

# Basisgegevens RIV(M) Rapport

Kenmerken: **348301001** **348301001**

Afdeling: **NVIC KCH** Jaar: **1986**

PIVOT: **066** **V**

● Omvang: **046** Appendix: **N**

Titel:

**Onderzoek naar de invloed van  
natriumbromide bij menselijke  
vrijwilligers III**

Auteurs:

**Sangster Blom Baas Loeber Rauws**

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE  
BILTHOVEN

Rapportnr. 348301001

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

B.Sangster, J.L.Blom\*, C.Baas, J.G.Loeber, A.G.Rauws

oktober 1986

\*Groep Neurowetenschappen van het Nederlands Instituut voor  
Praeventieve Gezondheidszorg (TNO).

Dit onderzoek werd uitgevoerd in opdracht en ten laste van de Hoofdinspectie  
van de Volksgezondheid belast met het toezicht op Levensmiddelen en de Keuring  
van Waren (brief 261.300 Kre/LR d.d. 830308) en Directie van het Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne.

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 Hygiëne 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 Secretaris Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij mensen
- 16 Directie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
- 17 Dr. J.C. Koedam

18		Dr. J.G. Vos
19		Dr.F.X.R. van Loeuwen/Drs. G.J.A. Speijers
20		Mw.Dr. E.M. den Tonkelaar
21		Drs. J.H. Glerum/Drs. P. Nauta
22		Dr. T.J.F. Savelkoul
23	-	27 Auteurs
28	-	29 Projecten- en Rapportenregistratie
30	-	72 Proefpersonen
73	-	80 Reserve-exemplaren

INDEX		pagina
1	SAMENVATTING EN CONCLUSIES	2
2	INLEIDING	4
3	METHODEN	5
3.1	Proefpersonen	5
3.2	Toegediende NaBr	5
3.3	Opzet van het onderzoek	6
3.4	Statistische bewerking van de endocriene parameters	7
3.5	Statistische bewerking van de EEG parameters	7
3.6	Uitvoering van het onderzoek	8
4	RESULTATEN	10
4.1	Algemeen	10
4.1.1.	Proefpersonen	10
4.1.2.	Hematologisch en klinisch chemisch onderzoek	11
4.2	Bromide	11
4.3	Endocrinologie	12
4.4	Centraal Zenuwstelsel	12
4.4.1.	Fysisch diagnostisch onderzoek	13
4.4.2.	Visuele inspectie	13
4.4.3.	Kwantitatieve analyse	13
4.4.4.	Visual Evoked Response (VER)	15
5	DISCUSSIE	17
5.1	Algemeen	17
5.2	Bromide	18
5.3	Endocrinologie	19
5.4	Neurofysologie	19
6	LITERATUUR	24
	TABELLEN	

## 1. Samenvatting en conclusies

In november 1982 werden de resultaten gerapporteerd (rapportnr. 348002001) van een onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers. Er werd een toename van de concentratie van thyroxine en triiodothyronine vastgesteld bij de vrouwelijke proefpersonen aan wie  $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  gedurende drie menstruele cycli werd toegediend. Bij deze vrouwelijke proefpersonen en bij de mannelijke proefpersonen die dezelfde dosering gedurende 12 weken innamen, werden in het EEG veranderingen waargenomen. De endocriene en neurofysiologische veranderingen bevinden zich overigens in alle gevallen binnen het gebied dat als normaal wordt beschouwd. Bromide toegediend in een dosering van  $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  gaf geen veranderingen te zien.

Het onderhavige onderzoek is een replicatieonderzoek om na te gaan in hoeverre de gevonden veranderingen reproduceerbaar waren. Het werd verricht omdat de gevonden endocriene veranderingen verschilden van die welke eerder bij proefdieren waren gevonden en omdat het onderzoek mede tot doel had om een bijdrage te leveren voor het vaststellen van een "acceptabele daily intake" voor de mens.

In dit onderzoek werd bromide dubbelblind toegediend in een dosering van 0, 4 en  $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  aan drie groepen van ieder 15 vrouwelijke proefpersonen gedurende drie menstruele cycli. Hierna werden de proefpersonen nog gedurende drie cycli vervolgd waardoor iedere proefpersoon als eigen controle kon fungeren op een dubbele wijze.

Uit het onderzoek bleek dat na afloop van de toedieningsperiode de gemiddelde plasma bromide concentraties van deze groepen respectievelijk  $0.7 \pm 0.2$ ,  $3.22 \pm 0.93$  en  $7.99 \pm 1.89$  mmol bedroegen. In geen van de drie groepen werden significante verschillen in de concentraties van thyroxine (vrij thyroxine, triiodothyronine, thyrotropine en thyroxine-bindend globuline in het serum gevonden. Evenmin werd bij klinisch onderzoek veranderingen aan de schildklier of het centrale zenuwstelsel vastgesteld. Kwantitatieve analyse van het electroencefalogram (EEG) toonde dat  $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  veranderingen doet

ontstaan in de vermogensbanden ALFA-1 en BETA op een 10% en soms al op een 5% niveau. Bij een dosis van  $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  zijn veranderingen waarneembaar, in de BETA-band, nu eens op een 10%, dan weer op een 5% niveau. Een relatie tussen plasma bromide concentratie en effect is voor een aantal kanalen voor beide banden aantoonbaar. De verschillen met het vorige onderzoek kunnen voor een deel veroorzaakt worden door de verschillen in samenstelling van de steekproef. Voor een ander deel moeten zij toegeschreven worden aan de individuele variabiliteit in reactie op het toegediende  $\text{Br}^-$ .

Concluderend blijkt bromide in geen van de gebruikte doses algemene danwel endocriene effecten bij de mens te veroorzaken wanneer het toegediend wordt gedurende drie menstruele cycli of 12 weken. Quantitatief neurofysiologisch onderzoek toont aan dat er aanwijzingen zijn voor een marginaal effect bij die proefpersonen aan wie  $9 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  werd toegediend. Het lijkt op grond van de onderzoeken die tot nu toe zijn verricht, verantwoord om voor een toedieningsperiode van 3 menstruele cycli bij vrouwen danwel 12 weken bij mannen  $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  als een dosis zonder effect te beschouwen.

## 2. INLEIDING

In rapport 348002001 werden de resultaten van een onderzoek naar de effecten van natriumbromide (NaBr) bij gezonde menselijke vrijwilligers beschreven. Dit onderzoek was een laatste stap in een lange reeks onderzoeken die binnen het RIV(M) werden uitgevoerd in opdracht van de Hoofdinspectie van de Volksgezondheid belast met het toezicht op de Levensmiddelen en de Keuring van Waren om te komen tot een norm voor bromide in de voeding van de Nederlandse bevolking.

In dit vorig onderzoek werd NaBr dubbelblind in een dosering van 0, 4 of 9 mg kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> toegediend aan drie groepen van ieder 7 mannen en 7 vrouwen (niet pilgebruikend en niet zwanger) gedurende 12 weken respectievelijk drie menstruele cycli. Gedurende de onderzoeksperiode gebruikten de proefpersonen het voor hen gebruikelijke dieet. Aan het einde van de onderzoeksperiode bleek bij de vrouwelijke proefpersonen in de hoogste doseringsgroep de concentratie van thyroxine (T4) en van trilodothyronine in het serum significant te zijn toegenomen. Dit effect werd bij de mannelijke proefpersonen niet waargenomen. Bij de vrouwelijke proefpersonen werd echter geen verandering van de concentratie van thyrotropine hormoon vastgesteld. Bij zowel de mannelijke als de vrouwelijke proefpersonen in de hoogste doseringsgroep werden bij analyse van het electroencefalogram (EEG) 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. De gemeten verschillen in de endocriene en de neurofysiologische parameters bevonden zich overigens binnen het normale gebied voor deze parameters. Het onderhavige onderzoek had tot doel om na te gaan in hoeverre de resultaten reproduceerbaar waren alvorens te kunnen concluderen dat de waargenomen kleine verschillen een geschikte basis konden zijn voor een norm voor bromide in de voeding. Het replicatieonderzoek werd derhalve uitgevoerd bij vrouwelijke proefpersonen, het aantal personen per doseringsgroep was echter groter en de observatieduur langer.



### 3. METHODEN

#### 3.1. Proefpersonen

Het onderzoek werd uitgevoerd bij 48 gezonde vrijwilligers in de leeftijd van 20 tot en met 28 jaar. Vóór 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 de aanleiding waren tot het onderzoek alsmede 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 de periode van de bromidetoediening en een maand daarna niet te zullen deelnemen aan het gemotoriseerde wegverkeer, accoord te gaan met de opzet van het onderzoek en de aan de deelname aan het onderzoek verbonden vergoeding.

#### 3.2. Toegediende NaBr

Door de proefpersonen werd gedurende een periode van drie menstruele cycli NaBr 0, 4 of 9 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> tijdens de maaltijd ingenomen. Deze periode werd gevolgd door een periode van eveneens drie cycli gedurende welke geen NaBr werd ingenomen. De proefpersonen waren hiertoe ingedeeld in gewichtsklassen van 10 kg zodat per doseringsgroep per gewichtsklasse dezelfde hoeveelheid NaBr werd ingenomen (tabel 1). Het bereiden van de capsules met NaBr of placebo (cellulose), het indelen in gewichtsklassen en het randomiseren werd uitgevoerd door drs. P.Nauta, ziekenhuisapotheker, 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.

### 3.3. Opzet van het onderzoek

Evenals bij de vorige onderzoeken kunnen vier aspecten worden onderscheiden. Het algemene aspect verschilde niet van het vorige onderzoek.

Onder het algemene aspect wordt het onderzoek naar het mogelijk voorkomen van niet endocriene en niet neurologische effecten verstaan.

