Literatuuronderzoek

Seminarie Masterproef I

Wat wordt er verwacht?

• Het literatuuronderzoek evalueert bestaand onderzoek kritisch en plaatst je onderzoek binnen het bredere academische discours.

3.1 Analytisch en geïntegreerd verhaal

- Thematische organisatie: Structureer de beoordeling rond belangrijke thema's of concepten.
- Kritische analyse: Evalueer de sterke en zwakke punten van bestaande studies; niet enkel opsommen.

3.2 Theoretische meerwaarde en lacunes in het onderzoek

- Identificeer hiaten: Ga in detail na waar de huidige kennis ontbreekt in de aangehaalde studies.
- Theoretische bijdragen: Leg uit hoe jouw studie het begrip zal vergroten door die leemtes op te vullen.

3.3 Theorieën/modellen: bespreek de meest toonaangevende theorieën/modellen indien van toepassing

		Kwaliteitscriteria	Zwak	Matig	Goed	Zeer goed	Uitstekend	N.V.T.
Inleiding	Abstract	Bevat de samenvatting/abstract een volledige weergave van het onderzoek (onderzoeksdoelstelling, -vragen, - methode, -resultaten en een conclusie)?						
	Probleemstelling	Is de probleemstelling gekaderd binnen de internationale literatuur? Behandelt de probleemstelling het onderwerp, de state-of-the-art en de onderzoekshiaten? Bevat de probleemstelling de algemene onderzoeksdoelstelling?						
	Literatuurstudie	Is de literatuurstudie (kritisch, analytisch) en samenhangend? Bevat de literatuur de state-of-the-art (bv. empirische inzichten en toonaangevende theorieën)? Leidt de literatuurstudie tot relevante onderzoeksvragen (of, indien van toepassing, hypotheses)?						
	OZ-vragen	Zijn de onderzoeksvragen en/of hypothesen/verwachtingen helder geformuleerd? Is het conceptuele model verhelderend in relatie tot de onderzoeksvragen? (Indien van toensesing)						
		van toepassing) Iback inleiding						

Wat wordt er verwacht?

3.4 Up-to-date en innovatieve inhoud

- Recente studies: Neem het nieuwste onderzoek op om relevantie te garanderen.
- Nieuwe benaderingen: Introduceer innovatieve perspectieven of methodologieën.

3.5 Logische progressie naar onderzoeksvragen

• Flow: Zorg ervoor dat de review logisch leidt tot je onderzoeksvragen of hypothesen. Haal enkel de contextaan die relevant is, wijk niet af.

Tips:

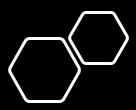
- Synthetiseren, niet samenvatten: Integreer bevindingen uit meerdere onderzoeken om een samenhangend argument op te bouwen.
- Gebruik tussenkoppen: Organiseer inhoud voor duidelijkheid en leesbaarheid.

		Kwaliteitscriteria	Zwak	Matig	Goed	Zeer goed	Uitstekend	N.V.T.
	Abstract	Bevat de samenvatting/abstract een volledige weergave van het onderzoek (onderzoeksdoelstelling, -vragen, - methode, -resultaten en een conclusie)?						
	Probleemstelling	Is de probleemstelling gekaderd binnen de internationale literatuur?						
		Behandelt de probleemstelling het onderwerp, de state-of-the-art en de onderzoekshiaten?						
		Bevat de probleemstelling de algemene onderzoeksdoelstelling?						
ing	Literatuurstudie	Is de literatuurstudie kritisch, analytisch en samenhangend?						
Inleiding		Bevat de literatuur de state-of-the-art (bv. empirische inzichten en toonaangevende theorieën)?						
		Leidt de literatuurstudie tot relevante onderzoeksvragen (of, indien van toepassing, hypotheses)?						
	OZ-vragen	Zijn de onderzoeksvragen en/of hypothesen/verwachtingen helder geformuleerd?						
		Is het conceptuele model verhelderend in relatie tot de onderzoeksvragen? (Indien van toepassing)						
	Feedback inleiding							

1. Kernpuntprincipe (Main Point principle)

- 2. Herzieningsprincipe (Revise principle)
- 3. "Minder is meer" principe (Less is More principle)
- 4. Paragraafprincipe (Paragraph principle)
- 5. Lezerscommunicatieprincipe (Reader Communication principle)

Vijf principes van schriftelijke communicatie



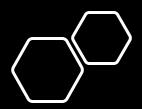
Kernpuntprincipe

- Begin met de hoofdzaak
 - Bepaalt het schema waarmee de lezer het argument en de details die volgen kan organiseren
 - Het kernpuntprincipe is in strijd met de natuurlijke voortgang van de premisse naar de conclusie!
- Eindig met de hoofdzaak
 - Maak het kernpunt duidelijk zodat het in het geheugen van de lezer blijft en details overstijgt!



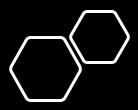
Herzieningsprincipe

- Don't get it right, get it written!
- Vat ideeën eerst samen in een voorlopige schets, besteed geen aandacht aan vorm en orde
- Ideeën kunnen duidelijk lijken tot men begint te schrijven (non-verbaal → verbaal)
- Ideeën berusten vaak op impliciete assumpties die doordacht en geëxpliciteerd moeten worden
- De meeste papers moeten herhaaldelijk worden herzien (laat ook je werk even liggen!)



