

Université de Montréal

Le rôle des réponses cardiovasculaires et respiratoires sur la cognition chez les jeunes et les aînés sains

par
Saïd Mekary

Département de kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae doctor (Ph. D.)
en sciences de l'activité physique

Août 2015

© Saïd Mekary, 2015

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Thèse intitulée:
Le rôle des réponses cardiovasculaires et respiratoires sur la cognition
chez les jeunes et les aînés sains

Présentée par :
Saïd Mekary

Évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Julie Lavoie, Président-rapporteur (Université de Montréal)
Laurent Bosquet, directeur de recherche (Université de Poitiers, France)
Louis Bherer, membre du jury (Concordia University, Canada)
Anil Nigam, membre du jury (Institut de cardiologie de Montréal, Canada)
Gilles Kemoun, examinateur externe (Université de Poitiers, France)

Résumé

En plus de contribuer à améliorer la santé de façon générale, l'activité physique chronique pourrait modérer le déclin cognitif associé au vieillissement normal et pathologique (Colcombe et Kramer, 2003; Heyn et al., 2004). Plus précisément, la pratique à long terme d'activités cardiovasculaires aurait des effets positifs sur la cognition des aînés et plus particulièrement sur le contrôle attentionnel, un aspect précocement touché au cours du vieillissement (Raz, 2000; Bherer et al., 2008). Toutefois, les mécanismes par lesquels l'exercice physique aigu améliore la cognition demeurent limités. Malgré ses nombreuses implications théoriques et pratiques, la réponse aiguë de l'oxygénation cérébrale à l'exercice physique et sa relation avec la cognition sont trop peu étudiées. Cette thèse se consacre à cette question.

Des études récentes en neuro-imagerie chez les jeunes adultes démontrent que la relation entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'exercice suit la forme d'un U inversé. Il existe un seuil au-delà duquel l'oxygénation cérébrale diminue avec l'augmentation de l'intensité de l'exercice. Supposant que les performances cognitives dépendent de la disponibilité de l'oxygène cérébral, cette relation en U inversé devrait affecter les performances cognitives. Avant de préciser le rôle exact de l'oxygénation cérébrale sur les fonctions cognitives, nous avons d'abord examiné le temps nécessaire pour que l'oxygénation cérébrale atteigne un état stable et la durée pendant laquelle cette période stable peut être maintenue lors de paliers de sept minutes à une puissance sous-maximale (40%, 60% et 85% de la puissance aérobie maximale). Nos résultats soulignent l'existence d'une relation inverse entre la durée de l'état stable et

l'intensité de l'exercice. Suite à cette vérification méthodologique, la prochaine étape a été de tester la possible relation entre l'oxygénation cérébrale, l'intensité de l'exercice et les performances cognitives, au cours du processus de vieillissement. Les résultats de ces études démontrent que la chute de l'oxygénation cérébrale observée lors des exercices de haute intensité est associée avec une diminution des performances cognitives. Les résultats de cette thèse corrigent l'écart existant dans la documentation entre l'exercice, les fonctions cognitives et les mécanismes neurophysiologiques.

Mots-clés: Oxygénation cérébrale, cognition, cortex préfrontal, intensité, état stable, vieillissement

Abstract

It is well established that increasing cardiovascular fitness through an appropriate physical exercise program is an effective way to limit ageing-induced cognitive decline. Precise mechanisms of this positive interaction are not clearly understood, but cerebral oxygenation is thought to play a major role. Notwithstanding its numerous theoretical and practical implications, acute response of cerebral oxygenation to physical exercise and its relationship with cognitive function is underemphasized and under-researched. This thesis is dedicated to this question. Recent NIRS studies in young adults have shown that the relationship between cerebral oxygenation and exercise intensity was an inverted U-shape. There exists a threshold beyond which cerebral oxygenation decreases proportionally to exercise intensity. Assuming that cognitive function is mainly determined by cerebral oxygen availability, this typical response should affect cognitive performance. Moreover, the oxygenation threshold should occur at higher exercise intensity in older adults possessing a high fitness level. Prior to clarifying the exact role of cerebral oxygenation in cognitive and physical performance, we first examined how cerebral oxygenation pattern changes during stable continuous exercise. Our findings underscore the existence of a decrease of cerebral oxygenation during steady state exercise in normal conditions and confirm the existence of an inverse relationship between the duration of the steady state cerebral oxygenation and exercise intensity. After checking these methodological points, it was interesting to test the possible relationship between cognitive function and cerebral

oxygenation during exercise in healthy young and old adults. The results show that the decrease in cerebral oxygenation observed during high intensity exercise is linked to a decrease in cognitive performance. Clarifying the effect of exercise intensity on cerebral oxygenation and its relationship to executive performance in this exercise intensity domain might help further understand the basic mechanisms of the effect of aerobic exercise on cognition. This thesis does address the gap in the literature and does investigate the relationship between executive performance and cerebral oxygenation during the whole intensity spectrum. This thesis is also the first to report correlations between cerebral oxygenation and cognition during exercise.

Key words: Cerebral Oxygenation, Prefrontal Cortex, Intensity, Steady State Exercise, Cognition, Aging

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières	vii
Liste des figures.....	xi
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xviii

Chapitre 1

Cadre théorique

1. Introduction	20
1.1 Le vieillissement démographique	22

2. Exercice et vieillissement	25
2.1 La consommation maximale d'oxygène	26
2.2 Les effets de l'entraînement sur la consommation d'oxygène	30
2.3 Le vieillissement du système cardiovasculaire	34
2.3.1 <i>Vieillessement structural du cœur</i>	34
2.3.2 <i>Les effets du vieillissement sur le débit cardiaque</i>	35
2.3.3 <i>Les effets du vieillissement sur la fréquence cardiaque</i>	35
2.3.4 <i>Les effets du vieillissement sur le volume d'éjection systolique</i>	39
2.3.5 <i>Les effets du vieillissement sur la différence artérioveineuse</i>	42
2.4 Les effets de l'entraînement sur le système cardiovasculaire vieillissant.....	43
3 Cognition et vieillissement	44
3.1 L'inhibition	46
3.2 Préparation	48
3.3 Alternance	50
4 Effets aigus de l'exercice sur la cognition	54
4.1 La théorie circulatoire	55
4.1.1 <i>Les réponses cérébrales</i>	55
4.1.2 <i>Les réponses cérébrales et cognitives de la théorie circulatoire</i>	60
4.2 La théorie d'hypofrontalité transitoire	63
5 Les effets chroniques de l'exercice sur la cognition	67
5.1 Changements neurobiologiques.....	72
5.2 Hypothèse circulatoire	77

6 Objectifs scientifiques	80
6.1 Étude 1.....	81
6.2 Études 2 et 3	84

Chapitre 2

Cadre expérimental

Article 1	92
6.3 Description synthétique de l'étude 1	93
7 Article 2	120
7.1 Description synthétique de l'étude 2	121
8 Article 3	158
8.1 Description synthétique de l'étude 3	159

Chapitre 3

Discussion générale, conclusions et perspectives

9 Résumé	193
10 Connaissances antérieures	194

11 Contributions de nos études	195
12.1 Étude 1	195
12.2 Étude 2	198
12.3 Étude 3	204
12 Apport de la thèse	208
13 Limites de la thèse	209
14 Perspectives futures	211
15 Conclusion	213
16 Bibliographie	214

Liste des figures

Figure 1 : Baisse du $\dot{V}O_{2\max}$ par décennie en pourcentage entre les différentes formes physiques (Fitzgerald, 1997).....	28
Figure 2 : Figure 2 : La relation entre l'âge et le pic de consommation d'oxygène en fonction du sexe (Fleg et al., 2005).....	29
Figure 3 : Changement de la fréquence cardiaque induit par l'exercice chez les ainés athlètes (●) et chez les ainés sédentaires (○) (Fleg et al., 2005).....	37
Figure 4: La FC intrinsèque (A) et la réponse béta-adrénergique (B) lors du vieillissement sain (Christou, 2008).....	39
Figure 5: Changement du volume d'éjection systolique induit par l'exercice chez les ainés athlètes (●) et chez les ainés sédentaires (○) (Fleg et al., 2005).....	41
Figure 6 : Les fonctions exécutives sont associées à la région préfrontale du cerveau.....	46
Figure 7 : Les temps de réaction et d'erreurs moyens, lors des différentes tâches cognitives, des 24 ainés (<i>older adults</i>) et jeunes (<i>younger adults</i>) dans l'étude de Davidson et collaborateurs (2003).....	24 48
Figure 8 : Les temps de réaction lors des tâches de préparation simples (A) et complexes (B) (Bherer et al., 2004)	50
Figure 9: Le temps de réaction moyen avant, immédiatement après et quelques essais après une consigne d'alternance, chez les ainés (<i>old adults</i>) et les jeunes (<i>young adults</i>) (Kramer et al., 2009).....	52

