulatie.

De 'Margriet'-groep en de 'thuis'-groep werden driemaal onderzocht: éénmaal bij aanmelding, éénmaal 6 maanden later en éénmaal nog eens 6 maanden later.

De kenmerken, welke werden onderzocht, waren onder meer aantal, soort en belangrijkheid van klachten bij de moeder, de moeder-kind relatie, het intelligentiequotiënt, het sociale quotiënt, de gedragswaardering en persoonlijkheidswaardering, lichaamslengte en -gewicht, de skeletleeftijd en de lichamelijke toestandswaardering. Tevens werd de beoordeling door de moeder van het resultaat van de opname in het onderzoek betrokken.

Het onderzoeksteam bestond uit de directrice van 'Margriet', een psychiatrisch geschoolde maatschappelijk werkster, een kinderpsychiater, een kinderpsychologe en een kinderarts.

De eindconclusie luidt dat met dit onderzoek aanwijzingen werden gevonden dat na 6 maanden de in het kleuterdagverblijf opgenomen kinderen minder klachten bij de moeders veroorzaakten, zich beter sociaal aanpasten, zelfstandiger waren en meer in gewicht waren aangekomen dan de kinderen die dezelfde periode thuis waren gebleven. Er werd aangetoond, dat dit effect waarschijnlijk een 'Margriet'-effect is geweest. Tijdens het derde onderzoek was overigens dit effect weer verdwenen. Het onderzoeksteam overweegt verschillende verklaringen voor dit laatste verschijnsel.

Wetenschappelijk betekende dit onderzoek een ontwikkeling van enkele nieuwe onderzoeksmethoden bij kleuters en het scheppen van mogelijkheden om kinderinstituten als een kleuterdagverblijf in zijn functies te onderzoeken.

#### ONDERZOEK NAAR DE FREQUENTIE VAN HET STRABISMUS-SYNDROOM BIJ SCHOOLKINDEREN

Met gedeeltelijke subsidiëring door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. werd in 1960 en 1961 door de oogarts C. J. van Beek een onderzoek ingesteld naar het



voorkomen van storingen in het binoculair zien bij de schooljeugd in de schoolartsendiensten te Kampen, Steenwijk, Wapenveld, Zeist en Zwolle. Ten einde het onderzoek in aanmerking te doen komen voor een verantwoorde statistische bewerking (verricht door Dr. D. Hoogendoorn, arts te Wijhe) was het noodzakelijk te beschikken over de gegevens van een zeer groot aantal proefpersonen. In totaal zijn ten behoeve van dit onderzoek door de medewerkende schoolartsen 21434 kinderen onderzocht.

De basisgegevens bestonden uit:

- a. de uitslagen van het suppressie-onderzoek met de 'four dot test van Worth' voor afstand;
- b. de resultaten van het onderzoek naar gestoord of opgeheven binoculair zien met behulp van de 'fly test';
- c. de verhouding van de gezichtsscherpte van elk der beide ogen, welke verhouding bij een bepaalde hoogte van het betreffende quotiënt een aanwijzing vormt voor een mogelijke aanwezigheid van amblyopie.

De resultaten van dit onderzoek kunnen als volgt worden samengevat:

- a. 4,3% van alle kinderen bleek te lijden aan suppressie. Hierbij werden geen verschillen gevonden tussen de beide geslachten, tussen verschillende leeftijdsgroepen en evenmin tussen bewoners van gemeenten met verschillende urbanisatiegraad. Wel bleken significante verschillen te bestaan tussen de door de medewerkende schoolartsen verkregen uitkomsten.
- b. 8,8% van alle kinderen bleek te lijden aan gestoord of opgeheven binoculair zien. In dit geval bleek wel een significante samenhang te bestaan tussen deze afwijking enerzijds en de factoren leeftijd en geslacht anderzijds.
- c. Suppressie-amblyopie werd vrijwel uitsluitend gevonden binnen de groep met een  $VQ > 2$  (10,2% van de onderzochten). Een visusquotiënt van deze hoogte kwam bij beide geslachten in ongeveer gelijke frequentie voor; bij oudere kinderen wordt het vaker gevonden dan bij jongere; bij stadskinderen ziet men het vaker dan bij plattelandskinderen. Ook hier werden weer verschillen tussen de schoolartsen onderling aangetroffen.
- d. Op grond van de uitkomsten van dit onderzoek, aangevuld met gegevens van door oogartsen verrichte controles kunnen schattingen worden gemaakt betreffende de frequentie van strabismus-amblyopie (te stellen op 2,5% van de schooljeugd) en van manifest strabismus (4%). Dit zijn echter schattingen, die niet op statistische betrouwbaarheid kunnen worden getoetst.

Uit andere onderzoekingen (Crone en Velzeboer, 1950) is gebleken, dat omstreeks 50% van de aan strabismus lijdende kinderen doeltreffend kan worden behandeld, mits deze behandeling vroegtijdig kan worden ingesteld.

Uit het huidige onderzoek is duidelijk geworden, dat deze therapeutische mogelijkheden aan een groot deel van de Nederlandse schooljeugd niet ten goede komen. Met het doel in deze situatie verbetering te brengen, zou door de overheid een werkgroep kunnen worden ingesteld. Hieruit zou een betere voorlichting aan huisartsen en schoolartsen kunnen voortvloeien. Tevens dient de wenselijkheid te worden overwogen om de schoolartsen te voorzien van orthopedische hulpkrachten ten einde hen in staat te stellen symptomen van het strabismus-syndroom onder 4-, 5- en 6-jarigen op efficiënte wijze op te sporen. Wegens de in Nederland beperkte opleidingsmogelijkheid voor orthoptisten dient de mogelijkheid onder ogen te worden gezien om het bestaande tekort aan orthoptisten op te vangen door doktersassistenten een korte opleiding te geven, gericht op de opsporing van strabismus.

De heer C. J. van Beek hoopt in het voorjaar 1964 op dit onderwerp te promoveren.

# SAMENWERKING MET ZELFSTANDIGE INSTELLINGEN

## SAMENWERKING MET DE VOEDINGSORGANISATIE T.N.O.

### ONDERZOEK INZAKE DE VITAMINE B<sub>12</sub>-SPIEGEL IN HET BLOED

Van 1958 tot medio 1960 werd door de Voedingsorganisatie en de Gezondheidsorganisatie T.N.O. gezamenlijk een onderzoek gesubsidieerd betreffende het Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte in het bloed, dat onder leiding van Prof. Dr. G. A. Lindeboom door Dr. C. van der Meer werd verricht. Het eindverslag van dit onderzoek is gereedgekomen; een samenvatting hiervan wordt hieronder gegeven.

Het onderzoek werd verricht om na te gaan of patiënten, die aan anaemia perniciosa lijdten, met behulp van een orale behandeling met hoge doses Vitamine B<sub>12</sub> zonder toevoeging van intrinsic factor in een volledige remissie konden worden gebracht. Daartoe werd met medewerking van het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek T.N.O. te Utrecht het Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte in het serum bepaald bij een aantal groepen van personen en wel: gezonde mensen, patiënten bij wie een normaal Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte te verwachten was, lijdens aan pernicioze anemie – onbehandeld – onder parenterale behandeling – onder orale behandeling zonder toevoeging van intrinsic factor.

De bepaling werd uitgevoerd volgens de biologische methode met *Lactobacillus Leichmannii*. Ook werden serummonsters in diepgevroren toestand bewaard om de invloed van de bewaartijd op het gehalte na te gaan.

Als normale waarde werd, zowel voor mannen als vrouwen, een gehalte gevonden liggende tussen 100 en 400  $\mu\mu\text{g/ml}$ . Er bleek niet alleen een grote biologische variatiebreedte te bestaan, maar ook een vrij grote methodische. Invloed van de duur van de bewaartijd van het serum in diep gevroren toestand op het gehalte aan Vitamine B<sub>12</sub> kon niet worden aangetoond (maximale bewaarduur 83 dagen).

Lijdens aan pernicioze anemie, die niet werden behandeld, hadden een serumgehalte onder 100  $\mu\mu\text{g/ml}$ . Men mag aannemen dat een zo laag gehalte zeer suspect is voor het bestaan van een Vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie.

Eén goede parenterale behandeling van de patiënt met pernicioze anemie verschaft hem een normaal serumgehalte aan Vitamine B<sub>12</sub> (gemiddeld bij vrouwen 334, bij mannen 244  $\mu\mu\text{g/ml}$ ).

Ook de orale behandeling zonder toevoeging van intrinsic factor bleek in staat

een normaal serumgehalte te geven (gemiddeld bij vrouwen 247, mannen 226  $\mu\text{g/ml}$ ). Een duidelijke dosisafhankelijkheid van het Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte kwam tot uiting. Bij vijf groepen doseringen bedroeg de gemiddelde waarde:

- a. dosis: 3 maal daags 50  $\mu\text{g}$ , gehalte 113;
- b. dosis: 1 maal per week 1 mg, gehalte 187;
- c. dosis: 2 maal per week 1 mg, gehalte 214;
- d. dosis: 7 maal per week 1 mg, gehalte 408;
- e. dosis: 3 maal per week 2 mg, gehalte 208.

Beschouwing van de individuele waarden bij een bepaalde dosis toonde aan dat bij een dosis van 2 maal per week 1 mg of hoger steeds een normaal Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte werd gevonden.

Het onderzoek leidde dus tot de conclusie dat patiënten lijdende aan perniciëuze anemie ook behandeld kunnen worden met hoge doses Vitamine B<sub>12</sub> per os (2 maal per week 1 mg) zonder toevoeging van intrinsic factor. Zij komen daarmee niet alleen in een klinische (hematologische en neurologische) remissie, maar zij verkrijgen daarmee ook een normaal Vitamine B<sub>12</sub>-gehalte in het serum.

#### ONDERZOEK NAAR DE TERATOGENE WERKING VAN THALIDOMIDE BIJ PROEFDIEREN<sup>1</sup>

Het onderzoek werd uitgevoerd door Dr. H. J. Klein Obbink in het Laboratorium voor Fysiologische Chemie van de Universiteit van Amsterdam, in samenwerking met mejuffrouw Dr. L. M. Dalderup, verbonden aan het Nederlands Instituut voor Volksvoeding te Wageningen.

Het onderzoek was er in de eerste plaats op gericht om bij de kleine gebruikelijke laboratoriumproefdieren, zoals rat en muis, met thalidomide aangeboren afwijkingen op te wekken via toediening aan het moerdier gedurende de gevoelige periode van de dracht. Bij konijnen waren door andere onderzoekers reeds afwijkingen aan de extremiteiten waargenomen. Bij ratten waren tot op dat tijdstip geen misvormingen gevonden. De beoordeling berustte echter uitsluitend op de uitwendige inspectie van de pasgeboren dieren. Ook al lijkt een extremiteit van buiten gezien normaal, dan toch kan verkorting (eventueel afwezigheid) van één der lange pijpbeenderen bestaan. Dergelijke afwijkingen kunnen wel worden aangetoond met behulp van een specifieke skeletkleuring (Dawson, 1926<sup>2</sup>) na voorafgaand prepareren van de pasgeboren jongen.

Naast het onderzoek van ratten en muizen werden ook konijnen in de proef betrokken. Het onderzoek bij de konijnen, verkregen van het Centraal Proefdierenbedrijf T.N.O., bracht echter onverwachte moeilijkheden mee, daar de dieren

<sup>1</sup> Behalve thalidomide werden ook enkele andere stoffen in het onderzoek betrokken.

<sup>2</sup> A. B. Dawson, *Stain Technol.* 1 (1926) p. 123.

vrijwel geen jongen wierpen. Er is niet nagegaan of bij deze dieren wellicht resten van geresorbeerde foeten aanwezig waren.

Naast het kleine groepje jonge konijnen uit de eigen kweek werden pasgeboren konijnen, afkomstig uit het Rijks Instituut voor de Volksgezondheid te Utrecht, onderzocht op skeletafwijkingen.

Het oorspronkelijke programma werd ietwat gewijzigd en zo werden de proefnemingen verder in hoofdzaak uitgevoerd met ratten en muizen, waardoor het mogelijk werd meer dieren in de proef te betrekken en ook meer jongen te onderzoeken.

Behalve bijzonderheden aan de voldragen al dan niet levend geboren jongen, werd de aandacht ook gericht op de aantallen vruchten, die waren geresorbeerd. De verschillende proeven hebben de volgende resultaten opgeleverd.

Uit de proeven met *konijnen* kon slechts met zekerheid worden geconcludeerd, dat ontwikkelingsanomalieën vrij frequent voorkomen, ook bij controledieren. Dit laatste is echter volgens *Koll* (Symposium on Drug Toxicity, Leiden, juni 1963) min of meer een waarborg, dat verschillende schadelijke invloeden gemakkelijker tot grotere anomalieën aanleiding geven dan bij een ras, dat zeer homogeen is.

Uit de proeven met *ratten* en *muizen*, waarbij thalidomide aan zwangere dieren werd gegeven, bleek dat het aantal geresorbeerde foeten steeg met stijgende doses thalidomide (0-2000 mg per kg lichaamsgewicht per dag). De vijfde borstbeenkern toonde bij de ratten met toenemende thalidomidedosis in toenemende frequentie matige en grove afwijkingen van het normale beeld. Ook de andere borstbeenkernen vertoonden anomalieën, doch veel minder frequent. De ontwikkeling van de halswervellichamen toonde eveneens een verband met de toegediende dosis thalidomide. Vooral die van de bovenste halswervels misten vaak (nog) het begin van verbening en wel speciaal bij doseringen van 100 en 200 mg thalidomide per kg lichaamsgewicht per dag per rat. Bij de muizen werden wel afwijkingen aan de borstbeenkernen gevonden, doch de halswervellichamen vertoonden geen bijzonderheden.

Andere variaties in ontwikkeling konden worden teruggebracht tot een invloed van de nestgrootte, bijvoorbeeld de breedte van de grote en kleine fontanel en de schedelnaden. In het algemeen is het zo, dat jongen uit kleine nesten een verder gevorderde ontwikkeling tonen dan jonge dieren uit grote nesten; dit is ook onmiddellijk te zien in de geboortegewichten en de gewichtstoename der dieren.

Een proef met één der afbraakprodukten van het thalidomide, namelijk phthalaalzuur, werd bij ratten uitgevoerd. Er werd geen enkel effect op het aantal geresorbeerde jongen gevonden, evenmin als een verhoogde frequentie van anomalieën in de skeletontwikkeling, behalve aan de borstbeenkernen.

Een experiment met nicotinamide-toediening naast het thalidomide om de

werking van dit laatste tegen te gaan (voor protozoën beschreven door *Frank e.a.*<sup>1</sup>), bleek bij ratten en muizen niet tot het gewenste effect te leiden. Geen enkele verbetering van de foetale resorptie en van de skeletontwikkelingsafwijkingen werd gevonden.

Een proefneming met een geheel ander maar zeer gebruikelijk geneesmiddel, namelijk acetyl-salicylzuur (aspirine) gaf een zeer onverwacht resultaat. Een dosis van 1,2 g per kg lichaamsgewicht per dag veroorzaakte bij muizen resorptie van een groot aantal foeten, zodat bijna geen levende jongen werden geboren. De ratten bleken met de helft van deze dosis nog sterker te reageren. Er werd geen enkel levend en zelfs geen enkel voldragen jong geproduceerd.

De resultaten van de verschillende proefnemingen zijn vastgelegd in een drietal publikaties<sup>2</sup> en een vijftal rapporten.

#### WERKGROEP VOEDINGSTOESTAND NEDERLANDSE BEVOLKING

##### *Voedingsonderzoek en menu-enquêtes*

Het onderzoek naar de voeding en de voedingstoestand van bejaarden in Rotterdam kwam voor wat betreft het praktische gedeelte gereed. Hiermede zijn de medische gegevens van circa 350 gezonde bejaarden in twee wijken van Rotterdam (Charlois en Rotterdam-Noord) verzameld terwijl even zoveel voedingsenquêtes door huisbezoek van de diëtiste werden verkregen. Tezamen met de in 1962 verkregen gegevens van 400 gezonde bejaarden in Groningen, verschaft dit materiaal een unieke informatie over de voeding, voedingstoestand en voedingsgewoonten van gezonde bejaarden in Nederland. Het voedingsmateriaal is thans in het stadium van verwerking op ponsdocumenten.

Medio november werd een begin gemaakt met het geneeskundig en somatometrisch onderzoek van 12-jarige schoolkinderen in Tilburg, als voortzetting van een langlopend onderzoek van deze kinderen, die van 1958 tot 1960 op 8-respectievelijk 9-jarige leeftijd werden onderzocht. Dit onderzoek vormt evenals het bejaardenonderzoek in Rotterdam een onderdeel van het werkprogramma van de Oriënteringscommissie van de Voedingsraad.

<sup>1</sup> O. Frank e.a., *Science* 139 (1963), p. 110.

<sup>2</sup> H. J. Klein Obbink and L. M. Dalderup: Effects of thalidomide in the rat foetus. *Experientia* 19 (1963) p. 645.

H. J. Klein Obbink and L. M. Dalderup: Effects of thalidomide on the skeleton of the rat foetus. *Experientia*, in the press.

H. J. Klein Obbink and L. M. Dalderup: Effect of acetylsalicylic acid on the fetuses of mice and rats. *The Lancet*, in the press.

### *Voeding en specifieke aspecten van de gezondheid*

Door medewerking van een aantal vrijwilligers werd onderzoek gedaan naar de invloed van een dubbele hoeveelheid brood, bij gelijk blijvende calorische waarde van de dagelijkse voeding, op het cholesterolgehalte van het bloedserum.

Dit onderzoek kwam tot stand in overleg met en ging parallel aan een soortgelijk onderzoek van Prof. Dr. J. Groen in Israël bij Jemenitische bevolkingsgroepen. Bij het Nederlandse onderzoek bleek dat tijdens een vermeerdering van het aandeel van brood in de voeding weliswaar een geringe daling van het bloedcholesterolgehalte te constateren viel, maar dat de controlegroep een overeenkomstige daling in dezelfde periode vertoonde.

Naar aanleiding van een eerder gebleken cholesterol-verminderende invloed van grote hoeveelheden haveremout bij proefdieren en bij vrijwilligers werd in september een onderzoek begonnen naar de invloed van het gebruik van geringere hoeveelheden (50 g) haveremout per dag, verwerkt in brood. Het praktische gedeelte van de proef, dat met circa 120 volwassen vrijwilligers kon worden uitgevoerd, werd medio december afgesloten. De resultaten zijn in bewerking.

### *Onderzoek in Suriname*

In verband met het vertrek van Dr. Luijken en zijn vrouw naar Suriname voor een onderzoek naar de voedingstoestand van Creolen en Hindoestanen is in het verslagjaar veel voorbereidend werk gedaan. Onder andere zijn methoden uitgewerkt voor de conservering van bloed en werden analysemethoden opgesteld voor voedingsmiddelen, faeces en urine ten behoeve van de calcium-balansstudies.

### *Nieuw-Guinea onderzoek*

Ter afronding van het vorige jaren verrichte onderzoek over de Berg-Papoea's in Westelijk Nieuw-Guinea werden nog beschikbare bloedsera onderzocht op aminozuursamenstelling, waarbij aandacht werd geschonken aan het verschil in samenstelling vóór en na wijziging van de voeding gedurende een verblijf van 2 tot 4 weken in een ziekenhuis.

Tevens werden de vrije aminozuren bepaald in bloedserum van bataten-etende Papoea's, Papoea's met een gewijzigde, meer Westerse voeding en Nederlandse mannen en vrouwen. De voorkomende verschillen in het aminozurenpatroon konden niet in verband worden gebracht met de samenstelling van de voeding. Wel was het opmerkelijk dat in de sera van Papoea's, die hun oorspronkelijke voeding gebruikten, het gehalte aan de essentiële aminozuren valine en threonine laag was ten opzichte van goed gevoede Europeanen.

De resultaten van het onderzoek in 1961-1962 werden in een vijftal rapporten vastgelegd en bewerkt voor publikatie in het American Journal of Clinical Nutrition.

## SAMENWERKING MET HET CENTRAALBUREAU VOORSCHIMMELCULTURES

### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN SCHIMMELZIEKTEN

#### *Algemeen*

In het verslagjaar werd veel klinisch-pathologisch materiaal aan de Afdeling voor Medische Mycologie van het Centraalbureau voor Schimmelcultures te Baarn ter onderzoek toegezonden. Het materiaal, totaal aantal inzendingen 682, was grotendeels afkomstig van patiënten met aandoeningen der ademhalingsorganen. Het overige ingezonden materiaal bestond uit cultures (haren, nagel- en huidschilfers, weefselstukjes, pus, bloed, faeces, urine, enz.). Hieronder bevonden zich verscheidene micro-aërobiele en anaërobe Actinomyces-stammen, waarvan de morfologische en biochemische eigenschappen nauwkeurig werden bestudeerd. De meeste isolaties kwamen overeen met Actinomyces israëlii. Ook aan enige ingezonden Nocardia-stammen werd veel aandacht besteed.

Aan de slechte staat, waarin de collectie van dermatofieten in het begin van 1963 nog verkeerde, kwam een einde dank zij een frequentere overenting.

Uit binnen- en buitenland werd een groot aantal aanvragen voor levering van cultures van schimmels en actinomyceten ontvangen, waarvoor 131 actinomyceten en 136 schimmels microscopisch en macroscopisch werden gecontroleerd.

In maart werd de jaarlijkse cursus medische mycologie gegeven, waaraan 6 cursisten, waarvan 2 afkomstig uit het buitenland, deelnamen. De practicum-handleiding werd gewijzigd en uitgebreid met nieuwe gegevens.

Op het begin december te Antwerpen gehouden internationale symposium over Medische Mycologie hield Dr. G. A. de Vries een voordracht getiteld 'Personal observations on keratinophilic fungi'. Voorts bezocht Dr. de Vries onder meer de derde 'Wissenschaftliche Tagung' van de 'Deutschsprachige Mycologische Gesellschaft' op 6 en 7 juli te Wiesbaden, waar voordrachten werden gehouden met als thema 'Krankheiten durch Schimmelpilze'.

#### *Onderzoekingen*

Het aantal voor het Aspergillose-onderzoek uitgezochte stammen steeg tot 99. Volgens gegevens, verstrekt door Dr. A. P. Struyk, zijn alle tot dusver onderzochte stammen (totaal 27) goed gevoelig voor pimaricine en nystatine, zwak of



soms goed gevoelig voor amphotericine B en ongevoelig voor trichomycine en griseofulvine. Een enkele stam is goed gevoelig voor trichomycine.

De haemotoxylina-eosine kernkleuring bleek goede resultaten te geven en werd bij het verdere kernonderzoek steeds gebruikt. Zoals was te verwachten, waren de cellen der hyphen veelkernig, de conidiën meestal éénkernig. Over de vitamine- en aminozuurbehoefte zijn nog geen gegevens ontvangen.

Het onderzoek van keratinofiele schimmels beperkte zich hoofdzakelijk tot enige ingezonden cultures. Eén hiervan was in Portugal uit grond geïsoleerd. Hij kon worden gedetermineerd als *Aphanoascus cinnabarinus* Zokal. Deze zeer interessante ascomycete vormt een verbindingsschakel tussen de Gymnoascaceae en de Aspergillaceae (= Eurotiaceae). Hij werd slechts enkele malen in de literatuur vermeld. De soort werd door Dr. de Vries besproken in zijn voordracht te Antwerpen.

Ten behoeve van het Internationale Streptomyces-project werd een begin gemaakt met het opstellen van een lijst met alle gegevens over de in het Centraalbureau voor Schimmelcultures aanwezige Streptomyces-stammen.

Van *Streptomyces capuensis* en *Streptomyces rimosus* werden de biochemische eigenschappen vergelijkenderwijs onderzocht.

Over de morfologie van twee *Trichophyton rubrum*-stammen, die een opvallend donkerbruin melanoid pigment in de voedingsbodem vormen, zal een publikatie verschijnen, waaraan voor wat betreft het klinische gedeelte door Dr. R. H. Cormane medewerking zal worden verleend.

ALGEMEEN

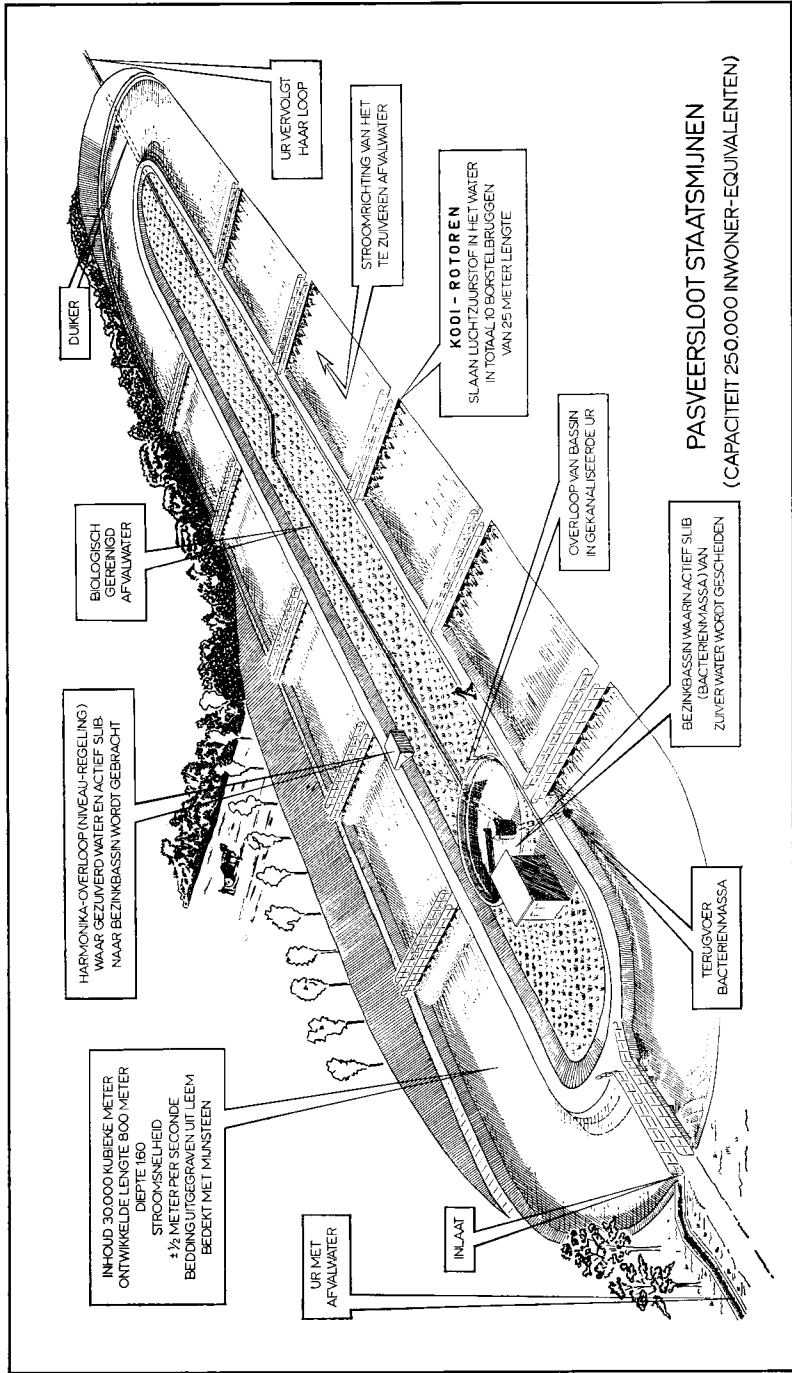
De mogelijkheden, die voor de ontwikkeling van het onderzoek bij de Afdelingen Binnenklimaat en Geluid en Licht waren geschapen door het betrekken van het nieuwe laboratorium te Delft, worden geleidelijk gerealiseerd. Een aantal grote proefopstellingen (isolatiekamers, dode en nagalmkamer ten behoeve van geluidonderzoek, proefkamer voor klimaatonderzoek) waren aan het einde van de verslagperiode praktisch voltooid. Een windtunnel van de Technische Hogeschool te Delft, waarvan regelmatig gebruik werd gemaakt door de Afdeling Binnenklimaat toen deze nog was ondergebracht in het betreffende gebouw van de Technische Hogeschool, werd in bruikleen afgestaan aan het Instituut en is inmiddels opgesteld. Eén en ander maakt dat het feitelijke onderzoek weer meer op de voorgrond staat en verder kan worden ontwikkeld.