"Less is more" principe

- Laat overbodige woorden weg.
- Gewichtige zinnen, tangentiële en secundaire ideeën brengen de lezer op een zijspoor en druisen in tegen het kernpuntprincipe
- Van toepassing ook op thema's/onderwerpen (vooral in de introductie!) → introductie = laatste stuk te finaliseren



Paragraafprincipe

- Paragrafen schrijven vereist
 - een zinvolle progressie van ideeën
 - een herhaaldelijke toepassing van het herzieninsgprincipe
 - Ideeën "lineair" ordenen is moeilijk en de schrijver is er nog niet mee klaar!
- Basiskenmerken:
 - 1. Eenheid
 - 2. Coherentie
 - Geschikte uitwerking
 - 4. Onderwerpzinnen

Eenheid

- Eenheid is de mate waarin alle zinnen in een bepaalde paragraaf "bij elkaar hangen" op een manier die voor de lezer gemakkelijk te begrijpen is.
- Elke paragraaf moet in de regel één idee bevatten en slechts één, gelinkt aan de vorige en volgende paragraaf en dusdaning aangebracht.



Voorbeeld

"De houding van de werknemers bij Butsel NV moet worden verbeterd. De werknemers hebben niet het gevoel dat ze een werkend team zijn maar enkel en alleen maar individuen. Als mensen het gevoel hadden dat ze deel uitmaakten van een team, zouden ze de hulpmiddelen niet misbruiken of het werk van anderen opzettelijk ondermijnen. De houding van het management ten opzichte van zijn werknemers moet ook worden verbeterd. Managers bij Butsel NV doen alsof hun medewerkers niet in staat zijn om beslissingen te nemen of hun eigen werk te doen. Managers behandelen werknemers als objecten, niet als mensen"

Voorbeeld

"De houding van de werknemers bij Butsel NV moet worden verbeterd. De werknemers hebben niet het gevoel dat ze een werkend team zijn maar enkel en alleen maar individuen. Als mensen het gevoel hadden dat ze deel uitmaakten van een team, zouden ze de hulpmiddelen niet misbruiken of het werk van anderen opzettelijk ondermijnen [...]. In het volgende gedeelte zullen we het ook uitgebreider hebben over de houding van het management binnen deze kwestie."

"Zoals aangegeven dient ook de **houding van het management** ten opzichte van werknemers te worden verbeterd. Managers bij Butsel NV doen alsof hun medewerkers niet in staat zijn om beslissingen te nemen of hun eigen werk te doen. Managers behandelen werknemers als objecten, niet als mensen [...]"

Coherentie

- Coherentie is de mate waarin de ideeënstroom in een paragraaf gemakkelijk te begrijpen is voor de lezer
- Coherentie is nauw verbonden met eenheid
- Om samenhang te bereiken, moet een schrijver dan laten zien hoe alle subideeën/concepten in een paragraaf relevant zijn voor het hoofdonderwerp.

Voorbeeld

"Scholen moeten cursussen aanbieden om studenten te helpen met de problemen van de werkloosheid. Zo'n cursus zou kunnen beginnen met een discussie over waar je een baan kunt vinden, en daarna zou je je moeten bezighouden met het schrijven en interviewen. Algebra en geschiedenis helpen studenten niet met echte behoeften. Of godsdienst of aardrijkskunde. Het zijn op zich wel interessante vakken indien je eerder de algemene kennis wil voeden. Maar het zijn dus zijn verplichte cursussen waar de meeste studenten niet in geïnteresseerd zijn, en dit is frustrerend voor studenten die liever over andere onderwerpen willen leren. Als scholen cursussen voor beroepsvaardigheden zouden aanbieden, zouden de studenten goed voorbereid zijn op de moeilijke taak om een baan te vinden als ze eenmaal klaar zijn met school."

tewerkstelling

tewerkstelling

Geschikte uitwerking

- Een paragraaf is voldoende ontwikkeld wanneer deze de onderwerpzin (main point sentence) beschrijft, verklaart en ondersteunt.
- Als de "belofte" van de onderwerpzin niet wordt nagekomen, of als de lezer na het lezen van de paragraaf met vragen hieromtrent wordt achtergelaten, is de paragraaf niet voldoende uitgewerkt.
- Over het algemeen is een paragraaf die slechts uit twee of drie zinnen bestaat onderontwikkeld. Een goede vuistregel is om ervoor te zorgen dat een paragraaf ten minste vier zinnen bevat die de onderwerpzin uitleggen en uitwerken.



Voorbeeld

"De thema's leiderschap en management zijn op verschillende belangrijke punten vergelijkbaar met en verschillend van elkaar. Om effectief te zijn, moet een manager een goed leider zijn. En goede leiders weten hoe ze mensen effectief moeten managen."

- Hoe verschillen leiders van managers?
- Op welke specifieke manieren lijken de twee op elkaar?
- Waarom moet een manager een goede leider zijn om effectief te zijn?
- Waarom moeten goede leiders weten hoe ze mensen effectief moeten managen?

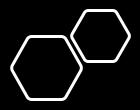
Onderwerpzinnen

- Volgens het kernpuntprincipe moet de eerste zin van de paragraaf de kernidee reeds bevatten. Beginnen met de conclusie is effectieve communicatie!
- In de rest van de paragraaf wordt dat idee dan verder uitgewerkt, met ondersteunende punten en voorbeelden.
- Na het lezen van een onderwerpzin moet men kunnen anticiperen op het soort informatie dat in de rest van de paragraaf staat. Indien niet, dan schend je de paragraafprinicipes van *eenheid*, *samenhang* en *geschikte uitwerking*.

Voorbeeld

"Het onderscheid tussen slaperigheid en vermoeidheid kan niet op een objectieve manier gebeuren".

 Deze zin geeft duidelijk aan dat het kernonderwerp van de paragraaf over het onderscheid tussen slaperigheid en vermoeidheid zal gaan. En creëert ook de verwachting dat er zal ingegaan worden op manieren om beide te onderscheiden (wellicht objectief vs subjectief), over meetmethoden en waarom de ene methode faalt t.o.v. de andere, en wellicht wat je eraan kan doen.



