

# DELTAGERINFORMATION

---

- med henblik på evt. deltagelse i videnskabeligt forskningsprojekt

## Arbejdstitel

Effekten af 10 ugers fysisk træning på sympatisk nerveaktivitet i skeletmuskler, vaskulær funktion og blodtryksregulering i normotensive og hypertensive individer: betydning af pannexin-1 (panx-1) kanalen.

## Forespørgsel om deltagelse

Vi vil gerne spørge dig, om du vil deltage som forsøgsperson i det nedenfor beskrevne videnskabelige studie, som udføres på Institut for Idræt og Ernæring under ledelse af Professor Ylva Hellsten.

Før at du træffer beslutning om deltagelse, skal du fuldt ud forstå, hvad projektet går ud på, og hvorfor vi ønsker at gennemføre det. Vi vil derfor bede dig om, at læse denne deltagerinformation grundigt igennem. Såfremt at du stadig er interesseret, vil du blive inviteret til en samtale om projektet, hvor denne deltagerinformation bliver gennemgået og uddybet, og hvor du vil få mulighed for at stille de spørgsmål, du måtte have. Du er her velkommen til at tage en bisidder med, fx et familiemedlem eller en ven.

Hvis du beslutter dig for at deltage i projektet, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Her minder vi om, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter dig. Desuden er det vigtigt at huske, at det stadig er frivilligt at deltage i projektet, og at du når som helst, og uden at give en grund, kan trække dit samtykke tilbage.

## Baggrund og formål

Forhøjet blodtryk er en sygdom, der rammer en stor del af befolkningen med øget risiko for udvikling af hjerte-karsygdomme til følge. Sympatisk nerveaktivitet spiller en stor rolle i udviklingen af forhøjet blodtryk og studier har vist at pannexin-1 kanalen (Panx-1) er med til at formidle denne sympatiske aktivitet til blodårerne

Projektets overordnede formål er, at undersøge effekten af 10 ugers træning på effekten af sympatisk nerveaktivitet på blodårerne og blodårenes funktion hos personer med forhøjet og normalt blodtryk. Herunder vil vi specifikt undersøge Panx-1 kanalens rolle samt endothelcellernes egenskaber.

Forsøget vil bidrage til vores grundlæggende forståelse af kredsløbets fysiologi og hvordan henholdsvis livsstilssygdom og fysisk aktivitet kan forandre kredsløbets normale reguleringsmekanismer. Forsøget kan ydermere bidrage med at belyse om Panx-1 kanalen er en faktor i sygdomsudviklingen i forhøjet blodtryk og endvidere om den blodtrykssænkende effekt af fysisk aktivitet er formidlet via forandringer i Panx-1 kanalen. Vi forventer at forsøget kan bidrage til forståelsen af om blokering af panx-1 kanalen med lægemidler kan være af betydning for behandlingen af forhøjet blodtryk. Forsøget bidrager også med helt ny viden om betydningen af endothelcellernes mitokondrier i funktionen af blodkarrene.

## Studiedesign og forsøgspersoner

Studiet udføres som et case-control interventionsstudie hvori der indgår 2 grupper af forsøgspersoner. Du kan deltage i forsøget hvis du passer ind i én af de to følgende grupper:

**Gruppe I) Forsøgspersoner med forhøjet blodtryk:**

- Mænd og kvinder i alderen 35 – 65 år
- Myndig og habil
- Hvileblodtryk >140/90 mmHg
- Ikke primær hypertension
- Ingen eller udelukkende antihypertensiv medicin

**Gruppe II) raske forsøgspersoner:**

- Mænd og kvinder i alderen 35 – 65 år
- Myndig og habil
- Hvileblodtryk <140/90 mmHg
- Ingen kroniske sygdomme
- Intet regelmæssig medicinindtag

Det er ikke muligt at deltage i studiet hvis du har et alkoholindtag >14 genstande om ugen for mænd og >7 genstande om ugen for kvinder, ryger (ikke rygere i minimum 10 år accepteres) samt har højt fysisk aktivitetsniveau.