Van de vele contacten met het buitenland kan in het bijzonder worden gememoreerd, dat Prof. Dr. J. K. Baars door de Verenigde Naties (FAO) als expert werd aangewezen om te Tel Aviv advies uit te brengen over enkele vraagstukken verbonden aan het grote waterwinningsproject van Israël, namelijk het gebruik van tracers ter bepaling van de grondwaterstromingen en de mogelijke veranderingen welke door infiltratie van water in de bodem kunnen optreden in de kwaliteit van dit water.

Ten aanzien van de voorlichting kan worden vermeld dat het Instituut medewerking verleende aan een aantal uitzendingen in de T.V.-rubriek 'Huis, thuis, wonen'. In deze rubriek wordt aandacht besteed aan het bruikbaar maken van een zolder als woonruimte. Voor wat betreft de bouwfysische aspecten hiervan werd het Instituut ingeschakeld.

Op de tentoonstelling 'Het Instrument' was de Afdeling Water en Bodem aanwezig met een maquette van de oxydatiesloot te Oudewater. Door de Afdeling Buitenlucht werd geëxposeerd met apparatuur ten behoeve van het meten van verontreinigingen in de lucht.

De algemene waardering voor de in het Instituut plaatsvindende onderzoekingen moge onder meer blijken uit het feit, dat de directeur van het Instituut, Ir. D. van Zuilen, is benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau.



INHOUD 30.000 KUBIEKE METER  
ONTWIKKELDE LENGTE 800 METER  
DIEPTE 180  
STROOMSNELHEID  
1/2 METER PER SECONDE  
BEDDING UIT LEEV  
BEDEKT MET MUNSTEEN

HARVONIKA-OVERLOOP (NIJVAH-REGELING)  
WAAR SEZUIVERD WATER EN ACTIEF SLIB  
NAAR BEZINKBASSIN WORDT GEBRACHT

BIOLGISCH  
GERENIGD  
AFVALWATER

DUKER

UR VERVOLGT  
HAAR LOOP

STROOMRICHTING VAN HET  
TE ZUIVEREN AFVALWATER

KODI-ROTOREN  
SLAAN LUCHT ZUIJRS OF IN HET WATER  
IN TOTAAL 10 BOKSTELBRUGGEN  
VAN 25 METER LENGTE

OVERLOOP VAN BASSIN  
IN GEKANALISEERDE UR

BEZINKBASSIN WAARIN ACTIEF SLIB  
(BACTERIEMASSA) VAN  
ZUIVERWATER WORDT GESCHIEDEN

TERUGVOER  
BACTERIEMASSA

INLAAT

UR MET  
AFVALWATER

PASVEERSLOOT STAATSMIJNEN  
(CAPACITEIT 250.000 INWONER-EQUIVALENTEN)

in de verdeling van de verontreinigingen over het aangegeven gebied en in de frequentieverdeling van de concentraties op enkele plaatsen daarin, worden thans uitgevoerd op ongeveer vijftig vaste meetpunten, waarvan de meeste bezet zijn met twee apparaten.

Er werden verscheidene series volumetrische bepalingen verricht, te Den Haag voornamelijk met de direct-aanwijzende zwaveldioxyde-meters van Engels ontwerp, te Vlaardingen, Schiedam, Naaldwijk en Den Haag met zelfgebouwde apparaten voor de bepaling van daggemiddelden van de zwaveldioxyde-concentratie en te Delft, Den Haag en Vlaardingen met de automatische rookfilters.

Bij de volumetrische bepalingen van zwaveldioxyde, roet en fluorwaterstof werd het zwaartepunt zoveel mogelijk te Vlaardingen gelegd.

Tijdens de brand in een kunstmestfabriek te Vlaardingen werden controlemetingen verricht.

De Gemeente Delft gaf opdracht tot het uitvoeren van metingen van het  $\text{SO}_2$ - en roetgehalte daar ter plaatse. Met de Gemeente 's-Gravenhage wordt overleg gepleegd over een soortgelijke opdracht.

Met vertegenwoordigers van de Gemeente Rotterdam werden de mogelijkheden van epidemiologisch onderzoek in Rotterdam nagegaan. De bedoeling hiervan is te komen tot adviezen omtrent maximaal toelaatbare niveaus van luchtverontreiniging binnen de Gemeente Rotterdam.

De werkrapportenserie betreffende de metingen naar de luchtverontreiniging te Geleen werd voltooid. Met het onderzoek naar de luchtverontreiniging in de oostelijke mijnstreek werd, in samenwerking met de gezamenlijke mijnen, een begin gemaakt.

Tijdens een medisch onderzoek werden verschillen in gezondheidstoestand geconstateerd tussen Engelse en Nederlandse textielarbeiders. Aangezien in de werkomstandigheden geen duidelijke verschillen konden worden aangetoond, werd besloten na te gaan of de oorzaak wellicht gezocht kan worden in de verontreiniging van de buitenlucht. In Engeland gebeurt dit door het Department for Scientific and Industrial Research, in ons land wordt te Almelo door het Instituut gemeten, in beide gevallen met volumetrische  $\text{SO}_2$ -meters.

Door het gereedkomen van een volautomatisch registrerend apparaat voor halfuurlijkse nauwkeurige  $\text{SO}_2$ -metingen werd bereikt dat naast daggemiddelden van de zwaveldioxyde-concentraties nu ook het verloop van die concentraties over de dag kan worden bepaald.

Over hinderwetaangelegenheden en inzake de gewenste schoorsteenhoogte voor bepaalde bedrijven werden adviezen uitgebracht.

Op verzoek van het R.A.I.-T.N.O.-Instituut voor Wegtransportmiddelen werden metingen gedaan aan een daar ontwikkelde dieselmotor, waarbij de concentratie aan verontreinigingen in de uitlaatgassen werd onderzocht.

## LUCHTVERONTREINIGING IN DE INDUSTRIE

Het zwaartepunt van de werkzaamheden op dit gebied werd wederom gevormd door het omvangrijke onderzoek naar de luchtverontreiniging in gieterijen, dat in het verband van de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek T.N.O. wordt uitgevoerd.

In verband met eerder geconstateerde wisselingen in de gemeten stofconcentraties werd dit jaar een systeem van meten beproefd waarbij de plaats en tijd van de metingen op statistisch verantwoorde wijze wordt gekozen. De daarbij in gebruik zijnde apparatuur voor het nemen van monsters bleek echter bepaalde beperkingen op te leggen ten aanzien van voorgenomen uitbreidingen van het onderzoek. Daarom werd in eigen beheer een apparaat ontwikkeld waarmee grote monsters lucht van nauwkeurig bekend volume kunnen worden onderzocht. Het prototype hiervan kwam gereed en werd in de praktijk beproefd.

Het meetprogramma van het onderzoek naar de luchtverontreiniging in de mijnen werd voltooid; alle meetuitkomsten bevinden zich bij de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. Voorlopig bleek reeds dat de gravimetrische metingen, onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door de Mijnen en door het Instituut, goede overeenstemming vertonen. Voorts dat er geen duidelijk verband bestaat tussen de uitkomsten van de gravimetrische metingen en de aantallen stofdeeltjes per volume-eenheid lucht.

Voor de bepaling van carcinogene bestanddelen in lucht werden voorbereidingen voor het laboratoriumonderzoek getroffen. In verband hiermede werd onder meer tot aanschaffing van een fractiecollector en een registrerende ultravioletspektrofotometer overgegaan.

Door de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal werden nogmaals vergelijkende stofmetingen georganiseerd, uitgevoerd door Duitse, Franse, Italiaanse en Nederlandse onderzoekers en wel in een experimentele stofkamer nabij Parijs en in het bedrijf van de N.V. Koninklijke Nederlandse Hoogovens en Staalfabrieken te IJmuiden.

De bedoeling van deze onderzoeken is de reeds eerder geconstateerde grote verschillen tussen de diverse uitkomsten te verklaren door de bij de diverse meetploegen in gebruik zijnde technieken van monsterneming en ook de methoden voor nader onderzoek der verkregen monsters – in het bijzonder de teltechnieken – onderling te vergelijken. Tevens wordt beoogd uit de daarbij blijkende verbanden algemene regels op te stellen, waardoor het mogelijk zal zijn uit de volgens een bepaalde methode verkregen meetresultaten de overige af te leiden.

## BINNENKLIMAAT

De bouw van de definitieve proefkamer in het nieuwe gebouw te Delft kwam vrijwel gereed, evenals het speciaal daarvoor ontworpen 'meetbureau', waaronder te verstaan de semi-automatische meet- en registratie-apparatuur. Deze proefkamer kan door de kwaliteit van zijn algemene outillage en meettechnische voorzieningen ook de vergelijking met hetgeen in het buitenland op dit gebied bekend is zeker doorstaan.

In deze ruimte, die een oppervlak heeft van  $3,80 \times 6,00$  m en een hoogte van 3,25, kan met alle combinaties van verwarmings-, ventilatie- en koelmogelijkheden worden gewerkt. Met één der wanden, die een buitengevel voorstelt, kunnen infiltratieverschijnselen worden nagebootst. Aan de buitenzijde van deze wand kan een luchttemperatuur tot  $-20^{\circ}$  C worden ingesteld.

Voor het fundamentele onderzoek in de proefkamer werden drie programma's opgesteld. De kosten hiervan zullen gedeeltelijk kunnen worden gedekt uit bijdragen van de Technische Vereniging voor Verwarming en Luchtbehandeling, die voor enkele onderwerpen grote belangstelling heeft.

Bij de keuze der programma's werd gebruik gemaakt van de gegevens die in voorgaande jaren werden verkregen in de provisorische proefkamer. Aan de resultaten van de daarin verrichte metingen werd onder meer bekendheid gegeven tijdens een voordracht te Brussel voor de Association Technique de l'Industrie du Chauffage, de la Ventilation et des Branches Connexes.

Er werd een groot aantal adviezen uitgebracht, o.a. over ventilatie- en klimatiseringsproblemen in een kerk, een concertzaal, een operatiezaal, kantoren en andere werkruimten, over het gebruik van luchtbevochtigingsapparatuur en het gedrag van raamspletten onder de invloed van wind. Voor een aantal opdrachten werd daarbij gebruik gemaakt van de windtunnel die door de Technische Hogeschool aan het Instituut in bruikleen werd afgestaan. Hierin kan onder meer de verdeling van de luchtdruk om gebouwen worden nagegaan.

Voorts werden voor levering aan derden onder meer 2 globethermometers en 30 anemometers vervaardigd, voor een deel met bijbehorende regel- en voedingsapparatuur.

Aangaande de mening van de Nederlandse huisvrouw over de verwarming van haar woning werd een beschrijvend sociologisch onderzoek verricht. Dit werd vastgelegd in rapport no. 30, getiteld: 'Woning, wonen en warmte', dat in brede kring een opmerkelijk grote belangstelling heeft getrokken.

## GELUID EN LICHT

In Rotterdam, Utrecht en Amsterdam werd de geluidisolatie van een groot aantal veel voorkomende woningscheidende constructies gemeten. De bedoeling was

na te gaan met welke spreiding in gemeten waarden voor de geluidisolatie in de praktijk moet worden rekening gehouden, dit in verband met het formuleren van aan de geluidisolatie te stellen eisen. Het onderzoek vond plaats in samenwerking met de Technisch-Physische Dienst T.N.O. en T.H. en met financiële steun van de Stichting Bouwresearch, die zes werkrapporten van de tot dusver verrichte metingen kreeg aangeboden. Deze meetresultaten zijn thans in bewerking bij de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O.

De geluidisolatie van muren en vloeren in de etagebouw in ons land is vaak onvoldoende. De bezwaren komen vooral duidelijk tot uiting in gevallen waarin muziekbeoefening in de woningen plaats vindt. Als praktijkproef werden door de Gemeentelijke Woningdienst van Amsterdam twee voor toonkunstenaars bestemde woningen voorzien van zwevende betonnen dekvloeren, voorzetwanden en afgeschermd plafond. Met deze door het Instituut geadviseerde constructie werd een aanzienlijk betere geluidisolatie bereikt.

De zogenaamde 'massawet', waarin de samenhang van de luchtgeluidisolatie van enkelvoudige constructies met de massa per vierkante meter is uitgedrukt, werd nader getoetst aan de hand van gegevens die gedurende de laatste jaren in de documentatie van geluidisolatiemetingen werden verzameld.

Bij de voorbereiding van de inmiddels verschenen norm NEN 1070 'Geluidwering in woningen' werd medewerking verleend.

In opdracht van de Adviescommissie 'Geluidhinder door vliegtuigen' werd door het Instituut een enquête georganiseerd, waarin de reacties van de bevolking op vliegtuiglawaai werden nagegaan. De interviews werden uitgevoerd door enquêteurs van de Nederlandse Stichting voor Statistiek. Het doel van dit onderzoek is informatie ter beschikking te krijgen die als grondslag kan dienen voor het treffen van geschikte maatregelen tegen deze vorm van geluidhinder.

Over de verlichting en bezonning van scholen, kantoren en andere werkruimten werden adviezen uitgebracht, als ook over de invloed van een bepaald type zonwering op de dagverlichting.

#### ALGEMENE ONDERWERPEN BETREFFENDE HET WONEN

Het Instituut was intensief betrokken bij het tot stand komen van het rapport 'Woningwaardering', dat werd samengesteld in opdracht van het Nederlands Congres voor Openbare Gezondheidsregeling en het Nederlands Instituut voor Ruimtelijke Ordening en Volkshuisvesting.

Onder woningwaardering is te verstaan kwaliteitsbeschrijving op grond van woningonderzoek en registratiegegevens, vastgelegd in de gemeentelijke woningkartotheek. Op deze wijze verkrijgt men een duidelijke kennis van omvang, aard

en kwaliteit van de woningvoorraad, hetgeen onmisbaar is voor een goed huisvestingsbeleid.

Dit inzicht kwam ook tot uitdrukking naar aanleiding van een over bedoeld rapport gehouden pre-advies tijdens het Seminar on Public Health Aspects of Housing, georganiseerd door de Wereldgezondheidsorganisatie in mei 1963 te Madrid. De internationale belangstelling voor het rapport bleek voorts door aanvragen uit Amerika, Denemarken, Duitsland en Zwitserland. De toepassing van de in het rapport beschreven werkwijze wordt bevorderd door de Vereniging van Nederlandse Gemeenten, in samenwerking met de Centrale Directie van de Volkshuisvesting en de Bouwnijverheid en met het Instituut.

Voorts was het Instituut intensief betrokken bij het onder auspiciën van de Vereniging van Nederlandse Gemeenten tot stand gekomen voorlopige ontwerp van een geünificeerde model-bouwverordening. Dezerzijds werd daarbij bijzondere aandacht geschonken aan de bouwverordening als middel tot bescherming en bevordering van de volksgezondheid in het woonmilieu.

Als publikatie van het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde en het Instituut voor Gezondheidstechniek gezamenlijk verscheen 'De Mirakelsteeg', een verslag van een onderzoek naar de materiële, geestelijke en sociale omstandigheden van bewoners in een te saneren buurt in Leiden.

In 1964 zal door het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde de vierde cursus worden gehouden voor artsen betrokken bij hygiënische vraagstukken van volkshuisvesting en stedenbouw. Bij de voorbereiding hiervan werd medewerking verleend door het Instituut voor Gezondheidstechniek. Deze cursus beoogt een zekere basiskennis te verschaffen van technische en sociologische aspecten van het bouwen en wonen, ten einde op dit gebied werkzame artsen in staat te stellen gesprekspartner te zijn bij het interdisciplinair overleg.



## MEDISCH-FYSISCHE AFDELING T.N.O.

### MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT T.N.O.

De onderzoekingen, die in het Instituut worden verricht, bewegen zich op medisch-fysisch terrein en nemen een reeks van jaren in beslag. Slechts door stap voor stap verdergaand onderzoek is het mogelijk tot resultaten te komen die uiteindelijk aan het geneeskundig onderzoek en daarmee aan de gezondheidszorg ten goede kunnen komen. Daarnaast kan de verkregen kennis van medisch-fysische instrumentatie op snelle en doelmatige wijze ter beschikking van klinische onderzoekers worden gesteld.

Op enkele (van de meer dan twintig) onderzoekingen die op het programma van het Instituut voorkomen, wordt hieronder nader ingegaan.

#### FYSISCHE GRONDSLAGEN VAN DE FONOCARDIOGRAFIE EN VIBROCARDIOGRAFIE

Als doel wordt gesteld tot eenheid te komen in de registratie van hartgeluiden (het is fysisch gezien beter te spreken van 'hartgeluiden' dan van 'tonen'). Op dit gebied is de laatste tien jaren in het Instituut veel werk verricht, ook in internationaal verband.

De vraag hoe de hartgeluiden precies tot stand komen is nog niet beantwoord; zowel de klepsluiting als de spieraanspanning en de bloedstroming spelen hierin een rol.

De geluiden, door het hart geproduceerd, komen door de microfoon tot ons. Het is de bedoeling de invloed die de microfoon op de borstwand uitoefent na te gaan. Wanneer men de mechanische eigenschappen van de borstwand beter heeft leren kennen, zal men kunnen proberen de microfoon daaraan aan te passen.

Trillingen met een frequentie van minder dan 50 per seconde, die onhoorbaar zijn, dragen niettemin bij tot de borstwandbeweging en dit bewegingspatroon is ook karakteristiek. Het is daarom nodig niet alleen het hoorbare geluid te onderzoeken (fonocardiografie), doch ook het niet-hoorbare (vibrocardiografie). Het klinische gedeelte van dit onderzoek geschiedt door Dr. H. A. Lohr (Afdeling Hartziekten, Academisch Ziekenhuis te Utrecht); het fysische deel wordt in het Medisch-Fysisch Instituut T.N.O. uitgevoerd.

Het is gebleken dat er tegenstrijdigheden waren in de wijze van registreren van het bewegingspatroon van de borstwand door de verschillende onderzoekers.

Een indruk van deze beweging kan worden verkregen door een bewegingspatroon van de *verplaatsing* als functie van de tijd; een ander aspect verkrijgt men echter door het patroon van de *snelheid*, doch bovendien kan ook de *versnelling* een indruk van deze beweging geven. Bij registratie van deze drie functies komen verschillende krommen te voorschijn, die van elkaar zijn af te leiden.

Het was, vóór het onderzoek in dit Instituut werd begonnen, niet algemeen aanvaard dat de onderzoekers, die hierover publiceerden en elkaars uitkomsten als onjuist betitelden, eigenlijk langs elkaar heen praatten doordat zij verschillende grootheden maten.

Het onderzoek, dat hieromtrent door Lohr, Van Vollenhoven en Van Rotterdam werd gepubliceerd<sup>1</sup>, heeft hierin verheldering gebracht en werd zeer goed ontvangen.

Een beter begrip van de fysische achtergronden van de hartgeluiden kan misschien leiden tot een meer verfijnde diagnostiek in de cardiologie.

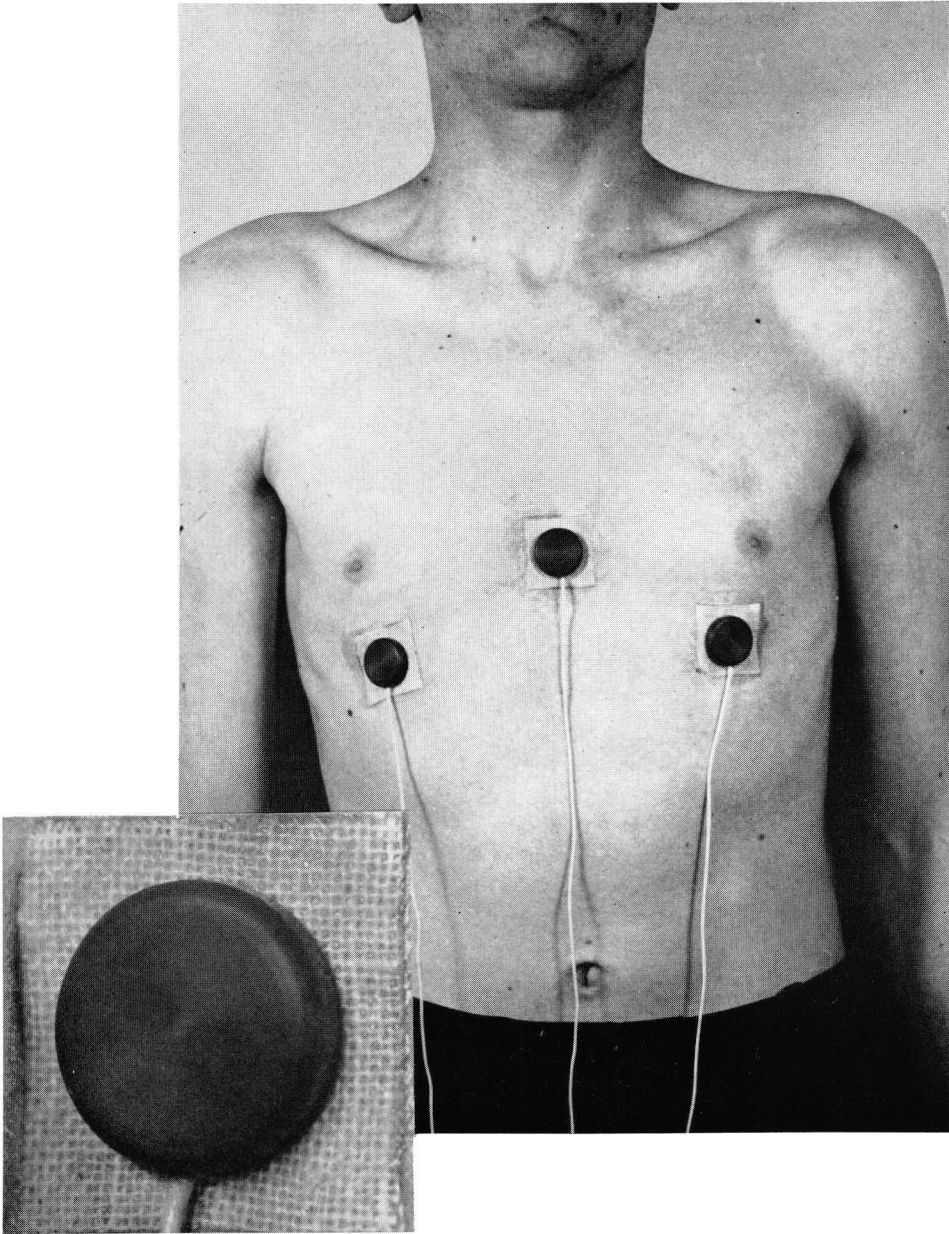
#### LONGMECHANICA

Om een karakteristiek te verkrijgen van de wijze waarop de ademhaling verloopt, is het nodig het *drukverloop*, de *snelheid* en het *totale volumen* lucht per ademhaling te registreren. De gegevens van deze drie registraties leveren drie-dimensionaal opgezet een punt, dat de ademhaling voorstelt en zich in een bepaald vlak beweegt. Dit vlak kan verschillende vormen aannemen en uit de karakterisering van dit vlak zal men – naar gehoopt mag worden – conclusies kunnen trekken omtrent de wijze waarop geademd wordt. Zo zal de drie-dimensionale registratie van een ademhaling die door een obstructie gehinderd wordt een ander vlak opleveren dan normale ongehinderde ademhaling. Deze onderzoeken zouden van belang kunnen zijn voor het vroegtijdig ontdekken van bijvoorbeeld een emfyseem, waarbij de long slapper wordt of, in tegenstelling daarmee, een beginnende silicose, waarbij de long stijver wordt. Ook hier wordt dus weer gestreefd naar een verfijning van de diagnostiek.

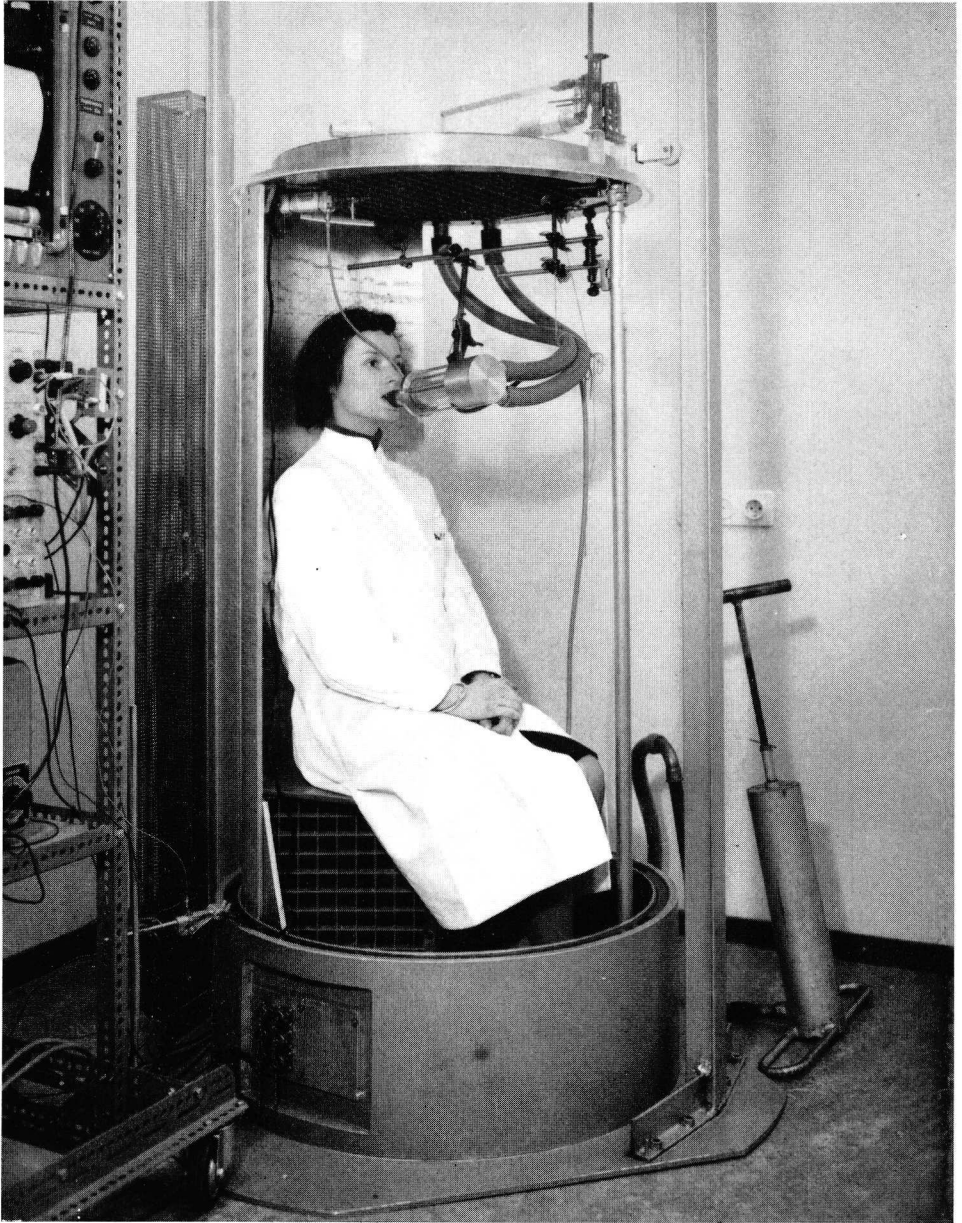
In het Medisch-Fysisch Instituut is men reeds jaren bezig te trachten de drie genoemde eigenschappen (druk, snelheid, volumen) exact te meten.

De intrathoracale druk wordt tegenwoordig gemeten door middel van oesophagusballonnetjes (in het instituut zelf vervaardigd), die in de slokdarm worden opgeblazen. Hiermede wordt de druk bij in- en uitademing, dus van

<sup>1</sup> H. A. Lohr, E. van Vollenhoven and A. van Rotterdam: Fundamentals in vibrocardiography. Precordial accelerography. Amer. Heart J. 66 (1963) p. 108/127.



