

RIJKSINSTITUUT VOOR DE VOLKSGEZONDHEID
BILTHOVEN

97
S17

Rapportnr. 348002001

Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij
menselijke vrijwilligers; II.

B.Sangster, J.L.Blom**, V.M.Sekhuis, J.C.Koedam,
E.I.Krajnc, J.G.Loeber, A.G.Rauws,
J.H.H.Thijssen***, M.J.van Logten*

november 1982

* overleden 13 februari 1982

**Afdeling Neurofysiologie van het Nederlandse Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg (TNO).

***Laboratorium voor Endocrinologie, Academisch Ziekenhuis, Utrecht.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in opdracht van de Directie van het
Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en de Hoofdinspectie van de
Volksgezondheid belast met het toezicht op Levensmiddelen en de
Keuring van Waren**** en is beschreven in project 65 Alg.Tox./7 NVIC
aanvulling 1 (Dir.nr. 118/80).

**** (Zie brief Drs.P.H.Berben d.d. 22 oktober 1980 76.514 Log-Yb en
van Ir A.J.Pieters 13 augustus 1982 280.845 Sch-LR)

15/12/82

VERZENDLIJST

- 1 - 5 Hoofdinspectie van de Volksgezondheid belast met het toezicht op Levensmiddelen en de Keuring van Waren
- 6 Secretaris-Generaal van het Ministerie van Welzijn Volksgezondheid en Cultuur
- 7 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
- 8 Directeur-Generaal van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
- 9 Plv. Directeur-Generaal van het Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
- 10 Hoofdinspecteur van de Volksgezondheid belast met het toezicht op de Hygiene van het Milieu
- 11 Plv. Directeur-Generaal van de Volksgezondheid, tevens Hoofd-directeur Financiering en Planning
- 12 Hoofddirecteur van de Gezondheidsbescherming
- 13 Hoofddirecteur van de Gezondheidszorg
- 14 Directeur Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg, TNO
- 15 Directie van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid
- 16 Drs.G.J.van Esch
- 17 Dr.J.van Noordwijk
- 18 Prof.Dr.A.N.P.van Heijst
- 19 Drs.A.B.Leussink
- 20 Dr.R.W.Stephany
- 21 Dr.J.J.T.W.A.Strik

22		Dr. J. G. Vos
23		Dr. F. X. R. van Leeuwen/Drs. G. J. A. Speijers
24		Mw. Dr. E. M. den Tonkelaar/Drs. F. L. van Velsen
25		Drs. T. J. F. Savelkoul
26		Dr. R. Seldenrijk
27		Drs. J. H. Glerum/Drs. P. Nauta
28		Mw. G. H. Donker
29		Mw. I. van Manen
30	-	38 Auteurs
		39 Directiesecretariaat
		40 Administratie
41	-	42 Projecten- en rapportenregistratie
43	-	85 Proefpersonen
86	-	93 Reserve-exemplaren

Inhoud		pagina
	SAMENVATTING EN CONCLUSIES	2
1	INLEIDING	4
2	METHODE	6
2.1	Proefpersonen	6
2.2	Toegediende NaBr	6
2.3	Opzet van het onderzoek	7
2.3.1	Algemeen	7
2.3.2	Bromide	7
2.3.3	Endocrinologie	8
2.3.4	Centraal zenuwstelsel	8
2.3.5	Statistische bewerkingen van de endocrine parameters	9
2.3.6	Statistische bewerking EEG parameters	11
2.4	Uitvoering van het onderzoek	13
3	RESULTATEN	15
3.1	Algemeen	15
3.1.1	De proefpersonen	15
3.1.2	Hematologisch en klinisch-chemisch onderzoek	16
3.2	Bromide	17
3.2.1	Bromide concentratie in het plasma	17
3.2.2	Bromide uitscheiding met de urine	18
3.3	Endocrinologie	19
3.3.1	Schildklier	19
3.3.2	Bijnier	20
3.3.3	Gonaden	21
3.3.4	Hypofyse	21
3.4	Centraal zenuwstelsel	22
3.4.1	Visuele analyse	22
3.4.2	Quantitatieve analyse	22
3.4.2.1	Verschillen per dosisgroep	22
3.4.2.2	Verloop van de variabelen	24
3.4.3	Visuele Evoked Response	26

4	DISCUSSIE	27
4.1	Algemeen	27
4.2	Bromide	28
4.3	Endocrinologie	29
4.4	Centraal zenuwstelsel	30
4.5	Conclusie	32

Literatuur

Tabellen

Figuren

Bijlagen

Samenvatting en conclusies.

In februari 1981 werden de resultaten gerapporteerd van een onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers (Rapport nr 617911001). In dit onderzoek werden na toediening van de door de WHO vastgestelde ADI ($1 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$) gedurende 8 weken geen effecten gemeten.

Op verzoek van de hoofdinspecteur van de Volksgezondheid belast met het toezicht op Levensmiddelen en de Keuring van Waren (brief Drs.P.H.Berben, d.d. 22 oktober 1980 76.514 Log-Yb en van Ir.A.J.Pieters 13 augustus 1982 280.845 Sch-LR) werd een vervolgonderzoek verricht met als doel te komen tot een no-effect level van Br^{-1} voor de mens.

Dit onderzoek beschrijft de resultaten van een onderzoek van 21 vrouwelijke (niet pilgebruikend en niet zwanger) en 21 mannelijke proefpersonen die gedurende 3 cycli of 12 weken een placebo of capsules met NaBr in een dosering van 4 of 9 $\text{mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ kregen toegediend. Gedurende de onderzoeksperiode gebruikten de proefpersonen het voor hen gebruikelijke dieet.

Van vier vrouwelijke proefpersonen konden de resultaten niet bij de evaluatie worden betrokken vanwege redenen die niet met het onderzoek verband hielden. Van de mannelijke proefpersonen konden alle resultaten worden geevalueerd.

Een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek en een uitgebreid hematologisch en klinisch chemisch onderzoek leverden bij alle proefpersonen van wie de resultaten konden worden geevalueerd aan het eind van het onderzoek dezelfde resultaten op als aan het begin. Een uitzondering was het symptoom misselijkheid en braken, een bekende bijwerking van NaBr. Voor dat symptoom werd wat betreft het aantal proefpersonen bij wie het werd gesignaleerd een relatie tussen de dosis en dit effect gesuggereerd.

De plasma bromide concentratie van de proefpersonen aan het begin van het onderzoek was van dezelfde orde van grootte als bij proefpersonen in het eerste onderzoek en bij keurlingen werd gemeten. Bij de proefpersonen die een placebo kregen toegediend veranderde de plasma bromide concentratie niet. Bij de groepen die NaBr kregen

toegediend stabiliseerde de plasma bromide concentratie na de 6^e week. Aan het eind van het onderzoek bedroeg de gemiddelde plasma bromide concentratie bij de vrouwelijke en de mannelijke proefpersonen die 4 mg Br₋₁ Kg₋₁ dag₋₁ kregen toegediend 3.052 ± 0.817 respectievelijk 2.141 ± 0.717 mmol L₋₁ en bij de proefpersonen die 9 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ kregen toegediend 4.932 ± 1.073 respectievelijk 4.303 ± 0.706 mmol L₋₁ (M \pm s.d.). De plasma bromide concentratie in de hoogste doseringsgroep bedroeg ca. 2/3 van de concentratie die men bij het gebruik van bromide als geneesmiddel optimaal beschouwt en tevens ca. 50% van de plasma concentratie waarbij bij de rat een effect op de schildklier werd gevonden. Bij de vrouwelijke proefpersonen die 9 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ innamen werd een significante stijging van de thyroxine (T4) en de triiodothyronine (T3) concentratie gemeten. Deze verandering werd niet waargenomen bij de mannelijke proefpersonen die dezelfde dosis innamen. Het zelfde geldt voor de proefpersonen die 4 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ innamen. Bij geen van de overige endocrinologische parameters werden verschillen gemeten. Deze parameters waren thyroxine bindend globuline, vrij thyroxine, cortisol, oestradiol, progesteron, testosteron, thyreotroop hormoon, prolactine, luteinizerend hormoon en follikelstimulerend hormoon. Ook de reactie van de hypofyse op de toediening van thyreotroop hormoon releasing hormoon en luteinizerend hormoon releasing hormoon, veranderden niet.

Bij de proefpersonen die 9 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ innamen werden bij de analyse van de electroencefalografische gegevens een afname van het vermogen in de DELTA 1- en de DELTA 2-band en een toename van het vermogen van de BETA banden vastgesteld. In deze doseringsgroep nam de gemiddelde frequentie met gemiddeld 3 Hz. toe. Bij de proefpersonen die een placebo of 4 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ innamen werden geen verschillen waargenomen.

Het is van belang de aandacht te vestigen op het feit dat de gemeten verschillen bij de endocrinologische en neurofysiologische parameters zich alle binnen het normale gebied bevonden.

Het is noodzakelijk dat een beperkt replicerend onderzoek wordt verricht alvorens te concluderen dat 4 mg Br₋₁ kg₋₁ dag₋₁ een voor de mens hanteerbare "no-effect level" is.

1. INLEIDING

In de afgelopen 10 jaren is door het RIV onderzoek verricht dat tot doel had een wetenschappelijke basis te verschaffen voor het vaststellen van een norm voor bromide in de voeding van de Nederlandse bevolking. De resultaten van deze onderzoeken leverden de volgende voor het onderhavige onderzoek belangrijke elementen op.

De dagelijkse broom-belasting in Nederland blijkt in de zomer 7.8 ± 2.8 mg Br dag^{-1} en in de winter 7.6 ± 3.0 mg Br dag^{-1} te bedragen. Dit werd geconcludeerd uit het onderzoek van "duplicaat dieten" (Wit, 1972; Dorlijn e.a. 1975; Greve en Verschraagen 1977, 1978).

Bij de rat werden onder invloed van natriumbromide dosis-afhankelijke veranderingen in vrijwel alle endocrine organen vastgesteld (van Logten e.a. 1974, 1976). Uitgaande van de bij deze experimenten vastgestelde "no effect level" kon met in acht-neming van een veiligheidsfactor van 100 een "acceptable daily intake" (ADI) voor de mens van 0.15 mg Br kg^{-1} dag^{-1} worden berekend. Dit was aanzienlijk lager dan de in 1966 door de FAO en WHO vastgestelde ADI van 1 mg Br kg^{-1} dag^{-1} .

Als men uitgaat van een mens met een lichaamsgewicht van 60 kg komt men tot een toelaatbare opname van 9 mg Br per persoon per dag. Dit is min of meer gelijk aan de actuele dagelijkse belasting.

Anorganische bromide verbindingen worden sinds ruim 100 jaar als anticonvulsivum, hypnoticum en sedativum, vaak gedurende lange tijd, aan mensen in doseringen van 3-6 gram NaBr per dag toegediend (Wade, 1977). De giftigheid van NaBr in genoemde dosering is relatief gering gebleken. Endocrine veranderingen gedurende deze behandeling zijn niet gerapporteerd alhoewel systematische studies ontbreken.

Bovengenoemde gegevens deden de vraag rijzen in hoeverre dierexperimentele onderzoeksresultaten bij de rat geschikt waren om een ADI voor de mens vast te stellen. Dit was de directe aanleiding tot een onderzoek naar de invloed van NaBr bij menselijke vrijwilligers. In deze studie werd aan 9 vrouwelijke en 10 mannelijke gezonde vrijwilligers gedurende 2 menstruele cycli respectievelijk 8 weken 1 mg Br kg^{-1} dag^{-1} in de vorm van NaBr toegediend. Behalve een stijging van de plasma concentratie en een toename van de bromide

uitscheiding met de urine werden geen effecten gemeten, in het bijzonder niet in de serum concentraties van een groot aantal hormonen afkomstig uit de hypofyse, schildklier, bijnieren en gonaden (RIV rapport nr. 617911001, 1981; Sangster e.a. 1982). De toedieningsperiode van NaBr van 8 weken in dit onderzoek, dat een oriënterend karakter had, was gezien de lange halfwaardetijd van Br^- bij de mens van ca. 12 dagen aan de korte kant. Bovendien bevatte het onderzoek geen objectieve parameters die geringe veranderingen in de functie van het centrale zenuwstelsel konden meten. Dit was de directe aanleiding tot het doen van een onderzoek met een meer definitief karakter. Hierbij werd NaBr gedurende 12 weken of 3 menstruele cycli toegediend in twee doseringen 4 en 9 mg $\text{Br}^- \text{kg}^{-1} \text{dag}^{-1}$ terwijl een derde groep een placebo kreeg toegediend. Dezelfde algemeen geneeskundige, hematologische en biochemische alsmede endocrinologische parameters werden onderzocht als in het oriënterend onderzoek. Gezien de toepassing van bromide als geneesmiddel kan een effect op het centrale zenuwstelsel worden verwacht. Een kwantitatieve analyse van het electroencefalogram (EEG) en de evoked response (ER) leent zich goed voor statistische verwerking en is een gevoelige meetmethode om kleinere veranderingen in de functie van het centrale zenuwstelsel aan te tonen (Blom 1980, 1982). Juist hierom werd aan het begin en het eind van de onderzoeksperiode tevens neurofysiologisch onderzoek verricht.

2. METHODE

2.1. Proefpersonen

Het onderzoek werd uitgevoerd bij 42 gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 19 tot 30 jaar (21 mannen en 21 niet pilgebruikende, niet zwangere vrouwen). Voor de aanvang van het onderzoek werd aan alle proefpersonen individueel het doel en de opzet van het onderzoek uiteengezet. Tevens werden aan hen alle beschikbare gegevens die aanleiding waren tot het onderzoek, benevens de projectbeschrijving van het onderzoek uitgereikt. Alvorens aan het onderzoek deel te nemen verklaarde iedere proefpersoon schriftelijk goed kennis te hebben genomen van deze gegevens, gedurende het onderzoek en een maand daarna niet deel te zullen nemen aan het gemotoriseerde snelverkeer, accoord te gaan met de opzet van het onderzoek en de aan het deelnemen aan het onderzoek verbonden vergoeding. Deze verklaring werd bij de minderjarige proefpersonen mede ondertekend door een van de ouders of verzorgers.

2.2. Toegediende NaBr

Door de proefpersonen werd gedurende een periode van 12 weken 0, 4 of 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ in de vorm van NaBr 's ochtends ingenomen. Bij de vrouwelijke proefpersonen kon deze periode wisselen afhankelijk van de cyclusduur (zie tabel 3). De proefpersonen werden ingedeeld in gewichtsklassen van 10 kg en at random ingedeeld in doseringsgroepen die als controle groep zouden fungeren of een van de twee bromide doseringen zouden innemen. Alle proefpersonen uit een zelfde gewichtsklasse die tot eenzelfde doseringsgroep behoorden, kregen dezelfde hoeveelheid NaBr toegediend (tabel 1). Voor het bereiden van de capsules met NaBr of placebo (cellulose) en het randomiseren en indelen in gewichtsklassen werd de welwillende medewerking verkregen

van de Apotheek van het Academisch Ziekenhuis, Utrecht (hoofd: drs. J.H. Glerum) zodat de farmaceutische kwaliteit was gegarandeerd en het onderzoek daadwerkelijk dubbelblind kon worden uitgevoerd.

2.3. Opzet van het onderzoek

In het onderzoek kunnen vier aspecten worden onderscheiden:

2.3.1. Algemeen

Het algemene aspect behelsde in de eerste plaats het vaststellen of de proefpersoon gezond was. Hiertoe werd een volledige anamnese afgenomen en werd een volledig lichamelijk onderzoek verricht. Voorts werd uitgebreid aanvullend hematologisch en biochemisch onderzoek verricht (tabel 2). Dit onderzoek werd aan het eind van het onderzoek herhaald om vast te stellen of de betrokkene nog steeds gezond was en om na te gaan of de toegediende NaBr algemene effecten had veroorzaakt.

2.3.2. Bromide

Het tweede aspect was het onderzoek naar de invloed van de toegediende NaBr op de plasma Br^- concentratie en op de Br^- uitscheiding in de 24 uurs urine. Door tevens de concentratie van Na^+ en Cl^- in het serum en in de 24 uurs urine te onderzoeken, kon het verband tussen chloride en bromide worden onderzocht (tabel 2).

2.3.3. Endocrinologie

In het dierexperimenteel onderzoek werden effecten vastgesteld die betrekking hadden op de endocrine organen (van Logten e.a. 1974,1976 ; Loeber e.a. 1982). In de eerste plaats de schildklier en in hogere doseringen eveneens de hypofyse, de bijniere en de testes of ovaria. Bij lichamelijk onderzoek aan het begin en het eind van het onderzoek werd daarom speciaal aandacht besteed aan die endocrine organen die op deze wijze voor onderzoek toegankelijk zijn. Voorts werden de concentraties van een aantal van de door deze organen geproduceerde hormonen in het serum bepaald volgens de methoden die in bijlage 1 worden genoemd. Bovendien werd functie onderzoek van de hypofyse verricht (tabel 2).

2.3.4. Centraal zenuwstelsel

Bij de anamnese aan het begin en het eind van het onderzoek werd speciale aandacht besteed aan symptomen die zouden kunnen passen bij functie-veranderingen van het centrale zenuwstelsel zoals concentratiestoornissen, toegenomen slaapbehoefte, etc.. Evenzo werd bij het lichamelijk onderzoek speciale aandacht besteed aan het neurologisch onderzoek van de proefpersonen.

Voor de technische procedure betreffende de neurofysiologische meetprotocollen en analyseprocedures wordt verwezen naar bijlage 2. Hierin staan tevens de bewerkingen die op de verschillende grootheden zijn uitgevoerd.

De gegevens verkregen uit de hyperventilatie (zie bijlage 2) zijn niet bij deze analyse betrokken.

Vergelijking van de variabelen gemeten voor en aan het eind van de onderzoeksperiode moet dan doen blijken of er een significant verschil meetbaar is in de neurofysiologische parameters.

2.3.5. Statistische bewerkingen van de endocrine parameters

Statistische bewerkingen werden voor ieder hormoon afzonderlijk verricht.

In principe zijn er twee bewerkingsmethoden bruikbaar. Bij de eerste worden uitsluitend de uitkomsten voor de proefpersonen beschouwd van die bepalingen die verricht zijn na afloop van de 12 weken periode van bromide toediening. Men vergelijkt dan de "eind-concentraties" van de personen uit de doserings groep van $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ respectievelijk doserings groep van $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ met de "eind-concentraties" van de personen uit de placebo-groep. Bij de tweede methode beschouwt men zowel de "eind-" als de "begin-concentraties". Voor de doseringsgroep $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ (respectievelijk $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$) wordt dan per individu de concentratieverhouding Eind/Begin berekend, waarna moet worden onderzocht of de concentratieverhoudingen van de verschillende personen in zo'n groep statistisch significant verschillen van de waarde 1. De tweede methode heeft de voorkeur wegens een groter onderscheidend vermogen indien verondersteld mag worden dat de "begin-concentratie" en de "eind-concentratie", bepaald met een tijdsinterval van 12 weken, niet negatief gecorreleerd zijn. Omdat het waarnemingsmateriaal in alle gevallen duidelijke aanwijzingen verschaft voor het bestaan van een positieve correlatie werd voor alle hormonen besloten tot laatstbedoelde bewerkingsmethode.

Bij deze bewerkingsmethode dient telkens nog gecontroleerd te worden of in de placebo-groep de concentratie-verhoudingen Eind/Begin statistisch niet significant van 1 verschilt. Indien zulks wel het geval is dan is dit een aanwijzing dat de omstandigheden voor de proefpersonen bij de meting aan het begin van het onderzoek systematisch anders waren dan 12 weken later bij de metingen aan het eind van het onderzoek. Het is dan niet meer toegestaan een eventueel statistisch significant verschil voor personen uit doseringsgroep $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ dan wel $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ op te vatten als bewijskracht voor het bestaan van een werkelijk effect van de bromide toediening.

Statistische toetsingen geschieden met behulp van de toets van Student, toegepast op de logaritmen van de concentratieverhoudingen Eind/Begin. Voor de overgang op logaritmen kan onder meer het volgende argument worden vermeld. In het geval dat de begin-

concentratie zeg 100 mg l^{-1} en de eindconcentratie 125 mg l^{-1} bedraagt, heeft $\log(\text{Eind-concentratie}/\text{Begin-concentratie})$ op het teken na dezelfde grootte als in het geval dat de begin-concentratie 125 en de eind-concentratie 100 mg l^{-1} bedraagt. Zonder de Logarithmische transformatie zou geen sprake zijn van een symmetrische behandeling van deze gevallen (immers in het eerste geval is er een 25 % verhoging en in het tweede geval een 20 % verlaging). Volledigheidshalve zij nog opgemerkt dat een log concentratie-verhouding met een negatieve waarde, met de waarde 0, dan wel met een positieve waarde, correspondeert met een concentratie-verhouding die respectievelijk kleiner dan 1, gelijk aan 1, groter dan 1 is.

In de laatste kolom van elk blok in de tabellen 6 tot en met 17a is voor elk individu de waarde van $\log(\text{Eind-concentratie}/\text{Begin-concentratie})$ opgegeven. (Logarithmen met grondtal 10). Daaronder vindt men gemiddelde en standaardafwijking van die individuele waarden. Ter beantwoording van de vraag of de gemiddelde log concentratieverhouding van de desbetreffende groep proefpersonen significant van nul verschilt, is tenslotte de waarde van de toetsingsgrootheid* vermeld en is de significantie met een van de volgende symbolen aangeduid.

- NS : niet significant in de zin dat de p-waarde bij tweezijdige toetsing groter is dan 0.05
- * : $0.01 < \text{tweezijdige } p < 0.05$
- ** : $0.001 < \text{tweezijdige } p < 0.01$
- *** : $\text{tweezijdige } p < 0.001$

De tabellen 14d, 15d, 16d, 17d, hebben betrekking op de hormonale respons na intraveneuze toediening van 200 ug thyreotroop hormoon releasing hormoon (TRH) en 100 ug luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH). Met de concentratie "ca. 40 min." na intraveneuze toediening wordt daar bedoeld de concentratie berekend als geometrisch gemiddelde van de twee concentraties bepaald op 20 min. en 60 min. na toediening. Die aldus berekende 40 minuten concentratie is vervolgens uitgedrukt als veelvoud van de aanvangsconcentratie (dat is de concentratie onmiddellijk voor toediening). De statistische

* Voor elke groep van vrouwelijke c.q. mannelijke proefpersonen betreft het een Student variabele met 14 c.q. 18 graden van vrijheid omdat per sexe de standaardafwijkingen voor de drie doseringsgroepen tot een waarde werden samengevoegd.

bewerkingen betreffen hier de logaritmen van de verhouding: het veelvoud berekend uit de gegevens verkregen aan het eind van de 12 weken bromide toediening, staat tot het veelvoud berekend uit de gegevens verkregen bij het begin van de 12 weekse toedieningsperiode.

Bij de bewerking van de TSH-gegevens is met de incidenteel optredende meetuitkomsten "TSH concentratie $\leq 1.0 \text{ mIE l}^{-1}$ gehandeld alsof de uitkomsten "TSH conc = 1.0 mIE l^{-1} waren verkregen.

Voor ieder endocrien orgaan werden maximaal 4 variabelen beschouwd. Omdat bij het verrichten van toetsingen met een onbetrouwbaarheid van 1% per toetsing de simultane onbetrouwbaarheid voor dat orgaan niet meer dan 5% is, werd besloten bij de bespreking van de resultaten een significantie drempel van 0.01 aan te houden.

2.3.6. Statistische bewerking EEG parameters*

De kwantitatieve EEG-analyse levert een groot aantal variabelen op. Voor een zinvolle interpretatie daarvan is een statistische analyse noodzakelijk. Dit materiaal leent zich het best voor een multivariate variantie analyse aangezien er zowel een correlatie tussen de variabelen per kanaal bestaat als tussen de verschillende kanalen per variabele. Indien met deze correlatie geen rekening wordt gehouden, kunnen significante effecten onontdekt blijven. De gebruikte uitkomsten zijn de resultaten van de multivariate variantie-analyse over de kanalen, waarbij dus rekening gehouden is met de onderlinge correlaties tussen de kanalen per variabele.

De methode zorgt ervoor dat deze correlaties betrokken worden in de analyse. Hierdoor zal bij berekening van de gemiddelde significanties meestal geen effect waarneembaar zijn, hetgeen te verwachten is indien meerdere kanalen onderling gecorreleerd zijn. De partiele significanties laten echter zien wat er per kanaal gebeurt en geven ook de onderlinge correlaties aan, hetgeen de informatie is waarop een interpretatie gedaan kan worden.

Omdat de drie afleidingen (zie bijlage 2) een gelijk beeld te zien geven is alleen een analyse op afleiding II uitgevoerd.

* Statistische afdeling NIPG-TN0

en NaBr is toegediend, wisselde derhalve van persoon tot persoon maar bedroeg in alle gevallen echter steeds drie volledige cycli.

Omdat het EEG gedurende de dag veranderingen ondergaat, werden alle EEG's 's ochtends geregistreerd waarbij in alle gevallen het uur van registratie aan het begin en aan het einde van de onderzoeksperiode hetzelfde was. Omdat het niet mogelijk was aan het einde van het onderzoek op dezelfde dag functie onderzoek van de hypofyse te verrichten en het EEG te registreren werd het EEG maximaal 3 dagen voor of na de laatste afname van bloed t.b.v. het endocrinologisch onderzoek geregistreerd.

3. RESULTATEN

3.1. Algemeen

3.1.1. De proefpersonen

In tabel 3 worden de leeftijd, het geslacht en het gewicht van de proefpersonen gegroepeerd per Br⁻ doseringsgroep weergegeven. Van de vrouwelijke proefpersonen wordt de menstruatieduur, de cyclusduur, het aantal dagen na de menstruatie waarop aan het begin en aan het eind van de onderzoeksperiode endocrinologisch onderzoek werd verricht en het totaal aantal dagen dat NaBr werd ingenomen, vermeld.

Alle proefpersonen waren gezond bij de aanvang van het onderzoek. De anamnese en het lichamelijke onderzoek leverden bij de aanvang van het onderzoek geen voor het onderzoek relevante bevindingen op. Van de vrouwelijke proefpersonen hadden 8 in het verleden orale anticonceptiva gebruikt. Het gebruik van deze middelen was bij de aanvang van het onderzoek minimaal een half jaar gestaakt.

Van de proefpersonen die 4 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ kregen toegediend waren 2 gedurende enkele dagen misselijk na het innemen van de capsules. In de groep die 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ kreeg, kwam dit bij 5 voor, terwijl in de controle groep niemand misselijk is geweest.

Een vrouwelijke proefpersoon was niet in staat voor het afnemen van bloed en het registreren van het EEG aan het eind van het onderzoek te verschijnen in verband met een intercurrente ziekte waarvan zij pas hersteld was in de postovulatoire fase van haar cyclus. Een andere proefpersoon onderging het uitgebreide onderzoek aan het eind van het onderzoek in de postovulatoire fase van de cyclus omdat het juiste moment in de cyclus voorbijgegaan was zonder dat een afspraak kon worden gemaakt ten gevolge van een communicatie-stoornis. De resultaten van twee andere proefpersonen zijn niet in de verwerking

van de gegevens opgenomen omdat zich bij hen intercurrente gynaecologische pathologie manifesteerde die echter gezien de aard van de pathologie geen relatie met de ingenomen bromide had. Het gevolg hiervan is dat bij de evaluatie van de onderzoeksresultaten van de vrouwelijke proefpersonen uit de groep die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innam slechts 4 en uit de groep die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innam slechts 6 personen zijn betrokken.

De bevindingen aan het einde van de onderzoeksperiode waren wat betreft anamnese en lichamelijk onderzoek gelijk aan die bij het eerste onderzoek behalve het symptoom concentratie-stoornis en toegenomen slaapbehoefte.

