



**Hoofdgroep
Gezondheidsonderzoek TNO**



Voor u ligt de brochure waarin de Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek zich presenteert. Deze hoofdgroep, kortweg aangeduid als HGO, voert het overgrote deel van het gezondheidsonderzoek van TNO uit. TNO is de Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek. Naast het gezondheidsonderzoek verricht TNO werk aan industriële technologie, energie, milieu, voeding, defensie en bouwen en wonen. Tegen deze achtergrond is het de taak van de HGO bij te dragen aan de verbetering van de volksgezondheid door het doen van toegepast strategisch onderzoek. Toegepast in de zin van op toepassing gericht en strategisch als indicatie van de continuïteit van het onderzoek.

De onderzoeksinfrastructuur waarbinnen de HGO haar taak uitvoert, wordt in belangrijke mate bepaald door de overheid, de universiteiten en de zusterinstellingen alsmede door de bijdrage-en opdrachtgevers. Bij de overheid zijn het vooral de departementen van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur; Onderwijs en Wetenschappen; Sociale Zaken en Werkgelegenheid; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieu, en Defensie. Bij de universiteiten vooral de Medische Faculteiten en de academische ziekenhuizen. Zusterinstellingen zijn onder meer het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), het Nederlands Kankerinstituut (NKI), het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (CLB), het Nationaal Ziekenhuis Instituut (NZI). Opdrachtgevers worden gevonden in het bedrijfsleven, met name in de (bio)farmaceutische industrie. Tenslotte ontvangt de HGO bijdragen van nationale en internationale instellingen zoals het Koningin Wilhelmina Fonds, het Praeventiefonds, de Hartstichting en de Europese Gemeenschap.

De brochure laat u in grote lijnen het onderzoeks-programma zien dat de HGO binnen de geschetste infrastructuur uitvoert. Het is een gevarieerd en dynamisch programma, onderverdeeld in tien aandachtsgebieden. Die gevarieerdheid is historisch gegroeid en is gebaseerd op de uitgebreide expertise waarover de HGO beschikt. De dynamiek blijkt hieruit dat de HGO adequaat weet te reageren op signalen en wensen van de samenleving en daarbij toch de eigen onafhankelijke verantwoordelijkheid behoudt voor de samenhang, de kwaliteit en de continuïteit van het onderzoek. Wij hopen van harte dat de brochure uw inzicht in en daardoor uw contact met de HGO zal vergemakkelijken met als belangrijk doel dat ook uw signaal of wens kan worden gehoord en verantwoord meegewogen bij de opzet van het werkprogramma.



Ir. C.W. van der Wal
Hoofddirecteur

De Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek

De Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek (HGO) is één van de acht hoofdgroepen van de Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO). Op de binnenkant van het omslag is de plaats van de HGO binnen de organisatiestructuur van TNO geschetst. De leiding van de TNO-organisatie is in handen van de Raad van Bestuur TNO. TNO is bij wet opgericht in 1932 en is een bestuurlijk onafhankelijke onderzoeksorganisatie met rechts-persoonlijkheid, functionerend op bedrijfsmatige grondslag.

De Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek is opgebouwd zoals in de figuur schematisch is weergegeven. De circa zevenhonderd medewerkers werken in vier instituten (twee in Leiden en twee in Rijswijk), en bij de Radiologische Dienst te Arnhem. Bovendien werkt nog een aantal medewerkers in bijzondere werkgroepen of commissies en in het Instituut voor Revalidatievraagstukken te Hoensbroek. De instituten in Leiden zijn het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg (NIPG) en het nieuwe laboratorium dat in 1990 ontstaat door samengaan van het Gaubius Instituut (GI), het Instituut voor Experimentele Gerontologie (IVEG) en de Medisch Technologische Dienst (MTD). De instituten in Rijswijk zijn het Medisch Biologisch Laboratorium (MBL) en het nieuwe instituut dat in 1989 ontstaat uit een fusie van het Primatencentrum (PC) met het Radiobiologisch Instituut (RBI).

De primaire taak van de HGO is, bijdragen aan de (verbetering van de) volksgezondheid en de gezondheidszorg door het doen van strategisch toegepast onderzoek dat gericht is op:

- het verkrijgen van inzicht in het vóórkomen en de oorzaken van het ontstaan van ziekten, afwijkingen en ongemakken
- het ontwikkelen van methodieken voor preventie en therapie
- het evalueren van bestaande en nieuwe methoden en structuren in de gezondheidszorg, vooral met het oog op kwaliteit en kostenbeheersing.

Het werkprogramma van de HGO richt zich op beleidsvoorbereidend en beleidsondersteunend onderzoek op die gebieden van de volksgezondheid, waaraan de overheid prioriteit geeft en waarbij de kennis uit de toegepaste medische, medisch-technische en sociale wetenschappen een belangrijke rol speelt.

Het onderzoek van de HGO is overwegend gericht op beantwoording van vragen met een praktisch belang. Het voornaamste produkt van de HGO is dan ook kennis.

Het type werk en de verscheidenheid daarin brengt met zich dat de HGO zeer veel relaties heeft zowel met andere TNO-onderdelen alsook met vele instellingen in binnen- en buitenland.

De doelgroepen voor de HGO zijn gezondheidszorginstanties, bedrijven, overheden of instellingen die gebruik maken van kennis of van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in de gezondheidszorg. Medewerkers van de HGO nemen deel aan tijdelijke of permanente adviesorganen. De hoofdgroep wordt op hoofdgroepniveau bijgestaan door een Programmaraad, en op instituutsniveau door instituutadviesraden. Op de verschillende organisatieniveaus wordt de HGO bijgestaan door colleges van deskundigen afkomstig uit de overheid, het bedrijfsleven en andere voor TNO belangrijke instellingen.

Een zeer groot deel van het werkprogramma van de HGO gebeurt in opdracht van de overheid.

Portefeuillehouder in het kabinet voor TNO, en dus ook voor de HGO, is de Minister van Onderwijs en Wetenschappen. Van het Ministerie van O&W ontvangt de HGO *basissubsidie*, bedoeld voor het in stand houden van een hoog wetenschappelijk niveau van onderzoek. Daarnaast worden door een zevental departementen *doelsubsidies* toegekend op basis van een door TNO voorgesteld werkprogramma, dat in overleg met die departementen jaarlijks wordt bijgesteld.

Met de nationale en internationale universitaire wereld onderhoudt de HGO nauwe relaties. Op veel deelgebieden van het onderzoeksprogramma worden projecten te zamen met universitaire vakgroepen uitgevoerd. Verschillende vakspecialisten van de HGO bekleden een hoogleraarschap bij Nederlandse universiteiten. Hierdoor kan de (inter)nationale kennis en onderzoeksstructuur optimaal worden benut.

Naast overheid en universiteiten behoort de industrie tot de opdrachtgevers van de HGO. Maar ook andere onderzoeksinstellingen, consumentenorganisaties en particulieren kunnen een beroep doen op de HGO.

Het onderzoek van de HGO is erop gericht nieuwe inzichten uit de medisch biologische en sociale wetenschappen te gebruiken voor toepassing in de klinische en preventieve gezondheidszorg. Het onderzoek met proefdieren neemt hierbij een belangrijke plaats in, zeker in die gevallen waarin nog onvoldoende gegevens voorhanden zijn om onderzoek bij de mens te rechtvaardigen. De HGO werkt samen met klinieken waar patiëntgebonden onderzoek wordt uitgevoerd.

De HGO is werkzaam op een breed terrein van het gezondheidsonderzoek. Dit berust gedeeltelijk op historische gronden: de HGO is ontstaan uit afzonderlijke instituten, commissies en werkgroepen, ieder met een eigen achtergrond en cultuur. In het streven naar een coherent programma heeft de HGO door de jaren heen het onderzoeksprogramma bijgesteld en verbeterd.

Het werkveld van de HGO kan worden gegroepeerd rondom tien aandachtsgebieden.

- 1 Collectieve preventie en gezondheidszorgvoorzieningen
- 2 Gerontologie en verouderingsziekten
- 3 Hart- en vaatziekten
- 4 Medische technologie en revalidatievoorzieningen
- 5 Straling en gezondheid
- 6 Chronische ziekten en infectieziekten
- 7 Medische biotechnologie en de therapeutische toepassing ervan
- 8 Toxicologie
- 9 Medisch-biologisch defensie-onderzoek
- 10 Arbeidsomstandigheden en gezondheidskundig milieu-onderzoek

In deze brochure wordt een overzicht gegeven van de werkzaamheden van de HGO. De adressen van de instituten staan achterin.



Het meten van de coördinatie van pootbewegingen.

1 Collectieve preventie en gezondheidsvoorziening

Basisgezondheidszorg

Dit HGO-instituut signaleert en analyseert volksgezondheidsproblemen, door middel van epidemiologisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek met het oog op risicogroepen, ter ondersteuning van preventiebeleid. Het ontwikkelt en evalueert preventieprogramma's, werkwijzen en methoden in de gezondheidszorg, zoals bevolkingsonderzoek naar aangeboren afwijkingen en baarmoederhalskanker, onderzoek naar financieel-economische aspecten, en ondersteunt voorlichting bijvoorbeeld over ongevallen en over AIDS. Een andere taak is het doen van onderzoek naar de structuur en het functioneren van de preventieve gezondheidszorg.

Voorbeelden zijn de verpleegkundige functies bij basisgezondheidsdiensten en toekomstscenario-onderzoek voor de basisgezondheidszorg.

Jeugd en gezondheid

De zorg voor de gezondheid van de jeugd omvat zowel preventief gezondheidkundig onderzoek als voorlichting en advisering. Gewerkt wordt aan vroege opsporing en onderkenning van groei- en ontwikkelingsstoornissen en aan onderzoek naar bedreigingen van de gezondheid, maar ook aan de perinatale epidemiologie. De bedoeling is beter inzicht in de gezondheid van jeugdigen en in de invloeden daarop te verkrijgen en in de mogelijkheden van preventieve voorzieningen. Het is aannemelijk dat preventie vooral effectief is bij jongeren, met verstrekkende consequenties tot op hoge leeftijd. Het onderzoek besteedt speciale aandacht aan sociaal-economische kenmerken, etnische achtergrond, leefsituatie en leefstijl.

Proefpersoon voor een neuro-fysiologisch project; het maken van een elektro-encefalogram (EEG).



Contactadres:
Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO;
NIPG-TNO, Leiden
Contactpersonen:
W.M.J. van Duyne, arts en
dr. A. Dijkstra

Tandzorg en epidemiologie

Voorlichting over het belang van een goede mondhygiëne en tandzorg is nodig ter reductie van het cariësprobleem en ter preventie van tand- en mondziekte. De HGO voert hiertoe enerzijds interventie-onderzoek uit, anderzijds worden adviezen voorbereid en uitgebracht over organisatie en bereikbaarheid van de tandheelkundige zorg. Op landelijk niveau worden periodiek gegevens over de mondgezondheid beoordeeld.

Onderwijs

Binnen de HGO wordt postacademisch onderwijs verzorgd over de onderwerpen Algemene Gezondheidszorg, Arbeids- en Bedrijfsgezondheidskunde, Jeugdgezondheidszorg en Medische Milieukunde. Voorts worden seminars gegeven over specifieke thema's en nascholingscursussen voor speciale doelgroepen zoals Consultatiebureau-artsen.



Veiligheid in de privésfeer.

Tandzorg bij jeugdigen.