Een nieuwe door het Medisch-Fysisch Instituut ontwikkelde elektrode, die thans in de handel verkrijgbaar is. Deze elektrode heeft de navolgende eigenschappen: minimaal storingsgevoelig bij lichaamsbeweging, waterdicht, permanente bevestiging, lage verbruikskosten.



Uit een subsidie van de Medisch-Fysische Afdeling r.n.o. aan Prof. Dr. H. Deenstra (Academisch Ziekenhuis te Utrecht) werd door het Medisch-Fysisch Instituut op aanwijzing van de heer Drs. W. Tabingh Suermondt bovenstaande lichaamsplethysmograaf gebouwd.

buitenaf, gemeten (te vergelijken met de bekende meting van de bloeddruk). Het is thans nog niet geheel duidelijk hoe het ballonnetje zich dynamisch, dat wil zeggen tijdens de ademhaling, gedraagt; wèl zijn de statische verhoudingen, dus in de adempauze, bekend.

Er zal nog moeten worden nagegaan in hoeverre de oesophagale druk een reële maat is voor de ademhalingsdruk. Het is de bedoeling deze ballonnetjes bij het onderzoek van kinderen tijdens benauwdheidsaanvallen toe te passen.

Door middel van flow-meters wordt de stroomsnelheid van de lucht bepaald, dat is de hoeveelheid lucht die per tijdseenheid doorstroomt. Hier wordt de invloed van de vochtigheid en temperatuur op de te meten flow nagegaan. Dit is van belang daar bijvoorbeeld reeds de in- en uitademingslucht een verschillende vochtigheidsgraad en temperatuur hebben. Uit de flow is het volume te berekenen; wanneer men zowel druk als snelheid kent, is men reeds een eind op weg om het vlak waarin de ademhaling zich beweegt te karakteriseren.

Gehoopt wordt met deze metingen de longfunctie-afdelingen in de ziekenhuizen van dienst te kunnen zijn, die thans nog door onderling verschillende methodieken tot uiteenlopende resultaten komen.

#### ONDERZOEK NAAR DE WERKING VAN REGELSYSTEMEN VAN DE BLOEDSOMLOOP

Een ander onderzoek, liggende op het gebied van de hart- en circulatiestudie, is dat naar de werking van de regelsystemen van de bloedsomloop. Hier leidde de bestudering van literatuurgegevens betreffende de hartwerking tot de beschrijving van het gedrag van de linkerharthelft met 18 vergelijkingen. Hiermee is voor zover bekend voor de eerste maal de hartwerking, uitgaande van de fysiologische eigenschappen van de hartspier en de vorm van het hart, mathematisch beschreven. Voor de oplossing van deze vergelijkingen is een programma opgesteld voor de analoog-rekenmachine. De mogelijkheden om dit model te regelen, afhankelijk van de diverse systeem-variabelen is – gezien de fundamentele benadering – volledig aanwezig.

#### NEUROFYSIOLOGISCH ONDERZOEK

Het neurofysiologisch onderzoek, waarbij met behulp van telemetrie, dieptelektroden en een aantal analysemethoden de relatie wordt bestudeerd tussen het gedrag van honden en de elektrische activiteit hunner hersenen, leverde in het verslagjaar interessante gegevens op. Zo werden relaties gevonden tussen aandachtig kijken en de elektrische activiteit in de occipitale schors; tussen snuffelen en de elektrische activiteit in de amygdala; gespannen zijn en de activiteit in de hippocampus enz.

Ook werd dit jaar begonnen met bestudering van de reactie op flitslicht (sinusoïdaal gemoduleerd en anders) en op sinusoïdaal gemoduleerd geluid in verschillende hersenstructuren van honden. Wat dit laatste betreft konden reeds twee verschillende vormen van reactie worden onderscheiden.

De mogelijkheid om de elektrogrammen langs radiografische weg over te brengen, zodat de proefdieren niet door kabels in hun bewegingen worden belemmerd, vormt wel een wezenlijke voorwaarde voor het kunnen verrichten van een dergelijk onderzoek. Overwogen wordt om het 8-kanaalstelemetriestelsel te vervangen door een 16-kanaals.

Ten behoeve van een meer theoretisch-wiskundig getint onderzoek werd een elektronisch model van een zenuwcel ontwikkeld, waarbij het tijdelijk verloop van de accommodatie en de refractaire periode instelbaar zijn. Nagegaan werd of dit model te gebruiken is om spontane ontladingen van zenuwcellen na te bootsen en om de hypothese te toetsen, dat de verdeling van de intervallen tussen actiepotentialen te beschouwen is als het resultaat van een drempelmechanisme, waarop ruis gesuperponeerd is.

#### INSTRUMENTATIE

Wat de instrumentele ontwikkelingen betreft, wordt verwacht dat binnenkort een éénkanaalstelemetriestelsel ten behoeve van electrocardiografie en cardi tachometrie aan een firma kan worden overgedragen, evenals dit destijds met de cardi tachometer het geval was. Van de cardi tachometer blijkt toepassing bij proefdieren – meer dan werd vermoed – doelmatig te zijn (farmacologie).

Ook kon een goede elektrode voor langdurige bevestiging op mobiele proefpersonen (of patiënten) worden ontwikkeld, welke elektrode eveneens binnenkort commercieel verkrijgbaar zal zijn.

#### WERKGROEP VOOR ELEKTRO-ENCEFALOGRAFIE

In het kader van deze werkgroep wordt onderzoek over de volgende onderwerpen verricht:

Verschuiven bij de elektromyografie (Prof. Dr. J. Droogleever Fortuyn).

Frequentie-analyse van het elektro-encefalogram bij provocatie met flitsprikkeling en met akoestische prikkeling (Prof. Dr. J. Droogleever Fortuyn).

Elektromyografie (Dr. W. O. C. Magnus).

De corticale elektrische prikkels en afwijkingen hiervan bij hersenaandoeningen (Dr. W. O. C. Magnus).

De betekenis van het grondpatroon van het elektro-encefalogram (Dr. W. O. C. Magnus).

Systematische analyse van het elektro-encefalogram ten behoeve van het psychiatrisch onderzoek (Aanvankelijk Prof. Dr. L. van der Horst, thans Prof. Dr. L. H. van der Tweel).

Ontwikkeling van de retinafunctie na de geboorte (Prof. Dr. G. P. M. Horsten en Dr. J. E. Winkelman).

Reactiepatronen bij gebruik van gemoduleerd licht met behulp van de C.A.T.-rekenmachine (Computer of Average Transients) – (Prof. Dr. H. E. Henkes, Dr. W. O. C. Magnus, Dr. W. Storm van Leeuwen en Prof. Dr. L. H. van der Tweel).

In dit onderzoek is opgenomen:

onderzoek inzake het verband tussen het elektroretinogram en het elektro-encefalogram van de visuele schors (Prof. Dr. H. E. Henkes).

#### GECOÖRDINEERDE ONDERZOÈKINGEN

##### FYSIOLOGIE EN INTERNE GENEESKUNDE

In het verslagjaar zijn de onderzoeken over de volgende onderwerpen voortgezet:

De continue meting van de bloeddruk (Prof. Dr. A. J. H. Vendrik).

Perifere circulatie (werkgroep bestaande uit Prof. Dr. E. J. Ariëns, Prof. Dr. J. Mali, Dr. J. B. Stolte en Prof. Dr. A. J. H. Vendrik).

De mechanische eigenschappen van de longen; lichaamsplethysmografie (Prof. Dr. H. Deenstra).

Hemodynamische gevolgen van een stenose in een bloedvat of in het hart (Prof. Dr. H. A. Snellen).

Elektrokymografie (Prof. Dr. H. A. Snellen).

Plaats van ontstaan en wijze van voortgeleiding door de thorax (Prof. Dr. H. A. Snellen).

De correlatie van ballistocardiografische en hemodynamische gegevens (Prof. Dr. H. A. Snellen).

Onderzoek met een cardi tachometer (Dr. F. H. Bonjer).

Interpretatie van foto-elektrische en plethysmografische metingen van de perifere circulatie (Prof. Dr. J. W. van den Berg).

Automatische registratie van ritmestoornissen van het hart (P. Haverkamp).

In 1964 zal onder leiding van Dr. G. J. Tammeling worden begonnen met een onderzoek betreffende de mogelijkheden van gaschromatografie bij de bepaling van de bloedgasen in de kliniek.

Op het gebied van de neurologie, de oto-rhino-laryngologie en de ophthalmologie werd verder gewerkt aan de volgende onderzoeken:

onderzoek inzake de toepassing van ultrageluid bij de diagnostiek van hersenaandoeningen (Prof. Dr. J. W. G. ter Braak).

Onderzoek naar het analysevermogen van het menselijk gehoor (Prof. Dr. L. B. W. Jongkees).

Onderzoek naar het ontstaansmechanisme van hartgeruisen (Prof. Dr. D. Durrer).

Analyse van enige visuele functies onder normale en pathologische omstandigheden (Prof. Dr. M. A. Bouman, Prof. Dr. J. ten Doesschate en Prof. Dr. H. E. Henkes).

#### MEDÉDELINGEN OVER AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN

##### ONDERZOEK NAAR HET AKOESTISCH SYSTEEM TELEFOON-OORSTUKJE-OOR

Uit een audiometrisch onderzoek van dove kinderen, die in het bijzonder bij lage tonen behoefte hebben aan een groot geluidniveau en de ervaring van deze kinderen met hoorapparaten ontstond de overtuiging dat in de lage tonen een grote discrepantie moest bestaan tussen het gedrag op het kunstoor gemeten en het gedrag van een telefoon op het menselijke oor.

Naar aanleiding van deze gevonden discrepantie is onder leiding van Prof. Dr. A. J. H. Vendrik een onderzoek verricht naar het akoestisch systeem: telefoon-oorstukje-oor. De resultaten van dit onderzoek zijn neergelegd in een eindrapport, waaraan de volgende conclusies zijn ontleend:

Het gedrag van een telefoontje blijkt wezenlijk te worden bepaald door het kapje waarin de telefoon zich bevindt en vooral door de verbinding tussen de diverse ruimten. Het kunstoor blijkt minder geschikt te zijn voor het beoordelen van het telefoontje en mag niet als representatief voor het gedrag van een telefoontje op het oor worden beschouwd.

De ontwikkelde theorie maakt het mogelijk het gedrag van een telefoontje op een oor te voorspellen uit metingen van de diverse grootheden en om met betrekkelijk eenvoudig te realiseren elektrische vervangingsschakelingen het gedrag van telefoontjes te bestuderen.



# AFDELING VOOR RADIOBIOLOGIE T.N.O.

## RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT

### ALGEMEEN

Het associatiecontract met Euratom, dat in 1959 werd afgesloten door de Centrale Organisatie T.N.O., optredende namens de Gezondheidsorganisatie (Radiobiologisch Instituut) en de Rijksverdedigingsorganisatie (Medisch-Biologisch Laboratorium) werd in 1963 wederom verlengd. Opnieuw werd voor een periode van drie jaar een samenwerking met Euratom aangegaan op basis van 50% participatie in de kosten van de onderzoeken betreffende beenmergtransplantatie en de ontwikkeling van normen en eisen welke aan proefdieren voor radiobiologisch onderzoek moeten worden gesteld.

De termen voor het nieuwe contract zijn ruimer dan voorheen en daar de bijdrage van Euratom aan een maximum is gebonden, kan deze geen betrekking hebben op het volledige onderzoek.

### BEENMERGTRANSPLANTATIE NA LETALE BESTRALING

Het onderzoek over transplantatie van vreemd beenmerg na gefractioneerde bestraling werd uitgebreid met twee andere muizenstammen. Het bleek dat fractionering niet leidt tot vermindering van het MLD-effect (de verminderde therapeutische werkzaamheid van beenmerg in het midletale stralingsdosesgebied).

Het onderzoek werd voortgezet met continue gammabestraling, waartoe voorbereidende studies over de dosis-mortaliteitsrelatie bij bestraling gedurende 24 en 48 uur werden verricht.

De homologe beenmergtransplantatie bij de rat is thans zo volledig mogelijk beschreven en de resultaten van dit onderzoek vormden het onderwerp van een dissertatie en van een aantal publikaties. Ook de tumorfrequentie bij isologe en homologe rattenstralingschimeren, welke zeer hoog bleek te zijn, is vastgelegd.

Door verhoging van de stralingsdosis en transplantatie van grotere aantallen beenmergcellen bleek het mogelijk een nieuwe heterologe stralingschimere te

produceren: de muis met hamster-hemopoïese (Syrische hamster). Dit onderzoek vormde een onderdeel van het werk over het vaststellen van de condities voor het aanslaan en prolifereren van vreemd beenmerg.

#### BEENMERGTRANSPLANTATIE BIJ BESTRAALDE APEN

Het onderzoek naar de oorzaken van de zogenaamde 'X-disease', welke in de loop van 1962 in de apenkolonie te Rijswijk was opgetreden, vergde veel tijd maar leidde einde 1963 tot de oplossing van dit probleem. In samenwerking met het Centraal Diergeneeskundig Instituut te Rotterdam werd een aantal kalveren bij het onderzoek betrokken, omdat bekend was dat het jonge kalf uiterst gevoelig is voor het toxisch agens dat 'X-disease' veroorzaakt. De toxische factor bleek voor te komen in het zaagsel dat gebruikt wordt in de kooien van de apen en is waarschijnlijk identiek met pentachloorfenol of een derivaat daarvan.

Het onderzoek naar de bestrijding van de secundaire ziekte bij apen (de ziekte die na transplantatie van vreemd beenmerg bij de mens en de aap in hevige mate optreedt en één van de ernstigste complicaties van de beenmergtherapie vormt), dat tijdens de 'X-disease'-periode moest worden onderbroken, is sinds kort weer opgevat.

Inmiddels werd met autoloog (eigen) beenmerg bij apen de conserveringstechniek, die bij de muizen was uitgewerkt, beproefd. Het bleek dat met deze methode niet meer dan 50 percent van de levende cellen verloren gaat, hetgeen aanzienlijk beter is dan met tot dusverre in de literatuur beschreven technieken. Deze techniek is daarmee gereed gemaakt voor toepassing in de kliniek.

In het laboratorium wordt de methode thans beproefd voor het bewaren van homolog (vreemd) apebeenmerg en van foetale levercellen van muizen en apen.

#### SECUNDAIRE ZIEKTE NA BEENMERGTRANSPLANTATIE: DE FUNCTIE VAN DE THYMUS

De secundaire ziekte die na een geslaagde transplantatie van vreemd beenmerg optreedt vormt nog steeds één van de belangrijkste hinderpalen voor de klinische toepassingen. Deze ziekte wordt veroorzaakt door een afweerreactie van de zijde van de immunologisch competente cellen van het beenmergtransplantaat tegen de weefsels van de bestraalde gastheer. Uit onderzoekingen in dit laboratorium en elders is gebleken dat bij muizen na verloop van tijd een vermindering van deze anti-gastheer-reactie ontstaat, waardoor de secundaire ziekte sterk verbetert of volledig geneest en deze verminderde reactiviteit wordt toegeschreven aan het ontstaan van zogenaamde immunologische tolerantie van de cellen in het transplantaat.

De laatste tijd is door diverse onderzoekingen de aandacht gevestigd op de

thymus (zwezerik) die een belangrijke functie zou vervullen bij de ontwikkeling van het immunologische reactievermogen van het zeer jonge organisme. De functie van dit orgaan was tot voor enkele jaren volslagen onbekend. In verband met een mogelijke relatie tussen de thymusfunctie en het herstel van het immunologische reactievermogen bij stralingschimeren werd een uitgebreid onderzoek ingesteld naar het effect van thymectomie op het verloop van de secundaire ziekte na beenmergtransplantatie.

Ook werd een pathologisch-anatomische studie gemaakt van het zogenaamde cachexie-syndroom, dat optreedt bij muizen die vlak na de geboorte werden gethymectomeerd. Deze ziekte zou volgens de literatuurgegevens het gevolg zijn van lymfatische atrofie door het ontbreken van de stimulerende invloed van de thymus bij de ontwikkeling van het lymfatische systeem.

In tegenspraak hiermee bleek bij vele dieren althans gedurende de eerste maanden géén atrofie van het lymfatische weefsel te bestaan. Op grond van de specifieke aard van de waargenomen afwijkingen bij de zieke dieren werd de indruk verkregen dat een auto-immunreactie de oorzaak van de verschijnselen is. Hiermede is een geheel nieuw terrein van onderzoek opengelegd, aangezien de mogelijkheden van het experimenteel verwekken van een ggeneraliseerde auto-immuunziekte tot dusverre zeer beperkt waren.

#### DE EXPERIMENTELE THERAPIE VAN TUMOREN

Het onderzoek naar de mogelijkheden voor de behandeling van lymfosarcomen en leukemieën bij muizen met hoge doses totale bestraling en beenmergtransplantatie werd voorlopig beëindigd. De bestraling alleen is onvoldoende om recidief van de tumor te voorkomen. Indien de overlevende maligne cellen aan een immunologische aanval worden blootgesteld, zoals dit na transplantatie van vreemd beenmerg het geval is, kunnen alle maligne cellen worden geëlimineerd, doch de daarvoor benodigde anti-gastheer-reactie is zo sterk gebleken, dat de dieren alle aan secundaire ziekte sterven. Pogingen om de secundaire ziekte tijdig te onderbreken door het vreemde beenmerg te vervangen door isoloog beenmerg leidden niet tot het gewenste resultaat. De mogelijkheid om de immunologische reactie af te remmen met chemotherapeutica kon nog niet worden onderzocht.

Het onderzoek met solide tumoren heeft geleid tot een teststelsel met een overentbaar rhabdomyosarcoom bij de rat. Hiermee kan het overlevingspercentage van de tumorcellen na bestraling nauwkeurig worden bepaald, zodat het mogelijk is om de bij cellulaire systemen verkregen resultaten nu bij solide tumoren op hun geldigheid te onderzoeken. De voorlopige resultaten wijzen erop dat in deze tumor de meeste cellen onder anoxische omstandigheden verkeren, hetgeen de stralingsresistentie zou verklaren.

Een testsysteem, dat berust op de curatieve effecten van straling, wordt ontwikkeld voor het onderzoek van gefractioneerde bestralingsschema's.

#### DE INVLOED VAN STRALING OP BIOCHEMISCHE PROCESSEN

Het onderzoek betreffende de stralingsgevoeligheid van de kernfosforylering werd voortgezet, niet alleen met kernen uit de thymus maar ook met kernen uit andere weefsels, waarin fosforylering kon worden aangetoond. Bepaalde transplanteerbare lymfosarcomen bij de muis bleken een hoge fosforyleringsactiviteit in de kernen te bezitten, doch het reactiepatroon na bestraling was geheel verschillend van dat van de thymuskernen. Uit een gecombineerd biochemisch en histologisch onderzoek bleek dat de mitoseremming na bestraling géén verband houdt met de remming van de kernfosforylering. Evenmin bleek een strikt parallelisme te bestaan tussen de oxydatieve fosforyleringsactiviteit van de mitochondriën en de kernfosforylering. Verder onderzoek zal moeten uitmaken of de kernfosforylering een algemeen voorkomend proces is of dat het specifiek is voor een kleine groep van weefsels.

Uit onderzoekingen naar het mechanisme van de kernfosforylering kwam vast te staan dat het proces gekoppeld is aan oxydaties. Getracht wordt het proces verder te analyseren, o.a. door middel van fractionering van kernpreparaten.

De eerder beschreven verstoring van de fosforylering van mitochondriën uit milt en thymus in bestraalde dieren bleek niet veroorzaakt te worden door een afname van het cytochroom C-gehalte, hetgeen aanvankelijk werd vermoed in verband met het herstellend vermogen van cytochroom C ten aanzien van deze lesie 'in vitro'.

#### EFFECTEN VAN IONISERENDE STRALING OP GEKWEekte CELLEN

De in het vorige jaarverslag beschreven bepalingen van de RBE-waarden (relatieve biologische effectiviteitswaarden) voor verschillende soorten straling onder uiteenlopende omstandigheden werden voortgezet, waarbij de nadruk werd gelegd op de bestudering van de eigenschappen van neutronen.

Ook de relatie tussen de LET (ionisatiedichtheid van de straling) en het zuurstof-effect is in studie genomen in verband met de mogelijkheid om snelle neutronen toe te passen voor de therapie van tumoren. Er is een begin gemaakt met de kwantitatieve evaluatie van enkele z.g. 'radiosensitizers' met het celsysteem.

Met het oog op de bestudering van carcinogene werking van straling op cellen in vitro werd van een van de ingeteelde muizenstammen een cellijn geïsoleerd. De eigenschappen van deze cellijn worden vastgelegd voordat met de bestralings-experimenten wordt begonnen.

Het experiment betreffende de invloed en dieetbehandeling op de eliminatie van ingespoten  $Sr^{90}$  en op de bottumorfrequentie bij muizen bereikte dit jaar de 600ste dag. Op dit tijdstip was een duidelijk gunstig effect van de dieetbehandeling reeds waarneembaar.

Inmiddels werden voorbereidende onderzoeken verricht voor een voedingsexperiment met  $Sr^{90}$ , dat in 1964 zal beginnen. Daarbij zullen niet alleen de stofwisseling en de retentie van het gevoederde  $Sr^{90}$  bij muizen van verschillende leeftijden worden nagegaan, maar zullen ook de late toxische effecten, waaronder het optreden van tumoren, worden geregistreerd.

#### DOSIMETRIE EN METING VAN RADIOACTIVITEIT

Voor de meting van de effectieve dosis op willekeurige plaatsen in het lichaam van grotere proefdieren wordt een biologische dosimeter ontwikkeld. De dosimeter bevat gekweekte cellen, waarvan het proliferatievermogen na de bestraling met de cloontechniek kwantitatief kan worden gemeten.

De effectieve sterkte van de gammabron werd opgevoerd van 114 c tot 890 c en diverse opstellingen voor acute en chronische bestraling van proefdieren kwamen gereed.

De röntgenbuis moest in de loop van dit jaar worden vervangen zodat alle velden opnieuw moesten worden uitgemeten en gecorrigeerd.

De afschermingsmetingen van de neutronengenerator kwamen gereed en op grond van deze gegevens werd de definitieve afscherming aangebracht, zodat het apparaat daarna op vol vermogen ook gedurende de normale werkuren kon worden gebruikt.

In verband met bestralingen van proefdieren en cellen werden grote aantallen fluxmetingen met verschillende methoden verricht.

#### SPECIFIEK PATHOGEENVRIJE PROEFDIEREN EN KIEMVRIJE DIEREN

De produktie van de eerste SPF (Specific Pathogen Free)-rattenkolonie was ook dit jaar uitstekend, doch het voorkomen van PPLO-infectie, met name in de WAG-stam, nam toe. Dit maakt het opzetten van een nieuwe SPF-kolonie dringend noodzakelijk, een project dat in 1964 zal worden begonnen.

Het werk met kiemvrije dieren is zo ver gevorderd, dat begin 1964 met het brengen van de ingeteelde stammen in kiemvrije toestand kan worden begonnen.

De produktie van kiemvrije dieren en gnotoforen (met één bacteriesoort be-

smette dieren) was zo groot dat een aantal bestralingsproeven met deze dieren kon worden uitgevoerd.

De infectie met *pseudomonas aeruginosa* kon het grootste deel van het jaar zeer laag worden gehouden door zeer frequente reiniging en sterilisatie van de drinkflessen en eliminatie van de dragers. Er werd begonnen met een onderzoek over de waarde op lange termijn van behandeling van het drinkwater voor de preventie van *pseudomonas*- en *proteus*-besmetting bij muizen en ratten. De volledige eliminatie van deze micro-organismen wordt beoogd in verband met hun storende invloed op het verloop van de stralingsziekte.

#### RADIOLOGISCHE WERKGROEP T. N. O.

Ten gevolge van de langdurige vorstperiode in het begin van het verslagjaar kwam het nieuwe laboratorium van de Radiologische Werkgroep dat op het terrein van de N.V. KEMA te Arnhem wordt gebouwd, niet op tijd gereed. Verwacht wordt dat het begin 1964 in bedrijf kan worden gesteld.

De stralingsarme ruimte, die in dit laboratorium wordt ingericht voor het opsporen van inwendige besmetting van personen, die met radioactieve stoffen omgaan, kwam zover gereed dat de afscherming tegen storende gammastraling uit de omgeving kon worden beproefd. De resultaten waren bevredigend.

Het ontwikkelingswerk ten behoeve van de scintigrafie van de lever heeft een voorspoedig verloop. Er is een collimator gebouwd voor het punt voor punt aftasten van de lever die een goed gedefinieerd gezichtsveld en een goede responsie bleek te bezitten. Binnenkort zullen hiermede fantoomproeven worden verricht.

Naast deze klassieke methode voor de scintigrafie is een nieuwe techniek in studie waarbij het gebied van de lever lijn voor lijn zal worden onderzocht. Deze werkwijze is veel sneller en zal daardoor minder hinderlijk zijn voor de patiënt.

Op 1 februari eindigden de bemoeiingen van de Radiologische Werkgroep met de uitvoering van art. 20 van het Veiligheidsbesluit Ioniserende Stralen van 20 maart 1957 en werden de werkzaamheden overgenomen door de Arbeidsinspectie.

De door de Werkgroep verleende diensten voor de controle op de radiologische veiligheid door middel van filmstrookjes en voor de periodieke controle van röntgentoestellen bleven in omvang toenemen.

De filmstrookjesdienst verwierf bij ministeriële beschikking van 18 april 1963 een officiële erkenning als bedoeld in art. 33, eerste lid, van het Veiligheidsbesluit Ioniserende Stralen 1963.

WERK GROEP IN ZAKE GENETISCHE ONDERZOEKINGEN OP  
RADIOBIOLOGISCH GEBIED

MUTATIE-ONDERZOEK MET DROSOPHILA

Het onderzoek wordt uitgevoerd in het Laboratorium voor Stralengenetica te Leiden door een werkgroep onder leiding van Prof. Dr. F. H. Sobels.

Als belangrijkste resultaat werd in het verslagjaar gevonden, dat na bestraling in stikstof het herstelproces in *Drosophila* spermatiden en oudere spermatocyten begunstigd wordt door zuurstof, maar in rijp sperma door stikstof. Soortgelijke waarnemingen, maar minder geprononceerd, werden na bestraling in lucht door Drs. A. D. Tates verkregen. Deze bevindingen wijzen op een duidelijk verschil in metabole condities van de twee celtypes, hetgeen eveneens tot uitdrukking komt door de waarneming, dat voorbehandelingen met chlooramfenicol en ribonuclease de mutatie-frequentie verhogen in rijp sperma, maar verlagen in spermatiden.

De tijd, gedurende welke het herstelproces nog voor modificatie toegankelijk is, bleek na bestraling in lucht minder dan 25 minuten, maar na bestraling in stikstof meer dan 25 minuten te bedragen.

In tegenstelling tot de bevindingen na bestraling in stikstof, kan na bestraling in zuurstof het mutatie-proces in spermatiden niet, of slechts in geringe mate, door nabehandeling worden beïnvloed. Hieruit werd afgeleid, dat bij bestraling in zuurstof meer onherstelbare primaire stralenschade in het genetische materiaal wordt teweeggebracht dan onder anoxische condities.

In het verslagjaar verscheen een 8-tal publikaties, welke in bijlage III zijn vermeld.

SAMENWERKING MET DE RIJKSVERDEDIGINGSORGANISATIE T.N.O.  
OP HET GEBIED VAN RADIOACTIVITEIT IN DE BIOSFEER

Door het Medisch Biologisch Laboratorium van de Rijksverdedigingsorganisatie T.N.O. worden activiteiten verricht op het gebied van radioactieve besmetting in de biosfeer. In verband met het speurwerk dat op dit terrein moet worden verricht, bestaat reeds enige jaren samenwerking tussen genoemde organisatie en de Gezondheidsorganisatie T.N.O., welke ook in 1964 zal worden gecontinueerd.