Dit werd in de groep die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innam door 0 vrouwelijke en 5 mannelijke proefpersonen aangegeven in de groep die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innam door 1 vrouwelijke en 1 mannelijke proefpersoon genoemd.

3.1.2. Hematologisch en Klinisch-Chemisch onderzoek

Het hematologisch onderzoek (bijlage 3) toonde bij een van de proefpersonen bij de aanvang van de onderzoeksperiode in tegenstelling tot het eerste onderzoek een granulocytopenie. Na het doen van enkele extra bepalingen gedurende het onderzoek bleek dat er sprake was van een waarschijnlijke cyclische neutropenie. Betrokkene werd op de hoogte gesteld en geadviseerd naar de huisarts te gaan om de diagnose definitief te laten bevestigen door voortgaande observatie na het onderzoek.

Het klinisch-chemisch onderzoek (bijlage 3) en het onderzoek van de urine toonden bij geen van de proefpersonen noch aan het begin noch aan het eind van het onderzoek afwijkingen aan behalve de serum concentratie van gamma glutamyl transpeptidase dat bij 3 personen bij ieder slechts eenmaal verhoogd was. Bij 2 van hen bestond er een relatie met ruim gebruik van alcohol.

3.2. Bromide

3.2.1. Bromide concentratie in het plasma

De plasma bromide concentraties van de individuele proefpersonen zijn weergegeven in tabel 4. De gemiddelde concentratie van de zes groepen voor het begin van de NaBr toediening varieerde tussen 0.063 ± 0.014 en 0.076 ± 0.010 mmol l⁻¹ (M \pm s.d.). De waarden komen overeen met de waarden zoals gemeten in het oriënterende onderzoek en zijn vergelijkbaar met concentraties in het bloed van keurlingen bij wie 0.06 ± 0.021 mmol l⁻¹ werd gevonden (Krajnc e.a. 1979).

Figuur 1 en 2 tonen het verloop van de gemiddelde plasma-bromide concentratie bij de vrouwelijke respectievelijk mannelijke proefpersonen. Bij de vier groepen die naast de voor hen gebruikelijke voeding bromide innamen, steeg de gemiddelde plasma-bromide concentratie geleidelijk tot de 6^e week van de onderzoeksperiode. Bij de mannelijke proefpersonen die 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ innamen, daalde de gemiddelde plasma-bromide concentratie vanaf de 8^e week na eerst nog verder te zijn gestegen. Bij de drie overige groepen stabiliseerden de gemiddelde plasma-bromide concentraties zich na de 6^e week. In de twee controle groepen veranderde de gemiddelde plasma-bromide concentratie niet gedurende de observatie periode.

Er was geen statistisch significant verschil (Student's t test) tussen de gemiddelde plasma-bromide concentratie aan het eind van de onderzoeksperiode van de vrouwelijke en de mannelijke proefpersonen die 4 respectievelijk 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ innamen. De gemiddelde plasma-bromide concentraties van de groep die 4 en die 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ innamen verschilden onderling significant bij zowel de vrouwelijke proefpersonen ($0.02 > p > 0.01$) als bij de mannelijke proefpersonen ($p < 0.001$).

Als men ervan uitgaat dat bij regelmatige toediening van een stof in het algemeen na 4 maal de halfwaardetijd een steady state wordt bereikt en dat een steady state voor de plasma-bromide concentratie na 6 weken is bereikt dan mag men ervan uitgaan dat bij deze proefpersonen de halfwaardetijd ca. 10 dagen heeft bedragen.

3.2.2. Bromide uitscheiding met de urine

In tabel 5 staan de 24 uurs bromide-, chloride en kreatinine uitscheidingen aan het begin en aan het einde van de onderzoeksperiode weergegeven.

In de figuren 3 en 4 worden de toegediende doses en de bromide uitscheiding van de vrouwelijke respectievelijk mannelijke proefpersonen grafisch weergegeven. In de figuren 3 en 4 worden de toegediende doses en de bromide uitscheiding van de vrouwelijke respectievelijk mannelijke proefpersonen grafisch weergegeven.

De bromide belasting zoals deze is gemeten in totale dieten bedroeg 9.75 mg NaBr (spreiding 3.63 - 18.75 mg NaBr). Dit komt overeen met 0.095 mmol Br⁻ (spreiding 0.035 - 0.182). Als men ervan uitgaat dat iedere proefpersoon dagelijks min of meer hetzelfde dieet gebruikte voor zover het de hoeveelheid bromide en chloride betreft, dan kan worden verondersteld dat zij zich in een evenwichtssituatie bevonden voor wat betreft de opname en uitscheiding van deze beide ionen en dat de bromide uitscheiding aan het begin van het onderzoek de dagelijkse opname weerspiegelt. Uitgaand van deze premisse blijkt dat de gemiddelde bromide belasting van de proefpersonen van dezelfde orde van grootte is als gemiddeld in Nederland wordt aangetroffen.

In de twee controle groepen veranderde de gemiddelde bromide uitscheiding niet.

Aan het eind van het onderzoek was bij de vrouwelijke proefpersonen die bromide kregen toegediend de gemiddelde bromide uitscheiding toegenomen. De gemiddelde uitscheiding in de groep die 4 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ kreeg toegediend, was hoger (0.02 > p > 0.01) dan de dagelijkse per capsule ingenomen hoeveelheid, terwijl in de groep die 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ kreeg toegediend de gemiddelde uitscheiding lager was (N.S.). De gemiddelde uitscheiding in beide groepen verschilde dan ook niet van elkaar.

Bij de mannelijke proefpersonen die bromide kregen toegediend was de bromide uitscheiding aan het einde van het onderzoek eveneens toegenomen. Zowel in de groep die 4 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ als in de groep die 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ innam, was de gemiddelde uitscheiding groter dan de dagelijkse ingenomen hoeveelheid (N.S.).

De gemiddelde chloride uitscheiding van de verschillende groepen proefpersonen verschilde niet van elkaar en duidt op een voor Nederland normaal zout gebruik (range uitgedrukt in gram NaCl 4.9 - 10.2 gram). De gemiddelde chloride uitscheiding aan het eind van het onderzoek was in alle groepen van dezelfde orde van grootte zij het dat uitgedrukt in NaCl de uitscheiding bij de mannelijke proefpersonen in alle groepen met ca. 2 gram 24 uur⁻¹ was toegenomen. Als men echter de individuele waarden beschouwt dan is de variatie per individu aanzienlijk, hetgeen aanzienlijke variaties in het dagelijkse zout gebruik weerspiegelt.

De gemiddelde kreatinine uitscheiding van de verschillende groepen proefpersonen aan het begin en het eind van de onderzoeksperioden verschilde niet van elkaar. Als men echter de individuele waarden aan het begin en het eind met elkaar vergelijkt dan blijken er aanzienlijke verschillen te zijn.

De dagelijkse kreatinine uitscheiding varieert per persoon tussen betrekkelijk nauwe grenzen (Mautalen en Casco 1970). Het is derhalve de vraag of de urine verzameling bij elk der proefpersonen even nauwkeurig is geweest. Hierom werden geen verdere kinetische beschouwingen verbonden aan de resultaten van het onderzoek in de urine.

3.3. Endocrinologie

3.3.1. Schildklier

In tabel 6,7,8 en 9 zijn weergegeven respectievelijk de serum concentraties van T4 (thyroxine), FT4 (vrij, niet gebonden T4), TBG (thyroxine bindend globuline) en T3 (triiodothyronine). Niet alleen de individuele waarden zijn gegeven maar ook de log van het quotient van de concentratie aan het eind en aan het begin van de onderzoeks periode. De concentraties aan het begin en aan het eind van het onderzoek kwamen overeen met de voor de gebruikte bepalingmethoden opgegeven normale waarden.

De log concentratie verhoudingen in beide controle groepen verschilden niet significant van 0. De log concentratie verhoudingen voor T4 en T3 van de vrouwelijke proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen, verschilden significant van 0 ($0.01 > p > 0.001$). Voor deze groep van zes vrouwen bedroeg de verandering van de T4 concentratie en die van de T3 concentratie gemiddeld + 14 % respectievelijk + 20 %. (Voor T4 omvat het 99 % betrouwbaarheids-interval voor de gemiddelde procentuele verhoging de waarden van 1 tot 28 % ; voor T3 omvat zo'n interval de waarden van 3 tot 38 %). Significante verschillen (onbetrouwbaarheidsdrempel 0.01) werden niet gevonden bij de overige hormoon concentraties, evenmin als voor alle gemeten concentraties bij de vrouwelijke proefpersonen die $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen en de mannelijke proefpersonen.

3.3.2. Bijnier

In tabel 10 zijn de serum concentraties en de log concentratie verhoudingen weergegeven van cortisol. Evenals bij het oriënterend onderzoek werden bij een aantal proefpersonen serum concentraties van cortisol gemeten die hoger waren dan de voor de gebruikte bepalingmethode opgegeven normale waarden.

Gezien de klinische bevindingen en de normale fluctuaties van de cortisol concentraties over de dag behoeft hieraan geen pathologische betekenis te worden toegekend.

De log concentratie verhoudingen van cortisol verschilden bij geen van de drie doseringsgroepen bij de vrouwelijke noch bij de mannelijke proefpersonen significant van 0 (onbetrouwbaarheidsdrempel 0.01).

3.3.3. Gonaden

In tabel 11,12 en 13 zijn de serum concentraties en de log concentratie verhoudingen van respectievelijk oestradiol, progesteron en testosteron gegeven. De concentraties aan het begin en aan het eind van het onderzoek verschilden niet van de voor de gebruikte bepalingmethoden opgegeven normale waarden. De log concentratie verhoudingen van geen van deze hormonen verschilden significant van 0, (onbetrouwbaarheidsdrempel 0.01) noch bij de vrouwelijke noch bij de mannelijke proefpersonen in elk van de drie groepen.

3.3.4. Hypofyse

In tabel 14,15,16 en 17 zijn de serum concentraties en de log concentratie verhoudingen weergegeven van respectievelijk thyreotroop hormoon (TSH), prolactine, luteinizerend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH). In de tabellen aangegeven met b staan deze concentraties 20 min en in de tabellen met c 60 min na het toedienen van thyreotroop hormoon releasing hormoon (TRH) en luteinizerend hormoon releasing hormoon (LHRH). In de tabellen aangegeven met d staan de concentraties "ca. 40 min." na toediening weergegeven (zie 2.3.5). De concentraties van deze hormonen voor toediening van TRH/LHRH verschilden niet van de voor de gebruikte bepalingmethoden opgegeven normale waarden. Bij elk van de proefpersonen was de reactie op het toedienen van TRH en LHRH voldoende volgens de algemeen gehanteerde klinische criteria.

De log concentratie verhoudingen van geen van deze hormonen voor toediening van TRH/LHRH verschilden noch bij de vrouwelijke noch bij de mannelijke proefpersonen in elk van de drie groepen significant van 0. Het zelfde geldt voor de log concentratie verhoudingen van "ca. 40 min." na toediening van TRH/LHRH.

3.4. Centraal zenuwstelsel

3.4.1. Visuele analyse

Bij de visuele beoordeling van het EEG traden geen duidelijke verschillen aan het licht. Vergelijking van de beschrijvingen voor en na de belasting gaf in alle groepen lichte verschillen aan die voor het merendeel toegeschreven moeten worden aan veranderingen in aandachtstoestand. Een iets hoger percentage slaappatronen was in de tweede meting zichtbaar in alle groepen.

3.4.2. Quantitatieve analyse

3.4.2.1. Verschillen per dosisgroep

Toetsing van de hypothese dat de drie groepen niet van elkaar verschilden werd voor een aantal variabelen voor verschillende kanalen verworpen. Voor het feit dat de significantieniveaus niet hoog zijn, zijn reeds in een vorige paragraaf (2.3.6.) een aantal argumenten naar voren gebracht. Uit de resultaten t.a.v. de bloedspiegels van bromide blijkt dat deze binnen een groep een grote spreiding vertonen. Ervan uitgaand dat er een dosis-effect-relatie kan bestaan, zal deze spreiding ook het onderscheid tussen groepen minder duidelijk maken. In tabel 19 zijn de significante variabelen per schorsgebied voor afleiding 2 voor de verschillen van de absolute vermogens weergegeven. De verschillen van de relatieve vermogens vertonen een nagenoeg identiek beeld met als voornaamste verschil dat hierbij het effect op de vermogens in de hogere frequentiebanden duidelijker naar voren komt terwijl de absolute vermogens het effect op de lagere frequentiebanden iets meer benadrukken.

Bij beschouwing van tabel 19 valt op dat in de schorsgebieden aangegeven met P-0 en T_p-0 de minste significante variabelen voorkomen. In de andere gebieden zijn er 4 tot 8 van de quantitative parameters die op grond van de analyse een effect aangeven.

Er is een matig effect voor de hoogste doseringsgroep op het totale vermogen wat in tabel 19 voor afleiding 2 in het frontale gebied blijkt en dat in de andere afleidingen ook zichtbaar is. Voor andere gebieden blijkt een zelfde trend te bestaan die echter niet significant is en voor de meeste gebieden verandert er weinig in het totale vermogen, behalve dat er voor alle drie de groepen een licht negatief verschil, is wat wil zeggen dat voor de drie groepen samen het totale spectrale vermogen voor het merendeel van de gebieden wat lager is bij de tweede meting vergeleken met de eerste. Dit verschil moet worden toegeschreven aan lichte verschillen in aandachts- en emotionele toestand van de proefpersoon door de bekendheid met de meetsituatie tijdens de tweede registratie.

De verschillen worden vnl. in de DELTA-band, de ALPHA 1-band en de BETA-banden gevonden. Opvallend is dat noch de ALPHA 2- noch de BETA 1-band enig effect laat zien bij de analyse van de absolute vermogens. Voor de relatieve vermogens blijkt echter de BETA 1-band wel degelijk significante verschillen te tonen.

Beschouwing van de verdeling over de schorsgebieden toont dat de effecten vooral in de temporale en centrale schorsdelen te zien zijn. De kanalen die de occipitale en meer mediaal gelegen schorsdelen bestrijken, vertonen weinig tot geen effect.

Door de variantie van de variabelen en de kleine omvang van een eventueel te verwachten effect kan het gebeuren dat er schijnbare verschillen tussen de linker en de rechter hemisfeer optreden waarbij de ene wel significante waarden oplevert, en de andere niet. Bij bestudering van de numerieke waarden blijkt echter steeds dat de richting van de verandering voor beide hemisferen altijd gelijk is.

Daarenboven moet bedacht worden dat er een asymmetrie bestaat zowel in het totaal vermogen van het EEG als voor bepaalde frequentiebanden. Het vermogen in de ALPHA-band van de rechter hersenhelft is bij rechts handigen groter dan van de linker hemisfeer, en duidelijk gerelateerd aan hemisfeerdominatie (Butler en Glass, 1974). De asymmetrie zou ook veroorzaakt kunnen worden door de invloed van asymmetrisch voorkomende artefacten. Dit zijn voor de

Lage frequenties oogbewegingen welke vooral op de frontale kanalen hun effect uitoefenen en voor de hogere frequentiebanden de spier potentialen welke het sterkst merkbaar zijn op de temporale elektroden. Men mag echter aannemen dat deze artefacten zich in alle groepen gemiddeld even vaak zullen voordoen, waardoor slechts de variantie toeneemt. Daar deze in de toetsing een belangrijke rol speelt zal toename ervan de kans op het overschrijden van een significantie-niveau doen afnemen. Het is daarom van belang om homologe gebieden te bekijken en te zien of er een correlatie bestaat m.b.t. de richting van de verandering.

Analyse hiervan geeft aan dat er steeds de hoogste correlatie bestaat voor een bepaalde variabele tussen homologe gebieden. Uit de onderlinge correlatie tussen de afzonderlijke kanalen komt verder naar voren dat voor significante variabelen verschillende schorsgebieden zich gelijk gedragen. Dit wil zeggen dat het effect zich in de verschillende gebieden voor een variabele op dezelfde wijze manifesteert. Indien het vermogen in een bepaalde band afneemt, zal dit over de gehele hersenschors gebeuren.

3.4.2.2. Verloop van de variabelen

Uit tabel 18 en 19 is op te maken dat er een effect van de bromidebelasting op het EEG wordt gevonden. Analyse van het verloop van de verschillende variabelen laat zien in welke richting de spectraalwaarden en de Hjorth-parameters veranderen waarbij tevens het eventuele verschil tussen de beide doses kan worden beoordeeld.

In de figuren 5 t/m 9 zijn de gemiddelden met hun s.e. gegeven van de voornaamste variabelen in die schorsgebieden waarin de veranderingen het duidelijkst waarneembaar zijn. In tabel 19 zijn de numerieke waarden gegeven. In de grafiek wordt een negatieve waarde omhoog weergegeven aangezien toename van een waarde in belaste toestand een negatief verschil zal geven. Fig. 5 laat het verloop zien voor het absolute vermogen in de DELTA 1-band voor de vier voornaamste gebieden. De afname van vermogen voor de hoogste dosisgroep in deze band is duidelijk te zien. Ook voor de DELTA 2-

band (fig. 6) gaat dit op waarbij opvalt dat in de linker temporaalstreek de laagste dosis significantie te zien geeft. De hoogste dosis geeft in alle gebieden significante verschillen op een 5% niveau met de controlegroep te zien. De grootte van de gemiddelde verschillen is in de fronto-centrale en fronto-temporale gebieden rond de 3 dB, voor de temporale en centrale gebieden rond de 2 dB.

Voor de BETA-band, waarvan de BETA 2-band is weergegeven in fig. 8, neemt het vermogen in deze gebieden daarentegen met ca. 2 dB toe.

Dit effect is het best waarneembaar voor de relatieve vermogens. Dit is niet zo verwonderlijk daar het vermogen in de BETA-band maar een kleine fractie is van het totale vermogen. Toevallige varianties in het absolute vermogen zullen voor banden met kleine absolute waarden relatief groter zijn dan voor banden die een veel groter deel van het totale vermogen uitmaken. Normering van de vermogens zal door het stabiliserend effect de grootste invloed op de kleinste fracties hebben.

Een eigenaardig verloop valt op in fig.7 voor het vermogen in de ALPHA 1-band . Er zijn in deze band voor alle drie de aangegeven gebieden matig significante verschillen bij de laagste dosis, terwijl dit voor de hoogste dosis voor sommige gebieden verdwijnt, wat met name voor de linker temporaal- streek geldt.

Voor de Mobility, de Hjorth-parameter die de gemiddelde frequentie representeert, wordt gevonden dat de hoogste dosisgroep een duidelijke toename laat zien (fig.9). Deze varieert van 1 tot 2 Hz in de fronto-centrale gebieden tot 3 tot 4 Hz voor de temporale gebieden. Het bevestigt de verschuiving in de frequentieverdeling van het vermogensspectrum van het EEG naar de hogere frequentiebanden wat uit de analyse van de afzonderlijke frequentiebanden ook naar voren komt. Het eigenaardige gedrag van de ALPHA 1-band is moeilijk te interpreteren. Pas indien zich in een herhalingsonderzoek dezelfde verschuivingen voordoen kan zekerheid bestaan dat dit geen toevalsbevinding is.

3.4.3. Visuele Evoked Response (VER)

Voor de VER werden op identieke wijze de verschillen tussen de controle groep en de belaste groepen onderzocht. Hiervoor zijn de verschillen tussen de 6 latenties en de 6 amplitudo's voor de hoofdcomponenten van de VER als variabelen per kanaal gebruikt.

Het effect is minder duidelijk dan in het EEG is gevonden. Belangrijkste gegeven is dat er een zwak effect meetbaar is voor de latentie van top IV en de amplitudo van top II en top V. Dit effect was alleen zichtbaar in de kanalen waarbij de referentie-electrode temporaal of frontaal lag. Daar de VER afkomstig is van de occipitale gebieden en de EEG-analyse toonde dat daar nauwelijks een effect waarneembaar was, versterken deze resultaten de conclusie dat de invloed het duidelijkst in meer naar voren gelegen schorsdelen waarneembaar is.

4. DISCUSSIE

Het onderzoek naar de invloed van NaBr op menselijke vrijwilligers had vier vraagstellingen. Deze vraagstellingen zullen afzonderlijk worden besproken.

4.1. Algemeen

Bij de oorspronkelijke opzet van dit onderzoek werd uitgegaan van de wenselijkheid te kunnen beschikken over groepen van 6 proefpersonen. De ervaring heeft geleerd dat proefpersonen ten gevolge van onvoorziene omstandigheden uit kunnen vallen met als gevolg dat de groepen niet groot genoeg zijn voor het trekken van conclusies. Om hierin te kunnen voorzien werd het onderzoek uitgevoerd met groepen van 7 proefpersonen. Ook in dit onderzoek konden ten gevolge van het voorkomen van intercurrente aandoeningen de gegevens van 4 proefpersonen niet bij de analyse worden be trokken. Hierdoor kunnen bij de vrouwelijke proefpersonen die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen de resultaten van slechts 4 en bij de vrouwelijke proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen de resultaten van 6 proefpersonen worden geanalyseerd.

Het eerste aspect van het onderzoek was om vast te stellen of de vrijwilligers aan het begin en het eind van het onderzoek gezond waren. Een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek en het aanvullend hematologisch en klinisch chemisch onderzoek leverde bij alle 38 bij de eind- evaluatie betrokken proefpersonen aan het eind van het onderzoek dezelfde bevindingen op als aan het begin van het onderzoek. Een uitzondering vormt het symptoom misselijkheid. Dit was afwezig bij de 14 personen uit de controle groep maar gedurende enkele dagen aanwezig bij 2 van de 11 personen die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen en bij 5 van de 13 die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen. Misselijkheid is een bij het gebruik van NaBr als geneesmiddel bekende bijwerking die waarschijnlijk het gevolg is van een directe invloed op

het slijmvlies van de maag. Het innemen van NaBr op een gevulde maag doet dit symptoom in het algemeen verdwijnen. Het is bekend dat een wisselend percentage van mensen die geneesmiddelen innemen over misselijkheid klaagt. Gedeeltelijk is dit het gevolg van de "placebo" werking die ieder geneesmiddel heeft, een ander gedeelte is het gevolg van het in de tablet verwerkte geneesmiddel afhankelijk van de eigenschappen van de stof. Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt een zekere dosiseffect relatie wat betreft het voorkomen van dit verschijnsel.

4.2. Bromide

Aan het einde van de onderzoeksperiode was de plasma bromide concentratie bij de vrouwelijke proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen $4.93 \pm 1.07 \text{ mmol l}^{-1}$ en bij de mannelijke proefpersonen uit dezelfde doseringsgroep $4.30 \pm 0.71 \text{ mmol l}^{-1}$ (maximaal 8^e week $4.99 \pm 0.77 \text{ mmol l}^{-1}$). De plasma concentratie waarvan men aanneemt dat zij bij het gebruik van NaBr als geneesmiddel als "therapeutisch" kan worden beschouwd is $6 - 12 \text{ mmol l}^{-1}$ (Wade, 1977). In een semi-chronisch toxiciteits onderzoek bij de rat werd een no-effect level gevonden bij $300 \text{ mg NaBr kg}^{-1}$ voer en een plasma concentratie van $2.1 \pm 0.1 \text{ mmol l}^{-1}$. Effecten werden gevonden bij een dosering van 1200 mg kg^{-1} voer hetgeen een plasma concentratie van $7.7 \pm 1.1 \text{ mmol l}^{-1}$ had veroorzaakt (van Logten e.a. 1974). De gemiddelde plasma concentratie in de hoogste doseringsgroep bij de vrijwilligers bedroeg derhalve 2/3 van de therapeutische concentratie bij de mens en ca 50 % van de plasma concentraties waarbij bij de rat effecten worden waargenomen.

Een opvallend verschijnsel was de daling van de plasma bromide concentratie die zich voordeed bij de mannelijke proefpersonen in de hoogste doserings groep van de 8^e tot de 12^e week. Het gemiddelde van de verschillen tussen de concentraties in de 8^e en de 12^e week verschilden echter niet significant. In hoeverre de daling verband houdt met fysiologische variaties dan wel het gevolg is van een verandering in het zoutgebruik kan niet worden vast gesteld. Evenmin kan worden uitgesloten dat de capsules niet nauwkeurig zijn ingenomen.

Uit de resultaten blijkt dat evenals in het vorige onderzoek het niet klinisch verzamelen van urine van 24 uur zeer moeilijk blijkt te zijn. De uitscheiding van kreatinine in de urine van 24 uur varieert onder fysiologische omstandigheden per individu weinig. Als men de individuele 24 uren kreatinine uitscheidingen beschouwt, moet worden geconcludeerd dat de verzameling van de urine bij veel proefpersonen onvoldoende nauwkeurig is geweest. Dit impliceert dat de resultaten van het urine onderzoek niet voor kinetische beschouwingen kunnen worden gebruikt.

De gemiddelde bromide uitscheiding en chloride uitscheiding waren in alle groepen van dezelfde orde van grootte en weerspiegelen de voor de Nederlandse situatie normale bromide en chloride belasting met de voeding. De individuele uitscheiding toonde echter aanzienlijke variaties. Gelet op datgene wat werd geconcludeerd naar aanleiding van de kreatinine uitscheiding kan niet worden uitgemaakt in hoeverre dit een gevolg is van variaties in de belasting of het niet nauwkeurig genoeg verzamelen van de urine. Over de verschillen die werden gemeten tussen inname van bromide enerzijds en uitscheiding anderzijds in de groepen die bromide kregen toegediend kan worden opgemerkt dat deze niet kunnen worden geïnterpreteerd op grond van dezelfde overwegingen.

4.3. Endocrinologie

Bij het lichamenlijk onderzoek aan het eind van het onderzoek werden geen veranderingen vastgesteld aan die endocrine organen die op deze wijze voor onderzoek toegankelijk zijn. Evenmin waren er klinisch tekenen van verandering van de functie van een of meer endocrine organen.

Aan het einde van de onderzoeksperiode bleek de T4 en T3 concentratie in het serum van de vrouwelijke proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen significant te zijn gestegen. De TBG concentratie was niet veranderd en de geringe toename in de FT4 concentratie was niet significant (bij significantie drempel 0.01). Bij de vrouwelijke proefpersonen die $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen en die een placebo kregen toegediend veranderden deze parameters niet.

Bij de drie groepen mannelijke proefpersonen werden in deze parameters geen verschillen gemeten. Deze resultaten duiden op een toename in de afgifte dan wel een afname in de afbraak van thyroxine en triodothyronine. De toename van concentratie van T4 en T3 ging niet gepaard met een daling of stijging van de concentraties van TSH. Dit betekent dat er geen aanwijzing is dat de toename van de T4 en T3 concentratie het gevolg is van een verandering in de functie van de hypofyse. Evenmin heeft de stijging in de T4 en T3 concentratie een compensatoire afname van de TSH afgifte door de hypofyse veroorzaakt. Dit is niet verwonderlijk omdat de stijging van de concentratie zich afspeelt binnen de range van concentraties van T4 en T3 die bij gezonde personen worden gemeten. Een biologisch effect door de verandering in deze concentraties behoeft dan ook niet te worden verwacht.

Uit recent verricht onderzoek (Loeber e.a. 1982) bij ratten blijkt dat de eerder bij mannelijke ratten vastgestelde veranderingen in de schildklier, gepaard gaan met een daling van de concentraties van T4 en T3. Ten aanzien van de invloed van bromide op de schildklier zijn er dus verschillen tussen de rat en de mens. Over het pathofysiologische mechanisme dat aan deze effecten ten grondslag ligt kan slechts worden gespeculeerd.