2 Gerontologie en verouderingsziekten

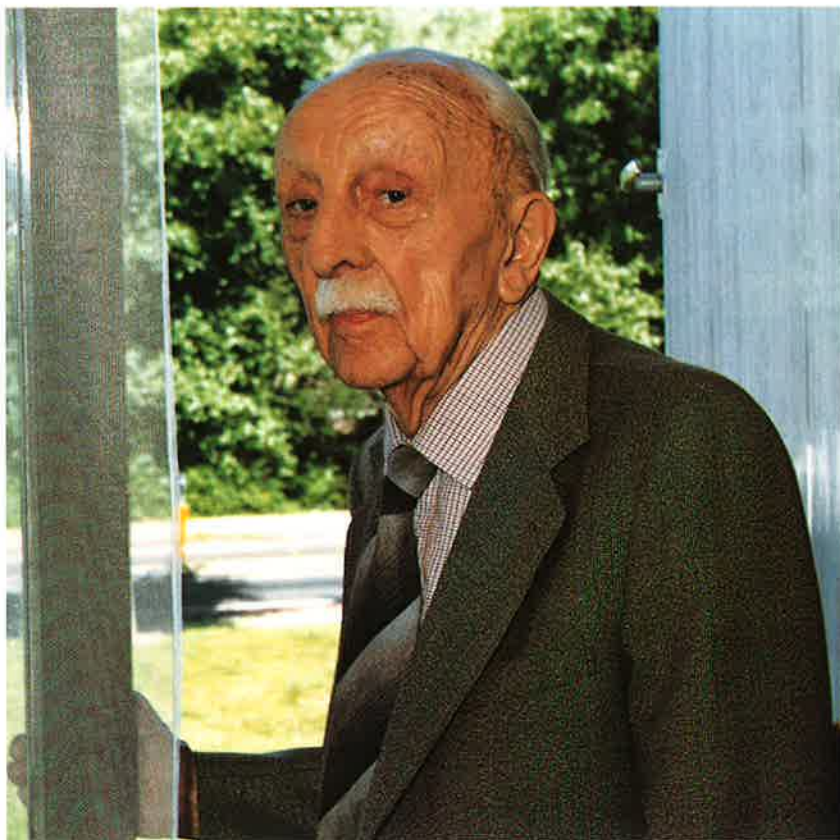
De vergrijzing van de bevolking en de daarmee samenhangende ouderdomsziekten vormen de grote medisch-sociale problemen van de naaste toekomst. Binnen veertig jaar zal het aantal ouderen ongeveer verdubbeld zijn, het aantal Nederlanders boven de 85 jaar is dat zelfs al binnen vijftien jaar. De vraag naar gerontologisch onderzoek zal daardoor het komende decennium groot zijn. De kennis van de oorzaken van de veroudering van de mens, de menselijke organen en cellen – de biomedische gerontologie – is nog maar zeer beperkt. Veel vragen die betrekking hebben op de specifieke medische zorg voor bejaarden – de geriatrie – zijn nog niet opgelost. Doorbraken zijn te verwachten van de toepassing van nieuwe materialen en micro-elektronica in de thuiszorg en bij revalidatie.

De HGO heeft een belangrijke plaats in het gerontologisch onderzoek in Nederland en binnen Europa via EURAGE, een EG 'concerted action' op het gebied van cellulaire veroudering en leeftijds-gebonden ziekten.

Dementie

In Nederland krijgt ongeveer één op de tien bejaarden in meer of mindere mate te maken met dementie. De helft van die gevallen is een gevolg van de ziekte van Alzheimer. Gezien de toename van de vergrijzing zal het aantal patiënten dat lijdt aan deze zeer belastende ziekte sterk stijgen. De diagnose ziekte van Alzheimer, kan pas betrekkelijk laat in het ziekteproces worden gesteld op basis van uitsluitingscriteria en kan alleen post-mortem worden geverifieerd. Binnen de HGO wordt daarom op een aantal terreinen onderzoek gedaan om tot een verbeterde diagnostiek van dit ziektebeeld te komen. Onderzocht wordt of seniele dementie van het Alzheimer-type aangetoond kan worden door middel van moderne DNA-analyse. Hierbij wordt zowel gekeken naar bijvoorbeeld accumulatie van DNA-schade als naar het mogelijk tot expressie komen van bepaalde genen. Tevens wordt door de bestudering van het (gestoorde) afweersysteem bij deze patiënten getracht immunologische parameters te vinden, welke bij

Participant in het 85⁺-onderzoek.



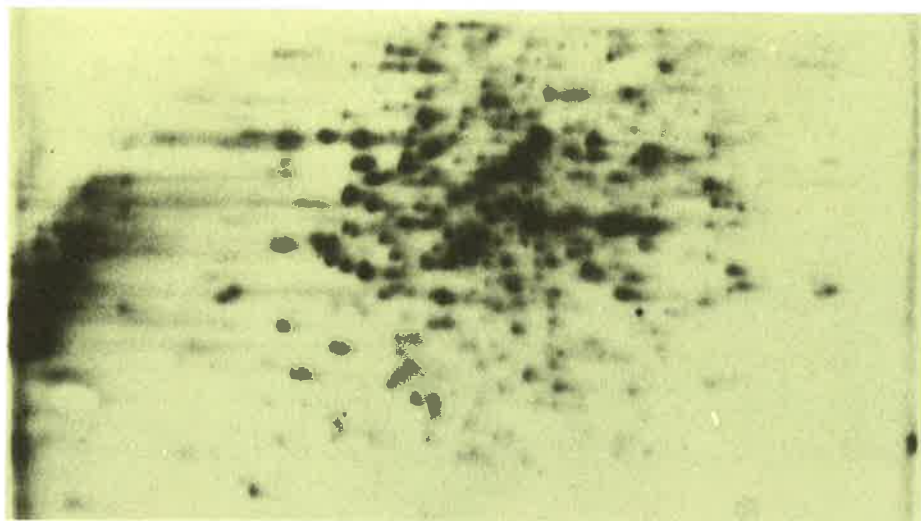
Contactadres:
Instituut voor Experimentele
Gerontologie TNO; IVEG-TNO, Rijswijk
Contactpersoon:
Professor dr. D.L. Knook

kunnen dragen tot de vroege diagnostiek en tot het inzicht in de ontstaanswijze van deze vorm van dementie. Het stellen van de klinische diagnose dementie kan wellicht worden versneld door nadere analyse van het elektro-encefalogram en met behulp van moderne geautomatiseerde tests van gedrags- en psychologische afwijkingen.

Osteoporose

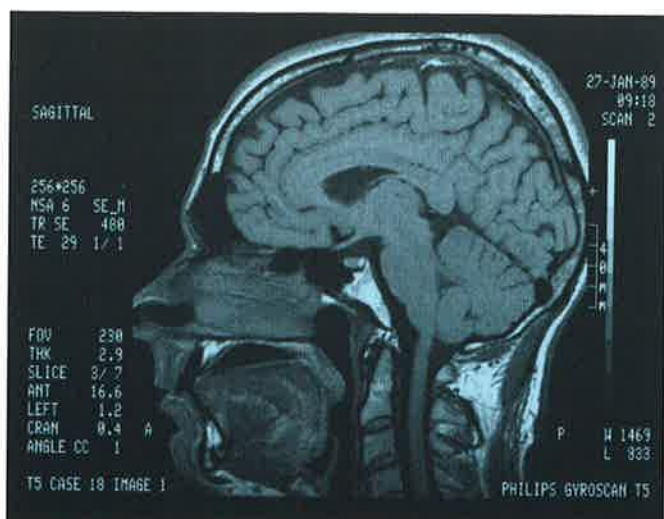
Zoals alle weefsels wordt ook het botweefsel steeds opgebouwd en afgebroken. Als de afbraak over de opbouw overheerst, spreekt men van osteoporose. Als gevolg daarvan komen bij ouderen veel botbreuken voor, onder andere na een val.

De behandeling van de problemen die met osteoporose samenhangen, kost de samenleving in Nederland op jaarbasis een bedrag van circa tweehonderd miljoen gulden. Vitamine D werkt in sommige gevallen preventief. Onderzoek wordt uitgevoerd naar wat de invloed van het volgen van een dieet, op de calciumhuishouding en daardoor op de ontwikkeling van osteoporose is.



Voorbeeld van moderne DNA- analyse, ook wel DNA fingerprinting geheten. De stukken DNA worden van elkaar gescheiden door ze in een gel in een elektrisch veld te brengen. TNO heeft een octrooi op deze twee-dimensionale scheidingstechniek.

CT Scan (computer tomografie) van een hoofd (rechts) en (links) een MR (magnetic resonance) foto van een hoofd. Op deze wijze kunnen afwijkingen zichtbaar worden gemaakt, bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer.



Effectiviteit van geneesmiddelen

Oudere mensen gebruiken vaker geneesmiddelen dan jongere. Ook moeten geregeld verschillende geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt. Ongewenste neveneffecten van dit medicijngebruik veroorzaken gezondheidsproblemen, die in een aantal gevallen resulteren in ziekenhuisopname. Een belangrijk probleem bij ouderen ligt in de grote individuele verschillen in de reactie op een zelfde geneesmiddel. Ook is onvoldoende bekend over mogelijke onderlinge beïnvloeding van geneesmiddelen bij ouderen.

Immunologie en veroudering

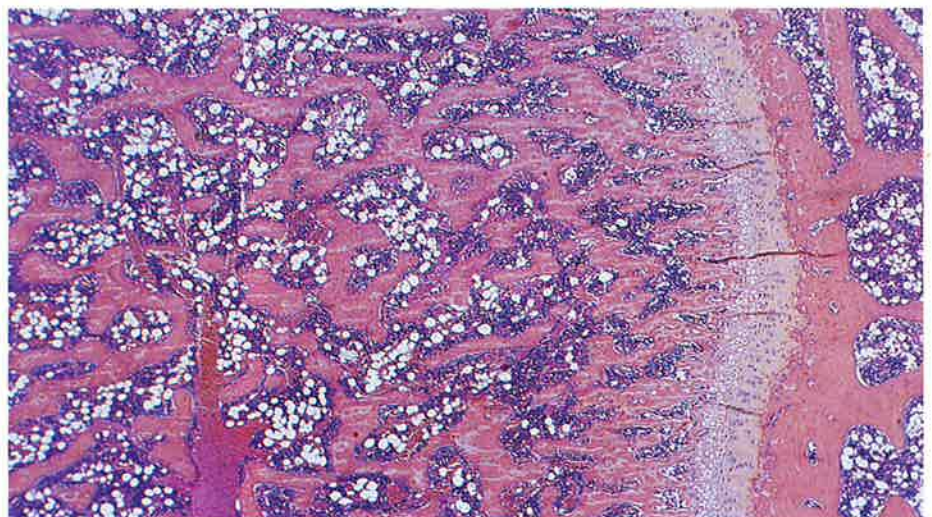
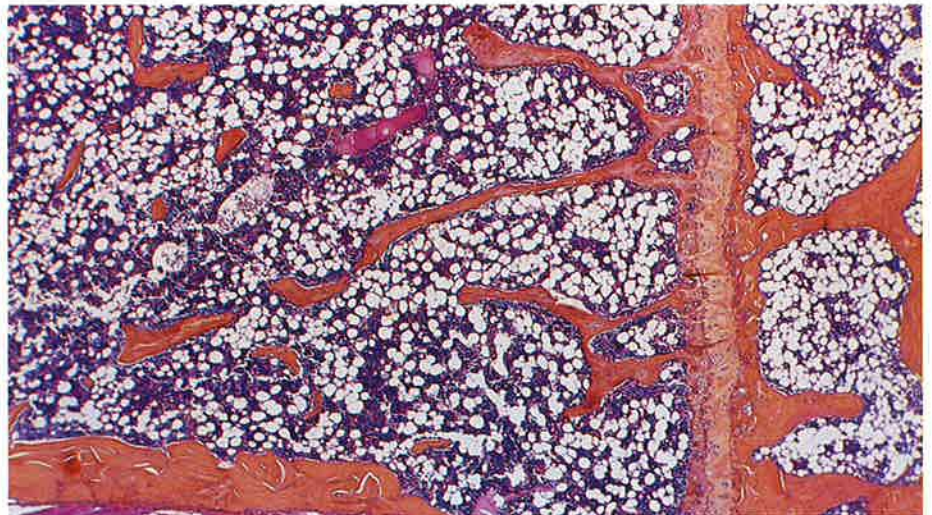
Het afweersysteem speelt een essentiële rol bij de verdediging van het lichaam tegen infecties en bij het ontstaan van tumoren. Tijdens veroudering wordt dit systeem steeds zwakker. Het gevolg hiervan is onder meer dat de morbiditeit (ziekte) en de mortaliteit (sterfte) bij ouderen als gevolg van diverse infecties hoog is. Gedetailleerde analyse van deze gebreken en van de oorzaken ervan zijn noodzakelijk om effecten te kunnen voorkómen en ze therapeutisch bij te sturen.

Osteoporose

Boven: Histologisch preparaat (vergroting 10x) van het scheenbeen van een vrouwelijke rat van 5 maanden.

Onder: idem 31 maanden.

Bij vergelijking van de preparaten blijkt dat er een vermindering in aantal en dikte van de botbalkjes is opgetreden tijdens de veroudering.



Voeding en veroudering

De samenstelling en energetische waarde van voeding hebben sterke invloed op het verloop van verouderingsprocessen. Het onderzoek bij de HGO is vooral gericht op de relatie tussen de voeding en belangrijke biochemische omzettingen die in het lichaam een rol spelen bij de veroudering. De vorming van vrije radicalen en de omzetting van lipoproteïnen en cholesterol kunnen worden genoemd in verband met atherosclerose.

Zelfstandig functioneren

Bij het onderzoek naar het zelfstandig functioneren van ouderen worden zowel sociale, lichamelijke als psychische aspecten in kaart gebracht. Ook de kwaliteit van de (eerstelijns)gezondheidszorg en de speciale voorzieningen voor de ouder wordende mens komen daarbij aan de orde.