Figure 10: La régulation du débit sanguin cérébral (CBF) dépend de plusieurs facteurs. Les flèches en gras représentent les facteurs qui semblent être les plus importants pour la régulation de CBF (figure modifiée de Querido et collaborateurs 2007)..	56
Figure 11 : Le déclin du volume sanguin cérébral (C _{bv}) et de l'oxygénation cérébrale (C _{ox}) est causé par la chute en pression artérielle de CO ₂ (mesurée par la PetCO ₂) (Bhambhani, Malik et Mookerjee, 2007).....	58
Figure 12 : L'effet de l'intensité de l'exercice sur l'oxygénation cérébrale pendant un effort bas (<i>low</i>), modéré (<i>moderate</i>), difficile (<i>hard</i>) et très difficile (<i>very hard</i>). Nombre d'effet = k Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne \pm 95% CI. (Rooks et al., 2010).....	59
Figure 13 : L'exercice de haute intensité augmente le nombre d'erreurs dans les tâches exécutives (Labelle et al., 2012)	61
Figure 14 : La diminution des fonctions cognitives lors de l'exercice à haute intensité était associée au déclin de l'oxygénation cérébrale (Ando et al., 2011).....	62
Figure 15 : La détérioration des performances cognitives au WCST lors des conditions de vélo (Cyc) et de course (Run) (Dietrich et al., 2004).....	66
Figure 16 : L'augmentation supérieure du BDNF suite à un entraînement au-delà du seuil ventilatoire (Ferris,2007).....	73
Figure 17 : L'amélioration de la condition exécutive de Stroop suite à l'entraînement au-delà du seuil ventilatoire (Ferris, 2007).....	74
Figure 18 : Les effets d'un programme d'exercice sur le BDNF plasmatique chez le groupe contrôle (A) et chez le groupe expérimental (B), en fonction de l'âge (Leckie et al., 2014).....	76
Figure 19: Effet de l'entraînement chronique sur la cognition (adapté de Colcombe et Kramer, 2003).....	78
Figure 20 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition Naming	86

Figure 21 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition inhibition	87
Figure 22 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition Switching	87
Figure 23: La disposition des sources (rouge) et des détecteurs (bleu) sur le cortex préfrontal du sujet	89

Liste des tableaux

Tableau I : Sommaire de quelques études qui démontrent l'effet de l'entraînement sur la consommation d'oxygène	31
Tableau II : Sommaire des résultats de huit études transversales utilisant des mesures cognitives, psychophysiologiques et neurophysiologiques.....	68
Tableau III L'association des résultats cognitifs et d'une théorie explicative	202

Liste des abréviations

ANOVA : Analyse de variance

AVQ : Activités de la vie quotidienne

BDNF : Facteurs neurotrophiques

BMI : Indice de masse corporelle

CBF : Débit sanguin cérébral

CO₂ : Dioxide de carbone

CaO₂ : Oxygène du sang artériel

CvO₂ : Dioxide de carbone du sang veineux

FC : Fréquence cardiaque

GLM : Modèle linéaire général

HbO₂ : Oxyhémoglobine

HbR : Déoxyhémoglobine

HbT : Hémoglobine totale

HPF : Filtre passe-haut

IGF : Facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline

MICE : Exercice continu

NIRS : Spectroscopie proche infrarouge (*near infrared spectroscopy*)

PaCO₂ : Pression partielle CO₂ du sang artériel

PETCO₂ : Pression en dioxyde de carbone en fin d'expiration

PFC : Cortex préfrontal

PAM : Puissance aérobie maximale

\dot{Q}_c : Débit cardiaque

Ra : Alcalose respiratoire

RA : Acidose respiratoire

RCT : Point de compensation respiratoire (*Respiratory compensation threshold*)

RT : Temps de réaction

SD : Déviation standard

THT : Théorie d'hypofrontalité transitoire

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

$\dot{V}O_{2max}$: Consommation maximale d'oxygène

W : Watt

À ma sœur Marie-Belle,

À mon frère Antonio,

À ma mère Ghada,

À mon père Romanos

Remerciements

C'est avec cette page de remerciements que se termine ce travail de longue haleine. Cette section est écrite, mais sachez que les mots ne suffisent pas pour exprimer ma gratitude. Une thèse, c'est avant tout un morceau de vie dans lequel les protagonistes jouent un rôle important. Voici leur histoire.

Je dédie cette thèse à ma chère famille qui tient une place immense dans mon cœur. *Dad*, tu es une vraie école de la vie, je ne cesse d'apprendre tous les jours avec toi. J'espère un jour être un reflet de l'homme que tu es. J'espère aussi que ce travail sera digne de ce que tu attends de moi. *Mom*, une femme aussi adorable, intelligente et pure que toi, je n'en connais pas d'autres. Tu as toujours été là pour moi (surtout à 5 heures du matin), et à aucun moment tu n'as cessé de me couvrir de ta tendresse. Je n'oublierai jamais nos conversations tôt le matin et oui, tu l'auras ta BMW bientôt, *Mom*. Tony, mon fidèle compagnon, je ne saurais trop te remercier pour tout le bonheur que tu m'apportes. Depuis que nous sommes petits, tu me transmets le goût de l'aventure et surtout la joie de vivre. Bella, tu es la personne la plus unique au monde. Tu es ma psychologue, ma confidente. Mon amour pour toi est sans limites. Merci d'avoir cru en moi lorsque moi-même, je doutais de mes compétences. Ton frère et toi m'avez appris la vraie définition de l'amour. C'est grâce à vous que je suis ce que je suis maintenant. C'est un véritable honneur de pouvoir inscrire les noms de notre famille sur cette thèse. MERCI !

Cher Dr Bosquet, permettez-moi d'exprimer ici le témoignage de mon plus profond respect. Je me souviens du tout premier travail avec vous (notre méta-analyse). Je ne le savais pas mais, à ce moment, j'embarquais dans une aventure incroyable. Je tiens à vous remercier pour la confiance (et la patience) que vous m'avez accordée tout au long de notre cheminement ensemble. Vous m'avez transmis le goût de la recherche et je vous en serai toujours reconnaissant. Cela n'a pas toujours été facile, mais votre capacité de travail et votre disponibilité ont toujours suscité mon admiration. Je voudrais que ce travail soit la preuve de ma fidélité et de ma reconnaissance envers vous. MERCI !

Cher Dr Bherer, je tiens à vous remercier de m'avoir donné la chance de compléter mon doctorat dans votre laboratoire. Vous êtes à l'origine de ce travail et j'espère avoir été digne de votre confiance. Merci de m'avoir donné des occasions de toujours aller plus loin et de me surpasser. Je vous remercie aussi pour votre disponibilité, ce temps précieux que vous m'avez offert. Que ce travail exprime ma reconnaissance envers vous et qu'il laisse augurer de futures collaborations. MERCI !

Merci au Dr Sara Fraser (*Psychooooo*) pour votre apport intellectuel ainsi que pour cette collaboration qui m'a permis de découvrir le merveilleux monde de l'exercice et de la cognition. Vous étiez un peu comme ma maman pendant mon doctorat et vos conseils furent très appréciés. Nos conversations sur la vie et le travail me manquent. Malgré votre horaire chargé, vous avez toujours trouvé des moments pour contribuer à l'avancement de mes recherches et j'en serai toujours reconnaissant. MERCI !

J'aimerais remercier les membres de mon jury d'avoir accepté de juger mon travail et de participer à la soutenance. J'espère que la qualité des thèmes abordés sera à la hauteur de vos attentes. MERCI !

Un merci spécial au Dr Mark Smilovitch, cardiologue, et au Dr T.T. Minh Vu, gériatre, pour votre temps et votre sagesse. Ces études n'auraient jamais eu lieu sans votre aide et j'en serai toujours reconnaissant. MERCI !

Je remercie sincèrement les individus qui ont participé aux projets de recherche. Sans vous, ce travail n'aurait jamais pu être effectué. MERCI !

Je tiens également à remercier tous les membres de la grande famille du LESCA : Francis Langlois, JF Payette, Martine Vézina, Sarah Fraser, Véronique Labelle, Lora Lehr, Maxime Lussier, Pigeon, Mélanie Renaud, Christine Gagnon, Nathalie Castonguay, Maude Lagüe-Beauvais, Laurence Desjardins, Olivier Dupuy et Nicolas Berryman. Les échanges scientifiques (ou non) ont toujours été particulièrement intéressants. Nos sorties, nos 5 à 7 éternels, nos entraînements, quant à eux, ont été de belles occasions de s'amuser, mais surtout de former de nouvelles amitiés. MERCI !