Lezerscommunicatieprincipe

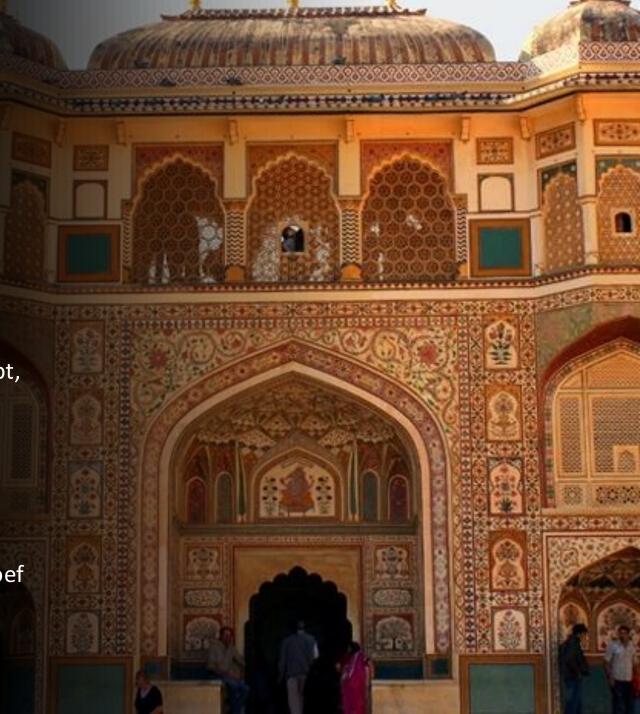
- Wat telt in wetenschapscommunicatie is dat jouw werk gelezen én begrepen wordt. De lezer is het criterium. Richt je tot de lezer!
- Het lezerscommunicatieprincipe is moeilijk toe te passen door gebrek aan vloeiendheid in het neerschrijven van ideeën in de eerste versies van een tekst.
- Hou een lezer in gedachten (een specifiek iemand? Een 1^{ste} Masterstudent?) bij het herschrijven/herstructureren van je tekst: in de achtergrond bij je eerste versies en op de voorgrond bij de latere

Schrijfvaardigheden

- Tweelagige organisatie: algemeen en specifiek
 - Algemeen: bevat de onderwerpzinnen (main points), het doel van de studie, de idee achter de taken/experimenten, de vorm van de data en de theoretische implicaties
 - → de take-home message: wat de lezer moet begrijpen en onthouden
 - Specifiek: bevat de details van de taken, de procedure, de statistische analyse en het design
 - → wat de experten nodig hebben om de kwaliteit en het belang van de studie te evalueren. Hetgeen replicatie-onderzoek toelaat!



- Finaliseer de introductie als (voor)laatste
- Leid de lezer in wat later aan bod komt in het manuscript, maar dit wordt pas duidelijk na het schrijven van resultaten en discussie
- Wees kort en bondig; en schrijf ter vorming van hypotheses/onderzoeksvragen en in functie van wat de bevindingen zijn
 - Opgelet: de introductie van een paper ≠ masterproef I ≠ masterproef II
- Inleiding → literatuur**studie**, geen literatuuroverzicht



Introductie

- Pas de 5 principes toe:
 - **Kernpuntprincipe** \rightarrow Eerste zin/paragraaf stelt een schema waarmee de lezer het leesmateriaal kan organiseren
 - "Minder is meer" principe

 beschermt tegen het afleiden van de aandacht van de belangrijkste ideeën met theoretische complicaties, tangentiële overwegingen en perifere verwijzingen
 - Paragraafprincipe

 stuurt je om elke paragraaf te zien als een georganiseerde

 "denkeenheid"
 - Lezerscommunicatieprincipe en Herzieningsprincipe → vertelt je hoe je introductie te structuren zodat de lezer kan overgaan naar de resultaten en de discussie

Opbouw

Introduction

Fatigue is a common complaint in general population samples (Neu et al., 2010b). Likewise, chronic fatigue is highly prevalent in primary care (Neu, Linkowski, & Le Bon, 2010a). Despite its ubiquity, fatigue is still often confused with sleepiness among patients and clinicians alike (Hossain et al., 2005; Mairesse & Neu, 2016; Neu et al., 2010a; Shen, Barbera, & Shapiro, 2006), particularly since both can be associated to perceptions of impaired sleep quality or nonrestorative sleep (Mairesse & Neu, 2016).

Sleepiness is classically defined as a signal for the spontaneous onset of sleep, also referred to as *sleep propensity* (Johns, 2002; Mairesse et al., 2014). Fatigue, on the other hand, as weariness, is described as a condition in which maintaining of a motor or mental effort level gets more difficult in acute and very energy-demanding tasks (Neu et al., 2010a; Shen et al., 2006). In contrast to sleepiness, fatigue thus generally requires rest and not sleep to recover from (Mairesse & Neu, 2016). In pathological conditions, however, excessive daytime sleepiness (EDS) presents as persisting high levels of sleep pressure and increased sleep propensity (Mairesse et al., 2014; Neu et al., 2010a). Conversely, physiological fatigue is often considered as acute in nature, and pathological fatigue, not alleviated by rest and exacerbated by mental or physical tasks, as chronic (Hossain et al., 2005; Neu et al., 2010a).

In contrast to objective measures of sleepiness, which mostly rely on a single parameter (i.e., sleep latency), objective measures of fatigue focus either on kinetic and dynamic aspects (i.e., fatigability) or require compound multidimensional tests for both mental and physical fatigue levels (Neu et al., 2014a). Subsequently, dealing with a seemingly more complex condition than sleepiness and lacking simple comprehensive variables, the clinical assessment of fatigue still essentially relies on symptom intensity evaluation.