3 Hart- en vaatziekten

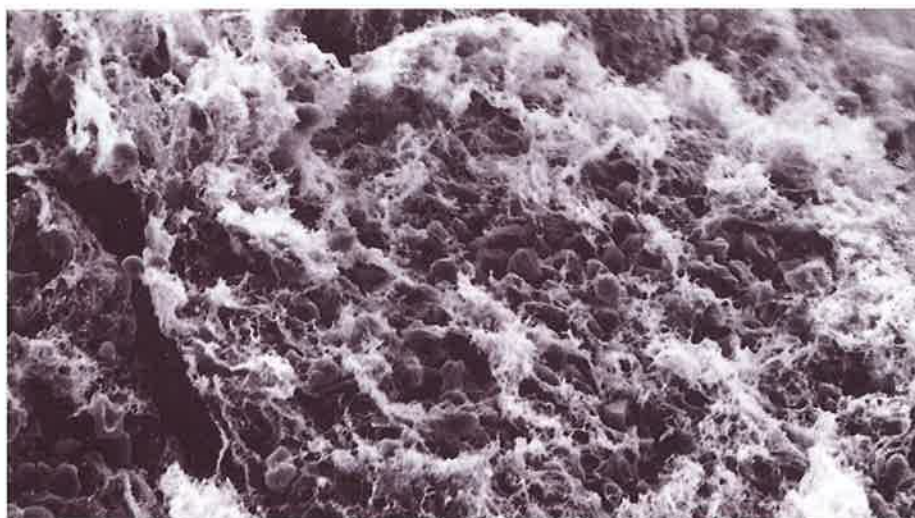
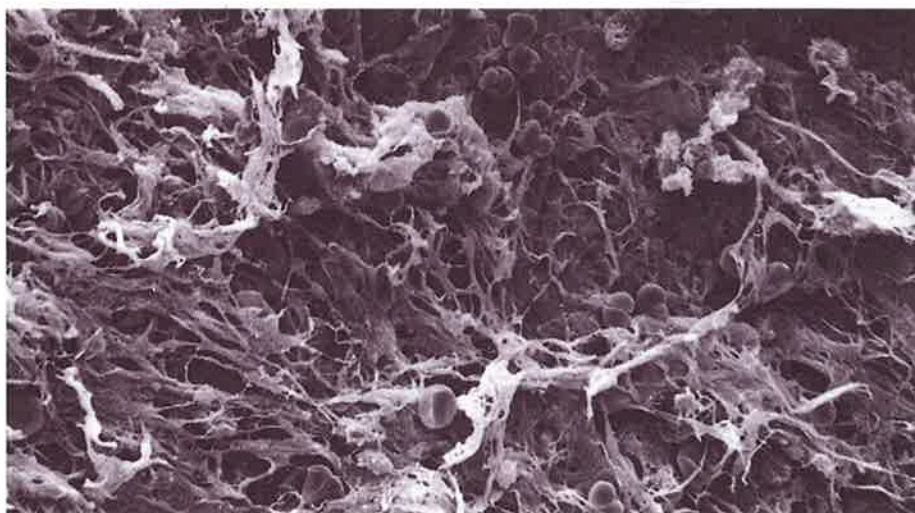
Vaataandoeningen, aangeboren afwijkingen en klepgebreken liggen ten grondslag aan een belangrijk deel van de hart- en vaatziekten. Twee processen die vaataandoeningen veroorzaken zijn:

- veranderingen in de vaatwand ten gevolge van afwijkingen in de vet- en lipoproteïne-stofwisseling met atherosclerose (aderverkalking) als gevolg,
- veranderingen in het proces van bloedstolling en de afbraak van bloedstolsels die kunnen leiden tot trombose in aderen en in atherosclerotische slagaderen, waardoor vaatafsluiting van de benen, beroerte of hartinfarct kunnen resulteren.

Atherosclerose

Atherosclerose op jonge leeftijd van grote en kleine slagaderen in het gehele lichaam en in het bijzonder van de kransslagaderen treedt onder meer op bij continu verhoogde concentraties in het bloed van lage-dichtheid lipoproteïnen (LDL), die vooral cholesterol bevatten en bij verlaagde concentraties van hoge-dichtheid lipoproteïnen (HDL). Zowel de synthese als de afbraak van cholesterol (LDL) vindt grotendeels plaats in de lever. De HGO onderzoekt de aanmaak en afbraak van cholesterol, maar ook de interactie van LDL en HDL met de bloedvatwand en de levercellen. De eiwitbestanddelen van de lipoproteïnen, de apolipoproteïnen, blijken hierin een essentiële functie te hebben. Zowel in proefdieronderzoek als met menselijke levercellen in

Elektronenmicroscopische opnamen van een deel van een bloedstolsel met daarin fibrinedraden: intact (boven) en gedeeltelijk afgebroken door de trombolytische therapie (onder).

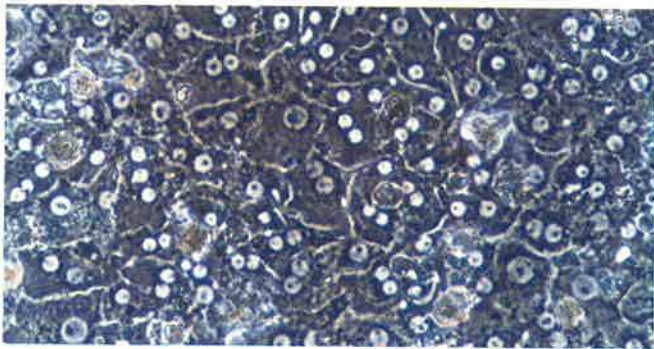


Contactadres:
Gaubius Instituut TNO; GI-TNO,
Leiden
Contactpersoon:
Dr. P. Brakman

celkweken wordt getracht farmaceutisch bruikbare stoffen te vinden waarmee een te hoge concentratie van lipiden in het bloed, evenals de nadelige interactie met de vaatwand kan worden voorkómen of onderdrukt.

Therapie van arteriële en veneuze trombose

Er bestaat zowel in de medische als de farmaceutische hoek grote belangstelling voor (lichaamseigen) enzymen waarmee bloedstolsels in de bloedbaan kunnen worden afgebroken (dit proces heet fibrinolyse of trombolyse). Een sleutelrol speelt hierbij de tissue plasminogen activator (t-PA) die met hoge specificiteit zeer goed werkzaam is als trombolyticum. In samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne wordt t-PA geproduceerd voor laboratoriumgebruik. Vervolgens wordt dit t-PA onder andere onderzocht op zijn werkzaamheid ter voorkoming van het acute (myocard)infarct. Van t-PA en het pro-urokinase, een andere natuurlijk voorkomende plasminogeenactivator, worden werkingsmechanisme, produktie en afbraak, transport door het lichaam, specificiteit en onderlinge versterking bestudeerd.



Menselijke levercellen



De fibrinostika-kit zoals hij in de handel verschijnt.

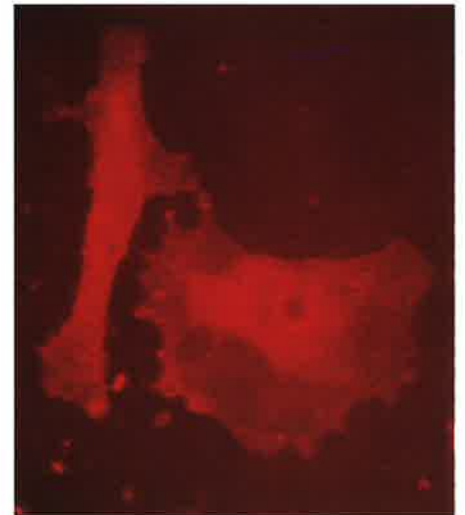
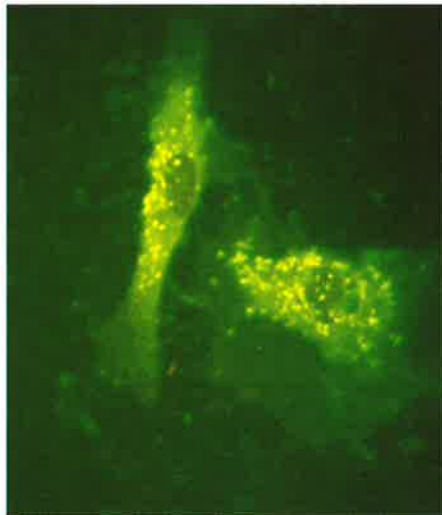
Vroegtijdige detectie van trombose

Het optreden van nog niet opgemerkte bloedstolling en trombose in het lichaam kan worden afgeleid uit de aanwezigheid van afbraakprodukten van stollingseiwitten zoals fibrinogeen en fibrine in het bloed. Soms berust een tromboseneiging op een verandering in de samenstelling van de bloed-eiwitten die met stolling of fibrinolyse verband houden. Met de industrie worden methoden, gebaseerd op het toepassen van monoklonale antilichamen ontwikkeld, waarmee deze bloed-eiwitten en fibrine-afbraakprodukten zeer nauwkeurig en routinematig kunnen worden aangetoond. OTNO, de joint venture tussen Organon Teknika (OT-AKZO) en TNO richt zich op het commercialiseren van deze nieuwe diagnostica bij tal van ziekten.

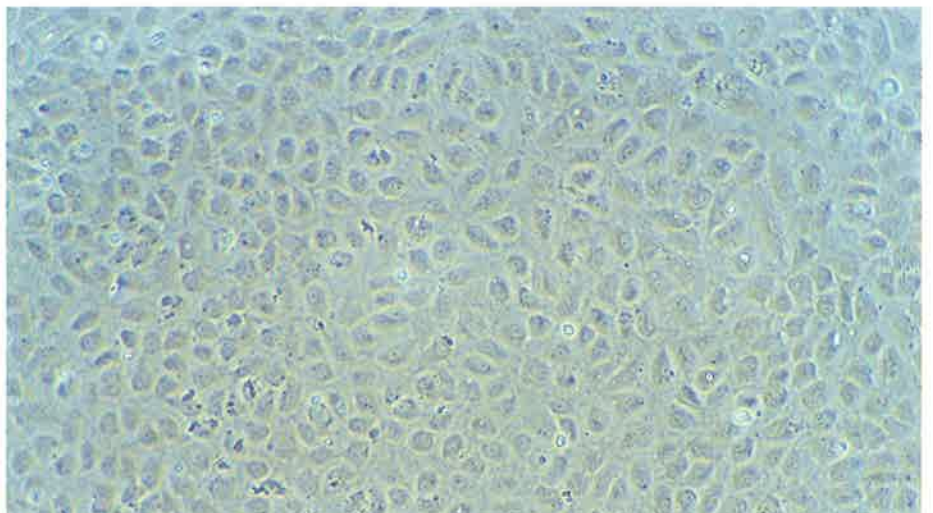
Endotheelfunctie

Het dunne laagje cellen dat de binnenkant van alle vaten bekleedt – het endotheel – blijkt niet alleen een belangrijke functie te hebben bij het doorlaten of tegenhouden van eiwitten en vetten, maar blijkt ook een aantal factoren te produceren dat betrokken is bij bloedstolling en fibrinolyse en bij het handhaven van de vaattonus. De HGO bestudeert de produktie van deze factoren, bijvoorbeeld het bovengenoemde t-PA en zijn remmer, aan de hand van gezond endotheel en van endotheel dat ziekelijk veranderd is bij vaatziekten en bij (chronische) ontstekingsprocessen. De mogelijkheden om de functies van het endotheel te beïnvloeden worden eveneens onderzocht.

Fluorescentiemicroscopische opname van:
links (geel) cellen met de Von Willebrand Factor en rechts (rood) de binding van Ulex europeus lectine. De Von Willebrand Factor wordt na prikkeling van de cel uit de kleine organellen vrijgemaakt en speelt een rol bij de interactie van bloedplaatjes met de vaatwand.



Laag van één cel dik van menselijke endotheelcellen, gezien door de fasecontrastmicroscop.



4 Medische technologie en revalidatievoorzieningen

Medische technologie

Het HGO-aandachtsgebied medische en revalidatie-technologie richt zich op het bevorderen van doelmatige, veilige en betrouwbare toepassingen van medische apparatuur en op het beoordelen van medische apparatuur en hulpmiddelen. Het grote aanbod van medisch technologische produkten roept steeds meer vragen op over verantwoorde aanschaf en toepassing. Aan producenten van medische apparatuur worden adviezen, gericht op produktverbetering en vernieuwing gegeven. Bovendien biedt de HGO meetfaciliteiten en kennis over normen en toelatingseisen op de verschillende markten, aan.

Revalidatie en technologie

Dit onderzoek in de HGO is gericht op verbetering van technische voorzieningen voor gehandicapten, maar ook die voor revalidatie en het revalidatieproces. Onder revalidatie wordt verstaan het gecoördineerd en gecombineerd gebruik van voorzieningen op medisch en sociaal terrein, waardoor de gehandicapte weer een zo goed mogelijke plaats in de samenleving kan gaan innemen. Speciale aandacht wordt besteed aan technologische ontwikkelingen ten behoeve van werkende gehandicapten. Het TNO-onderzoek wordt in nauwe samenwerking met het IRV (Instituut voor Revalidatie Vraagstukken, te Hoensbroek) uitgevoerd en gecoördineerd door de TNO Commissie Voorzieningen Gehandicapten.