Endelig inkludering i studiet sker efter en indledende helbredsundersøgelse, hvor der måles blodtryk og EKG i hvile, ligesom der tages en blodprøve til screening for helbredsrelaterede risikofaktorer (standard screeningsprocedure). Påvises der forstyrrelser i hjertefunktion eller andre faktorer, der indikerer svækket helbred, der ikke kan forventes eller accepteres jf. den søgte målgruppe, informeres du om dette og kan desværre ikke deltage i forsøget.

Ved tvivlsspørgsmål vil den klinisk ansvarlige læge vurdere, om du er egnet til deltagelse eller ej.

## Studiets forløb og udførelse

Indledende samtale og helbredsundersøgelse

Indledningsvist gennemgås studiets forløb og des forsøgsdage, samt eksperimentelle procedurer, risici og udbytte ved deltagelse. Derudover vil der være mulighed for, at stille eventuelle spørgsmål, og du vil få udleveret en samtykkeerklæring, som skal underskrives før, der kan foretages test og målinger. Såfremt at denne underskrives, udføres der en helbredsundersøgelse, som involverer et hjertediagram til undersøgelse af hjertets impulser (EKG), blodtryksmåling og et spørgeskema om symptomer og sygdomshistorik. Den ansvarlige for samtalen udtager ligeledes en blodprøve til screening for tegn på infektionssygdom, lever-, nyre- eller blodsygdom. Alt sammen målinger og information, der bruges til at klarlægge din generelle helbredstilstand. Afslutningsvist vil du skulle udføre en konditest på cykel til bestemmelse af dit kondital. Konditesten udføres igen i forbindelse med opstart af træningen.

Husk på, at det er frivilligt at deltage, og at du har **ret til betænkningstid** efter samtalen og før underskrivelse af samtykkeerklæringen. Såfremt at du ønsker at benytte denne ret, udføres helbredsundersøgelsen på et senere tidspunkt.

Udelukkelse eller afbrydelse af forsøget

Helbredsundersøgelsen vurderes af den ansvarlige læge, i samråd med de forsøgsansvarlige, og det afgøres, hvorvidt du er egnet til deltagelse i studiet. Opstår der situationer undervejs i studiets forløb, der medfører, at du ikke længere er egnet til deltagelse (jf. inklusionskriterierne), kan du blive ekskluderet.

Ydermere kan forsøget afbrydes, hvis der opstår uforudsigelige problemer i forsøgsafviklingen, eller hvis du som forsøgsperson ønsker det.

Den eksperimentelle intervention

Træningsinterventionen består af 10 ugers høj-intens træning bestående af cykling på spinningcykel 2-3 gange om ugen. I alt skal forsøgspersonerne gennemføre 24 træningspas. Hvert pas vil bestå af ca. 30-40 min. træning hvor der vil være variation i arbejdsintensiteten fra moderat til høj intensitet.

Forsøgsprotokol

Nedenfor er forsøgsdagen detaljeret beskrevet. Du skal gennemføre forsøgsdagen to gange før og to gange efter træningen. Det er vigtigt, at du **ikke** udfører anstrengende fysisk aktivitet eller træning 24 timer før forsøgsdagen, samt at du **ikke** indtager koffeinholdige produkter (fx kaffe, te, energidrik mm). Du må desuden ikke indtage smertestillende, eller anden medicin, der ikke er aftalt med de forsøgsansvarlige op til forsøgsdagene. Såfremt at der er behov for at indtage smertestillende, eller anden håndkøbsmedicin, bedes du informere de forsøgsansvarlige. Efter hver af de to forsøgsdage tilbydes du frokost, og der er mulighed for at tage et bad.