Although classical structured evaluation scales for both fatigue intensity and sleepiness complaints exist, a possible overlap of descriptive features could decrease diagnosis precision or lead to inadequate or insufficient treatment attitudes (Pigeon, Sateia, & Ferguson, 2003). The most widely used self-report scale for daytime sleepiness is the Epworth Sleepiness Scale (ESS), measuring average sleep propensity by evaluating the probability of a behavioral change (i.e., dozing off) in eight daily

Kernpuntprincipe
Probleemstelling en
achtergrondschets

Bespreking van de referenties die gerelateerd zijn aan het kernonderwerp

Opbouw

With the BFS, we propose a new instrument assessing the need for rest in eight daily life situations aimed at inducing mental and physical fatigue. Rest propensity is assessed by indicating one out of four levels of resting probability for each situation, ranging from "very unlikely" to "almost sure." The scale uses a similar response strategy as the ESS, for which sleep propelisity is assessed by evaluating the probability of dozing in an equal number of soporific situations. The FSS on the other hand uses another response strategy by utilizing a 7-point agreement scale for nine fatigue-related statements. As such, the BFS largely shares a conceptual and a structural background with the ESS and is complementary to a scale like the FSS, based on Krupp's definition of fatigue as "a sense of physical tiredness and lack of energy, distinct from sadness or weakness" (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). The purpose of the present study is thus (a) to examine the psychometric properties of the BFS (i.e., dimensionality, rating scale functioning, validity, reliability) and (b) to assess measurement invariance regarding perceived sleep quality within a sample addressed to an academic sleep laboratory, in parallel with widely used sleepiness and fatigue scales (ESS and FSS). In addition, (c) correlations of the BFS with other clinical scales and polysomnographic variables and diagnostic group differences will be explored descriptively.

Doel en hypothese

Lay-out is niet goed!

Opbouw

Subkoppen zijn opgenomen om de tekst in thema's te verdelen

Inleidende zinnen met algemene achtergrondinformatie

Identificatie van een kenniskloof in de huidige kennis

Relevante theoretische achtergrondinformatie

Synthese van literatuur over het mogelijke belang van cerebraal weefselmetabolisme bij de toename van het totale lichaamsmetabolisme tijdens hyperthermie in dierstudies

Cerebraal metabolisme

De metabolische vraag vanuit het menselijk cerebraal weefsel is zodanig dat ongeveer 20% van het totale zuurstofverbruik door de hersenen wordt opgenomen, ondanks dat deze slechts 2-3% van de totale lichaamsmassa uitmaakt. Tijdens passieve hyperthermie van 1,5°C tot 2°C boven de kerntemperatuur neemt de totale lichaamsmetabolische snelheid (metabolic rate) met ongeveer 25% toe (Saxton, 1981).

Het blijft onduidelijk of cerebraal weefsel significant bijdraagt aan de stijging van de totale lichaamsmetabolisme tijdens passieve hyperthermie.

Bijvoorbeeld, de Arrhenius activatiewet (of Q10, temperatuurcoëfficiënt), die de relatie tussen biologische activiteit en temperatuurveranderingen beschrijft, impliceert dat een stijging van 2°C van 37°C zou moeten leiden tot een toename van de metabolische snelheid met ongeveer 10% (South, 1958). Echter, de verandering in metabolische snelheid die gepaard gaat met het Q10-effect in vitro kan gevoeliger zijn tijdens hypothermie dan tijdens hyperthermie (Sébert et al., 2003).

Verschillende dierstudies hebben aangetoond dat lokale cerebrale of totale lichaamsverwarming leidt tot een verhoogd cerebraal glucoseverbruik (McCulloch et al., 1982; Mickley et al., 1997) en een verhoging van de cerebrale metabole snelheid (CMRO₂) met 5 tot 10% per graad Celsius stijging in kerntemperatuur (Nemoto en Frankel, 1970a,b; Carlsson et al., 1976; Busija et al., 1988). Bij de hond werd CMRO₂ met 21% verhoogd bij een rectale temperatuur (Tre) van 42,1°C in vergelijking met de baselinetemperatuur (Tre van 37,7°C); echter, deze begon te dalen bij 43°C (Nemoto en Frankel, 1970b).

De auteurs stellen een hypothese op om de bevindingen te verklaren – dit is de evaluatie

Identificatie van kennishiaten; het is cruciaal dat een literatuurstudie de huidige kennis over een onderwerp weergeeft en bestaande kennishiaten benadrukt

Synthese van bevindingen uit menselijke studies

Evaluatie van de auteur

Een samenvattende synthese van het thema en...

... de evaluatie van de auteur over de state-of-the art over hyperthermie en cerebrale metabolische rate Deze laatste gegevens weerspiegelen waarschijnlijk de temperatuurafhankelijkheid van kritische cellulaire activiteit, waarbij de afbraak van nucleotiden en de verstoring van de bloed-hersenbarrière (en uiteindelijk overlijden indien onbehandeld) begint op te treden bij extreme kerntemperaturen (bijvoorbeeld 42°C bij mensen) (Bynum et al., 1978).

De moleculaire mechanismen die invloed kunnen hebben op het cerebrale metabolisme en de zuurstofvoorziening bij een stijging van meer dan 3°C zijn niet onderzocht bij mensen en vallen daarom buiten het bestek van deze review.