Onderzoek naar de gevoeligheid van een medisch toestel voor magnetische velden (50 Hz).



Contactadres:
Medisch Technologische Dienst
TNO; MTD- TNO, Leiden
Contactpersoon:
Jhr.Ir. F.J. de Ranitz

Medische Technologie Beoordeling

Onderzoek dat gericht is op het verkrijgen van gegevens die nodig zijn om beleidsbeslissingen over technologie te nemen, heet technology assessment (TA). Als het gaat om beslissingen over medische technologie, dan zijn effectiviteit en kosten belangrijke aspecten, maar ook organisatorische, sociale en ethische kanten zijn van belang. In de HGO aanwezige kennis over bestaande methoden of toekomstige ontwikkelingen vormt daarbij de basis voor bijvoorbeeld kosten-effectiviteitsstudies.

Tevens wordt gewerkt aan evaluatie van organisatievormen, aan programma's en aan het analyseren van behoeftepatronen om daarmee

prioriteiten voor het onderzoek te kunnen helpen stellen. Hiervoor is samenwerking tussen instituten en met universiteiten van essentieel belang. Enkele voorbeelden: kosten-effectiviteitsstudie van bevolkingsonderzoek naar borstkanker, vroege diagnose van de ziekte van Alzheimer (zie ook gerontologie), indicatie van de kans op trombose, effectiviteit van het gebruik van ultrageluid in de fysiotherapie en van een aantal laboratorium- en functiebepalingen.

Met de stralingsdrukbalans wordt het effectieve ultrageluidsvermogen gemeten.

Voorbeeld van een makkelijk toegankelijke databank: MediMatica.



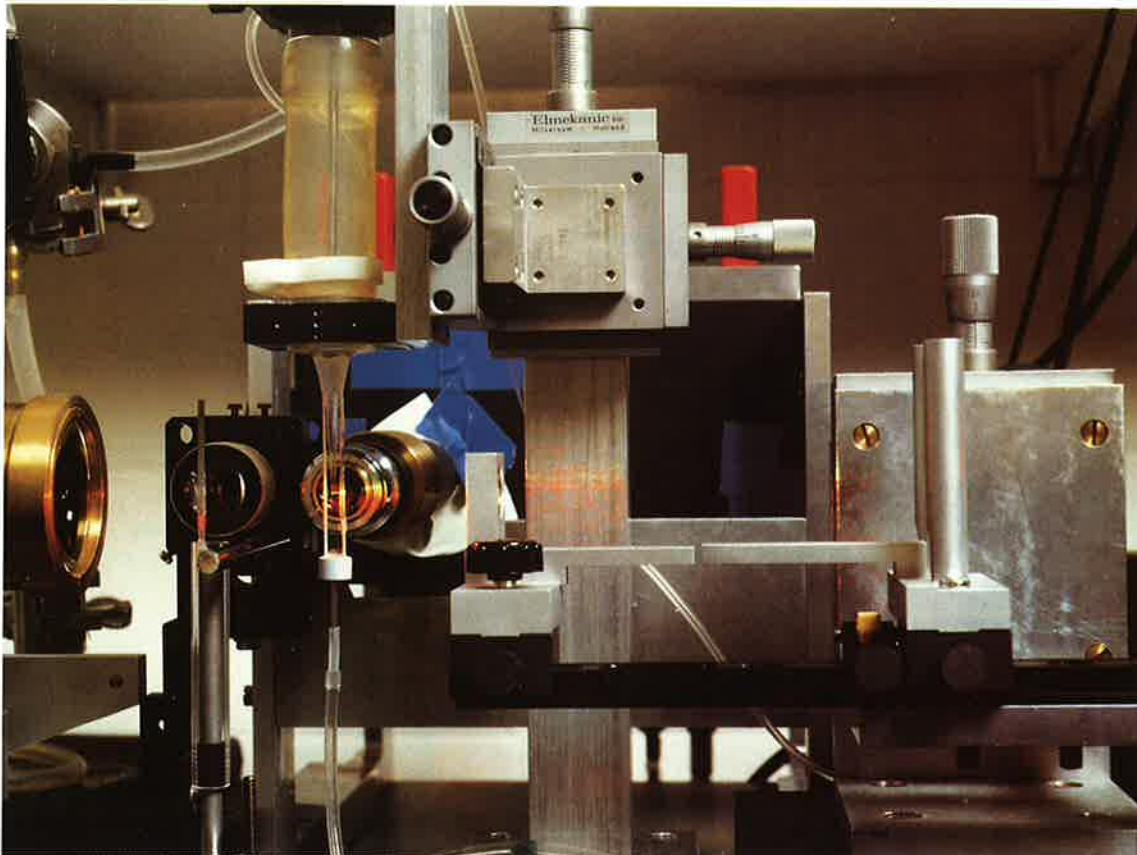
Medische informatietechnologie

Het belang van de medische informatietechnologie voor de gezondheidszorg neemt in snel tempo toe. Deze informatietechnologie heeft reeds geleid tot het veel beter toegankelijk zijn van gegevens over een lange reeks van jaren uit een zeer omvangrijke hoeveelheid vakliteratuur. Daarnaast zal de medische informatietechnologie door het beschikbaar komen van expertsystemen in de nabije toekomst een belangrijk hulpmiddel worden bij de medische diagnose en de praktische klinische epidemiologie. De HGO adviseert in samenwerking met het TNO-instituut voor Toegepaste Informatica over nieuwe ontwikkelingen in de medische informatietechnologie. De nadruk zal de komende jaren liggen op de medische informatisering: informatietechnologie die beschikbaar komt voor kleinschalig gebruik in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Biomedische analyse

Was het vroeger nodig apparatuur voor experimenteel medisch-biologisch onderzoek in eigen beheer te bouwen, heden ten dage bestaat al een groot aanbod aan geavanceerde apparatuur, zodat eigen bouw meestal niet meer nodig is. In de HGO vindt uitsluitend nog ontwikkeling plaats van hoogwaardige apparatuur die niet commercieel verkrijgbaar is. Genoemd kunnen worden: een systeem voor het kwantificeren van houding en beweging in de ergonomie; apparatuur voor gedragstests bij dieren; analyseren en sorteren van afzonderlijke cellen met behulp van flowcytometrie en de analyse van individuele cellen met behulp van laserscan-microscopie.

Een voorbeeld van hoogwaardige apparatuur die niet commercieel verkrijgbaar is: de Optische Plankton Analyzer (OPA) door RBI-TNO geconstrueerd voor de afdeling Aquatische Oecologie van de Universiteit van Amsterdam.



5 Straling en gezondheid

Radiobiologie en risicoschatting

Het risico wordt onderzocht van het ontstaan van kanker bij lage doses (ioniserende) straling als gevolg van bijvoorbeeld beroepsmatige blootstelling of diagnostische verrichtingen, al of niet in combinatie met andere agentia.

Geringe stralingsdoses kunnen beschadiging van het DNA in circulerende bloedcellen veroorzaken. Getracht wordt een biologische stralingsdosimetrie op te zetten gebaseerd op het kwantitatief vaststellen van beschadiging.

Blootstelling aan hoge doses straling als gevolg van stralingsongevallen of het gebruik van nucleaire wapens leidt onder meer tot ernstige beschadigingen in het beenmerg en dus aan het bloedvormende systeem. Daarom wordt door de HGO ten behoeve van een betere behandeling van stralingsongevallen onderzoek gedaan naar het verbeteren van stralingsdosimetrie en -diagnostiek, naar de toepassing van beenmergtransplantatie en naar het stimuleren van de cellen in het bloedvormend systeem.

Persoonsdosimetrie.

Zowel de klassieke filmbadge (rechtsboven) als de nieuw ontwikkelde TLD-badge (thermo luminescentie dosimetrie).

Model in gebruik voor het verbeteren van de stralingsdosimetrie.

Contactadressen:

Radiobiologisch Instituut en
Primatencentrum TNO; RBI/PC-TNO,
Rijswijk

Contactpersonen:

Professor dr. D.W. van Bakkum en
dr. J.J. Haaijman

en

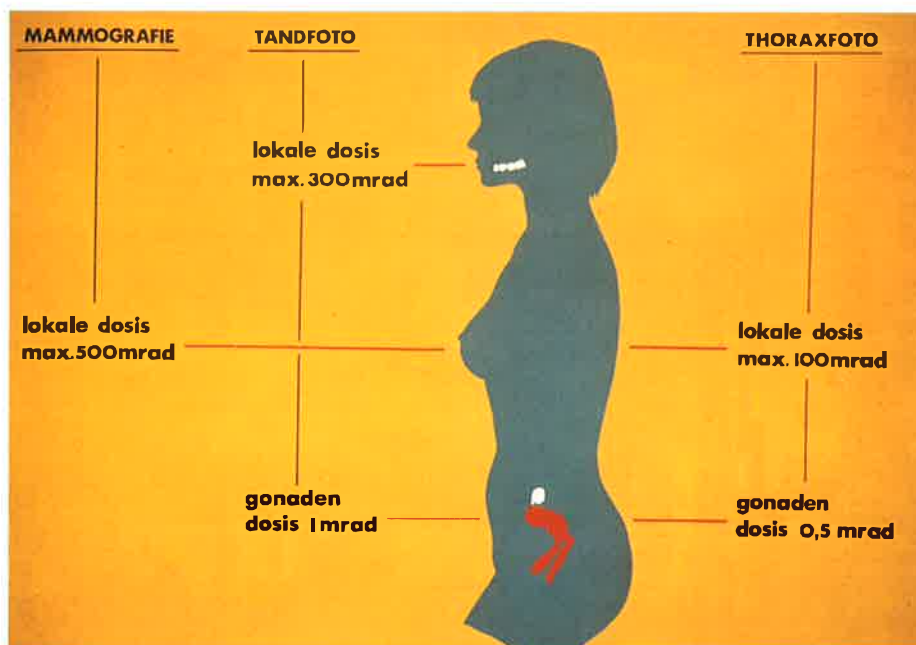
Radiologische Dienst TNO; RD-TNO,
Arnhem

Contactpersoon:

Drs. H.W. Julius

Stralingsbescherming en -dosimetrie

De deskundigheid van de HGO op het gebied van straling heeft geleid tot een uitgebreide adviesfunctie ten behoeve van overheid, ziekenhuizen, industrie en particulieren op het gebied van stralingsdosimetrie en stralingshygiëne. De ontwikkeling en verdere invoering van dosimetrie-protocollen voor radiobiologisch onderzoek en radiotherapie zullen in belangrijke mate kunnen bijdragen tot grotere nauwkeurigheid en hogere betrouwbaarheid van de toepassingen van straling in de gezondheidszorg.



De HGO-afdeling in Arnhem, de Radiologische Dienst-TNO, houdt zich met name bezig met bescherming van de mens tegen de schadelijke invloed van straling. Het werkterrein daar is de praktische stralingshygiëne. De RD stelt door TNO zelf ontwikkelde dosimeters ter beschikking voor individuele stralingscontrole van radiologische werkers (circa 20.000). De resultaten worden vastgelegd en bewaakt in een door de RD beheerde databank: het Nationaal Dosis Registratie en Informatie Systeem (NDRIS).