Nico et Dupuy O (le plus québécois des Français) : comment pourrais-je oublier tous ces moments passés ensemble, mes amis.

L'expérience du doctorat n'aurait jamais été semblable sans vous. Tabasco, Khanda Sushi, Al Amine, voiture de location, et j'en passe : ces souvenirs ne nécessitent aucune description. Ensemble, nous avons ri, nous avons pleuré, nous avons douté, mais à la fin de la journée, nous nous sommes rendus au bout. Je pense que nous pouvons maintenant penser à réserver notre voyage dans le Sud. Je

suis content d'avoir fait la connaissance de deux bons amis durant mon séjour à Montréal et je n'ai aucun doute que peu importe où la vie nous mènera, nous saurons nous retrouver. Mes amis, merci du fond de mon cœur. MERCI !

Guy Guy, je te remercie d'avoir cru en moi lorsque j'avais de la difficulté à croire en moi-même. Merci de ton honnêteté... de parfois dire ce que j'avais besoin d'entendre au lieu de ce que j'aurais voulu entendre. Je m'ennuie de nos conversations sur la vie en écoutant des chansons qui nous rappelaient les bons moments. Le matin où tu es entrée dans le laboratoire, nous étions des étrangers et je ne savais pas à l'époque que je rencontrais ma meilleure amie. Même si la distance nous sépare, tu es toujours proche de moi. Ce sera bientôt ton tour et je serai là avec toi, comme tu l'as été pour moi. MERCI !

À la famille Brossoit (Luc, Joyce, Isabelle, Simon, Charlotte, Antoine, Sylvain, Cathou et Nath), mes années à Montréal n'auraient jamais été pareilles sans votre soutien et votre amour. Vos qualités humaines m'ont beaucoup apporté. Les matchs de badminton, les voyages et les souvenirs que j'ai vécus avec vous resteront à jamais gravés dans mon cœur. Vous avez même réussi à faire aimer les fruits de mer à un gars du Nouveau-Brunswick !. Je suis certain que sans vous, je ne serais pas en train d'écrire cette thèse aujourd'hui. Soyez assurés de mon éternelle reconnaissance. MERCI !

Mes amis pour la vie, Donald, Amélie: Que puis-je dire ? Ce paragraphe n'est pas suffisant pour exprimer mes sentiments envers vous. L'amitié est réciproque, se développe dans la similitude, mais aussi dans la différence. La vie quotidienne est sans doute remplie d'obstacles que nous devons surmonter et vous m'avez accompagné durant ces aventures. Vous m'avez vu pleurer et sourire, et vous l'avez vécu mon cheminement de recherche avec moi. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour votre soutien moral, affectif et festif. Vous donnez tout le sens à ma vie et je veux vous l'affirmer sincèrement : MERCI !

Je remercie l'équipe de soccer des Carabins de l'Université de Montréal de m'avoir appris à être un gagnant et à toujours viser l'excellence. MERCI !

Je veux aussi remercier l'Université de Montréal de m'avoir donné la chance de toujours viser plus haut. Je remercie tous les professeurs pour l'appui et le partage inconditionnel de leurs connaissances et tous les secrétaires pour leurs nombreux services.

Merci aux amis, au sport, à la vie !

Chapitre I

Cadre théorique

1. Introduction

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de la naissance. C'est un processus biologique inévitable qui débute à la naissance et qui se termine à la mort. Il est la résultante des effets combinés de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels l'organisme est soumis tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies.

D'ici 2035, une personne sur cinq de la population canadienne sera âgée de plus de 65 ans et la proportion des personnes âgées de 80 ans et plus triplera d'ici 2050 (Statistique Canada, 2008). Ce phénomène ne semble pas aller en s'améliorant. Le recensement de 2001 a permis de constater que, malgré le nombre vieillissant d'ainés, le Canada a affiché une diminution importante (11%) du nombre d'enfants âgés de quatre ans et moins. Malgré le vieillissement de la population, l'espérance de vie moyenne au Canada ne cesse d'augmenter. Durant ces années tardives de la vie, la santé et l'autonomie deviennent incertaines. Les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir de maladies chroniques, d'incapacité physique et de troubles cognitifs et de devenir dépendantes de l'aide des autres lors d'activités de la vie quotidienne.

Le vieillissement normal, en dehors de toute pathologie, s'accompagne généralement de modifications physiologiques et cognitives qui ont un effet négatif sur la santé et l'autonomie des individus. La mobilité humaine, qui est la capacité à se déplacer librement dans

son environnement, est un aspect central de cette autonomie et plus généralement de la qualité de vie d'une personne. La fonte de la masse musculaire et les altérations de la commande motrice, qui s'accroissent après 65 ans, interagissent avec la diminution des ressources cognitives et des capacités cardiorespiratoires pour diminuer cette mobilité (Evans, 2004). Les conséquences sont multiples (isolement social, augmentation de la morbidité cardiovasculaire, augmentation du risque de chutes) et ont un coût important pour la société. La pratique régulière d'activités physiques a été associée à une diminution de l'incidence des cancers, des maladies cardiovasculaires, du diabète et du déclin cognitif. Malgré les effets incontestables de l'activité physique sur la santé, plus de 64 % de la population canadienne n'est pas assez active pour en retirer des bénéfices. Parallèlement, seulement 34 % de la population âgée entre 24 à 55 ans répondent aux normes canadiennes en matière d'activité physique et cette tendance ne s'améliore pas avec l'âge. La sédentarité représente un lourd fardeau économique pour le gouvernement. Environ 2.1 milliards de dollars des dépenses de santé sont associés à la sédentarité au Canada. Une augmentation de l'activité physique de 10 % de la population canadienne permettrait de diminuer les coûts de santé de plusieurs millions de dollars par année (Katzmarzyk, Gledhill, & Shephard, 2000).

Bien que les adaptations cardiovasculaires et musculaires induites par ces programmes d'entraînement régulier soient assez bien connues (Franklin, 2006), on ne connaît encore que partiellement leur effet aigu sur le fonctionnement cognitif des aînés. Ce domaine de recherche est particulièrement pertinent dans une perspective écologique puisqu'une panoplie de situations quotidiennes requiert

une sollicitation concomitante de processus cognitifs et physiologiques (par exemple, effectuer l'entretien ménager, monter les escaliers du métro tout en cherchant son chemin, etc.).

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer cette relation, y compris l'hypothèse circulatoire (North, McCullagh, & Tran, 1990) et l'hypothèse d'hypofrontalité (Dietrich, 2003). Malgré leur intérêt, ces hypothèses n'ont pas été testées dans un modèle aigu ou chronique. L'étude de l'impact de l'exercice aigu sur l'oxygénation cérébrale relativement aux fonctions exécutives pourra fournir de l'information pertinente pour comprendre et valider le rôle de ces hypothèses sur la cognition.

1.1 Le vieillissement démographique

Pendant la majeure partie du XX^e siècle, une proportion assez petite de la population canadienne était composée de personnes âgées de 65 ans et plus. Des taux de fécondité élevés, une faible espérance de vie et une faible population de base composée de nombreux jeunes immigrants expliquaient ce profil. La situation est très différente aujourd'hui. Les faibles taux de fécondité, une espérance de vie allongée et l'apparition de la génération du baby-boom comptent parmi les facteurs qui ont contribué au vieillissement de la population. Entre 1981 et 2005, le nombre d'ainés au Canada a doublé, passant de 2.4 millions à 4.2 millions. Durant cette période, le pourcentage qu'occupaient les aînés dans la population est passé de 9.6 % à 13.1 %. Ce phénomène ne semble pas cesser. Les chiffres permettent de prévoir l'accélération du vieillissement de la population au cours des trois prochaines décennies, entre autres parce

que les enfants du baby-boom des années 1946 à 1965 commenceront à atteindre 65 ans. Le nombre d'ainés au Canada devrait doubler entre 2005 et 2036 et le pourcentage d'ainés dans la population devrait également doubler. D'ici 2050, un individu sur quatre sera âgé de 65 ans et plus (Statistique Canada, 2008). Parmi les aînés, les tendances démographiques continueront de varier considérablement au cours des années à venir. Entre 2005 et 2021, le nombre d'ainés octogénaires dans la société devrait se situer autour de 2 %. Or, entre 2021 et 2056, le nombre de personnes âgées de 85 ans et plus devrait presque tripler, soit de 2 % à 5.8 % (Statistique Canada, 2008). Ainsi, l'avancée de la population en âge est une certitude.