De gemiddelde concentraties van de overige hormonen die door de bijnier (cortisol), de ovaria en de testes (oestradiol, progesteron en testosteron) de hypofyse (TSH, prolactine, LH en FSH) worden geproduceerd, veranderen in geen van de onderzochte groepen.

4.4. Centraal zenuwstelsel

Bestudering van de resultaten levert op dat het EEG-profiel o.i.v. bromide een, zij het matige, statistisch significante verandering laat zien gekarakteriseerd door een toename in de BETA-activiteit en een afname in de DELTA-activiteit met een toename van de gemiddelde frequentie, uitgedrukt in de Mobility. Daar dit een eerste onderzoek betreft waarbij tevoren niets bekend was over de effecten kan niet uitgesloten worden dat sommige gevonden verschillen op toeval kunnen berusten.

Het matig significant effect kan bijv. tot gevolg hebben dat het aparte verloop van de ALPHA 1-band die voor de laagste dosis een afname in het vermogen laat zien en voor de hoogste dosis weer een toename, een toevalsbevinding is. Aan de andere kant kan dit wel degelijk een systematisch effect zijn op grond van een tegenstrijdig werken van de fenomenen: afname in vermogen en toename van de gemiddelde frequentie door - arbitraire - keuze van de grenzen van de verschillende banden. Het is immers voorstelbaar dat de allereerste effecten zich alleen manifesteren in een lichte afname in het vermogen in het frequentiegebied rond de 7 - 9 Hz. Bij een hogere dosis zal door verschuiving in de frequentieverdeling - zich uitend in de gemiddelde frequentie - het profiel sterker veranderen. Voor dit differentieele effect pleit ook de lichte toename (significant op het 5% niveau) van de activiteit in de DELTA 1-band, in het linker temporale gebied voor de laagste dosis.

Een ander gegeven uit het onderzoek is dat niet alle verschillende hersen schorsdelen een even sterk effect laten zien. Sommige gebieden zoals de occipitale en parietale gebieden veranderen nauwelijks terwijl de meest uitgesproken effecten zich temporaal, fronto-temporaal en centraal voordoen. De effecten zijn strikt symmetrisch waarbij wel iets vaker de rechter hemisfeer significante verschillen vertoont dan de linker. Dit wijst echter niet op een asymmetrisch effect, hoogstens op geringere spreiding tussen de verschillende proefpersonen voor de vermogens van de rechter hemisfeer.

Deze gegevens laten, doordat ze als exploratief moeten worden gekenschetst, nog niet toe reeds definitieve conclusies te trekken voor wat betreft de no-effect niveaus. De effecten gevonden bij $4 \text{ mg Br}^{-} \text{ kg}^{-1}$ moeten voorlopig als toevallig en zonder betekenis worden geïnterpreteerd.

Ten overvloede zij er hier op gewezen dat de gevonden verschuivingen in het EEG-frequentiespectrum volledig binnen normale grenzen blijven. Het is echter van belang te vermelden dat voor interpretatie van electro encefalografische fenomenen andere maatstaven gelden dan voor bijv. biochemische gegevens. In tegenstelling tot deze parameters kan niet gesproken worden van pathologische waarden in absolute zin. Veel belangrijker zijn

verschuivingen optredend in patronen, verschillen tussen verschillende hersenschorsdelen met name tussen linker en rechterzijde en het optreden van abnormale patronen.

4.5. Conclusie

Uit de resultaten van het onderzoek kan worden geconcludeerd dat het toedienen van NaBr in capsules aan gezonde vrijwilligers gedurende enkele dagen voorbijgaand verschijnselen als misselijkheid en braken induceert. Bij de proefpersonen die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen, kwam dit minder frequent voor dan bij hen die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen. Hierdoor wordt een relatie tussen dit effect en de dosis gesuggereerd. Als basis voor een norm in de voeding is dit verschijnsel niet relevant omdat de belasting met Br^- via de voeding gedurende de gehele dag plaatsvindt en niet als eenmalige dosis.

Van groot belang voor het vaststellen van normen is het gegeven dat bij de vrouwelijke proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen een significante stijging van de T4 en T3 concentratie in het serum werd vastgesteld. Deze verandering werd niet waargenomen bij de mannelijke proefpersonen die eenzelfde dosis innamen noch bij de vrouwelijke en mannelijke proefpersonen die $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen.

Voor het electroencefalogram werden duidelijk effecten gevonden bij de proefpersonen die $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ innamen. Het betrof een afname in het vermogen in de DELTA1 en de DELTA2-band, een toename van het vermogen van de BETA-banden terwijl de gemiddelde frequentie met gemiddeld 3 Hz toenam.

Op grond van bovenstaande bevindingen voor de mens zou de dosis van $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ voorlopig als no-effect level voor de mens kunnen worden gehanteerd. Alvorens normen voor de voeding te baseren op deze onderzoeksresultaten is het noodzakelijk een replicerend onderzoek gericht op de parameters waarin verschillen werden gemeten te verrichten om deze bevindingen te bevestigen.

Het is van belang de aandacht te vestigen op het feit dat de gemeten verschillen zich alle binnen het normale gebied bevinden.

LITERATUUR

- Blom, J.L., (1980), Het E.E.G.-Profiel Rapport I, NIPG-TNO
- Blom, J.L., Anneveldt, M., (1982), De 'Electrocap getest' Rapport NIPG-TNO
- Butler, S.R., Glass, A., (1974), Assymetries in the electroencefalogram associated with cerebral dominance. *Electroencefal.Clin.Neurofysiol.* 36, 481-491
- Dorlijn, W.A., Greve, P.A., Hofstee, A.W.M., Wammes, J.IJ., Wegman, R.C.C., (1975) Anorganisch bromide in Nederlands oppervlakte- en drinkwater. RIV-rapport nr.167/75 Tox.-RoB.
- Greve, P.A., Verschraagen, C., (1977), Anorganisch bromide in totale diëten. RIV-rapport nr. 75/77 Tox.-RoB.
- Greve, P.A., Verschraagen, C., (1978) Anorganisch bromide in duplicaat 24 uursvoedingen. RIV-rapport nr. 162/78 RA.
- Krajnc, E.I., Tonkelaar, E.M.den, Logten, M.J.van, (1979) Onderzoek naar het broom-, rubidium-, zink-, en ijzergehalte in bloed van mannelijke Nederlanders. RIV-interim-rapport nr. 86/79 Alg.Tox.
- Loeber, J.G., Franken, M.A.M., Leeuwen, F.X.R.van, (1982) Natriumbromide in endocrinologisch perspectief. *Min.Volksgez.en Milieuhyg. Verslagen, adviezen, rapporten nr.40 (1982) 150-151 ISBN 90 12 04104 x*
- Logten, M.J.van, Wolthuis, M., Rauws, A.G., Kroes, R., Tonkelaar, E.M.den, Berkvens, H., Esch, G.J.van (1974), Semichronic toxicity study of sodium bromide in rats. *Toxicology* 2, 257-267.
- Logten, M.J.van, Rauws, A.G., Kroes, R., Tonkelaar, E.M.den, Esch, G.J.van, (1976) Semichronic toxicity studies of sodium bromide in rats on a normal diet and a low chloride diet. *Med. Fac. Landbouw Rijksuniv. Gent* 41, 1499-1507
- Mautalen, C.A., Casco, C., (1970) Circadian rhythm of urinary total and free hydroxyproline excretion and its relation to creatinine excretion *J.Lab.Clin.Med.* 75 (1) 11-18

Rauws, A.G., Logten, M.J.van, Kroes, R., Tonkelaar, E.M.den, Wegman, R.C.C.,
Ham, M.ten, Esch, G.J.van, (1975) Geïntegreerd toxiciteitsonderzoek
van bromide. Min.Volksgez.en Milieuhyg. Verslagen, adviezen, rapporten
33/34 (1975) 134-142 ISBN 90 12 01155 1

Sangster, B., Logten, M.J.van, Koedam, J.C., Krajnc, E.I., Loeber, J.G.,
Rauws, A.G., Stephany, R.W., Thijssen, J.J.H., (1981) Onderzoek naar
de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers.
RIV-rapport nr. 167/80 617911001 NVIC/Alg.Tox/Endo/Farmkin./KCEH

Sangster, B., Krajnc, E.I., Loeber, J.G., Rauws, A.G., Logten, M.J.van,
(1982) Study of Sodium Bromide in Human Volunteers, with Special
Emphasis on the Endocrine System. Human Toxicol. 1, 393-402

Wade, A., (1977) Martindale, "The extra pharmacopoeia", 27th Ed.
The Pharmaceutical Press, London, p. 273-276.

Wit, S.L., (1972), Residuen van broom in aardappelen, sla, tomaten en
wortelen. RIV-rapport nr. 144/72 Tox-RoB.

Tabel 1

gewichtsklasse kg	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹	
	aantal ♀ ♂	NaBr dag ⁻¹ mg	aantal ♀ ♂	NaBr dag ⁻¹ mg	aantal ♀ ♂	NaBr dag ⁻¹ mg
50 - 59	2	0	2	284	2	638
60 - 69	3 2	0	3 1	336	3 1	754
70 - 79	2 4	0	2 5	386	2 4	870
80 - 89	1	0	1	438	2	986

Gewichtsklasse, aantal proefpersonen per gewichtsklasse en per doseringsgroep en de hoeveelheid NaBr die per dag als capsule naast het normale dieët werd ingenomen.

Tabel 3

bromide dosering	nummer	leeftijd jr.	geslacht m/v	gewicht kg	menstruatie duur cyclus duur	onderzoeks duur dagen	begin onderzoek : aantal dagen na begin menstruatie	einde onderzoek aantal dagen na begin menstruatie
0	3	22	v	71	5/25	76	8	11
0	5	19	v	50	5/30	81	12	10
0	6	23	v	60	5/28	88	11	12
0	12	22	v	75	4/27	84	12	12
0	13	30	v	63	5/28	78	10	11
0	16	23	v	58	5/28	81	12	12
0	17	21	v	67	5/30	101	14	13
0	23	25	m	75	-	84	-	-
0	25	20	m	79	-	84	-	-
0	31	23	m	77	-	84	-	-
0	32	22	m	77	-	84	-	-
0	34	26	m	69	-	84	-	-
0	36	21	m	66	-	84	-	-
0	37	23	m	75	-	84	-	-
4	8	25	v	54	5/28	98	11	13
4	9	24	v	52	7/30	87	12	11
4	10	19	v	61	5/28	91	11	12
4	15	20	v	64	5/27	80	12	11
4	18	22	v	62	7/28	105	12	17
4	20	25	v	70	4/30	99	12	12
4	21	24	v	70	7/28	81	10	10
4	22	19	m	74	-	84	-	-
4	26	21	m	82	-	84	-	-
4	27	24	m	74	-	84	-	-
4	28	25	m	75	-	84	-	-
4	33	28	m	77	-	84	-	-
4	35	24	m	79	-	84	-	-
4	41	21	m	67	-	84	-	-
9	1	20	v	73	4/28	79	12	12
9	2	22	v	63	5/30	85	14	12
9	4	22	v	57	5/27	86	10	11
9	7	19	v	58	5/35	92	15	13
9	11	20	v	73	4/28	73	12	11
9	14	19	v	61	6/28	-	11	-
9	19	19	v	63	5/28	93	10	10
9	24	29	m	79	-	84	-	-
9	29	21	m	84	-	84	-	-
9	30	22	m	82	-	84	-	-
9	38	31	m	67	-	84	-	-
9	39	20	m	75	-	84	-	-
9	40	24	m	70	-	84	-	-
9	42	23	m	75	-	84	-	-

Gegevens van de individuele proefpersonen: onderzoeksnummer, leeftijd, geslacht, gewicht, duur van de cyclus en de menstruatie, duur van het onderzoek en het aantal dagen na het begin van de menstruatie waarop bloed afname werd verricht voor de endocrinologische bepalingen.

Tabel 4a

Bromide (mmol/l plasma)

nr.	0 weken	2 weken	4 weken	6 weken	8 weken	10 weken	eind
3	0.059	0.089	0.046	0.075	0.083	0.075	0.086
5	0.051	0.064	0.046	0.075	0.066	0.063	0.064
6	0.066	0.071	0.071	0.054	0.066	0.064	0.086
12	0.058	0.076	0.071	0.063	0.071	0.061	0.063
13	0.086	0.071	0.083	0.088	0.100	0.066	0.066
16	0.075	0.058	0.095	0.043	0.054	0.071	0.068
17	0.046	0.061	0.051	0.075	0.049	0.050	0.048
\bar{x}	0.063	0.070	0.066	0.068	0.070	0.064	0.069
s.d.	0.014	0.011	0.019	0.015	0.017	0.008	0.014
n.	7	7	7	7	7	7	7
8	(0.066)	(1.113)	(1.500)	(1.800)	(1.575)	(0.788)	(1.125)
9	(0.063)	(1.250)	(1.800)	(1.700)	(2.050)	(1.838)	(1.196)
10	0.054	1.888	2.088	2.863	2.550	2.875	2.538
15	0.074	1.488	2.075	3.088	2.513	2.838	2.325
18	(0.064)	(1.450)	(2.075)	(2.875)	(2.413)	(2.200)	(1.161)
20	0.091	1.138	1.575	3.550	3.325	3.538	4.143
21	0.075	1.513	2.138	2.663	2.488	2.538	3.200
\bar{x}	0.074	1.507	1.969	3.041	2.719	2.947	3.052
s.d.	0.015	0.306	0.264	0.381	0.405	0.422	0.817
n.	4	4	4	4	4	4	4
1	0.070	3.638	4.363	4.213	4.825	4.050	3.538
2	0.071	2.963	4.250	4.925	4.838	3.463	4.413
4	0.079	2.175	3.250	4.325	5.213	5.425	6.286
7	0.071	2.213	3.263	3.638	2.863	3.513	5.214
11	0.061	3.288	3.213	5.075	5.038	5.924	4.175
14	(0.071)	(3.038)	(5.175)	(6.425)	(6.113)	-	-
19	0.058	3.838	4.888	5.925	5.538	7.575	5.963
\bar{x}	0.068	3.019	3.871	4.684	4.704	4.942	4.932
s.d.	0.008	0.706	0.722	0.800	0.939	1.679	1.073
n.	6	6	6	6	6	6	6

Vrouwelijke proefpersonen: individuele plasma bromide concentraties, en gemiddelde en standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin van het onderzoek, na 2,4,6,8,10 weken en aan het eind van het onderzoek. De tussen haakjes geplaatste waarden zijn niet betrokken bij het berekenen van de gemiddelden.

Tabel 4b

Bromide (mmol/l plasma)

nr.	0 weken	2 weken	4 weken	6 weken	8 weken	10 weken	eind
23	0.059	0.075	0.039	0.064	0.046	0.041	0.086
25	0.059	0.070	0.055	0.079	0.064	0.059	0.043
31	0.091	0.063	0.066	0.101	0.096	0.113	0.086
32	0.075	0.093	0.049	0.096	0.080	0.061	0.079
34	0.055	0.059	0.049	0.071	0.050	0.071	0.079
36	0.080	0.070	0.084	0.079	0.071	0.075	0.079
37	0.084	0.075	0.063	0.055	0.075	0.061	0.079
\bar{x}	0.072	0.072	0.058	0.078	0.069	0.069	0.076
s.d.	0.014	0.011	0.015	0.017	0.017	0.022	0.015
n.	7	7	7	7	7	7	7
22	0.080	1.800	2.463	3.575	2.863	2.700	3.575
26	0.071	1.550	1.375	1.800	2.075	1.863	1.463
27	0.071	1.413	1.200	1.575	1.700	2.113	1.488
28	0.064	1.250	1.413	1.913	2.013	2.375	2.425
33	0.086	1.400	1.550	2.163	2.013	2.325	2.013
35	0.091	1.225	1.300	1.513	1.613	2.138	1.950
41	0.049	1.363	1.875	3.000	2.138	1.613	2.075
\bar{x}	0.073	1.429	1.597	2.220	2.059	2.161	2.141
s.d.	0.014	0.196	0.439	0.778	0.425	0.355	0.717
n.	7	7	7	7	7	7	7
24	0.064	2.700	3.238	4.425	4.963	5.363	4.000
29	0.070	2.475	3.363	4.113	4.325	4.325	3.675
30	0.075	2.888	2.675	3.963	4.500	3.388	3.825
38	0.080	2.950	4.075	4.363	6.175	5.713	5.213
39	0.080	2.388	4.738	5.175	4.613	4.675	5.000
40	0.095	2.675	5.325	4.500	5.963	4.925	3.518
42	0.071	4.063	4.288	4.138	4.388	5.325	4.888
\bar{x}	0.076	2.877	3.975	4.385	4.990	4.888	4.303
s.d.	0.010	0.561	0.324	0.396	0.768	0.640	0.706
n.	7	7	7	7	7	7	7

Mannelijke proefpersonen: individuele plasma bromide concentraties, en gemiddelde en standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin van het onderzoek, na 2,4,6,8,10 weken en aan het eind van het onderzoek.

Tabel 5a

Urine

0 weken					Eind			
nr.	Vol ml 24hr ⁻¹	Br ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Cl ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Kreat mmol 24hr ⁻¹	Vol ml 24hr ⁻¹	Br ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Cl ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Kreat mmol 24hr ⁻¹
3	1900	0.110	147	8.6	2160	0.119	99	20.4
5	980	0.050	52	7.5	680	0.040	98	7.8
6	710	0.045	54	7.1	980	0.026	84	4.7
12	1290	0.049	66	12.5	2300	0.060	138	7.8
13	1740	0.085	115	11.0	2250	0.045	71	9.3
16	600	0.035	82	8.1	1740	0.050	128	8.8
17	900	0.052	77	12.2	1100	0.070	207	11.2
\bar{x}		0.061	85	9.6		0.059	118	10.0
s.d.		0.027	35	2.3		0.030	46	5.0
8	(650)	(0.038)	(63)	(7.8)	(660)	(0.215)	(58)	(4.1)
9	(850)	(0.026)	(35)	(4.3)	(1450)	(0.517)	(100)	(6.4)
10	1080	0.071	133	13.9	840	2.636	64	5.3
15	1480	0.095	203	19.3	900	3.229	133	14.8
18	(1520)	(0.046)	(88)	(8.7)	(900)	-	(57)	(7.8)
20	2729	0.122	168	8.9	1320	2.261	136	11.0
21	580	0.039	77	13.0	1120	2.296	104	12.1
\bar{x}		0.082	145	13.8		2.606	109	10.8
s.d.		0.035	54	4.3		0.449	33	4.0
1	875	0.058	85	10.4	1000	4.750	126	9.3
2	1900	0.093	101	11.3	1150	0.532	110	9.3
4	1720	0.131	233	9.1	1800	2.093	141	5.6
7	900	0.061	118	10.1	1200	1.396	89	9.1
11	2290	0.087	146	15.8	2420	3.541	70	14.4
14	(1620)	(0.096)	(142)	(8.9)	-	-	-	-
19	1160	0.067	100	12.9	1520	3.820	82	9.1
\bar{x}		0.083	141	11.6		2.687	103	9.6
s.d.		0.028	53	2.4		1.608	27	2.8

Vrouwelijke proefpersonen; het volume van de 24 uren urine en de bromide, chloride en kreatinine in de 24 uren urine uitgedrukt in mmol 24hr⁻¹ aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

Tabel 5b

Urine

0 weken					Eind			
nr.	Vol ml 24hr ⁻¹	Br ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Cl ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Kreat mmol 24hr ⁻¹	Vol ml 24hr ⁻¹	Br ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Cl ⁻ mmol 24hr ⁻¹	Kreat mmol 24hr ⁻¹
23	1750	0.067	164	11.6	2560	0.131	230	10.3
25	2050	0.129	327	25.9	2150	0.131	264	16.5
31	2740	0.099	207	15.1	1880	0.109	227	14.5
32	1080	0.058	88	13.2	1240	0.048	63	8.1
34	975	0.042	121	15.3	1900	0.076	179	17.5
36	2260	0.068	95	15.0	2400	0.163	288	14.7
37	1800	0.047	63	8.2	2420	0.119	162	11.5
\bar{x}		0.073	152	14.9		0.111	202	13.3
s.d.		0.031	91	5.5		0.038	75	3.4
22	550	0.049	75	14.6	2040	2.883	213	14.7
26	1500	0.074	135	20.6	1180	1.756	106	16.2
27	1300	0.064	155	16.2	2140	2.596	256	14.9
28	2000	0.122	206	17.8	1320	1.535	273	15.5
33	1080	0.033	36	6.4	660	0.987	67	10.4
35	1460	0.121	207	17.5	1460	1.351	109	13.3
41	1300	0.033	68	13.0	2120	5.752	212	11.6
\bar{x}		0.071	126	15.2		2.409	177	13.8
s.d.		0.038	68	4.6		1.621	81	2.1
24	1340	0.119	364	17.8	1550	9.863	264	13.8
29	1200	0.133	267	14.3	2400	10.020	353	18.1
30	2260	0.202	135	16.1	2400	3.811	182	21.6
38	1900	0.074	158	16.3	3540	4.383	162	14.7
39	1400	0.042	86	13.2	2200	2.365	122	11.8
40	1500	0.069	119	15.5	1220	3.370	137	13.6
42	2700	0.085	202	14.1	2600	8.645	235	9.8
\bar{x}		0.090	176	15.3		6.065	208	14.8
s.d.		0.031	71	1.6		3.306	82	4.0

Mannelijke proefpersonen; het volume van de 24 uren urine en de bromide, chloride en kreatinine in de 24 uren urine uitgedrukt in mmol 24hr⁻¹ aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

TOTAAL T₄

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	97	94	-.014	8	(159)	(169)		1	114	119	.019
	5	163	152	-.030	9	(105)	(92)		2	117	113	-.015
	6	130	141	-.035	10	118	111	-.027	4	113	132	.067
	12	131	118	-.045	15	142	135	-.022	7	131	156	.076
	13	94	108	.060	18	(110)	(88)		11	115	137	.076
	16	98	101	.013	20	109	112	.012	14	(112)	-	
	17	122	107	-.057	21	122	130	.028	19	98	127	.113
		\bar{x}	119.29	117.29	-.005	\bar{x}	122.75	122.00	-.002	\bar{x}	114.67	130.67
	s.d.	25.03	21.48	.043	s.d.	13.94	12.30	.027	s.d.	10.52	15.13	.046
	t.g.			-.35 ns	t.g.			-.11 ns	t.g.			+ 3.32 xx
MANNEN	23	119	121	.007	22	136	153	.051	24	101	113	.049
	25	74	96	.113	26	128	115	-.047	29	132	122	-.034
	31	110	115	.019	27	115	108	-.027	30	116	107	-.035
	32	145	132	-.041	28	104	104	.000	38	81	89	.041
	34	87	103	.073	33	113	146	.111	39	115	109	-.023
	36	102	90	-.054	35	96	110	.059	40	111	118	.027
	37	91	123	.131	41	109	104	-.020	42	99	97	-.009
		\bar{x}	104.00	111.43	+.035	\bar{x}	114.43	120.00	+.018	\bar{x}	107.86	107.86
	s.d.	23.47	15.44	.072	s.d.	13.72	20.60	.057	s.d.	16.11	11.58	.036
	t.g.			+ 1.64 ns	t.g.			+.84 ns	t.g.			+ .11 ns

De thyroxine (T₄) concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetstingsgrootte (t.g.) en de significantie.

FT₄

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	21	20	-.021	8	(27)	(33)		1	24	25	.018
	5	27	28	.016	9	(14)	(19)		2	24	22	-.038
	6	26	28	.032	10	26	21	-.093	4	21	26	.093
	12	28	24	-.067	15	30	31	.014	7	22	25	.056
	13	23	24	.018	18	(22)	(17)		11	20	26	.114
	16	23	23	.000	20	23	23	.000	14	(20)	-	-
	17	28	21	-.125	21	24	25	.018	19	20	23	.061
	\bar{x}	25.14	24.00	-.021	\bar{x}	25.75	25.00	-.015	\bar{x}	21.83	24.50	+.051
	s.d.	2.79	3.11	.056	s.d.	3.10	4.32	.052	s.d.	1.83	1.64	.055
	t.g.			-.1.01 ns	t.g.			-.56 ns	t.g.			+ 2.26 x
MANNEN	23	25	29	.064	22	27	31	.060	24	24	26	.035
	25	19	24	.101	26	28	26	-.032	29	26	24	-.035
	31	24	24	.000	27	26	23	-.053	30	28	26	-.032
	32	32	27	-.074	28	26	29	.047	38	20	22	.041
	34	23	25	.036	33	27	29	.031	39	26	26	.000
	36	20	19	-.022	35	22	23	.019	40	23	24	.018
	37	20	23	.061	41	26	25	-.017	42	21	21	.000
	\bar{x}	23.29	24.43	+.024	\bar{x}	26.00	26.57	+.008	\bar{x}	24.00	24.14	+.004
	s.d.	4.46	3.15	.060	s.d.	1.91	3.15	.042	s.d.	2.89	2.04	.030
	t.g.			+ 1.37 ns	t.g.			+.46 ns	t.g.			+ .22 ns

De vrije thyroxine (FT₄) concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

TBG

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (mg/l)	Eind (mg/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (mg/l)	Eind (mg/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (mg/l)	Eind (mg/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	18.7	18.9	.005	8	(26.6)	(24.0)		1	19.2	18.9	-.007
	5	31.0	26.5	-.068	9	(27.4)	(23.6)		2	20.2	20.7	.011
	6	23.4	22.0	-.027	10	21.6	24.0	.046	4	27.7	22.9	-.083
	12	26.6	24.8	-.030	15	23.8	23.9	.002	7	30.6	29.5	-.016
	13	20.1	22.0	.039	18	(24.8)	(21.5)		11	26.6	24.0	-.045
	16	23.0	23.7	.013	20	20.7	20.9	.004	14	(30.3)	-	
	17	24.3	21.5	-.053	21	22.9	25.2	.042	19	22.7	25.8	.056
	\bar{x}	23.87	22.70	-.017	\bar{x}	22.25	23.50	+.024	\bar{x}	24.50	23.63	-.014
	s.d.	4.09	2.47	.038	s.d.	1.37	1.83	.024	s.d.	4.51	3.76	.048
	t.g.			-1.16 ns	t.g.			+ 1.19 ns	t.g.			-.87 ns
MANNEN	23	23.9	20.6	-.065	22	25.3	25.8	.008	24	18.0	18.6	.014
	25	18.1	17.1	-.025	26	18.5	17.1	-.034	29	23.2	24.5	.024
	31	19.3	19.0	-.007	27	19.4	20.6	.026	30	15.8	14.3	-.043
	32	17.7	17.4	-.007	28	13.6	14.0	.013	38	14.5	15.0	.015
	34	13.6	17.0	.097	33	16.6	23.1	.144	39	15.0	14.8	-.006
	36	19.6	20.0	.009	35	17.9	19.6	.039	40	17.4	18.8	.034
	37	17.9	21.0	.069	41	18.5	15.4	-.080	42	17.3	19.8	.059
		\bar{x}	18.59	18.87	+.010	\bar{x}	18.54	19.37	+.017	\bar{x}	17.31	17.97
	s.d.	3.06	1.71	.055	s.d.	3.54	4.21	.069	s.d.	2.91	3.64	.032
	t.g.			+.49 ns	t.g.			+.80 ns	t.g.			+.67 ns

Het thyroxine bindend globuline (TBG) in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