In het verslagjaar werd het onderzoek betreffende kunstmatige atmosferische radioactiviteit afkomstig van proeven met kernwapens voortgezet door meting van de totale radioactiviteit en bepaling van afzonderlijke radioactieve nucliden in lucht aan het aardoppervlak, in hogere luchtlagen en in regenwater. Vergeleken met vorige jaren was de radioactiviteit betrekkelijk hoog door de Sovjet-proefserie in het najaar van 1962. Een maximum werd bereikt in juni. Daarna nam de radioactiviteit snel af.

## CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF T.N.O.

### AFDELING VERMEERDERING

Het afgelopen jaar werd gekenmerkt door diverse activiteiten op het gebied van de kwaliteitsverbetering, i.c. het ziektevrij maken der proefdieren. Voor de gebruikers is dit van belang omdat de storende effecten die ziekten kunnen vormen in de loop der proefnemingen worden vermeden en de homogeniteit van het proefmateriaal wordt verbeterd. Voor het bedrijf is van belang dat fokverliezen kleiner zullen worden of zelfs geëlimineerd en de produktie aanzienlijk kan stijgen. Aangezien kwaliteitsverbetering ook vergroting van afzet met zich mee zal brengen, bestaat de verwachting dat de stijging in de exploitatiekosten waarmee dit ziektevrij maken gepaard gaat zal worden gecompenseerd.

In het verslagjaar vonden in verband met deze kwaliteitsverbetering diverse bouwactiviteiten plaats.

Een isolatorium voor de huisvesting van 'schone' ratten en muizen kwam gereed. Het hoofdgebouw werd uitgebreid met een kamer voor een medewerker en een ruimte voor opstelling van 'isolators' voor kiemvrije dieren en gnotobionten. Een begin werd gemaakt met de verbouwing en verlenging van de oostvleugel van het hoofdgebouw. Hierin zijn ruimten geprojecteerd voor de opstelling van een tweedeurs autoclaaf, een kooispoelmachine en de apparatuur voor de opwekking van stoom voor voeding van eerdergenoemde apparaten; voorts een inpakruimte voor gesteriliseerde voorwerpen en produkten; ten slotte een garage voor de stalling van twee verzendauto's.

Naar aanleiding van opmerkingen uit de kringen der afnemers werd besloten aan de sanering van de rattenstapel prioriteit te verlenen. In juli werd een zestal gnotobiontenratten verkregen van het Radiobiologisch Instituut T.N.O. Deze werden in het isolatorium gehuisvest onder omstandigheden waarbij het risico van besmetting zo klein mogelijk wordt gehouden. Voldragen maar nog niet geboren ratten van de eigen produktiestam werden onder aseptische voorwaarden in het isolatorium gebracht en bij lacterende gnotobionten te voedsteren gelegd. Zij werden merendeels vlot door de pleegmoeder geaccepteerd en groeiden voorspoedig op. Deze handeling werd een aantal malen herhaald. Aan het einde van



het verslagjaar waren 50 ratten aanwezig. Dit is voldoende voor de opbouw van een produktiekolonie.

De fok van caviae in kooien verliep nog weinig bevredigend. De zeer nodige verhoging van de produktie kon niet worden gerealiseerd; er kwam veel pneumonie en abortus voor. Een specifiek agens kon niet worden geïsoleerd. Zeer waarschijnlijk moet dit verschijnsel worden geweten aan onvoldoende verwarming en de niet-tochtvrije ventilatie van het fokpaviljoen. Een verbetering hiervan is in voorbereiding.

Ook voor de caviae is voorbereidend werk gedaan tot het stichten van een nieuwe kolonie in beschermde omgeving. Uitgegaan wordt van, door keizersnede verkregen, kunstmatig opgefokte dieren. De eerste opfokproeven verliepen gunstig.

De konijnenfokstapel, die sedert het laatste kwartaal van 1962 in een verwarmd paviljoen is gehuisvest, toonde een bijzonder gunstige produktie. De opgroeiende dieren, die nu eveneens in een dergelijk paviljoen verblijven, groeien zeer snel. Deze gunstige resultaten weerspiegelen zich in het aantal afgeleverde dieren, dat - in vergelijking met het vorige jaar - nagenoeg is verdubbeld.

De conventionele fok van muizen en ratten vond normaal doorgang. De seizoensfluctuatie, die gedurende de afgelopen jaren als regel in de herfst bij de rattenproduktie optrad, bleef dit jaar achterwege, waardoor hogere produktie- en afzetcijfers konden worden bereikt. De stijging in de afzet bedroeg ten opzichte van het vorige jaar voor muizen ongeveer 12% en voor ratten ongeveer 23%.

Voor hamsters bestaat een steeds toenemende belangstelling. Beperkte het gebruik zich aanvankelijk uitsluitend tot de experimentele cancerologie, thans wordt de hamster ook gebruikt in de farmacologie. Het dier accepteert allerlei vreemde weefsels en wellicht opent dit perspectieven voor een toenemend gebruik van dit proefdier.

#### AFDELING SELECTIE

Op de Afdeling Selectie wordt een aantal zogenoemde inteeltstammen gehouden van muizen, ratten en konijnen. De inteelt wordt toegepast om een zo gelijk en constant mogelijk genotype te verkrijgen; de erfelijke aanleg is na langdurige inteelt bij benadering voor alle stamgenoten gelijk. Tussen de stammen onderling kan men echter vaak, op grond van de erfelijke aanleg, verschillen vinden.

Bij enkele stammen komen erfelijke afwijkingen voor, zoals vetzucht en anemie. Op het laboratorium werd van laatstgenoemde stam, evenals van een aantal normale stammen, het bloedbeeld onderzocht en werden gemiddelde en spreiding van verschillende componenten bepaald (aantal erythrocyten, hemoglobinegehalte,

hematokriet, aantal leucocyten en hun differentiatie). In een ander laboratorium zijn anemische muizen, betrokken van de Afdeling Selectie, getest op het effect van bepaalde behandelingen op de anemie.

Bij experimenteel werk in het algemeen is het van belang dat, wanneer een variabel kenmerk (bijvoorbeeld bloedbeeld of groeisnelheid) als criterium wordt gebruikt, bekend is wat de normale waarden en de normale spreiding van deze criteria zijn. Wat het bloedbeeld betreft blijkt de erfelijke aanleg, ook bij niet-anemische stammen, aanleiding tot significante verschillen te geven. Bij een zelfde stam op drie verschillende diëten werd gevonden dat de voeding eveneens tot statistisch significante verschillen aanleiding gaf wat betreft aantal leucocyten en hun differentiatie. Ook de spreiding hierin is per voergroep niet gelijk.

Op erfelijke aanleg berustende stamverschillen bij muizen van de Afdeling Selectie werden vastgesteld door middel van hun reactie op narcotica (voortgezet werk van Dr. C. L. Rümke, Farmacologisch Laboratorium van de Vrije Universiteit te Amsterdam). Twee rattenstammen met aanzienlijk verschil in groeisnelheid en volwassen lichaamsgewicht werden voor verschillende experimentele technieken vergeleken op het Research Laboratorium van de Unilever te Vlaardingen (Drs. J. J. Gottenbos).

Een belangrijke factor, zowel voor de conditie van de dieren als voor hun reactie bij experimenten, is de voeding. In het afgelopen jaar zijn verschillende voersamenstellingen voor muizen vergeleken wat betreft hun invloed op groeisnelheid, reproductie en bloedbeeld. Met twee diëten werden zeer bevredigende resultaten behaald.

# AFDELING KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK T.N.O.

## ALGEMEEN

Tot de taak van de Afdeling behoort het vaststellen van de therapeutische waarde van geneesmiddelen.

Terwijl vroeger de uitspraak over de ervaring met een geneesmiddel van één of meer te goeder naam en faam bekend staande praktizerende artsen voldoende was om de waarde van het middel voor de praktijk te kenschetsen, hebben de laatste decennia geleerd dat alleen een wetenschappelijk opgezet onderzoek, dat rekening houdt met talrijke factoren, een antwoord kan geven op de vraag of een geneesmiddel therapeutische waarde heeft en zo ja, welke.

De aanvankelijk door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. ingestelde Adviescommissie T.N.O. voor klinisch geneesmiddelenonderzoek werd later vervangen door de Afdeling Klinisch Geneesmiddelenonderzoek T.N.O. omdat er behoefte bestond aan een onafhankelijk werkend lichaam op het gebied van klinisch geneesmiddelenonderzoek. Deze behoefte deed zich gevoelen op de volgende gronden:

1. Bij het onderzoek van nieuwe geneesmiddelen staan vaak grote financiële belangen op het spel. Het gevaar is niet denkbeeldig, zoals ervaringen in het buitenland maar al te vaak hebben geleerd, dat volksgezondheidsbelangen kunnen worden geschaad wanneer de farmaceutische industrie direct aan artsen onderzoek van geneesmiddelen vraagt.
2. Een onderzoek van nieuwe geneesmiddelen geschiedt bij patiënten; vele artsen zijn terecht huiverig de beslissing of een nieuwe stof bij mensen, en met name bij hun patiënten, mag worden onderzocht, alleen en zelf te nemen.
3. Deskundigheid op het gebied van therapeutische evaluatie van geneesmiddelen is in Nederland bij weinig artsen aanwezig.
4. Voor vele groepen van geneesmiddelen is onbekend hoe zij zo effectief mogelijk met zo min mogelijk patiënten kunnen worden onderzocht.

Het bestuur van de Afdeling schonk in het verslagjaar veel aandacht aan het probleem hoe het feitelijke werk kwalitatief op een hoger niveau zou kunnen worden gebracht.

De onderzoekingen geschieden in de afgelopen jaren met vrijwillige mede-

werking van een groot aantal Nederlandse artsen (huisartsen en specialisten), die, voor ieder onderzoek afzonderlijk, daartoe werden uitgenodigd en daaraan con amore gevolg gaven.

Als beste werkwijze voor de toekomst ziet het bestuur het instellen van kleine vaste werkgroepen, bestaande uit specialisten (waarbij de huisarts principieel ook als specialist mag worden beschouwd), die voor hun werk een zekere vergoeding zullen krijgen. Deze werkgroepen moeten onderzoekplannen opstellen, klinische onderzoeken verrichten en bovendien het bestuur van advies dienen bij het beoordelen van aanvragen voor onderzoek. Ook wordt verwacht dat deze groepen eigener beweging het bestuur voorstellen voor onderzoeken, die uit volksgezondheidsoogpunt zo belangrijk zijn dat nader overwegen daarvan dringend is geboden, zullen doen.

Op het gebied der dermatologie zal met ingang van 1 januari 1964 worden ingesteld een werkgroep onder leiding van de heren Prof. Dr. L. H. Jansen, Prof. Dr. J. W. H. Mali en Prof. Dr. M. K. Polano; met ingang van 1 april 1964 een werkgroep op het gebied der longziekten onder leiding van Prof. Dr. H. Deenstra en Prof. Dr. N. G. M. Orie.

De heren L. van Lange, J. H. Pannekoek en J. J. F. Schmitz vormen een reeds in functie zijnde werkgroep op het gebied der interne geneeskunde.

Het ligt in de bedoeling, wanneer enige ervaring met de hier genoemde werkgroepen is opgedaan en deze gunstig is, meer werkgroepen in te stellen.

Naar de oorsprong kan het door de Afdeling verrichte werk worden onderscheiden in werk op eigen initiatief en werk verricht op verzoek van de farmaceutische industrie.

Het eigen initiatief-werk kan naar zijn aard worden onderverdeeld in zuiver methodologisch onderzoek en therapeutische waardebepaling van reeds beschikbare geneesmiddelen.

#### OP INITIATIEF VAN DE AFDELING TE VERRICHTEN EN IN UITVOERING ZIJNDE ONDERZOEKINGEN

##### METHODIEK VOOR ONDERZOEK VAN DIURETICA

Een onderzoek waarbij Hygroton en Navidrex nader zijn bestudeerd, zal door de onderzoekers Dr. E. J. Dorhout Mees en G. C. Geyskes worden gepubliceerd in de *Acta Medica Scandinavica*. Talrijke gegevens over uitscheiding van natrium, kalium, chloor, duur van werking, verband tussen dosering en werking, zullen in dit artikel worden vermeld.

In een Engels dubbelblind onderzoek kon worden aangetoond dat voor patiënten met chronisch reuma (in het bijzonder reumatoïde arthritis) behandeling met goud van voordeel was. Dit onderzoek gaf echter geen gegevens over de optimale dosering en de optimale behandelingsduur.

Op verzoek van een aantal Nederlandse reumatologen wordt nu een dubbelblind onderzoek verricht om een antwoord op deze twee vragen te krijgen. Het Rheumatiekfonds Dr. Jan van Breemen geeft financiële steun aan dit onderzoek.

Aan het einde van het verslagjaar waren meer dan 160 patiënten in dit onderzoek (waarvan de totale duur op 5 jaar is geraamd) opgenomen. De eerste patiënten stonden toen twee jaar onder controle. In het begin van 1964 zullen bepaalde gegevens voorlopig statistisch worden bewerkt.

#### NICOTINEZUUR-ONDERZOEK

Een verslag van dit onderzoek, dat zich over de jaren 1960-1963 uitstrekte, werd gepubliceerd.

Gedurende maximaal 24 maanden werd aan 56 patiënten met hypercholesterolemie nicotinezuur toegediend in een dosering van 3 à 6 gram per dag. Tijdens deze behandeling daalde het totale lipoidgehalte bij een grote meerderheid van de patiënten, welke daling binnen een maand begon, waarna het gehalte op lager peil bleef. Bij ongeveer de helft van de patiënten daalde het cholesterolgehalte; bij de andere helft, die een overeenkomstig cholesterolgehalte had, werden geen veranderingen gevonden.

Het gehalte aan alfa-lipoproteïne nam onder invloed van de behandeling toe. De subjectieve klachten en de in de loop van de behandeling aangetroffen veranderingen in de leverfunctie waren van die aard, dat aan het einde van het onderzoek de behandeling met nicotinezuur slechts bij 7 patiënten met succes werd voortgezet.

#### SLAAPMIDDELENONDERZOEK

Om een inzicht te krijgen in de vraag op welke wijze slaapmiddelen op hun therapeutische waarde het best zouden kunnen worden onderzocht, wordt in een tiental klinieken een dubbelblind onderzoek verricht met verschillende doseringen van glutethimide en butobarbital en een placebo. Aan het einde van het verslagjaar waren over ongeveer 1600 patiënten formulieren ontvangen. Verwacht mag worden dat het onderzoek in de eerste helft van 1964 zal kunnen worden afgesloten. Er zullen dan over 1900 patiënten (dat is 90% van het te bereiken maximum van 2100) gegevens zijn ontvangen. Door de Afdeling Bewerking Waarnemingsuitkomsten T.N.O. zal dan de statistische bewerking geschieden.

De heer W. G. Zelvelder, tweede arts bij de Afdeling, publiceerde een artikel onder bovengenoemde titel. De samenvatting luidt als volgt:

Ongeveer een derde van alle bladzijden van de jaargangen 1958 en 1959 van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde werd ingenomen door reclame ten behoeve van ruim 350 merknamen van geneesmiddelen. Voor ruim een derde van de geneesmiddelen waarvoor in 1959 reclame werd gemaakt in het Tijdschrift werd in 1958 geen reclame gemaakt.

In één brievenbus werden in 1961 voorlichting en reclame ontvangen betreffende ruim 450 merknamen van geneesmiddelen. Uit de totale hoeveelheid in 1961 per post bezorgde voorlichtings- en reclamepapieren werd van elke merknaam nagegaan of en in hoeverre gegevens werden verschaft omtrent: samenstelling, indicatie(s), toxiciteit, literatuur en toestemming tot verstrekking op kosten van het ziekenfonds. Slechts inzake 26 van de 146 merknamen, waarvoor niet alleen reclame werd gemaakt doch waaromtrent ook voorlichting werd gegeven, was deze voorlichting verantwoord.

ONDERZOEKINGEN OP VERZOEK VAN DE FARMACEUTISCHE INDUSTRIE  
AFGESLOTEN ONDERZOEKINGEN

*Brontine* (depropine; middel ter behandeling van chronische specifieke respiratoire aandoeningen)

De resultaten van een enquête, waarop 29 Nederlandse en 7 buitenlandse artsen-specialisten hadden geantwoord, suggereerden de volgende conclusies:

1. Depropine (meestal in een dosering van 1-6 mg per dag gegeven) heeft een bronchiolytische werking.
2. Depropine heeft een secretieremmende werking, waardoor sputumproductie, respectievelijk andere secreties, kunnen worden verminderd.
3. Klinisch vertoont het werkingspatroon van depropine overeenkomst met thiazinamine, met dit verschil dat per os gegeven depropine veel werkzaam is dan thiazinamine, milligram per milligram vergeleken.
4. Het hoofdindicatiegebied ligt voor depropine op het gebied waar vermindering van secretie gewenst is.
5. Voor depropine treedt geen gewenning op.
6. Dezelfde contra-indicaties die voor atropine gelden (glaucoom, prostaat-hypertrofie) gelden eveneens voor depropine.
7. De frequentie van bijwerkingen van depropine is niet onaanzienlijk.
8. De indrogende werking kan hinderlijk en gevaarlijk zijn.
9. Depropine kan zonder controle niet aan automobilisten enz. worden voorgeschreven.

### *Trancopal* (chlormezanonum; spierrelaxans)

Met behulp van meer dan 100 huisartsen werd door Winthrop N.V. onder auspiciën van de Afdeling een dubbelblind onderzoek verricht naar de therapeutische werking van Trancopal bij meer dan 450 patiënten die aan een zogenaamde acute stijve nek leden. De conclusie van dit onderzoek moest zijn dat het voor de patiënten geen verschil heeft gemaakt of zij voor hun stijve nek met Trancopal of met een placebo werden behandeld. Trancopal werd bij dit onderzoek, dat in 'Huisarts en Wetenschap' zal worden gepubliceerd, goed verdragen.

### *Vasolastine* (preparaat op enzymbasis voor vaatwandafwijkingen)

Er verscheen een verslag van een dubbelblind onderzoek naar de betekenis van Vasolastine voor patiënten lijdende aan angina pectoris. De conclusie van dit onderzoek was dat het voor de patiënten geen verschil heeft gemaakt of zij met Vasolastine of met een placebo zijn behandeld. Toxische verschijnselen werden niet waargenomen.

### *IJzerpreparaten* (ijzerfumaraat en ijzertartraat)

In 'Huisarts en Wetenschap' werd een onderzoek van de Afdeling, verricht met medewerking van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek van het Nederlands Huisartsen Genootschap en een vijftiental huisartsen, gepubliceerd onder de titel: 'Vergelijking tussen twee ijzerpreparaten wat betreft de wijze waarop deze door patiënten worden verdragen'. In dit onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden dat ijzerfumaraat beter werd verdragen dan ijzertartraat of omgekeerd. Wel kwam tot uiting dat naarmate met een kortere tussenpoos werd vergeleken (14 dagen, 1 week, 1 dag) minder patiënten een verschil tussen beide preparaten constateerden. In een aan het einde van het verslagjaar begonnen onderzoek wordt deze bevinding nader onderzocht.

### LOPENDE ONDERZOEKINGEN

Aan het einde van het verslagjaar waren onderzoeken over de volgende geneesmiddelen aan de gang: Axeen, Complamin, Cytostatica, D.F.288, Dipiperon, Gitalide, dihydrobenzperidol en phentanyl voor neuroleptanalgesie, P.L.V. 2, Renese, Triamterene.

# NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

## AFDELING ARBEIDSGENEESKUNDE

De *secties Arbeids capaciteit en Arbeidsphysiologie* verrichtten bij een aantal oudere werknemers een onderzoek naar de arbeids capaciteit (maximale zuurstofopname, ventilatie, bloeddruk en electrocardiogram tijdens inspanning), waardoor in combinatie met het in het vorige jaarverslag vermelde onderzoek een voorlopige indruk werd verkregen van het verloop van verschillende functies met de leeftijd. Tevens werd hierbij spirometrie in rust ingevoerd, waarbij aandacht wordt besteed aan de relatie tussen de ademhalingsfunctie in rust en de uit de inspanningsproef verkregen gegevens.

Uit dit onderzoek bleek met toenemende leeftijd een vermindering op te treden in de maximale zuurstofopname en de maximale polsfrequentie, alsmede een toeneming van de bloeddruk (in rust en tijdens inspanning) en een aanzienlijke toeneming in frequentie van afwijkingen in het electrocardiogram tijdens inspanning.

Op grond van genoemd onderzoek werden beschouwingen gepubliceerd over de consequenties van verminderde arbeids capaciteit bij toenemende leeftijd voor de beloning van industriële arbeid.

In het kader van het onderzoek naar de arbeids capaciteit en de arbeidsbelasting bij het ophalen van huisvuil werd een onderzoek verricht naar de arbeidsbelasting bij het gebruik van auto's met verschillende laadinrichtingen. Dit onderzoek zal in 1964 worden voortgezet.

De sectie Arbeidsphysiologie verrichtte verder laboratoriumproeven ter vaststelling van de fysiologische betekenis van korte rustpauzes. De onderzoeken naar het verband tussen zuurstofopneming en volhoudtijd werden voortgezet.

De *sectie Warmtephysiologie* onderzocht in het laboratorium de warmtebalans tijdens het verrichten van positieve en negatieve arbeid; er bleek een goede overeenstemming te bestaan tussen het verschil van warmteproductie en warmte-afgifte en de berekende uitwendige arbeid. Veel aandacht werd besteed aan het toetsen



van de reproduceerbaarheid van de verschillende factoren der warmtebalans en het ijken der apparatuur.

De *sectie Audiologie* heeft in het kader van de Werkgroep Relatie Lawaai-Lawaai-doorfheid een audiometrisch onderzoek verricht bij ruim 200 wevers. Dit onderzoek gaf bovendien de gelegenheid de anamnese-audiogramkaart, door de Werkgroep Audiometrie aanbevolen, in de praktijk te toetsen. Tevens was het mogelijk een semi-longitudinaal onderzoek te verrichten, aangezien van ruim 80 wevers ongeveer 3 jaar geleden ook een audiogram was vervaardigd. Bij statistische verwerking van het materiaal zijn aanwijzingen verkregen dat de hypothese, dat de uiteindelijke lawaaischade in betrekkelijk korte tijd (in enkele jaren) bereikt wordt en daarna stationair blijft, inderdaad juist lijkt. De tijd, waarin de definitieve lawaaischade bereikt wordt, is waarschijnlijk afhankelijk van de hoogte van het lawaainiveau, met andere woorden van de mate van overschrijding van het toelaatbaar geachte lawaaispectrum (damage risk criterion).

In samenwerking met de Bedrijfsgeneeskundige Dienst Leiden e.o. werd in het kader van een 'hearing conservation program' bij een aantal werknemers van een beton- en aannemingsmaatschappij vóór de aanvang van de werkdag een drempelaudiogram vervaardigd en een anamnese opgenomen. In aansluiting aan het onderzoek werd aan de hand van het audiogram aan elke werknemer toegelicht waarom persoonlijke beschuttingsmiddelen nodig zijn en hoe deze moeten worden toegepast.

De reproduceerbaarheid van de meetmethode, gebruikt bij het bepalen van de attenuatie van gehoorbeschermers, blijkt goed te zijn, waardoor het mogelijk is geworden elke willekeurige gehoorbeschermer te testen.

De *sectie Arbeidspathologie* verrichtte onderzoek naar de relatie tussen de chemische uitwendige belasting, de opgenomen dosis en de hieruit resulterende werking in het organisme, zowel in het experiment als in de industrie. Voor zover verricht in de industrie vonden deze onderzoeken plaats in samenwerking met het Instituut voor Gezondheidstechniek T.N.O. en de Arbeidsinspectie. Het onderzoek naar de retentie van gassen en dampen in afhankelijkheid van fysiologische variabelen werd nog voor enkele aspecten voortgezet; veel aandacht werd besteed aan de analyse der resultaten.

In een kunststoffenverwerkend bedrijf werd een onderzoek gedaan naar de relatie tussen expositie aan fenol en de uitscheiding van deze stof. Doel hiervan is een inzicht te krijgen in de betekenis van deze uitscheiding als biologische maatstaf voor de expositie.

In een dierexperiment werd de uitscheiding van metabolieten van trichlooraethyleen nagegaan. Op grond van de hierbij verkregen resultaten werd een

onderzoek verricht naar het verloop over de dag gedurende drie weken van de concentraties trichloorazijnzuur en trichlooraethanol bij een aan 'tri' blootgestelde werknemer. De uit het dierexperiment verkregen resultaten werden bevestigd. Het onderzoek wordt nog voortgezet.

De invloed van chemisch belastende factoren op de huid werd in verschillende bedrijfsomstandigheden geëvalueerd. Een onderzoek werd verricht naar het optreden van overgevoeligheid bij het werken met lichtdrukpapier. Ook werd regelmatig contact onderhouden met de kunststofverwerkende afdelingen van de vliegtuigindustrie. In samenwerking met Prof. Hegnauer worden in het Laboratorium voor Experimentele Plantensystematiek van de Rijksuniversiteit te Leiden methoden ontwikkeld voor de scheiding van verschillende stoffen in bijvoorbeeld plantedelen, die verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het ontstaan van huidandoeningen.

## AFDELING SOCIALE HYGIËNE

### SECTIE MEDISCHE DEMOGRAFIE

Een publikatie over de analyse van de sterfte aan cardiovasculaire ziekten in het verband van het verschuivend sterfjepatroon is samengesteld. Dit onderzoek gaat over in een morbiditeitsonderzoek, waarmede aan het einde van het verslagjaar een begin is gemaakt.

De studie over zuigelingensterfte in samenwerking met het Office of Health Statistics Analysis van het National Center for Health Statistics werd voortgezet.

### SECTIE KIND EN JEUGD (GROEI EN ONTWIKKELING)

Het onderzoek van de kleuters op een kleuterschool te Leiden werd voortgezet.

Het longitudinale onderzoek betreffende groei en ontwikkeling van lagere school-kinderen vond eveneens voortgang. Er zijn nu longitudinale gegevens over zes jaar betreffende 34 kinderen en over vijf jaar ten aanzien van 69 kinderen verkregen. Er waren 251 kinderen onder controle aan het eind van het verslagjaar.

Het adolescentenonderzoek richtte zich ook in 1963 vooral op ontwikkelings- en rijpingskenmerken, morbiditeit, visus- en refractie-anomalieën.

Het kraamzorg-onderzoek steunt op materiaal, verzameld door de Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid. Een inventarisatie van de beschikbare gegevens is afgerond. Hieruit is, voornamelijk over de periode 1950-1960, een tiental tabellen samengesteld, betrekking hebbende op medische, organisatorische en financiële aspecten van de kraamzorg.

Getracht wordt om onvolledige opgaven over sterfte van moeder en kind op de oorspronkelijke declaratie-formulieren (1960-1961) alsnog aan te vullen.

De werkzaamheden ten behoeve van een onderzoek naar het vóórkomen van chronische ziekten bij personen van 40 jaar en ouder en naar de behoefte aan voorzieningen voor chronische zieken vonden volgens plan voortgang. De gegevens van alle  $\pm$  8500 formulieren van de eerste fase werden gecontroleerd, gecodeerd en op ponskaarten overgebracht. Ruim de helft van de huisartsen, waaronder alle artsen met grote praktijken, werd bezocht, zodat de tweede fase van het onderzoek in het voorjaar 1964 kan worden afgesloten. Dit geldt eveneens ten aanzien van de derde fase: enquête en onderzoek van de chronische zieken zelf; tot dusverre werden circa 200 personen (ruim 40%) bezocht. Een aanvullend onderzoek bij de bewoners van verpleeg- en bejaardeninrichtingen vond goede voortgang.

Het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid verleende subsidie voor een vergelijkend onderzoek in Friesland, hetwelk, mede op verzoek van de Provinciale Raad voor de Volksgezondheid in Friesland, in 1964 zal aanvangen. Inmiddels werd een aantal voorbereidingen hiertoe getroffen.