L'augmentation de la population de plus de 65 ans a des conséquences sur l'organisation sociale, l'aménagement de l'espace et le fonctionnement des services publics. Surtout, le processus de vieillissement contribue à la détérioration de la santé. Il est alors raisonnable d'admettre que les gens plus âgés nécessiteront davantage de services de soins de santé. Le fardeau associé à la maladie chronique augmente au fur et à mesure qu'on vieillit et peut être particulièrement lourd chez les personnes âgées. Les effets de certains problèmes de santé risquent d'empêcher ces derniers de participer à leurs activités quotidiennes et de demeurer autonomes. La prévalence de la plupart des problèmes de santé chroniques parmi la population à domicile est généralement plus forte chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes. En 2003, au moins un problème de santé chronique avait été diagnostiqué chez la majorité (81 %) des personnes âgées vivant à domicile et chez environ la moitié (54 %) des personnes de 30 à 64 ans. Beaucoup d'ainés évaluent favorablement leur état de santé et aucun n'a l'impression que son bien-être physique et psychologique décline. En

2009, 71 125 décès au Canada étaient attribuables au cancer et 68 342 décès étaient attribuables aux maladies cardiovasculaires. Ensemble, ces deux causes de décès représentaient 58% de l'ensemble des décès du Canada. Ces maladies chroniques qui affaiblissent des centaines de milliers de Canadiens et qui épuisent l'argent des contribuables et du système de santé sont en grande partie évitables. Selon certaines estimations, jusqu'à 70 % des décès prématurés et 60 % des cas d'invalidité chronique sont évitables (Statistique Canada, 2009).

Une étude américaine a révélé que plus de 40 % des décès peuvent être attribués à des causes évitables comme le tabagisme, le manque d'exercice et une mauvaise diète (Zohrabian & Philipson, 2010). Le ministère américain de la Santé a conclu que jusqu'à 50 % de la mortalité liée aux maladies chroniques est attribuable au mode de vie. Il note aussi qu'un meilleur contrôle des facteurs de risque modifiables pourrait prévenir entre 40 et 70 % de tous les décès prématurés et 60 % des cas d'invalidité (U.S. Department of Health and Human Services, 1990). Au Canada, environ 2.5 % du budget de la santé est consacré aux répercussions de l'inactivité physique et le simple fait d'augmenter la pratique d'activités physiques de 10 % pourrait diminuer les dépenses liées au sédentarisme de plusieurs millions de dollars.

La perspective d'un nombre croissant de personnes âgées ayant des maladies chroniques aura des répercussions sur les budgets des soins de santé ainsi que sur le type de services de soins de santé et sur la mobilisation des ressources. D'après l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), les dépenses de soins de santé ont atteint un montant estimé à 121 milliards de dollars en 2003, ce

qui équivaut à près de 4 000 \$ par personne. Les experts projettent que les dépenses totales en santé passeront de 80.7 billions de dollars, en 2000, à 147 billions de dollars en 2020. Cela se traduit par une augmentation de 83 % des coûts liés aux soins de santé en 20 ans. Les chiffres démontrent que plus de la moitié des dépenses en soins de santé d'un individu surviennent après l'âge de 65 ans. En 2001, les personnes âgées représentaient environ 13 % de la population, mais elles ont généré au-delà de 43 % des dépenses du gouvernement en matière de santé (ICIS, 2014).

2. Exercice et vieillissement

Les progrès de la médecine et de la technologie ont ajouté des années de vie aux habitants des milieux favorisés. Toutefois, on constate une évolution troublante vers un niveau de sédentarité de plus en plus important au fur et à mesure que les individus avancent en âge. Un cercle vicieux s'établit entre l'inactivité physique, la sarcopénie, les troubles cardiovasculaires, la diminution des fonctions respiratoires et la diminution des fonctions cognitives. Malgré les effets incontestables de l'activité physique sur la santé, plus de 64 % de la population canadienne n'est pas assez active pour retirer des bénéfices de l'activité physique. Dans la même veine, seulement 34 % de la population âgée entre 24 à 55 ans répondent aux normes canadiennes en matière d'activité physique et cette tendance ne s'améliore pas avec l'âge (Colley et al., 2011; Katzmarzyk et al., 2000).

2.1 La consommation maximale d'oxygène

Parmi tous les changements physiologiques qui se produisent pendant le processus du vieillissement, le déclin de la force musculaire et de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) semble grandement influencer la qualité de vie et l'autonomie fonctionnelle (Newson & Kemps, 2006).

La consommation maximale d'oxygène représente la quantité maximale d'oxygène qu'un individu est capable de consommer par unité de temps au niveau de la mer. Elle est exprimée en L/min mais pour permettre la comparaison entre les individus, elle est normalisée par le poids (ml/kg/min) (Bassett & Howley, 2000). Parmi les déterminants de santé et de performance, le $\dot{V}O_{2max}$ est sans doute le plus étudié. En mesurant le débit sanguin maximal ($\dot{Q} c_{max}$) et la différence en oxygène entre le sang artériel (CaO_2) et le sang veineux (CvO_2) issu de l'organe (Bassett & Howley, 2000), il est possible de mesurer la consommation d'oxygène en appliquant l'équation de Fick modifiée (Éq. 1) :

$$\dot{V}O_{2max} = \dot{Q} c_{max} \times \Delta(a - \bar{v})O_2$$

(Éq. 1)

$\dot{V}O_{2max}$ représente la consommation maximale d'oxygène (ml.min⁻¹.kg⁻¹), $\dot{Q} c_{max}$ le débit cardiaque maximal (ml/min) et $\Delta(a - \bar{v})O_2$ la différence artérioveineuse en oxygène (ml O₂/100 ml sang).

Selon cette équation, la consommation maximale d'oxygène est donc un produit du débit cardiaque, qui est un facteur central, et de la différence artérioveineuse en oxygène, qui est considérée comme un facteur périphérique. Le débit cardiaque est lui-même le produit de la fréquence cardiaque maximale (FCmax) multipliée par le volume d'éjections systolique maximal (VESmax).

Indépendamment de la forme physique initiale et du sexe, le déclin du $\dot{V}O_{2max}$ avec l'âge est inévitable. Cette diminution est bien documentée à la fois par des études transversales et longitudinales. En moyenne, elle diminue de façon linéaire de 10 % par décennie, à partir de 20 ans (Astrand, Bergh, & Kilbom, 1997; Fitzgerald, Tanaka, Tran, & Seals, 1997; Hawkins & Wiswell, 2003; Ogawa et al., 1992), quel que soit le niveau initial (Fitzgerald, 1997; Figure 1).

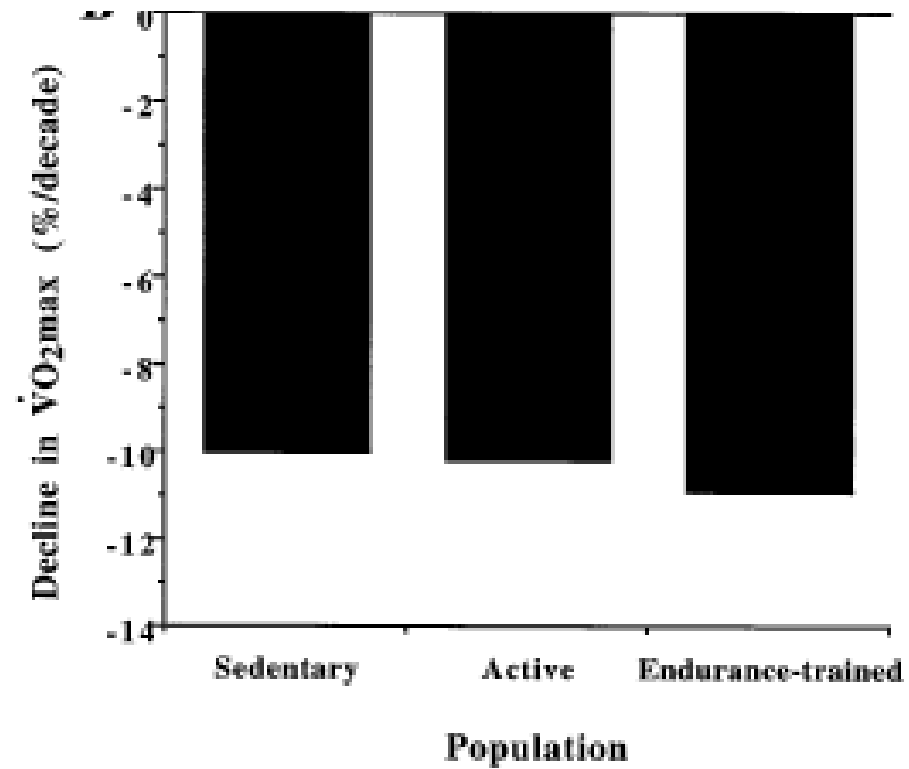


Figure 1 : Baisse du $\dot{V}O_{2max}$ par décennie en pourcentage entre les différentes formes physiques (Fitzgerald, 1997)

Toutefois, certaines études longitudinales rapportent que le déclin avec l'âge s'accélère aux décennies les plus avancées, quel que soit le sexe (Fleg et al., 2005; Hawkins & Wiswell, 2003) (Figure 2).