Bij mensen tonen positronemissietomografie (PET)-metingen tijdens passieve opwarming tot ongeveer +2°C rectale temperatuur een verhoogde metabolische snelheid van glucose in de hypothalamus, thalamus, corpus callosum, cingulate gyrus en cerebellum (Nunneley et al., 2002). Echter, in dezelfde studie werden significante dalingen in de metabole snelheid waargenomen in de caudatus, putamen, insula en posterior cingulum. Tot op heden bestaat er (voor zover bekend) geen enkele studie bij gezonde, wakkere mensen die een globale meting van de cerebrale metabole snelheid tijdens passieve hyperthermie biedt. Bij gezonde mensen tijdens inspanning toonden Nybo et al. (Nybo et al., 2002a) aan, met behulp van arteriële en jugulaire veneuze bemonstering, dat de cerebrale metabole snelheid ~7-8% hoger is wanneer proefpersonen hyperthermisch zijn (zie Discussie over inspanning).

Of de verstorende factor van inspanning de conclusie uitsluit dat hyperthermie op zichzelf een toename in cerebraal metabolisme veroorzaakt, blijft onbekend.

Toch, gezien de theoretische Q10 (temperatuurcoëfficiënt) overwegingen, in combinatie met dierstudies, menselijke positronemissietomografiegegevens en inspanningsstudies, is het waarschijnlijk dat hyperthermie (tot +3°C) een dosisafhankelijke respons biedt om de cerebrale metabolische snelheid te verhogen.

Gebruik van Al als ondersteuning voor literatuurstudies

- Gebruik Al **niet** om de review of scriptie voor je te schrijven: gebruik het in plaats daarvan als een academische *personal assistent*.
- Gebruik Al voor **ondersteuning** in verschillende secties: het helpt bij de algemene structuur en verschillende onderdelen van de literatuurstudie.
- Gebruik het om grote onderwerpen op te splitsen in kleinere, beheersbare secties.
- Maak gebruik van prompts voor AI: maximaliseer je zoekopdrachten met specifieke prompts voor verschillende doeleinden (bijv. onderzoeksvragen, outlines).
- Vraag AI naar **beperkingen** in evidentie → gebalanceerde en genuanceerde inzichten.
- Think first, A(i)ct later!

Nuttige links

- https://www.scribbr.nl/scriptie-structuur/literatuuronderzoek/
- https://consensus.app/home/blog/how-to-write-a-literature-reviewdissertation/

https://www.litmaps.com/

Hyperthermia is associated with marked reductions in cerebral blood flow (CBF). Increased Relevant background information distribution of cardiac output to the periphery, increases in alveolar ventilation and resultant hypocapnia each contribute to the fall in CBF during passive hyperthermia; however, their relative contribution remains a point of contention, and probably depends Identification of the problem on the experimental condition (e.g., posture and degree of hyperthermia). The hyperthermia-induced hyperventilatory response reduces arterial CO2 pressure (PaCO2) causing cerebral vasoconstriction and subsequent reductions in flow. During supine passive hyperthermia, the majority of recent data indicate that reductions in PaCO2 Summary of recent may be the primary, if not sole, culprit for reduced CBF. On the other hand, during more literature on the topic dynamic conditions (e.g., hemorrhage or orthostatic challenges), an inability to appropriately decrease peripheral vascular conductance presents a condition whereby adequate cerebral perfusion pressure may be compromised secondary to reductions in systemic blood pressure. Although studies have reported maintenance of pre-frontal cortex oxygenation (assessed by near-infrared spectroscopy) during exercise and severe heat stress, the influence of cutaneous blood flow is known to contaminate this measure. This review discusses the governing mechanisms associated with changes in CBF and oxy-Purpose of the review genation during moderate to severe (i.e., 1.0°C to 2.0°C increase in body core temperature) levels of hyperthermia. Future research directions are provided. The dependence to maintain body core temperature within critically functioning limits (i.e., 37 ± 3°C) has led to seminal thermoregulatory research spanning the past 100 years (e.g., Haldane, 1905; Lindhard, 1910). From this, the capacity to effectively dissipate heat Relevant background information through convective and evaporative means and the concomitant cardiovascular adjustments to maintain thermoregulatory homeostasis has been topic of several extensive literature reviews (e.g., Rowell, 1974; Crandall and González-Alonso, 2010; Johnson and Proppe, 2011). Only in the last decade, however, have we begun to appropriately understand the cerebro-Identification of the issue vascular adjustments to hyperthermia. The integrative components of cerebrovascular control and ultimately oxygenation, with focus on commonly occurring levels of hyperthermia (i.e., up to +2°C core temperature) form the basis of this review. Adjustments to the three variables germane to cerebral oxy-Overview of points genation, fundamentally the components of the Fick equation; (1) cerebral metabolism, (2) covered in the review cerebral O2 extraction, and (3) oxygen delivery (cerebral blood flow-CBF), are discussed. We further highlight the implications of cerebral heat balance and oxygenation during hyperthermic exercise, and provide methodological considerations for future work.

Subheadings are included that separate the body of the review into themes

Introductory sentences with general background information

Identification of gap in current knowledge

Relevant theoretical background information

Synthesis of literature relating to the potential importance of cerebral tissue metabolism in the rise of whole-body metabolism during hyperthermia in animal studies

The authors provide a hypothesis to explain the findings – this is the evaluation

Identification of gaps in knowledge; important that a literature review conveys current understanding of a topic area and highlights current knowledge gaps

Synthesis of findings relating to human studies

Author evaluation

Cerebral metabolism

The metabolic demand of human cerebral tissue is such that ~20% of total body oxygen consumption is taken up by the brain, despite only occupying 2–3% of total body mass. During passive hyperthermia of 1.5°C to 2°C above resting core temperature, whole body metabolic rate increases by ~25% (Saxton, 1981).

It remains unclear whether cerebral tissue significantly contributes to the rise in whole-body metabolism during passive hyperthermia.