Omdat er in het onderhavige onderzoek sprake was van een replicatie onderzoek werd de bromide concentratie in het plasma van de proefpersonen éénmaal per cyclus bepaald gedurende de gehele onderzoeksperiode van zes cycli en werd geen bromide uitscheiding met de urine bepaald.

Het endocrinologisch gedeelte van het onderzoek beperkte zich tot de bepaling van de concentraties in serum van thyroxine (T<sub>4</sub>), vrij thyroxine (FT<sub>4</sub>), trifodothyronine (T<sub>3</sub>), thyroxine bindend globuline (TBG) en thyrotropine (TSH). Voorts werd bij het lichamelijk onderzoek speciaal aandacht besteed aan de schildklier en aan symptomen zoals die kunnen voorkomen bij een verandering van de schildklierfunctie. Deze waarnemingen werden gedaan en het bloed voor deze bepalingen werd afgenomen aan het begin en aan het eind van de toedieningsperiode en drie cycli na beëindiging van de toediening. De analysemethoden waren dezelfde als beschreven in rapport 348002001.

Het neurofysiologisch gedeelte van het onderzoek was gelijk aan het eerdere onderzoek, zij het dat evenals bij het endocrinologisch gedeelte van het onderzoek de waarnemingen voor de aanvang van de toediening van NaBr, direct erna en drie cycli erna werden gedaan. Het betrof een aantal gerichte vragen met betrekking tot de functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) en een electroneurologisch onderzoek dat werd uitgevoerd bij het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg (TNO). De methode verschilde niet van die in rapport 348002001.

Dit onderzoek is dan ook in principe op dezelfde wijze opgezet als het vorige, waarbij echter enige aanpassing aan de uitvoering is gegeven als uitvloeisel van het eerste onderzoek.

Voorafgaand aan de belastingsperiode werd bij iedere proefpersoon een complete EEG-registratie verricht bestaande uit een monopolaire fronto-occipitale, een bipolaire fronto-occipitale en een bipolaire transversale montage, elk bestaande uit 12 kanalen. Tevens werd een Visuele Evoked Response (VER) geregistreerd en een belastingsmeting

uitgevoerd. Deze bestond uit een 3 minuten durende periode van hyperventilatie voorafgegaan en gevolgd door een rustmeting. Voor de on-line kwantificering werd gebruik gemaakt van het binnen het NIPG/TNO ontworpen programmapakket EEGAN (Blom, 1983; Blom, 1985) dat de registratie van een groot aantal proefpersonen binnen een korte tijd mogelijk maakt. Bij de tweede en derde meting werd geen hyperventilatie meting gedaan, daar deze, zoals uit het vorige onderzoek gebleken was, geen extra informatie verschafte.

#### 3.4. Statistische bewerking van de endocriene parameters

De resultaten zijn opgegeven in gemiddelde + standaarddeviatie. De verschillen tussen de variabelen van de drie doseringsgroepen voor elk der variabelen voor, direct na en drie cycli na de toediening werden onderzocht met behulp van variantie-analyse. Tevoren was de homogeniteit van de variantie voor elk der variabelen getoetst. Voor elk der variabelen bleek de variantie van de groepen na logaritmische transformatie homogeen te zijn. Verdere statistische analyse werd derhalve uitgevoerd met eenzijdige variantie analyse van de logaritmen van de variabelen.

#### 3.5. Statistische bewerking van de EEG parameters

De in de drie metingen verkregen kwantitatieve EEG's leveren een groot aantal variabelen op (Rapport 348002001, tabel I, bijlage 2). Deze vertonen een vrij aanzienlijke variabiliteit tussen personen. Binnen één proefpersoon daarentegen is deze klein, vooropgesteld dat variatiebronnen als dagvariabiliteit en aandachtsschommelingen geminimaliseerd worden. In dit - evenals het vorige - onderzoek vormt deze laatste de belangrijkste ongewenste variatiebron welke het moeilijkst onder controle te houden is.

Door de verschillen van paren metingen als variabelen voor de statistische analyse te gebruiken, waarbij iedere persoon zijn eigen referentie is, wordt de individuele variabiliteit zoveel mogelijk uitgeschakeld.

In het eerste onderzoek werden zowel de absolute als de relatieve vermogensverschillen gebruikt, maar slechts de resultaten van de absolute verschillen zijn in de verdere bewerkingen gebruikt. In het onderhavige onderzoek bleken de relatieve vermogens een duidelijk consistenter beeld te zien te geven in tegenstelling tot het eerste onderzoek, waar er weinig verschil tussen beiden bestond.

Op de variabelen die uit het eerste onderzoek als significant naar voren kwamen, werd eerst een enkelvoudige variantie analyse per kanaal toegepast. Er kunnen echter ook verschillen bestaan die slechts in de combinatie van een aantal variabelen steeds een effect vertonen die echter slechts één enkele bron hebben. Daarom zijn een aantal multivariate variantie analyses verricht, zodat daarin de afhankelijkheid van de variabelen is verantwoord die de definitieve resultaten opgeleverd hebben. Zij zijn zowel uitgevoerd op de variabelen die bij het eerste onderzoek een significante verandering te zien gaven als op een aantal variabelen waarvoor in dit onderzoek uit de enkelvoudige variantie een effect aanwezig leek te zijn.

Evenals voor het vorige onderzoek werden de analyses verricht op de variabelen gemeten met montage II (Rapport 34800201, 1982, bijlage 2, figuur 2), terwijl nu tevens de gegevens van afleiding III zijn weergegeven.

### 3.6. Uitvoering van het onderzoek

Het informeren van de proefpersonen over het doel en de opzet van het onderzoek vond plaats nadat op verzoek van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen van het RIVM en de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen van het Academisch Ziekenhuis, Utrecht zich accoord had verklaard met de opzet en de uitvoering van het onderzoek (brief d.d. 06-06-'83).

De selectie van de proefpersonen, het afnemen van de anamnese, het uitvoeren van het lichamelijk onderzoek en het afnemen van bloed werd uitgevoerd op de afdeling Reanimatie en Klinische Toxicologie (hoofd Prof.Dr.A.N.P. van Heijst) van het Academisch Ziekenhuis, Utrecht. Het neurofysiologisch gedeelte van het onderzoek vond plaats bij de groep Neurowetenschappen van het Nederlands Instituut voor Praeventieve

Gezondheidszorg TNO (directeur: Drs.W.M.J.van Duyne) te Leiden.

De eerste maal dat een anamnese werd afgenomen en een lichamenlijk onderzoek werd verricht was ca. 3 maanden voor het begin van de eigenlijke onderzoeksperiode. Tevens werd aanvullend hematologisch en biochemisch onderzoek verricht om te kunnen vaststellen in hoeverre de proefpersonen gezond waren. Maximaal vier weken voor de aanvang van de eigenlijke onderzoeksperiode werd het eerste neurowetenschappelijk onderzoek verricht.

Alle bepalingen die werden verricht, alsmede het moment van afname zijn weergegeven in tabel 2. De bepalingmethoden zijn de zelfde als bij het voorgaande onderzoek. Voor een beschrijving wordt verwezen naar de bijlagen van rapport 348002001.

De onderzoeksperiode bedroeg zes cycli. Gedurende drie cycli werd NaBr of een placebo dubbelblind toegediend. De periode werd direct gevolgd door drie cycli gedurende welke niets werd toegediend. De proefpersonen werden tussen 09.00 en 10.00 uur bemonsterd. Voorts werd de bemonstering zoveel als mogelijk in de folliculaire fase van de cyclus uitgevoerd. Hiertoe werd gebruik gemaakt van gegevens met betrekking tot de aan het onderzoek voorafgaande menstruatiedata. Doordat telkens bij een volgende menstruatie de datum werd doorgegeven kon met behulp van een daartoe ontwikkeld computerprogramma dezelfde fase in de cyclus worden berekend en vastgesteld wanneer het beste de bemonstering kon plaatsvinden. De duur van de periode gedurende welke de proefpersonen werd onderzocht wisselde derhalve van persoon tot persoon maar bedroeg altijd zes cycli.

Alle EEG's werden `s ochtends geregistreerd waarbij gedurende het onderzoek voor iedere proefpersoon het uur van registratie telkens hetzelfde was. Omdat het niet mogelijk was na drie en zes cycli op dezelfde dag bloed af te nemen en een EEG te registreren werd het EEG geregistreerd maximaal drie dagen voor of na de dag waarop bloed werd afgenomen.

## 4. RESULTATEN

### 4.1. Algemeen

#### 4.1.1. Proefpersonen

In tabel 3 worden de leeftijd en het gewicht van de proefpersonen alsmede de opgegeven cyclusduur en de gedurende het onderzoek waargenomen gemiddelde cyclusduur gegroepeerd per  $\text{Br}^-$  doseringsgroep weergegeven.

Alle proefpersonen waren bij de aanvang van het onderzoek gezond. De anamnese en het lichamelijk onderzoek leverden bij de aanvang van het onderzoek geen relevante bevindingen op. Geen van de proefpersonen gebruikte ten tijde van het onderzoek orale anticonceptiva.

Geen van de proefpersonen uit de controle groep had last van misselijkheid in relatie tot het innemen van de capsules. Van de groep die  $4 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  innamen waren er 3 en van de groep die  $9 \text{ mg Br}^- \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  innam was dit bij 11 personen het geval.

