

Het effect van hypothalame temperatuursetpoint inhibitie door centrale en perifere aangrijpingspunten op inspanningsgebonden kerntemperatuurtoename.

Gepubliceerd: 23-01-2014 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het vaststellen van veranderingen in de kerntemperatuur onder remming van de PGE2 productie onder simultane blokkade van COX op centraal en perifeer niveau (paracetamol + ibuprofen) vergeleken met een controleconditie en met blokkade van COX op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38258

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Setpoint inhibitie en inspanningsgebonden temperatuurtoename.

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Inspanningsgebonden hyperthermie, oververhitting bij inspanning

Aandoening

Systemisch: thermoregulatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hyperthermie, Inspanning, Setpoint, Thermoregulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Kerntemperatuur

Secundaire uitkomstmaten

- Huidtemperatuur
- Interleukine-1 beta
- Interleukine-6
- Hartfrequentie
- Lichaamsgewicht
- Rating of Perceived Exertion (BORG-score)
- Thermal Comfort Score
- Thermal Sensation Score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De kerntemperatuur wordt normaliter strikt gereguleerd door de thermostaat van het lichaam, gelokaliseerd in de hypothalamus. Deze vergelijkt de gemeten kerntemperatuur met het hypothalamische temperatuur setpoint, welke in de normale situatie tussen de 36.0-37.5°C ligt. Als de kerntemperatuur boven de door het

setpoint gestelde grens dreigt te treden zullen compensatiemechanismen (o.a. perifere vasodilatatie en zweten) ervoor zorgen dat de overtollige warmte zo goed mogelijk wordt afgevoerd. Tijdens inspanning treedt vrijwel altijd een verhoging van de kerntemperatuur op, en volgens de huidige opvattingen is dit uitsluitend het gevolg van metabole warmteproductie door spierarbeid terwijl het temperatuursetpoint onveranderd is. Een ander (niet-inspanningsgerelateerd) mechanisme waarop de kerntemperatuur kan stijgen, is doordat het temperatuursetpoint zelf wordt verhoogd. Hierdoor worden processen geactiveerd die zorgen dat de temperatuur toeneemt. Deze verhoging van het temperatuursetpoint vindt plaats in geval van infectie of ontsteking, en wordt veroorzaakt door de release van pro-inflammatoire cytokines, zoals IL-1* en IL-6. Deze cytokines zorgen ervoor dat het enzym cyclo-oxygenase (COX) de mediator prostaglandine E2 (PGE2) produceert, en het is deze mediator die er in de hypothalamus voor zorgt dat het temperatuursetpoint omhoog gaat. De belangrijkste antipyretische medicijnen oefenen hun koortsremmende effect uit door remming van COX op centraal (hypothalamus) niveau (paracetamol) of op perifeer niveau (NSAIDs). Hoewel er bij inspanning vanuit wordt gegaan dat de temperatuur toename uitsluitend het gevolg is van metabole warmteproductie, is het ook beschreven dat er tijdens inspanning afgifte van diverse pro-inflammatoire cytokines plaatsvindt. Het is dus mogelijk dat er ook tijdens inspanning een verhoging van het hypothalamische temperatuursetpoint plaatsvindt, en indien dit inderdaad zo is zou dit een deel van de stijging in kerntemperatuur zou kunnen verklaren. Het verkrijgen van beter inzicht in dit mechanisme is belangrijk, omdat betere kennis van de thermoregulatie tijdens inspanning kan leiden tot nieuwe aangrijpingspunten in de preventie van hyperthermie en daardoor ook tot betere preventie van hittegerelateerde aandoeningen. Recentelijk zijn enkele studies gepubliceerd die ondersteunen dat een verandering van het temperatuursetpoint tijdens inspanning inderdaad een rol speelt, echter deze studies waren methodologisch beperkt doordat zij COX slechts op één niveau blokkeerden. In de voorgenomen studie willen wij de hypothese toetsen dat de kerntemperatuur stijging tijdens inspanning ten dele ontstaat op basis van een verhoging van het hypothalamische temperatuur setpoint. Deze hypothese willen wij toetsen door de productie van PGE2 bij gezonde proefpersonen op zowel centraal als perifeer niveau te blokkeren, waarna zij gedurende een uur submaximale inspanning zullen verrichten terwijl continue de kerntemperatuur wordt gemeten. Door de blokkade van de PGE2 productie op centraal én perifeer niveau overstijgen wij de methodologische beperkingen van eerdere studies, welke de PGE2 productie allen op slechts één niveau hebben geblokkeerd. Om onze resultaten te kunnen vergelijken met deze eerdere studies zullen we, naast de combinatie van centrale en perifere blokkade en de controle conditie, als derde conditie alleen centraal de PGE2 productie remmen.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van veranderingen in de kerntemperatuur onder remming van de PGE2 productie onder simultane blokkade van COX op centraal en perifeer niveau (paracetamol + ibuprofen) vergeleken met een controleconditie en met blokkade