For example, the Arrhenius activation law (or Q10, temperature coefficient), which describes the relation of biological activity to changes in temperature, implies that a rise in 2°C from 37°C should yield an increase in metabolic rate of ~10%, (South, 1958). However, the change in metabolic rate associated with the Q10 effect in vitro may be more sensitive during hypothermia, compared to hyperthermia (Sébert et al., 2003).

Nonetheless, several animal preparations have demonstrated that local cerebral or whole-body passive heating yields an increase in cerebral glucose utilization (McCulloch et al., 1982; Mickley et al., 1997) and cerebral metabolic rate (CMRO2) by 5 to 10% per degree Celsius rise in core temperature (Nemoto and Frankel, 1970a,b; Carlsson et al., 1976; Busija et al., 1988). In the dog, CMRO2 was elevated by 21% at a rectal temperature (Tre) of 42.1°C compared to baseline (Tre of 37.7); however, it began to fall at 43°C (Nemoto and Frankel, 1970b).

These latter data likely reflect the temperature dependence on critical cellular activity, whereby nucleotide degradation and blood brain barrier disruption (and imminent death if not treated) begins to occur at extreme core temperatures (i.e., 42°C in the human) (Bynum et al., 1978).

The molecular mechanisms that might impact on cerebral metabolism and oxygenation beyond a rise of 3°C have not been explored in humans, and are therefore beyond the scope of this review.

In humans, positron emission tomography measurements during passive heating to roughly $+2^{\circ}\text{C}$ rectal temperature show an increased metabolic rate of glucose in the hypothalamus, thalamus, corpus callosum, cingulate gyrus, and cerebellum (Nunneley et al., 2002). However, in the same study, significant declines in metabolic rate were observed in the caudate, putamen, insula, and posterior cingulum. To date, although regional differences are apparent, no study exists (to our knowledge) in the healthy awake human providing a measure of global cerebral metabolic rate during passive hyperthermia. In healthy humans during exercise, however, Nybo et al., (Nybo et al., 2002a) demonstrated with arterial and jugular venous sampling that cerebral metabolic rate is higher by $\sim 7-8\%$ when subjects are hyperthermic (see Discussion on Exercise).

Whether the confounding factor of exercise precludes the conclusion that hyperthermia alone causes an increase in cerebral metabolism, remains unknown.

A summary synthesis of this theme and ...

... the authors' evaluation of the current knowledge of hyperthermia and cerebral metabolic rate

Theoretical information provided and followed up with ...

... the authors' prediction of the effect of increased brain metabolism on oxygenation – this is the evaluation Still, given the theoretical Q10 (temperature coefficient) considerations, in conjunction with animal studies, human positron emission tomography data and exercise studies, it is likely that hyperthermia (of up to +3°C) proffers a dose-dependent response to increase cerebral metabolic rate.

Oxygen extraction

Oxygen is transported into cerebral tissue by diffusion, the speed of which is determined by the oxygen conductivity of cerebral tissue. Oxygen conductivity of cerebral tissue is fundamentally determined by the geometry of the capillaries and surrounding tissue (diffusion area and distance), and the tissue metabolism for a given oxygen gradient from the capillary to tissue (Gjedde, 2005). The speed of oxygen transport, or O2 extraction, can therefore be described as being inversely proportional to blood flow (when metabolism is held constant), and directly proportional to metabolism (when flow is held constant), and the surface area between the tissue and capillaries. As CBF, and subsequently O2 delivery is reduced, tissue extraction increases. However, because of the inverse relationship between blood flow and O2 extraction, when CBF is reduced by -50-60%, the corresponding increase in O2 extraction (i.e., of 50-60%) is no longer sufficient to maintain a constant CMRO2 or adequate cerebral oxygenation (Lennox et al., 1935; Gjedde, 2005); i.e., a critical blood flow limit is reached. It follows that this theoretical critical flow limit is altered if metabolism changes; that is, the brain has a reduced critical CBF reserve for the maintenance of adequate cerebral oxygenation when metabolism (O2 demand) is increased.

Given the above theoretical considerations, if brain metabolism increases by a liberal 10% following a 2°C increase in tissue temperature, the critical reduction in blood flow to maintain oxygenation would be $\sim\!40-50\%$.

Cerebral blood flow

During passive hyperthermia, respiratory and cardiovascular adjustments disrupt the natural coupling between CMRO2 and CBF. A neurogenic mechanism, i.e., cerebral vaso-constriction from increases in sympathetic nerve activity (SNA), has also been suggested to contribute to reductions in CBF during hyperthermia (e.g., Brothers et al., 2009b). Recent work in partitioning the roles of respiratory and cardiovascular mechanisms and considerations for neurogenic control of CBF during passive hyperthermia is discussed next.

Respiratory-arterial PCO2 (PaCO2)

Hyperthermia in humans (among other species) is accompanied by a hyperventilatory response, and subsequently marked respiratory alkalosis. In 1905, Haldane was the first to describe, "breathing being more deeper and more frequent than usual" when hyperthermic (Haldane, 1905).

Introductory text to lead the reader to the following headings within the theme

Example of headings within the subheadings; helps to organise the information in a coherent manner

> Introductory sentence setting the scene for the following text

Theoretical information provided with reference to the literature Followed by a comment clearly communicating current gaps in understanding Synthesis of results summarising mechanisms most likely to explain the gap in understanding More synthesis providing support for the hypotheses put forward in the text Summary sentence clearly identifying current knowledge Current gap in understanding Synthesis

The magnitude of the hyperventilatory response is highly variable between individuals, and is likely dependent upon the rate and magnitude of rise in skin and core temperature; however, the reflex hyperventilation is not usually pronounced until a threshold increase in core temperature of at least 1°C (Barltrop, 1954 and for review see White, 2006). On average, a 1.5–2.0°C increase in core temperature during passive heating yields a reduction in end tidal CO2 (PETCO2), a validated surrogate for PaCO2 (Brothers et al., 2011a) of ~5–15 mmHg (see Table 1). However, the reported decline in PaCO2 varies considerably for a give increase in core temperature, which is likely governed by whether the external heating (i.e., skin temperature) was continued or attenuated to provide a steady-state core temperature. In some studies, PaCO2 can drop below 20 mmHg, and with severe passive heating (\$2°C) pronounced hyperventilation can lead to hypocapnia-induced carpopedal spasms and tetany (Iampietro et al., 1966 and unpublished observations).