T₃

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	1.6	1.5	-.028	8	(2.0)	(5.4)		1	2.1	2.5	.076
	5	2.0	2.1	.021	9	(1.1)	(1.2)		2	1.7	2.0	.071
	6	1.6	2.2	.138	10	2.1	1.7	-.092	4	1.6	1.9	.075
	12	1.6	1.9	.075	15	1.8	1.7	-.025	7	1.8	2.3	.106
	13	1.6	1.8	.051	18	(1.6)	(1.3)		11	1.6	2.0	.097
	16	1.6	1.6	.000	20	1.6	1.9	.075	14	(2.2)	-	-
	17	1.5	1.8	.079	21	1.8	2.0	.046	19	1.8	2.0	.046
		\bar{x}	1.64	1.84	+.048	\bar{x}	1.83	1.83	+.001	\bar{x}	1.77	2.12
	s.d.	0.16	0.25	.056	s.d.	0.21	0.15	.075	s.d.	0.19	0.23	.021
	t.g.			+ 2.45 x	t.g.			+.04 ns	t.g.			+ 3.71 xx
MANNEN	23	1.8	1.7	-.025	22	2.3	2.6	.053	24	1.5	1.6	.028
	25	1.4	1.6	.058	26	2.4	1.9	-.101	29	2.0	1.8	-.046
	31	2.0	2.0	.000	27	1.7	1.7	.000	30	2.0	1.8	-.046
	32	2.0	2.0	.000	28	1.8	1.5	-.079	38	1.5	1.8	.079
	34	1.3	1.8	.141	33	1.5	2.1	.146	39	1.7	1.9	.048
	36	1.6	1.9	.075	35	2.3	2.1	-.040	40	1.7	2.1	.092
	37	1.7	2.1	.092	41	1.6	1.6	.000	42	2.0	2.2	.041
		\bar{x}	1.69	1.87	+.049	\bar{x}	1.94	1.93	-.003	\bar{x}	1.77	1.89
	s.d.	0.27	0.18	.060	s.d.	0.38	0.38	.084	s.d.	0.23	0.20	.055
	t.g.			+ 1.91 ns	t.g.			-.12 ns	t.g.			+1.10 ns

De triiodothyroxine (T₃) concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

CORTISOL

		0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				
	nr.	Begin (umol/l)	Eind (umol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (umol/l)	Eind (umol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (umol/l)	Eind (umol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	0.79	0.59	- .127	8	(0.61)	(0.49)		1	0.52	0.88	.228
	5	0.75	0.60	- .097	9	(0.67)	(0.79)		2	0.69	0.77	.048
	6	0.72	0.52	- .141	10	0.64	0.74	.063	4	0.55	0.53	- .016
	12	0.88	0.84	- .020	15	0.67	0.53	- .102	7	0.52	0.88	.228
	13	0.58	0.48	- .082	18	(0.60)	(0.80)		11	0.71	0.70	- .006
	16	0.73	0.71	- .012	20	0.94	0.88	- .029	14	(0.62)	-	
	17	1.00	0.54	- .268	21	0.81	0.66	- .089	19	0.53	0.52	- .008
		\bar{x}	0.78	0.61	- .107	\bar{x}	0.77	0.70	- .039	\bar{x}	0.59	0.71
	s.d.	0.13	0.12	.086	s.d.	0.14	0.15	.075	s.d.	0.09	0.16	.118
	t.g.			- 2.92 x	t.g.			- .81 ns	t.g.			+ 2.00 ns
MANNEN	23	0.76	0.83	.038	22	0.71	0.61	- .066	24	0.65	0.49	- .123
	25	0.77	0.84	.038	26	0.71	0.67	- .025	29	0.76	0.67	- .055
	31	0.90	0.86	- .020	27	0.92	0.92	.000	30	1.08	0.52	- .317
	32	0.87	0.89	.010	28	0.90	1.00	.046	38	0.72	0.66	- .038
	34	0.89	0.95	.028	33	0.77	0.61	- .101	39	0.51	0.75	.167
	36	0.98	0.92	- .027	35	0.87	0.91	.020	40	0.63	0.51	- .092
	37	0.99	1.01	.009	41	0.56	0.89	.201	42	0.73	0.70	- .018
		\bar{x}	0.88	0.90	+ .011	\bar{x}	0.78	0.80	+ .011	\bar{x}	0.73	0.61
	s.d.	0.09	0.06	.026	s.d.	0.13	0.17	.098	s.d.	0.18	0.11	.144
	t.g.			+ .28 ns	t.g.			+ .28 ns	t.g.			- 1.77 ns

De cortisol concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

OESTRADIOL

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (pmol/l)	Eind (pmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	70	211	.479	8	(280)	(278)		1	456	257	-.249
	5	1096	457	-.380	9	(17)	(9)		2	337	324	-.017
	6	142	742	.718	10	43	134	.494	4	230	327	.153
	12	16	30	.273	15	95	44	-.334	7	788	190	-.618
	13	40	42	.021	18	(43)	(228)		11	43	52	.083
	16	179	171	-.020	20	49	41	-.077	14	(55)	-	-.118
	17	137	102	-.128	21	432	574	.123	19	42	32	-.118
	\bar{x}	240	251	+.138	\bar{x}	155	198	+.051	\bar{x}	316	131	-.128
	s.d.	382	260	.376	s.d.	186	254	.349	s.d.	283	235	.279
	t.g.			+ 1.08 ns	t.g.			+ .30 ns	t.g.			-.92 ns
MANNEN	23	67	64	-.020	22	145	127	-.058	24	144	116	-.094
	25	92	114	.093	26	109	95	-.060	29	50	96	.283
	31	95	93	-.009	27	97	116	.078	30	112	73	-.186
	32	95	154	.210	28	110	125	.056	38	66	124	.274
	34	99	102	.013	33	94	130	.141	39	82	85	.016
	36	99	123	.094	35	97	119	.089	40	106	101	-.021
	37	64	60	-.028	41	99	70	-.151	42	66	102	.189
	\bar{x}	87	101	+.050	\bar{x}	107	112	+.014	\bar{x}	89	100	+.066
	s.d.	15	33	.087	s.d.	18	22	.104	s.d.	33	17	.185
	t.g.			.087 ns	t.g.			.104 ns	t.g.			+ 1.32 ns

De oestradiol concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

PROGESTERON

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	3.0	2.4	-.097	8	(1.4)	(1.4)		1	1.4	3.4	.385
	5	3.4	2.4	-.151	9	(1.7)	(2.2)		2	2.4	2.9	.082
	6	3.0	2.2	-.135	10	3.2	2.7	-.074	4	1.4	1.4	.000
	12	2.5	3.6	.158	15	2.3	1.5	-.186	7	1.4	1.9	.133
	13	2.0	1.7	-.071	18	(2.3)	(4.0)		11	2.1	2.2	.020
	16	2.2	1.8	-.087	20	3.2	4.0	.097	14	(2.6)	-	
	17	2.3	1.7	-.131	21	2.6	2.9	.047	19	1.7	2.3	.131
		\bar{x}	2.63	2.26	-.073	\bar{x}	2.83	2.78	-.029	\bar{x}	1.73	2.38
	s.d.	0.51	0.67	.106	s.d.	0.45	1.02	.127	s.d.	0.43	0.71	.139
	t.g.			- 1.58 ns	t.g.			-.47 ns	t.g.			+ 2.49 x
MANNEN	23	2.3	2.9	.101	22	2.1	1.8	-.067	24	3.4	2.1	-.209
	25	2.9	2.9	.000	26	4.5	3.6	-.097	29	2.5	2.9	.064
	31	2.5	3.8	.182	27	2.0	2.0	.000	30	3.8	2.2	-.237
	32	4.1	3.8	-.033	28	2.3	2.5	.036	38	2.7	2.9	.031
	34	2.9	4.4	.181	33	3.6	2.8	-.109	39	1.5	2.5	.222
	36	3.6	3.6	.000	35	2.8	2.5	-.049	40	2.7	1.8	-.176
	37	3.1	3.9	.100	41	4.0	5.0	.097	42	3.4	4.0	.071
		\bar{x}	3.06	3.61	+.076	\bar{x}	3.04	2.89	-.027	\bar{x}	2.86	2.63
	s.d.	0.62	0.55	.088	s.d.	0.99	1.10	.075	s.d.	0.76	0.73	.174
	t.g.			+ 1.66 ns	t.g.			-.59 ns	t.g.			-.73 ns

De progesteron concentratie in het serum van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

TESTOSTERON

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (nmol/l)	Eind (nmol/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	2.0	1.4	-.155	8	(1.7)	(1.9)		1	1.3	1.7	.117
	5	2.2	1.9	-.064	9	(1.2)	(1.5)		2	2.2	2.1	-.020
	6	1.4	1.4	.000	10	2.6	2.7	.016	4	1.1	1.6	.163
	12	1.0	1.1	.041	15	1.5	1.2	-.097	7	1.6	1.1	-.163
	13	1.5	0.8	-.273	18	(2.1)	(2.8)		11	1.3	11.6	.090
	16	1.5	2.0	.125	20	2.1	2.6	.093	14	(1.2)	-	
	17	2.1	1.9	-.043	21	1.8	1.4	-.109	19	2.3	2.1	-.040
	\bar{x}	1.67	1.50	-.053	\bar{x}	2.00	1.98	-.024	\bar{x}	1.63	1.70	+.024
	s.d.	0.44	0.45	.131	s.d.	0.47	0.78	.096	s.d.	0.50	0.37	.121
	t.g.			-1.16 ns	t.g.			-.40 ns	t.g.			+.50 ns
MANNEN	23	18	15	-.079	22	40	36	-.046	24	20	26	.114
	25	18	25	.143	26	27	21	-.109	29	20	24	.079
	31	22	17	-.112	27	24	29	.082	30	15	19	.103
	32	19	35	.265	28	24	27	.051	38	21	27	.109
	34	19	23	.083	33	17	22	.112	39	16	16	.000
	36	21	23	.040	35	14	20	.155	40	29	22	-.120
	37	13	15	.062	41	14	22	.196	42	22	25	.056
	\bar{x}	18.57	21.86	+.057	\bar{x}	22.86	25.29	+.063	\bar{x}	20.43	22.71	+.049
	s.d.	2.88	7.10	.128	s.d.	9.17	5.77	.108	s.d.	4.58	3.99	.084
	t.g.			+1.40 ns	t.g.			+1.54 ns	t.g.			+1.19 ns

De testosteron concentratie in het serum van de individuele proefpersoon en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per dosisgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

TSH (0 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	< 1.0	< 1.0	.000	8	(1.5)	(1.0)		1	< 1.0	1.4	.146
	5	3.1	3.9	.100	9	(1.3)	(1.5)		2	2.4	2.2	-.038
	6	1.5	2.9	.286	10	2.4	1.3	-.266	4	1.9	< 1.0	-.279
	12	1.9	1.9	.000	15	2.5	2.0	-.097	7	2.5	3.9	.193
	13	< 1.0	1.2	.079	18	(1.8)	(1.7)		11	1.9	1.6	-.075
	16	2.0	1.8	-.046	20	3.4	3.4	.000	14	(2.1)	-	
	17	2.7	2.7	.000	21	3.0	1.7	-.247	19	< 1.0	2.1	.322
		\bar{x}	1.89	2.20	+.060	\bar{x}	2.83	2.1	-.152	\bar{x}	1.78	2.03
	s.d.	0.80	1.03	.112	s.d.	0.46	0.91	.127	s.d.	0.66	1.02	.217
	t.g.			+.99 ns	t.g.			- 1.91 ns	t.g.			+.69 ns
MANNEN	23	1.9	1.8	-.023	22	1.9	2.7	.153	24	2.1	2.0	-.021
	25	1.8	2.9	.207	26	2.0	< 1.0	-.301	29	1.9	1.8	-.023
	31	2.9	3.0	.015	27	2.0	2.1	.021	30	2.3	1.7	-.131
	32	1.8	1.9	.023	28	2.3	1.2	-.283	38	< 1.0	2.7	.431
	34	2.0	1.9	-.022	33	2.1	2.8	.125	39	1.4	1.7	-.084
	36	1.5	< 1.0	-.176	35	1.7	2.2	.112	40	2.7	2.2	-.089
	37	< 1.0	1.9	.279	41	2.2	3.2	.163	42	2.8	2.4	-.067
		\bar{x}	1.84	2.06	+.043	\bar{x}	2.03	2.17	-.001	\bar{x}	2.03	2.07
	s.d.	0.57	0.69	.153	s.d.	0.20	0.82	.204	s.d.	0.66	0.38	.191
	t.g.			+.62 ns	t.g.			-.02 ns	t.g.			+.38 ns

De concentratie van thyreotrop hormoon (TSH) in het serum vóór i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

TSH (20 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)
VROUWEN	3	3.7	5.3	8	(8.1)	(3.5)	1	25	6.2
	5	20	24	9	(6.9)	(11)	2	20	22
	6	18	34	10	19	10	4	14	11
	12	6.4	7.2	15	15	12	7	25	24
	13	11	11	18	(25)	(16)	11	13	18
	16	12	17	20	19	17	14	(29)	-
	17	13	18	21	30	22	19	19	23
		\bar{x}	12.01	16.64	\bar{x}	20.75	15.25	\bar{x}	19.33
	s.d.	5.81	10.06	s.d.	6.45	5.38	s.d.	5.16	7.25
MANNEN	23	6.6	7.8	22	7.5	14	24	7.4	7.1
	25	11	12	26	5.1	3.2	29	8.4	6.9
	31	14	16	27	6.1	8.2	30	4.4	4.8
	32	7.0	6.4	28	9.4	8.1	38	9.2	9.1
	34	10	11	33	7.4	6.4	39	5.9	5.9
	36	10	2.3	35	9.5	9.8	40	7.0	8.5
	37	2.6		41	9.2	9.6	42	6.9	9.5
		\bar{x}	8.74	8.64	\bar{x}	7.74	8.47	\bar{x}	7.03
	s.d.	3.68	4.66	s.d.	1.72	3.31	s.d.	1.58	1.73

De concentratie van thyreotroop hormoon (TSH) in het serum 20 minuten na toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersoon en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

TSH (60 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)	nr.	Begin (mIE/l)	Eind (mIE/l)
VROUWEN	3	1.9	2.8	8	(4.7)	(2.3)	1	16	2.8
	5	12	13	9	(7.9)	(11)	2	13	10
	6	8.6	15	10	13	7.5	4	11	7.6
	12	4.0	7	15	9.4	8.4	7	13	17
	13	8.3	6.2	18	(14)	(10)	11	10	11
	16	7.7	9.6	20	12	11	14	(25)	-
	17	6.0	11	21	20	18	19	10	9.5
		\bar{x}	6.93	9.23	\bar{x}	13.60	11.23	\bar{x}	12.17
	s.d.	3.31	4.21	s.d.	4.53	4.75	s.d.	2.32	4.63
MANNEN	23	4.3	4.6	22	3.9	6.5	24	5.1	4.8
	25	6.9	7.3	26	4.1	2.4	29	6.3	5.1
	31	9.3	10	27	5.3	5.3	30	3.1	2.9
	32	4.5	3.3	28	5.0	4.6	38	6.5	5.5
	34	7.1	6.7	33	6.0	8.2	39	4.0	3.8
	36	5.5	1.8	35	6.6	5.0	40	4.9	5.2
	37	3.0	2.8	41	5.8	7.1	42	5.8	5.1
		\bar{x}	5.80	5.21	\bar{x}	5.24	5.59	\bar{x}	5.10
	s.d.	2.12	2.92	s.d.	0.99	1.89	s.d.	1.23	0.93

De concentratie van het thyreotroop hormoon (TSH) in het serum 60 minuten na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersoon en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

TSH ("ca. 40 min.")

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	2.6	3.9	.17	8				1	20.0	3.0	-.83
	5	5.0	4.6	-.04	9				2	6.8	6.8	.00
	6	8.3	7.8	-.03	10	6.6	6.6	.00	4	6.6	9.1	.14
	12	2.7	3.7	.14	15	4.8	5.0	.02	7	7.2	5.1	-.15
	13	9.5	6.9	-.14	18				11	6.0	8.7	.16
	16	4.8	7.1	.17	20	4.5	4.0	-.05	14			
	17	3.2	5.2	.21	21	8.1	11.7	.16	19	13.8	7.1	-.29
	\bar{x}			+ .07	\bar{x}			+ .03	\bar{x}			-.16
	s.d.			.14	s.d.			.09	s.d.			.37
	t.g.			+ .75 ns	t.g.			+ .27 ns	t.g.			-1.64 ns
MANNEN	23	2.8	3.3	.07	22	2.8	3.5	.10	24	3.0	3.0	.00
	25	4.8	3.2	-.17	26	2.3	2.8	.08	29	3.8	3.3	-.06
	31	3.9	4.2	.03	27	2.8	3.2	.05	30	1.35	2.2	.21
	32	3.1	2.4	-.11	28	3.0	5.1	.24	38	7.8	2.6	-.47
	34	4.2	4.5	.03	33	3.2	2.6	-.09	39	3.5	2.8	-.10
	36	4.9	2.0	-.38	35	4.7	3.2	-.17	40	2.2	3.0	.14
	37	2.8	1.95	-.16	41	3.3	2.6	-.11	42	2.2	2.9	.11
	\bar{x}			-.10	\bar{x}			+ .01	\bar{x}			-.02
	s.d.			.16	s.d.			.14	s.d.			.23
	t.g.			-1.45 ns	t.g.			+ .21 ns	t.g.			-.36 ns

De concentratie van thyreotroop hormoon (TSH) in het serum "ca. 40 min." na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen uitgedrukt als veelvoud van de concentratie onmiddellijk vóór injectie. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

PROLACTINE (0 min.)

		0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				
	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	0.17	0.22	.112	8	(0.35)	(0.27)		1	0.15	0.11	-.135
	5	0.71	0.56	-.103	9	(0.16)	(0.16)		2	0.29	0.17	-.232
	6	0.31	0.31	.000	10	0.26	0.25	-.017	4	0.23	0.28	.085
	12	0.25	0.32	.107	15	0.38	0.25	-.182	7	0.53	0.64	.082
	13	0.31	0.14	-.345	18	(0.26)	(0.44)		11	0.18	0.20	.046
	16	0.15	0.17	.054	20	0.63	0.61	-.014	14	(0.18)	-	
	17	0.55	0.26	-.325	21	0.57	0.34	-.224	19	0.24	0.26	.035
	\bar{x}	0.35	0.28	-.071	\bar{x}	0.46	0.36	-.109	\bar{x}	0.27	0.28	-.020
	s.d.	0.21	0.14	.194	s.d.	0.17	0.17	.110	s.d.	0.14	0.19	.132
	t.g.			-1.20 ns	t.g.			-1.38 ns	t.g.			-.31 ns
MANNEN	23	0.43	0.50	.066	22	0.18	0.18	.000	24	0.38	0.23	-.218
	25	0.29	0.25	-.064	26	0.17	0.14	-.084	29	0.21	0.24	.058
	31	0.41	0.60	.165	27	0.31	0.36	.065	30	0.16	0.16	.000
	32	0.45	0.42	-.030	28	0.18	0.26	.160	38	0.09	0.20	.347
	34	0.23	0.35	.182	33	0.34	0.29	-.069	39	0.14	0.51	.561
	36	0.49	0.43	-.057	35	0.25	0.30	.079	40	0.14	0.15	.030
	37	0.17	0.26	.185	41	0.33	0.13	-.405	42	0.17	0.22	.112
	\bar{x}	0.35	0.40	+.064	\bar{x}	0.25	0.24	-.036	\bar{x}	0.18	0.24	+.127
	s.d.	0.12	0.13	.114	s.d.	0.08	0.09	.184	s.d.	0.09	0.12	.254
	t.g.			+.88 ns	t.g.			-.50 ns	t.g.			+1.75 ns

De prolactine concentratie in het serum vóór i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

PROLACTINE (20 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)
VROUWEN	3	1.3	1.8	8	(2.0)	(1.7)	1	0.54	0.55
	5	2.7	1.9	9	(1.3)	(1.0)	2	2.1	1.7
	6	2.5	2.7	10	1.3	1.4	4	1.2	1.5
	12	1.6	1.6	15	2.2	1.9	7	2.0	2.7
	13	1.6	1.2	18	(2.2)	(2.4)	11	1.3	1.3
	16	1.1	1.4	20	2.5	2.2	14	(2.1)	-
	17	1.2	1.6	21	2.7	2.4	19	2.1	1.4
		\bar{x}	1.71	1.74	\bar{x}	2.18	1.98	\bar{x}	1.54
	s.d.	0.64	0.48	s.d.	0.62	0.43	s.d.	0.63	0.70
MANNEN	23	1.7	1.9	22	0.51	0.63	24	1.5	1.3
	25	1.5	1.7	26	0.80	0.72	29	0.99	0.76
	31	1.5	2.0	27	1.2	1.3	30	0.47	0.56
	32	1.2	1.1	28	1.2	1.0	38	0.35	0.43
	34	1.4	1.5	33	0.71	0.62	39	0.71	1.9
	36	2.0	2.1	35	1.1	1.2	40	0.41	0.42
	37	0.74	0.82	41	1.4	1.2	42	0.69	0.83
		\bar{x}	1.43	1.59	\bar{x}	0.99	0.95	\bar{x}	0.73
	s.d.	0.40	0.48	s.d.	0.32	0.29	s.d.	0.40	0.54

De prolactine concentratie in het serum 20 minuten na toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

PROLACTINE (60 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)
VROUWEN	3	0.55	0.72	8	(0.98)	(0.84)	1	0.27	0.24
	5	1.2	0.86	9	(0.66)	(0.72)	2	0.83	0.62
	6	1.3	1.4	10	0.60	0.63	4	0.66	0.87
	12	0.84	1.2	15	1.1	1.1	7	0.89	1.1
	13	0.97	0.63	18	(0.86)	(1.3)	11	0.71	0.53
	16	0.57	0.59	20	1.2	1.6	14	(1.1)	-
	17	0.56	0.66	21	0.93	1.2	19	0.80	0.54
		\bar{x}	0.86	0.87	\bar{x}	1.03	1.13	\bar{x}	0.69
	s.d.	0.31	0.31	s.d.	0.37	0.40	s.d.	0.22	0.30
MANNEN	23	0.63	0.84	22	0.20	0.24	24	0.66	0.65
	25	0.83	0.84	26	0.35	0.31	29	0.54	0.41
	31	0.51	0.62	27	0.46	0.51	30	0.25	0.30
	32	0.45	0.42	28	0.47	0.45	38	0.19	0.19
	34	0.60	0.61	33	0.35	0.37	39	0.27	0.52
	36	0.83	0.82	35	0.45	0.35	40	0.23	0.23
	37	0.41	0.46	41	0.62	0.61	42	0.23	0.29
		\bar{x}	0.61	0.66	\bar{x}	0.41	0.41	\bar{x}	0.34
	s.d.	0.17	0.18	s.d.	0.13	0.13	s.d.	0.18	0.17

De prolactine concentratie in het serum 60 minuten na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

PROLACTINE ("ca. 40 min.")

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	5.0	5.1	.01	8				1	2.6	3.3	.11
	5	2.5	2.3	- .04	9				2	4.6	6.0	.12
	6	5.8	6.3	.04	10	3.4	3.7	.04	4	3.9	4.1	.02
	12	4.7	4.4	- .03	15	4.1	5.8	.15	7	2.5	2.7	.03
	13	4.0	6.2	.19	18				11	5.4	4.2	-.11
	16	5.6	5.4	- .02	20	2.8	3.1	.05	14			
	17	1.48	4.0	.43	21	2.8	5.0	.26	19	5.4	3.3	-.21
	\bar{x}			+ .08	\bar{x}			+ .12	\bar{x}			-.01
	s.d.			.17	s.d.			.10	s.d.			
	t.g.			+ 1.52 ns	t.g.			+ 1.73 ns	t.g.			-.11 ns
MANNEN	23	2.4	2.5	.02	22	1.8	2.1	.08	24	2.6	4.0	.18
	25	3.9	4.8	.09	26	3.1	3.4	.04	29	3.5	2.3	-.17
	31	2.1	2.7	.10	27	2.4	2.2	-.03	30	2.1	2.6	.08
	32	1.6	1.6	.00	28	4.2	2.6	-.21	38	2.9	1.4	-.30
	34	4.0	2.8	- .16	33	1.5	1.7	.05	39	5.1	1.9	-.42
	36	2.6	3.0	.06	35	2.8	2.1	-.12	40	2.2	2.1	-.02
	37	3.2	2.3	- .14	41	2.8	6.6	.37	42	2.3	2.2	-.02
		\bar{x}			- .00	\bar{x}			+ .03	\bar{x}		
	s.d.			.11	s.d.			.18	s.d.			.21
	t.g.			- .07 ns	t.g.			+ .39 ns	t.g.			-1.46 ns

De prolactine concentratie in het serum "ca. 40 min." na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen uitgedrukt als veelvoud van de concentratie onmiddellijk vóór injectie. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de Logarithmen van de verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

LH (0 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	7.7	8.7	.053	8	(7.6)	(10.0)		1	5.7	5.5	-.016
	5	8.0	5.5	-.163	9	(2.7)	(4.0)		2	5.6	6.5	.065
	6	5.9	8.3	.148	10	6.2	4.8	-.111	4	7.1	6.2	-.059
	12	8.3	5.6	-.171	15	4.9	4.0	-.088	7	8.3	5.6	-.171
	13	5.2	7.7	.170	18	(4.6)	(41.0)		11	5.5	7.6	.140
	16	10.0	9.0	-.046	20	5.8	7.7	.123	14	(7.0)	-	-
	17	3.6	5.2	.160	21	6.4	8.3	.113	19	4.1	5.2	.103
		\bar{x}	7.0	7.1	+.022	\bar{x}	5.8	7.8	+.009	\bar{x}	6.1	6.1
	s.d.	2.2	1.7	.149	s.d.	0.7	5.0	.126	s.d.	1.5	0.9	.116
	t.g.			+.43 ns	t.g.			+.14 ns	t.g.			+.19 ns
MANNEN	23	6.8	8.5	.097	22	7.3	5.9	-.092	24	6.0	5.5	-.038
	25	6.7	9.2	.138	26	8.0	6.9	-.064	29	4.6	5.8	.101
	31	4.3	7.0	.212	27	15	11	-.135	30	8.2	8.6	.021
	32	8.0	9.0	.051	28	7.5	9.3	.093	38	8.0	8.1	.005
	34	5.2	8.7	.224	33	8.8	9.3	.024	39	10	8.3	-.081
	36	8.3	7.1	-.068	35	8.1	8.7	.031	40	9.8	9.4	-.081
	37	2.2	1.1	-.301	41	8.0	8.1	.005	42	11	8.2	-.128
		\bar{x}	5.9	7.2	+.050	\bar{x}	9.0	8.5	-.020	\bar{x}	8.2	7.7
	s.d.	2.2	2.8	.184	s.d.	2.7	1.7	.080	s.d.	2.3	1.3	.074
	t.g.			+1.08 ns	t.g.			-.42 ns	t.g.			-.42 ns

De concentratie van het luteïniserend hormoon (LH) in het serum vóór i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

LH (20 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)
VROUWEN	3	33	23	8	(27)	(45)	1	18	18
	5	51	24	9	(22)	(42)	2	20	25
	6	26	42	10	40	56	4	33	23
	12	20	18	15	19	23	7	9.8	13
	13	21	27	18	(26)	(220)	11	51	24
	16	83	77	20	35	36	14	(18)	-
	17	24	35	21	75	84	19	24	35
	\bar{x}	37	35	\bar{x}	42	50	\bar{x}	26	23
	s.d.	23	20	s.d.	24	27	s.d.	14	7
MANNEN	23	32	31	22	20	24	24	28	36
	25	51	43	26	30	23	29	27	19
	31	39	47	27	42	45	30	52	51
	32	31	29	28	37	32	38	26	28
	34	80	60	33	45	41	39	32	88
	36	31	28	35	86	73	40	25	21
	37	13	10	41	19	26	42	38	27
	\bar{x}	40	35	\bar{x}	40	38	\bar{x}	33	39
	s.d.	21	16	s.d.	23	18	s.d.	9.7	24

De concentratie van het luteïniserend hormoon (LH) in het serum 20 minuten na toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

LH (60 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)	nr.	Begin (IE/l)	Eind (IE/l)
VROUWEN	3	23	18	8	(21)	(35)	1	19	21
	5	62	16	9	(24)	(38)	2	20	32
	6	26	61	10	30	52	4	14	12
	12	24	17	15	20	22	7	67	23
	13	19	24	18	(21)	(195)	11	23	33
	16	155	96	20	33	42	14	(32)	-
	17	22	30	21	84	88	19	15	15
	\bar{x}	47	37	\bar{x}	42	51	\bar{x}	26	23
	s.d.	50	30	s.d.	29	28	s.d.	20	9
MANNEN	23	25	24	22	15	19	24	23	28
	25	31	33	26	25	18	29	20	17
	31	26	30	27	36	41	30	36	39
	32	26	25	28	29	26	38	22	21
	34	55	40	33	36	37	39	23	64
	36	25	21	35	72	48	40	21	21
	37	10	9.6	41	19	23	42	30	24
		\bar{x}	28	27	\bar{x}	33	30	\bar{x}	25
	s.d.	14	10	s.d.	19	12	s.d.	6	16

De concentratie van het luteïniserend hormoon (LH) in het serum 60 minuten na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

LH ("ca. 40 min.")