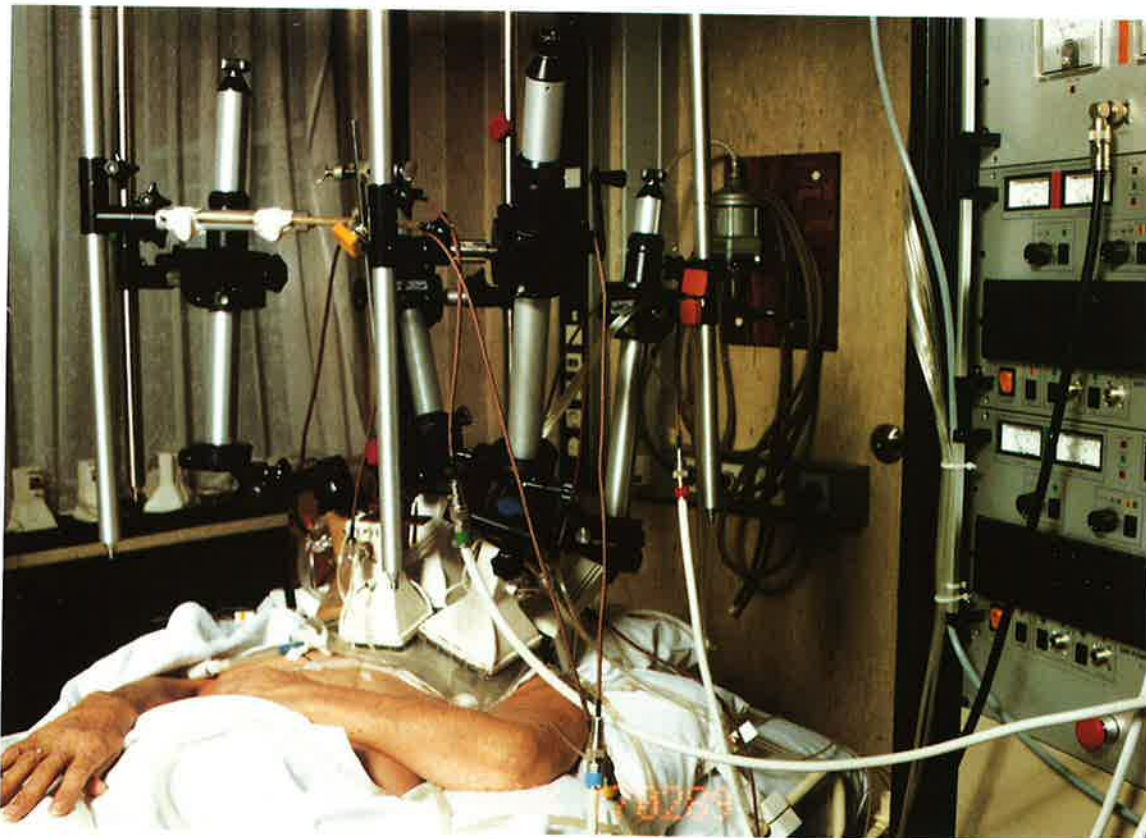
Voor de persoonsdosimetrie heeft de HGO het TLD-systeem (thermoluminescentiedosimetrie) ontwikkeld, dat de gebruikelijke filmbadges zal gaan vervangen.

De RD verleent diensten aan derden door veiligheidsonderzoek te doen, te adviseren bij afschermingsproblemen en stralingsmeet-instrumenten te kalibreren.

Radiotherapie

Om nieuwe behandelingsmethoden voor de radiotherapie te ontwikkelen dient men over proefdiermodellen te beschikken, met de essentiële eigenschappen van humane tumoren. Voor leukemie en voor longtumoren zijn dergelijke diermodellen door de HGO uitgewerkt. Hiermee wordt onderzoek verricht naar het selecteren en toepassen van optimale combinaties van radiotherapie, chemotherapie en hyperthermie. Omdat bij tumorthherapie vaak normale weefsels dosisbeperkend zijn, gebeurt er onderzoek aan de stralingsgevoeligheid van een aantal normale weefsels, met name spier-, nier- en longweefsel. De HGO draagt ook bij aan de wetenschappelijke vorming van radiotherapeuten door het geven van opleidingen.

Hyperthermie, behandeling van een patiënte met een recidief mammacarcinoom met microgolf-applicatorenopstelling. Rechtsachter de 433 MHz generatoren.



Chronische ziekten veroorzaken veel persoonlijk leed en zijn door hun lange duur een zeer zware belasting voor de maatschappij. Zij vormen een belangrijke oorzaak zowel van sterfte als van lichamelijke handicap. De meest voorkomende chronische ziekten in Nederland zijn hart- en vaatziekten, arthritis en neurologische ziekten, ziekten in relatie tot veroudering, kanker en bepaalde besmettelijke ziekten. In het aandachtsgebied chronische ziekten en infectieziekten onderzoekt de HGO onder andere reuma en neurologische afwijkingen. Daarbij wordt Europese samenwerking nagestreefd.

Reuma

Reuma (rheumatoïde arthritis) is een chronische aandoening van de gewrichten. Immunprocessen spelen hierbij een rol. Over de oorzaak tast men nog in het duister. Ongeveer twintig procent van de oudere Nederlandse bevolking lijdt aan reuma of aan op reuma gelijkende gewrichtsaandoeningen. Met geneesmiddelen kan de ontwikkeling van de reumatische aandoening enigszins worden afgeremd, maar vanwege de hoge doseringen die nodig zijn en de daarmee samenhangende bijwerkingen is medicamenteuze behandeling tot nu toe onbevredigend.

De HGO tracht een bijdrage te leveren aan de kennis over het ontstaan en het voorkomen van reuma. Er wordt een reumamodel bij apen ontwikkeld waarmee de individuele gevoeligheid voor reuma-inducerende protocollen kan worden bestudeerd. In

Handen van een rhesusaap met arthritis. (Dertig dagen na immunisatie met collageen type II.)



Contactadres:
Radiobiologisch Instituut en
Primatencentrum TNO; RBI/PC-TNO,
Rijswijk
Contactpersonen:
Professor dr. D.W. van Bakkum en
dr. J.J. Haaijman en
dr. H. Schellekens

dit model worden potentiële geneesmiddelen op hun werking getoetst, zoals onder andere stoffen die in het algemeen ontstekingen remmen. Daarnaast worden stoffen, die het immuunsysteem reguleren (bijvoorbeeld interferon en interleukinen) en remmers van eiwit- en fibrine-afbrekende enzymen, op hun mogelijke therapeutische werking onderzocht. Door de aap als model te kiezen kan worden verwacht dat vertaling van dierexperimentele gegevens naar de mens gemakkelijker wordt. Bovendien kunnen geneesmiddelen die voor de mens ontwikkeld worden zinvol worden getoetst. De Commissie voor Reuma-onderzoek, die bij de HGO is ondergebracht, coördineert onderzoek en beoordeelt Nederlandse onderzoeksprojecten op het gebied van reuma.

Multiple sclerose

De chronische ziekte multiple sclerose (MS) leidt tot een langzame degeneratie van de zenuwbanen in het centrale zenuwstelsel. Er zijn aanwijzingen dat factoren uit het immuunsysteem, die ook een rol spelen bij afstoting van lichaamsvreemd weefsel, experimenteel opgewekte MS kunnen verdringen.

Epilepsie

Het vraagstuk van de epilepsie (of vallende ziekte) vormt het werkterrein van de HGO-Commissie Landelijk Epilepsie Onderzoek (CLEO-TNO), die een deel van het onderzoek op dit gebied beoordeelt en coördineert.



Interferon: produkt van de biotechnologie. Cytokinen van de rat geproduceerd met behulp van recombinant DNA-gemanipuleerde cellijnen.



Een drietal retrovirusdeeltjes waarvan bekend is dat zij (T-cel) leukemie kunnen veroorzaken. Naar de laatste inzichten wordt nu vermoed dat verwante virus(deeltjes) een rol spelen bij autoimmuunziekten en neurologische aandoeningen zoals multiple sclerose.

Infectieziekten

De afname van de kindersterfte en de toegenomen levensverwachting van de afgelopen eeuw zijn voor het grootste deel het gevolg van een verminderde mortaliteit aan infectieziekten. Onder infectieziekten verstaan we ziekten die door besmetting met een ziekmakend micro-organisme ontstaan. Te zamen met verbeterde hygiënische maatregelen heeft de medische wetenschap door de ontwikkeling van vaccins en antibiotica een grote rol gespeeld bij de bestrijding van infectieziekten. Echter, sinds 1978 is er een aantal nieuwe infectieziekten bijgekomen of zijn al bestaande ziekten een probleem geworden: veteranenziekte, delta-virusinfecties, herpes genitalis en AIDS.

Binnen de HGO wordt onderzoek uitgevoerd naar AIDS, hepatitis, parasitaire ziekten (malaria en filariasis) en tuberculose.

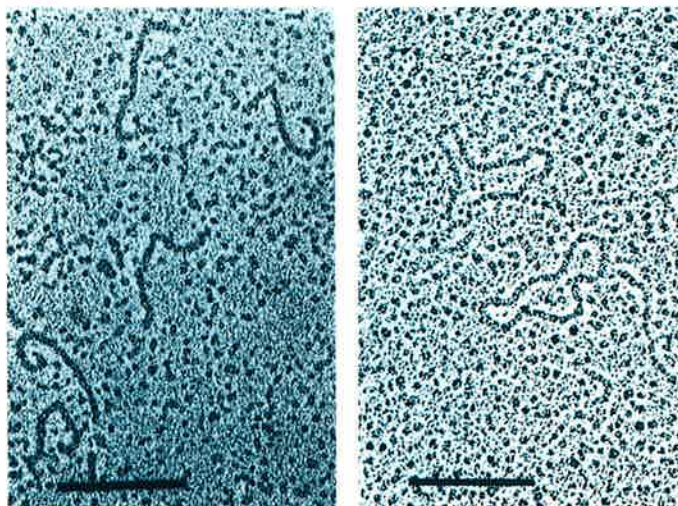
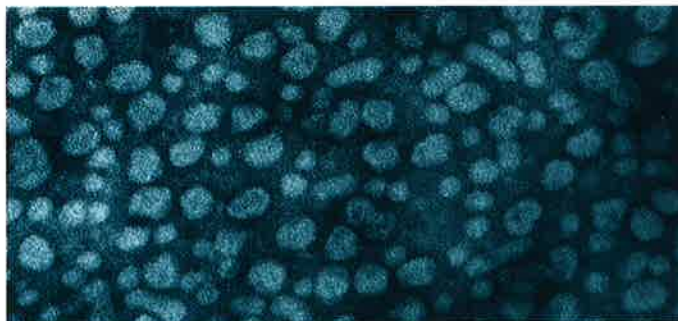
AIDS

Het onderzoeksprogramma AIDS (acquired immune deficiency syndrome) richt zich vooral op de epidemiologie en de therapie van deze ziekte. Men weet thans dat AIDS een virusinfectie is met een in vele gevallen dodelijke afloop. Omdat het immuunsysteem ernstig wordt aangetast, wordt daaraan binnen de HGO veel aandacht besteed. Belangrijke hulp bij dit onderzoek zijn de chimpansees, de enige dieren waarin het humane AIDS-virus (HIV) kan groeien. De kolonie van chimpansees van het Primatencentrum van de HGO staat in belangrijke mate in dienst van het (Europese) HIV-onderzoek. Naast dit onderzoek met HIV, wordt een rhesusaapmodel met SIV (simian immunodeficiency virus) opgezet. Het epidemiologisch onderzoek ondersteunt het overheidsbeleid ten aanzien van voorlichtingsactiviteiten.

Voorbeeld van een hepatitis-delta-virus.
links: RNA van het virus onder normale omstandigheden

rechts: RNA onder extreme denaturatie-omstandigheden. Het denatureren voorkomt interne baseparing, zodat het RNA gesloten lijkt.

Bij de dagelijkse verzorging van zieke chimpansees is beschermende kleding verplicht.



Hepatitis

Het hepatitisonderzoek houdt zich vooral bezig met het ontwikkelen en testen van vaccins tegen hepatitis B, hepatitis-delta en nonA-nonB-hepatitis. Door de toepassingsmogelijkheden van de monoklonale antilichaamtechnologie en recombinant DNA-technieken zijn hier belangrijke doorbraken te verwachten.

Verslaving

Het gebruik van verslavende stoffen vormt een ernstig maatschappelijk en geneeskundig probleem. In de HGO wordt onderzoek gedaan naar het optreden van beschadigingen van het zenuwstelsel en het spijsverteringsstelsel (lever) als gevolg van het gebruik van alcohol en het inademen van oplosmiddelen. Er is een begin gemaakt met dierexperimenteel onderzoek met betrekking tot het ontstaan van alcoholverslaving. Farmaca die van invloed zijn op beloningscentra in de hersenen, worden onderzocht op hun mogelijke bruikbaarheid als verslavingverbrekend geneesmiddel.



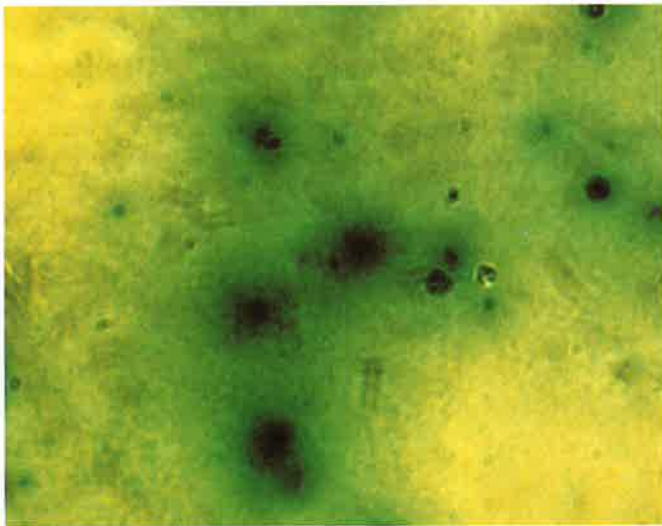
Het Primatencentrum van de HGO/TNO beschikt over voorzieningen ten behoeve van de apenkolonie, die uniek zijn in de wereld.