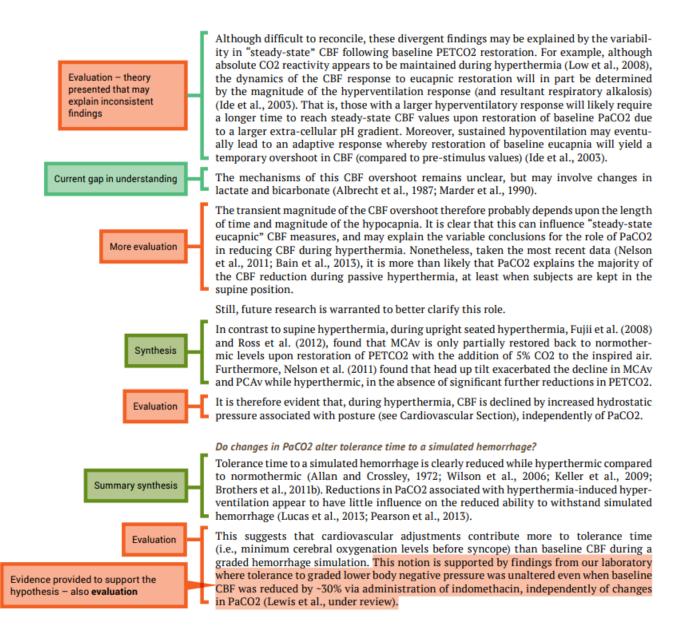
The exact mechanisms responsible for the hyperventilatory response during hyperthermia in humans have not been fully delineated.

It is likely that a medullar integration of skin, and deep tissue temperature, principally hypothalamic temperature (Ingram and Whittow, 1962; Boden et al., 2000), primarily determine the magnitude of hyperventilatory response to hyperthermia. Temperature reception at the carotid bodies may also play an independent role (Zapata et al., 1994). For example, perfusion of warmed blood to the isolated carotid bifurcation elicits a transient hyperventilation in dogs (Bernthal and Weeks, 1939), while bilateral dissection of the carotid nerves mitigates the ventilatory increase to whole body heating in cats (Fadic et al., 1991).

It is well established that PaCO2 is a potent modulator of CBF (Ainslie and Duffin, 2009). At rest, each mmHg change in PaCO2 above and below eupnia yields an approximate 4% increase and 2% decrease in CBF, respectively (Willie et al., 2012; and Willie et al., 2014 for review). During passive supine hyperthermia of +1–1.5°C core temperature above resting, a 10–20% reduction in cerebral blood flow is typically observed (see Figure 1 and Table 1).

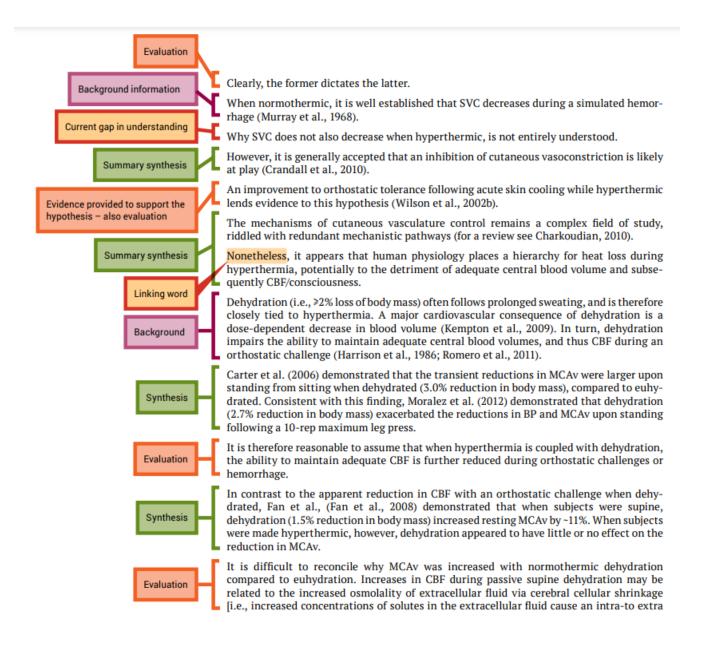
The role of PaCO2 in the reduction of CBF during hyperthermia remains debatable.

Bain et al. (2013) recently demonstrated, using both volumetric and intra-cranial velocity measurements, that global (anterior and posterior) CBF during supine severe (+2°C esophageal temperature) hyperthermia is completely restored to normothermic values upon returning PET CO2 back to normothermic levels (Figure 2). This finding is notionally corroborated by other studies (Fan et al., 2008; Nelson et al., 2011). It should be noted, however, that although middle cerebral artery (MCAv) and posterior cerebral artery (PCAv) velocities were statistically restored to normothermic values following PET CO2 restoration during +2°C hyperthermia in Nelson et al. (2011), they were still 9 and 3% lower respectively, than baseline values. To that end, in opposition of complete CBF restoration following a return to eucapnia, Brothers et al. (2009b) reported that MCAv was only 50% restored back to normothermic values upon the restoration of PETCO2 during supine hyperthermia.