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin	Eind	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	3.5	2.3	-.18	8				1	3.2	3.5	.04
	5	7.1	3.5	-.30	9				2	3.5	4.4	.09
	6	4.4	6.2	.15	10	5.6	11.2	.30	4	3.0	2.7	-.05
	12	2.6	3.1	.07	15	4.0	5.6	.15	7	7.9	4.6	-.24
	13	3.8	3.3	-.06	18				11	6.2	3.7	-.22
	16	11.2	9.5	-.07	20	5.9	5.0	-.07	14			
	17	6.5	6.2	-.02	21	12.3	10.5	-.07	19	4.7	4.4	-.03
	\bar{x}			-.06	\bar{x}			+.08	\bar{x}			-.07
	s.d.			.15	s.d.			.18	s.d.			.13
	t.g.			-1.02 ns	t.g.			+1.02 ns	t.g.			-1.10 ns
MANNEN	23	4.2	3.2	-.11	22	2.4	3.6	.18	24	4.3	5.8	.13
	25	5.9	4.1	-.16	26	3.4	3.0	-.16	29	5.0	3.1	-.21
	31	7.4	5.4	-.14	27	2.6	3.9	.18	30	5.2	5.1	-.01
	32	3.5	3.0	-.07	28	4.4	3.1	-.15	38	3.0	3.0	.00
	34	12.9	5.6	-.36	33	4.6	4.2	-.04	39	2.7	9.1	.53
	36	3.4	3.4	.00	35	9.8	6.8	-.16	40	2.3	2.2	-.02
	37	5.1	8.9	.24	41	2.4	3.0	.10	42	3.1	3.1	.00
	\bar{x}			-.09	\bar{x}			+.01	\bar{x}			+.06
	s.d.			.18	s.d.			.15	s.d.			.23
	t.g.			-1.20 ns	t.g.			+1.10 ns	t.g.			+1.84 ns

De concentratie van het luteïniserend hormoon (LH) in het serum "ca. 40 min." na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen uitgedrukt als veelvoud van de concentratie onmiddellijk vóór injectie. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

FSH (0 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	6.4	5.1	-.099	8	(8.3)	(9.4)		1	5.2	6.4	.090
	5	4.5	5.3	.071	9	(5.2)	(5.1)		2	6.9	7.8	.053
	6	9.4	6.2	-.181	10	8.0	4.2	-.280	4	7.6	4.4	-.237
	12	8.6	8.7	.005	15	8.7	8.4	-.015	7	9.2	12	.115
	13	9.3	13.0	.145	18	(4.6)	(8.0)		11	7.5	8.3	.044
	16	6.7	7.2	.031	20	7.5	9.9	.121	14	(9.3)	-	
	17	4.6	5.3	.062	21	6.8	7.0	.013	19	5.6	5.8	.015
		\bar{x}	7.07	7.26	+.005	\bar{x}	7.75	7.38	-.040	\bar{x}	7.00	7.45
	s.d.	2.08	2.84	.111	s.d.	0.80	2.43	.170	s.d.	1.46	2.63	.128
	t.g.			+1.10 ns	t.g.			-.61 ns	t.g.			+1.25 ns
MANNEN	23	7.8	6.9	-.053	22	4.0	4.0	.000	24	4.7	5.4	.060
	25	5.9	7.4	.098	26	7.1	8.7	.088	29	3.9	4.4	.052
	31	4.2	5.0	.076	27	3.9	4.1	.022	30	2.4	2.8	.067
	32	7.2	7.8	.035	28	4.5	4.7	.019	38	3.4	3.2	-.026
	34	6.4	8.0	.097	33	6.2	7.5	.083	39	5.8	4.7	-.091
	36	2.9	2.8	-.015	35	3.8	4.6	.083	40	2.9	3.8	.117
	37	2.8	3.3	.071	41	2.3	2.7	.070	42	7.8	7.9	.006
		\bar{x}	5.31	5.89	+.044	\bar{x}	4.54	5.19	+.052	\bar{x}	4.41	4.60
	s.d.	2.03	2.18	.058	s.d.	1.61	2.12	.037	s.d.	1.88	1.70	.069
	t.g.			+2.07 ns	t.g.			+2.45 x	t.g.			+1.24 ns

De concentratie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum vóór i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de concentratie verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

FSH (20 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)
VROUWEN	3	9.1	5.9	8	(11)	(13)	1	6.9	8.5
	5	10	7.8	9	(8.7)	(12)	2	9.2	11
	6	11	9.3	10	14	8.6	4	8.3	5.4
	12	13	10	15	11	12	7	20	16
	13	12	16	18	(7.1)	(34)	11	9.3	12
	16	20	19	20	12	14	14	(11)	-
	17	7.2	9.1	21	17	16	19	7.9	7.9
	\bar{x}	11.76	11.01	\bar{x}	13.50	12.65	\bar{x}	10.27	10.13
	s.d.	4.10	4.70	s.d.	2.65	3.16	s.d.	4.85	3.71
MANNEN	23	11	11	22	4.4	5.3	24	7.5	8.8
	25	13	14	26	8.1	11	29	4.7	5.3
	31	8.8	10	27	5.5	6.1	30	4.3	5.2
	32	11	10	28	7.0	6.6	38	4.0	4.0
	34	17	16	33	8.9	11	39	7.7	11
	36	3.5	3.4	35	9.9	8.3	40	3.2	4.3
	37	4.9	4.2	41	3.0	3.7	42	11	10
	\bar{x}	9.89	9.80	\bar{x}	6.69	7.43	\bar{x}	6.06	6.94
	s.d.	4.65	4.65	s.d.	2.50	2.80	s.d.	2.78	2.91

De concentratie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum 20 minuten na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

FSH (60 min.)

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹		
	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)
VROUWEN	3	10	5.6	8	(13)	(14)	1	8.1	10.2
	5	18	9.5	9	(11)	(16)	2	11	15
	6	13	15	10	14	12	4	8.4	6.5
	12	15	11	15	15	14	7	28	18
	13	13	18	18	(7.9)	(57)	11	13	15
	16	52	39	20	14	16	14	(15)	-
	17	8.7	9.6	21	24	26	19	8.4	8.8
	\bar{x}	18.53	15.39	\bar{x}	16.75	17.00	\bar{x}	12.82	12.25
	s.d.	15.08	11.16	s.d.	4.86	6.22	s.d.	7.86	4.41
MANNEN	23	13	11	22	4.4	5.3	24	8.7	9.9
	25	13	14	26	8.3	10	29	5.2	5.7
	31	9.3	11	27	6.1	6.8	30	5.3	5.5
	32	12	10	28	6.9	7.0	38	4.4	4.1
	34	18	16	33	9.6	11	39	8.0	13
	36	3.4	4.1	35	12	9.2	40	3.3	4.5
	37	4.7	5.5	41	2.8	3.8	42	11	10
	\bar{x}	10.49	10.23	\bar{x}	7.16	7.59	\bar{x}	6.56	7.53
	s.d.	5.11	4.26	s.d.	3.12	2.60	s.d.	2.74	3.42

De concentratie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum 60 minuten na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen en het gemiddelde en de standaarddeviatie van de verschillende doseringsgroepen aan het begin en aan het eind van het onderzoek.

FSH ("ca. 40 min.")

	0 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				4 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹				9 mg Br ⁻ kg ⁻¹ dag ⁻¹			
	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$	nr.	Begin (IE/L)	Eind (IE/L)	Log $\frac{\text{Eind}}{\text{Begin}}$
VROUWEN	3	1.48	1.12	-.12	8				1	1.45	1.45	.00
	5	2.9	1.62	-.26	9				2	1.45	1.66	.06
	6	1.26	1.91	.18	10	1.74	2.4	.14	4	1.10	1.35	.09
	12	1.62	1.20	-.13	15	1.48	1.55	.02	7	2.6	1.41	-.26
	13	1.35	1.32	-.01	18				11	1.48	1.62	.04
	16	4.8	3.8	-.10	20	1.74	1.51	-.06	14			
	17	1.74	1.78	.01	21	2.9	2.9	-.01	19	1.45	1.45	.00
	\bar{x}			-.06	\bar{x}			+.02	\bar{x}			-.01
	s.d.			.14	s.d.			.09	s.d.			.13
	t.g.			-1.31 ns	t.g.			+.36 ns	t.g.			-.23 ns
MANNEN	23	1.55	1.58	.01	22	1.10	1.32	.08	24	1.74	1.74	.00
	25	2.2	1.91	-.06	26	1.15	1.20	.02	29	1.26	1.26	.00
	31	2.1	2.1	-.01	27	1.48	1.58	.03	30	2.00	1.91	-.02
	32	1.58	1.29	-.09	28	1.55	1.45	-.03	38	1.23	1.26	.01
	34	2.7	2.0	-.13	33	1.48	1.48	.00	39	1.35	2.6	.28
	36	1.20	1.32	.04	35	2.9	1.91	-.18	40	1.12	1.15	.01
	37	1.70	1.45	-.07	41	1.26	1.38	.04	42	1.41	1.26	-.05
	\bar{x}			-.04	\bar{x}			-.01	\bar{x}			+.03
	s.d.			.06	s.d.			.08	s.d.			.11
	t.g.			-1.34 ns	t.g.			-.23 ns	t.g.			+.99 ns

De concentratie van het follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum "ca. 40 min." na i.v. toediening van 200 µg THR en 100 µg LHRH van de individuele proefpersonen uitgedrukt als veelvoud van de concentratie onmiddellijk vóór injectie. Tevens wordt van de individuele proefpersonen de logaritmen van de verhouding Eind/Begin weergegeven en per doseringsgroep het gemiddelde en de standaarddeviatie, de toetsingsgrootte (t.g.) en de significantie.

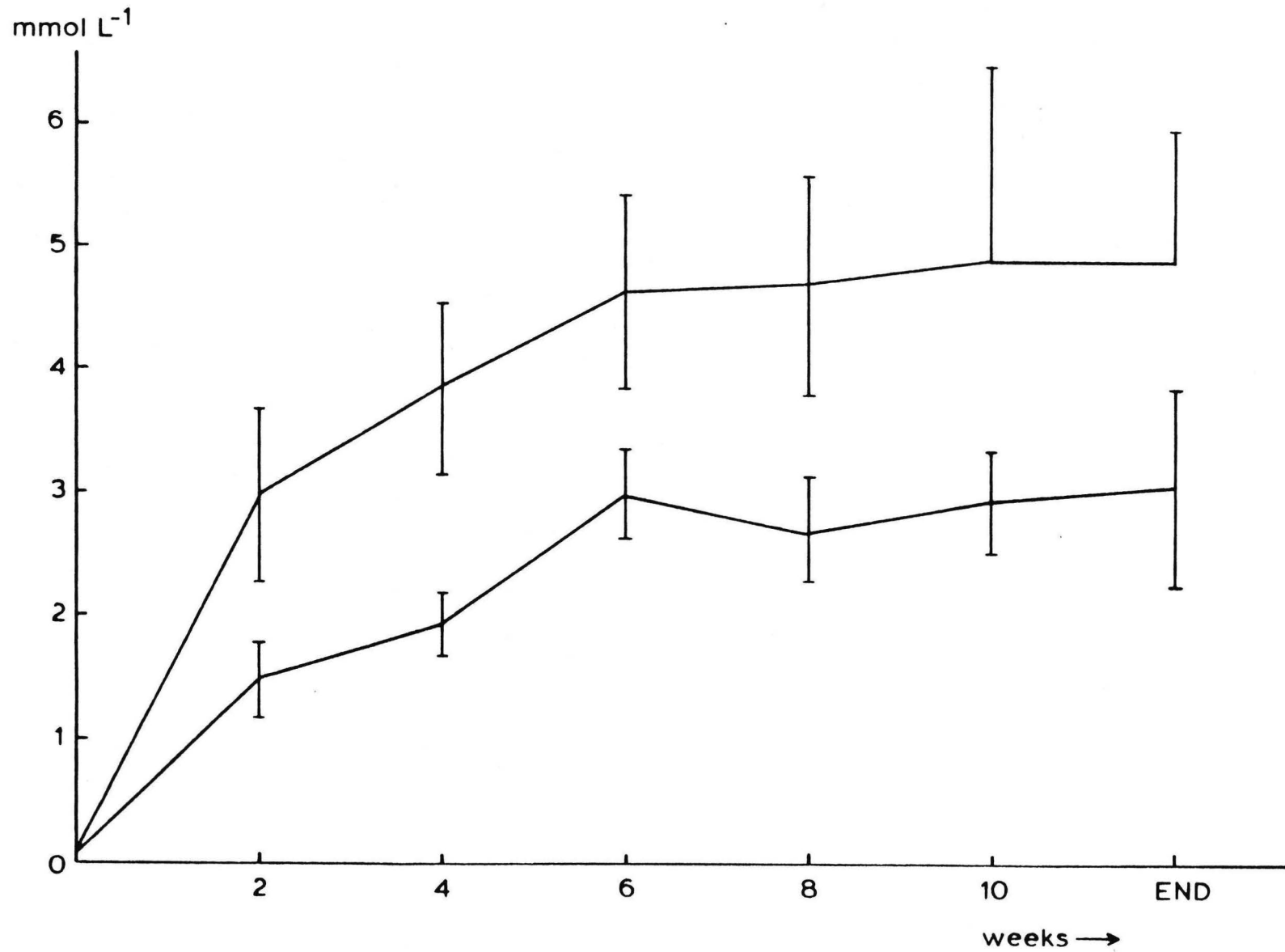
	F - C		F - T		C - P		T - T _P		P - O		T _P - O	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
Log. verm. δ_1 -band	.02	.04	.08	.06	.07	.06	-	.10	-	-	-	-
Log. verm. δ_2 -band	.05	-	-	.04	.09	.02	-	.07	-	-	-	-
Log. verm. θ -band	-	-	-	-	.10	.04	-	.07	-	-	-	-
Log. verm. α_1 -band	.03	-	.09	.02	.01	.04	.02	.07	-	.09	.03	.09
Log. verm. β_2 -band	.08	.04	.01	.07	-	-	.06	-	-	-	-	-
Log. verm. β_3 -band	-	-	.02	.07	-	-	.08	-	-	-	-	-
Log. totale vermogen	.01	-	.10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quotient θ/α_1	.07	-	-	.10	.02	.04	.04	-	-	-	.07	.04
Activity	.01	.10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mobility	.02	.03	.02	.08	-	.02	.02	-	-	-	-	-
Complexity	-	-	-	.10	-	-	-	-	-	-	-	-

Significante variabelen per schorsgebied voor de verschillen van de absolute vermogens van afleiding 2.

	F - C				F - T				T - T _p				C - P				
	L		R		L		R		L		R		L		R		
	D	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.	gem.	s.d.
	0	0.078	± 0.105	0.083	± 0.131	0.180	± 0.152	0.113	± 0.161	0.154	± 0.160	0.100	± 0.107	0.058	± 0.090	0.090	± 0.079
Log. verm. δ_1 -band	4	0.110	± 0.162	0.106	± 0.154	0.225	± 0.211	0.131	± 0.330	0.092	± 0.132	0.105	± 0.112	0.086	± 0.159	0.094	± 0.120
	9	0.268	± 0.240	0.266	± 0.266	0.363	± 0.266	0.398	± 0.436	0.233	± 0.216	0.228	± 0.246	0.162	± 0.097	0.182	± 0.121
Log. verm. δ_2 -band	0	0.047	± 0.082	0.048	± 0.140	0.097	± 0.161	-0.004	± 0.182	0.001	± 0.129	0.015	± 0.105	0.057	± 0.081	0.060	± 0.061
	4	0.057	± 0.128	0.073	± 0.062	0.093	± 0.108	0.051	± 0.114	0.104	± 0.118	0.094	± 0.051	0.076	± 0.145	0.087	± 0.094
	9	0.145	± 0.117	0.144	± 0.143	0.176	± 0.111	0.160	± 0.173	0.146	± 0.149	0.071	± 0.094	0.150	± 0.105	0.155	± 0.095
Log. verm. α_1 -band	0	0.027	± 0.139	0.026	± 0.160	-0.036	± 0.213	-0.006	± 0.218	-0.013	± 0.267	0.014	± 0.281	0.011	± 0.208	0.035	± 0.248
	4	0.228	± 0.244	0.170	± 0.216	0.170	± 0.274	0.210	± 0.246	0.287	± 0.270	0.250	± 0.260	0.293	± 0.256	0.273	± 0.245
	9	0.160	± 0.161	0.088	± 0.118	0.072	± 0.205	0.023	± 0.117	0.167	± 0.255	0.121	± 0.211	0.177	± 0.216	0.174	± 0.199
Log. verm. β_2 -band	0	0.034	± 0.110	0.018	± 0.080	-0.035	± 0.197	0.074	± 0.290	0.092	± 0.220	0.133	± 0.302	0.008	± 0.094	0.047	± 0.077
	4	0.113	± 0.156	0.063	± 0.141	0.159	± 0.388	0.223	± 0.453	0.164	± 0.357	0.155	± 0.313	0.079	± 0.161	0.071	± 0.139
	9	0.001	± 0.108	0.049	± 0.096	-0.215	± 0.289	-0.132	± 0.279	-0.098	± 0.242	-0.066	± 0.349	0.019	± 0.098	-0.010	± 0.099
Mobility	0	-0.158	± 1.074	-0.537	± 1.041	-0.847	± 2.457	-0.222	± 2.934	0.342	± 2.442	0.338	± 2.442	-0.057	± 0.679	-0.168	± 0.524
	4	0.342	± 2.064	-0.297	± 0.984	-0.515	± 5.193	0.706	± 5.678	0.290	± 3.445	0.202	± 3.689	-0.133	± 1.210	-0.069	± 0.828
	9	-1.455	± 1.450	-1.513	± 1.620	-5.063	± 4.670	-3.352	± 6.431	-2.435	± 2.285	-1.273	± 4.162	-0.665	± 0.631	-0.795	± 0.550

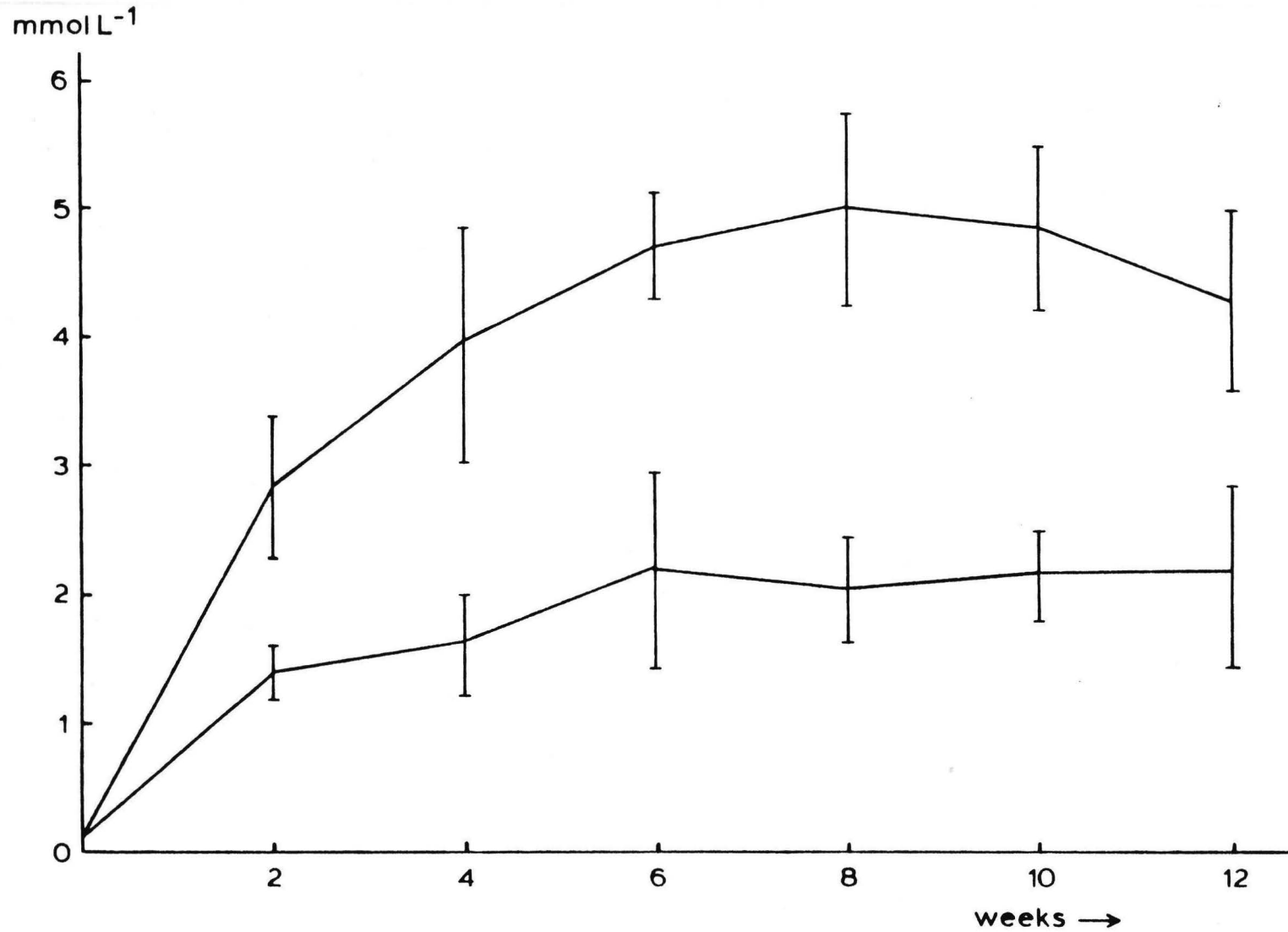
Het gemiddelde en de standaarddeviatie van de variabelen per schorsgebied van afleiding 2 van elk der dosisgroepen afzonderlijk (vrouwelijke en mannelijke proefpersonen zijn per dosisgroep samengevoegd).

Plasma Br⁻ conc. FEMALES



Het verloop van de plasma bromide concentratie bij vrouwelijke proefpersonen aan wie 4 mg resp. 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ werd toegediend.

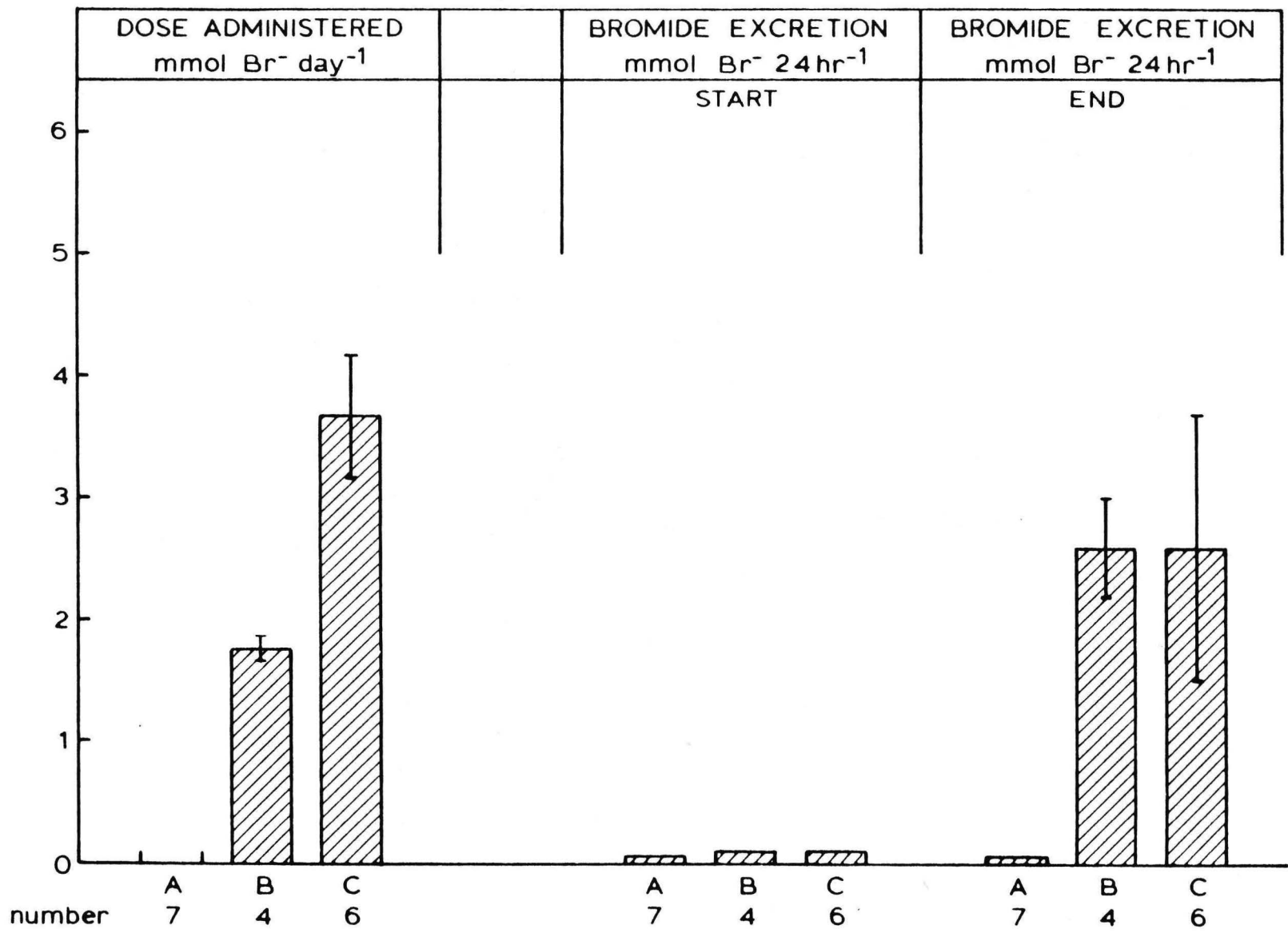
Plasma Br⁻ conc. MALES



Het verloop van de plasma bromide concentratie bij mannelijke proefpersonen aan wie 4 mg resp. 9 mg Br⁻ kg⁻¹ dag⁻¹ werd toegediend.