Ten behoeve van een eventueel longitudinaal onderzoek naar bepaalde functies van oudere werkers vond veelvuldig overleg plaats tussen medewerkers van alle afdelingen en werd een aantal rapporten opgesteld. Een transversaal proefonderzoek werd, eveneens in samenwerking met de andere afdelingen, in maart verricht bij 18 personeelsleden van 55 jaar en ouder van de Gemeentelijke Reinigingsdienst te Leiden.

Na enkele proefonderzoekingen, gedaan in samenwerking met de Afdeling Arbeidsgeneeskunde, werd in december met instemming van de Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid begonnen met een onderzoek naar het vóórkomen van bepaalde hart- en vaatziekten bij de personeelsleden van 40 jaar en ouder van genoemd Ministerie.

Met de Afdeling Arbeidsgeneeskunde vindt samenwerking plaats voor een soortgelijk onderzoek in het kader van een hart- en longfunctie-onderzoek van deze afdeling. Deze epidemiologische studies geschieden in het kader van een internationaal vergelijkend onderzoek onder auspiciën van de Wereldgezondheidsorganisatie.

Een analyse van gegevens, verkregen bij een internationale enquête van de International Hospital Federation naar de betekenis van een aantal termen in gebruik bij de zorg voor chronische zieken en bejaarden, kwam in eerste aanleg gereed.

Van de kinderen, die betrokken zijn bij de 'child development studies' van de

Afdeling, is ook dit jaar een screeningsaudiogram vervaardigd. Van de kinderen met een afwijkend screeningsaudiogram wordt 4-6 weken later een drempel-audiogram vervaardigd, een anamnese opgenomen en een keel-, neus- en oor-inspectie verricht.

Een aanvang werd gemaakt met het onderzoek naar de bruikbaarheid van een Nederlandse screeningsaudiometer bij jonge kinderen. In samenwerking met de districts-schoolgeneeskundige dienst Alphen e.o. is een onderzoek georganiseerd bij leerlingen uit de eerste klassen van vijf lagere scholen. Tot nu toe zijn circa 300 kinderen onderzocht met de screeningsaudiometer en een klinische continu-audiometer als referentie-audiometer.

## AFDELING GEESTELIJKE GEZONDHEID

### SECTIE ARBEIDSPSYCHOLOGIE

Op het gebied van veiligheidsonderzoek moet in de eerste plaats het onderzoek worden genoemd, dat onder auspiciën van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (E.G.K.S.) deel uitmaakt van het 'Gemeenschapsproject Veiligheid'. Dit project omvat een complex van 11 onderzoeken in de verschillende landen der E.G.K.S., dat door 98 instituten wordt verricht, deels in de ijzer- en staalindustrie en deels in de mijnen. Het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde (N.I.P.G.) is hierbij verantwoordelijk voor het onderzoek in de Nederlandse ijzer- en staalindustrie.

Het Gemeenschapsproject gaat uit van de grondgedachte dat de normale industriële arbeid en de mogelijke storingen in het verloop van deze arbeid de basis moeten vormen voor een verklaring van ongevallen en risico's, waarin de technisch-fysische en de menselijke factoren in hun samenspel worden beschouwd. Als eerste benadering wordt hierbij, voor wat het deelproject van het N.I.P.G. betreft, een nauwkeurige analyse van plaatsgegrepen ongevallen als onderzoeksmethode gebruikt. In de loop van het jaar heeft dit tot een aantal interne rapporten geleid, waarin o.m. behandeld werden: taakstructuren bij riskante situaties en een ontwerp voor een algemene theorie van ongevallen, risico's en onveilig gedrag. Enkele van deze rapporten zijn niet slechts als verslagen van het eigen deelproject op te vatten, maar zijn bestemd voor het Gemeenschapsproject als geheel, daar Dr. Winsemius als voorzitter van het 'Comité des Directeurs' een opdracht tot actieve zorg voor de integratie van het Gemeenschapsproject ontving.

Naast deze werkzaamheden in E.G.K.S.-verband werden meer incidentele en adviserende werkzaamheden verricht, bij voorbeeld voor onderzoeken die buiten het N.I.P.G. onder auspiciën van de Stuurgroep Ongevallenpreventie der Gezondheidsorganisatie T.N.O. worden uitgevoerd.

Op het gebied van de ergonomie en experimentele arbeidspsychologie werd

een eerste fase van een onderzoek uitgevoerd naar de meetbetrouwbaarheid van een aantal maten, die worden gebruikt om links-rechts dominantie van handen, ogen en voeten vast te stellen.

In samenwerking met de Sectie Industriële Toxicologie van de Afdeling Arbeidsgeneeskunde werd het onderzoek voortgezet naar de subjectief ervaren hinder door chemische en fysische werkomstandigheden. Bij twee chemische bedrijven werd onderzoek verricht, hetgeen resulteerde in twee aan de bedrijven uitgebrachte rapporten.

In samenwerking met de Afdeling Arbeidsgeneeskunde werd een begin gemaakt met het onderzoek naar de subjectieve ervaring van zwaarte van werk. Met een steekproef van circa 200 handarbeiders van de Haagse Gemeentereiniging worden op deze wijze de leeftijdsfactor en de werkhouding bestudeerd.

De planningsfase van apparatuur voor de automatisering van ergonomische experimenten werd afgesloten.

#### SECTIE MENSELIJKE VERHOUDINGEN IN ORGANISATORISCH VERBAND

##### *Advieswerk*

Een nieuw project over de reorganisatie van het bedrijfsmaatschappelijk werk in een groot bedrijf werd aangevangen. Twee proefgebieden zijn door de directie uitgekozen om het maatschappelijk werk een vorm te geven, die beter aansluit bij de huidige bedrijfssituatie en de moderne ideeën.

##### *Training*

De samenwerking met de Afdeling Voorlichting bij de ontwikkeling van opleidingsmethoden voor intermenselijke verhoudingen in Nederland en bij de vorming van opleidingsdeskundigen gaat op intensieve wijze verder.

##### *Onderzoek*

Aandacht wordt besteed aan de ontwikkeling van nieuwe meetinstrumenten voor het onderzoeken van diverse aspecten van de training voor tussenmenselijke verhoudingen en het uitwerken van de reeds verzamelde gegevens.

#### SECTIE PAEDAGOGISCHE EN DIDACTISCHE RESEARCH

Een onderzoek, waaraan vele jaren zijn besteed, begint zijn voltooiing te naderen: de longitudinale studie over de ontwikkeling in studie en beroep gedurende de puberteitsjaren. De reeks interviews met de jongeren, die in het onderzoek waren betrokken, werd in 1962 afgesloten.

In het kader van de bewerking van het materiaal werd eerst gestreefd naar het gereedmaken van een 'bronnenboek', waarin de ontwikkeling van de meeste kinderen, die in het onderzoek waren betrokken, wordt beschreven. Dit boek kwam onder de titel 'School en Toekomst' nog juist voor het einde van het jaar van de pers.

Een testserie, die onder auspiciën van een Research Werkgroep Schoolpsychologie tot stand kwam, de Nationale Differentiatie Test, werd door Drs. P. van Weeren gereed gemaakt voor praktisch gebruik. Van belang is hier ook de medewerking aan het 'Talentenproject' van het Sociologisch Instituut van de Rijksuniversiteit te Leiden onder leiding van Prof. Dr. F. van Heek. In het kader van dit project bestond gelegenheid de Nationale Schooldifferentiatie Test op grote schaal toe te passen. Er bestaat uitzicht dat dit zal leiden tot andere onderzoeken, die voor de ontwikkeling van kansverwachtingscurven voor verschillende vormen van voortgezet onderwijs van belang zijn.

Een ander groot project, waaraan wordt medegewerkt, is het International Educational Achievement Project. Hieraan nemen onderzoekers uit 13 landen over de gehele wereld deel. Dit project staat onder auspiciën van het UNESCO-Instituut voor Paedagogiek te Hamburg. Het eerste doel is een studie van de resultaten van het wiskunde-onderwijs. In het verslagjaar werden voor-onderzoeken verricht met het oog op het samenstellen van schoolvorderingentests.

#### SECTIE PSYCHIATRIE

Het proefonderzoek naar aanpassing van lagere school-kinderen na verhuizing is afgesloten; de resultaten zullen binnenkort worden gepubliceerd. Over een eventuele voortzetting van het project naar aanleiding van de bevindingen uit het genoemde proefonderzoek is nog niet beslist.

Het onderzoek naar sociale pathologie in een steeg in Leiden, waaraan medewerking werd verleend, is beëindigd. Een rapport werd uitgebracht.

#### SECTIE KINDERBESCHERMING

In het afgelopen jaar hadden drie onderzoeken plaats:

Onderzoek betreffende het aanpassingsproces van het kind van lagere schoolleeftijd na een verhuizing. De voorstudie werd afgesloten en de voornaamste punten werden in de vorm van een tijdschriftartikel samengevat.

Onderzoek betreffende repercussies in een gezin na opname van een vader in een zenuwinrichting. De opnamecriteria (aanvankelijk beperkt tot schizofrenie) werden geleidelijk uitgebreid om meer studiemateriaal te verkrijgen. Tot dusver konden slechts vijf gevallen in studie worden genomen.

Onderzoek betreffende de ontwikkeling van baby tot kruipend en lopend kind in moderne flatruimten. Dit is een longitudinale studie die in samenwerking met Drs. Bitter, Dr. Boekhold, kinderarts en met het Groene Kruis Kleuterbureau van Rotterdam-Zuid wordt uitgevoerd. Tot dusver werden vijf gezinnen met een enig kind in de bedoelde leeftijdsfase bereid gevonden tot medewerking.

#### SECTIE SOCIOLOGIE

In het afgelopen jaar werden de verschillende lopende onderzoeken voortgezet.

Voor het Inzie-project (interpersoonlijke betrekkingen in ziekenhuizen) in een algemeen ziekenhuis werden over taakopvatting, opleiding en gezagsproblemen schriftelijke ondervragingen gehouden bij de hoofdzusters en hoofden der afdelingen. Hiernaast werd een begin gemaakt met het verzamelen van gegevens over het verloop en verzuim van verplegend personeel. Ten slotte werd ook dit jaar in het kader van een longitudinale studie van een bepaalde jaargroep leerling-verpleegsters de schriftelijke ondervraging gehouden over rol-normen, rol-verwachting, e.d.

In het voorjaar werd een begin gemaakt met een studie in een psychiatrische inrichting, dank zij de medewerking en gastvrijheid van twee inrichtingen. In deze studie staat de rol van de psychiatrische verplegende in het brandpunt van de belangstelling. De explorerende fase van dit onderzoek werd in de herfst afgesloten; de daarop volgende fase zal worden besteed aan het construeren van onderzoekstechnieken.

De eerste analyses van het materiaal van de leiderschapstudie (verricht in samenwerking met de Afdeling Statistiek) geven aan dat

- a. hier dezelfde fundamentele dimensies van het leiderschap (instrumenteel versus 'expressief' of socio-emotioneel) zijn aan te treffen als in de Amerikaanse studies;
- b. een derde dimensie (stabiliteit) te onderkennen is;
- c. voor gebruik bij onderzoeken in organisaties verkorte schalen kunnen worden geconstrueerd.

#### SECTIE GROEPSPSYCHOLOGIE

Twee onderzoeken naar het interpersoonlijk gedrag in machts- en leiderschapsstructuren, waarin de legitimiteit resp. illegitimiteit van het leiderschap werd onderzocht, werden volgens plan verricht; de analyse der gegevens is eveneens succesvol afgesloten en juist voor het einde van het jaar is het schrijven der research-rapporten voltooid. Deze laatste worden ter opname aan enkele internationale vaktijdschriften aangeboden.

Het derde onderzoek is wel volgens plan verricht, maar de resultaten van de

analyse zijn onbevredigend; het onderzoek zal te zijner tijd vervolgd dienen te worden.

De studie over provocerend gedrag van jeugdigen op straat vond goede voortgang, voornamelijk wat betreft analyse der gegevens en de voorbereiding van de laatste fase van het onderzoek.

Vorbereidingen worden getroffen voor een studie in een grote – militaire – organisatie over decisieprocessen in de hogere niveaus en over interpersoonlijk gedrag in machts- en leiderschapsstructuren.

#### AFDELING VOORLICHTING

De werkzaamheden van deze afdeling bewegen zich voornamelijk op de volgende gebieden:

#### CURSUSSEN

Na het afsluiten van de xii<sup>de</sup> Basis cursus Sociale Geneeskunde op 18 januari, op welke dag aan alle 29 cursisten de verklaring A, dat zij met goed gevolg aan deze cursus hadden deelgenomen, kon worden uitgereikt, werden de drie vervolgcursussen Bedrijfsgeneeskunde, Kinderhygiëne en Schoolgezondheidszorg en Algemene Gezondheidszorg gegeven.

Aan de cursus Bedrijfsgeneeskunde namen 24 artsen deel; 19 cursisten ontvingen na afloop een z.g. 'B'-verklaring. De overige cursisten zullen de 'B'-verklaring ontvangen na akkoordbevinding van nog in te leveren werkstukken.

De cursus Kinderhygiëne en Schoolgezondheidszorg telde 6 deelnemers; aan het einde van deze cursus kon op 2 juli aan alle deelnemers de 'B'-verklaring Jeugdgezondheidszorg worden verstrekt.

De cursus Algemene Gezondheidszorg, waaraan 5 artsen deelnamen, eindigde op 3 juli, op welke dag aan 4 artsen de cursusverklaring Algemene Gezondheidszorg is overhandigd. Aan één cursist zal deze verklaring worden afgegeven na akkoordbevinding van een nog door hem in te leveren werkstuk.

In verband met de overgangsbepalingen voor de erkenning van bedrijfs-geneeskundige werd een applicatiecursus georganiseerd. Deze was gebaseerd op één dag per week theoretische vorming en liep t/m juni parallel met de 'gewone' vervolgcursus Bedrijfsgeneeskunde. In september werd deze cursus voortgezet tot de afsluiting medio december. Op 17 december werd aan 18 deelnemers een verklaring uitgereikt over het gevolgd hebben van de applicatiecursus. Aan twee cursisten werd een B-verklaring Bedrijfsgeneeskunde uitgereikt in verband met het feit dat zij de theorie in de applicatiecursus Bedrijfsgeneeskunde hebben gevolgd. Aan de overige cursisten zal een verklaring worden afgegeven na akkoord-



bevinding van het/de nog door hen in te leveren werkstuk(ken). Aan één van deze overigen is reeds de verklaring toegezonden na ontvangst en akkoordbevinding van zijn werkstuk.

In dit jaar werden cursussen georganiseerd op het gebied van de Medische Statistiek, in samenwerking met de Medisch-Biologische Sectie van de Vereniging voor Statistiek en voor Artsen betrokken bij Hygiënische Vraagstukken van Volkshuisvesting en Stedebouw. Aan de cursus Medische Statistiek, die in juli eindigde, namen 63 personen, veelal artsen, deel. Deze cursus werd te Leiden, Utrecht en Rotterdam gegeven. De nieuwe cursus Medische Statistiek (de 8ste) begon in september met 81 deelnemers. De cursus wordt te Leiden, Amsterdam en Utrecht gegeven.

Aan de cursus voor Artsen betrokken bij Hygiënische Vraagstukken van Volkshuisvesting en Stedebouw namen 16 artsen en 2 sociologen deel. De laatste cursusdag viel op 28 juni, op welke datum aan alle cursisten een 'cursusverklaring' werd overhandigd.

Van 6-18 mei werd voor de eerste keer een Nederlands sprekende conferentie georganiseerd voor opvoering van sociale vaardigheid en leiderschap. Dit gebeurde onder gezamenlijke verantwoordelijkheid van de afdelingen Geestelijke Gezondheid en Voorlichting. Er waren 39 deelnemers, onder wie acht sociaal-geneeskundigen. Tijdens de beide vorige conferenties, die in Nederland werden gegeven, was de voertaal Engels in verband met de inschakeling van Amerikaanse trainers.

Op 15, 22 en 29 augustus en op 5 en 12 september werd de jaarlijkse Theoretische Cursus voor Bevolkingsonderzoek op Tuberculose gehouden. Hieraan namen zeven cursisten deel.

Op 16 september startte de Basiscursus Sociale Geneeskunde met 25 deelnemers.

Op 8 oktober hield Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen een seminar voor de leiders van de trainingsafdelingen van de Bataafse Petroleum Maatschappij in West-Europa over de inhoud en betekenis van sensitivity training voor het bedrijfsleven.

In september werd, in nauwe samenwerking met de Afdeling Geestelijke Gezondheid, begonnen met het *T(rainer) D(velopment)* programma, waaraan 23 deelnemers meewerken. Dit programma is tot stand gekomen met steun van het Ministerie van Economische Zaken. De doelstelling is de vorming van opleidingsdeskundigen, bevoegd om de training in sociale vaardigheid te instrueren ten behoeve van het Nederlandse bedrijfsleven.

Op 11 en 12 december werd door Dr. de Kock van Leeuwen een seminar gehouden voor chefs uit de personeelssector van de Nederlandse Spoorwegen over 'kadervorming als onderdeel van het moderne personeelsbeleid'.

#### ONDERZOEK

Behalve de praktische organisatie van de cursussen werd aandacht besteed aan research ten behoeve van het onderwijs in de vorm van ontwikkeling van evaluatiemethoden en audio-visuele hulpmiddelen.

Een ander gebied van onderzoek betrof studie van de methodologie van de gezondheidsvoorlichting. Er werden dia-series en andere visuele instructiemiddelen geproduceerd, zowel ter informatie over het Instituut zelf als over de opbouw van de gezondheidszorg in Nederland.

#### VERZORGING VAN PUBLIKATIES

Het door het Instituut verzorgde twee-maandelijkse tijdschrift 'Mens en Onderneming' verscheen regelmatig.

De Engelse en Franse versie van het Voorlichtingsboekje over het Instituut kwamen gereed, evenals de brochure 'Diagnose Statistiek 1960', idem 1961 en de 'List of Publications 1962'.

#### BIBLIOTHEEK

Tijdens de verslagperiode zijn de normale routinewerkzaamheden in de bibliotheek verricht. De lijst van periodieken is gecontroleerd en een aanvulling op de lijst van januari 1962 is gepubliceerd. Er zijn circa 560 nieuwe boeken geregistreerd, waarvan 200 gratis aan de bibliotheek ter beschikking werden gesteld.

De nieuwe aanwinsten zijn vermeld in maandelijkse aanwinstenlijsten. De documentatie van de gezondheidszorg in Nederland is goed op gang gekomen. De gegevens worden vooral gebruikt ten behoeve van de cursus Sociale Geneeskunde.

#### AFDELING STATISTIEK

Bij het onderzoek naar de verschillende invloeden op het ziekteverzuim werden de gegevens, welke in het najaar van 1962 in een groot bedrijf werden verzameld, geanalyseerd. Op grond van de uitkomsten en uit overwegingen van nuttig rendement werd besloten het onderzoek op minder uitvoerige wijze (n.l. zonder arbeidersenquête) over zoveel mogelijk bedrijven uit te strekken. Er werd een begin gemaakt met het onderzoek van een reeks verspreid liggende fabrieken van een groot concern, volgens de nieuwe werkwijze.

Tevens werd door de socioloog, verbonden aan deze Afdeling, in samenwerking met de Sectie Sociologie van de Afdeling Geestelijke Gezondheid nagegaan of de uit Amerika bekende leiderschapsdimensies in Nederland ook geldigheid

bezitten. Hiervoor werden gezamenlijk enquêtes verricht bij hogere verpleegsterscursussen.

De routinewerkzaamheden betreffende de verzuimstatistieken werden voortgezet. Aan verschillende onderzoeken van andere afdelingen en van instanties buiten het Instituut werd medewerking verleend.

Bij het chronische ziektenonderzoek (Afdeling Sociale Hygiëne) werd assistentie verleend bij de bewerking der enquête-resultaten en bij de opzet van de volgende fasen van het onderzoek. Voorts werd assistentie verleend bij de in internationaal verband ondernomen constructie van een wiskundetest.

Voor de Afdeling Arbeidsgeneeskunde werd een methode ontwikkeld ter berekening van het maximale adem-man-volume langs mechanische weg. Gezamenlijk met de Afdeling Voorlichting werd de leerstof van de basis cursus Sociale Geneeskunde 1962-1963 geëvalueerd. Voor de Afdeling Geestelijke Gezondheid werd aan de Nationale Differentiatie Test en aan een talentenproject gewerkt.

De werkzaamheden voor instanties buiten het Instituut betroffen: assistentie aan het Nederlands Huisartsen Genootschap bij de bewerking van het tonsillitis-onderzoek. De bewerking van het verloskunde- en het abortusonderzoek bevindt zich in een gevorderd stadium.

Voor het Instituut voor Sociale Geneeskunde van de Rijksuniversiteit te Leiden werd begonnen met de bewerking van de resultaten van een zuigelingenvoedingsonderzoek. Voorts werd voor de Vereniging van Directrices van Middelbare Meisjes Scholen meegewerkt aan een enquête betreffende het beroep van oudleerlingen en voor de Marthastichting te Alphen aan den Rijn aan een onderzoek naar toekomstmogelijkheden voor verplegenden.

Voor de Werkgroep Arbeidsgroep Ziekteverzuim van de Commissie voor Arbeidsgeneeskundig Onderzoek T.N.O. werd meegewerkt aan het onderzoek 'Welzijn en werkomstandigheden in arbeidsgroepen'. Er werd een programma opgesteld voor schaalvorming. De theorie der factoranalyse werd nader bestudeerd. Het zeer uitgebreide materiaal werd geschikt gemaakt voor computerbewerking.

## AFDELING CHEMIE EN PHYSICA

### CHEMIE

#### *Eigen onderzoek*

Hoewel de primaire taak van de Afdeling is het verlenen van wetenschappelijke service aan de andere afdelingen van het Instituut, kan de vraag naar service van jaar tot jaar sterk wisselen. In het afgelopen jaar is het accent

op het eigen wetenschappelijk onderzoek komen te liggen, waarbij het probleem van de atherosclerose in het middelpunt van de belangstelling stond.

De resultaten van vroeger verrichte onderzoekingen over de invloed van de elastolytische enzymen op het proces van de 'experimentele atherosclerose' (deze enzymen werden ingespoten bij met een cholesterolrijk dieet gevoederde konijnen) hebben geleid tot het opnemen van contact met een instantie, die een gedeelte van deze proeven onder supervisie van de Afdeling herhaalt. Zij zal na-gaan of er mogelijkheden aanwezig zijn voor verdergaand onderzoek.

Om aan de vraag naar grotere hoeveelheden gezuiverde enzymen voor eigen onderzoek te kunnen voldoen, is een nieuwe scheidingsmethode via D.E.A.E.-Sephadex kolomchromatografie ontwikkeld, die het mogelijk maakt het elastoproteïnase en het elastomucase volledig van elkaar en van andere inerte eiwitten te scheiden voor zover de ter beschikking staande zuiverheidscriteria dit kunnen aangeven. Gebleken is echter, dat er niet één elastomucase in pancreaspoeder is, maar minstens drie, die zeer aan elkaar verwant zijn en misschien isozymen zijn. Voor de isolering van de in serum aanwezige remstoffen op elastoproteïnase en elastomucase(n) worden momenteel nieuwe scheidingsmethodieken uitgewerkt. Het maken, kleuren en met behulp van de Chromoscan integrator doormeten van de papierelektroferogrammen van enzympreparaten en sera is gestandaardiseerd.

Door medewerking van het Laboratorium voor Pathologie der Rijksuniversiteit te Leiden kan beschikt worden over post-mortem pancreasmateriaal, waarin het gehalte aan elastolytische enzymen bepaald wordt. Daar de concentratie van de remstof in het bloed bij het ouder worden en tijdens het proces van de atherosclerose aan veranderingen onderhevig zou zijn, werd een onderzoek verricht in samenwerking met Dr. P. G. Vertin, hoofd van de Bedrijfsgeneeskundige Dienst van de Algemene Kunstzijde Unie te Arnhem, bij de z.g. 'spinners' van viscose rayonvezels, die werken in een atmosfeer met een gering percentage zwavelkoolstof.

Vermeld kan reeds worden dat de elastaseremstofconcentratie bij de spinners significant lager ligt dan bij de controlegroep.

#### *Verleende service aan afdelingen van het Instituut*

Aan een transversaal onderzoek van de Afdeling Sociale Hygiëne bij oudere werknemers van de Gemeentelijke Reinigingsdienst te Leiden werd in zoverre medegewerkt, dat bepaald werden: het hemoglobinegehalte, het totaal eiwit- en reststikstofgehalte, de concentratie van de elastaseremstof en het eiwitspectrum (papierelektroforetische methode).

Voor de dermatoloog van de Afdeling Arbeidsgeneeskunde werd een oriënterend onderzoek gedaan naar het voorkomen van een allergen in bloembollen

(vooral narcisbollen) met behulp van papierchromatografie en papierelektroforese.

#### PHYSICA

Gedurende de verslagperiode is het onderzoek van Drs. Weber betreffende de stralenbelasting van het beenmerg voltooid.

De consulent van de Sectie Physica is zeer intensief betrokken geweest bij de werkzaamheden van de Afdeling Arbeidsgeneeskunde, speciaal bij de onderzoeken inzake de arbeidsbelasting, het werk met de klimaatkamer en bij het onderzoek naar de opname van voor het lichaam schadelijke stoffen.

In de afgelopen periode kwamen binnen het Instituut de plannen voor het gebruik van een universele digitale meetapparatuur in een meer concreet stadium. Vooral de fysiologen en de psychologen zullen in de toekomst gaarne beschikken over hulpmiddelen bij het registreren van uitkomsten uit metingen en bij het sturen van experimenten.

#### VOORMALIG LABORATORIUM VOOR MEDISCHE MICROBIOLOGIE

De researchwerkzaamheden van de voormalige Afdeling Medische Microbiologie worden thans geheel gefinancierd uit het budget van het Laboratorium voor Medische Microbiologie der Rijksuniversiteit te Leiden met steun van derden (Gezondheidsorganisatie T.N.O., Prinses Beatrix Fonds, Kon. Ned. Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose).

#### INFLUENZA-WERKGROEP

De onderzoekingen werden verricht in samenwerking met de Rijksuniversiteit te Leiden.

In 1963 hield de werkgroep zich bezig met het opsporen van het verschijnen van influenza in de Nederlandse bevolking. Omstreeks Kerstmis 1962 werd een haard van influenza A<sub>2</sub> ontdekt in de provincie Utrecht. Midden januari volgden andere gevallen.

Vergeleken met de A<sub>2</sub>-stammen van 1957, 1960 en 1962 werden geen grote verschillen in antigene structuur gevonden.

De geïsoleerde stammen zijn bijzonder moeilijk voor muizen 'pneumotroop' te maken.

Het onderzoek op de snelle diagnose van influenza door middel van de fluorescentietechniek op neussceet werd met succes voortgezet. Talrijke gevallen konden binnen enkele uren worden gediagnostiseerd als influenza A.

Het onderzoek naar de verwantschap van de nieuwe A<sub>2</sub>-virussen met vroegere A-virussen wordt voortgezet in samenwerking met Dr. J. Drescher van het Robert Koch Instituut te Berlijn, die met zijn methodiek kan nagaan of antilichamen zijn veroorzaakt door een dominant antigeen of door een herhaalde besmetting met een gemeenschappelijk klein antigeen. Proeven hebben tot dusverre uitgewezen, dat bij mensen van 40 jaar en ouder, van wie de sera antilichamen bevatten tegen varkensinfluenza A, deze zijn veroorzaakt door een dominant antigeen. Dit is een sterke steun voor de opvatting dat de 1918 pandemie is veroorzaakt door een virus met het dominante antigeen van varkensinfluenzavirus A. Ook werd bevestigd dat sera van oudere mensen, die in 1957 voor het verschijnen van de nieuwe pandemie antilichamen vertoonden tegen het nieuwe A<sub>2</sub>-virus, mogen worden beschouwd als sera met A<sub>2</sub>-antilichamen, veroorzaakt door het dominante antigeen van het A<sub>2</sub>-1957-virus, zodat hiermede vrijwel bewezen is dat de influenzapandemie van 1957 een recapitulatie is van een vroegere, mogelijk die van 1889-1890.