Bij twee proefpersonen werden gedurende het onderzoek huidverschijnselen waargenomen. Bij een (no. 17) bestonden deze uit urticaria die ontstonden 5 dagen na het begin van de inname van de capsules. Zij had drie dagen tevoren mosselen gegeten waar overigens nooit eerder op gereageerd was met een overgevoelighedsreactie. Het onderzoek werd niet gestaakt. De huidverschijnselen verdwenen spontaan. Een andere proefpersoon (no. 32) kreeg 21 dagen na de aanvang van het onderzoek eveneens urticaria en acne. Dit was voor haar aanleiding om af te zien van verdere deelname aan het onderzoek. Na het staken van het innemen van de capsules verdwenen deze afwijkingen. Een complicerende factor was dat beide proefpersonen zich tezelfdertijd presenteerden met vergelijkbare verschijnselen en zonder tussenkomst van de onderzoeker zijn onderzocht door een dermatoloog

die bij beiden de diagnose bromoderma stelde en adviseerde niet verder aan het onderzoek deel te nemen. Later bleek no. 17 een placebo te gebruiken en no. 32 een dosis van  $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$ .

Een proefpersoon (no. 37) zag vlak voor de aanvang van het onderzoek van deelname af en kon niet meer worden vervangen door een ander. Een andere proefpersoon (no. 47) bleek vlak voor de aanvang van het onderzoek om medische redenen niet in staat tot deelname aan het onderzoek. Ook deze proefpersoon kon niet worden vervangen door een ander.

Uiteindelijk waren de resultaten van 45 proefpersonen beschikbaar voor analyse, uit iedere doseringsgroep 15.

De bevindingen aan het einde van het onderzoek waren wat betreft anamnese en lichamelijk onderzoek gelijk aan die bij het begin. Bij het onderzoek na de eerste drie cycli gaven 1 persoon uit de controlegroep, 1 uit de  $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  groep en 1 uit de  $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  groep aan dat zij meer last hadden van sufheid en duizeligheid. Een toegenomen slaapbehoefte werd door respectievelijk 1, 1 en 1 proefpersonen aangegeven.

#### 4.1.2. Hematologisch en klinisch chemisch onderzoek

In tegenstelling tot het vorige onderzoek, toen hematologisch en klinisch-chemische variabelen zelf onderwerp van onderzoek waren, had dit onderzoek uitsluitend tot doel de gezondheidstoestand van de proefpersonen voor de aanvang en na beëindiging van het onderzoek te beoordelen. Die resultaten leverde geen bijzonderheden op.

#### 4.2. Bromide

De bromide concentraties in het plasma van de individuele proefpersonen zijn weergegeven in tabel 4. De gemiddelde concentraties van de verschillende doseringsgroepen zijn tevens weergegeven in figuur 1. De plasma bromide concentraties voor de aanvang van het onderzoek varieerden van 0.113 tot  $0.034 \text{ mmol l}^{-1}$ . De waarden kwamen overeen met de waarden bij de eerdere onderzoeken. Ze zijn vergelijkbaar met de concentraties in het bloed van keurlingen bij wie gemiddeld  $0.06 \pm 0.02 \text{ mmol l}^{-1}$  werd gevonden (Krajnc e.a. 1979).

Bij de twee groepen die behalve het voor hen gebruikelijke dieet NaBr innamen steeg de bromide concentratie in het plasma geleidelijk tot  $3.22 \pm 0.93 \text{ mmol l}^{-1}$  in de 4 mg en tot  $7.99 \pm 1.89 \text{ mmol l}^{-1}$  in de 9 mg  $\text{Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  groep. Na beëindiging van de toediening daalde de bromide concentratie in het plasma in beide groepen geleidelijk. In de controle groep veranderde de plasma bromide concentratie gedurende het onderzoek niet. Aan het einde van de toedieningsperiode verschilden de bromide concentraties van elk van de drie doseringsgroepen significant van elkaar terwijl deze vóór het onderzoek en aan het einde van het onderzoek niet van elkaar verschilden.

Het huidige onderzoek had niet tot doel de kinetiek van bromide bij de mens te bestuderen. Het aantal bepalingen van de bromide concentratie in de tijd is voor dat doel te gering. Als men er echter van uitgaat dat bij regelmatige toediening van een stof na ca. 4 à 5 maal de halfwaardetijd een "steady state" wordt bereikt dan kan op grond van het verloop van de bromide concentratie in het plasma worden geconcludeerd dat de halfwaardetijd van bromide bij de proefpersonen ca. 10 dagen zal zijn geweest.

#### 4.3. Endocrinologie

In de tabellen 5, 6, 7, 8 en 9 zijn de concentraties van respectievelijk FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TBG en thyrotropine (TSH) weergegeven. De concentraties aan het begin en eind van het onderzoek alsmede die welke bepaald werden aan het einde van de toedieningsperiode kwamen overeen met de voor de gebruikte bepalingsmethoden opgegeven normale waarden.

Voor geen van de variabelen werden significante verschillen gevonden.

#### 4.4. Centraal Zenuwstelsel



#### 4.4.1. Fysisch diagnostisch onderzoek

De bevindingen van het neurologisch onderzoek van de proefpersoon met fysisch diagnostische middelen leverde geen verschillen op aan het einde van de toedieningsperiode en voorafgaande aan het onderzoek alsmede drie cycli na beëindiging van de toediening.

#### 4.4.2. Visuele inspectie

Evenals bij het vorige onderzoek leverde de visuele beoordeling van het EEG geen duidelijke resultaten op. De verschillen die in enkele registraties gezien werden, waren alle terug te voeren op verschillen in aandachtstoestand en andere meer situatieve veranderingen in de algemene activiteit van het zenuwstelsel.

Door de beschikbaarheid van drie EEG's per proefpersoon kwam wel duidelijker de invloed van een zekere gewenning aan het onderzoek naar voren zich uitend in grotere aandachtsvariaties en het voorkomen van wat meer slaappatronen naarmate het onderzoek vorderde.

#### 4.4.3. Kwantitatieve analyse

De eerste resultaten van de kwantitatieve analyse op de drie groepen gezamenlijk leveren een gecompliceerd beeld op, dat wijst op een marginaal effect. Het beeld dat uit de toetsingen van de enkelvoudige variantie-analyse per variabele naar voren komt, is dat het vermogen in de ALFA-1-band en het quotiënt THETA/ALFA-1 een mogelijk effect van de bromide belasting laten zien. Hierbij is het effect op het quotient waarschijnlijk identiek aan dat op de ALFA-1, zodat deze verder buiten beschouwing is gelaten, daar het geen nadere informatie oplevert.

Bij vergelijking van de drie dosisgroepen zijn met behulp van enkelvoudige en multiple variantie-analyse de volgende resultaten gevonden. Bij de uitgevoerde toetsingen is steeds uitgegaan van een significantieniveau van 10%. Wordt in het volgende een uitkomst significant genoemd dan is dat zo voor dit niveau. In de tabellen zijn de exacte overschrijdingskansen vermeld.

De DELTA-band laat, in tegenstelling tot het eerste onderzoek, geen significant effect van de belasting zien. Toetsing van de varianties van de DELTA-band in de eerste serie en de tweede serie tonen aan dat in deze laatste de variantie significant groter is dan bij het eerste onderzoek. Op dit verschil en een mogelijke verklaring zal later nog worden ingegaan.

De ALFA-1 laat zien dat in 7 van de 12 kanalen van afleiding II een significant effect ( $p < .10$ ) optreedt, dat steeds toe is te schrijven aan één factor (zie tabel 10 en 11). De 7 kanalen zijn zodanig gelocaliseerd over de schedel dat van een diffuse localisatie gesproken moet worden. Dit effect blijft aanwezig zowel bij toetsing van de eerste tegen de tweede meting (tabel 10) als bij toetsing van de derde tegen de tweede meting (zie tabel 11).

De BETA-band als geheel laat voor afleiding II, ook op een 10 procent niveau, een min of meer hierop gelijkend beeld zien echter in een kleiner aantal kanalen (respectievelijk 2 voor BETA-1 en BETA-2 en 4 voor de BETA-3). Multiple variantie-analyse toont aan dat dit effect aanwezig blijft, zowel bij toetsing van meting 2 tegen meting 1 als bij toetsing van meting 3 tegen meting 2.

Afleiding III (tabel 12 en 13) laat een overeenkomstig beeld zien. Hierbij valt met name op dat voor de BETA2 en BETA3 de significantieniveaus wat hoger uitvallen dan voor afleiding II. De kanalen waarin de significante effecten gezien worden betreffen in beide afleidingen dezelfde gebieden van de hersenschors, namelijk de centro-temporale gebieden hetgeen ook in het vorige onderzoek was gevonden (Sangster e.a., 1983).

Uit het eerste onderzoek was naar voren gekomen dat de ALFA-1 band voor de 4 mg Br<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> groep een significant effect liet zien, dat toen voor de hogere dosisgroep verdwenen was. Om die reden leek het nuttig dezelfde analyses uit te voeren met weglating van de hoogste dosisgroep. De daarbij gevonden resultaten vormden enigszins een verrassing daar nu een duidelijker effect gevonden werd dan bij het eerste onderzoek.

Deze resultaten staan in de tabellen 10 t/m 13 vermeld onder "L.D.G.". De ALFA-1-band vertoonde een verandering die soms minder sterk was dan bij de analyse waarbij de hoogste doseringsgroep in de analyse mede betrokken was.

Voor de BETA-banden bleek ook een significant effect op te treden waarbij in één afleiding de verandering in de BETA-2-band zelfs sterker was dan wanneer de hoogste dosisgroep toegevoegd werd in de analyse.