**FORSØGSDAG:**

*Dag 1:* Du skal møde på Institut for Idræt og Ernæring om morgenen, og du må gerne have spist lidt morgenmad ca. en time inden. Indledningsvist placeres du i en seng og hviler hvorefter der udtages 1 muskelprøver (udtages fra samme snit) fra lårmusklen. Dernæst anlægges katetre i blodkar i lysken (femoralarterien og -venen). Disse katetre bruges til at indgive farmakologiske stoffer i, samt til at udtage blodprøver fra. Ved bestemmelse af blodkarrenes funktion, indgives der 3 farmakologiske stoffer, der alle påvirker blodgennemstrømning til benet. Der indgives *Acetylkolin*, *Tyramin* og *Sodium Nitroprusside*. Under indgivelse af stofferne måles blodgennemstrømningen i armen og benet, og der udtages blodprøver fra de anlagte katetre, samt blodtrykket måles. Målingerne foregår mens du ligger i en seng og hviler. Efter infusionerne får du det farmakologiske stof probenecid (3000 mg) i tabletform og venter i nogle timer. I denne periode får du noget at spise og hviler. Herefter gentages de førnævnte infusioner af farmakologiske stoffer, der påvirker blodgennemstrømningen. Afslutningsvis fjernes de anlagte katetre, og der komprimeres på området i 10 minutter, for at forebygge en eventuel blodansamling (hæmatom). Det snit, der er blevet lavet ved udtagelse af muskelprøver, dækkes med Steri-Strips (specielt plaster der lukker huden) og vandtæt plaster. Desuden instrueres du i korrekt behandling af områderne, for at forebygge eventuelle komplikationer.

*Dag 2:* Du skal møde på Institut for Idræt og Ernæring om morgenen, og du må gerne have spist lidt morgenmad ca. en time inden. Indledningsvist placeres du i en seng og får anlagt en arterie-kanyle i en arterie i din underarm under lokalbedøvelse. Denne bruges til meget præcis at måle dit blodtryk under forsøget. Herefter hviler du alt imens du får lokaliseret en af dine underbensnerver (n. peroneus) ved hjælp af ekstern elektrisk stimulation. Dette er ikke forbundet med smerte, men de små stød får din underbensmuskulatur til at trække sig sammen så foden vipper. Herefter afsprittes huden og der sættes to tungstenselektroder, én i underbensnerven (måle-elektrode) og én i den umiddelbare nærhed (reference-elektrode). Ved intern stimulation gennem måle-elektroden sikres placering af elektrodens spids tæt på de store motoriske nervefibre, hvilket igen vil bevirke at din fod vipper. Herefter måles sympatisk nerveaktivitet i hvile og under neck-suction, hvor du får en manchete om halsen, der kortvarigt laver undertryk omkring halsens kar, samt cold-pressor test, hvor din hånd nedsænkes i isvand i en kort periode.

Efter måling af nerveaktiviteten fjernes elektroderne. Efter målingerne får du det farmakologiske stof probenecid (3000 mg) i tabletform og venter i nogle timer hvorefter ovenstående proceduren gennemføres igen.

*Dag 3:* Kort dag. Her møder du fastende på institut for idræt og ernæring om morgenen hvor du får målt din kropssammensætning med en DXA-scanning. Efter scanningen får du et standardiseret morgenmåltid og venter i ca. 45-60 min hvorefter du gennemfører en konditest på cykel. Før og efter konditesten tages blodprøver fra en armvene ligesom til den indledende samtale

### Tidsforbrug

Som forsøgsperson skal du møde til ovenstående forsøgsg dage, der alle udføres på Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet. Der er et forventeligt tidsforbrug på:

- Indledende samtale og helbredsundersøgelse **ca. 1 – 2 timer**
- 4 Forsøgsg dage á **ca. 7 timer**
- 2 Forsøgsg dage á **ca. 3 timer**

### Eksperimentelle metoder og eventuelle risici

Du vil undervejs i studiet, skulle gennemgå forskellige eksperimentelle procedurer, der alle er beskrevet nedenfor. Disse involverer både invasive og non-invasive procedurer, der alle er standard procedurer på Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet. De forsøgsansvarlige og den klinisk ansvarlige læge har alle mange års erfaring med denne type af forsøg.