Het onderzoek naar de verwekker van primaire atypische pneumonie werd in samenwerking met Dr. Marmion (Leeds) en Dr. Chanook (National Institutes of Health, Bethesda, Washington) voortgezet.

Het aandeel van de werkgroep hierin is vooral geweest de differentiatie van dit micro-organisme ten opzichte van andere myco-plasma-achtigen en L. vormen van streptococci.

Het is thans mogelijk geworden om de verwekker in vloeibaar milieu te kweken, zodat thans complementbindingsreacties ter bevestiging van de diagnose in het laboratorium kunnen worden verricht.

In het begin van 1963 kwam het kweken van menselijke cellijnen tot stand. Het is de bedoeling om hiermede te experimenteren met verschillende respiratoire virussen, waarbij de diagnostiek bij de isolatie van deze virussen versneld zal worden met behulp van de immunofluorescentie.

GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

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

*Adres:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

*Bestuur:* (samenstelling per 1 januari 1964):

|  |   |  |
|--|---|--|
| I. Gedelegeerden, tevens leden, ing. art. 6 van de statuten, jo art. 18 van de wet | Plaatsvervangende gedelegeerden, tevens plaatsvervangende leden, ingevolge art. 6 van de statuten, jo art. 18 van de wet  | Benoemd op voordracht van:                       |
| Prof. Dr. P. Muntendam   | Dr. R. J. H. Kruisinga  | Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid    |
| Dr. A. J. Piekaar  | Dr. J. J. Brutel de la Rivière  | Minister van Onderwijs, Kunsten en Wetenschappen |
| II. Gewone leden ing. art. 7 van de statuten                                       | Ten behoeve van de voordracht voor de benoeming der gewone leden dienen de volgende colleges en lichamen aanbevelingen in ingevolge art. 7 (2 en 3) van de statuten | Datum van aftreden:                              |
| Ir. G. H. Dop  | Koninklijk Instituut van Ingenieurs   | 1-1-1966   |
| Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom   | Senaat Rijksuniversiteit te Groningen   | 1-1-1966   |
| Dr. A. Groen   | Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie  | 1-1-1966   |
| Prof. J. de Groot  | Gezondheidsraad   | 1-1-1966   |
| Prof. Dr. J. J. van Loghem jr.   | Senaat Gemeentelijke Universiteit van Amsterdam   | 1-1-1966   |
| Prof. Dr. J. J. G. Prick   | Senaat R.K. Universiteit te Nijmegen  | 1-1-1966   |
| Dr. J. Wester  | Gezondheidsraad   | 1-1-1966   |
| Prof. Dr. K. C. Winkler  | Senaat Rijksuniversiteit te Utrecht   | 1-1-1966   |
| Prof. Dr. L. B. W. Jongkees  | Praeventiefonds   | 1-1-1969   |
| Prof. W. F. J. M. Krul   | Senaat Technische Hogeschool te Delft   | 1-1-1969   |

| II. Gewone leden ing. art. 7 van de statuten      | Ten behoeve van de voordracht voor de benoeming der gewone leden dienen de volgende colleges en lichamen aanbevelingen in ingevolge art. 7 (2 en 3) van de statuten | Datum van aftreden  |
|---|---|---------------------|
| Prof. Dr. T. D. Stahlie                           | Senaat Vrije Universiteit te Amsterdam  | 1-1-1969            |
| J. Stork  | Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Tandheelkunde  | 1-1-1969            |
| Prof. Dr. W. J. C. Verhaart                       | Senaat Rijksuniversiteit te Leiden  | 1-1-1969            |
| Dr. A. P. M. Verheugt                             | Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst  | 1-1-1969            |
| III. Tijdelijke leden ing. art. 9 van de statuten | Door het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. aanbevolen  | Datum van aftreden: |
| Prof. Dr. J. W. Tesch                             |   | 1-12-1965           |
| Dr. P. S. Blom                                    |   | 1-8-1967            |
| H. J. Dijkhuis                                    |   | 1-4-1968            |
| Dr. N. Speijer                                    |   | 1-8-1968            |

Secretaris: Drs. F. H. J. Essenstam.

Adj.-secretaris: Mej. E. Schreuder.

Van vorengenoemde leden vormen de volgende het dagelijks bestuur:

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter

Dr. A. J. Piekaar

Prof. W. F. J. M. Krul, ondervoorzitter

Dr. N. Speijer

Dr. P. S. Blom

Prof. Dr. W. J. C. Verhaart.

Prof. Dr. P. Muntendam

Arts in algemene dienst: Dr. M. A. Bleiker.



COMMISSIES VAN DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

Samenstelling per 15 maart 1964)

COMMISSIE VOOR ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK T.N.O. (CARGO)

*Taak:* Het coördineren en stimuleren van wetenschappelijk onderzoek op arbeids- en bedrijfs-geneeskundig gebied.

*Samenstelling:*

Dr. A. V. M. Mey, voorzitter  
Prof. Dr. G. C. E. Burger  
Prof. J. de Groot  
Dr. J. Jongh  
Dr. R. J. H. Krusinga

Mr. P. H. Valentgoed  
Ir. D. van Zuilen  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris  
W. A. Paling, adj. secretaris.

In het verband van deze commissie zijn werkzaam:

*Stuurgroep Arbeid bij extreme temperaturen*

A. Th. Groot Wesseldijk, voorzitter  
Dr. F. H. Bonjer  
Ir. C. H. Buschmann  
Dr. B. van Dijk  
Prof. J. de Groot  
Ir. E. van Gunst

K. R. Koopmans  
E. van Luijt  
Ir. W. van der Velden  
L. H. Wesseling  
W. A. Paling, secretaris.

*Stuurgroep Ergonomie*

Prof. Dr. G. C. E. Burger, voorzitter  
Ir. J. A. van Berne  
Dr. F. H. Bonjer  
Dr. B. van Dijk  
Dr. G. J. Fortuin  
Prof. J. de Groot

Dr. Ir. J. R. de Jong  
Prof. Dr. J. Koekebakker  
E. H. Mulder  
Prof. Ir. H. K. Volbeda  
A. Wink  
W. A. Paling, secretaris.

*Stuurgroep Industriële Stofproblemen*

W. B. Gerritsen, voorzitter  
Dr. A. C. Appelman  
Ir. C. H. Buschmann  
Prof. Dr. H. Deenstra  
Ir. H. J. van Ebbenhorst Tengbergen  
Dr. R. Frant

Ir. H. 't Hart  
Drs. F. Hartogensis  
Dr. J. Jongh  
Dr. A. V. M. Mey  
Dr. L. Muller  
W. A. Paling, secretaris.

*Stuurgroep Lawaai-invloeden*

Dr. F. H. Bonjer, voorzitter  
Drs. C. Bitter  
Prof. Dr. M. A. Bouman  
Ir. J. van den Eijk  
Prof. Dr. H. C. Huizing

J. P. Kuiper  
Dr. H. A. van Leeuwen  
Ir. M. H. Steenberg  
G. Ragay, secretaris.

*Stuurgroep Ongevallenpreventie*

Dr. H. R. van Noort, voorzitter  
Dr. F. H. Glastra van Loon  
C. H. J. Kütke  
Ir. E. Spaan

Drs. J. L. M. Teubner  
Dr. W. Winsemius  
Dr. L. Yntema  
G. Ragay, secretaris.

*Stuurgroep Toxicologie*

Dr. R. L. Zielhuis, voorzitter  
Ir. C. H. Buschmann  
Dr. R. Frant  
W. B. Gerritsen  
Ir. H. 't Hart

Drs. F. Hartogensis  
Dr. K. E. Malten  
Dr. Ir. H. A. J. Pieters  
G. Ragay, secretaris.

*Stuurgroep Ziekteverzuim*

Prof. J. de Groot, voorzitter  
Dr. J. Bos  
Dr. G. J. Fortuin  
Prof. Dr. I. Gadourek  
A. F. J. Gentis

Dr. M. J. W. de Groot  
C. A. G. Nass  
H. C. M. Stapert  
Dr. W. E. Steur  
W. A. Paling, secretaris.

*Werkgroep Dokumentatie*

Ir. D. van Zuilen, voorzitter  
Ir. C. H. Buschmann  
H. J. Dijkhuis  
Dr. G. J. Fortuin  
M. H. de Groot  
Drs. F. Hartogensis

J. van Hoegee  
Dr. J. Jongh  
Dr. A. H. J. van der Kamp  
K. R. Koopmans  
Dr. R. L. Zielhuis  
W. A. Paling, secretaris.

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEKINGEN OP HET GEBIED VAN ATHERO SCLEROSE EN TROMBOSE

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter  
Prof. Dr. C. J. F. Böttcher  
Prof. Dr. D. Durrer  
Dr. M. van Eekelen  
Dr. C. Engel  
Dr. F. J. Loomer  
Dr. G. A. Overbeek

Prof. Dr. A. Querido (Leiden)  
Dr. J. Roos  
Drs. H. J. Thomasson  
Prof. Dr. H. J. G. Wiers  
Dr. R. J. van Zonneveld  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

*Atherosclerose-werkgroep T.N.O.*

- Taak:*
1. Het verkrijgen van een zo volledig mogelijk inzicht in de samenstelling, hoeveelheid en lokalisatie van de in de gezonde en atherosclerotische arteriewand voorkomende lipiden, mucopoly-sacchariden en andere bestanddelen.
  2. Het, mede aan de hand van de onder 1. te verkrijgen resultaten, bestuderen van de processen die zich bij atherosclerose in de arteriewand afspeelen.
  3. Onderzoek over de samenhang tussen atherosclerose en veranderingen in de chemische samenstelling van het bloedplasma.
  4. Onderzoek naar de invloed van endogene en exogene factoren (o.a. de voeding) op bovengenoemde processen.
  5. Het bestuderen van fysisch-chemische aspecten van trombose.
  6. Het ontwikkelen van onderzoekingsmethodieken, nodig voor bovengenoemd onderzoek.

*Leider:* Prof. Dr. C. J. F. Böttcher.

*Adviseurs:* Dr. J. A. van Melsen  
J. L. Th. Oeberius Kapteyn.

*Staf:* Mevr. Drs. E. Boelsma-van Houte  
Drs. C. M. van Gent  
Drs. R. E. M. Hekster  
Drs. F. B. Klynstra  
Drs. J. W. A. Meijer  
Mej. Drs. W. E. Nanning  
Drs. C. Pries  
Mevr. E. S. Sachs.

*Adres:* Laboratorium voor Fysische Chemie II der Rijksuniversiteit, Witte Singel 103, Leiden.

*Telefoon:* 01710-34548 en 34549.

ORIËNTERINGS-COMMISSIE T.N.O. INZAKE VRAAGSTUKKEN VAN BIOKLIMATOLOGISCHE AARD

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter | Dr. S. W. Tromp                      |
| Dr. M. J. W. de Groot             | Ir. C. J. Warners                    |
| Prof. Dr. G. P. M. Horsten        | Prof. Dr. P. M. van Wulfften Palthe  |
| Prof. Dr. N. G. M. Oric           | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |

ADVIES-COMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN CARIËSBESTRIJDING

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Prof. Dr. K. C. Winkler, voorzitter      | Prof. H. van Genderen                |
| Prof. J. van Amerongen                   | Prof. Dr. J. A. Ch. van Pinxteren    |
| Prof. Dr. H. Berkelbach van der Sprenkel | Prof. Dr. H. M. J. Scheffer          |
| Prof. J. G. de Boer                      | J. Stork                             |
| Drs. H. J. Boorsma                       | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Prof. Dr. Ir. M. J. L. Dols              |                                      |

## *Cariës-werkgroep T.N.O.*

- Taak:* Het beproeven van reeds bekende en van nieuwe cariës-prophylactica en cariës-voorkomende maatregelen. Het in verband hiermede verrichten van spuurwerk.  
In studie zijn:
1. De waterfluoridering en haar effect op het ontstaan van cariës (proef Culemborg-Tiel).
  2. De lokale applicatie van tinfluoride (tweelingen-onderzoek).
  3. De opname van fluoor bij gebruik van met fluoorhoudend zout bereid brood.
  4. Het optreden van tandsteen bij kinderen.
  5. Micro-fluoridebepaling in kleine hoeveelheden organisch materiaal.
  6. Epidemiologie van de tandcariës.
- Leider:* O. Backer Dirks.
- Adviseur:* Prof. Dr. K. C. Winkler.
- Staf:* Dr. B. Houwink  
G. W. Kwant.
- Adres:* Laboratorium voor Microbiologie der Rijksuniversiteit, Catharijnesingel 59, Utrecht.
- Telefoon:* 030-11103 en 18023.

### ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE AANDOENINGEN (CARA)

- |                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. N. G. M. Orie, voorzitter | Prof. Dr. J. H. P. Jonxis            |
| Prof. Dr. H. Deenstra               | J. E. C. Schook                      |
| Dr. F. Doeleman                     | Dr. R. Voorhorst                     |
| Dr. C. Dijkstra                     | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Dr. G. J. Huët                      |                                      |

### ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN DIABETES MELLITUS

- |                                    |                                      |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. P. Muntendam, voorzitter | Prof. Dr. C. den Hartog              |
| Prof. Dr. S. van Creveld           | Dr. J. D. Mulder                     |
| Dr. E. F. Drion                    | Dr. P. M. J. Schweitzer              |
| Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom       | Mej. Dr. E. H. W. Wijmalen           |
| Dr. F. Gerritzen                   | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |

### ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ENDOCRINOLOGISCH ONDERZOEK

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom, voorzitter | Prof. Dr. W. P. Plate                |
| Dr. A. Groen                             | Prof. Dr. L. A. M. Stolte            |
| Mej. Dr. L. G. Huis in 't Veld           | Prof. Dr. M. Tausk                   |
| Prof. Dr. A. A. H. Kassenaar             | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE GERONTOLOGISCHE VRAAGSTUKKEN

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Prof. Dr. L. van der Horst, voorzitter | Dr. H. E. Schornagel                 |
| Prof. Dr. R. A. M. Bergman             | Dr. J. Th. R. Schreuder              |
| Dr. L. Burema                          | B. Wartena                           |
| Dr. M. van Eekelen                     | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Prof. Dr. O. Mühlbock                  |                                      |

*Adviseur:* Dr. R. J. van Zonneveld.

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEK NAAR DE STRUCTUUR, ANATOMIE EN FYSIOLOGIE VAN DE KINDERVOET

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Ir. J. Roelofs Heyrmans, voorzitter | P. J. J. Heesters                    |
| Dr. H. Beekhuis                     | Dr. J. Huizinga                      |
| Dr. E. F. Drion                     | Dr. A. L. de Vetten                  |
| P. van Dijk                         | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Dr. H. J. Groenendijk               |                                      |

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE SCHIMMELZIEKTEN

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. K. C. Winkler, voorzitter | Prof. Dr. G. J. M. van der Kerk      |
| Dr. R. H. Cormane                   | Prof. Dr. N. G. M. Orie              |
| Dr. G. Cremer                       | P. J. van der Werff                  |
| Prof. Dr. L. H. Jansen              | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Mej. Dr. A. Kaars Sijpesteijn       |                                      |

*Medewerker:* Centraalbureau voor Schimmelcultures.

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE TONSILLITISONDERZOEK

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter | Mevr. Prof. Dr. A. Ch. Ruys          |
| Prof. Dr. W. J. Bruins Slot       | Dr. H. C. Zanen                      |
| Prof. Dr. L. B. W. Jongkees       | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Dr. C. E. de Moor                 |                                      |

STUURGROEP CHRONISCH TOXICITEITSONDERZOEK T.N.O.

(door de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en de Voedingsorganisatie T.N.O. gezamenlijk ingesteld).

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| Dr. M. van Eekelen, voorzitter         | Prof. Dr. J. F. G. Reith        |
| Prof. Dr. J. W. Tesch, plv. voorzitter | Dr. R. L. Zielhuis              |
| Dr. C. Engel                           | Dr. F. A. Nelemans, secretaris. |
| Prof. H. van Genderen                  |                                 |

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. INZAKE ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN TUBERCULOSE

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter | Dr. M. R. Heynsius van den Berg      |
| Dr. B. J. W. Beunders             | Dr. D. P. Huisken                    |
| Dr. J. D. Edens                   | Dr. C. R. N. F. van Joost            |
| Prof. Dr. R. Gispen               | Dr. J. Meijer                        |
| Prof. Dr. J. H. de Haas           | Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris. |
| Mej. Dr. H. C. Hallo              |                                      |

*Werkgroep tuberculine-onderzoek T.N.O.*

- Taak:* De werkzaamheden zijn voornamelijk gericht op verschillende aspecten van tuberculine-onderzoek o.a.:
1. Onderzoek naar specifieke en aspecifieke tuberculine-gevoeligheid bij verschillende bevolkingsgroepen.
  2. Specificiteitsverbetering van 'tuberculines'.
  3. Tuberculine-onderzoek bij recruten in samenwerking met de Militair Geneeskundige Dienst. De gegevens van dit onderzoek vormen het basismateriaal voor de tuberculinekaart van Nederland.
  4. Coördinatie van een Europees tuberculine-onderzoek naar specifieke en aspecifieke tuberculinegevoeligheid onder auspiciën van de Union Internationale contre la Tuberculose.

*Leider:* Dr. M. A. Bleiker.

*Adviseur:* Dr. W. A. Griep.

ADVIESCOMMISSIE T.N.O. VOOR ONDERZOEKINGEN OP HET GEBIED VAN VIRUSZIEKTEN

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter

Dr. F. Dekking

Prof. Dr. R. Gispen

Prof. Dr. J. J. van Loghem Sr.

Prof. Dr. J. van der Veen

Prof. Dr. J. D. Verlinde

Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK T.N.O.

*Taak:* Het verrichten van natuurwetenschappelijk onderzoek, gericht op de technische verzorging van het milieu, voor zover verband houdend met de gezondheid.

Onderzoekprogramma:

- bestudering van de relatie tussen woon- en werkmilieu enerzijds en het welzijn van de mens anderzijds;
- onderzoek inzake technische oplossingen voor gezondheidstechnische problemen;
- basisonderzoek ten dienste van beide voorgaande elementen;
- voorlichting over de verkregen resultaten.

Dit alles verband houdend met vraagstukken op het gebied van:

water en bodem,  
buitenlucht,  
luchtverontreiniging in de industrie,  
binnenklimaat,  
geluid en licht,  
algemene onderwerpen betreffende het wonen.

*Directeur:* Ir. D. van Zuilen.

*Administratie en Voorlichting:* Ir. M. L. Kasteleijn, ingenieur in algemene dienst  
A. R. Th. Henze, directie-secretaris  
M. H. de Groot, hoofd voorlichting.

*Adres:* Koninginnegracht 12, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-608913.

*Afdelingshoofden:* Prof. Dr. J. K. Baars  
Drs. C. Bitter  
Ir. L. J. Brasser  
Ir. J. van den Eijk  
Ir. E. van Gunst  
Drs. F. Hartogensis.  
Zie voor adressen onder de desbetreffende afdelingen.

*Medewerkers buiten afdelingsverband:* A. H. M. Basart, architect in algemene dienst  
P. E. Joosting, arts in algemene dienst  
Adres: Koninginnegracht 12, 's-Gravenhage.  
Telefoon: 070-608913.  
Drs. C. Bitter, psycholoog in algemene dienst  
p/a Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde,  
Wassenaarseweg 56, Leiden.  
Telefoon: 01710-50940.

#### BESTUUR

Prof. W. F. J. M. Krul, voorzitter  
Ir. H. M. Buskens  
H. J. Dijkhuis  
Prof. J. de Groot  
Prof. Ir. A. de Heer  
Prof. Dr. P. M. Heertjes

Mr. L. G. van Reijen  
Dr. N. A. Roozendaal  
Mr. P. H. Valentgoed  
Prof. Dr. Ir. J. C. Vlugter  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

#### RAAD VAN BIJSTAND

Prof. W. F. J. M. Krul, voorzitter  
Dr. F. H. Bonjer  
Drs. H. J. Boorsma  
Prof. Dr. G. C. E. Burger  
Ir. C. H. Buschmann  
Ir. P. P. Bijlaard Wzn.  
Ing. P. W. Deerns  
Ir. A. J. J. Dorrenboom  
Dr. B. van Dijk  
Prof. Ir. H. Eilers  
Ir. G. P. de Haas  
Ir. H. 't Hart  
Prof. Ir. J. O. Hinze  
Ir. J. J. Hopmans  
Mevr. Dr. N. L. Isebree-Moens  
W. A. H. W. M. Janssen  
Dr. D. L. Kedde  
Prof. Dr. J. Koekebakker  
K. R. Koopmans  
Ir. A. C. J. Koot  
Prof. Dr. Ir. C. W. Kosten

C. H. J. Küthe  
Dr. L. H. Louwe Kooijmans  
Dr. W. P. M. Matla  
Prof. Dr. Ir. J. P. Mazure  
Ir. P. J. K. Missel  
Prof. Dr. Ir. E. G. Mulder  
Ir. C. van Rooijen  
Mevr. Prof. Dr. A. Ch. Ruys  
Ir. A. O. Schuil  
Dr. P. Spaander  
Drs. H. W. J. M. Trines  
Dr. H. Umrath  
Prof. Dr. Ing. L. Våhl  
Ir. W. Valderpoort  
Ir. W. van der Velden  
Dr. D. Vermeulen  
Ir. R. Vermeulen  
Ir. W. A. G. Weststrate  
Prof. T. O. Wikèn  
Ir. F. C. J. M. Wirtz Czn.  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

#### AFDELINGEN VAN HET INSTITUUT:

##### *Afdeling Water en Bodem*

**Taak:** Onderzoek naar de kwaliteit van kunstmatig geproduceerd grondwater; verdere ontwikkeling van de zogenaamde oxydatiesloot voor de zuivering van afvalwater; bestrijding van algen in zwemwater met moderne algiciden; fundamenteel onderzoek betreffende het oplossen van zuurstof in water, de invloed van detergenten in oppervlaktewater en afvalwater; de zandfiltratie en het actief-slibproces.

**Hoofd:** Prof. Dr. J. K. Baars.

**Adres:** J. P. Coenstraat 13, 's-Gravenhage.

**Telefoon:** 070-720536.



#### *Afdeling Buitenlucht*

*Taak:* Het meten van neerslag van en concentraties aan verontreinigingen in de buitenlucht en het bestuderen van de invloed op de gezondheid van de mens, o.a. in het gebied rond de Nieuwe Waterweg en in het mijngebied van Zuid-Limburg.

*Hoofd:* Ir. L. J. Brasser.

*Adres:* Duinweg 14, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-554300.

#### *Afdeling Luchtverontreiniging in de industrie*

*Taak:* Het verkrijgen van inzicht in het vóórkomen van luchtverontreinigingen in bedrijven en de invloed daarvan op de mens. Dit betreft o.a. onderzoek naar de aanwezigheid van kwartshoudend stof in de werkatmosfeer van gieterijen en in keramische industrieën in verband met silicosegevaar. Voorts onderzoek naar in het bijzonder de invloed van styreen en fenol in de kunststofverwerkende industrie.

*Hoofd:* Drs. F. Hartogensis.

*Adres:* Apeldoornselaan 149, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-323488.

#### *Afdeling Binnenklimaat*

*Taak:* Onderzoek naar de fundamentele verschijnselen, die de totstandkoming van het binnenklimaat beheersen, onder meer betreffende luchttransport door gebouwen en de invloed van verschillende verwarmings- en ventilatievoorzieningen. Het bestuderen van warmte-uitwisseling door straling in de industrie.  
Het verstrekken van adviezen over de principiële opzet van gebouwen en installaties, zodanig dat aan bepaalde klimaateisen kan worden voldaan.

*Hoofd:* Ir. E. van Gunst.

*Adres:* Schoemakerstraat 97, Delft.

*Telefoon:* 01730-37000.

#### *Afdeling Geluid en Licht*

*Taak:* Onderzoek naar de voortplanting van geluidtrillingen in bouwconstructies in verband met het streven naar beperking van de geluidhinder in woningen.  
Onderzoek naar het verband tussen lawaaispectrum en gehoorbeschadiging.  
Onderzoek naar de toetreding van daglicht en zonlicht in verblijfsruimten; beoordeling in dit opzicht van bouwkundige ontwerpen en bestaande situaties met behulp van daartoe ontwikkelde instrumenten.  
Subjectieve proefnemingen, waarbij het oordeel van proefpersonen omtrent verlichtingssterkte en -kwaliteit wordt ingewonnen.

*Hoofd:* Ir. J. van den Eijk.

*Adres:* Schoemakerstraat 97, Delft.

*Telefoon:* 01730-37000.

*Bijlage 1d*

MEDISCH-FYSISCHE AFDELING T.N.O.

*Taak:* a. Kennisnemen van medisch-fysische vraagstukken, welke zich voordoen op het gebied van toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek ten bate van de volksgezondheid;  
b. het bevorderen van onderzoekingen over deze vraagstukken;  
c. het bevorderen van samenwerking op dit terrein.

*Adres:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

BESTUUR

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter  
*vacature* ondervoorzitter  
Prof. Dr. J. W. G. ter Braak  
Prof. Dr. J. ten Doesschate  
Prof. Dr. L. B. W. Jongkees  
Ir. H. R. Marcuse

Prof. Dr. N. G. M. Orie  
Prof. Dr. Ir. J. B. le Poole  
Prof. Dr. H. A. Snellen  
Prof. Dr. A. J. H. Vendrik  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

MEDISCH-FYSISCH INSTITUUT T.N.O.

*Taak:* De geneeskunde te doen profiteren van de mogelijkheden die de natuurkunde biedt. Het verrichten van speurwerk ten einde te komen tot toepassing van methodieken en apparaten bij het medisch onderzoek.

*Directeur:* Ir. D. H. Bekkering.

*Staf:* Ir. J. H. van Bommel  
Ir. J. E. W. Beneken  
Drs. J. H. Douma  
Ir. A. den Hertog  
Ir. M. ten Hoopen  
A. Kamp  
Ir. J. Kuiper  
Ir. J. Somer  
Dr. W. Storm van Leeuwen  
Drs. E. van Vollenhoven.

*Adres:* Da Costakade 45, Utrecht.

*Telefoon:* 030-35141.

*Groepen:* Akoestiek  
Regelsystemen  
Neurofysiologie  
Thoraxfysiologie  
Longmechanica  
Instrumentatie  
Cybernetiek  
Elektrobiologie  
Ultrasonoor

WERKGROEP ECHO-ENCEFALOGRAFIE

*Taak:* Het uitwisselen van ervaring en het ter discussie en oplossing stellen van problemen betreffende klinische toepassing van de echo-encefalografie.

*Samenstelling:* S. Boonstra  
Prof. Dr. J. W. G. ter Braak  
Prof. Dr. J. ten Doesschate  
Dr. O. Magnus  
Dr. W. Storm van Leeuwen  
Dr. M. de Vlieger  
Ir. J. C. Somer, lid-secretaris.

WERKGROEP VOOR ELEKTRO-ENCEFALOGRAFIE

*Taak:* Het bevorderen van samenwerking bij de onderzoeken op elektro-encefalografisch gebied.

*Samenstelling:* Prof. Dr. L. van der Horst, voorzitter  
Ir. D. H. Bekkering  
A. M. Hamoen  
Prof. Dr. H. E. Henkes  
W. J. M. Hootsmans  
Prof. Dr. G. P. M. Horsten  
Dr. O. Magnus  
Dr. W. Storm van Leeuwen  
Prof. Dr. L. H. van der Tweel  
Prof. Dr. P. Visser  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

*Subgroep 'Frequentie-analyse van het E.E.G.'*

*Taak:* Het verkrijgen van een inzicht in het wezen en de betekenis van de ritmische variaties in het elektro-encefalogram.

*Samenstelling:* Prof. Dr. L. van der Horst, voorzitter  
A. M. Hamoen  
W. J. M. Hootsmans  
Prof. Dr. G. P. M. Horsten  
A. Kamp  
Dr. O. Magnus  
Dr. W. Storm van Leeuwen  
Prof. Dr. L. H. van der Tweel  
Ir. D. H. Bekkering, lid-secretaris.