Ter controle op de opname van NaBr in het lichaam zijn de concentraties van  $\text{Br}^-$  in het plasma bij alle proefpersonen bepaald. Hieruit blijkt dat er aan het einde van de toedieningsperiode binnen één dosisgroep een aanzienlijke spreiding bestaat. Om na te gaan of er een mogelijk verband bestaat tussen de concentratie van  $\text{Br}^-$  in het plasma en de EEG variabelen is de correlatie daartussen over alle proefpersonen berekend. In tabel 14 zijn deze correlaties aangegeven voor eenzijdige en tweezijdige toetsing voor de variabele ALFA1. In tabel 15 voor de variabelen BETA2 en in tabel 16 voor de variabele BETA3. Deze resultaten laten zien dat er in sommige kanalen wat meer, andere wat minder van een relatie tussen de bloedconcentratie en het effect gesproken kan worden hetgeen ondersteunt dat de gevonden effecten reëel zijn. De veranderingen zijn drie menstruele cycli na beëindiging van de toediening geheel verdwenen. Dit is onderzocht door dezelfde statistische analyses uit te voeren tussen de drie metingen onderling. Hieruit kwam naar voren, dat er wel een licht seizoens-effect aantoonbaar is, waarvan de effecten veroorzaakt door de toediening van NaBr echter onafhankelijk zijn.

De statistische analyse van de verschillende banden van de vermogensspectra uit het EEG laat zien dat voor de aangetoonde veranderingen steeds één factor verantwoordelijk kan worden gesteld welke diffuus aanwezig is. Hoewel soms de indruk wordt gewekt, dat bepaalde schorsdelen een duidelijker effect vertonen, is het waarschijnlijk dat dit eerder het gevolg is van het feit dat in die gebieden de variantie kleiner is dan dat van een duidelijk gelocaliseerd effect gesproken kan worden.

#### 4.4.4. Visual Evoked Response (VER)

Evenals bij het vorige onderzoek werd de VER gemeten en de vergelijkingen tussen de drie dosisgroepen gemaakt. De gebruikte variabelen waren de 6 latenties en de 6 amplitudo's voor de hoofdcomponenten van de VER.

In tegenstelling tot het vorige onderzoek werden nu geen significante verschillen tussen de dosisgroepen gevonden.

Hoewel er bij een deel wel een effect gezien wordt dat vergelijkbaar is met dat in het vorige onderzoek - latentieverschuiving van top IV - , was dit te klein om aan de toetsingscriteria te voldoen.

Wel werd een significant verschil gevonden in de latentiewaarden van top III voor de hoogste dosisgroep. Dit was echter onafhankelijk van de bromide-belasting en in alle drie de meetperiodes aanwezig. Nader onderzoek naar de oorzaak hiervan is voor het onderhavige onderzoek niet verricht.

## 5. Discussie

Dit derde onderzoek naar de invloed van lage doses bromide bij de mens had tot doel om na te gaan in hoeverre een tweetal eerdere bevindingen bij proefpersonen konden worden gereproduceerd. Het betrof een toename van de concentratie van T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> bij vrouwelijke proefpersonen die gedurende drie cycli NaBr in een dosering van 9 mg Br<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> hadden ingenomen en veranderingen in het vermogen van een aantal banden van het EEG-spectrum bij zowel de mannelijke als de vrouwelijke proefpersonen die de zelfde hoeveelheid NaBr hadden ingenomen gedurende 12 weken respectievelijk drie cycli. Achtergrond voor het uitvoeren van een replicatie onderzoek was dat het ging om zeer kleine verschillen binnen de normale variatie voor de verschillende variabelen. Bovendien had het onderzoek tot doel een basis te verschaffen voor een norm voor bromide in het voedsel van de Nederlandse bevolking waardoor de betekenis van het onderzoek een extra dimensie kreeg en de kans dat het toeval een rol zou kunnen hebben gespeeld bij het uiteindelijk resultaat tot een minimum diende te worden gereduceerd. Het onderzoek werd daarom uitgebreid in die zin dat de observatieduur in vergelijking tot het vorige onderzoek werd verlengd met een periode waarin geen bromide werd toegediend. Deze periode was even lang als de periode gedurende welke wél bromide werd toegediend. In tegenstelling tot het vorige onderzoek werd het onderhavige onderzoek met alleen vrouwelijke proefpersonen verricht, omdat alleen bij vrouwen een effect op hormonen afkomstig uit de schildklier was gevonden, zulks in tegenstelling tot de effecten op de neurofysiologische variabelen.

### 5.1. Algemeen

Bij de oorspronkelijke opzet van het onderzoek werd uitgegaan van de wenselijkheid de resultaten te kunnen baseren op de gegevens van groepen van 16 proefpersonen. Ook nu weer bleek het moeilijk een groep van 48 personen gedurende meer dan driekwart jaar bijeen te houden

en gedurende deze periode telkens op het juiste moment op de juiste plaats te laten zijn. Slechts drie proefpersonen vielen uit door niet te voorziene omstandigheden die los van het onderzoek stonden. Omdat dit uit elke groep een persoon was konden de resultaten van drie groepen van ieder 15 personen worden geanalyseerd.

Alle proefpersonen waren aan het begin van het onderzoek, aan het einde van de toedieningsperiode en drie cycli daarna gezond. Een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek aan het begin en aan het einde van het onderzoek alsmede aanvullend hematologisch en klinisch chemisch onderzoek leverde dezelfde bevindingen op. Het klinisch onderzoek aan het einde van de toedieningsperiode leverde geen bijzondere bevindingen aan de schildklier op. Evenals bij het vorige onderzoek bleken een aantal proefpersonen misselijkheidsklachten te hebben gehad die in relatie stonden tot het innemen van bromide-bevattende capsules. Een dosis-effect relatie kan hierbij in tegenstelling tot het vorige onderzoek aanwezig zijn. Misselijkheid als effect van bromide is niet relevant voor de probleemstelling van waaruit het onderzoek werd verricht. Achtergrond hiervan is dat dit verschijnsel het gevolg is van een directe prikkeling van het maagslijmvlies door de betrekkelijk hoge concentratie waarin bromide aan de proefpersonen wordt aangeboden. In de praktijk wordt bromide via de voeding verspreid gedurende de dag ingenomen vermengd met voedingsbestanddelen en niet eenmalig in een capsule.

## 5.2. Bromide

Het verloop van de bromideconcentratie in het plasma was zoals kon worden verwacht bij de gehanteerde toedieningswijzen en de kinetiek van deze stof. In het onderhavige onderzoek was de concentratie van bromide in het plasma aan het einde van de toedieningsperiode van dezelfde orde van grootte als in het vorige onderzoek, zij het dat de gemiddelde concentratie in zowel de groep die 4 als die welke 9 mg Br<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> innam wat hoger was. Een verklaring hiervoor is niet aan te geven. Er waren geen verschillen in de farmaceutische vorm waarin de stof door de apotheek was afgeleverd. Er waren geen redenen om aan te nemen dat het (eet en drink) gedrag van de proefpersonen

bij dit onderzoek anders was dan bij het vorige onderzoek. Het onderzoek vond bovendien in dezelfde periode van het jaar plaats.

De gevonden gemiddelde concentratie in het plasma aan het einde van de de toedieningsperiode de hoogste doseringsgroep bedroeg 2/3 van de therapeutische concentratie bij de mens en is 50% van die waarbij bij de rat effecten op het endocriene systeem werden vastgesteld.

### 5.3. Endocrinologie

Het endocrinologisch gedeelte van het onderzoek beperkte zich tot de functie van de schildklier. Bij het lichamelijk onderzoek aan het einde van de toedieningsperiode en aan het einde van het onderzoek worden geen veranderingen aan de schildklier vastgesteld.

In geen van een deze onderzochte groepen proefpersonen worden veranderingen gevonden in de parameter van functie van de schildklier FT<sub>4</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TBG, TSH. Bij het vorige onderzoek werd een toename van de gemiddelde concentratie van T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> waargenomen bij de vrouwelijke proefpersonen die gedurende drie cycli  $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  hadden ingenomen. In dit onderzoek waren er proefpersonen bij wie de concentraties stegen en anderen bij wie ze daalden. Het gevonden fenomeen was opmerkelijk omdat bij eerdere onderzoeken bij de rat juist een daling van de concentraties van deze hormonen in het serum was vastgesteld (van Logten et.al., 1974).

De conclusie moet derhalve luiden dat bromide in een hoeveelheid van 4 noch  $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  bij de mens toegediend gedurende drie menstruele cycli of 12 weken endocriene effecten induceert.

### 5.4. Neurofysiologie

De resultaten uit deze tweede studie naar het effect van chronische toediening van NaBr op de cerebrale activiteit van de mens levert voor een deel een overeenkomstig beeld als uit de eerste studie naar voren is gekomen. Toch zijn de resultaten zeker niet geheel overeenkomstig, zoals uit de gegevens duidelijk blijkt.

Een van de meest opvallende verschillen is zeker het feit dat de, bij het eerste onderzoek significante afname van de activiteit in de DELTA-band nu voor geen van beide dosisgroepen werd gevonden. Dit betekent niet zonder meer, dat ze ook niet aanwezig zou kunnen zijn. Gesteld kan slechts worden, dat op grond van de statistische analyse dit effect niet is aangetoond. Een van de oorzaken daarvan zou kunnen zijn, dat de spreiding van de activiteit in de DELTA-band in dit onderzoek groter zou zijn dan in het vorige, veroorzaakt door de andere proefpersoonsamenstelling. Toetsing hierop toonde inderdaad aan, dat daar in dit geval sprake van was.

Een verklaring daarvoor kan gevonden worden in het feit, dat er een significant verschil in absoluut vermogen tussen mannen en vrouwen is gevonden (Blom, 1985) wat waarschijnlijk moet worden toegeschreven aan een verschil in schedeldikte tussen mannen en vrouwen. Het absolute vermogen bij de vrouw is hoger dan bij de man, waardoor ook de spreiding groter kan worden.