Opstelling waarmee onderzocht wordt in hoeverre geneesmiddelen een te hoog gebruik van alcoholhoudende drank kunnen tegengaan.

Biologische response modifiers

Tot de biological response modifiers (BRM's) behoren de van nature in het lichaam voorkomende interleukinen en de interferonen. De HGO onderzoekt de produktie en de werking van interferon en andere cytokinen. Ook het werkingsmechanisme en de mogelijke toepasbaarheid van BRM's bij de behandeling van virusinfecties en als middel tegen bepaalde tumoren worden in het onderzoek betrokken.



Lichtmicroscopische opname van interferon-gamma producerende T-lymfocyten. Het interferon is zichtbaar gemaakt door specifieke monoklonale antilichamen gekoppeld aan een enzym dat een kleurloos substraat omzet in een blauw reactieproduct.

Proefdierkunde

Bij de opzet van experimenteel medisch onderzoek is de keuze van het biologisch systeem van grote betekenis. Onderzoek van ziekten en van een daarvoor bruikbare therapie is meestal aangewezen op het gebruik van proefdieren. Daar waar onderzoek direct bij mens of met biologische preparaten uitvoerbaar en aanvaardbaar is, heeft dit in veel gevallen de voorkeur. Veel onderzoek naar nieuwe vormen van therapie en naar mogelijke gezondheidsrisico's kan echter niet anders dan met proefdieren worden uitgevoerd.

De voorzieningen in de HGO voor onderzoek met apen zijn uniek in de wereld. Reeds vijftientig jaar worden chimpansees en rhesusapen gefokt onder zeer nauwkeurig omschreven omstandigheden. De goed getypeerde apenkolonie van de HGO, ongeveer honderd chimpansees en ongeveer duizend rhesusapen, gehuisvest in het Primatencentrum, wordt daarom veelvuldig betrokken bij onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen, nieuwe medisch-biotechnologisch bereide vaccins en therapeutica, zowel voor de nationale als internationale farmaceutische industrie.

Hoogwaardige faciliteiten staan ter beschikking om knaagdieren onder ziektekiemvrije condities te produceren en te huisvesten. Dit is van groot belang voor de kennis van de rol die micro-organismen spelen bij medisch handelen, zoals bij transplantatie-, stralings- en reuma-onderzoek.



Knaagdieren kunnen bij de HGO onder ziektekiemvrije omstandigheden worden geproduceerd.

7 Medische Biotechnologie en de therapeutische toepassing ervan

Bij de uitvoering van medisch-biotechnologisch onderzoek kan de HGO beschikken over speciale faciliteiten. Voor het onderzoek naar de stabiliteit en expressie van DNA in zoogdiercellen heeft de HGO de beschikking over transgene muizen waarin alle lichaamscellen één of meer experimenteel gekozen DNA-modificaties bevatten. Voor het uittesten van de werkzaamheid en veiligheid van recombinant DNA-produkten heeft de HGO de beschikking over een uitgebreide proefdierfaciliteit voor knaagdieren en non-humane primaten.

De produktie van medisch belangrijke stoffen met behulp van micro-organismen en in vitro gekweekte cellen en de specifieke detectie van complexe biologische structuren zijn de afgelopen jaren in een stroomversnelling gekomen. Dank zij de DNA-technologie is het mogelijk micro-organismen en zoogdiercellen aan te zetten tot de produktie van

stoffen, die ze van nature niet of slechts in geringe hoeveelheden maken. Op het terrein van de DNA-technologie wordt voor de farmaceutische en de voedingsindustrie gewerkt aan het ontwikkelen van DNA-technologie in schimmels (*Aspergillus*, *Penicillium*) en in melkzuurbacteriën (*Lactobacillus*). Getracht wordt deze systemen zo ver te perfectioneren, dat ze als veilig kunnen worden beschouwd voor farmaceutische en voedings-technologische toepassing. De DNA-technologie wordt intensief gebruikt bij de produktie van bloedeiwitten en biologische response modifiers. Genoemd kunnen worden de produktie van het trombose-bestrijdend eiwit plasminogeen activator, de produktie van verschillende interferonen (toepasbaar voor de bestrijding van virale infecties) en de produktie van interleukinen (onder meer van belang voor de behandeling van beenmergschade veroorzaakt door straling of chemotherapeutica).



links:

Door inbouw van een efficiënt regelement kunnen *Aspergillus* stammen worden verkregen met een 100 maal hoger gehalte aan een bepaald enzym. Dit enzym is zichtbaar gemaakt door een blauwkleuring.

rechts:

Aspergillus niger, een schimmel die als gastheerorganisme wordt gebruikt om vreemd genetisch materiaal naar binnen te sluiten. Het MBL past deze schimmel toe vooral bij de produktie van enzymen.



In dit nieuwe DNA-laboratorium van het MBL kan fysische en biologische inperking worden gerealiseerd tot het C-III niveau. Voor de meeste werkzaamheden gelden lagere veiligheidseisen.

Contactadressen:
Medisch Biologisch Laboratorium
TNO; MBL-TNO, Rijswijk
Contactpersoon:
Dr. W.F. Stevens
en
Radiobiologisch Instituut en
Primatencentrum TNO; RBI/PC-TNO,
Rijswijk
Contactpersoon:
Dr. J.J. Haaijman

Ten behoeve van de vaccinproductie wordt manteleiwit geproduceerd van virussen betrokken bij mond- en klauwzeer, kinderverlamming en hepatitis-delta.

DNA-technologie met zoogdiercellen zal bovendien binnen enkele jaren kunnen leiden tot de mogelijkheid van gentherapie, dat wil zeggen het corrigeren van een genetisch defect door de cellen van een nieuw (gezond) gen te voorzien. Gewerkt wordt aan de ontwikkeling van gentherapie-technieken waarmee een aangeboren immuun-deficiëntie te genezen is door het beenmerg van deze patiëntjes genetisch te modificeren. Dit wordt bewerkstelligd door de beenmergcellen te infecteren met retrovirussen die, dank zij het gewenste gen, hun chromosomen kunnen introduceren. Verwacht wordt dat deze techniek binnen 5-10 jaar in de kliniek bruikbaar zal zijn.

Biomoleculaire diagnostiek

De specifieke detectie van complexe biologische structuren is een andere kansrijke pijler van de medische biotechnologie. De grote precisie waarmee een antilichaam het bijbehorende antigeen en waarmee DNA-probes complementair DNA kunnen

herkennen, kan nu al voor velerlei analytische doeleinden worden gebruikt.

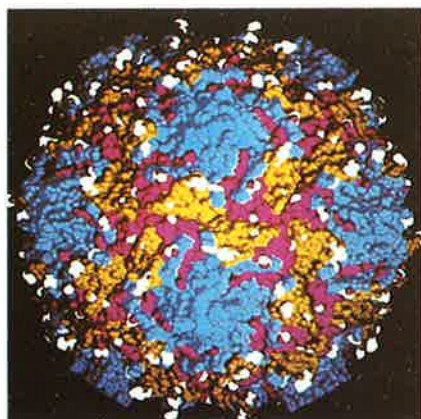
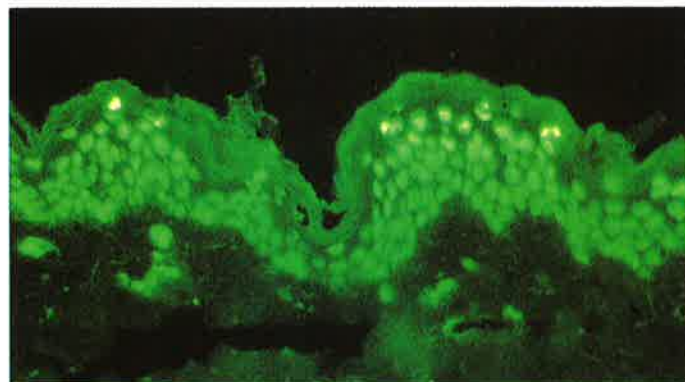
De toepassing van antilichamen en DNA-probes ten behoeve van de medische diagnostiek vindt men onder andere bij:

- de snelle detectie van de hepatitis-delta-infectie;
- de detectie van het AIDS-virus en AIDS-eiwitten;
- de veranderingen in het DNA als gevolg van blootstelling aan genotoxische chemicaliën;
- het ontdekken van genetische veranderingen in kankercellen;
- de detectie en toepassing van interferonen;
- afwijkingen in de fibrine- en de vethuishouding als indicator dat er risico op hart- en vaatziekten bestaat.

Voor de verdere ontwikkeling van de immuno-technologie zal getracht worden de manier waarop een lichaamsvreemde stof (antigeen) aan het immuunsysteem wordt gepresenteerd, te verbeteren. Verwacht wordt hierdoor een verdere verfijning van de techniek van de vaccinbereiding te kunnen bereiken.

Het aantonen van thymidinedimeren met behulp van immunofluorescentie-microscopie.

Boven: een biopt geïncubeerd met monoklonale antilichamen die specifiek zijn gericht op thymidinedimeren, waarna een fluorescerend reagens werd toegevoegd. De thymidineplaatsen kleuren groen. Onder: hetzelfde biopt, nu 'gekleurd' voor totaal DNA met propidiumjodide.



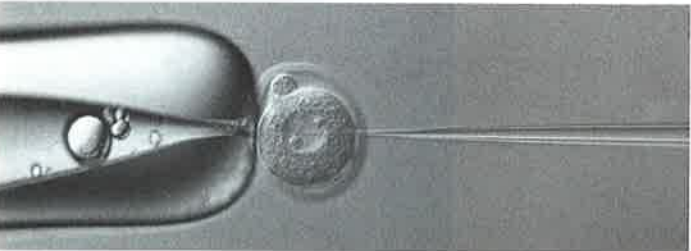
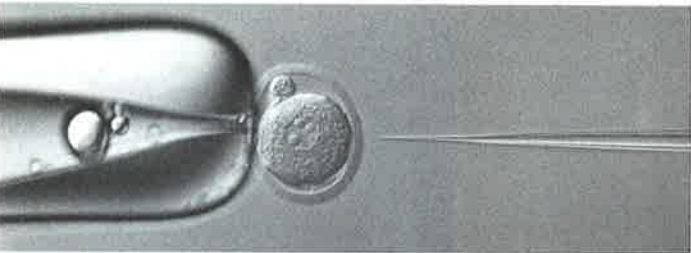
Een poliovirus dat een antigeen neutraliseert.



Mede ten gevolge van de vèrgaande industrialisatie wordt de mens blootgesteld aan een groot aantal chemische stoffen, zowel via het woonmilieu als tijdens het verrichten van arbeid. Blootstelling aan zeer gevaarlijke stoffen wordt in de regel voorkomen door maatregelen van technische, arbeidshygiënische of bedrijfsgezondheidskundige aard. Hierbij blijft de vraag of de (kans op) resterende blootstelling in termen van het gezondheidsrisico toelaatbaar mag worden geacht. De meeste gevallen betreffen langdurige blootstelling aan naar verhouding minder schadelijke stoffen in de arbeidsomgeving. Ook hier dient men zich echter te vergewissen van de omvang van een eventueel gezondheidsrisico.

Genetische toxicologie

De genetische toxicologie omvat het werkgebied waarbinnen de effecten van straling of van chemische stoffen op het DNA, de drager van de erfelijke eigenschappen van een cel, worden onderzocht. Chromosomale DNA-beschadigingen kunnen leiden tot de dood van een cel, tot een verminderde celdelingsactiviteit of tot een blijvende verandering in de erfelijke informatie (mutatie). In het laatste geval hebben alle nakomelingen van zo'n cel dezelfde beschadiging. Bij hogere organismen kunnen mutaties leiden tot het ontstaan van kanker, en dragen ze mogelijk bij aan het verouderingsproces. Mutaties in geslachtscellen geven aanleiding tot erfelijke afwijkingen en ziekten. Cellen zijn van nature gewapend tegen DNA-beschadigingen doordat ze



Lichtmicroscopische opname van twee fasen van de injectie van 'vreemd' DNA in een bevruchte eicel van de muis. De cel wordt met de linkerpipet op zijn plaats gehouden en met de rechtermicropipet wordt het DNA in de kern gebracht.



De 'shuttle box' opstelling. Als er boven het compartiment waarin de rat zich bevindt een lamp gaat branden, dient hij binnen tien seconden naar het andere te gaan. Dit wordt enkele malen herhaald en de goede en foute reacties worden geregistreerd.

Contactadres:
Medisch Biologisch Laboratorium
TNO; MBL-TNO, Rijswijk
Contactpersonen:
Dr. W.F. Stevens en
professor dr. W.R.F. Notten

herstelmechanismen bezitten. Soms verloopt het herstelproces foutief: een blijvende mutatie. Leeftijdsgebonden veranderingen in de herstelcapaciteit voor DNA-beschadigingen zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor een ophoping van mutaties bij de oudere mens.