WERKGROEP ELEKTRO-ENCEFALOGRAFIE TIJDENS HARTOPERATIES

*Taak:* Het zich beraden op en het voorbereiden van samenwerking ten aanzien van de problemen, welke zich voordoen bij het opnemen van elektro-encefalogrammen tijdens hartoperaties (met extra-corporele circulatie).

*Samenstelling:* Dr. K. Mechelse  
Dr. A. J. R. Simons  
Dr. W. Storm van Leeuwen.

WERKGROEP VOOR ELEKTROMYOGRAFIE

*Taak:* Het stimuleren van de samenwerking bij onderzoeken op elektro-myografisch gebied door het regelmatig houden van werkersbijeenkomsten.

*Samenstelling:* D. van der Most van Spijk, voorzitter  
 Ir. D. H. Bekkering  
 Prof. Dr. J. W. van den Berg  
 Dr. P. C. Boone  
 Prof. Dr. J. W. G. ter Braak  
 Prof. Dr. J. Droogleevoer Fortuyn  
 W. J. M. Hootsmans

J. H. van Luyk  
 Dr. O. Magnus  
 J. Mol  
 Dr. A. J. R. Simons  
 Dr. W. Storm van Leeuwen  
 Prof. Dr. L. H. van der Tweel  
 Ir. J. Kuiper, lid-secretaris.

WERKGROEP STANDAARDISATIE VAN DE FONOCARDIOGRAFIE

*Taak:* Het tot stand brengen van een standaardisatie op fonocardiografisch gebied voor Nederland.

*Samenstelling:* Prof. Dr. H. C. Burger, wnd. voorzitter  
 Dr. A. D. Erkelens  
 Dr. J. W. Gerritsen  
 J. Hartman  
 J. B. Kleyn

Prof. R. L. J. van Ruyven  
 Prof. Dr. H. A. Snellen  
 Ir. D. H. Bekkering, lid-secretaris  
 Prof. Dr. Ir. H. Mol, adviseur.

WERKGROEP HERSENONDERZOEK EN -COAGULATIE MET BEHULP VAN DIEPTE-ELEKTRODEN

*Taak:* Het bevorderen van samenwerking bij het hersenonderzoek met behulp van acute en chronische diepte-elektroden en de therapie door middel van coagulatie.

*Samenstelling:* A. M. Hamoen  
 Dr. O. Magnus  
 J. van Manen  
 Dr. K. Mechelse

Dr. H. F. R. Precht  
 Dr. W. Storm van Leeuwen  
 Prof. Dr. L. H. van der Tweel  
 G. van der Vliet.

AFDELING VOOR RADIOBIOLOGIE T.N.O.

- Taak:*
- a.* Kennisnemen en bestuderen van radiobiologische vraagstukken, welke zich voordoen op het gebied van toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek ten bate van de volksgezondheid;
  - b.* bevorderen van onderzoekingen over deze vraagstukken;
  - c.* bevorderen van samenwerking op dit terrein.

*Adres:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

BESTUUR

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter  
Prof. Dr. A. H. W. Aten  
K. Breur  
Prof. Dr. P. Muntendam  
Prof. Dr. A. Querido (Leiden)  
Prof. Dr. C. L. Rümke

Prof. Dr. R. H. de Waard  
Prof. Dr. J. J. Went  
Dr. J. Wester  
Prof. Dr. K. C. Winkler  
Prof. Dr. B. G. Ziedses des Plantes  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

RADIOBIOLOGISCH INSTITUUT T.N.O.

- Taak:* Het verrichten van radiobiologische onderzoekingen ten behoeve van de volksgezondheid.
- a.* bestudering van problemen op het gebied van de stralingshygiëne o.a. bij toepassing van kernenergie;
  - b.* studie van de biologische werking van stralen;
  - c.* toepassing van radiobiologie ten bate van de radiotherapie en het gebruik van radiobiologische gegevens en isotopen in de geneeskunde;
  - d.* therapie van stralingsziekten met behulp van beenmergtransplantatie.

*Directeur:* Dr. D. W. van Bakkum.

*Onderdirecteur:* Dr. L. M. van Putten.

*Staf:*

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| Dr. H. Balner        | Dr. H. M. Klouwen    |
| Dr. G. W. Barendsen  | H. S. Reinhold       |
| Drs. J. Betel        | Dr. M. J. de Vries   |
| Drs. J. J. Broerse   | Dr. D. van der Waay. |
| Mej. Dr. J. C. Klein |                      |

*Adres:* Lange Kleiweg 151, Rijswijk (Z.H.).

*Telefoon:* 01730-30970.

RADIOLOGISCHE WERKGROEP T.N.O.

*Taak:* Het verrichten van onderzoek op het gebied van stralingsdosimetrie; dosismetingen door middel van filmstrookjes; controle van röntgentoestellen van derden; het geven van adviezen inzake beveiliging tegen ioniserende stralen; het meten van de radio-activiteit van het menselijk lichaam; het verrichten van onderzoek op het gebied van de medische toepassing van ioniserende stralen, met name het meten van de verdeling van een radio-actieve stof in een daarmee gemerkt orgaan (scintigrafie) en het onderzoek met  $\text{Cr}^{51}$  van veranderingen van erythrocyten bij leverziekten.

*Hoofd:* Prof. Dr. J. J. Went.

*Staf:* Dr. L. H. M. van Stekelenburg.  
Ir. B. Hogeweg.

*Adres:* p/a N.V. KEMA, Utrechtseweg 310, Arnhem.

*Telefoon:* 08300-33133.

WERKGROEP INZAKE GENETISCHE ONDERZOEKINGEN OP RADIOBIOLOGISCH GEBIED

*Taak:* Het verrichten van onderzoek, gericht op een analyse van factoren, die een rol spelen bij verschillen in stralingsgevoeligheid in de opeenvolgende stadia van de spermatogenese bij *Drosophila*, in het bijzonder bestudering van het herstelproces van de premutatieve stralenbeschadiging.

*Hoofd:* Prof. Dr. F. H. Sobels.

*Staf:* Drs. A. D. Tates  
B. Leigh, B. Sc.

*Adres:* Wassenaarseweg 62, Leiden.

*Telefoon:* 01710-58333.

*Bijlage If*

CENTRAAL PROEFDIERENBEDRIJF T.N.O.

*Taak:* Het instandhouden en afleveren van proefdieren van gegarandeerde afstamming en hoogst mogelijke kwaliteit.

*Adres:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

BESTUUR

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter

Prof. Dr. W. K. Hirschfeld

Prof. Dr. O. Mühlbock

Drs. H. J. Thomasson

Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

COMMISSIE VAN BIJSTAND

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter

Prof. Dr. J. A. Cohen

Dr. F. Dekking

Dr. M. van Eekelen

Dr. H. S. Frenkel

Prof. H. van Genderen

Dr. J. L. L. F. Hartkamp

Prof. Dr. M. J. Sirks

Prof. Dr. J. D. Verlinde

Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

AFDELING SELECTIE

*Taak:* De Afdeling Selectie beschikt over een aantal inteeltstammen van muizen en ratten. De erfelijke aanleg, d.i. het genotype, van een inteeltstam is bij benadering voor alle stamgenoten gelijk en ook bij de nakomelingen reproduceerbaar. Met dergelijke in zekere zin gestandaardiseerde dieren als proefobject wordt nagegaan welke factoren van invloed zijn op groei, fertiliteit, gedrag en vooral ook op die kenmerken, die voor een proefdier van belang zijn.

*Hoofd:* Mej. Drs. A. K. Kremer.

*Medewerkster:* Mevr. Drs. E. Hagen-van der Giessen.

*Adres:* p/a Zoötechnisch Instituut der Rijksuniversiteit, Biltstraat 172, Utrecht.

*Telefoon:* 030-11994.

AFDELING VERMEERDERING

*Taak:* Het fokken en leveren van zodanige laboratoriumdieren, dat de proeven, die ermede worden genomen, het maximum rendement opleveren. Hiervoor dient te worden beschikt over een fokkolonie, die:

- a. zoveel mogelijk vrij is van infecties, waardoor de experimentele resultaten zouden kunnen worden beïnvloed;
- b. voldoende gedifferentieerd is naar erfelijke aanleg om aan de eisen van diverse groepen onderzoekers tegemoet te komen;
- c. in stand wordt gehouden volgens een regime, dat continuïteit en kwaliteit van de leveringen zo goed mogelijk waarborgt.

*Directeur:* J. C. J. van Vliet.

*Adres:* Woudenbergseweg 25, Zeist.

*Telefoon:* 03439-288.



AFDELING KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK T.N.O.

*Taak:* Al datgene te verrichten dat ertoe kan leiden of bijdragen de klinische betekenis van geneesmiddelen of de mogelijke klinische betekenis van chemische stoffen vast te stellen of nader te omschrijven.

Onderzoekprogramma:

- Betekenis van goud voor de patiënt lijdende aan chronisch reuma.
- Betekenis van cytostatica voor de patiënt lijdende aan longcarcinoom, die curatief wordt geopereerd.
- Methodiek voor onderzoek van geneesmiddelen, die een verbeterde doorbloeding van het netvlies zouden geven.
- Methodiek voor onderzoek van diuretica.
- Onderzoek van slaapmiddelen.
- Methodiek voor onderzoek van geneesmiddelen ter behandeling van angina pectoris.
- Methodiek voor onderzoek van ijzerpreparaten.
- Onderzoekingen, grotendeels op verzoek van de desbetreffende industrieën, naar de klinische betekenis van een aantal geneesmiddelen.

*Hoofd:* Dr. F. A. Nelemans.

*Medewerkers:* W. G. Zelvelder.

*Werkgroep op het gebied der interne geneeskunde:*

L. van Lange (St. Joseph Ziekenhuis, Heerlen; interne afdeling, hoofd: Dr. P. M. J. Schweitzer);

J. H. Pannekoek (St. Geertruiden Gasthuis of Ziekenhuis, Deventer; interne afdeling, hoofd: J. H. Pannekoek);

J. J. F. Schmitz (Gemeente-Ziekenhuis, Arnhem; interne afdeling, hoofd: Dr. L. Schalm).

*Werkgroep op het gebied der dermatologie*

onder leiding van:

Prof. Dr. L. H. Jansen

Prof. Dr. J. W. H. Mali

Prof. Dr. M. K. Polano

*Werkgroep op het gebied der longziekten*

onder leiding van:

Prof. Dr. H. Deenstra

Prof. Dr. N. G. M. Oric.

*Adm. medewerkster:* Mej. M. J. C. Moelaert.

*Adres:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

BESTUUR

Prof. Dr. J. W. Tesch, voorzitter  
Prof. Dr. J. H. Gaarenstroom, ondervoorzitter  
Dr. J. A. H. Gooszen  
Dr. F. J. A. Huygen

Dr. L. Schalm  
Prof. Dr. A. J. Steenhauer  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

COMMISSIE VAN BIJSTAND

Prof. Dr. L. B. W. Jongkees, voorzitter  
Dr. F. A. van Dop, ondervoorzitter  
Prof. Dr. J. G. G. Borst  
Prof. Dr. F. S. P. van Buchem  
H. J. Dijkhuis  
Prof. Dr. J. Goslings  
Dr. C. A. van Hees

Prof. Dr. W. Lammers  
Prof. Dr. J. W. H. Mali  
Dr. P. Siderius  
Prof. Dr. W. G. Sillevius Smitt  
Prof. Dr. E. H. Vogelenzang  
Drs. F. H. J. Essenstam, secretaris.

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

*Taak:* Het verrichten van toegepast wetenschappelijk onderzoek, gericht op de reacties van de mens met betrekking tot zijn omgeving en het uitdragen van kennis daaromtrent, zulks ter voorkoming van ziekten en ter bevordering van de gezondheid.

*Directeur:* P. C. Broekhoff.

*Staf:* Dr. F. H. Bonjer  
Prof. Dr. H. L. Booij  
Prof. Dr. J. H. de Haas  
Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen  
Prof. Dr. J. Koekebakker  
Drs. Ch. A. G. Nass  
Prof. Dr. J. D. Verlinde.

*Adres:* Wassenaarseweg 56, Postbus 124, Leiden.

*Telefoon:* 01710-50940.

Het bestuur van de Stichting tot Bevordering van de Praeventieve Geneeskunde, welke Stichting het Nederlands Instituut voor Praeventieve Geneeskunde in stand houdt, berust bij het bestuur van de Gezondheidsorganisatie T.N.O.

*Adres bestuur en Raad van Beheer:* Koningskade 12, Postbus 297, 's-Gravenhage.

*Telefoon:* 070-814481.

SAMENSTELLING RAAD VAN BEHEER

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Prof. J. de Groot, voorzitter | J. Landman                                   |
| S. J. P. Dercksen             | Prof. Dr. P. Muntendam                       |
| Mr. G. C. van Dijk            | Dr. E. H. Reerink                            |
| Dr. R. J. H. Krusinga         | Prof. Dr. J. W. Tesch                        |
| Prof. W. F. J. M. Krul        | Drs. F. H. J. Essenstam, <i>secretaris</i> . |

AFDELINGEN VAN HET INSTITUUT

*Afdeling Arbeidsgeneeskunde*

*Taak:* Het verrichten van geneeskundig wetenschappelijk onderzoek over de relatie tussen de mens, zijn arbeid en zijn arbeidsmilieu, ten einde uit het beroep voortkomende ziekten of afwijkingen te voorkomen, het welzijn te bevorderen en een optimaal arbeidsresultaat te verkrijgen.

*Hoofd:* Dr. F. H. Bonjer.

#### *Afdeling Sociale Hygiëne*

*Taak:* Het geven door middel van sociaal-medisch onderzoek van een analyse van de gezondheid in Nederland naar leeftijd en geslacht (transversaal en longitudinaal), alsmede het komen tot een evaluatie van bestaande voorzieningen en het aangeven van eventueel te treffen maatregelen op het gebied van de gezondheidszorg.

*Hoofd:* Prof. Dr. J. H. de Haas.

#### *Afdeling Geestelijke Gezondheid*

*Taak:* Het bestuderen van de psychiatrische, psychologische en sociologische factoren in de aanpassing van de mens aan zijn omgeving.

*Hoofd:* Prof. Dr. J. Koekebakker.

#### *Afdeling Voorlichting*

*Taak:* De organisatie en uitvoering, benevens research van postacademiale opleidingen op het gebied van de gezondheidszorg, en het verzorgen van wetenschappelijke publikaties uit het Instituut, waardoor de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek de volksgezondheid ten goede kunnen komen.

*Hoofd:* Dr. J. A. C. de Kock van Leeuwen.

*Adviseur:* S. Spijker, arts.

#### *Hulp-afdeling Statistiek*

*Taak:* Het verlenen van medewerking aan onderzoeken van het Instituut, het Nederlands Huisartsen Genootschap en, voor zover de capaciteit het toelaat, van andere instanties; het bijhouden van drie verzuimstatistieken en het doen van daarbij aansluitend onderzoek.

*Hoofd:* Drs. Ch. A. G. Nass.

#### *Afdeling Chemie en Physica*

*Taak:* Het verlenen van service aan andere afdelingen van het Instituut bij het uitwerken van bepalingsmethoden en het verrichten van research.

*Adviseur:* Prof. Dr. H. L. Booijs.

#### *Influenza-werkgroep*

*Taak:* Onderzoek inzake de pathogenese der virusziekten van longen en luchtwegen.

*Hoofd:* Prof. Dr. J. Mulder.

CONTACTEN MET ANDERE INSTELLINGEN

In zijn functie van voorzitter van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. onderhoudt Prof. Dr. J. W. Tesch contact met de navolgende instellingen en commissies, welke aanrakingsvlakken met de Gezondheidsorganisatie T.N.O. hebben:

|  |                      |
|--|----------------------|
| Bestuur Stichting Fundamenteel Geneeskundig Onderzoek (FUNGO)  | waarnemer            |
| Geneeskundige Raad van de Afdeling Natuurkunde van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen                       | waarnemer            |
| Gezondheidsraad  | lid                  |
| Commissie inzake Schoolgeneeskundige Diensten van de Gezondheidsraad   | lid                  |
| Commissie inzake z.g. 'spastische kinderen' van de Gezondheidsraad   | lid                  |
| Intradepartementale Coördinatie-Commissie inzake Kernenergie   | waarnemer            |
| Commissie van Advies van de Stichting 'Koningin Wilhelmina Fonds' ter bevordering van de Kankerbestrijding                     | lid                  |
| Raad inzake de Luchtverontreiniging  | lid                  |
| Technische subcommissie van de Raad inzake de Luchtverontreiniging   | lid                  |
| Commissie voor Milieu-Hygiëne van de Gemeente Utrecht  | adviserend lid       |
| Stichting 'Nationaal Luchtvaart-Geneskundig Centrum'   | adviserend lid       |
| Praeventiefonds  | plaatsvervangend lid |
| Commissie Bevordering Opleiding en Onderzoek Radiobiologie   | voorzitter           |
| Stichting 'Rheumatiekfonds Dr. Jan van Breemen'  | bestuurslid          |
| Adviescommissie van het Dr. Jan van Breemenfonds en de Nederlandse Vereniging tot Rheumatiekbestrijding                        | voorzitter           |
| Algemeen bestuur Koninklijk Instituut voor de Tropen   | lid                  |
| Raad van Beheer Koninklijk Instituut voor de Tropen  | lid                  |
| Commissie van Advies voor de Afdeling Tropische Hygiëne en Geografische Pathologie van het Koninklijk Instituut voor de Tropen | lid                  |
| Commissie Wetenschappelijk Onderzoek in de Tropen van de Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (WOTRO)            | lid                  |
| Algemeen bestuur van de Vereniging Instituut Rotterdam-Leiden voor Tropische Geneeskunde                                       | lid                  |

|   |                    |
|---|--------------------|
| Voedingsraad  | niet-ambtelijk lid |
| Stichting voor het Bevolkingsonderzoek in de drooggelegde Zuiderzeepolders                      | bestuurslid        |
| The Royal Society of Health, Londen   | lid                |
| Tijdschrift 'Smokeless Air'   | correspondent      |
| Selectiecommissie post-doctoral research fellowships van de United States Public Health Service | voorzitter         |

Dr. M. A. Bleiker heeft namens de Gezondheidsorganisatie T.N.O. zitting in de volgende commissies:

|  |     |
|--|-----|
| Commissie inzake de hepatitis infectiosa van de Gezondheidsraad  | lid |
| Subcommissie Statistiek voor de Geestelijke Volksgezondheid van de Nationale Commissie voor Gezondheidsstatistieken van de Gezondheidsraad | lid |
| Commissie Ziekenhuisinfecties van de Gezondheidsraad   | lid |
| Stichting ter Bevordering van Hygiënische Gewoonten  | lid |

Dr. Y. van der Wielen heeft namens de Gezondheidsorganisatie T.N.O. zitting in:

|   |     |
|---|-----|
| Werkgroep Adaptatie-Instrumenten van de Stichting Technische Voorlichting ten behoeve van Lichamelijk Gehandicapten | lid |
|---|-----|

PUBLIKATIES

ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN TUBERCULOSE

- Bleiker, M. A.: De plaats van de tuberculine-reactie in de moderne tuberculosebestrijding. *Spreekuur Thuis* 5 (1963) 6, p. 345/347.
- Bleiker, M. A.: Huidgevoeligheid voor aviaire tuberculine in Nederland. *Tegen de Tuberculose* 59 (1963) 6, p. 14/16.
- Bleiker, M. A.: Tuberculine-onderzoek in Europees verband. *T.N.O.-Nieuws* 18 (1963) 10, p. 571/572.
- Erpecum, C. P. van and M. A. Bleiker: Tuberculin Survey in Surinam. *Selected Papers K.N.C.V.* 1963, 7, p. 50.
- Griep, W. A. und M. A. Bleiker: Zur Beurteilung der Tuberkulin-Haut-reaktion. *Klinik der Tuberkulose* 127 (1963) p. 398/409.
- Sirks, J. L. and M. A. Bleiker: Investigations with a 'tuberculin active peptide'. *Acta Tub. et Pneum. Scand.* XLIII (1963) 1, p. 87/98.

ONDERZOEK INZAKE CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE AANDOENINGEN

- Bouhuys, A.: Byssinosis in a cotton weaving mill. *Arch. Environm. Health* 6 (1963) p. 465/468.
- Bouhuys, A.: Prevention of Monday dyspnea in byssinosis: a controlled trial with an antihistamine drug. *Clin. Pharmacol. and Ther.* 4 (1963) 3, p. 311/314.
- Bouhuys, A.: The forced expiratory volume ( $FEV_{0.75}$ ) in healthy males and in textile workers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 87 (1963) 1, p. 63/68.
- Bouhuys, A.: Effect of posture in experimental asthma in man. *Am. J. Med.* 34 (1963) 4, p. 470/476.
- Bouhuys, A.: Pulmonary nitrogen clearance in relation to age in healthy males. *J. Appl. Physiol.* 18 (1963) 2, p. 297/300.
- Bouhuys, A.: Isoprenaline-inhalatie bij asthma bronchiale. *Ned. T. v. Geneesk.* 107 (1963) 39, p. 1739/1742.
- Bouhuys, A., F. Hartogensis and H. J. H. Korfage: Byssinosis prevalence and flax processing. *Brit. J. Industr. Med.* 20 (1963) 4, p. 320/323.
- Kreukniet, Joh. und B. F. Visser: Die Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid berechnet mit Hilfe des arteriellen und des alveolären Kohlensäuredruckes bei Patienten mit Verteilungsstörungen. *Pflügers Archiv* 277 (1963) p. 585/602.
- Varekamp, H. and R. Voorhorst: Age and sex in atopic and non-atopic asthma. *Acta Allergol.* XVIII (1963) p. 69/76.
- Voorhorst, R. en H. Varekamp: Het atopisch syndroom op de kinderleeftijd. *Maandschr. v. Kinder-geneesk.* 1963, p. 221/247.
- Vries, K. de, H. Booij-Noord, J. T. Goei and N. G. M. Orie: Reaction of the bronchial tree on chemical or physical stimuli. *Proc. 5th Eur. Congress Allergy, Basel* 1962, p. 316/319.
- Vries, K. de, N. G. M. Orie, J. T. Goei, R. Booij-Noord et A. Zuiderweg: La bronchite chronique non-professionnelle. *Les Bronches* XIII (1963) 3, p. 263/278.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN ATHEROSCLEROSE EN TROMBOSE

- Böttcher, C. J. F. and F. B. Klynstra: Acid mucopolysaccharides in human aortic tissue. *Lancet* (1963) **II**, p. 439/440.
- Böttcher, C. J. F., F. P. Woodford and F. B. Klynstra: On the alleged interaction in vitro between plasma,  $\beta$ -lipoproteins and aortic mucopoly-saccharides. *J. Atheroscler. Res.* **3** (1963) p. 24.
- Haanen, C. and J. G. Schoenmakers: One-stage assay for Hageman Factor (Factor XII). Further studies on the role of Hageman Factor in blood coagulation. *Thromb. Diathes. haemorrh.* **9** (1963) 5/6, p. 557/569.
- Hensen, A.: Antithrombin III, its metabolism and its function in blood coagulation. Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden, 1963.
- Hensen, A. and E. A. Loeliger: Antithrombin III, its metabolism and its function in blood coagulation. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* **9** (1963) suppl. 1.
- Meijer, J. W. A.: Het optreden van omzettingen bij de gaschromatografie. *Chem. Weekbl.* **59** (1963) p. 396.
- Offerijns, F. G. J. en A. F. Willebrands: Het verband tussen het serumcholesterolgehalte en het gebruik van enige vetten en oliën met verschillende hardingsgraad bij patiënten die geleden hadden aan coronaria-trombose. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 7, p. 276/283.
- Schoenmakers, J. G., R. M. Kurstjens, C. Haanen and F. Zilliken: Purification of activated bovine Hageman Factor. *Fed. Proc.* April 1963, Atlantic City U.S.A.
- Schoenmakers, J. G., R. M. Kurstjens, C. Haanen and F. Zilliken: Purification of activated bovine Hageman Factor. *Thromb. Diath. haemorrh.* **9** (1963) p. 546.
- Schoenmakers, J. G., R. M. Kurstjens, C. Haanen en F. Zilliken: Zuivering van geactiveerde runder Hageman Factor (Factor XII). *Fed. Vergad. van Nederl. Biol. Vereniging*, mei 1963.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN CARIËSBESTRIJDING

- Backer Dirks, O.: Caries tests. Summary of the results and their significance in dental practice. *Rapports et communications vème Congrès de L'ORCA* (1959). Pavia 1962, p. 111/118.
- Backer Dirks, O.: The assessment of fluoridation as a preventive measure in relation to dental caries. *Brit. Dent. J.* **114** (1963) p. 211/216.
- Backer Dirks, O., B. Houwink en G. W. Kwant: Fluoride toevoeging aan drinkwater II. Resultaat van het onderzoek Culemborg-Tiel. *Tandcariës van pits en fissuren. T. v. Tandheelk.* **70** (1963) p. 415/432.
- Houwink, B.: Tandsteen bij kinderen. Proefschrift Rijksuniversiteit Utrecht, 1963.

#### ARBEIDSGENEESKUNDIG ONDERZOEK

- Commissie voor arbeidsgeneeskundig onderzoek T.N.O.: Een inventarisatie van geluidspectra en afdelingsaudiogrammen in de Nederlandse industrie. *Uitg. Gezondheidsorganisatie T.N.O.*, 1963.
- Deenstra, H. en P. E. Joosting: Onderzoek naar het voorkomen van longafwijkingen bij arbeiders in ijzer- en staalgietereien. T.N.O.-Nieuws **18** (1963) 10, p. 573/574.
- Hartogensis, F.: Bepaling van de expositie aan stof van arbeiders in gietereien. T.N.O.-Nieuws **18** (1963) 10, p. 575/579.
- Heer, T. de and H. J. Erkelens: Heat transmission by radiation; a new method of calculating the local and total effects. *J. Inst. of Heating and Ventilating Engineers* **30** (1963) p. 357/372.
- Jong, J. R. de: Fysiologische methoden voor het vaststellen van de menselijke belasting en belastbaarheid. T.N.O.-Nieuws **18** (1963) 10, p. 579/581.



- Kalsbeek, J. W. H.: On the measurement of deterioration in performance caused by distraction stress. *Ergonomics* (1963) 3.
- Kalsbeek, J. W. H.: Het meten van de psychische belasting. *T.N.O.-Nieuws* 18 (1963) 10, p. 582/585.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED DER GERONTOLOGIE

- Daams, J. H.: Micro starch gel electrophoresis. *J. Chromatog.* 10 (1963) p. 450/455.
- Zonneveld, R. J. van: Health and welfare in old age. Mimeographed paper, 32 p., Europ. Office United Nations, Office of Social Affairs, Geneva 1963.
- Zonneveld, R. J. van: Résultats d'une épreuve simple de mémoire chez différents groupes de personnes âgées. *Rev. franç. de Géront.* 9 (1963) p. 9/17.
- Zonneveld, R. J. van: Le problème des recherches médico-sociales concernant les personnes âgées aux Pays-Bas. *Evolut. méd.* 7 (1963) p. 35/39.
- Zonneveld, R. J. van: Prevention in old age; some problems and facts. World Health Organization Euro-245/6, april 1963, Copenhagen.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED DER ENDOCRINOLOGIE

- Cost, W. S.: A mineralocorticoid excess syndrome presumably due to excessive secretion of corticosterone. *Lancet* (1963) 1, p. 362/363.
- Cost, W. S.: Quantitative estimation of adrenocortical hormones and their  $\alpha$ -ketolic metabolism in urine. II. Pathological adrenocortical hyperfunction. III. Adrenocortical hypofunction. IV. Adrenocortical hyperfunction induced by exogenous corticotrophin. *Acta Endocrinol.* 42 (1963) p. 39/52-53/60-61/68.
- Reitsma, W. D.: Groeihormoon, vetstofwisseling en energievoorziening. Proefschrift Rijksuniversiteit Groningen 1963.
- Werff ten Bosch, J. J. van der and H. W. Swanson: The hypothalamus and propylthiouracil-induced goitre in the rat. *Acta Endocrin.* 42 (1963) p. 254/262.