Het resultaat voor de DELTA-band geeft eens te meer aan dat de verschillen die gevonden worden klein zijn waardoor bij toename van de ruis (i.e. variabiliteit) een effect onder de detectiegrens komt te liggen. Ditzelfde geldt ook voor de andere vermogensbanden.

Zowel in de ALFA-1-band als in de BETA-band worden significante veranderingen gevonden, deels alleen op een 10 procent niveau, deels ook bij een 5 procent drempel, overeenkomstig aan dat wat ook in het eerste onderzoek gevonden werd. Ook deze veranderingen zijn klein ten opzichte van de spreiding. Dit maakt de resultaten niet minder goed interpreteerbaar. Daar we voor dit onderzoek van de veronderstelling is uitgegaan dat de toegediende dosis NaBr geen effect zal hebben - de 0-hypothese - zal de kans op een fout van de eerste soort - er is schijnbaar wel een effect - in ieder geval <10% zijn. Het feit echter, dat ze zowel in deze als in de voorafgaande studie werden gevonden geeft aan dat, ondanks de verschillen die er tussen de resultaten van de beide onderzoekingen bestaan, geconstateerd moet worden dat in ieder geval een dosis van  $9 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}$  veranderingen in het kwantitatieve EEG doet ontstaan, nu eens met een 10%, dan weer met een 5% kans dat het een toevallige bevinding is, die in twee onafhankelijke studies werd gevonden.



Het eerste onderzoek gaf een mogelijk effect te zien op de ALFA-1-band bij een dosis van  $4 \text{ mg Br}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ dg}^{-1}$ . Het tweede onderzoek bevestigde dit niet alleen, maar vertoonde ook een significante verandering in de BETA-banden. Dit effect, dat bij toetsing van de laagste dosisgroep alleen zelfs duidelijker naar voren komt dan bij toetsing van de beide dosisgroepen, is een tweede verschil tussen beide onderzoeken.

Een verklaring hiervoor zou op een aantal factoren kunnen berusten. In de eerste plaats kunnen verschillen in samenstelling van de steekproefpopulatie hierbij een rol spelen. Een argument hiervoor is dat kan worden aangetoond (Blom, 1985), dat voor de relatieve vermogens een klein maar significant verschil tussen mannen en vrouwen bestaat in de BETA-banden, het meest uitgesproken over de parieto-temporale gebieden. Daar de steekproef in dit onderzoek uitsluitend uit vrouwen bestond, kan dit er toe hebben geleid dat het effect net detecteerbaar werd, terwijl het in het eerste onderzoek onder de statistische waarnemingsdrempel bleef.

In de tweede plaats kan een klein verschil in de bromide concentratie in het plasma voor dit resultaat hebben gezorgd. In het onderhavig onderzoek is namelijk gebleken dat de deze concentraties wat hoger zijn uitgekomen dan in het eerste onderzoek. Hoewel ze in absolute zin niet groot zijn kunnen zij wellicht voor een deel bijdragen aan de gevonden verschillen tussen beide onderzoeken.

Onderzoek waarbij stoffen worden toegediend in doses die lager liggen dan die waarbij een klinisch effect verwacht mag worden, vragen om toepassing van zeer gevoelige meetmethoden, daar de te verwachten verschillen, zo ze al optreden, uiterst klein zullen zijn. Daarnaast geldt voor het CZS, dat veranderingen opgewekt met lage doses lang niet altijd gelijk zijn aan die welke bij hogere doses optreden. Het effect van  $\text{Br}^{-}$  zelf is daarvoor een goed voorbeeld. Bij lage doses geeft bromide in het algemeen een toename van activiteit te zien in de hogere frequentie-banden met een afname in de lagere. Bij verhoging van de bloedconcentraties treedt echter het omgekeerde op. Dit fenomeen, dat bij de visuele beoordeling van het EEG waarneembaar kan zijn, speelt zeker ook een rol bij de kwantitatieve analyse.

Een tweede aspect, dat in de neurotoxicologie een grote rol speelt, zijn de vaak grote verschillen in individuele gevoeligheid. Concentraties in het plasma, die bij de één klinische symptomen

doen ontstaan, kunnen bij de ander geen enkel effect veroorzaken. Dit zelfde geldt a fortiori voor subklinische doses en geldt evenzeer voor veranderingen in het CZS als voor klinische symptomen.

De resultaten uit dit tweede onderzoek geven niet wezenlijk méér informatie ten aanzien van het effect op het CZS van NaBr in subklinische doseringen dan het eerste. Met uitzondering van de DELTA-1-band waar in dit onderzoek geen effecten zijn waargenomen, zijn de effecten overeenkomstig. Er is een vergelijkbaar effect op de ALFA- en de BETA-banden dat wederom het duidelijkst in de centro-temporale gebieden naar voren komt voor de hoogste dosisgroep. De omvang van de verschuiving is klein en door de relatief grote variantie voor een deel slechts op een 10% niveau waarneembaar.

In theorie kunnen de effecten, zoals boven is uiteengezet nog op toeval berusten (fout van de eerste soort). Daar staat tegenover dat het effect minder duidelijk waarneembaar kan zijn (fout van de tweede soort).

Dat het eerste het geval is wordt minder aannemelijk gezien het feit dat zowel bij het eerste als bij het onderhavige onderzoek overeenkomstige effecten gevonden zijn. Tevens maakt het feit dat, zowel bij toetsing van meting 2 tegen meting 1 als meting 3 tegen meting 2 de effecten aanwezig blijven, het onwaarschijnlijk dat de resultaten op toeval berusten.

Voor de voor de laagste dosisgroep gevonden effecten moet dezelfde redenering gelden. Ook hier kunnen de effecten een fout-positieve uitkomst representeren. Het feit dat bij het vorige onderzoek slechts voor één variabele een significant effect werd gevonden levert navenant minder steun aan verwerping van de nul-hypothese. Concluderend moet gesteld worden dat voor de hoogste dosisgroep bij herhaalde waarneming een kleine toename in het vermogen in de ALFA-1 en BETA-banden van het EEG gevonden wordt.

Van deze, voor de laagste dosisgroep gevonden effecten kan niet met zekerheid gezegd worden of ze niet een fout van de eerste orde weergeven.

De veranderingen die met behulp van de kwantitatieve EEG-analyse in de cerebrale activiteit gevonden worden geven uiting aan het feit dat veranderingen in het 'milieu interne' invloed uitoefenen op de activiteit van het zenuwstelsel. Een probleem van een geheel andere orde is echter of deze veranderingen ook invloed hebben op het functioneren

van het CZS.

Het EEG gemeten in rust geeft informatie over de basisactiviteit van de hiërarchisch hogere delen van het zenuwstelsel. Daardoor kunnen uiteraard geen uitspraken gedaan worden over de belastbaarheid van C.Z.S. Het is daarom de vraag of de gevonden effecten op de gevonden significante niveaus wezenlijke betekenis hebben voor het functioneren van het zenuwstelsel. Het onderhavige onderzoek laat niet toe daar over uitspraken te doen.

Uit de resultaten van het onderhavige en de daaraan voorafgaande onderzoeken kunnen een aantal conclusies worden getrokken.

1. Het toedienen van NaBr in een dosering van 4 of 9 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> gedurende 12 weken of 3 menstruele cycli aan mannelijke respectievelijk vrouwelijke proefpersonen die het voor hen gebruikelijke dieet gebruikten, veroorzaakt een stijging van de concentratie van Br<sup>-</sup> in het plasma. De gemiddelde plasmaconcentraties verschilden significant van elkaar en verschilden tevens significant van die van een controlegroep. Na toediening van 9 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> bedraagt de concentratie van bromide in het plasma ca. 2/3 van de "therapeutische concentratie" en ca. 50% van die waarbij endocriene effecten bij de rat zijn waargenomen.
2. In de gebruikte doseringen heeft Br<sup>-</sup> geen endocriene effecten veroorzaakt met name niet in de schildklier.
3. Onder invloed van Br<sup>-</sup> worden bij kwantitatieve analyse van het EEG bij herhaling kleine verschillen waargenomen in de ALPHA- en BETA-banden in een aantal afleidingen. Wanneer veel variabelen bij eenzelfde individu worden verzameld kan een zeker aantal statistisch significante verschillen worden verwacht. Gezien het feit dat in twee studies in dezelfde frequentiebanden in dezelfde corticale gebieden zij het kleine verschillen zijn gevonden, is het verantwoord de gevonden verschillen in de hoogste doseringsgroep van 9 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> als regel te beschouwen en niet veroorzaakt door het toeval.
4. Bromide in een dosis van 4 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> kan derhalve worden beschouwd als een dosis die bij menselijke proefpersonen geen effect veroorzaakt.

## 6. LITERATUUR

- BLOM, J.L (1983). EEGAN, a brain signal analysis system. In: MED INFO 83 ed. J.H. van Bennet, M.J. Ball and O. Wigerts. North-Holland, Amsterdam, 674-8.
- BLOM, J.L. (1985). Experience with EEGAN in toxicological and developmental research. Past, Present and Future. In: Proceedings CINS (in press).
- BLOM, J.L. (1985). Is there a difference in male and female brain activity? J.Physiol. Londen 366, 18T.
- DORLIJN, W.A., P.A. GREVE, A.W.M. HOFSTEE, J.LJ. WAMMES & R.C.C. WEGMAN (1975). Anorganisch bromide in Nederlands oppervlaken en drinkwater. RIV-rapport nr. 167/75 Tox.-RoB.
- GREVE, P.A. & C. VERSCHRAAGEN (1978). Anorganisch bromide in duplicaat 24-uursvoedingen. RIV-rapport nr. 162/78 RA.
- GREVE, P.A. & C. VERSCHRAAGEN (1977). Anorganisch bromide in totale dieeten. RIV-rapport nr. 75/77 Tox.-RoB.
- LOGTEN, M.J. VAN, M.WOLTHUIS, A.G. RAUWS, R. KROES, E.M. DEN TONKELAAR, H. BERKVENS & G.J. van ESCH (1974). Semichronic toxicity study of sodium bromide in rats. Toxicology 2, 257-67.
- SANGSTER, B., J.L. BLOM, V.M. SEKHUIS, J.C. KOEDAM, E.I. KRAJNC, J.G. LOEBER, A.G. RAUWS, J.H.H. THIJSSSEN & M.J. VAN LOGTEN (1982). Onderzoek naar de invloed van natriumbromide bij menselijke vrijwilligers; II. RIV-rapport nr. 348002001.