#### DXA-scanning

En Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) scanning bruges, til at bestemme sammensætningen af forskellige vævstyper, fx muskelvæv, fedtvæv og knoglevæv. Scanningen foregår, ved at du ligger på et åbent leje, hvor en scanningsarm kan bevæge sig henover kroppen. Selve målingen sker ved, at der udsendes svage røntgenstråler, og ved en helkrops DXA-scanning, som der udføres i dette forsøg, udsendes der 0,0006 mSv. Dette anses, for at være en meget lille strålingsdosis, og som i "Retningslinjer om ioniserende stråling i biomedicinsk forsøg" er klassificeret som *kategori 1* (effektive doser under 0,1 mSv til voksne). I denne kategori er risikoen for stokastisk skade ved stråling af normale forsøgspersoner i størrelsesordenen 1:1000000, eller mindre. Denne risiko, må anses for at være ubetydelig, hvorfor der ingen forventelige gener er i forbindelse med udførelsen af en DXA-scanning.

#### Måling af blodgennemstrømning

Undervejs i studiet måles gentagne gange blodgennemstrømning i benet og armen ved brug af Ultralyds Doppler. Denne metode er non-invasiv og helt ufarlig (det er samme maskine, der bruges til scanning ved graviditet). Der er således ingen forventelige gener eller risici.

#### Blodprøvetagning

I løbet af studiet udtages der blodprøver fra de anlagte katetre i benet, ligesom der til helbredsundersøgelsen udtages en blodprøve ved brug af en nål. Der udtages < 20 ml til helbredsundersøgelsen, og der udtages < 250 ml på kateter-forsøgsg dagen før og efter træningsperioden. De to kateter-forsøgsg dage vil blive udført med minimum 8 ugers pause imellem, hvorfor der ikke forventes nogle gener eller risici i forbindelse med mængden af blod, udtaget på de to forsøgsg dage (normal bloddonation er 450 ml). Til helbredsundersøgelsen udtages blodprøven efter stik med nål, hvilket i enkelte tilfælde kan gøre ondt, samt give ømhed og et blåt mærke i dagene efter.

#### Anlæggelse af katetre samt indgivelse af farmakologiske stoffer

Anlæggelse af katetre (i femoral-arterien, femoral-venen og brachial-arterien) foregår, efter at området for selve indgrebet er blevet rensset og desinficeret, og huden og underhuden er blevet lokalbedøvet med Lidokain. Disse katetre bruges til at udtage blodprøver fra, samt til at indgive farmakologiske stoffer i til bestemmelse af blodkarrenes funktion. Selve anlæggelsen udføres af en læge, der har stor rutine med netop denne type indgreb. Desuden har hele den forsøgsansvarlige gruppe mange års erfaring med

metoden og den eksperimentelle procedure. Der kan ved seponering (fjernelse af katetre) opstå en mindre blodansamling i underhuden, der i dagene efter kan give et blå mærke og ømhed. Denne bivirkning er dog ufarlig, og vil forsvinde af sig selv i løbet af nogle dage. Intens fysisk aktivitet, eller tunge løft, frarådes resten af dagen, men kan udføres som vanligt dagen efter.

For at bestemme blodkarrenes funktion indgives farmakologiske stoffer; *Acetylkolin*, *Tyramin* og *Sodium Nitroprusside*. *Acetylkolin* og *Sodium Nitroprusside* øger blodgennemstrømningen, ved at udvide blodkarrene, hvorimod *Tyramin* virker modsat. Den øgede blodtilførsel kan hos nogle fornemmes som en ekstra tyngde eller varme i armen/benet, omvendt kan mindsket blodtilførsel føles koldt, men er helt ufarligt. Hvert stof indgives kortvarigt (ca. 6 minutter), og virkningen aftager umiddelbart efter, da stofferne hurtigt fjernes fra kroppen.

#### Udtagelse af muskelprøver

Ved udtagning af muskelprøver renses og desinficeres området for indgrebet (lårmusklen), før hud og muskelhinde lokalbedøves med Lidokain. Dernæst laves der et snit i huden af ca. 0,5 – 1 cm, og muskelprøven udtages herigennem ved brug af en Bergstrøm biopsinål. En muskelprøve vejer omkring 100 – 200 mg, og i dette studie udtages to muskelbiopsier (både før og efter interventionen) igennem samme snit. Efter indgrebet lukkes snittet med Steri-Strips (plaster der lukker huden), og dækkes med vandfast plaster.