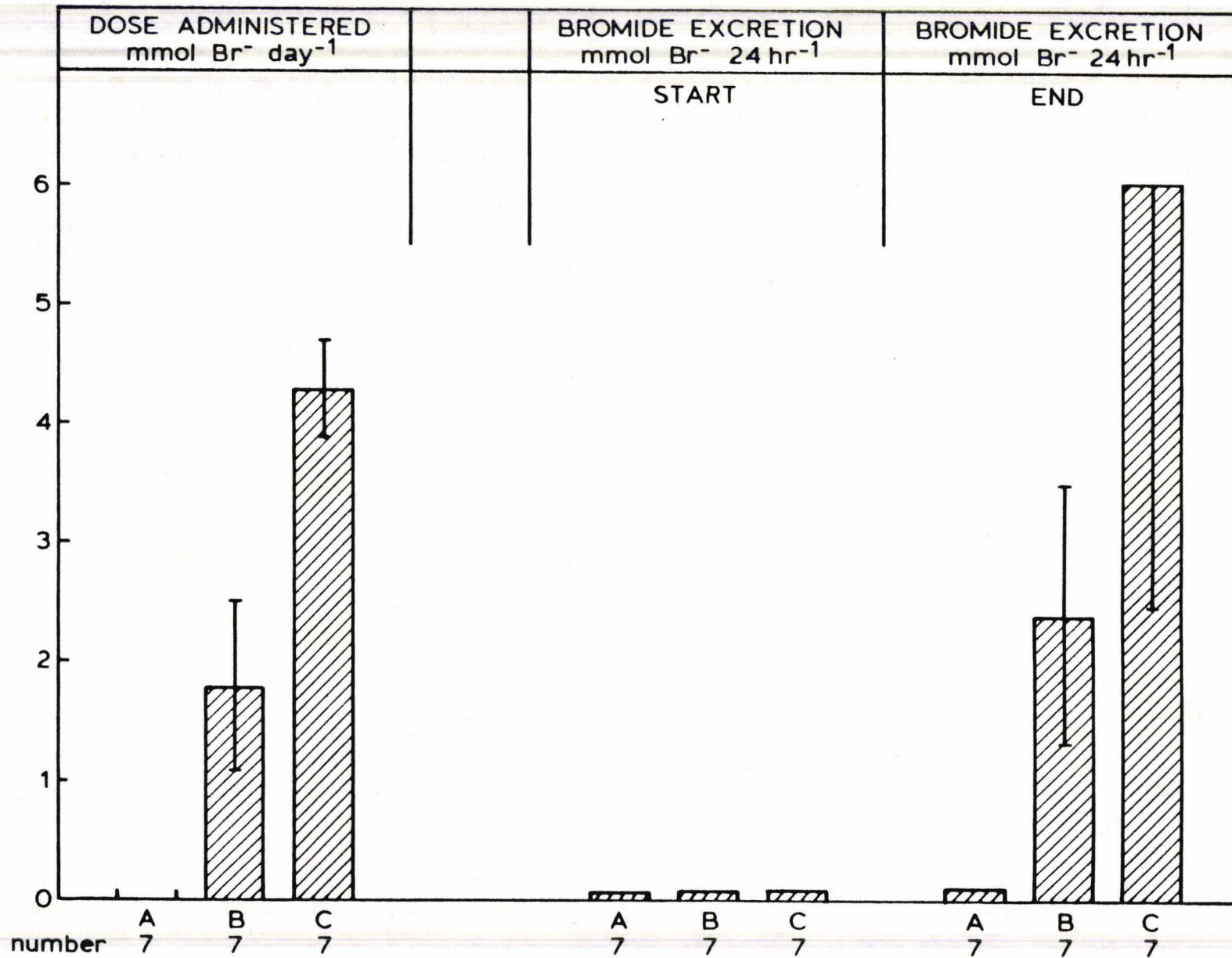
Figuur 2

FEMALES



Vrouwelijke proefpersonen: de dagelijkse per capsule toegediende hoeveelheden NaBr uitgedrukt in mmol Br⁻ dag⁻¹ en de bromide uitscheiding in de 24 uurs urine aan het begin en aan het eind van het onderzoek in mmol 24 hr⁻¹.

MALES



Mannelijke proefpersonen: de dagelijkse per capsule toegediende hoeveelheden NaBr uitgedrukt in mmol Br⁻ dag⁻¹ en de bromide uitscheiding in de 24 uurs urine aan het begin en aan het eind van het onderzoek in mmol 24 hr⁻¹.

Figuur 4

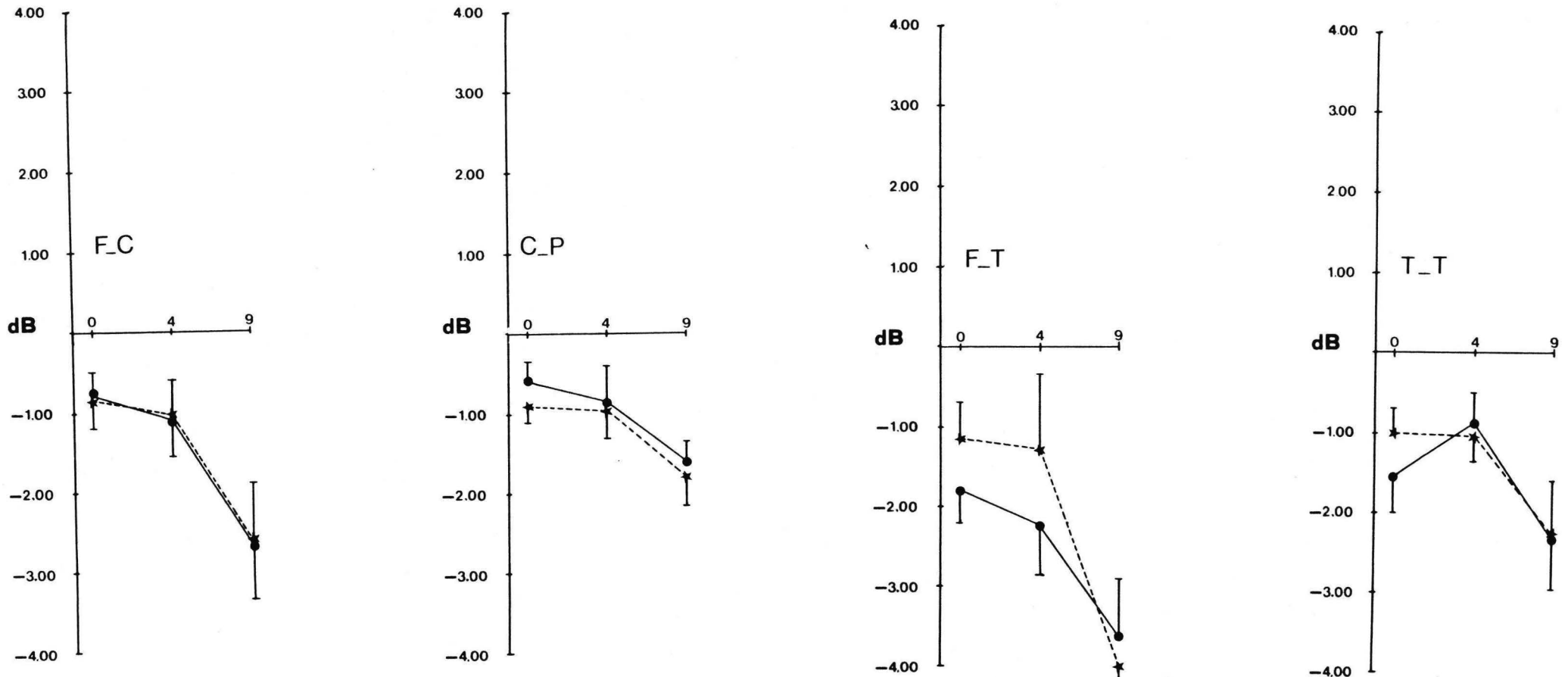


Fig.5

Verloop tegen de dosis van het vermogen in de δ_1 -band voor de vier voornaamste gebieden. De afname in vermogen is gemiddeld 2 dB behalve over de linker frontotemporale afleiding die bijna 3 dB bedraagt. Voor deze en de volgende grafieken geldt:

F - C = frontocentrale gebied; F - T = frontotemporale gebied;

C - P = centroparietale gebied; T - T = temporale gebied.

T.o.v. fig. 1 in appendix 1 geldt:

F - C = kan. 1 (re) en kan. 7 (li) in afleiding II

C - P = kan. 2 (re) en kan. 8 (li) in afleiding II

F - T = kan. 4 (re) en kan. 10 (li) in afleiding II

T - T = kan. 5 (re) en kan. 11 (li) in afleiding II

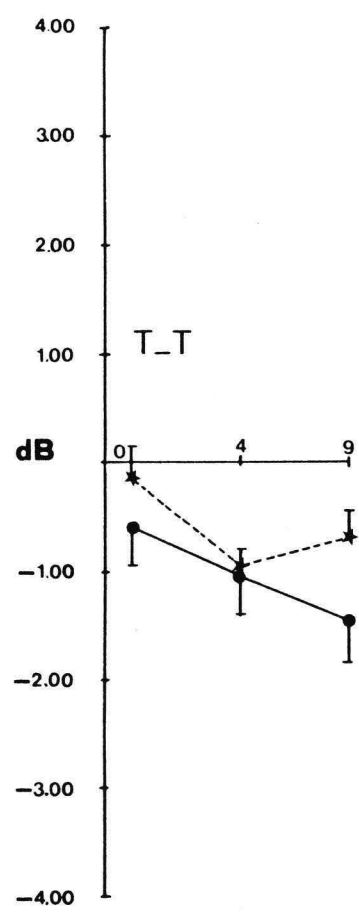
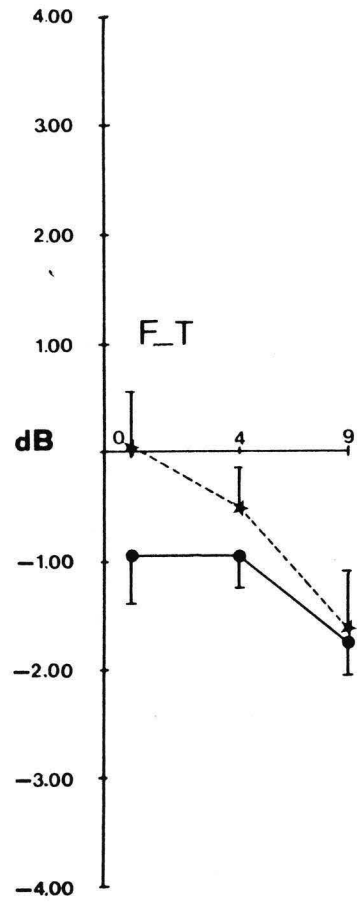
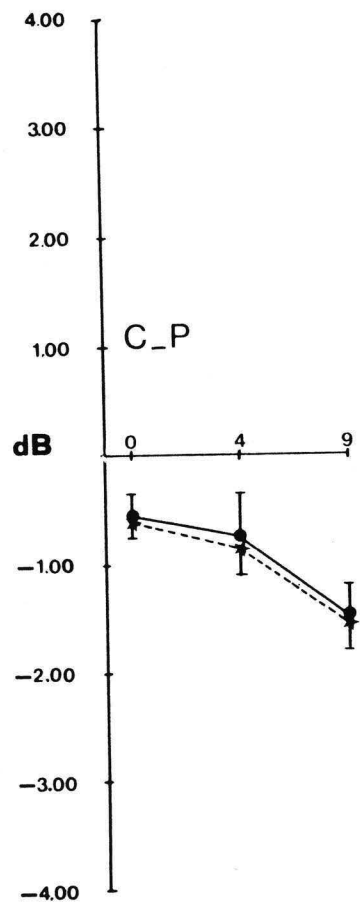
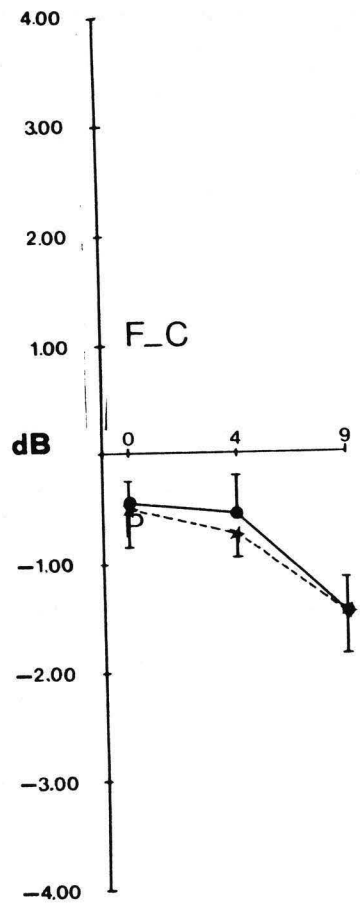


Fig.6

Verloop van het vermogen in de δ_2 - band voor de vier voornaamste gebieden.
 De afname ligt tussen de 1 en 2 dB.

Figuur 6

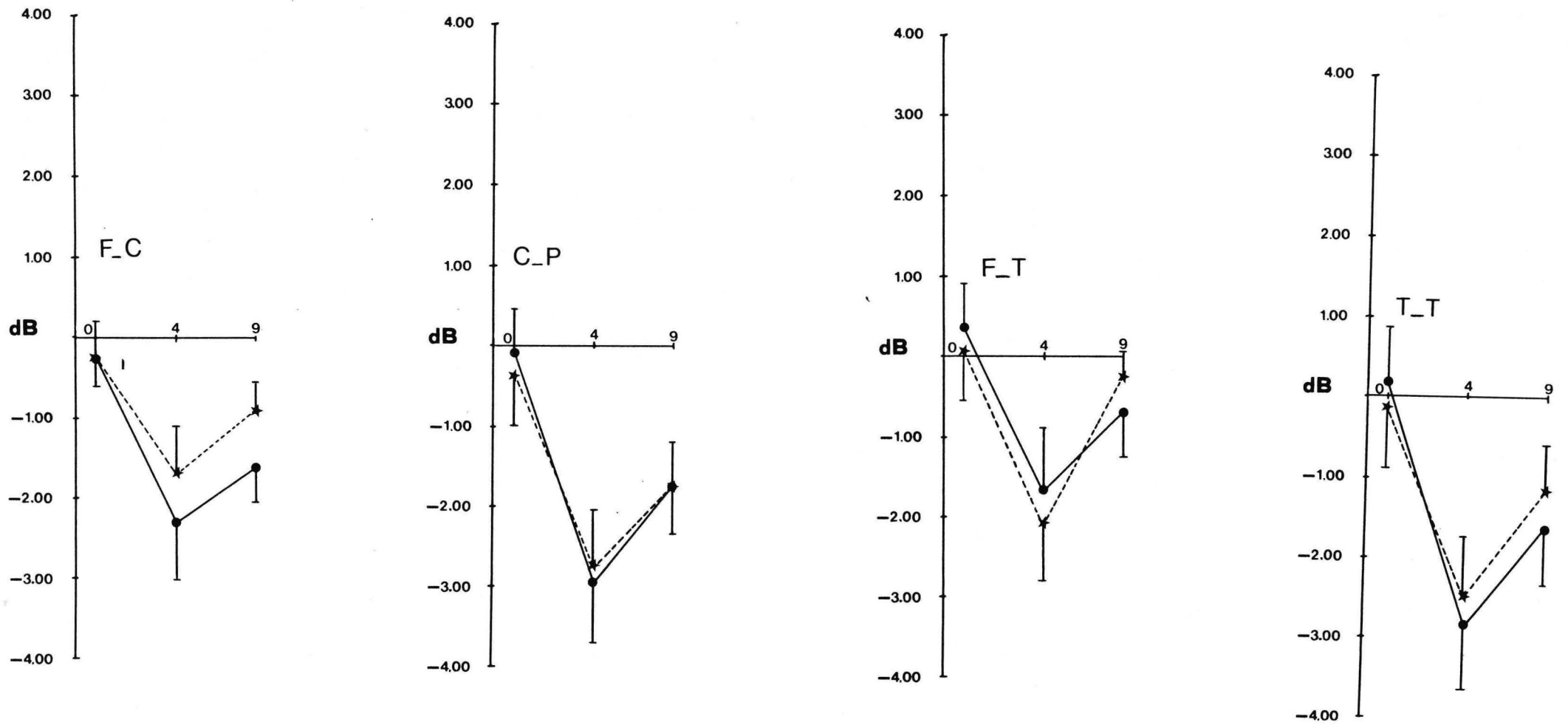


Fig.7

Verloop van het vermogen in de α_1 - band. Duidelijk is de toename voor de middelste dosis te zien.

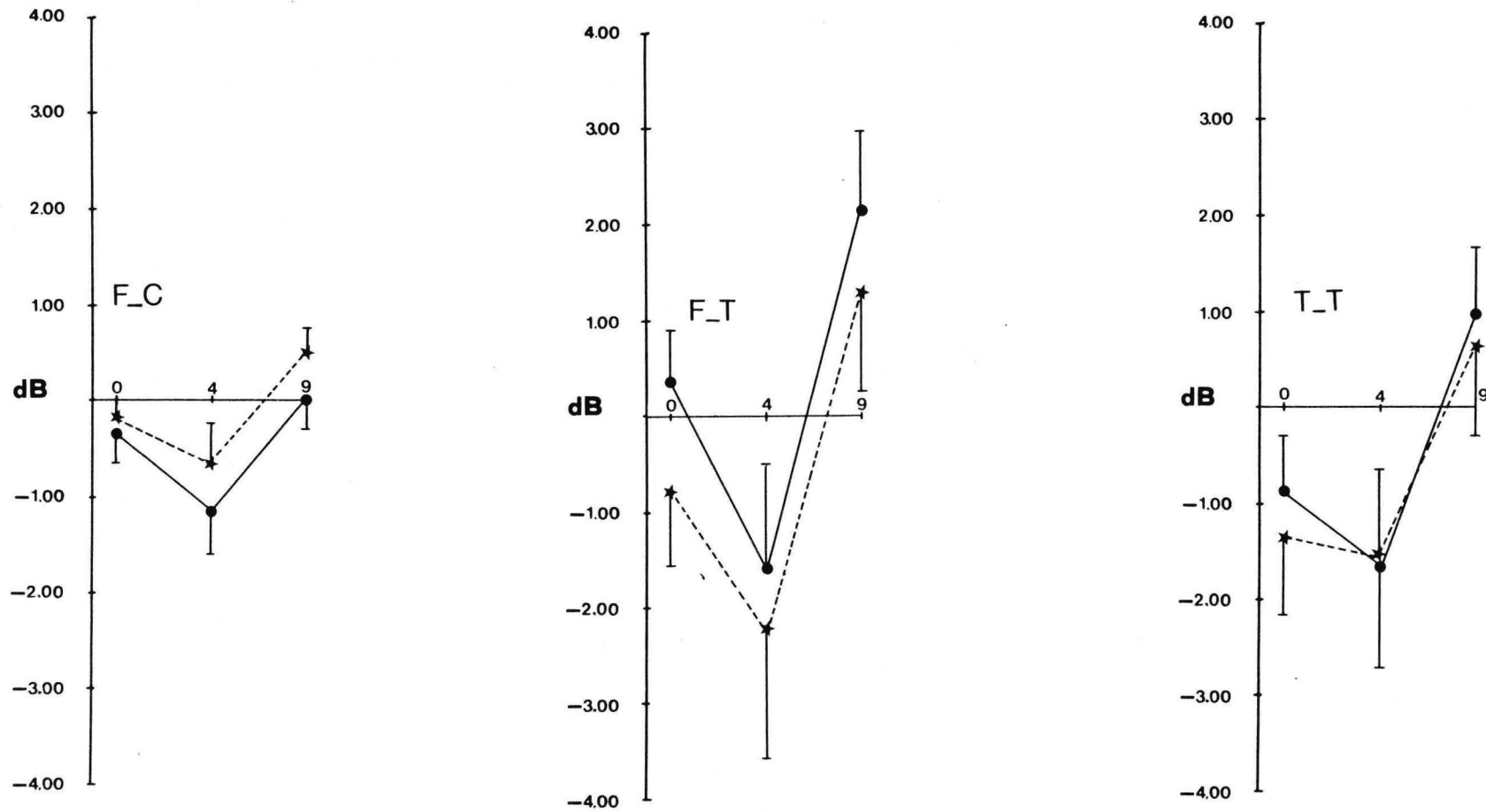


Fig.8

Verloop van het vermogen in de β_2 - band in drie gebieden. T.o.v. de controlegroep een toename rond de 2 dB.

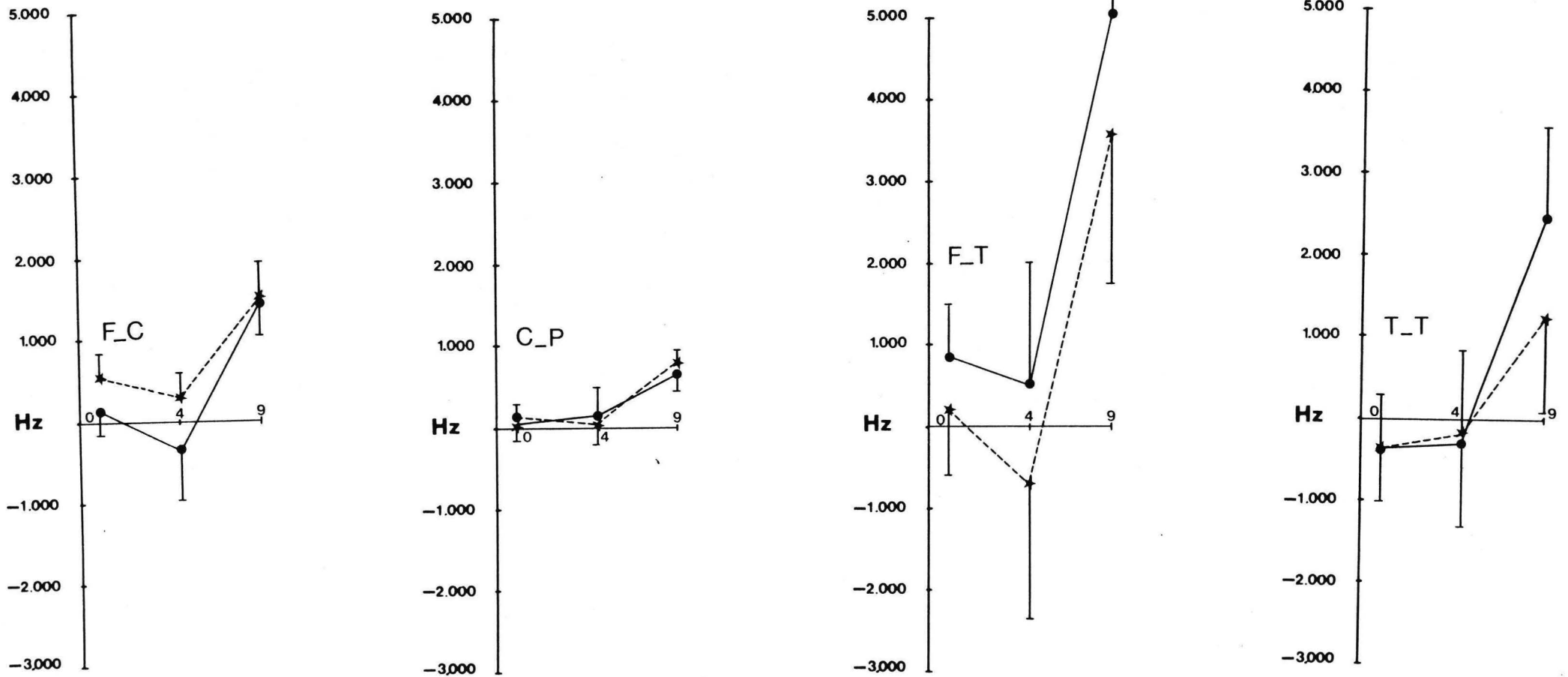


Fig.9

Verloop van de Mobility voor de 4 gebieden. Hier zien we duidelijk de toename in gemiddelde freaquentie die varieert per gebied tussen de 1 en 4 Hz.

Figuur 9

hormoon	RIA-systeem	normaal waarden				normaal waarden uitgedrukt in:
			♀	♂	♀ ♂	
prolactine	IRE	gem. + 2 x SD			< 0.6	IE/L 1 ⁰ MRC 75/504
FSH	IRE	gem. + 2 x SD	7.8 + 5.4	5.9 + 3.2		IE/L 1 ⁰ MRC 69/104
LH	BIODATA	range	2 + 15	2 + 10		IE/L 1 ⁰ MRC 68/40
TSH	DPC	range	-	-	0.6 - 6.5	mIE/L 1 ⁰ MRC 68/38
TBG	Corning	range	-	-	12 - 30	mg/l
FT ₄	Corning	range	-	-	13 - 30	pmol/l
T ₄	Corning	range	-	-	60 - 150	nmol/l
T ₃	Clinical assays	range	-	-	1.24 - 3.10	nmol/l
cortisol	DPC	range	-	-	0.14 - 0.69	µmol/l
oestradiol	Gyn.; AZU	-	-	-	-	pmol/l
testosteron	Endo.; RIV	-	-	-	-	nmol/l
progesteron	IRE ; AZU	-	-	-	-	nmol/l

Bromide werd bepaald met de colorimetrische methode van Hunter. (Hunter, G. (1955) Micro-determination of bromide in body fluids. Biochem.J., 60, 261-263)

De hematologische- en biochemische bepalingen werden verricht met standaard klinisch- chemische methoden.

Technische procedures neurofysiologisch onderzoek

1. Afleidingen

In fig. 1 zijn de 4 verschillende montages, 1 monopolaire en 3 bipolaire, voor de EEG's afgebeeld met daarboven de elektrodenposities en de montage voor de VER.

2. Meetopstelling

De EEG's zijn geregistreerd met een conventionele electro-encefalograaf. Veel aandacht is besteed aan proefpersoonbeveiliging en optimale kwaliteit van de signalen.

Hiervoor is de voeding van alle instrumenten in de meetopstelling middels een isolatietransformator galvanisch gescheiden van het net en zijn alle apparaten geaard op een aparte aardleiding.

Computerverwerking en andere technische procedures worden in een verwerkingsruimte gedaan elders in het gebouw. De signalen uit de registratieruimte zijn volledig galvanisch hiervan gescheiden door middel van een zelf ontwikkeld systeem met opto-isolatieversterkers. Zowel signalen uit als naar de registratieruimte lopen via dit systeem.

De flitsstimulatie wordt met een conventionele, enigszins gemodificeerde, lichtflitsstimulator opgewekt. Deze geeft wit TL-licht af, duur 5 msec., intensiteit 3000 Lux op 25 cm. De stimulator wordt vanuit de verwerkingsruimte gestuurd.

De meetkamer is een elektrisch afgeschermd vertrek in de registratieruimte. Hoewel een dergelijke afscherming niet direct noodzakelijk is draagt ze bij tot kwaliteitsverbetering van het signaal. In totaal worden 16 kanalen EEG per afleiding (zie fig. 1) geregistreerd en 12 kanalen EEG op magneetband vastgelegd en gedigitaliseerd. Ook worden oogbewegingen en tijdcode opgenomen. De magneetbandrecorder staat vast opgesteld in de verwerkingsruimte waar zich verder het computersysteem en sturingsapparatuur voor stimulatie bevinden.

De signalen worden on-line gedigitaliseerd, opgeslagen op schijvengeheugen met een representatie van de EEG-spectra op een grafisch beeld-

scherm. Dit heeft het voordeel dat tijdens de meting technische onvolkomenheden direct worden opgemerkt en tevens een indruk kan worden gekregen van het te bewerken signaal. Voorband en nabandcontrole voor enkele kanalen is voor ditzelfde doel aanwezig. In de opstelling zit verder een random generator die de sturing verzorgt van de flitsstimulator. Deze geeft impulsen af met random variërende intervallen. De langste en de kortste intervaltijd kunnen ingesteld worden en het systeem kan onder programmacontrole werken.