SANGSTER, B., J.L. BLOM, V.M. SEKHUIS, J.G. LOEBER, A.G. RAUWS  
J.C. KOEDAM, E.I. KRAJNC & M.J. VAN LOGTEN (1983). The influence  
of sodium bromide in man: A study in human volunteers with  
special emphasis on the endocrine and the central nervous  
system. Fd Chem.Toxic. 21, 409-19.

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

	0 mg Br <sup>-</sup> kg <sup>-1</sup> dag <sup>-1</sup>		4 mg Br <sup>-</sup> kg <sup>-1</sup> dag <sup>-1</sup>		9 mg Br <sup>-</sup> kg <sup>-1</sup> dag <sup>-1</sup>	
gewichtsklasse	aantal	NaBr dag <sup>-1</sup> mg	aantal	NaBr dag <sup>-1</sup> mg	aantal	NaBr dag <sup>-1</sup> mg
50 - 59	5	0	5	284	3	638
60 - 69	8	0	6	336	10	754
70 - 79	2	0	3	386	2	870
80 - 89	-	0	1	438	-	986

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

Tabel 2.

a. algemeen	bloed	serum	plasma	ONDERZOEKSPERIODE								
				voor	cyclus							
					0	1	2	3	4	5	6	
anamnese lichamelijk onderzoek				+				+				+
hemoglobine	+			+								+
hematocriet	+			+								+
erythrocyten concentratie	+			+								+
MVC	+			+								+
leucocyten concentratie	+			+								+
differentiatie leucocyten	+			+								+
thrombocyten concentratie	+			+								+
Ca		+		+								+
PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>		+		+								+
totaal eiwit		+		+								+
eiwitspectrum		+		+								+
alkalische fosfatase		+		+								+
γ-GT		+		+								+
SGOT		+		+								+
SGPT		+		+								+
LDH		+		+								+

b. bromide

ureum		+			+								+
kreatinine		+			+								+
Na <sup>+</sup>		+			+								+
Cl <sup>-</sup>		+			+								+
Br <sup>-</sup>			+			+	+	+	+	+	+		+

c. endocrinologie

T <sub>4</sub>		+				+							+
FT <sub>4</sub>		+				+							+
TBG		+				+							+
T <sub>3</sub>		+				+							+
TSH		+				+							+

d. neurofysiologie

EEG						+							+
-----	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	---

Tabel 3.

bromide dosering	nummer	leeftijd	gewicht	opgegeven cyclustuur	gemiddelde cyclustuur	range
0	6	25	65	30	29	1.8
0	7	21	65	28	25	3.3
0	8	22	55	28	28	8.6
0	12	26	75	30	33	11.9
0	13	22	75	30	34	4.3
0	17	23	65	25	29	1.3
0	29	22	65	28	29	3.0
0	30	25	55	28	30	3.4
0	33	24	65	28	26	7.1
0	34	23	55	28	37	8.6
0	35	25	65	23	24	7.1
0	39	22	65	27	25	3.0
0	40	24	55	23	27	2.4
0	42	20	65	28	30	3.1
0	48	27	55	28	26	4.1
4	1	22	65	28	32	4.2
4	2	22	75	28	27	3.5
4	3	23	65	28	34	4.5
4	4	23	65	31	25	2.3
4	5	23	65	32	34	9.0
4	9	26	55	28	31	3.8
4	10	22	55	30	32	7.2
4	18	21	55	28	32	7.9
4	19	28	55	28	27	1.8
4	20	23	65	33	29	7.1
4	21	23	65	33	30	3.6
4	24	22	55	28	27	3.0
4	25	22	75	27	29	1.6
4	26	22	75	28	28	2.2
4	38	24	85	29	28	3.7
9	11	22	65	30	28	3.0
9	14	21	65	28	29	1.0
9	15	22	55	28	35	4.5
9	16	25	75	28	28	2.0
9	22	28	65	30	35	5.5
9	23	25	65	28	26	3.6
9	27	25	55	24	25	2.1
9	28	22	65	26	29	3.6
9	31	23	65	28	32	3.4
9	36	24	55	28	26	2.0
9	41	20	65	27	28	2.2
9	43	21	65	28	30	7.4
9	44	21	75	30	30	2.0
9	45	25	65	30	32	1.8
9	46	21	65	28	27	4.7



nummer	groep	cyclus						
		0 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	0	0.040	0.047	0.056	0.055	0.064	0.057	0.088
7	0	0.047	0.051	0.054	0.057	0.082	0.062	0.055
8	0	0.067	0.052	0.053	0.074	0.057	0.076	0.071
12	0	0.067	0.061	0.048	0.140	0.111	0.104	0.131
13	0	0.069	0.061	0.067	0.067	0.090	0.096	0.116
17	0	0.067	0.051	0.090	0.063	0.075	0.073	0.083
29	0	0.056	0.065	0.066	0.051	0.066	0.106	0.146
30	0	0.055	-	0.052	0.078	0.055	0.132	0.097
33	0	0.091	0.056	0.068	0.080	0.059	0.071	0.101
34	0	0.113	0.121	0.114	0.117	0.088	0.113	0.102
35	0	0.061	0.057	0.060	0.047	0.046	0.086	0.133
39	0	0.051	0.054	0.064	0.045	0.048	0.049	0.087
40	0	0.054	0.077	0.077	0.055	0.064	0.060	0.086
42	0	0.049	0.068	0.080	0.045	0.038	0.072	0.052
48	0	0.054	0.057	0.074	0.080	-	0.071	0.064
$\bar{x}$		.06	.06	.06	.07	.06	.08	.09
s.d.		.01	.01	.01	.02	.01	.02	.02

De bromide concentratie in het plasma van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie in de controlegroep in de 0 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> doseringsgroep aan het begin van het onderzoek en na 1, 2, 3, 4, 5 en 6 menstruele cycli.

nummer	groep	cyclus						
		0 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
1	4	0.055	1.380	2.950	3.325	0.625	0.138	0.138
2	4	0.056	2.475	2.700	3.738	0.538	0.150	0.076
3	4	0.089	2.288	2.988	3.288	0.213	0.114	0.114
4	4	0.055	1.763	2.200	3.038	0.363	0.123	0.066
5	4	0.046	2.188	2.250	2.388	0.350	0.066	0.082
9	4	0.055	2.425	2.875	2.538	0.238	0.125	0.102
10	4	0.050	2.163	2.038	2.925	0.400	0.096	0.134
18	4	0.037	1.663	1.413	1.750	0.175	0.080	0.121
19	4	0.067	1.788	2.050	2.375	0.375	0.163	0.082
20	4	0.058	2.788	2.925	3.625	1.450	0.425	0.130
21	4	0.090	2.700	3.075	2.763	0.575	0.225	0.116
24	4	0.065	2.575	3.038	3.550	0.563	0.250	0.300
25	4	0.058	2.875	3.663	5.288	0.363	0.188	0.131
26	4	0.040	2.088	3.613	2.888	0.688	0.175	0.067
38	4	0.061	3.000	3.088	4.950	0.613	0.238	0.088
$\bar{x}$		.05	2.27	2.72	3.22	.5	.17	.11
s.d.		.01	.47	.61	.93	.3	.08	.05

De bromide concentratie in het plasma van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie in de controlegroep in de 4 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> doseringsgroep aan het begin van het onderzoek en na 1, 2, 3, 4, 5 en 6 menstruele cycli.

nummer	groep	cyclus						
		0 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>	2 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	4 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
11	9	0.067	6.363	7.750	10.075	1.513	0.363	0.102
14	9	0.062	6.425	6.825	12.138	1.750	0.413	0.114
15	9	0.062	5.350	10.863	7.000	0.638	0.288	0.111
16	9	0.039	6.388	5.863	9.213	0.875	0.213	0.101
22	9	0.062	4.888	7.750	9.288	1.738	0.463	0.155
23	9	0.038	4.300	5.038	6.363	1.463	0.188	0.087
27	9	0.063	4.075	4.863	6.788	1.150	0.175	0.109
28	9	0.037	6.000	5.675	6.538	1.425	0.288	0.138
31	9	0.078	9.250	9.788	9.888	1.636	0.300	0.108
36	9	0.066	4.425	4.925	6.788	0.713	0.250	0.135
41	9	0.048	5.213	7.113	5.788	0.888	0.288	0.100
43	9	0.066	5.363	5.925	6.538	0.225	0.094	0.087
44	9	0.063	5.038	7.250	9.863	1.438	0.188	0.093
45	9	0.034	6.613	6.000	6.825	0.913	0.112	0.074
46	9	0.045	4.575	6.788	6.788	0.750	0.250	0.070
$\bar{x}$		.05	5.61	6.82	7.99	1.14	.25	.1
s.d.		.01	1.3	1.72	1.89	.46	.1	.02

De bromide concentratie in het plasma van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie in de controle groep in de 9 mg Br<sup>-</sup> kg<sup>-1</sup> dag<sup>-1</sup> doseringsgroep aan het begin van het onderzoek en na 1, 2, 3, 4, 5 en 6 menstruele cycli.