Met een uitgebreid scala immuno-chemische technieken, met laserscan-microscopie, monoklonale antilichamen en flowcytometrie, worden de vele vragen op het gebied van de genetische toxicologie stap voor stap onderzocht. De belangrijkste doelstelling hierbij is het vaststellen van DNA-schade die het meest schadelijk is voor de gezondheid.

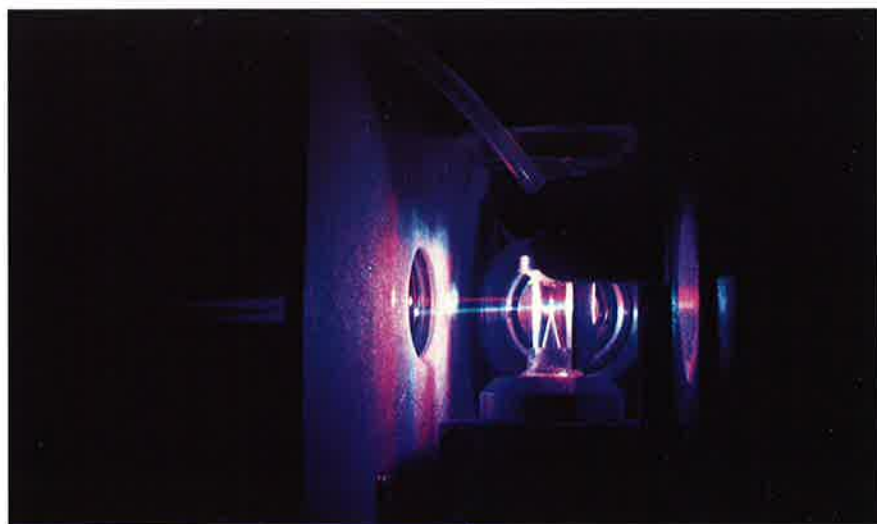
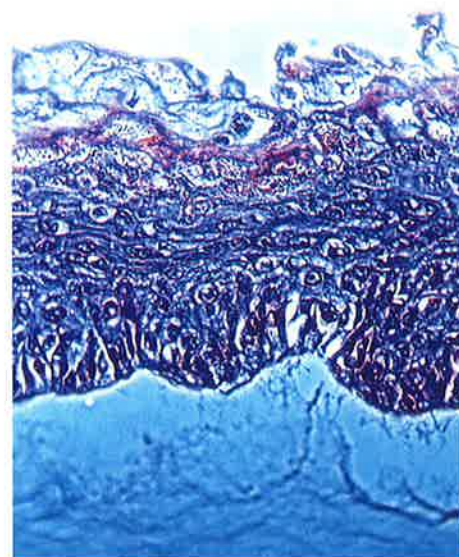
Binnen de HGO worden klinisch toepasbare methoden ontwikkeld voor detectie en kwantificering van DNA-modificaties in witte bloedcellen van de mens na blootstelling aan stoffen die het DNA kunnen beschadigen. Het onderzoek is geconcentreerd op veranderingen in het DNA die kunnen ontstaan bij blootstelling aan genotoxische stoffen, zowel tijdens de beroepsuitoefening als tijdens een behandeling met chemotherapeutica.

Een flowcytometer is een apparaat dat in staat is zo'n tienduizend deeltjes per seconde afzonderlijk te analyseren. Door een suspensie in een cuvette gaan laserstralen. Het verstrooide licht en de fluorescentie-intensiteit van elk deeltje worden gemeten met lichtgevoelige detectoren. Getoond is de RELACS III, Rijswijk Experimental Light Activated Cell Sorter.

Huidtoxicologie

In dit onderzoek worden verschillende aspecten van blootstelling van de huid aan chemische stoffen bestudeerd. Allereerst kan per individuele stof worden vastgesteld in welke mate deze door de huid wordt opgenomen. Daarnaast wordt onderzocht welke factoren de huidpenetratie bepalen. Op grond van deze kennis kunnen goede huidbeschermingsmiddelen worden ontwikkeld. Bovendien is deskundigheid opgebouwd om op de werkplek huideffecten te beoordelen.

Menselijke huidcellen in cultuur.



Neurotoxicologie

Beschadiging van het zenuwstelsel heeft zowel lichamelijk als geestelijk ernstige consequenties. Derhalve is een belangrijke doelstelling van dit onderzoeksprogramma het ontwikkelen van vroegdiagnostische en niet-invasieve methoden om zeer tijdig stoornissen in het zenuwstelsel te kunnen ontdekken.

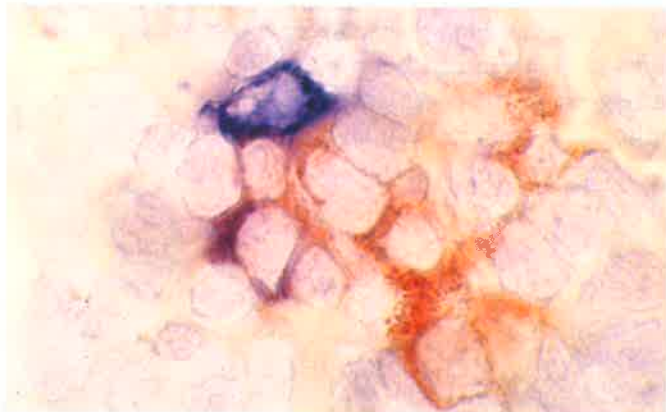
Om meer inzicht te krijgen in de wijze waarop dergelijke chemische stoffen hun effecten teweegbrengen wordt dierexperimenteel onderzoek uitgevoerd, waarbij naast het gedrag ook neurochemische indicatoren worden bestudeerd. Bij non-humane primaten wordt een experimenteel model ontwikkeld om het effect van psychotherapeutica op het gedrag van de zieke mens te kunnen evalueren.

Biologische monitoring

Beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen kan voor een aantal ervan worden vastgesteld door meting van de stof zelf of van een omzettingsprodukt in bloed, urine of adem. Deze metingen zijn alleen zinvol als ze kunnen worden geïnterpreteerd in termen van gezondheidsrisico. Het onderzoek richt zich op het ontwikkelen van nieuwe en op het verbeteren van de bestaande methoden voor het vaststellen van dit risico.

Toxicologische risico-evaluatie

De HGO heeft een ondersteunende taak bij de toxicologische beoordeling en risico-evaluatie van nieuwe stoffen (in het kader van de Wet Milieugevaarlijke Stoffen) en van bestrijdingsmiddelen in verband met de hiervoor bestaande toelatingsregeling (Bestrijdingsmiddelenwet). Daarnaast worden toxicologische evaluatiestudies uitgevoerd ten behoeve van de classificatie en normering (MAC-waarden) van chemische stoffen.



Simultane dubbelkleuring van cellen in een weefselcoupe. Eén antilichaam is gekoppeld aan het enzym alkalische fosfatase en kleurt de cellen blauw. Het andere antilichaam is gekoppeld aan mierikswortel peroxidase en kleurt de cellen rood.

Wanneer de twee verschillende determinanten in één en dezelfde cel tot expressie komen resulteert een intermediaire, violette, kleur.



Het bepalen van het omzettingsprodukt 2-thiothiazolidine-4-carboxylzuur (TTCA), dat een maat is voor de blootstelling aan CS₂ (zwavelkoolstof), in urinemonsters.

9 Medisch-biologisch defensie-onderzoek

Het farmacologisch defensie-onderzoek is gericht op het kunnen behandelen van slachtoffers bij gebruik van toxische stoffen als strijdmiddel. Deze chemische strijdmiddelen zijn in de afgelopen jaren op grote schaal toegepast in het Midden-Oosten en Zuidoost-Azië. De meest bedreigde organen zijn de huid en het zenuwstelsel. De studie van effecten op de huid is gericht op het kwantificeren van de opname door de huid en op het vinden van beschermende middelen om penetratie in de huid te voorkomen. Ook worden nieuwe methoden onderzocht voor het bevorderen van wondheling en voor het transplanteren van huid. Nagegaan wordt of er bij huidtransplantaties gebruik gemaakt kan worden van lichaamseigen huidcellen, die in celkweek worden vermenigvuldigd zodat dunne huidvliezen ontstaan. De bruikbaarheid van deze huidvliezen wordt onderzocht bij ernstige verwondingen (zoals brandwonden).

Het zenuwstelsel is het belangrijkste doelwit van zenuwgassen. Blootstelling aan zenuwgas leidt acuut tot ernstige verlamningsverschijnselen. Voor de meeste zenuwgassen zijn inmiddels effectieve therapeutische middelen beschikbaar. Voor enkele zenuwgassen ontbreekt therapie en profylaxe; hierop richt zich het onderzoek.

Helaas veroorzaken bepaalde zenuwgassen behalve

een zeer sterk direct toxisch effect ook blijvende schade in de hersenen. Getracht wordt bovengenoemde behandeling zodanig aan te passen dat het ontstaan van deze blijvende schade wordt voorkomen of beperkt.

Een belangrijk probleem doet zich voor bij een lichte besmetting met zenuwgas. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat die geen effect heeft op de fysieke toestand en de motoriek maar onopgemerkt kan leiden tot veranderingen in de hogere (cognitieve) hersenfuncties. Dit kan ernstige gevolgen hebben voor het menselijk functioneren. Methoden worden ontwikkeld om de omvang en de ernst van deze cognitieve veranderingen te kunnen vaststellen.

In het kader van het medisch-biologisch defensie-onderzoek wordt voorts onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van een biologische stralingsdosimeter, waarmee in bloedmonsters kan worden vastgesteld hoeveel straling het slachtoffer heeft opgelopen. Soortgelijk onderzoek is gericht op de dosimetrie van de blootstelling aan mosterdgas. Op het gebied van biologische agentia wordt een bijdrage geleverd aan het vroegtijdig detecteren van pathogene micro-organismen en aan het a-specifiek verhogen van de immunologische weerstand.

Robotgestuurde marmosetopstelling om metingen te doen aan zeer lage concentraties zenuwgas.



Contactadres:
Medisch Biologisch Laboratorium
TNO; MBL-TNO, Rijswijk
Contactpersonen:
Dr. W.F. Stevens en professor
dr. W.R.F. Notten

De HGO houdt zich op het gebied dat omschreven kan worden met Arbeidsomstandigheden en milieu-onderzoek bezig met een breed scala van activiteiten. Daarbij gaat het om die factoren uit onze omgeving die invloed hebben op gezondheid en welzijn. De kwaliteit van de omgeving in ruime zin heeft een duidelijke relatie met de menselijke gezondheid. Door biologische agentia (virussen, bacteriën), door chemische stoffen (pesticiden, nitraten, ozon) en fysische agentia (straling, zonlicht, geluid) in binnen- en buitenmilieu kan de menselijke gezondheid worden beïnvloed. Het meeste onderzoek in dit aandachtsgebied is gericht op de mens in zijn of haar arbeidssituatie met als doel de menselijke arbeid in overeenstemming te brengen met eisen die hieraan vanuit het oogpunt van gezondheid, veiligheid en welzijn kunnen worden gesteld. Het onderzoek vindt plaats ten behoeve van de overheid, het bedrijfsleven (werkgevers en -nemers), bedrijfsgezondheidszorg instanties en de sociale verzekeringen.

Psychische belasting (stress)

De problemen van stress in arbeidssituaties trekken in toenemende mate de aandacht. Deels komt dit door het hoge aantal afkeuringen op grond van psychische aandoeningen, deels doordat stressproblemen vaak het functioneren van de werknemers, en daarmee dat van de bedrijven, aantasten.

De HGO doet onderzoek naar:

- het meetbaar maken van stress in de arbeidssituatie
- het opsporen van risicogroepen voor stress in de werkende bevolking
- het ontwikkelen van voorlichtingsprogramma's en praktische methoden ter voorkoming van stress in het bedrijfsleven.



In de polystyreenindustrie zijn metingen gedaan naar het gehalte van styreen in de adem van styreen-arbeiders.