3. Electroden

Voor dit onderzoek is voor het eerst routinematig gebruik gemaakt van een speciale electrocap waarin alle EEG-electroden reeds standaard in zijn gemonteerd. Deze, commercieel verkrijgbare, kap is eerst aan een uitgebreid testonderzoek onderworpen wat uitstekende resultaten opleverde (Blom, 1982). Het voordeel voor de proefpersoon is grote comfortverbetering en betere, stabielere, registraties. De ervaringen met de kap in dit onderzoek zijn uitstekend. Zij tonen aan dat routinematige EEG-registraties, ook voor screeningsdoeleinden, mogelijk worden. Voor nadere informatie kan verwezen worden naar het rapport 'De Electrocap getest'. (Blom en Anneveldt, 1982).

4. Meetprotocol

Na ontvangst van de proefpersoon wordt de kap aangebracht, de electroden met geleidingspasta gevuld en de interelectrodeweerstand tot de gewenste waarde gebracht. De weerstanden zijn $< 1500 \Omega$.

Vervolgens wordt de proefpersoon in de meetruimte aangesloten op het meetsysteem en de opname gestart. Aaneengesloten (met tussenpozen van 1 tot 5 minuten) worden de volgende registraties verricht:

1. 150 sec. EEG afleiding I
2. 150 sec. EEG afleiding II
3. 150 sec. EEG afleiding III
4. VER: 110 flitsen met intervallen variërend van 17 tot 27 sec.
5. 'blinde' VER: identieke procedure als 4
6. 150 sec. EEG afleiding VII
7. 180 sec. EEG afleiding VII met hyperventilatie
8. 210 sec. EEG afleiding VII na hyperventilatie direct aansluitend.

Ter vermindering van inschakelfenomenen worden 10 tot 20 seconden per registratie extra geregistreerd op de electroencefalograaf voordat met de metingen wordt begonnen.

Daar voor verwijdering van de elektroden volstaan kan worden met het afnemen van de kap kan de proefpersoon binnen 5 minuten na de laatste registratie de meetruimte verlaten, wat de snelheid van werken sterk verhoogt.

5. Verwerkingsprocedure

Voor de eerste verwerking van de analoge signalen is een EEG-analysepakket ontworpen voor het PDP-11 computersysteem dat, interactief, zowel de on-line als off-line bewerkingen verzorgt.

Dit pakket bestaat uit een menu hoofdprogramma dat als index dient voor het gebruik van de verschillende specifieke programma's nodig voor de verwerking.

De 12 EEG-kanalen worden on-line gedigitaliseerd met bewaking middels visuele beoordeling van de spectra.

Voor de VER worden 8 kanalen parallel gedigitaliseerd en gemiddeld waarbij de gemiddelde VER op de schijf wordt vastgelegd voor nadere verwerking.

De gedigitaliseerde EEG's worden middels visuele beoordeling ontdaan van artefacten waarna van iedere afleiding 100 sec. wordt verwerkt. Deze verwerking omvat de standaard berekening van de diverse parameters welke in tabel 1 zijn gegeven. Deze zijn berekend als het gemiddelde van 10 stukken van elk 10 seconden. De ongefilterde aparte delen hebben na Fourier-analyse een ΔF van 0,1 Hz. Smoothing m.b.v. een cosinusfilter doet het scheiden vermogen afnemen tot $\pm 0,3$ Hz.

De gemiddelde waarde in de aangegeven banden en de andere variabelen dienen als input voor de verdere statistische analyses van de EEG's.

In fig. 3 en 4 zijn als voorbeeld de computeroutput en een grafiek van de spectra van één afleiding van één proefpersoon gegeven.

Per proefpersoon levert deze analyse 26 variabelen per kanaal per afleiding op. De VER's worden getekend en de maxima en minima berekend. Tevens wordt op basis van een model een identificatie gemaakt van de verschillende componenten.

Deze gegevens worden door twee personen beoordeeld en de componentidentificaties verder statistisch verwerkt. Hierop wordt een variantie-analyse

gedaan op de verschillen tussen de beide metingen en de uitkomsten op hun betekenis beoordeeld.

De registraties tijdens hyperventilatie worden apart geanalyseerd. Daarbij wordt de verschillen voor de diverse parameters vergeleken met de rustperiodes voor en na de HV-perioden. De onderlinge verschillen vóór en na belasting zijn dan weer de input parameters voor de statistische analyse.

Naast de quantitative analyse wordt ook een conventionele visuele analyse van het EEG uitgevoerd waarbij ook de voor- en nagegevens worden vergeleken.

Daar topwaarden niet altijd in alle banden aanwezig zijn, zijn slechts de α -topwaarden in de analyse betrokken.

De spectraal-analyse uitkomsten zijn getoetst op hun statistische verdeling. Het verschil van het logaritmisch getransformeerde vermogen tussen de eerste en de tweede meting is op statistische gronden de meest betrouwbare grootheid. Dit verschil, de logaritme van het quotient van de twee vermogens wordt uitgedrukt in dB's.

Tabel 1

Variabelen berekend uit de vermogensspectra. De variabelen 10, 11 en 12 zijn de Hjorth-parameters verkregen uit het tijdsdomein.

Niet al deze variabelen zijn bij de analyse betrokken (zie tekst).

1. Log power δ_1 -band (0,1 - 1,4 Hz)
2. Log power δ_2 -band (1,5 - 3,4 Hz)
3. Log power θ -band (3,5 - 7,4 Hz)
4. Log power α_1 -band (7,5 - 9,4 Hz)
5. Log power α_2 -band (9,5 - 12,4 Hz)
6. Log power β_1 -band (12,5 - 17,4 Hz)
7. Log power β_2 -band (17,5 - 24,4 Hz)
8. Log power β_3 -band (24,5 - 30 Hz)
9. Log total power
10. Activity
11. Mobility
12. Complexity
13. Peak freq. θ -band
14. Log peak-power θ -band
15. Log half power θ -band width
16. Peak freq. α -band
17. Log peak-power α -band
18. Log half power α -band width
19. Peak freq. β -band
20. Log peak power β -band
21. Log half power β -band width
22. Quotient power θ/α_1
23. Quotient power θ/α_2
24. Quotient power $\theta/(\alpha_1 + \alpha_2)$

Tabel 2.

REGINTIJD: 17:32:32 TS1021
 GEMIDDELTE SPECTRALE EEG-TRENDANALYSE OVER 10 MAAL 10.0 SECONDEN MET ELIF-WAARDE: 4 (UVOLT*UVOLT)
 VAN FILE: IK1:EA172A.DAT OPNAME DATUM: 30-MAR-81 VERWERKINGS DATUM: 24-APR-81 TIJD: 17:42:14

KANAAL:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0.1- 1.4 HZ	26.31	5.91	10.06	19.69	76.13	14.72	20.83	6.30	8.18	18.82	79.32	12.89
1.5- 3.4 HZ	8.87	1.84	4.03	12.11	17.05	9.88	7.71	2.17	2.94	9.51	18.85	4.53
3.5- 7.4 HZ	5.01	3.02	4.23	11.68	7.65	10.62	4.65	2.83	3.63	8.87	7.53	6.44
7.5- 9.4 HZ	12.12	5.40	12.74	44.14	9.48	33.37	15.26	8.59	8.38	46.54	12.34	13.67
9.5-12.4 HZ	31.88	16.02	21.91	230.30	24.06	100.49	36.44	21.64	10.08	162.01	29.21	19.12
12.5-17.4 HZ	2.30	1.58	2.25	9.49	2.46	8.28	2.21	1.45	1.94	6.86	2.42	6.66
17.5-24.9 HZ	2.51	1.50	2.28	6.89	2.40	5.92	2.35	1.51	1.69	6.42	2.25	6.75
25.0-30.0 HZ	0.57	0.38	0.41	1.43	0.80	1.11	0.53	0.38	0.32	0.83	0.79	2.80
TOTAAL:	89.58	35.64	57.91	335.73	140.03	184.39	89.98	44.88	37.15	259.85	152.71	72.90
THETA-BAND:			ROV.GR	ROV.GR	OND.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	OND.GR	7.2
TOP (HZ)	7.2	7.2			OND.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	0.40	OND.GR
POWER TOP:	0.15	0.10			OND.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	ROV.GR	0.25	OND.GR
GE-INTEGREERIE	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW
ALPHA-BAND:												
TOP (HZ)	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.1	10.0	10.0	9.8	10.0	10.0	10.2
POWER TOP:	2.84	1.28	1.58	23.47	2.17	9.59	3.29	2.09	0.62	16.30	2.70	1.40
GE-INTEGREERIE	HALVE	HOOGTE	FIEK	POWER:								
	24.5	12.3	24.7	187.8	20.1	77.1	28.5	18.3	13.7	139.7	23.7	23.9
BETA-BAND:												
TOP (HZ)		OND.GR	OND.GR	OND.GR	OND.GR	16.1	OND.GR	OND.GR	OND.GR	OND.GR	20.1	12.8
POWER TOP:		OND.GR	OND.GR	OND.GR	OND.GR	0.19	OND.GR	OND.GR	OND.GR	OND.GR	0.18	0.07
GE-INTEGREERIE		N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW	N.AANW
TH/ALFH(1):	0.4136	0.5596	0.3321	0.2646	0.8069	0.3183	0.3047	0.3293	0.4332	0.1906	0.6103	0.4710
TH/ALFH(2):	0.1573	0.1886	0.1932	0.0507	0.3178	0.1057	0.1276	0.1307	0.3603	0.0547	0.2579	0.3366
TH/ALFH(1+2):	0.1139	0.1411	0.1221	0.0425	0.2280	0.0794	0.0899	0.0936	0.1967	0.0425	0.1813	0.1963

GEMIDDELTE COHERENTIE VAN EEG-KRUISPECTRA (Z-GETRANSFORMEERDE VAN DE WORTEL VAN DE COHERENTIE) OVER 10 MAAL 10 SECONDEN

KANAALEN:	2 EN 8	3 EN 9	4 EN 10	6 EN 12
0.1- 1.4 HZ	0.3766	0.9366	1.6510	0.5704
1.5- 3.4 HZ	0.3538	0.5481	0.9866	0.4032
3.5- 7.4 HZ	0.4090	0.4860	0.6871	0.4428
7.5- 9.4 HZ	0.7436	1.3210	0.9339	0.5135
9.5-12.4 HZ	1.0908	1.8464	1.0670	0.5731
12.5-17.4 HZ	0.4561	0.4409	0.5406	0.4465
17.5-24.9 HZ	0.4565	0.4902	0.5651	0.4968
25.0-30.0 HZ	0.3820	0.3717	0.5408	0.4900
TOP THETA: (HZ)	7.2	0.0	7.2	7.2
COHERENTIE:	0.4949	0.0000	0.6675	0.4565
TOP ALPHA: (HZ)	10.0	10.0	10.0	10.1
COHERENTIE:	1.5273	0.3595	1.2893	0.7852
TOP BETA: (HZ)	0.0	0.0	20.1	16.1
COHERENTIE:	0.0000	0.0000	0.5545	0.5392

EINDTIJD: 17:48:31 ARMAX= 23.47

REGINTIJD: 17:48:35 HJ1021 FILE OMGEZET VAN 40 DELEN VAN 2.5 SEC NAAR 10 DELEN VAN 10 SEC
 HOOFT-PARAMETERS VAN FILE:IK1:EA172A.DAT VERWERKINGS-DATUM: 24-APR-81 17:55:24 OPNAME-DATUM: 30-MAR-81

ACTIVITY (IN UVOLTS*UVOLTS)

SERIE NR.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	109.	38.	51.	445.	199.	255.	96.	55.	39.	311.	192.	160.
2	79.	38.	64.	340.	151.	212.	89.	45.	28.	173.	159.	133.
3	92.	32.	30.	298.	177.	198.	67.	37.	21.	197.	170.	69.
4	77.	37.	65.	333.	120.	192.	88.	45.	34.	265.	161.	76.
5	92.	40.	66.	264.	133.	161.	79.	43.	48.	242.	146.	76.
6	105.	43.	84.	334.	109.	171.	110.	53.	75.	314.	142.	74.
7	97.	35.	64.	377.	131.	229.	128.	55.	43.	281.	158.	68.
8	90.	37.	64.	418.	102.	213.	100.	49.	34.	300.	126.	69.
9	96.	33.	71.	298.	132.	165.	90.	43.	39.	282.	134.	66.
10	73.	34.	27.	188.	174.	174.	74.	34.	24.	254.	168.	57.
GEM:	90.89	36.58	59.35	338.24	144.31	197.02	92.01	45.87	38.53	261.77	155.76	84.70
S.DEV	11.84	3.32	16.46	59.65	33.50	30.53	17.55	7.26	15.29	46.94	19.42	33.64
	(13.0%)	(9.1%)	(27.7%)	(17.6%)	(23.2%)	(15.5%)	(19.1%)	(15.8%)	(39.7%)	(17.9%)	(12.5%)	(39.7%)

MOBILITY (UITGEDRUKT IN HERTZ)

SERIE NR.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	8.05	10.39	9.88	9.56	6.45	9.80	9.02	9.79	9.04	9.69	6.50	18.60
2	9.05	11.06	10.11	9.97	6.92	10.04	9.29	10.44	10.87	10.00	7.65	20.33
3	8.04	9.97	10.45	9.85	6.53	10.14	9.60	10.44	10.02	10.03	7.02	12.54
4	9.20	10.27	9.35	9.92	7.86	10.10	8.46	9.31	9.89	9.74	7.23	14.24
5	8.79	9.78	9.62	10.13	7.67	10.37	9.40	9.91	9.73	9.65	7.50	11.93
6	9.41	10.94	9.19	9.83	9.14	9.87	9.19	10.00	9.08	9.73	8.19	12.78
7	9.55	11.11	10.13	9.77	7.67	9.87	8.99	10.42	10.67	9.63	7.87	12.60
8	9.44	10.71	10.23	10.02	8.63	10.01	9.49	10.55	10.19	9.97	8.63	12.20
9	8.65	10.60	9.85	9.89	7.17	10.00	9.30	9.97	9.85	9.75	7.66	11.33
10	8.96	9.86	9.77	10.20	5.79	10.22	8.42	9.84	10.11	10.06	6.08	10.43
GEM:	8.9151	10.4696	9.8583	9.9133	7.3829	10.0420	9.1172	10.0660	9.9448	9.8243	7.4513	13.7001
S.DEV	0.5409	0.4946	0.3936	0.1817	1.0245	0.1749	0.4036	0.3912	0.5866	0.1686	0.7686	3.2199
	(6.1%)	(4.7%)	(4.0%)	(1.8%)	(13.9%)	(1.7%)	(4.4%)	(3.9%)	(5.9%)	(1.7%)	(10.3%)	(23.5%)

COMPLEXITY

SERIE NR.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0.95	1.02	0.97	0.50	1.21	0.62	0.85	0.78	1.08	0.53	1.19	1.21
2	0.98	0.96	0.85	0.55	1.25	0.64	0.85	0.85	1.06	0.64	1.12	1.16
3	1.01	1.02	1.06	0.55	1.35	0.68	0.92	0.88	1.21	0.58	1.38	1.28
4	0.94	0.92	0.86	0.52	1.24	0.71	0.90	0.87	1.01	0.55	1.28	1.22
5	0.89	0.91	0.82	0.54	1.15	0.64	0.83	0.88	0.89	0.51	1.13	1.19
6	0.82	0.82	0.76	0.49	1.03	0.63	0.74	0.75	0.80	0.48	1.04	1.13
7	0.82	0.86	0.82	0.51	1.13	0.57	0.77	0.79	0.89	0.54	1.08	1.19
8	0.82	0.84	0.78	0.45	1.05	0.57	0.73	0.75	0.91	0.46	0.99	1.11
9	0.88	0.89	0.72	0.49	1.08	0.60	0.78	0.81	0.90	0.49	1.07	0.99
10	0.91	0.88	0.92	0.51	1.19	0.59	0.92	0.88	1.01	0.48	1.28	0.83
GEM:	0.9016	0.9123	0.8559	0.5118	1.1676	0.6243	0.8292	0.8227	0.9751	0.5269	1.1553	1.1309
S.DEV	0.0691	0.0675	0.1017	0.0310	0.1004	0.0459	0.0719	0.0530	0.1213	0.0548	0.1229	0.1370
	(7.7%)	(7.4%)	(11.9%)	(6.1%)	(8.6%)	(7.3%)	(8.7%)	(6.4%)	(12.4%)	(10.4%)	(10.6%)	(11.7%)

V

Electroden voor AER	
Rec.	EEG
1	O ₁ - P _O 1
2	O ₂ - P _O 2
3	O ₁ - AV 3
4	O ₂ - AV 4
5	O ₁ - F _O 5
6	O ₂ - F _O 6
7	O ₁ - T ₃ 7
8	O ₂ - T ₄ 8
11	stimulus 11
13	oogartefact 17
14	tijdcode

III

Rec.	EEG
1	F ₈ - F ₄ 1
2	F ₄ - F _O 2
3	F _O - F ₃ 3
4	F ₃ - F ₇ 4
5	T ₄ - C ₄ 5
6	C ₄ - C _O 6
7	C _O - C ₃ 7
8	C ₃ - T ₃ 8
9	T ₆ - P ₄ 9
10	P ₄ - P _O 10
11	P _O - P ₃ 11
12	P ₃ - T ₅ 12
	F _{p2} - F _O 13
	F _O - C _O 14
	C _O - P _O 15
	P _O - O ₂ 16
13	oogartefact 17

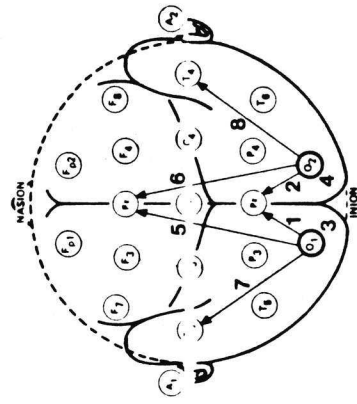
II

Rec.	EEG
1	F ₄ - C ₄ 1
2	C ₄ - P ₄ 2
3	P ₄ - O ₂ 3
4	F ₈ - T ₄ 4
5	T ₄ - T ₆ 5
6	T ₆ - O ₂ 6
7	F ₃ - C ₃ 7
8	C ₃ - P ₃ 8
9	P ₃ - O ₁ 9
10	F ₇ - T ₃ 10
11	T ₃ - T ₅ 11
12	T ₅ - O ₁ 12
	F _{p2} - F ₄ 13
	F _{p1} - F ₃ 14
	F _{p2} - F ₈ 15
	F _{p1} - F ₇ 16
13	oogartefact 17

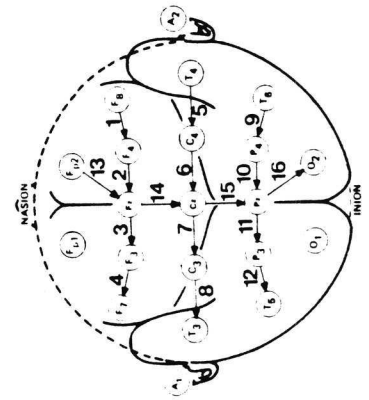
I

Rec.	EEG
1	F ₄ - AV 1
2	C ₄ - AV 2
3	P ₄ - AV 3
4	O ₂ - AV 4
5	F ₈ - AV 5
6	T ₆ - AV 6
7	F ₃ - AV 7
8	C ₃ - AV 8
9	P ₃ - AV 9
10	O ₁ - AV 10
11	F ₇ - AV 11
12	T ₅ - AV 12
	F _{p2} - AV 13
	F _{p1} - AV 14
	C _O - AV 15
	P _O - AV 16
13	oogartefact 17

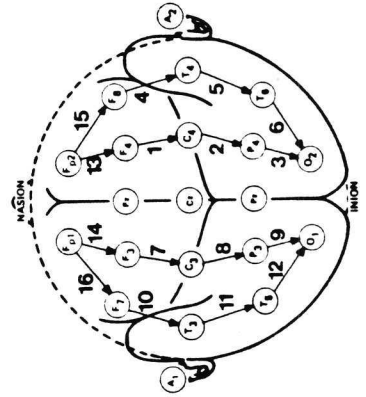
VER



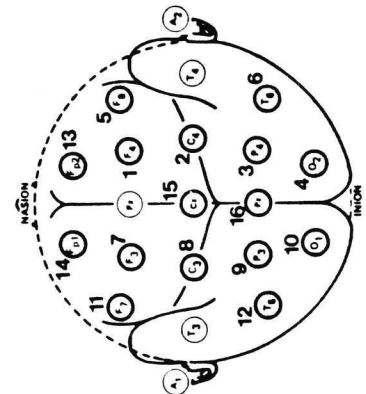
BIPOLAIR TRANSVERSAAL



BIPOLAIR VOOR-ACHTERWAARTS



GEMIDDELDE REFERENTIE
VOOR-ACHTERWAARTS



0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)
3	8.4	8.1	-0.016	8	(8.6)	(8.6)		1	8.4	7.9	-0.027
5	8.6	8.6	0.000	9	(7.7)	(8.3)		2	8.7	8.7	0.000
6	9.1	9.5	0.019	10	8.8	8.5	-0.015	4	7.5	7.7	0.011
12	8.5	8.8	0.015	15	8.0	7.8	-0.011	7	8.5	8.9	0.000
13	8.7	8.4	-0.015	18	(8.2)	(8.3)		11	8.0	7.9	-0.005
16	8.4	8.9	0.025	20	9.2	8.9	-0.014	14	(7.5)		
17	8.5	8.7	0.010	21	8.7	8.3	-0.020	19	8.3	8.5	0.010
x	8.6	8.7	0.015		8.7	8.4	-0.015		8.2	8.3	-0.002
s.d.	0.2	0.4	0.016		0.5	0.5	0.004		0.4	0.5	0.014
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	9.7	8.5	-0.057	22	9.6	10.3	0.031	24	9.8	9.4	-0.018
25	9.5	9.8	0.014	26	10.4	9.2	-0.053	29	8.4	8.8	0.020
31	8.9	9.1	0.010	27	9.5	9.4	-0.005	30	10.0	9.4	-0.027
32	9.3	9.4	0.005	28	9.9	9.7	-0.009	38	9.2	9.5	0.014
34	8.9	8.9	0.000	33	9.4	9.6	0.009	39	8.9	9.0	0.005
36	9.8	10.0	0.009	35	9.6	10.0	0.018	40	9.0	9.0	0.000
37		(9.5)		41	9.5	9.6	0.005	42	9.5	9.5	0.000
x	9.4	9.3	-0.003		9.7	9.7	-0.002		9.3	9.2	-0.001
s.d.	0.4	0.6	0.027		0.3	0.4	0.029		0.6	0.3	0.017
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 1 Hemoglobine concentratie (mmol/L) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	0.391	0.387	-0.004	8	(0.396)	(0.397)		1	0.398	0.376	-0.025
5	0.390	0.410	0.022	9	(0.347)	(0.389)		2	0.423	0.455	0.032
6	0.419	0.447	0.028	10	0.410	0.407	-0.003	4	0.357	0.363	0.007
12	0.400	0.424	0.025	15	0.386	0.375	-0.013	7	0.396	0.417	0.022
13	0.416	0.399	-0.018	18	(0.394)	(0.397)		11	0.373	0.375	0.002
16	0.400	0.427	0.028	20	0.423	0.410	-0.014	14	(0.345)		
17	0.396	0.416	0.021	21	0.402	0.395	-0.008	19	0.389	0.408	0.021
x	0.402	0.416	0.015		0.405	0.397	-0.009		0.383	0.399	0.010
s.d.	0.011	0.020	0.018		0.015	0.016	0.005		0.027	0.034	0.020
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	0.470	0.393	-0.078	22	0.441	0.494	0.049	24	0.444	0.445	-0.001
25	0.446	0.448	0.002	26	0.505	0.436	-0.064	29	0.384	0.419	0.038
31	0.404	0.430	0.027	27	0.460	0.449	-0.011	30	0.461	0.440	-0.020
32	0.434	0.440	0.006	28	0.462	0.472	0.009	38	0.428	0.452	0.024
34	0.414	0.420	0.006	33	0.433	0.446	0.013	39	0.404	0.425	0.022
36	0.453	0.474	0.021	35	0.433	0.454	0.021	40	0.417	0.419	0.002
37		(0.451)		41	0.433	0.453	0.020	42	0.444	0.430	-0.014
x	0.437	0.434	-0.003		0.452	0.458	0.005		0.462	0.433	0.007
s.d.	0.025	0.028	0.038		0.026	0.019	0.035		0.026	0.013	0.021
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 2 Hematocriet waarde (l/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	4.29	4.28	-0.001	8	4.65	(4.48)		1	4.42	4.18	-0.024
5	4.41	4.51	0.010	9	(3.94)	(4.30)		2	4.76	5.20	0.038
6	4.92	5.20	0.024	10	4.60	4.39	-0.020	4	4.02	4.14	0.013
12	4.51	4.82	0.029	15	4.24	4.26	0.002	7	4.34	4.58	0.023
13	4.23	4.11	-0.012	18	(4.41)	(4.39)		11	4.59	4.56	-0.003
16	4.58	4.81	0.021	20	4.68	4.43	-0.024	14	(3.82)		
17	4.91	4.97	0.005	21	4.55	4.46	-0.009	19	4.42	4.60	0.017
x	4.55	4.67	0.011		4.52	4.39	-0.013		4.42	4.54	0.011
s.d.	0.28	0.39	0.015		0.19	0.09	0.012		0.25	0.38	0.022
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	5.14	4.22	-0.086	22	4.95	5.56	0.050	24	5.18	5.14	-0.003
25	5.02	4.99	-0.003	26	5.52	4.86	-0.055	29	4.13	4.74	0.06
31	4.90	5.08	0.016	27	4.92	4.79	-0.012	30	5.18	4.83	-0.030
32	5.22	5.24	0.002	28	5.40	5.36	-0.003	38	4.86	5.07	0.018
34	4.72	4.65	-0.006	33	4.90	4.91	0.001	39	4.83	5.03	0.018
36	5.22	5.32	0.008	35	5.21	5.35	0.012	40	4.64	4.69	0.005
37		(5.09)		41	4.78	4.91	0.012	42	4.83	4.72	-0.010
x	5.04	4.92	-0.012		5.10	5.11	0.001		4.81	4.89	0.008
s.d.	0.20	0.41	0.037		0.28	0.31	0.031		0.36	0.19	0.028
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 3 Erythrocyten concentratie (10^{13} /L) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode.