Der kan føles ubehag, og i enkelte tilfælde smerte, i det øjeblik muskelprøven udtages. Selve proceduren tager dog kun et par sekunder, og der kan udføres fysisk aktivitet umiddelbart efter, at muskelbiopsien er taget. Der kan være lokal ømhed, som minder om et blå mærke eller et trælår i op til 4 – 5 dage efter indgrebet. Der er en teoretisk risiko for infektion i selve snittet, der laves i huden, hvilket dog forebygges og modvirkes, hvis de angivne instruktioner om behandling følges. Der kan ved indgrebet blive beskadiget en sensorisk nerve lokalt, hvilket vil medføre, at et område på låret kan blive følelsesløst i op til et år efter, og i meget sjældne tilfælde kan en lokal motorisk nerve beskadiges. I så fald kan evnen til at aktivere en lille del af musklen mistes, men totalt set vil muskelfunktionen være upåvirket. Proceduren for udtagelse af muskelprøver er rutine på instituttet, og er forløbet uden komplikationer i mere end 25 år.

#### Samlede risici og mulige bivirkninger

De beskrevne eksperimentelle procedurer, såsom udtagelse af muskelprøver, samt anlæggelse af katetre og blodprøvetagning, er standard procedurer på Institut for Idræt og Ernæring, hvor vi har mange års erfaring med netop disse metoder og deres brug i biomedicinsk forskning. Alle indgreb foregår under sterile forhold, og du vil blive grundigt instrueret i, hvordan risikoen for infektion nedbringes. Dog skal du være opmærksom på, at der altid kan opstå komplikationer, både de beskrevne, men også uforudsigelige ved deltagelse i biomedicinsk forskning. Der kan ligeledes være risici og bivirkninger ved forsøget som vi ikke kender til, hvorfor vi vil bede dig om at fortælle os, hvis du oplever eventuelle komplikationer, store som små. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du naturligvis blive orienteret med det samme, og bedt om at tage stilling til, hvorvidt du ønsker at forsætte i projektet.

#### Nytte ved forsøget

Forsøget vil bidrage til vores grundlæggende forståelse af den blodkarrenes fysiologi og hvordan henholdsvis livsstilssygdom og fysisk aktivitet kan forandre kredsløbets normale reguleringsmekanismer. Forsøget kan desuden bidrage med at belyse om Panx-1 kanalen er en faktor i udviklingen af forhøjet blodtryk og endvidere om den blodtryksænkende effekt af fysisk aktivitet er medieret via forandringer i

Panx-1 kanalen. Vi forventer at forsøget kan bidrage til forståelsen af om medicinsk blokering af panx-1 kanalen kan være af betydning for behandling af forhøjet blodtryk. Forsøget bidrager også med helt ny viden om betydningen af endothelcellernes mitokondrier i funktionen af blodkarrene.

#### Forskningsbiobank

Der oprettes til studiet en forskningsbiobank til opbevaring af biologisk materiale; *plasma, blodplader, muskelvæv og endothelceller*. Til den indledende helbredsundersøgelse udtages der en blodprøve, ca. 20 ml, og på kateter-forsøgsgdagene udtages der < 250 ml blod per forsøgsgdag. Desuden udtages der på forsøgsgdagene seks muskelprøver af ca. 150 mg per forsøgsgdag. En del af muskelvævet vil umiddelbart efter udtagelse blive brugt til isolering og dyrkning af cellekulturer, til senere forsøgsganvendelse. Resten - plasma, muskelvæv, endothelceller og blodplader, vil blive frosset og gemt til senere analyser. Det indsamlede biologiske materiale vil blive gemt indtil alle relevante analyser er gennemført, dog højst fire år, hvorefter det resterende vil blive destrueret.

### Generelt

#### Initiativtagere og forsøgsgansvarlige

Professor Ylva Hellsten, adjunkt Lasse Gliemann samt ph.d. studerende og læge Thomas Svare Ehlers, alle fra Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet, har taget initiativ til samt udviklet dette projekt.

Professor Ylva Helsten er ansvarlig forsøgsgleder, og klinisk ansvarlig læge er Thomas Svare Ehlers, Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet.