Contactadressen:
Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg TNO;
NIPG-TNO, Leiden
Contactpersonen:
W.M.J. van Duyne, arts en
dr. C.L. Ekkers
en
Medisch Biologisch Laboratorium
TNO; MBL-TNO, Rijswijk
Contactpersoon:
Professor dr. W.R.F. Notten

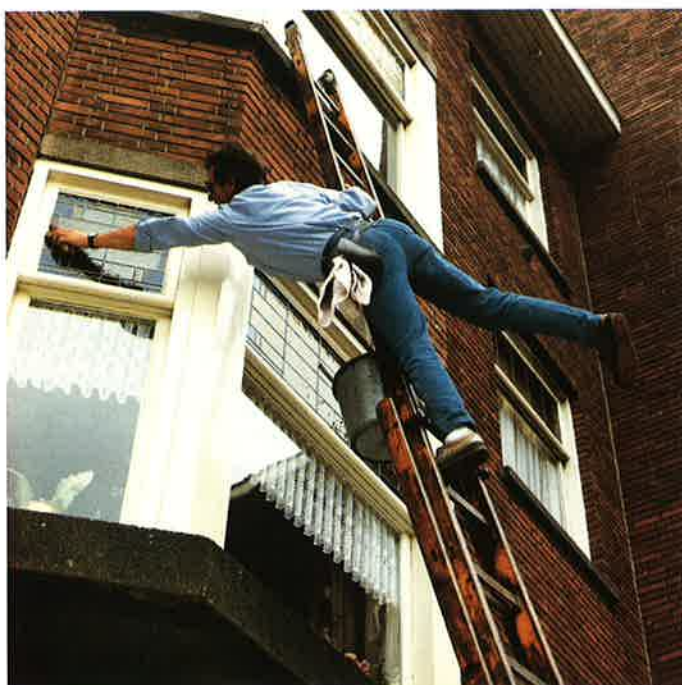
Fysieke belasting

Aandoeningen van het bewegingsapparaat vormen in een kwart van de gevallen de oorzaak van arbeidsongeschiktheid. Deze aandoeningen kunnen betrekking hebben op de rug, de nek, de schouders, de ellebogen en/of de polsen. Oorzaken in het werk zijn vaak: zwaar tillen, langdurig in gebogen houdingen werken en/of werken met de armen boven schouderhoogte. Om tot effectieve preventie te kunnen komen is nog veel onderzoek nodig.

Het HGO-onderzoek richt zich op de:

- epidemiologie van factoren die de klachten beïnvloeden;
- ergonomie, ter vermindering van de belasting;
- mogelijkheden voor voorlichting en training ter preventie van klachten;
- ontwikkeling van methoden voor vroegdiagnostiek om beginnende gezondheidsschade te signaleren.

Bij de werkzaamheden aan de Hembrug werden metingen aan loodconcentraties bij de arbeiders gedaan.



Chemische en biologische aspecten van de arbeidsomstandigheden

Adviezen op het gebied van de bedrijfsgezondheidszorg en de arbeidshygiëne richten zich op veranderingen in de manier waarop met gevaarlijke stoffen wordt omgegaan. De HGO doet bedrijfsgezondheidskundig onderzoek dat gericht is op detectie, evaluatie en preventie van gezondheidsrisico's door beroepsmatige blootstelling aan gevaarlijke chemische stoffen. Tevens vindt onderzoek plaats naar de gezondheidsrisico's van blootstelling aan biologische agentia.



Mens en Arbeid

In het werkveld Mens en Arbeid wordt arbeidsgeneeskundig, epidemiologisch, ergonomisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek gedaan ten behoeve van de gezondheidsbescherming en de bevordering van het functioneren van de werkende mens. Onderwerpen zijn:

- epidemiologisch onderzoek naar beroepsziekten en bedrijfsongevallen;
- fysieke belasting, gezondheidsproblemen van het bewegingsapparaat;
- psychische en psychosociale arbeidsbelasting, stress; lawaai, gehoorschade en geluidhinder;
- automatisering en arbeid;
- ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid;
- arbeid en handicap;
- kwaliteit van bedrijfsgezondheidszorg;
- integrale doorlichtingen van werkplekken, bedrijven en bedrijfstakken op bezwarende werkomstandigheden, gezondheidsproblemen en verbeteringsmogelijkheden. Hierbij wordt nauw samengewerkt met andere TNO-onderdelen die over gespecialiseerde (technische) kennis beschikken.

In het verlengde van deze onderzoeksactiviteiten ligt de opleiding tot bedrijfsarts die op het NIPG wordt gegeven. Samenwerkingsactiviteiten in het aandachtsgebied Arbeidsomstandigheden worden in TNO gecoördineerd door het Bureau Humanisering van Arbeid, dat bij het NIPG is gevestigd. Daar is tevens het bureau gevestigd van de Commissie Arbeidsgeneeskundig onderzoek (CARGO), die de overheid adviseert over onderzoek op dit terrein.



Ter voorkoming van gehoorschade zijn gehoorbeschermingsmiddelen ontwikkeld.



Informatie over de werkgebieden van TNO

TNO-wegwijzer
Schoemakerstraat 97
2628 VK Delft
Postbus 94
2600 AB Delft
Telefax: 015-61 24 03
Telefoon: 015-69 69 69

Colofon

Deze brochure is een uitgave van de Hoofdgroep
Gezondheidsonderzoek (HGO) van TNO.

Typewerk

Mw. Ria Engelen-Lupker en
Mw. Hennie Wilhelmi-Dowit

Lay out

Gerard Bik

Fotografie HGO

P.H. de Blocq van Scheltinga
M.J.M. Boermans
A.A. Glaudemans
J.P. de Kler e.a.
F.R. Voerman

Ander fotowerk

Pagina 7: Met dank aan resp. Philips Medical Systems
en het Amsterdams Medisch Centrum
Pagina 9: ANP
Pagina 11: Fotoburo Stokvis
Pagina 17: Dr. Daniel den Hoed Kliniek, Rotterdam
Pagina 30: Victor Scheffer

Omslag

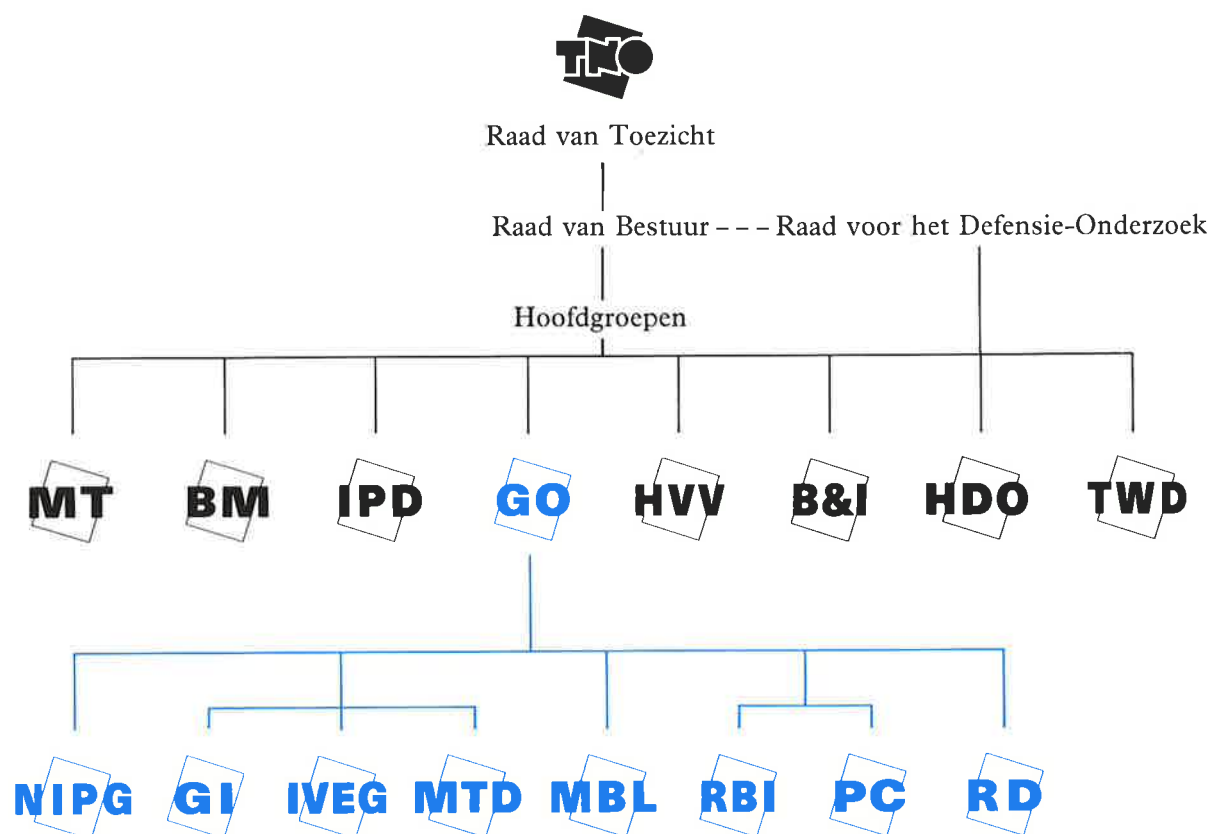
Impressie van de HGO-nieuwbouw te Leiden van
7 Arts Studios bv
tegen een achtergrond van menselijke levercellen

Druk

W.D. Meinema BV, Delft

Rijswijk, 1989

Organisatieschema TNO



MT : Maatschappelijke Technologie
 BM : Bouw en Metaal
 IPD : Industriële Produkten en Diensten
 GO : GezondheidsOnderzoek
 HVV : Voeding en Voedingsmiddelen
 BI : Beleidsstudies en Informatie
 HDO : Defensie-Onderzoek
 TWD : Technisch-Wetenschappelijke Diensten
 NIPG : Nederlands Instituut voor Praeventieve
 Gezondheidszorg
 GI : Gaubius Instituut
 IVEG : Instituut voor Experimentele Gerontologie
 MTD : Medisch Technologische Dienst
 MBL : Medisch Biologisch Laboratorium
 RBI : RadioBiologisch Instituut
 PC : PrimatenCentrum
 RD : Radiologische Dienst

Adressen

Hoofdgroep Gezondheidsonderzoek

HGO-TNO
 Lange Kleiweg 123
 2288 GJ Rijswijk
 Postbus 595
 2280 AN Rijswijk
 Telefoon: 015 - 13 69 40
 Telefax: 015 - 13 64 67

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg (NIPG)

Wassenaarseweg 56
 2333 AL Leiden
 Postbus 124
 2300 AC Leiden
 Telefoon: 071 - 17 88 88
 Telefax: 071 - 17 63 82

Gaubius Instituut (GI)

Herenstraat 5d
 2313 AD Leiden
 Postbus 612
 2300 AP Leiden
 Telefoon: 071 - 13 13 45 en 13 45 48
 Telefax: 071 - 14 64 46

Medisch Technologische Dienst

(MTD)
 Boerhaavekwartier
 Wassenaarseweg 62
 2333 AL Leiden
 Postbus 188
 2300 AD Leiden
 Telefoon: 071 - 21 44 41
 Telefax: 071 - 22 52 99

Instituut voor Experimentele Gerontologie (IVEG)

Lange Kleiweg 151
 2288 GJ Rijswijk
 Postbus 5815
 2280 HV Rijswijk
 Telefoon: 015 - 13 69 40
 Telefax: 015 - 13 40 94

*medio 1991 zullen IVEG, GI en MTD te
 zamen één instituut gaan vormen, te
 vestigen in het in aanbouw zijnde
 laboratorium te Leiden.*

Medisch Biologisch Laboratorium (MBL)

Lange Kleiweg 139
 2288 GJ Rijswijk
 Postbus 45
 2280 AA Rijswijk
 Telefoon: 015 - 13 87 77
 Telefax: 015 - 14 79 28

Primatencentrum (PC)

Lange Kleiweg 151
 2288 GJ Rijswijk
 Postbus 5815
 2280 HV Rijswijk
 Telefoon: 015 - 13 69 40
 Telefax: 015 - 14 73 78

Radiobiologisch Instituut (RBI)

Lange Kleiweg 151
2288 GJ Rijswijk
Postbus 5815
2280 HV Rijswijk
Telefoon: 015 - 13 69 40
Telefax: 015 - 13 58 68

*Het Radiobiologisch Instituut en het
Primatencentrum zullen in 1989 worden
geïntegreerd tot één instituut.*

Radiologische Dienst (RD)

Utrechtseweg 310
6812 AR Arnhem
Postbus 9034
6800 ES Arnhem
Telefoon: 085 - 56 93 33
Telefax: 085 - 45 07 87

Instituut voor**Revalidatievraagstukken (IRV)**

Zandbergsweg 111,
6432 CC Hoensbroek
Telefoon: 045 - 22 43 00
Telefax: 045 - 22 63 70

Commissie Landelijk**Epilepsieonderzoek (CLEO)**

Postbus 188
2300 AD Leiden
Telefoon: 071 - 17 86 94

Humanisering van Arbeid (HUMAR)

Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
Postbus 124
2300 AC Leiden
Telefoon: 071 - 17 87 00
Telefax: 071 - 17 63 82

Dwarsverband biotechnologie

TNO (DBT)
Utrechtseweg 48
3704 HE Zeist
Postbus 108
3700 AC Zeist
Telefoon: 03404 - 5 54 44
Telefax: 03404 - 5 41 86

**TNO Commissie Voorzieningen
Gehandicapten**

p/a Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
Postbus 124
2300 AC Leiden
Telefoon: 071 - 17 88 00

Commissie voor**Arbeidsgezondheidskundig****Onderzoek (CARGO)**

Wassenaarseweg 56
2333 AL Leiden
Postbus 124
2300 AC Leiden
Telefoon: 071 - 17 86 00