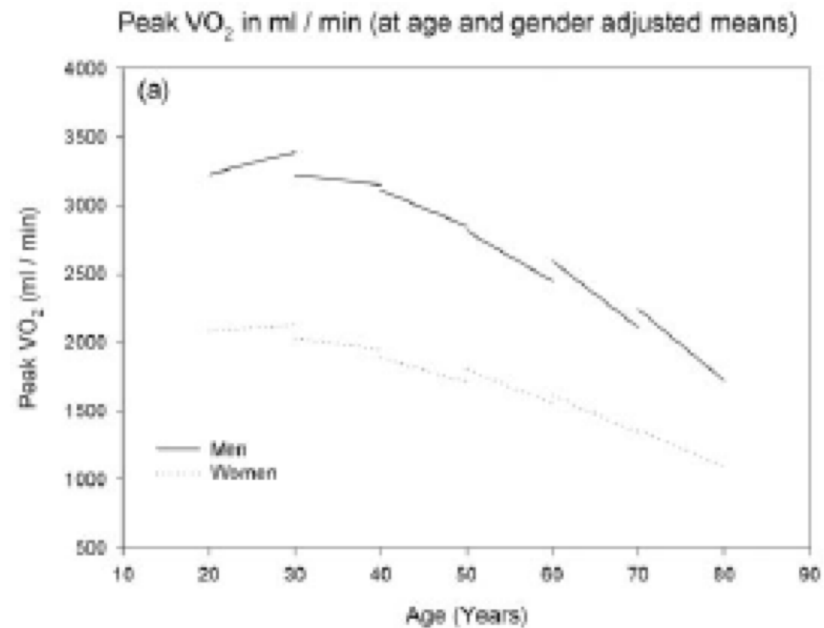


Figure 2 : La relation entre l'âge et le pic de consommation d'oxygène en fonction du sexe

(Fleg et al., 2005)

Chez les sédentaires et les sujets entraînés, on peut considérer qu'à 60 ans, la consommation maximale d'oxygène équivaut à environ 60 % de la valeur observée à l'âge de 20 ans. À partir d'un modèle théorique qui relie la performance au marathon et le pourcentage d'utilisation de $\dot{V}O_{2\max}$, les auteurs estiment que le $\dot{V}O_{2\max}$ de l'athlète master de 75 ans champion du monde devrait équivaloir à celle d'un jeune adulte sédentaire (Rogers, Hagberg, Martin, Ehsani, & Holloszy, 1990).

2.2 Les effets de l'entraînement sur la consommation d'oxygène

Parmi les trois principaux déterminants physiologiques de la performance aérobie (soit la consommation maximal d'oxygène, l'endurance, et l'économie), une réduction progressive de la consommation maximal d'oxygène semble être le principal mécanisme associé à la baisse des performances avec l'âge. Bien que la diminution de ces performances physiques soit inévitable avec le vieillissement, l'entraînement permet d'atténuer cet effet de l'âge (Tanaka & Seals, 2008). Il est maintenant évident que les personnes âgées obtiennent les mêmes augmentations que les jeunes, soit de 10 % à 30 % du $\dot{V}O_{2max}$ à la suite d'un entraînement aérobie (Hagberg et al., 1989; Kohrt et al., 1991; Seals, Hagberg, Hurley, Ehsani, & Holloszy, 1984) (Tableau I). Des études démontrent que pour les deux sexes, l'entraînement physique permet une augmentation du $\dot{V}O_{2max}$ indépendamment de l'âge (Kohrt et al., 1991; Pollock et al., 1997). Malgré des valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ plus faibles chez les aînés, le gain en valeur relative est supérieur pour les hommes (21 %) que pour les femmes (19 %), pour un entraînement de 9 à 12 mois. Ces améliorations cardiovasculaires menant à l'augmentation du $\dot{V}O_{2max}$, ne sont pas identiques pour les deux sexes. Chez l'homme, 66% de l'amélioration du $\dot{V}O_{2max}$ est déterminé par une augmentation du débit cardiaque. Seulement 33 % de cette amélioration est attribuable à l'augmentation de la différence artérioveineuse. C'est l'inverse chez la femme (Spina et al., 1993).

Une étude récente de Billat et al. (2004) a démontré que le $\dot{V}O_{2max}$ augmente essentiellement pendant les 12 premières semaines d'un entraînement spécifique, et que cet effet est proportionnel à l'intensité d'exercice. En effet, l'entraînement physique est utilisé en

prévention secondaire comme thérapeutique non-pharmacologique. Un étude de Gayda et ses collaborateurs (2006) a mis en évidence les bénéfices de l'exercice sur la capacité fonctionnelle des aînés avec une maladie cardiovasculaire (+ 5.4 % après 1 an; $p < 0.05$) (Gayda, Juneau, Levesque, Guertin, & Nigam, 2006). Certaines études chez les aînés démontrent que l'entraînement intermittent de haute intensité est plus efficace que l'entraînement continu traditionnel (Meyer, 1990; Rognmo, 2004; Warburton, 2005). L'alternance des phases actives et de repos permet à la personne âgée de maintenir un pourcentage élevé de sa consommation maximale d'oxygène pendant plus longtemps (Guiraud et al.). Malgré l'entraînement, il est toutefois impossible pour les aînés de restaurer les valeurs de $\dot{V}O_{2max}$ qu'ils possédaient dans leur jeunesse (McGuire et al., 2001).

Tableau I : Sommaire de quelques études qui démontrent l'effet de l'entraînement sur la consommation d'oxygène

Références	Âge (années)	Sexe	Durée de l'intervention (semaines)	Augmentation du $\dot{V}O_{2max}$ (%)
<i>Entraînement à court terme (8-10 semaines)</i>				
Belman et al.	70	6 H/F	8	7
Broman et al.	69	12 F	8	11

Morris et al.	64	20 H	10	13
Références	Âge (années)	Sexe	Durée de l'intervention (semaines)	Augmentation du $\dot{V}O_{2\max}$ (%)
Perini et al.	74	8 H, 10 F	8	17
Poulin et al.	67	10 H	9	11
<i>Entraînement à moyen terme (12- 18 semaines)</i>				
Beere et al.	66	10 H	13	18
Blumenthal et al.	71	30 H/F	17	10-15
Gass et al.	68	36 H	12	6-8
Levy et al.	68	14 H	17	21

Références	Âge (années)	Sexe	Durée de l'intervention (semaines)	Augmentation du $\dot{V}O_{2\max}$ (%)
Posner et al.	73	166 H/F	16	11
<i>Entraînement à long terme (24-52 semaines)</i>				
Babcok et al.	71	12 M	24	20
Binder et al.	83	57 M/F	39	13-14
Cress et al.	75	27 M	50	16
Kohrt et al.	65	36 M / 36 F	39-52	23-26
Woo et al.	73	18 M, 16 F	26	12

Note : H : Homme; F : Femme, (tableau modifié de R J Shepard, 2009)

Afin de bien comprendre pourquoi le $\dot{V}O_{2max}$ diminue avec le vieillissement, il convient de s'intéresser à l'effet du vieillissement sur chacun des facteurs qui le déterminent. C'est ce que nous allons aborder dans la section suivante.

2.3 Le vieillissement du système cardiovasculaire

2.3.1 Vieillissement structural du cœur

Plusieurs changements liés à l'âge altèrent non seulement les capacités fonctionnelles du cœur, mais aussi sa contractilité. La fonction endothéliale participe à l'homéostasie circulatoire en modulant l'inflammation, la croissance et le tonus vasculaire. Les cellules endothéliales sécrètent des facteurs vasodilatateurs (oxyde nitrique, prostacyclines) et des facteurs vasoconstricteurs (angiotensine, thromboxane). Le vieillissement induit des modifications à la fonction endothéliale de l'artère telle qu'une réduction de l'oxyde nitrique (Lakatta, 2002a). La conséquence est un accroissement de la résistance des artères (surtout l'aorte), une augmentation de la postcharge et finalement, une hypertrophie du ventricule gauche associée à une réduction de la perfusion du myocarde (Heckman & McKelvie, 2008). Le vieillissement entraîne par ailleurs une diminution de la masse du myocarde, une augmentation des fibroblastes (cellules du tissu conjonctif) et du dépôt de collagène, ce qui renforce le processus d'hypertrophie du ventricule gauche. Cette hypertrophie provoque une dysfonction diastolique et une augmentation du délai du remplissage durant la diastole, qui peuvent induire une insuffisance cardiaque (Folkow & Svanborg, 1993; Heckman & McKelvie, 2008).