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	91	91	0.000	8	(85)	(88)		1	90	90	0.000
5	89	90	0.005	9	(88)	(90)		2	89	87	-0.010
6	85	85	0.000	10	89	93	0.019	4	89	87	-0.010
12	89	88	-0.005	15	91	88	-0.015	7	91	90	-0.005
13	98	97	-0.004	18	(90)	(90)		11	82	82	0.000
16	88	88	0.000	20	90	92	0.010	14	(90)		
17	81	83	0.011	21	88	89	0.005	19	88	88	0.000
x	89	89	0.001		90	91	0.005		88	87	-0.004
s.d.	5	5	0.005		1	2	0.014		3	3	0.005
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	91	93	0.009	22	89	89	0.000	24	86	86	0.000
25	89	89	0.000	26	92	89	-0.014	29	88	89	0.005
31	83	85	0.010	27	94	93	-0.005	30	89	91	0.010
32	83	85	0.010	28	86	88	0.010	38	88	89	0.005
34	88	90	0.010	33	88	90	0.010	39	84	84	0.000
36	87	89	0.010	35	83	85	0.010	40	90	89	-0.005
37		(88)		41	91	92	0.005	42	92	91	-0.005
x	87	89	0.008		89	89	0.002		88	88	0.001
s.d.	3	3	0.004		4	3	0.009		3	3	0.005
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 4 Gemiddeld corpusculair volume (fl) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	1958	1893	-0.015	8	(1849)	(1920)		1	1900	1890	-0.002
5	1950	1907	-0.010	8	(1954)	(1930)		2	1828	1673	-0.038
6	1850	1827	-0.005	10	1913	1936	0.005	4	1866	1860	-0.001
12	1885	1826	-0.014	15	1887	1831	-0.013	7	1959	1943	-0.004
13	2057	2044	-0.003	18	(1850)	(1891)		11	1743	1732	-0.003
16	1834	1850	0.004	20	1966	2009	0.009	14	(1963)		
17	1731	1751	0.005	21	1912	1861	-0.012	19	1878	1847	-0.007
x	1895	1871	-0.005		1920	1909	-0.003		1862	1824	-0.009
s.d.	105	92	0.008		33	20	0.012		73	102	0.014
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	1887	2014	0.028	22	1939	1853	-0.020	24	1892	1829	-0.015
25	1892	1964	0.016	26	1884	1893	0.002	29	2034	1857	-0.040
31	1816	1791	-0.006	27	1931	1962	0.007	30	1931	1946	0.003
32	1782	1794	0.003	28	1833	1810	-0.010	38	1893	1874	-0.004
34	1886	1914	0.006	33	1918	1955	0.008	39	1843	1789	-0.013
36	1877	1880	0.001	35	1843	1869	0.006	40	1940	1919	-0.005
37		(1866)		41	1987	1955	-0.007	42	1967	2013	0.010
x	1857	1893	0.008		1891	1900	-0.001		1929	1890	-0.009
s.d.	46	80	0.012		63	59	0.010		61	76	0.016
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 5 Gemiddeld corpusculair hemoglobine gehalte (amol) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	21.5	20.9	-0.022	8	(21.7)	(21.7)		1	21.1	21.0	-0.002
5	22.1	21.0	-0.022	9	(22.2)	(21.3)		2	20.6	19.1	-0.033
6	21.7	21.3	-0.008	10	21.5	20.8	-0.014	4	21.0	21.2	0.004
12	21.3	20.8	-0.010	15	20.7	20.8	0.002	7	21.5	21.3	-0.004
13	20.9	21.1	0.004	18	(20.8)	(20.9)		11	21.5	21.1	-0.008
16	21.0	20.8	-0.004	20	21.8	21.7	-0.002	14	(21.7)		
17	21.5	20.9	-0.012	21	21.6	21.0	-0.012	19	21.3	20.8	-0.010
x	21.4	21.0	-0.009		21.4	21.1	-0.007		21.2	20.8	-0.013
s.d.	0.6	0.2	0.008		0.5	0.4	0.008		0.4	0.8	0.013
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	20.6	21.6	0.021	22	21.8	20.9	-0.018	24	22.1	21.1	-0.020
25	21.3	21.9	0.012	26	20.6	21.1	0.010	29	21.9	21.0	-0.18
31	22.0	21.2	-0.016	27	20.7	20.9	0.004	30	21.7	21.4	-0.006
32	21.4	21.4	0.000	28	21.4	20.6	-0.017	38	21.5	21.0	-0.010
34	21.5	21.2	-0.006	33	21.7	21.5	-0.004	39	22.0	21.2	-0.016
36	21.6	21.1	-0.010	35	22.2	22.0	-0.004	40	21.6	21.5	-0.002
37		(21.1)		41	21.9	21.2	-0.014	42	21.4	22.1	0.014
x	21.4	21.4	0.000		21.4	21.2	-0.006		21.7	21.3	-0.008
s.d.	0.5	0.3	0.014		0.6	0.5	0.011		0.2	0.4	0.012
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 6 Gemiddelde corpusculaire hemoglobine concentratie (mmol/L) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	8.2	4.5	-0.267	8	(4.5)	(4.5)		1	6.4	5.9	-0.035
5	7.3	6.2	-0.071	9	(6.3)	(6.7)		2	7.7	11.3	0.167
6	5.8	6.4	0.043	10	9.0	8.8	-0.010	4	6.0	4.0	-0.176
12	7.4	5.9	-0.098	15	7.3	4.9	-0.173	7	6.6	5.4	-0.087
13	7.4	6.3	-0.070	18	(7.3)	(6.6)		11	7.4	6.1	-0.084
16	6.1	4.9	-0.095	20	6.5	6.2	-0.021	14	(8.2)		
17	8.7	6.3	-0.140	21	6.0	5.6	-0.030	19	6.0	6.5	0.035
x	7.3	5.2	-0.099		7.2	6.4	-0.058		6.7	6.5	-0.030
s.d.	1.0	2.1	0.091		1.3	1.7	0.077		0.7	2.5	0.119
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	4.6	6.6	0.157	22	7.2	8.1	0.051	24	6.7	4.8	-0.145
25	6.4	5.8	-0.043	26	7.3	6.5	-0.050	29	5.3	5.8	0.039
31	4.9	5.9	0.081	27	6.3	8.4	0.125	30	7.1	5.3	-0.127
32	5.5	5.8	0.023	28	7.4	6.2	-0.077	38	10.7	11.9	0.046
34	4.8	4.9	0.009	33	6.6	6.1	-0.034	39	6.1	5.9	-0.014
36	4.9	4.9	0.000	35	5.4	6.5	0.081	40	7.2	5.3	-0.133
37		(6.8)		41	5.7	5.7	0.000	42	11.5	7.9	-0.163
x	5.2	5.7	0.038		6.6	6.8	0.014		7.8	6.7	-0.071
s.d.	0.7	0.1	0.071		0.8	1.0	0.074		2.3	2.5	0.091
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 7 Leukocyten concentratie (10^{13} /l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	240	178	-0.130	8	(228)	(209)		1	326	298	-0.032
5	259	280	0.034	9	(199)	(218)		2	308	339	0.042
6	260	295	0.055	10	209	266	0.105	4	247	304	0.090
12	281	275	-0.009	15	264	265	0.002	7	293	303	0.015
13	274	260	-0.023	18	(314)	(275)		11	265	238	-0.047
16	263	285	0.035	20	271	257	-0.023	14	(365)		
17	200	197	-0.007	21	265	258	-0.012	19	312	275	-0.055
x	254	253	-0.006		252	262	0.018		292	293	-0.001
s.d.	27	46	0.061		29	5	0.059		30	34	0.058
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	278	260	-0.029	22	168	235	0.146	24	195	153	-0.105
25	170	172	0.005	26	266	225	-0.073	29	179	168	0.021
31	141	157	0.047	27	287	279	-0.029	30	230	216	-0.027
32	253	288	0.056	28	221	312	0.150	38	268	280	0.019
34	249	311	0.097	33	250	280	0.049	39	227	228	0.002
36	228	225	0.006	35	223	230	0.013	40	208	249	0.078
37		(263)		41	330	306	-0.033	42	260	182	-0.155
x	220	236	0.028		249	267	0.034		224	214	-0.024
s.d.	53	62	0.046		52	37	0.086		33	43	0.080
n	6	6	6		7	7	7		7	7	7

Tabel 8 Trombocyten concentratie (10^{13} /L) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	3.3	4.2	0.105	8	(3.4)	(3.9)		1	3.5	2.5	-0.146
5	2.7	3.9	0.160	9	(6.3)	(7.5)		2	3.0	4.0	0.125
6	4.7	3.8	-0.092	10	4.7	5.7	0.084	4	5.0	3.4	-0.167
12	6.6	6.7	0.007	15	3.4	4.1	0.081	7	3.3	4.3	0.115
13	2.4	4.3	0.253	18	(4.1)	(4.7)		11	4.9	4.1	-0.077
16	5.2	5.2	0.000	20	4.7	4.2	-0.049	14	(4.0)		
17	3.9	5.2	0.125	21	4.8	4.3	-0.048	19	4.3	4.8	0.048
x	4.1	4.8	0.080		4.4	4.6	0.017		4.0	3.9	-0.017
s.d.	1.5	1.0	0.116		0.7	0.8	0.076		0.9	0.8	0.130
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	6.1	5.8	-0.022	22	3.9	3.0	-0.114	24	3.6	3.5	-0.012
25	6.8	5.5	-0.092	26	4.4	3.8	-0.064	29	5.0	5.0	0.000
31	3.0	3.4	0.054	27	3.3	4.2	0.105	30	7.4	6.3	-0.070
32	5.2	5.5	0.024	28	4.6	5.7	0.093	38	4.6	3.9	-0.072
34	5.5	7.9	0.157	33	5.9	6.3	0.028	39	4.8	4.7	-0.009
36	3.8	3.8	0.000	35	4.0	4.9	0.088	40	4.9	4.6	-0.027
37	4.3	5.7	0.122	41	5.5	5.4	-0.008	42	4.3	4.4	0.010
x	5.0	5.4	0.035		4.5	4.8	0.018		4.9	4.6	-0.026
s.d.	1.3	1.5	0.085		0.9	1.2	0.085		1.2	0.9	0.033
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 9 Ureum concentratie in serum (mmol/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	71	76	0.030	8	(67)	(71)		1	69	70	0.006
5	96	57	-0.226	9	(76)	(84)		2	68	65	-0.020
6	78	71	-0.041	10	73	69	-0.024	4	65	71	0.038
12	82	76	-0.033	15	59	62	0.022	7	70	67	-0.019
13	66	71	0.032	18	(69)	(69)		11	87	92	0.024
16	74	90	0.085	20	84	71	0.073	14	(63)		
17	82	79	-0.016	21	76	86	0.054	19	67	72	0.031
x	78	74	-0.024		73	72	-0.006		71	73	0.010
s.d.	10	10	0.099		10	10	0.055		8	10	0.025
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	81	72	-0.051	22	84	84	0.000	24	73	72	-0.006
25	83	95	0.059	26	81	87	0.031	29	103	84	-0.089
31	88	83	-0.025	27	100	100	0.000	30	83	80	-0.016
32	93	97	0.018	28	102	113	0.044	38	78	88	0.052
34	79	108	0.136	33	96	99	0.013	39	80	81	0.005
36	72	67	-0.031	35	75	72	-0.018	40	91	81	-0.051
37	72	82	0.056	41	79	73	-0.034	42	73	77	0.023
x	81	86	0.023		88	90	0.005		83	80	-0.011
s.d.	8	15	0.066		11	15	0.027		11	5	0.047
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 10 Kreatinine concentratie in serum ($\mu\text{mol/L}$) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	147	146	-0.003	8	(145)	(147)		1	146	145	-0.003
5	142	142	0.000	9	(141)	(140)		2	141	144	0.009
6	145	146	0.003	10	142	146	0.012	4	142	143	0.003
12	145	144	-0.003	15	138	141	0.009	7	145	144	-0.003
13	140	141	0.003	18	(140)	(142)		11	146	144	-0.006
16	141	142	0.003	20	142	147	0.015	14	(142)		
17	141	142	0.003	21	143	144	0.003	19	142	146	0.012
x	143	143	0.001		141	145	0.010		144	144	0.002
s.d.	3	2	0.003		2	3	0.005		2	1	0.007
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	140	140	0.000	22	143	143	0.000	24	142	144	0.006
25	140	139	-0.003	26	138	145	0.021	29	141	145	0.012
31	147	149	0.006	27	139	139	0.000	30	142	146	0.012
32	145	144	-0.003	28	141	141	0.000	38	141	143	0.006
34	141	142	0.003	33	141	144	0.009	39	145	146	0.003
36	146	143	-0.009	35	143	142	-0.003	40	146	146	0.000
37	152	144	-0.023	41	143	143	0.000	42	141	139	-0.006
x	144	143	-0.004		141	142	0.004		143	144	0.005
s.d.	4	3	0.010		2	2	0.009		2	3	0.007
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 11 Natrium concentratie in serum (mmol/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	4.2	3.6	-0.067	8	(4.6)	(4.2)		1	4.4	4.3	-0.010
5	3.7	3.6	-0.012	9	(4.3)	(4.2)		2	4.3	4.4	0.010
6	4.4	4.2	-0.020	10	3.8	4.4	0.064	4	3.7	4.5	0.085
12	3.7	4.0	0.034	15	3.7	4.0	0.034	7	4.1	3.8	-0.033
13	3.7	4.1	0.045	18	(4.1)	(4.3)		11	4.3	4.5	0.020
16	4.4	3.8	-0.064	20	4.0	4.1	0.011	14	3.9		
17	4.0	3.6	-0.046	21	4.2	4.3	0.010	19	4.4	5.5	0.097
x	4.0	3.8	-0.019		3.9	4.2	0.030		4.2	4.5	0.028
s.d.	0.3	0.3	0.045		0.2	0.2	0.025		0.3	0.6	0.052
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	4.0	4.0	0.000	22	4.3	3.9	-0.042	24	3.5	3.7	0.024
25	3.8	4.0	0.022	26	4.0	4.2	0.021	29	3.5	4.1	0.069
31	4.1	3.7	-0.045	27	3.9	3.9	0.000	30	4.0	4.3	0.031
32	4.2	4.1	-0.010	28	3.9	4.1	0.022	38	5.0	4.2	-0.076
34	4.3	4.5	0.020	33	3.7	4.1	0.045	39	4.1	3.8	0.033
36	4.1	3.8	-0.033	35	3.8	4.1	0.033	40	4.0	4.4	0.041
37	3.4	3.5	0.013	41	4.0	4.1	0.011	42	3.6	3.6	0.000
x	4.0	3.9	0.005		3.9	4.1	0.013		4.0	4.0	0.008
s.d.	0.3	0.3	0.026		0.2	0.1	0.028		0.5	0.3	0.049
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 12 Kalium concentratie in serum (mmol/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	110	109	-0.004	8	(109)	(110)		1	109	110	0.004
5	106	107	0.004	9	(107)	(104)		2	106	106	0.000
6	106	107	0.004	10	107	110	0.012	4	113	109	-0.016
12	105	106	0.004	15	104	107	0.012	7	107	107	0.000
13	107	107	0.000	18	(107)	(106)		11	107	107	0.000
16	105	104	-0.004	20	107	110	0.012	14	(107)		
17	106	106	0.000	21	108	108	0.000	19	108	108	0.000
x	106	107	0.001		107	109	0.009		108	108	-0.002
s.d.	2	2	0.004		2	2	0.006		3	1	0.007
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	104	110	0.024	22	105	106	0.004	24	107	107	0.000
25	104	104	0.000	26	101	107	0.025	29	105	106	0.004
31	106	108	0.008	27	105	108	0.012	30	106	107	0.004
32	108	107	-0.004	28	106	108	0.008	38	107	104	-0.012
34	105	106	0.004	33	104	106	0.008	39	108	112	0.016
36	105	104	-0.004	35	105	106	0.004	40	104	109	0.020
37	116	106	-0.039	41	107	109	0.008	42	106	106	0.000
x	107	106	-0.002		105	107	0.010		106	107	0.005
s.d.	4	2	0.019		2	1	0.007		1	3	0.011
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 13 Chloride concentratie in serum (mmol/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	2.53	2.34	-0.034	8	(2.36)	(2.41)		1	2.57	2.45	-0.021
5	2.46	2.37	-0.016	9	(2.33)	(2.43)		2	2.31	2.40	0.017
6	2.48	2.50	0.003	10	2.38	2.32	-0.011	4	2.35	2.44	0.016
12	2.38	2.42	0.007	15	2.34	2.34	0.000	7	2.45	2.46	0.002
13	2.28	2.33	0.009	18	(2.30)	(2.28)		11	2.41	2.54	0.023
16	2.48	2.47	-0.002	20	2.52	2.48	-0.007	14	(2.40)		
17	2.33	2.32	-0.002	21	2.50	2.52	0.003	19	2.44	2.45	0.002
x	2.42	2.39	-0.005		2.44	2.42	-0.004		2.42	2.46	0.006
s.d.	0.09	0.07	0.015		0.09	0.10	0.007		0.09	0.05	0.016
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	2.51	2.38	-0.023	22	2.41	2.48	0.012	24	2.38	2.36	-0.004
25	2.35	2.43	0.015	26	2.53	2.47	-0.010	29	2.56	2.46	-0.017
31	2.49	2.38	-0.020	27	2.44	2.44	0.000	30	2.43	2.35	-0.015
32	2.47	2.43	-0.007	28	2.42	2.47	0.009	38	2.32	2.35	0.006
34	2.33	2.38	0.009	33	2.37	2.47	0.018	39	2.23	2.25	0.004
36	2.49	2.47	-0.004	35	2.36	2.35	-0.002	40	2.50	2.48	-0.003
37	2.13	2.40	0.052	41	2.50	2.46	-0.007	42	2.43	2.41	-0.004
x	2.40	2.41	0.003		2.43	2.45	0.003		2.41	2.38	-0.005
s.d.	0.14	0.04	0.025		0.06	0.05	0.010		0.11	0.08	0.009
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 14 Calcium concentratie in serum (mmol/L) bij aanvang en eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	1.3	1.1	-0.073	8	(1.3)	(1.3)		1	1.1	1.2	0.038
5	1.4	1.3	-0.032	9	(1.4)	(1.3)		2	1.2	1.4	0.067
6	1.2	1.1	-0.038	10	1.3	1.2	-0.035	4	1.4	1.4	0.000
12	1.5	1.3	-0.062	15	1.4	1.3	0.032	7	1.0	1.3	0.114
13	1.1	1.2	0.038	18	(1.1)	(1.3)		11	1.2	1.4	0.067
16	1.1	1.2	0.038	20	1.3	1.5	0.062	14	(1.5)		
17	1.5	1.1	-0.135	21	1.1	1.0	-0.041	19	1.2	1.4	0.067
x	1.3	1.2	-0.038		1.3	1.3	-0.012		1.2	1.4	0.059
s.d.	0.2	0.1	0.061		0.1	0.2	0.049		0.1	0.1	0.038
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	0.9	1.4	0.192	22	1.1	1.4	0.105	24	1.2	0.9	-0.125
25	1.2	1.4	0.067	26	0.8	0.9	0.051	29	1.0	1.3	0.114
31	0.9	1.5	0.222	27	1.0	1.3	0.114	30	1.4	1.3	-0.032
32	1.2	1.3	0.035	28	1.4	1.6	0.058	38	0.8	1.3	0.211
34	1.1	1.2	0.038	33	1.0	1.4	0.146	39	1.0	1.4	0.146
36	1.1	0.9	-0.087	35	1.0	1.1	0.041	40	1.2	0.8	-0.176
37	1.0	1.7	0.230	41	1.2	1.5	0.097	42	1.2	1.1	-0.038
x	1.1	1.3	0.100		1.1	1.3	0.087		1.1	1.2	0.014
s.d.	0.1	0.2	0.119		0.2	0.2	0.038		0.2	0.2	0.145
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 15 Fosfaat concentratie in serum (mmol/l) bij aanvang en eind van de toedieningsperiode.

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	73	71	-0.012	8	(71)	(71)		1	74	71	-0.018
5	72	66	-0.038	9	(69)	(70)		2	69	75	0.036
6	76	75	-0.006	10	73	67	-0.037	4	73	71	0.012
12	71	74	0.018	15	79	73	-0.034	7	76	78	0.011
13	72	75	0.018	18	(74)	(71)		11	72	75	0.018
16	76	77	0.006	20	78	78	0.000	14	(76)		
17	74	69	-0.030	21	72	77	0.029	19	72	74	0.012
x	73	72	-0.006		76	74	-0.011		73	74	0.012
s.d.	2	4	0.022		4	5	0.031		2	3	0.017
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	76	73	-0.017	22	71	71	0.000	24	73	67	-0.037
25	71	71	0.000	26	82	74	-0.045	29	79	74	-0.028
31	73	76	0.017	27	74	75	0.006	30	74	72	-0.012
32	75	75	0.000	28	74	71	-0.018	38	61	70	0.060
34	72	74	0.012	33	72	75	0.018	39	66	71	0.032
36	75	73	-0.012	35	75	76	0.006	40	75	73	-0.012
37	61	73	0.078	41	80	76	-0.022	42	69	71	0.012
x	72	74	0.011		75	74	-0.008		71	71	0.002
s.d.	5	2	0.032		4	2	0.021		6	2	0.035
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 16 Totaal eiwit in serum (g/l) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	43	51	0.074	8	(40)	(44)		1	53	54	0.008
5	45	46	0.010	9	(27)	(38)		2	37	40	0.034
6	50	55	0.041	10	43	47	0.038	4	69	69	0.000
12	41	43	0.021	15	37	36	-0.012	7	61	63	0.014
13	36	48	0.125	18	(37)	(40)		11	53	49	-0.034
16	53	58	0.039	20	59	61	0.014	14	(64)		
17	46	59	0.108	21	38	40	0.022	19	45	56	0.095
x	45	51	0.060		44	46	0.016		53	55	0.019
s.d.	6	6	0.044		10	11	0.021		11	10	0.043
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	57	70	0.089	22	89	87	-0.010	24	40	37	-0.034
25	65	75	0.062	26	47	44	-0.029	29	58	61	0.022
31	46	53	0.062	27	53	63	0.075	30	85	84	-0.005
32	47	58	0.091	28	43	57	0.122	38	40	46	0.061
34	31	38	0.088	33	35	34	-0.013	39	59	54	-0.038
36	47	53	0.052	35	65	67	0.013	40	78	88	0.052
37	35	46	0.119	41	77	84	0.038	42	52	54	0.016
x	47	56	0.081		58	62	0.028		59	61	0.011
s.d.	12	13	0.023		19	19	0.054		17	19	0.039
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 17 Alkalische fosfatase activiteit in serum (U/L - 30 °C) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	Log(E/B)
3	13	10	-0.114	8	(8)	(8)		1	7	6	-0.067
5	8	7	-0.058	9	(8)	(10)		2	8	7	-0.058
6	8	7	-0.058	10	10	12	0.079	4	11	8	-0.138
12	8	8	0.000	15	9	9	0.000	7	13	18	0.141
13	11	11	0.000	18	(9)	(9)		11	8	8	0.000
16	8	8	0.000	20	15	13	-0.062	14	(10)		
17	11	11	0.000	21	15	13	-0.062	19	9	9	0.000
x	10	9	-0.033		12	12	-0.011		9	9	-0.020
s.d.	2	2	0.045		3	2	0.067		2	4	0.094
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	13	13	0.000	22	14	14	0.000	24	19	12	0.200
25	12	12	0.000	26	12	9	-0.125	29	13	13	0.000
31	26	44	0.228	27	43	46	0.029	30	10	7	-0.155
32	66	30	-0.342	28	21	13	-0.208	38	26	20	-0.114
34	14	20	0.155	33	8	7	-0.058	39	21	13	-0.208
36	20	19	-0.022	35	24	29	0.082	40	14	13	-0.032
37	17	16	-0.026	41	17	12	-0.151	42	20	21	0.021
x	24	22	-0.001		20	19	-0.062		18	14	-0.098
s.d.	19	11	0.180		12	14	0.105		6	5	0.095
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 18 γ -GT activiteit in serum (U/L - 30 °C) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	10	17	0.230	8	(11)	(11)		1	11	11	0.000
5	11	11	0.000	9	(8)	(12)		2	8	11	0.138
6	10	9	-0.046	10	14	15	0.030	4	13	11	-0.073
12	9	14	0.192	15	13	15	0.062	7	14	17	0.084
13	11	13	0.073	18	(9)	(10)		11	11	11	0.000
16	8	9	0.051	20	14	16	0.058	14	(14)		
17	13	13	0.000	21	11	13	0.073	19	9	11	0.087
x	10	12	0.071		13	15	0.056		11	12	0.040
s.d.	2	3	0.103		1	1	0.018		2	2	0.077
n	7	7	7		4	4	4		7	7	7
23	14	92	0.818	22	24	19	-0.101	24	10	9	-0.046
25	14	11	-0.105	26	14	12	-0.067	29	61	15	-0.609
31	17	23	0.131	27	20	20	0.000	30	18	11	-0.214
32	16	12	-0.125	28	12	7	-0.234	38	18	13	-0.141
34	13	11	-0.073	33	13	18	0.141	39	19	23	0.083
36	11	11	0.000	35	14	15	0.030	40	14	13	-0.032
37	14	13	-0.032	41	21	12	-0.243	42	15	14	-0.030
x	14	25	0.088		17	15	-0.068		22	14	-0.141
s.d.	2	30	0.333		5	5	0.140		17	4	0.227
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 19 GOT-aktiviteit in serum (U/l - 30 °C) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	4	11	0.439	8	(2)	(3)		1	1	2	0.301
5	4	4	0.000	9	(2)	(3)		2	3	4	0.125
6	3	4	0.125	10	2	7	0.544	4	10	5	0.301
12	4	6	0.176	15	6	9	0.176	7	4	8	0.301
13	3	5	0.222	18	4	5		11	2	2	0.000
16	3	3	0.000	20	4	5	0.097	14	(6)		
17	5	8	0.204	21	4	5	0.097	19	3	2	-0.176
x	4	6	0.167		4	7	0.228		4	4	0.042
s.d.	1	3	0.151		2	2	0.214		3	2	0.248
n	7	7	7		4	4	4		6	6	6
23	3	9	0.477	22	4	7	0.243	24	4	4	0.000
25	2	3	0.176	26	3	2	-0.176	29	7	6	-0.067
31	6	17	0.452	27	6	4	-0.176	30	4	3	-0.125
32	8	8	0.000	28	5	4	-0.097	38	2	2	0.000
34	5	7	0.146	33	3	5	0.222	39	7	5	-0.146
36	6	8	0.125	35	5	7	0.146	40	5	7	0.146
37	4	5	0.097	41	6	3	-0.301	41	8	4	-0.301
x	5	8	0.210		5	5	-0.020		5	4	-0.070
s.d.	2	4	0.182		1	2	0.219		2	2	0.141
n	7	7	7		7	7	7		7	7	7

Tabel 20 GPT-aktiviteit in serum (U/L - 30 °C) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode

0 mg NaBr/kg				4 mg NaBr/kg				9 mg NaBr/kg			
Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)	Nr.	Begin	Eind	log(E/B)
3	228	252	0.043	8	(185)	(192)		1	219	207	-0.024
5	164	117	-0.147	9	(162)	(190)		2	173	172	0.003
6	194	189	-0.011	10	212	203	-0.019	4	196	193	-0.007
12	205	239	0.067	15	196	192	-0.009	7	217	193	-0.051
13	167	199	0.076	18	(190)	(181)		11	225	186	-0.083
16	188	159	-0.073	20	210	225	0.030	14	(267)		
17	225	216	-0.018	21	189	189	0.000	19	218	186	-0.069
x	196	196	-0.009	202	202	202	0.001	208	190	190	-0.039
s.d.	25	47	0.080	11	16	16	0.021	20	12	12	0.033
n	7	7	7	4	4	4	4	6	6	6	6
23	230	182	-0.102	22	250	202	-0.093	24	169	152	-0.046
25	190	152	-0.097	26	199	164	-0.084	29	246	176	-0.145
31	208	226	0.036	27	188	91	-0.315	30	197	127	-0.191
32	158	162	0.011	28	162	180	0.046	38	263	185	-0.153
34	215	202	-0.027	33	175	217	0.093	39	266	255	-0.018
36	156	163	0.019	35	179	200	0.048	40	184	194	0.023
37	274	186	-0.168	41	273	152	-0.254	42	231	189	-0.087
x	204	182	-0.047	204	172	172	-0.080	222	183	183	-0.088
s.d.	41	26	0.077	42	42	42	0.157	39	40	40	0.078
n	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

Tabel 21 LDH-aktiviteit in serum (U/l - 30 °C) bij aanvang en aan het eind van de toedieningsperiode