van COX op alleen centraal niveau (paracetamol), tijdens submaximale inspanning op de loopband gedurende 60 minuten.

Onderzoeksopzet

Randomised controlled trial met crossover design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen elk driemaal een submaximale inspanningstest op de loopband uitvoeren, waarbij 45 minuten voor de start van de looptest in willekeurige volgorde één van de volgende condities wordt toegepast: A. Centrale én perifere COX-remming: Paracetamol 1000mg opgelost in 100mL water en ibuprofen 400mg opgelost in 100mL water. B. Centrale COX-remming: Paracetamol 1000mg opgelost in 100mL water en 100mL water (controle voor ibuprofen). C. Geen COX-remming (controleconditie): tweemaal 100mL water.

Inschatting van belasting en risico

Maximale inspanningstesten zijn veilig en worden niet geassocieerd met gezondheidsrisico's. Een mogelijk risico bij een maximale inspanningstest is het ontstaan van een acuut coronair syndroom. Bij proefpersonen jonger dan 40 jaar wordt acute hartdood vooral toegeschreven aan congenitale hartaandoeningen, terwijl bij personen ouder dan 40 jaar vooral coronaire vaatziekte betrokken lijkt te zijn. We willen benadrukken dat het risico op deze complicaties zeldzaam is. De mogelijke risico's bij submaximale inspanningstesten zijn gelijk aan die bij bovengenoemde maximale inspanningstesten, maar het risico op deze potentiële gezondheidsproblemen is door het submaximale aspect lager. Alle testlocaties zijn voorzien van een nooddoos met noodmedicatie, welke is samengesteld en gecontroleerd door de ziekenhuisapotheek van het Radboudumc. Daarnaast is op alle testlocaties een AED aanwezig. Verder zal tijdens de gehele studie op in totaal 6 momenten middels een venapunctie een bloedsample worden afgenomen. Het enige risico dat hierbij te verwachten is, is het ontstaan van een hematoom op de punctieplaats. Dit hematoom is self-limiting, en zal zonder gevaar voor de gezondheid restloos genezen. De belangrijkste bijwerkingen van paracetamol zijn malaise, hypotensie, stijging van de leverenzymen en overgevoelighedsreacties. De belangrijkste bijwerkingen van ibuprofen zijn maag-darmstoornissen, allergische huidreacties, astmatische reacties en nierfunctiestoornissen. Het voorkomen van bijwerkingen bij beide middelen is direct gerelateerd aan de gebruiksduur. Aangezien we slechts op 2 momenten een eenmalige gift toedienen bij gezonde proefpersonen verwachten we geen gezondheidsproblemen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525 EX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Philips van Leydenlaan 15
Nijmegen 6525 EX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd =>18 jaar
- Bereid deel te nemen aan alle onderdelen van de huidige studie, en hiervoor een informed consent verklaring te tekenen.
- Getraind in hardlopen (loopt gemiddeld =>1,5 uur/week hard)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een voorgeschiedenis van een overgevoeligheidsreactie of idiosyncratische reactie op paracetamol of ibuprofen.
- Een voorgeschiedenis van een obstructieve / inflammatoire darmziekte of een operatie aan het maag-darmkanaal (geen exclusie criterium: appendectomie of cholecystectomie).
- Het hebben van een electrisch (medisch) geïmplantiseerd apparaat (bijvoorbeeld ICD / pacemaker).
- De verwachting een MRI-scan te zullen ondergaan binnen 5 dagen na een van de submaximale inspanningstesten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-03-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL47201.091.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-01-2016
Totaal aantal deelnemers:	16