2.3.2 Les effets du vieillissement sur débit cardiaque

Chez un sujet sain, le débit cardiaque au repos ou lors d'un exercice sous-maximal est identique de 20 à 80 ans. (Lakatta, 2002b). C'est plutôt la baisse du débit cardiaque maximal (environ $220 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ chaque année) qui est la principale cause du déclin fonctionnel observé au cours du vieillissement (Ogawa et al., 1992; Wiebe, Gledhill, Jamnik, & Ferguson, 1999). Ce déclin du débit cardiaque maximal est une combinaison de la diminution combinée de la fréquence cardiaque maximale et du volume d'éjection systolique maximal.

2.3.3 Les effets du vieillissement sur la fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque doit s'adapter perpétuellement et rapidement aux perturbations induites par l'environnement et ses variations. La régulation de la fréquence cardiaque commence dans le centre cardiovasculaire du bulbe rachidien. Cette région de l'encéphale reçoit les influx de divers récepteur sensoriels et des centres nerveux supérieurs. Le nœud sinusal déclenche la contraction cardiaque et, laissé à lui-même, établirait une fréquence cardiaque d'environ 60 à 100 bpm. Le centre cardiovasculaire se charge d'augmenter ou de diminuer la fréquence des influx nerveux en faisant intervenir le système nerveux autonome. La fréquence cardiaque est le produit du rythme sinusal et des influences sympathiques (effet inotrope et chronotrope positif) et parasympathiques (effet chronotrope négatif) à destination du myocarde. Les fibres nerveuses sympathiques s'étendent du bulbe rachidien et innervent le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire et la majeure partie du myocarde. Les influx nerveux acheminés par ces fibres

stimulent la libération de noradrénaline et résultent d'une augmentation de la fréquence cardiaque. Les influx nerveux parasympathiques atteignent le cœur et innervent le nœud sinusal, le nœud auriculo-ventriculaire et les oreillettes. Ces fibres libèrent l'acétylcholine et résultent de la diminution de la fréquence cardiaque. L'augmentation de la régulation nerveuse sympathique à destination du myocarde, combinée à la diminution de la régulation nerveuse parasympathique au fur et à mesure que l'intensité d'exercice augmente, explique l'augmentation de la fréquence cardiaque au cours de l'exercice.

Au repos, les aînés actifs ont une fréquence cardiaque plus basse que celle observée chez les aînés sédentaires, mais toujours plus grande que celle observée chez leurs compatriotes jeunes (Ogawa et al., 1992). Cette diminution de la FC cardiaque au repos, chez les aînés, est compensée par une augmentation du volume d'éjection systolique.

La comparaison des aînés sédentaires et des aînés actifs montre une fréquence cardiaque sous-maximale moins grande chez les actifs. Cette différence semble diminuer à l'effort maximal, car l'on retrouve les mêmes valeurs entre les athlètes aînés et les aînés sédentaires (Figure 3) (Fleg et al., 2005).

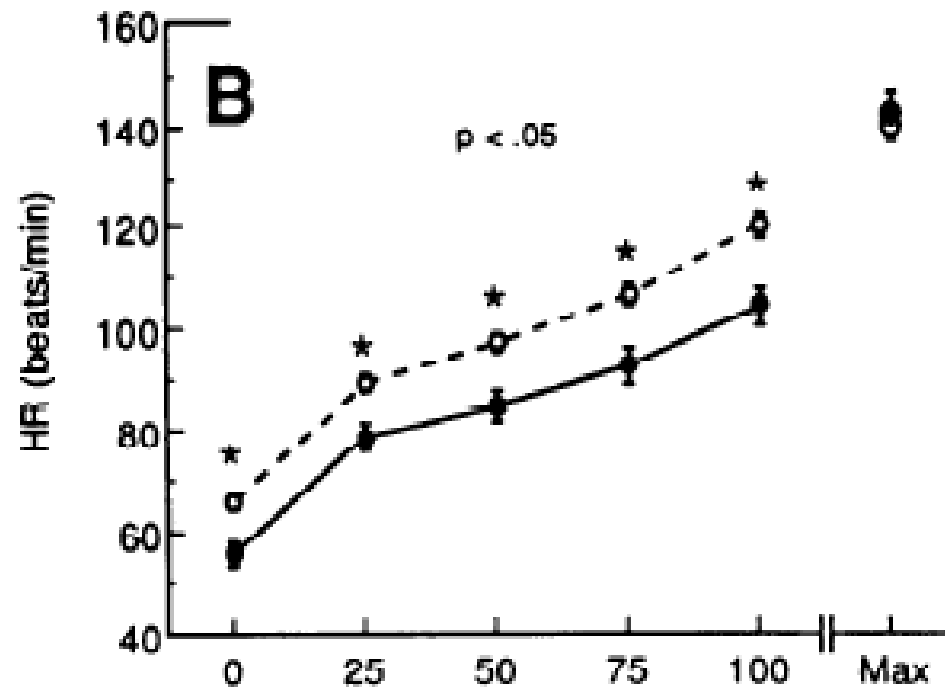


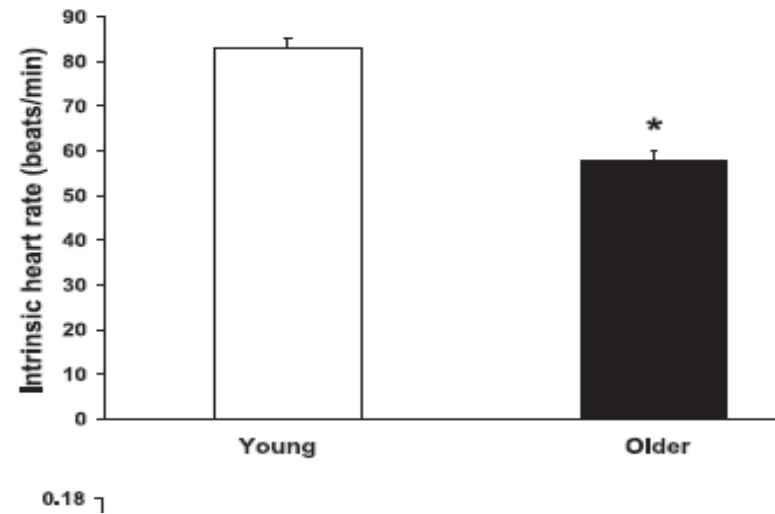
Figure 3 : Changement de la fréquence cardiaque induit par l'exercice chez les aînés athlètes (●) et chez les aînés sédentaires (○) (Fleg et al., 2005)

La fréquence cardiaque maximale est inversement liée à l'âge chez les hommes et les femmes, sans observer de différence entre les sexes. La formule de Haskell ($Fc_{max} = 220 - \text{âge}$) est l'équation la plus connue pour estimer la fréquence cardiaque maximale. Cette

formule prévoit un déclin de 1 bpm par an après l'âge de 10 ans. Avec une méta-analyse auprès de plus de 18 000 sujets, Tanaka et al. (2001) ont confirmé que l'équation décrivant le mieux la relation entre la fréquence cardiaque maximale et l'âge est : $207 - 0,7 \times (\text{âge})$. (Tanaka et al., 2001).

Le déclin de la fréquence cardiaque maximale semble indépendant du sexe ou de la pratique de l'activité physique. La diminution de la fréquence cardiaque maximale s'explique par une diminution du réseau de fibres musculaires spécialisées et auto-excitatrices. Ces cellules cardionectrices génèrent une suite de potentiels d'action (fréquence cardiaque intrinsèque).

a



B

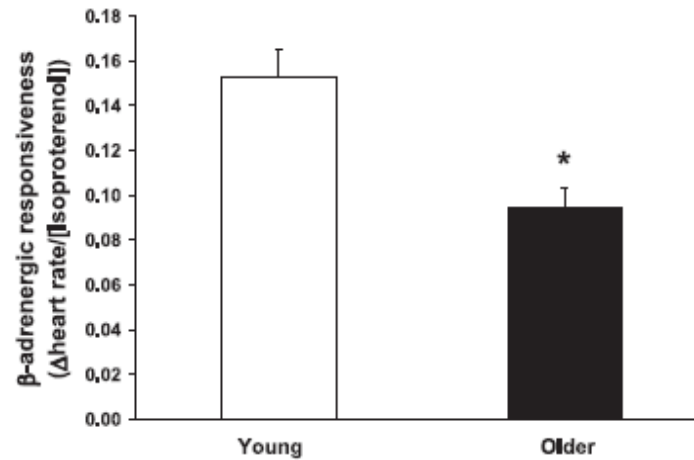


Figure 4 : La FC intrinsèque (A) et la réponse béta-adrénergique (B) lors du vieillissement sain (Christou, 2008)

Comme nous pouvons le constater sur la Figure 4, une diminution de la fréquence maximale s'explique par une diminution de la FC intrinsèque (A), associée à une diminution de la régulation nerveuse sympathique à destination du myocarde (B) (Christou & Seals, 2008).