#### Økonomisk støtte til projektet

Der er opnået projektstøtte fra De Frie Forskningsråd (FSS) og Lundbeckfonden, i alt ca. 600.000 DKK. Disse projektmidler er udbetalt til en forskningskonto administreret af Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet. Forsøgsgledere samt initiativtagere har ingen økonomisk tilknytning til nævnte støttegiver.

#### Vederlag

For deltagelse i studiet vil du modtage et vederlag på 3.500 Dkr. Dette udbetales til at dække transportomkostninger i forbindelse med forsøgsgdage, eventuelt tabt arbejdsfortjeneste, samt for svie og smerte. Udbetalingen sker efter at du som forsøgsgsperson har afsluttet din deltagelse i studiet, og hvis du vælger at afbryde forsøget på et tidligere tidspunkt, får du udbetalt et beløb, som svarer til din deltagelse. Det samlede vederlag er skattepligtigt.

#### Publicering af forsøgsgresultater

Studiets resultater vil blive offentliggjort i et internationalt fagfællebedøbt videnskabeligt tidsskrift. Hvis du ønsker det, kan du blive oplyst om dine egne, samt studiets samlede resultater efter des afslutning.

#### Etisk godkendelse

Dette studie er godkendt af den regionale Videnskabsetiske Komité for Region Hovedstaden (protokol ID indsættes efter godkendelse).

#### Generelt om at deltage som forsøgsgsperson

Vi anbefaler at du læser folderne "Før du beslutter dig" og "Forsøgsgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt", der begge er udarbejdet af den videnskabsetiske komité. Såfremt du beslutter, at du ønsker og deltage i studiet, vil vi efter den indledende samtale bede dig om at

underskrive en samtykkeerklæring. Husk på, at du som forsøgsperson har ret til at medbringe en bisidder til den indledende samtale, hvor der som nævnt informeres mundtligt om forsøget og des metoder. Her har du ligeledes mulighed for at stille opklarende spørgsmål. Du bedes huske på, at du har ret til betænkningstid, før du bestemmer dig og underskriver samtykkeerklæringen. Det skal ligeledes nævnes, at du ved at underskrive samtykkeerklæringen også giver samtykke til, at relevante myndigheder kan få oplysninger om dine helbredsforhold, samt andre relevante forhold, der er nødvendige i deres kontrol og tilsynsførelse.

Hvis studiet som helhed må aflyses (fx i tilfælde af sygdom) vil du blive underrettet og informeret om årsagen hertil. Både under og efter studiet er oplysninger, der vedrører dig som forsøgsperson, beskyttet efter lov om behandling af personoplysninger samt sundhedsloven. Ligeledes er alle oplysninger om helbredsforhold, og andre fortrolige oplysninger, der måtte fremkomme undervejs, omfattet af tavshedspligt. Alle resultater fra studiet behandles anonymt, og studiet er anmeldt til datatilsynet via Københavns Universitets fællesanmeldelse. Eventuelt overskydende biologisk materiale (fx blodprøver og muskelvæv) vil blive destrueret, når alle relevante analyser er gennemført, dog højst 4 år. Til sidst oplyses du om, at det står dig frit for, **når som helst**, at udgå af studiet uden pligt til at afgive nærmere forklaring

Vi håber, at du med denne information har fået et tilstrækkeligt indblik i studiet, samt hvad det vil sige at være forsøgsperson, og at du nu føler dig rustet til at tage en beslutning om eventuel deltagelse.

---

FOR YDERLIGERE INFORMATION, KONTAKT VENLIGST:

**Thomas Svare Ehlers**, Læge, Ph.d. studerende

e-mail: [tho@nexs.ku.dk](mailto:tho@nexs.ku.dk), tlf. 35 33 43 16

**Professor Ylva Hellsten**, DMSc

e-mail: [yhellsten@nexs.ku.dk](mailto:yhellsten@nexs.ku.dk), tlf. 35 33 16 00

Begge fra Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet, Universitetsparken 13, 2100 København Ø.

MED VENLIG HILSEN

**Thomas Svare Ehlers & Ylva Hellsten**