0				4				9			
cyclus				cyclus				cyclus			
nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	22.3	23.1	25.5	1	23.3	22.3	24.4	11	25.1	25.8	24.6
7	26.4	27.3	27.8	2	21.8	22.8	23.4	14	27.3	27.8	26.2
8	22.9	22.1	23.5	3	25.3	22.3	21.6	15	27.3	25.1	30.9
12	25.6	27.5	31.5	4	25.3	23.7	25.0	16	27.7	24.2	35.0
13	22.2	19.7	23.3	5	24.6	26.3	24.6	22	23.5	25.3	24.6
17	27.3	27.8	26.2	9	26.7	24.5	27.5	23	29.7	47.0	33.2
29	22.7	26.1	24.3	10	22.3	24.6	26.0	27	26.1	22.4	22.9
30	22.2	27.2	26.4	18	23.6	28.7	25.7	28	21.8	21.5	20.1
33	25.7	23.4	25.7	19	27.1	24.0	25.8	31	23.9	25.1	21.1
34	23.0	24.7	23.0	20	32.2	31.5	32.8	36	27.9	24.8	24.6
35	24.6	25.0	27.0	21	25.4	27.9	24.6	41	24.7	24.2	23.9
39	27.2	33.0	25.2	24	24.6	24.0	23.6	43	28.6	23.8	26.9
40	25.5	29.4	23.7	25	24.9	19.8	22.5	44	23.1	25.5	24.6
42	25.6	28.7	24.3	26	21.6	21.1	21.3	45	33.7	28.4	24.7
48	24.1	25.2	21.1	38	20.3	21.3	23.1	46	33.3	30.4	27.5
$\bar{x}$	24.2	25.9	25.1	$\bar{x}$	24.6	24.3	24.8	$\bar{x}$	26.9	26.8	26.1
s.d.	1.7	3.2	2.5	s.d.	2.9	3.1	2.7	s.d.	3.5	6.0	4.2

Tabel 5.

De FT<sub>4</sub> concentratie in serum van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie per doseringsgroep aan het begin van het onderzoek, na 3 en 6 menstruele cycli.

0				4				9			
cyclus				cyclus				cyclus			
nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	105	115	141	1	124	130	136	11	144	195	156
7	126	133	140	2	125	112	123	14	144	143	127
8	131	124	130	3	88	75	71	15	147	138	140
12	133	141	143	4	127	125	135	16	139	124	177
13	117	95	121	5	152	140	131	22	113	124	116
17	135	117	102	9	149	137	153	23	151	155	156
29	127	157	142	10	121	128	151	27	149	157	136
30	131	139	139	18	128	167	135	28	132	103	103
33	144	131	147	19	131	115	129	37	147	149	122
34	128	137	128	20	171	167	155	36	154	138	124
35	140	151	162	21	146	150	141	41	137	109	136
39	135	143	122	24	114	120	124	43	158	146	165
40	152	162	148	25	139	113	116	44	115	137	130
42	124	127	115	26	116	125	125	45	175	156	135
48	112	114	96	38	95	97	103	46	181	170	165
$\bar{x}$	129	132	132	$\bar{x}$	128	127	129	$\bar{x}$	146	143	139
s.d.	12	18	18	s.d.	21	24	21	s.d.	18	23	21

De  $T_4$  concentratie in serum van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie per doseringsgroep aan het begin van het onderzoek, na 3 en 6 menstruele cycli.

T<sub>3</sub> (nmol/l)

0				4				9			
cyclus				cyclus				cyclus			
nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	1,6	1,8	2,0	1	1,9	2,0	2,1	11	1,7	2,5	1,8
7	1,9	1,7	1,9	2	2,1	1,9	2,0	14	1,9	1,8	1,7
8	1,9	2,0	2,1	3	1,8	1,2	1,6	15	2,1	1,9	1,9
12	1,9	2,0	2,4	4	2,0	1,9	1,5	16	1,9	1,6	2,1
13	1,8	1,4	1,7	5	1,9	1,9	2,0	22	1,8	1,7	1,8
17	2,0	1,8	1,7	9	2,1	2,0	2,2	23	1,9	2,0	2,2
29	1,5	1,9	2,2	10	1,6	1,9	1,8	27	1,8	2,0	1,7
30	1,5	1,6	1,9	18	2,1	2,6	1,8	28	2,2	1,6	1,9
33	2,2	1,9	2,0	19	1,5	1,5	1,6	31	2,7	2,7	2,1
34	2,0	2,4	2,1	20	2,1	2,2	2,0	36	2,3	2,3	2,1
35	2,3	2,3	2,7	21	2,1	1,9	1,9	41	1,9	1,4	2,1
39	1,5	1,8	1,3	24	1,7	1,9	1,6	43	3,5	1,9	4,7
40	1,8	2,5	2,2	25	1,7	1,7	1,7	44	2,4	2,3	2,1
42	1,8	1,5	1,6	26	1,8	1,9	2,2	45	2,4	1,7	1,6
48	1,7	1,8	1,8	38	1,8	2,0	1,9	46	2,2	2,1	2,0
$\bar{x}$	1,8	1,9	2,0	$\bar{x}$	1,9	1,9	1,9	$\bar{x}$	2,2	2,0	2,1
s.d.	0,2	0,3	0,3	s.d.	0,2	0,3	0,2	s.d.	0,5	0,4	0,7

De T<sub>3</sub> concentratie in serum van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie per doseringsgroep aan het begin van het onderzoek, na 3 en 6 menstruele cycli.

0				4				9			
cyclus				cyclus				cyclus			
nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	20.3	21.7	22.6	1	21.1	22.3	21.5	11	24.7	38.8	29.2
7	17.3	18.7	22.5	2	23.4	21.1	21.9	14	20.9	19.2	18.3
8	26.6	23.7	25.1	3	11.7	12.1	11.0	15	20.9	21.4	20.5
12	17.3	19.8	15.4	4	19.1	20.3	21.0	16	19.6	21.3	20.9
13	22.8	20.7	23.2	5	25.0	23.2	22.4	22	19.9	18.0	17.5
17	25.0	22.0	17.0	9	23.7	23.7	24.5	23	22.0	23.2	22.2
29	22.8	24.9	24.0	10	21.0	21.0	21.9	27	22.6	26.4	22.4
30	20.5	16.8	17.0	18	23.2	26.0	22.9	28	24.4	21.0	20.1
33	19.2	18.4	19.6	19	18.0	19.0	19.3	31	24.3	25.1	23.0
34	21.6	21.7	21.0	20	24.0	21.2	29.6	36	19.2	17.4	16.1
35	24.1	26.7	27.0	21	24.2	23.1	24.5	41	21.1	18.5	21.5
39	14.7	14.1	13.6	24	17.5	17.8	21.4	43	24.7	23.5	25.3
40	19.3	20.9	22.6	25	21.9	22.2	19.7	44	20.4	25.3	20.0
42	16.8	15.2	16.3	26	20.0	22.8	24.5	45	19.7	17.6	18.1
48	15.7	14.9	15.0	38	16.4	15.4	14.1	46	18.9	19.2	21.9
$\bar{x}$	20.3	20.0	20.1	$\bar{x}$	20.7	20.7	20.7	$\bar{x}$	21.6	22.4	21.1
s.d.	3.5	3.7	4.1	s.d.	3.6	3.5	3.8	s.d.	2.1	5.4	3.3

De TBG concentratie in serum van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie per doseringsgroep aan het begin van het onderzoek, na 3 en 6 menstruele cycli.

0				4				9			
cyclus				cyclus				cyclus			
nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>	nummer	0 <sup>e</sup>	3 <sup>e</sup>	6 <sup>e</sup>
6	2,4	2,3	1,6	1	1,5	2,4	2,2	11	1,5	2,0	1,2
7	1,8	2,2	2,2	2	2,0	1,6	2,0	14	2,4	2,5	2,0
8	2,0	1,2	3,4	3	3,1	3,5	3,1	15	3,0	2,6	3,1
12	1,3	1,3	2,4	4	2,4	1,1	2,2	16	1,5	1,7	1,4
13	1,6	1,0	2,2	5	2,1	2,5	5,8	22	2,3	3,1	2,1
17	2,4	1,4	1,1	9	1,9	2,6	2,0	23	0,4	0,8	0,3
29	3,3	3,9	5,4	10	1,8	1,9	1,3	27	0,9	1,1	1,5
30	3,0	2,3	3,1	18	4,8	2,9	2,9	28	1,9	1,2	1,7
33	1,1	1,1	1,4	19	1,0	1,8	1,8	31	1,9	2,5	2,1
34	1,0	1,0	1,3	20	1,0	1,4	2,2	36	2,2	1,7	1,9
35	1,8	1,5	2,7	21	1,9	0,7	0,6	41	2,8	4,8	1,6
39	1,5	1,7	2,2	24	2,7	4,3	2,4	43	1,6	2,4	1,2
40	2,7	2,5	2,8	25	1,4	1,6	0,9	44	1,2	1,4	0,9
42	1,8	1,4	1,7	26	3,4	3,3	2,9	45	1,5	1,3	0,6
48	2,3	1,9	1,8	38	1,0	0,6	1,0	46	1,4	2,2	3,2
$\bar{x}$	2.0	2.8	2.4	$\bar{x}$	2.1	2.1	2.2	$\bar{x}$	1.8	2.1	1.7
s.d.	0.7	0.8	1.1	s.d.	1.0	1.1	1.2	s.d.	0.7	1.0	0.8

De TSH concentratie in serum van de individuele proefpersonen alsmede het gemiddelde en de standaard deviatie per doseringsgroep aan het begin van het onderzoek, na 3 en 6 menstruele cycli.