Such findings may be attributed to the fact that simulated hemorrhage time is typically determined by the time elapsed before ethically low blood pressure levels (usually a SBP of <80 mmHg) are attained, rather than syncope itself. A perhaps more ecological stance is the view that a reduction in CBF at baseline, although not effecting tolerance time to simulated hemorrhage, effectively reduces the buffer zone for CBF to change before syncope occurs. As such, when PaCO2 and subsequently CBF, is reduced from hyper-Evaluation thermia, any condition eliciting a faster or larger perturbation in BP (i.e., a period when cerebral autoregulation is less effective) (Tzeng and Ainslie, 2013) compared to graded lower body negative pressure, may pose an increased risk of syncope. It should be noted, however, that dynamic cerebral autoregulation, as indexed by steadystate linear transfer function analysis, appears to be maintained (Low et al., 2009) or perhaps even improved, with hyperthermia (Brothers et al., 2009a). Cardiovascular control In order to promote heat loss via evaporative and convective means during severe passive hyperthermia, cutaneous blood flow can increase upwards of 25-fold (e.g., from ~300 to 7500 mL·min-1) (Rowell et al., 1969; Rowell, 1986). The large increase in cutaneous vascular conductance is met by concomitant increases in cardiac output (at times up to 13 mL·min-1) (Rowell et al., 1969; Rowell, 1986), accomplished almost exclusively via increases in heart rate. In turn, it is now well accepted that resting BP, and therefore Background perfusion pressure to the brain during passive, supine hyperthermia, is generally preserved, or only moderately decreased (see Crandall and González-Alonso, 2010 for a comprehensive review on the cardiovascular functioning during hyperthermia). It is interesting to note, however, that BP estimations during passive hyperthermia vary Summary considerably (see Table 1). These variations likely reflect the difficulty in acquiring accurate BP measurements Evaluation without measuring it intra-arterially during hyperthermia (Ganio et al., 2011). Nonetheless, in contrast to passive supine hyperthermia, it is generally accepted that adequate BP is not maintained under dynamic hyperthermic conditions, e.g., with an orthostatic challenge or hemorrhage. Any condition that compromises CBF maintenance inherently increases the risk of syncope/reduction of cerebral oxygenation. As mentioned, tolerance to an orthostatic challenge or simulated hemorrhage is reduced when hyperthermic (Allan and Crossley, 1972; Wilson et al., 2006; Keller et al., 2009; Brothers et al., 2011b). Summary synthesis Given that changes PaCO2 seem to play a negligible role in determining tolerance time to a simulated hemorrhage (see section Do changes in PaCO2 alter tolerance time to a simulated hemorrhage?), two key cardiovascular adjustments are likely responsible; (1) the inability to decrease systemic vascular compliance (SVC) (Wilson et al., 2002a; Ganio et al., 2012), and (2) a greater reduction in stroke volume for a given reduction in left ventricular filling pressure (i.e., a leftward shift of the operating point to a steeper portion on

the Frank Starling curve) (Wilson et al., 2009).



Evaluation

The next sections follow the same pattern described here.

Summary of the main findings of the studies presented, referring to physiological mechanisms, and application of the evidence presented cellular fluid shift (Kempton et al., 2009)]. In turn, CBF during supine dehydration may be increased to maintain an appropriate ionic milieu for neuronal function.

Nonetheless, during passive supine hyperthermia, the marked reductions in MCAv associated with the reduced PaCO2 seem to shadow any effect of dehydration (Fan et al., 2008).

Conclusions and future directions

The fate of cerebral oxygenation during hyperthermia of up to $+2^{\circ}$ C core temperature is dependent upon the integrative balance between increases in metabolism and oxygen extraction, with declines in cerebral perfusion pressure from reductions in PaCO2 and increased systemic vascular conductance (Figure 3).

When left in the supine position, a ~10 mmHg drop in PaCO2 following a 2°C increase in core temperature yields an average CBF reduction by ~25%. At which point, it stands to reason that the global theoretical capacity to increase cerebral O2 extraction is, on average, effective in maintaining cerebral oxygenation, even with an increase in cerebral metabolism of ~10%. On the other hand, the inability of the cardiovascular system to maintain perfusion pressure to the brain during more dynamic conditions (e.g., hemorrhage or orthostatic challenge), coupled with a reduced CBF baseline from reductions in PaCO2, potentiates a condition whereby cerebral oxygenation could be compromised following maximal O2 extraction potential. This fact is clearly evidenced by the reduced tolerance time to simulated hemorrhage, and the increased occurrence of syncope during hyperthermia.

Recent data have collectively provided a salient understanding of cerebral oxygenation during varying degrees of whole-body hyperthermia, however several avenues of experimentation remain. First, it is evident that direct measurements of arterial and cerebral venous blood in humans are required to experimentally verify changes in cerebral metabolism and oxygenation with separate levels of CBF during hyperthermia. Second, albeit inherently difficult to execute, a conclusive study on the role of SNA on CBF during hyperthermia is required. Third, the importance of extra-cranial contamination on NIRSderived oxygenation values has been highlighted during changes in skin blood flow (Davis et al., 2006) and also where scalp ischemia induced by inflation of a circumferential cranial tourniquet impacted NIRS readings (Davie and Grocott, 2012). Although newer clinically available NIRS monitors use algorithms to subtract light absorption from superficial tissue (e.g., scalp, skin, bone, pia matter) from deeper tissue (Zheng et al., 2013), the utility during hyperthermia and/or exercise remains to be established. Lastly, the interactive role of dehydration, heat acclimatization and certain pathologies (e.g., heart failure, diabetes, autonomic disorders, etc.) on cerebral oxygenation during heat stress should be focus for future work.