2.3.4 Les effets du vieillissement sur le volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique (VES) équivaut au volume de sang éjecté des ventricules à chaque contraction. Trois facteurs importants régissent le VES et assurent l'expulsion du sang du ventricule gauche : 1) la précharge, 2) la contractilité, 3) la postcharge.

Plus le cœur se remplit pendant la diastole, plus la force de contractions sera grande pendant la systole. Ce principe est connu comme la loi de Starling. Cette loi stipule que la force de contraction du ventricule cardiaque est associée au sang qui entre dans les ventricules à la fin de la diastole (volume télédiastolique (VTD)). La durée de la diastole ventriculaire et la pression veineuse sont les deux principaux facteurs qui influencent le VTD. Lorsque la fréquence cardiaque augmente le VTD et le volume systolique diminue car le temps de remplissage est court. Contrairement à la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique augmente linéairement avec l'intensité de l'effort avant de plafonner vers 40 % du $\dot{V}O_2 \text{ max}$. (Rowland, 2009). Les études rapportent un déclin du VES maximal avec l'âge, quel que soit le sexe ou la condition physique (Fleg et al., 2005; Ogawa et al., 1992).

Le volume d'éjection systolique maximal diminue avec l'âge. Comme le montre la Figure 5, cet effet du vieillissement est moindre chez ceux qui ont pu maintenir un mode de vie physique actif, puisqu'ils ont un volume d'éjection systolique maximal supérieur à celui des individus inactifs (Fleg et al., 2005).

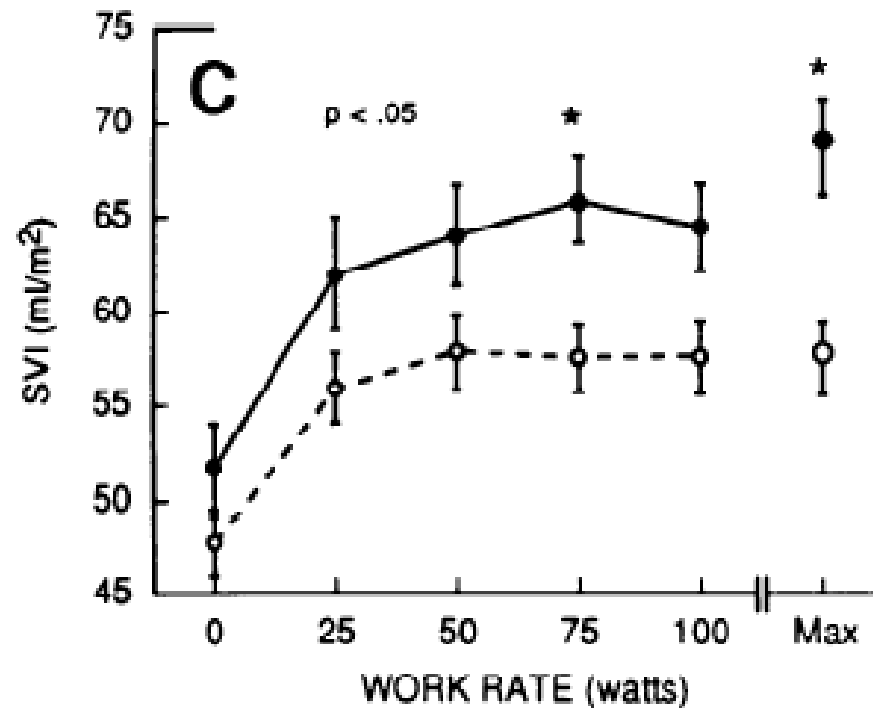


Figure 5: Changement volume d'éjection systolique induit par l'exercice chez les ainés athlètes (●) et chez les ainés sédentaires (○) (Fleg et coll., 2005)

Le volume de remplissage diastolique du ventricule gauche et la vitesse du cœur à se vider lors de la systole diminuent avec l'âge. Des changements structuraux ou métaboliques du cœur peuvent en être la cause (Lakatta, 2002b). Par contre, Wiebe et ses collaborateurs, ont démontré que pour une même fréquence cardiaque, le volume de remplissage diastolique était plus important que la capacité du

cœur à se vider lors de la systole, chez les individus allant de 20 à 60 ans. À la FC max., cette étude ne démontre aucun changement significatif entre le volume de remplissage diastolique et la capacité du cœur à se vider dû à une FC max. plus basse chez les aînés (Wiebe et al., 1999).

Ceci dit, la chute du volume d'éjection systolique maximal observée avec l'âge peut être due à plusieurs facteurs, dont un accroissement du volume télédiastolique, une diminution du volume télésystolique ou d'une augmentation de la pression artérielle (Ogawa et al., 1992).

2.3.5 Les effets du vieillissement sur la différence artérioveineuse

La différence artérioveineuse reflète la capacité des muscles d'extraire et de consommer l'oxygène provenant du sang (Tanaka & Seals, 2008). Certains auteurs déclarent que la diminution liée à l'âge de la différence artérioveineuse est liée à des facteurs vasculaires et à l'altération observée avec l'âge au niveau du métabolisme musculaire (mitochondries et enzymes) (Betik & Hepple, 2008; Tanaka & Seals, 2008). La consommation d'oxygène musculaire du quadriceps, chez les sujets sains, décline d'environ 10 % par décennie (Hagberg, 1987). Cette tendance se maintient à l'exercice où nous observons une plus petite différence artérioveineuse chez les aînés indépendamment du sexe ou du niveau d'entraînement (Ogawa et al., 1992).

Cette diminution peut être expliquée par une altération de la densité capillaire et une atrophie de la fibre musculaire. Aussi, l'altération observée avec l'âge au niveau du métabolisme musculaire (mitochondries et enzymes) semble être responsable des valeurs diminuées de la différence artérioveineuse (Betik & Hepple, 2008).

2.4 Les effets de l'entraînement sur le système cardiovasculaire vieillissant

Comme décrits précédemment, les multiples composants du système cardiovasculaire sont affectés par la sénescence, ce qui a comme conséquence une diminution de la capacité cardiovasculaire. Le principal responsable du déclin du $\dot{V}O_{2max}$ avec l'âge est le débit cardiaque (Ogawa et al., 1992; Rivera et al., 1989). La diminution du volume d'éjection systolique maximal (diminution du VTD et une diminution de la contractilité) et de la fréquence cardiaque maximale explique cette altération (Fleg et al., 2005). L'exercice physique peut augmenter le débit cardiaque maximal chez les aînés en influençant positivement le volume d'éjection systolique, par une augmentation du volume télédiastolique du ventricule gauche et une amélioration de la contractilité du myocarde (Coudert & Van Praagh, 2000). Ehsani et ses collaborateurs ont par exemple démontré une augmentation de 18 % du volume télédiastolique chez les participants qui ont augmenté leur $\dot{V}O_{2max}$ (Ehsani, Ogawa, Miller, Spina, & Jilka, 1991). L'entraînement peut aussi améliorer le volume d'éjection systolique chez les aînés, en induisant une hypervolémie ("American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults," 1998), une augmentation de la contractilité du ventricule gauche (Ehsani et al., 1991) et une diminution de la résistance périphérique totale menant à un déclin de la postcharge (Vaitkevicius et al., 1993).

Les améliorations du volume d'éjection systolique ont des répercussions sur la fréquence cardiaque au repos et sous-maximale. Fleg et ses collaborateurs (2005) ont démontré que l'augmentation du volume d'éjection systolique à la suite d'un entraînement induisait une diminution de la fréquence cardiaque de repos et de la fréquence cardiaque lors d'un effort sous-maximal (Fleg et al., 2005).