Tabel 10. Afleiding II: meting 2 - meting 1

Uitkomsten voor de 4 variabelen, ALFA1, BETA1, BETA2 en BETA3 van de variantie-analyse voor de verschillen tussen de tweede en de eerste meting van afleiding II.\*

	ALFA1		BETA1		BETA2		BETA3	
	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.
1	<.08	<.05	-	-	-	-	-	-
7	<.09	<.08	-	-	-	-	-	-
2	<.08	<.09	-	-	-	-	<.09	<.07
8	<.10	<.05	-	<.09	-	-	<.06	<.08
3	<.07	<.04	-	<.03	<.09	<.03	-	<.05
9	<.07	<.07	-	-	-	<.08	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
10	<.06	<.03	<.05	<.08	-	-	<.07	<.05
5	-	-	-	<.09	-	<.09	-	-
11	-	-	<.00	<.01	<.10	<.06	<.05	<.03
6	-	-	-	<.07	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	<.09

\* De uitkomsten onder H.D.G. geven de significantieniveaus bij vergelijking van alle drie de groepen. Onder L.D.G. staan de significantieniveaus wanneer alleen de blanco groep en de laagste dosisgroep in de variantie-analyse werden betrokken.

In deze en alle volgende tabellen staan steeds de linker en rechter homologe hersenschorsgebieden onder elkaar. Dit geldt zowel voor afleiding II als voor afleiding III.

Tabel 11. Afleiding II: meting 3 - meting 2

Uitkomsten voor de 4 variabelen, ALFA1, BETA1, BETA2 en BETA3 van de variantie-analyse voor de verschillen tussen de derde en de tweede meting van afleiding II.\*

	ALFA1		BETA1		BETA2		BETA3	
	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.
1	<.03	-	-	-	-	-	-	-
7	<.05	-	-	-	-	-	-	-
2	<.02	<.02	-	-	<.06	<.08	<.05	-
8	<.03	<.05	-	-	<.02	<.02	<.04	<.05
3	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	<.02	-	-	-	-	-	-
5	<.08	<.08	-	-	-	-	-	-
11	<.06	<.04	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-

\* De uitkomsten onder H.D.G. geven de significantieniveaus bij vergelijking van alle drie de groepen. Onder L.D.G. staan de significantieniveaus wanneer alleen de blanco groep en de laagste dosisgroep in de variantie-analyse werden betrokken.

Tabel 12. Afleiding III: meting 2 - meting 1

Uitkomsten voor de 4 variabelen, ALFA1, BETA1, BETA2 en BETA3 van de variantie-analyse voor de verschillen tussen de eerste en de tweede meting van afleiding III.\*

	ALFA1		BETA1		BETA2		BETA3	
	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.
1	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	<.03	-	-	-	-	-
6	<.09	<.07	-	-	-	-	-	-
7	<.01	-	-	-	-	-	-	-
9	<.02	<.01	<.10	<.06	<.01	<.03	<.01	<.03
12	-	-	<.04	<.01	<.00	<.00	<.02	<.01
10	<.03	<.04	-	-	<.05	<.06	-	-
11	<.01	-	-	-	<.02	<.01	-	-

\* De uitkomsten onder H.D.G. geven de significantieniveaus bij vergelijking van alle drie de groepen. Onder L.D.G. staan de significantieniveaus wanneer alleen de blanco groep en de laagste dosisgroep in de variantie-analyse werden betrokken.

Tabel 13. Afleiding III: meting 3 – meting 2

Uitkomsten voor de 4 variabelen, ALFA1, BETA1, BETA2 en BETA3 van de variantie-analyse voor de verschillen tussen de derde en de tweede meting van afleiding III.\*

	ALFA1		BETA1		BETA2		BETA3	
	H.D.G	L.D.G	H.D.G	L.D.G	H.D.G.	L.D.G.	H.D.G.	L.D.G.
1	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	<.07	-	<.04	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	<.09	-	-
5	<.01	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	<.07	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-
9	<.05	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-
10	<.07	<.05	-	-	-	-	-	-
11	<.03	<.09	-	-	-	-	-	-

\* De uitkomsten onder H.D.G. geven de significantieniveaus bij vergelijking van alle drie de groepen. Onder L.D.G. staan de significantieniveaus wanneer alleen de blanco groep en de laagste dosisgroep in de variantie-analyse werden betrokken.

Tabel 14. Correlatie tussen bloedspiegelgegevens en het vermogen in de ALFA2-band van het EEG.\*

		ALFA1								
		Afleiding II				Afleiding III				
		2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	
		enkelz.	dubbels.	enkelz.	dubbels.	enkelz.	dubbels.	enkelz.	dubbels.	
1	-	-	-	-0.35 (<.01)	(<.02)	1	-	-	-	-
7	-0.26 (<.05)	(<.09)	-0.32 (<.02)	(<.03)	4	-0.20 (<.09)	-	-	-	-
2	-0.22 (<.08)	-	-0.30 (<.02)	(<.05)	2	-	-	-	-	-
8	-	-	-0.28 (<.03)	(<.06)	3	-0.26 (<.04)	(<.08)	-	-	-
3	-	-	-0.23 (<.07)	-	5	-	-	-	-	-
9	-	-	-0.25 (<.05)	-	8	-	-	-	-	-
4	-0.26 (<.08)	-	-0.24 (<.06)	-	6	-0.24 (<.06)	-	-	-	-
10	-0.26 (<.04)	(<.09)	-0.23 (<.07)	-	7	-0.39 (<.00)	(<.01)	-0.22 (<.07)	-	-
5	-	-	-0.23 (<.07)	-	9	-0.32 (<.02)	(<.04)	-0.36 (<.01)	(<.02)	-
11	-	-	-0.28 (<.03)	(<.06)	12	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	10	-0.28 (<.03)	(<.06)	-0.30 (<.02)	(<.04)	-
12	-	-	-	-	11	-0.37 (<.01)	(<.01)	-0.37 (<.01)	(<.01)	-

\* Steeds zijn de correlatiecoëfficiënten gegeven met daarachter de overschrijdingskans.

In de linkerhelft van de tabel staan de gegevens voor afleiding II, in de rechter voor afleiding III.

Het linker deel van iedere helft geeft de correlatie voor de vergelijking van meting 2 tegen meting 1, het rechter deel voor de vergelijking van meting 3 tegen meting 2.

Enkelz.: Resultaten bij eenzijdige toetsing

Dubbels.: Resultaten bij tweezijdige toetsing

Tabel 15. Correlatie tussen bloedspiegelgegevens en het vermogen in de BETA<sub>2</sub>-band van het EEG.\*

	BETA <sub>2</sub>							
	Afleiding II				Afleiding III			
	2 → enkelz.	1 dubbelz.	3 → enkelz.	2 dubbelz.	2 → enkelz.	1 dubbelz.	3 → enkelz.	2 dubbelz.
1	-	-	-	-	1	-	-	-
7	-0.20 (<.10)	-	-	-	4	-	-	-
2	-	-	-0.35 (<.01)	(<.02)	2	-	-	-
8	-	-	-0.36 (<.01)	(<.02)	3	-	-	-
3	-	-	-	-	5	-	-	-
9	-	-	-	-	8	-	-	-
4	-	-	-	-	6	-	-	-
10	-	-	-	-	7	-0.22 (<.08)	-	-
5	-	-	-	-	9	-0.36 (<.01)	(<.02)	-
11	-	-	-0.22 (<.07)	-	12	-	-	-
6	-	-	-	-	10	-0.29 (<.03)	(<.06)	-
12	-	-	-	-	11	-0.36 (<.01)	(<.02)	-0.28 (<.01) (<.01)

\* Steeds zijn de correlatiecoëfficiënten gegeven met daarachter de overschrijdingskans.

In de linkerhelft van de tabel staan de gegevens voor afleiding II, in de rechter voor afleiding III.

Het linker deel van iedere helft geeft de correlatie voor de vergelijking van meting 2 tegen meting 1, het rechter deel voor de vergelijking van meting 3 tegen meting 2.

Enkelz.: Resultaten bij eenzijdige toetsing

Dubbelz.: Resultaten bij tweezijdige toetsing

Tabel 16. Correlatie tussen bloedspiegelgegevens en het vermogen in de BETA3-band van het EEG.\*

	BETA3								
	Afleiding II				Afleiding III				
	2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	2 → 1	3 → 2	
enkels.	dubbels.	enkels.	dubbels.	enkels.	dubbels.	enkels.	dubbels.	enkels.	dubbels.
1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
7	-	-	-	-	4	-	-	-	-
2	-.22 (<.07)	-	-.39 (<.00)	(<.01)	2	-	-	-	-
8	-	(<.10)	-.36 (<.01)	(<.01)	3	-	-	-	-
3	-	-	-.23 (<.07)	-	5	-	-	-	-
9	-	-	-	-	8	-	-	-	-
4	-	-	-	-	6	-	-	-	-
10	-	-	-	-	7	-	-	-	-
5	-	-	-	-	9	-.26 (<.04)	(<.09)	-	-
11	-	-	-	-	12	-	-	-	-
6	-.21 (<.09)	-	-	-	10	-	-	-	-
12	-.25 (<.05)	-	-	-	11	-.22 (<.08)	-	-.22 (<.08)	-

\* Steeds zijn de correlatiecoëfficiënten gegeven met daarachter de overschrijdingskans.

In de linkerhelft van de tabel staan de gegevens voor afleiding II, in de rechter voor afleiding III.

Het linker deel van iedere helft geeft de correlatie voor de vergelijking van meting 2 tegen meting 1, het rechter deel voor de vergelijking van meting 3 tegen meting 2.

Enkels.: Resultaten bij eenzijdige toetsing

Dubbels.: Resultaten bij tweezijdige toetsing