#### ONDERZOEK OP HET GEBIED VAN VIRUSZIEKTEN

- Brandt, K. H., P. N. Meulendijk, N. J. Poulie, L. Schalm, M. J. Schulte en H. C. Zanen: De waarde van de transaminasen-bepaling in donorbloed ter voorkoming van hepatitis door transfusie. *Ned. T. v. Geneesk.* 107 (1963) 50, p. 2312/2319.

#### DIVERSE ONDERZOEKINGEN, GESUBSIDIEERD DOOR DE GEZONDHEIDSORGANISATIE T.N.O.

- Barendregt, J. T.: Research in psycho-diagnostics. Uitg. Mouton en Co., The Hague-Paris, 1961.
- Gelderen, H. H. van: Studies in Oligophrenia. I. Growth in mentally deficient children. *Acta Paed.* 51 (1962) p. 643/648.
- Gelderen, H. H. van and L. J. Dooren: Studies in Oligophrenia. II. Amino-aciduria in mentally deficient children. *Acta Paed.* 52 (1963) p. 41/48.
- Gelderen, H. H. van and L. J. Dooren: Studies in Oligophrenia. III. Somatosexual maturation in mentally deficient children. *Acta Paed.* 52 (1963) p. 557/563.
- Hellinga, G.: Resultaten van de behandeling van mannen met verminderde vruchtbaarheid. *Ned. T. v. Geneesk.* 107 (1963) 50, p. 2351.

- Hers, J.F.Ph.: The pathology of chronic relapsing muco-purulent bronchitis, with and without bronchiectasis. In: 'Bronchitis', an international symposium 27-29 april 1960. Publ. 1961, Royal van Gorcum, Assen.
- Hers, J.F.Ph.: Fluorescent antibody technique in respiratory viral diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* **88** (1963) 3, p. 316/333.
- Hers, J.F.Ph. e.a.: *Mycoplasma pneumoniae*: Proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). *Science* **140** (1963) 3567, p. 662.
- Hoogendoorn, D.: Enige resultaten van de registratie van medische gegevens uit een dertiental ziekenhuizen, 1960-1961. Interimrapport, uitgebracht aan de Geneeskundige Vereniging tot bevordering van het Ziekenhuiswezen 1963. *Med. Contact* **18** (1963) 23, p. 240.
- Hustinx, T.W.J.: Two cases of Down's syndrome with a translocation. *Human Chromosome Newsletter* (1963) 9, p. 17.
- Hustinx, T.W.J.: An X-ring chromosome in a Turner patient without a specific peripheral localisation. *Genetics Today*, Vol. 1, Abstracts. Ed. by Geerts, s.J., 1963. Pergamon Press, p. 313.
- Lampe, C.F.J. and E.L.Noach: Influence of testosterone propionate on thyroid function. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.* **11** (1962) p. 466/484.
- Marmion, B.P. and J.F.Ph.Hers: Observations on Eaton primary atypical pneumonia agent and analogous problems in animals. *Am. Rev. Respir. Dis.* **88** (1963) 3, p. 198/211.
- Smeenk, D., J. van der Sluys Veer en R.O. van der Heul: Onderzoek van bot in vivo gemerkt met tetracycline. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 43, p. 2006.
- Vliet, A.G.M. van: Zur Diagnostik des kongenitalen Nystagmus. Ein Ueberblick der klinischen und elektronystagmografischen Untersuchungsmethoden des Fixationsnystagmus. *Ophthalmologica* **145** (1963) p. 453/459.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Perinatale sterfte. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) p. 9/18.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Forcipale extracties: enige aanvullingen en een correctie. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) p. 54.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Enkele opmerkingen over de prenatale zorg; het eerste bezoek aan de huisarts. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) p. 75/77.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Narcose in de verloskundige huispraktijk. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) p. 114/116.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Beschouwing over de bepaling der rhesus-factor bij het jaaronderzoek 1958. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) 5, p. 146/148.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Kunstverlossingen. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) p. 182/185.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Sectio Caesarea. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) 9, p. 287/291.
- Werkgroep Verloskunde van de Huisarts: Algemene gegevens over het patiëntenmateriaal van het jaaronderzoek 1958. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963) 10, p. 328/333.
- Wersch, H. J. van: On the origin of alkaline serum phosphatase after ligation of the common bile duct, with special reference to the enzyme's intrahepatic localization. *Acta Anat.* **53** (1963) p. 227/233.
- Zanen, H.C.: Een epidemie van *Pseudomonas aeruginosa*-infecties, opgehelderd met behulp van de faagtypering. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 38, p. 1700/1703.

PUBLIKATIES OVER VERSCHILLENDE ONDERWERPEN

- Tesch, J.W.: De plaats van de sociaal-geneeskundige; zijn positie als arts in het bedrijf. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) 1, p. 19/20.

- Tesch, J. W.: Ervaringen tijdens een bezoek aan Polen – september 1962. T. v. Soc. Geneesk. **41** (1963) 4, p. 112/114.
- Tesch, J. W.: Mistrampen. Spreekuur Thuis **5** (1963) 5, p. 298/302.
- Tesch, J. W.: Raad inzake luchtverontreiniging. T. v. Soc. Geneesk. **41** (1963) 8, p. 247/248.
- Tesch, J. W.: Verstedelijking en Volksgezondheid. I: T. v. Soc. Geneesk. **41** (1963) 7, p. 207/212.  
II: T. v. Soc. Geneesk. **41** (1963) 9, p. 271/279.
- Tesch, J. W.: Acute gevolgen van toegenomen luchtvervuiling. Medisch Contact **18** (1963) 7, p. 93/95.
- Tesch, J. W.: Bill to set up Air Pollution Council. Smokeless Air no. 126 (summer 1963) p. 309.
- Tesch, J. W.: UNSCAT – een monsterconferentie. T. v. Soc. Geneesk. **41** (1963) 16, p. 485/487.
- Tesch, J. W.: Our new atmospheric environment. World Med. J. **10** (1963) 4, p. 206/208.

#### SAMENWERKING MET DE VOEDINGSORGANISATIE T.N.O.

- Klein Obbink, H. J. and L. M. Dalderup: Effects of thalidomide in the rat foetus. *Experientia* **19** (1963) p. 645/649.
- Luyken, R.: Voedingsfysiologisch onderzoek in Suriname. *Maandschr. v. Kindergeneesk.* 1963, p. 134/145.
- Luyken, R.: Specifieke voedings- en voorlichtingsproblemen in tropische landen. *Voeding* **24** (1963) 5, p. 280/288.
- Wijn, J. F. de: Indices voor afwijkingen van een goede voedingstoestand in een goed gevoede bevolking. *T.N.O.-Nieuws* **18** (1963) 10, p. 595/598.

#### SAMENWERKING MET HET CENTRAALBUREAU VOOR SCHIMMELCULTURES

- Dorssen, C. A. van, G. A. de Vries en A. C. de Smidt: Een geval van dermatitis bij een paard door *Dematophilus* species in Nederland. T. v. Diergeneesk. **88** (1963) 23, p. 1748/1759.
- Klokke, A. H. and G. A. de Vries: *Tinea capitis* in chimpanzees caused by *Microsporum canis* Bodin 1902 resembling *M. obesum* Conant 1937. *Sabouraudia* **2** (1963) 4, p. 268/270.

#### INSTITUUT VOOR GEZONDHEIDSTECHNIEK T.N.O.

- Baars, J. K.: El uso de zanjas de oxidacion en el tratamiento de aguas cloacales procedentes de colectividades pequenas. *Bulletin w.H.O.* **26** (1962) 4, p. 465/474. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana* **42** (1963) 3, p. 196/207. Publikatie no. 179.
- Baars, J. K.: Transformations in infiltration ponds and in the soil layers immediately underneath. Lecture 2nd Rudolfs Research Conf., New Brunswick N.J., June 1963. Publikatie no. 204.
- Basart, A. H. M. en H. W. Jansen: Het rapport Woningwaardering. *Bouw* **18** (1963) 29, p. 940/942. Publikatie no. 202.
- Bouhuys, A., F. Hartogensis en H. J. H. Korfage: Byssinosis prevalence and flax processing. *Brit. J. Industr. Med.* **20** (1963) 4, p. 320/323. Publikatie no. 180.
- Brasser, L. J.: Enige aspecten van de verontreiniging van de buitenlucht. *Mens en Onderneming* **17** (1963) 3, p. 136/146. Publikatie no. 194.
- Gunst, E. van: Klimaatbeheersing in gebouwen. *Verwarming en Ventilatie* **20** (1963) 6, p. 267/274. *De Ingenieur* **75** (1963) 32, p. G 35/40. Publikatie no. 191.
- Gunst, E. van: Natuurlijke ventilatie. *Bouwwereld* **59** (1963) 24, p. 1908/1923. Publikatie no. 208.
- Gunst, E. van: Beschouwingen over de capaciteit en economie van klimatiserings-installaties. *Bouwwereld* **59** (1963) 24, p. 1984/1999. Publikatie no. 209.

- Hartogensis, F.: Bepaling van de expositie aan stof van arbeiders in gieterijen. *T.N.O.-Nieuws* 18 (1963) 10, p. 575/579. Publikatie no. 203.
- Heer, T. de and H. J. Erkelens: Heat transmission by radiation; a new method of calculating the local and the total effects. *J. Inst. of Heating and Ventilating Engineers* 30 (1963) p. 357/372. Publikatie no. 190.
- Janssen, W. A. H. W. M. en D. van Zuilen: Woningbouw en klimaatregeling. *Bouwwereld* 59 (1963) 24, p. 1878/1889. Publikatie no. 207.
- Joosting, P. E. en R. L. Zielhuis: Nomaals: pragmatisme of dogmatisme? *T. v. Soc. Geneesk.* 41 (1963) 6, 177/180. Publikatie no. 195.
- Ouden, H. Ph. L. den: The use of an electric analogue for studying the ventilation of buildings. *C.I.B. Bull.* (1963) 2, p. 18/23. Publikatie no. 200.
- Pasveer, A.: The oxidation ditch; a simplified method for the purification of comparatively small amounts of domestic sewage and industrial wastes. *Environm. Health* 4 (1962) 4, p. 245/257. Publikatie no. 154.
- Pasveer, A.: Developments in activated sludge treatment in the Netherlands. *Air and Water Pollution* 5 (1963) 2/4, p. 291/297. Publikatie no. 182.
- Pasveer, A.: Een belangrijke verbetering van de zuurstofoverdracht bij perslucht-beluchting. *Water* 47 (1963) 13, p. 167/171. Publikatie no. 201.
- Zielhuis, R. L. en F. Hartogensis: Maximaal aanvaardbare concentraties in de industrie; verslag van een symposium. *T. v. Soc. Geneesk.* 41 (1963) 15 en 16, p. 451/454 en 475/478. Publikatie no. 199.
- Zuilen, D. van: Het gewenste binnenklimaat. *Bouwwereld* 59 (1963) 24, p. 1734/1739. Publikatie no. 206.
- Zuilen, D. van en E. van Gunst: Hoe staat het met de warmte-isolatie van onze woning? *De Ingenieur* 75 (1963) 15, p. A197/202. *Verwarming en Ventilatie* 20 (1963) 5, p. 217/223. Publikatie no. 193.

MEDISCH-FYSISCHE AFDELING T.N.O.

- Vlieger, M. de, A. de Sterke, C. E. Molin and C. van der Ven: Ultrasound for two-dimensional echoencephalography. *Ultrasonics* (1963) 1, p. 148/151.

*Medisch-Fysisch Instituut T.N.O.*

- Beneken, J. E. W.: Investigation on the regulatory systems of the blood circulation. *Circulatory Analog Computers*, N.V. Holl. Uitg. Mij. Amsterdam (1963) p. 16/28.
- Beneken, J. E. W. en J. C. M. Gruppig: Een elektronisch analoog-model van de menselijke bloedsomloop. *T.N.O.-Nieuws* 18 (1963) 10, p. 586/592.
- Hoopen, M. ten and A. A. Verveen: Nerve model experiments on fluctuation in excitability. In: *Process in brain research*. N. Wiener and J. P. Schadé. Ed. Elsevier 1963.
- Kamp, A.: Een selectieve versterker voor frekwentie-analyse van het elektro-encefalogram. *Polytechn. T.* 26 (1962) p. 888/889.
- Kamp, A.: Eight channel EEG telemetering. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 15 (1963) p. 164.
- Kamp, A.: An eight channel telemetering system. *Proc. 1st Internat. Telemetering Conference* 1963, p. 204/209.
- Lohr, H. A., E. van Vollenhoven and A. van Rotterdam: Vibrocardiography and acceleration ballistocardiography. *Proc. 3rd Europ. Symp. for ballistocardiography*. Brussel, april 1962, p. 177/185.
- Lohr, H. A., E. van Vollenhoven and A. van Rotterdam: Fundamentals in vibrocardiography. *Precordial accelerography*. *Amer. Heart J.* 66 (1963) p. 108/127.
- Spit, J. M. and W. Storm van Leeuwen: The relation between beta activity and cerebral atrophy in children. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 15 (1963) p. 344.

- Storm van Leeuwen, W.: Report of Committee on Terminology. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **14** (1962), p. 939/940.
- Storm van Leeuwen, W., A. Kamp, M. L. Kok and J. Zaal: Monitoring states of alertness by telemetering the EEG. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **15** (1963) p. 164.
- Storm van Leeuwen, W. and G.M. Vette: A case of a large intracranial basal hygroma on the left side. *Physiatric Neurol. Neurochir.* **66** (1963) p. 438/445.
- Vollenhoven, E. van and H. Reuver: Transient-response of filters for phonocardiography. *Memorias del iv Congreso Mundial de Cardiologia Mexico*, Okt. 1962, p. 405/409.

AFDELING VOOR RADIOBIOLOGIE T.N.O.

*Radiobiologisch Instituut T.N.O.*

- Balner, H.: Identification of peritoneal macrophages in mouse radiation chimeras. *Transplantation* **1** (1963) p. 217/223. Publikatie no. 65.
- Balner, H.: Identification of peritoneal macrophages in mouse radiation chimeras. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 187. Publikatie no. 73.
- Balner, H.: Bone marrow transplantation after whole-body irradiation, an experimental study in the rat. *Proefschrift Gemeente Universiteit van Amsterdam* 1963. Publikatie no. 74.
- Balner, H., M. J. de Vries and D. W. van Bekkum: Complications of homologous bone-marrow therapy in the irradiated rat. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 481. Publikatie no. 68.
- Barendsen, G. W.: The saturation effect at high LET's for radiation-induced inhibition of clone-formation on human cells in culture. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 481. Publikatie no. 69.
- Barendsen, G. W.: Linear energy transfer (LET). *In: Encyclopedia of X-Rays and Gamma-Rays*. Ed. G. L. Clark, New York. (1963) p. 555/557. Publikatie no. 75.
- Barendsen, G. W.: Relative biological effectiveness (RBE). *In: Encyclopedia of X-Rays and Gamma-Rays*. Ed. G. L. Clark, New York. (1963) p. 934/936. Publikatie no. 76.
- Barendsen, G. W., H. M. D. Walter, J. F. Fowler and D. K. Bewley: Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. III. Experiments with cyclotron-accelerated alpha-particles and deuterons. *Radiation Research* **18** (1963) p. 106/119.
- Bekkum, D. W. van: Immunologische tolerantie en weefseltransplantatie. *Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde* **107** (1963) p. 22/29. Publikatie no. 58.
- Bekkum, D. W. van: Determination of specific immunological tolerance in radiation chimeras. *Transplantation* **1** (1963) p. 39/57. Publikatie no. 61.
- Bekkum, D. W. van: Observations on syrian hamster → mouse radiation chimeras. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 482. Publikatie no. 70.
- Betel, I. and H. M. Klouwen: Adenose triphosphate synthesis in isolated rat-thymus nuclei. *Biochimica et Biophys. Acta* **76** (1963) p. 327/329. Publikatie no. 77.
- Klouwen, H. M., A. W. M. Appelman and I. Betel: Radiosensitivity of nuclear ATP-synthesis. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 488. Publikatie no. 71.
- Klouwen, H. M. and I. Betel: Radiosensitivity of nuclear ATP-synthesis. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 441/461. Publikatie no. 66.
- Magliulo, E., B. G. Crouch and M. J. de Vries: The sex-linked drumstick appendage frequency as a marker for bone marrow transplantation in monkeys. *Blood* **21** (1963) p. 620/625. Publikatie no. 64.
- Putten, L. M. van: Beenmergtransplantatie. *T. Ned. Ver. v. Radiol. Laboranten* **13** (1963) p. 35/40. Publikatie no. 59.

- Putten, L.M. van: Radiobiological Institute of the Organization for Health Research T.N.O., Holland. *Nature* **197** (1963) p. 1157/1158. Publikatie no. 62.
- Putten, L.M. van, D.W. van Bekkum, H. Balner and M. J. de Vries: The effect of thymectomy on secondary disease in radiation chimeras. *Int. J. Rad. Biol.* **6** (1963) p. 491/492. Publikatie no. 72.
- Putten, L.M. van, M. J. de Vries and D.W. van Bekkum: Disease of unknown etiology in monkeys. *Laboratory Primate Newsletter* **2** (1963) p. 1/2. Publikatie no. 67.
- Waay, D. van der, W.M.T. Zimmerman and D.W. van Bekkum: An outbreak of *Pseudomonas Aeruginosa* infection in a colony previously free of this infection. *Lab. Animal Care Panel* **13** (1963) p. 46/52. Publikatie no. 63.

*Werkgroep inzake genetische onderzoeken op radiobiologisch gebied*

- Sobels, F.H., Peroxides and the induction of mutations by X-rays, ultraviolet and formaldehyde. *Radiation Research suppl.* **3** (1963) p. 171/183.
- Sobels, F.H.: Repair and differential radiosensitivity in developing germ cells of *Drosophila* males. Repair from genetic radiation damage. Red.: F.H. Sobels, Pergamon Press (1963) p. 109/204.
- Sobels, F.H.: Repair from genetic radiation damage and differential radiosensitivity in germ cells. Red. Proc. Intern. Symposium, Universiteit Leiden 15-19 aug. 1962. Pergamon Press (1963).
- Sobels, F.H.: De betekenis van de stralengenetica in de tegenwoordige samenleving. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) p. 21/58.
- Sobels, F.H. and A.D. Tates: Experiments on repair of pre-mutational radiation damage in *Drosophila*. *Int. J. Radiation Biol.* **6** (1963) p. 379 (abstract).
- Tates, A.D.: Modification of the X-ray induced rate of sex-linked lethals by nitrogen post-treatment and fractionation of the dose in *Drosophila melanogaster*, abstract. Proc. xith Intern. Congress of Genetics, The Hague, I (1963) p. 70.

AFDELING KLINISCH GENEESMIDDELENONDERZOEK T.N.O.

- Nelemans, F.A.: Verslag over een enquête inzake depropine (Brontine). *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 48, p. 2243/2246.
- Nelemans, F.A.: Vergelijking tussen twee ijzerpreparaten wat betreft de wijze waarop deze door patiënten worden verdragen. *Huisarts en Wetenschap* **6** (1963), 11, p. 375/377.
- Nelemans, F.A.: Boekbespreking F. Depardieu et Chr. Lattes: Médicaments à proscrire ou à déconseiller chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 44, p. 2055.
- Nelemans, F.A.: Geneesmiddelen en Verkeer. *Geneesk. Gids* **41** (1963) 18, p. 357/359.
- Nelemans, F.A. en W.G. Zelvelde: Onderzoek naar de klinische betekenis van Vasolastine bij de behandeling van angina pectoris. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 18, p. 826/828.
- Zelvelde, W.G.: Verslag van een onderzoek naar de klinische betekenis van nicotinezuur bij de behandeling van patiënten lijdende aan hypercholesterolemie. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 32, p. 1455/1460.
- Zelvelde, W.G.: Reclame voor merknamen van geneesmiddelen. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) 47, p. 2195/2199.
- Zelvelde, W.G.: Nieuwe geneesmiddelen. *Kath. Gezondheidszorg* **32** (1963) 9, p. 288/293.

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GENEESKUNDE

- Bink, B.: Arbeidsfysiologische aspecten van de arbeidsbelasting bij het bouwen van banden. *Mens en Ondern.* **17** (1963) p. 97/101.

- Bink, B.: De relatie tussen belastbaarheid en arbeidsbelasting. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 333/338.
- Bink, B.: Relatie tussen arbeidsbelasting en arbeidscapaciteit. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 698/701.
- Binkhorst, R. A., and P. van Leeuwen: A rapid method for the determination of aerobic capacity. *Int. Z. angew. Physiol.* **19** (1963) p. 459/467. *Acta physiol. pharmacol. neerl.* **11** (1962) p. 502.
- Bonjer, F. H.: De begrippen last, belasting, belastbaarheid en belastingsgraad. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 316/318.
- Brockhoff, P. C.: Rapport over het 69ste congres van de Royal Society of Health, gehouden van 9-13 April 1962 te Scarborough. *Rapporten Kon. Nederl. Akad. Wet.* **14** (1963) p. 35/45.
- Chanock, R. M., J. F. Ph. Hers e.a.: *Mycoplasma pneumoniae*: Proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). *Science* **140** (1963) p. 662.
- Clemens Schröner, B. L. F.: Beperktheid van het interview. *Criminol. T.* sept. 1963.
- Ekker, W.: *Diagnose Statistiek 1960 en 1961*. N.I.P.G., Leiden, 1963.
- Gadourek, I.: Riskante gewoonten en zorg voor eigen welzijn. Wolters Uitg. Mij., Groningen, 1963.
- Groen, M.: Descriptie door predictie. *Ned. T. Psychol.* **18** (1963) p. 341/345.
- Groen, M. en W. Gemert: Discriminant-analyse. *Ned. T. Psychol.* **18** (1963) p. 467/481.
- Haas, J. H. de: Growth and development in Asian children. *Acta Leidensia* **32** (1963) p. 107/114.
- Haas, J. H. de, J. C. van Wieringen and H. W. Rusbach: *The school child in the Netherlands; a medical approach*. Ministry of Social Affairs and Public Health, The Hague 1963.
- Hartogenesis, F. en R. L. Zielhuis: Maximaal aanvaardbare concentraties in de industrie. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 451/454.
- Hazewinkel, A.: A note concerning the Creager-Valentine paper. *Psychometrika* **28** (1963) p. 105/108.
- Hazewinkel, A.: Een vergelijking van de methode Doolittle met de vierkantwortelmethode. *Ned. T. v. d. Psychol.*, **XVIII**, 1963, p. 382/395.
- Hazewinkel, A.: Some uses of the square root method as a tool in multiple prediction. *Psychometrika* **27** (1962) p. 111/117.
- Hers, J. F. Ph.: Fluorescent antibody technique in respiratory viral disease. *Conference on newer respiratory disease viruses*. *Am. Rev. resp. Dis.* **88** (1963) p. 316.
- Hers, J. F. Ph., N. Masurel en J. Mulder: De diagnostiek van 'primaire atypische pneumonie' door middel van immuno-fluorescentie. *Ned. T. v. Geneesk.* **107** (1963) p. 74.
- Horstmann, C. A. L. en F. H. Bonjer: Arbeidsbelasting bij het bouwen van banden. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 110/120.
- Jonge, H. de: Beslissen zonder (ver)gissen bij de keuze van een toets. *Statistica Neerlandica* **17** (1963) p. 449/477.
- Jonge, H. de: *Inleiding tot de medische statistiek, deel I, 2e herz. dr.* N.I.P.G., Leiden 1963.
- Jonge, H. de en G. Wielenga: *Statistiek voor psychologen en sociologen, 2e herz. dr.* Wolters Uitg. Mij., Groningen, 1963.
- Joosting, P. E. en R. L. Zielhuis: Nogmaals pragmatisme of dogmatisme. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 177/180.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Adviseren als kunst en kunde. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 677.
- Kock van Leeuwen, J. A. C. de: Over verandering in instelling. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 709.
- Laar, F. van: De invloed van geluid van motorkettingzagen op het gehoororgaan. *Ned. Bosbouw T.* **35** (1963) p. 81/85.
- Lammers, C. J.: *Het Koninklijk Instituut voor de Marine. Een sociologische analyse van de inlijving van groepen adspirant-officieren in de zeemacht*. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 1963.
- Lammers, C. J.: *Vergelijkende Organisatie sociologie*. *Sociol. Gids*, juli/aug. 1963.
- Loeven, W. A.: The inhibition of elastoproteinase by serum and isolated serum fractions. *Acta physiol. pharmacol. neerl.* **11** (1962) p. 350-370.

- Loeven, W.A.: Quantitative separation of the components of the elastase complex by means of DEAE-Sephadex column chromatography. *Acta physiol. pharmacol. neerl.* **12** (1963) p. 57/76.
- Loeven, W.A.: The enzymes of the elastase complex. Chapter 5 in: *International review of connective tissue research*. Ed. by D.A. Hall (Academic Press Inc., New York) Volume 1 (1963) p. 184/240.
- Loon, J.H. van: Diurnal body temperature curves in shift workers. *Ergonomics* **6** (1963) p. 267/273.
- Marmion, B.P. and J.F. Ph. Hers: Observations on Eaton Primary Atypical Pneumonia Agent and analogue problems in animals. *Am. Rev. Resp. Dis.* **88** (1963) p. 198.
- Mulder, M. e.a.: *Mensen, groepen, organisaties. Spuurwerk in de sociale psychologie*. Uitg. Van Gorcum, Assen 1963, Deel II.
- Mulder, M. and A.H.S. Stemerding: Threat, attraction to group, and need for strong leadership. A laboratory experiment in a natural setting. *Human Relations* **16** (1963) p. 317/334.
- Philipsen, H.: Gezin en vrijetijdsbesteding in het sociaal-wetenschappelijk onderzoek. *Sociol. Gids* **10** (1963) p. 306/321.
- Sluys, H. van der: De bepaling van arbeidsbelasting. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 326/332.
- Timmers, J.: De bepaling van de belastbaarheid. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 319/325.
- Timmers, J.: De bepaling van de arbeidscapaciteit en haar verband met de leeftijd. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 687/691.
- Timmers, J.: Enkele beschouwingen over lichamelijke arbeid. *Mens en Ondern.* **17** (1963) p. 328/336.
- Verspyck Mijnsen, G.A.W.: Een geval van eczeem door gebruik van lichtdrukpapier. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 807/808.
- Wijn, J.F. de en J.H. de Haas: Biologische ontwikkeling van de adolescent. In: *Nederlands leerboek der interne geneeskunde*, dl. II. 2e dr. 1963, p. 710/722.
- Wijn, J.F. de en F. van Laar: Houdingen en houdingsafwijkingen bij adolescenten. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 291/306.
- Zielhuis, R.L.: Het begrip beroepsintoxicatie. *Keesings Medisch Archief*, 1963.
- Zielhuis, R.L.: Enkele arbeidsgeneeskundige facetten van produktiviteitsverhoging. *Arbeidsk. T.* **12** (1963) p. 339/345.
- Zielhuis, R.L.: Verband tussen gegevens verkregen uit lichamenlijk en uit functie-onderzoek. *T.v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 691/698.
- Zonneveld, R. J. van: Bejaarden, Bejaardenzorg. In: *Nieuwe Winkler Prins Encyclopedie*. Amsterdam, 1962.
- Zonneveld, R. J. van: De invloed van de bevolkingsveroudering op de gezondheidszorg. In: *Le Compte, H. (ed.) Geriatric-62*, Tiel-Den Haag, Lannoo, 1962, p. 71/92.
- Zonneveld, R. J. van: Health and welfare in old age. Mimeographed paper, Eur. Off. United Nations, Office of Social Affairs, Geneva, 1963.
- Zonneveld, R. J. van: Honger, ziekte van miljoenen. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 206.
- Zonneveld, R. J. van: Soziale Geriatric. *Z. Altersforsch.* **16** (1963) p. 182/186.
- Zonneveld, R. J. van: Vervuiling. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 18.
- Zonneveld, R. J. van: Wereldgezondheidsdag. *T. v. Soc. Geneesk.* **41** (1963) p. 197.