Les études comparant l'entraînement intermittent à l'entraînement continu chez les jeunes adultes ont démontré que l'entraînement intermittent est plus efficace pour améliorer les fonctions cardiovasculaires telles que le débit cardiaque et volume d'éjection systolique (Daussin et al., 2007). La différence artérioveineuse a été améliorée par les deux types d'entraînement. En ce qui concerne les aînés, on peut envisager les mêmes améliorations que celles observées chez les jeunes adultes lors d'un entraînement intermittent.

3. Cognition et vieillissement

Le vieillissement normal, en dehors de toute pathologie, s'accompagne généralement de modifications physiques et cognitives qui ont un effet négatif sur la santé et l'autonomie des individus. La mobilité humaine, qui est la capacité à se déplacer librement dans son environnement, est un aspect central de cette autonomie et plus généralement de la qualité de vie d'une personne. Le cerveau est un organe qui n'échappe pas au vieillissement. L'inflammation ou les changements hormonaux sont tous des mécanismes associés au vieillissement du tissu cérébral. L'apparition des maladies chroniques, un mauvais style de vie ou un stress chronique sont tous des facteurs qui peuvent influencer le vieillissement cérébral.

La diminution de la masse cérébrale est une première conséquence du passage du temps sur le cerveau. La taille du cerveau atteint son maximum autour de 14 ans et décline ensuite au même rythme jusqu'à un âge avancé (environ 2 % par décennie). Cette perte naturelle de plusieurs dizaines de milliers de neurones par jour serait la cause de la perte de volume et de poids. Cette atrophie cérébrale ne touche pas toutes les régions du cerveau uniformément. Le lobe temporal et le lobe frontal sont particulièrement touchés (Tortora & Grabowski, 2001).

Il existe de nombreux mécanismes de compensation dans le cerveau. Cependant, les tâches effectuées automatiquement par ces circuits détériorés seront prises en charges par des voies alternatives ce qui peut provoquer un ralentissement de certaines fonctions cognitives (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004). Parmi les fonctions qui déclinent graduellement avec l'âge, les fonctions exécutives sont plus souvent citées. Selon Bherer et ses collaborateurs (2004), les fonctions exécutives englobent généralement les compétences qui sont responsables de la planification, de l'organisation et de la synchronisation des actions complexes. D'un point de vue anatomique, les fonctions exécutives sont associées à la région cérébrale préfrontale (Bherer et al., 2004). Des résultats d'imagerie cérébrale combinés avec la neuropsychologie ont permis de mettre en évidence un lien étroit entre les performances exécutives et l'activation préfrontale. Certains auteurs affirment que le déclin des fonctions exécutives chez les personnes âgées pourrait s'expliquer par les modifications hâtives des régions frontales du cortex cérébral observées au cours du vieillissement (Raz, Williamson, Gunning-Dixon, Head, & Acker, 2000) (Figure 6).

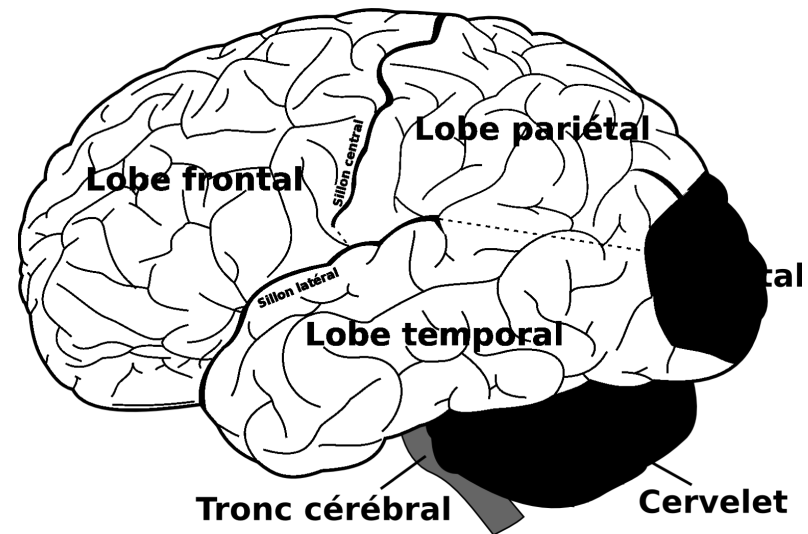


Figure 6 : Les fonctions exécutives sont associées à la région préfrontale du cerveau.

Dans le but de discriminer les différents processus cognitifs qui composent le fonctionnement exécutif, Bherer et al. (2004), retiennent l'inhibition, la préparation et l'alternance.

3.1 L'inhibition

L'inhibition est la capacité d'inhiber une réponse automatique ou dominante ou fortement dictée par le contexte. Cette compétence est l'un des aspects du contrôle exécutif les plus touchés au cours du vieillissement. Le paradigme de Stroop, bien connu pour évaluer l'inhibition, a souvent été utilisé pour étudier l'effet du vieillissement normal sur l'attention sélective. La condition interférente

(nommer la couleur de l'encre d'un mot qui représente une couleur différente) nécessite d'inhiber la lecture automatique d'un mot afin de nommer sa couleur. Le vieillissement est souvent associé à un effet d'interférence accru à la tâche de Stroop (Cohn, Dustman, & Bradford, 1984; Comalli, Wapner, & Werner, 1962; Houx, Jolles, & Vreeling, 1993). L'étude menée par Davidson et ses collaborateurs (2003) a voulu déterminer si la pratique intensive peut réduire l'effet de l'interférence entre les jeunes et les aînés. Les résultats observés reproduisent les effets connus à la tâche de Stroop, c'est-à-dire une moins bonne performance dans la condition d'interférence. Les aînés de cette étude montraient une augmentation importante du temps de réponse que les jeunes dans la condition interférente (Davidson, Zacks, & Williams, 2003) (Figure 7).

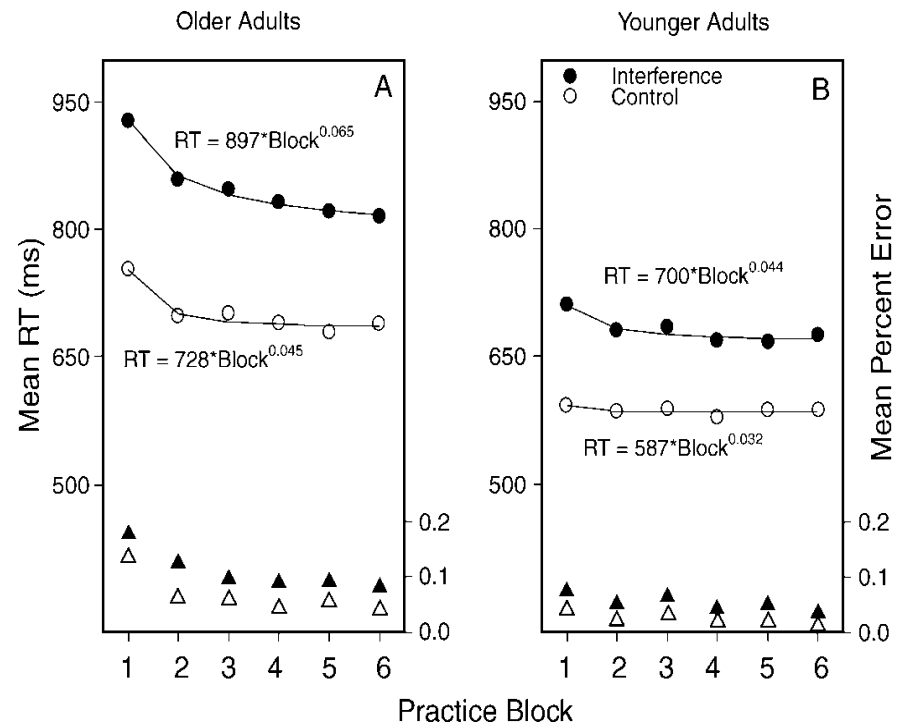


Figure 7 : Les temps moyens de réaction et d'erreurs des 24 ainés (*older adults*) et 24 jeunes (*younger adults*) , lors des différentes tâches cognitives (Davidson et al., 2003)

3.2 Préparation

Un autre mécanisme affecté par le vieillissement est la capacité à préparer une réponse motrice afin d'être plus rapide. Bherer et ses

collaborateurs (2004) ont démontré que les personnes âgées tendent à se préparer moins efficacement lorsque la probabilité de l'évènement diminue. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 8, dans une condition où trois intervalles temporels ont la même probabilité d'apparition (33 % - 1 sec, 33 % - 3 sec, 33 % - 5 sec), les jeunes et les aînés tendent à mieux se préparer pour les intervalles plus longs, car la probabilité que l'évènement apparaisse augmente. Les tâches de réaction simple (A) offrent un plus grand effet de préparation que les tâches de réaction complexes (B) (Bherer et al., 2004).

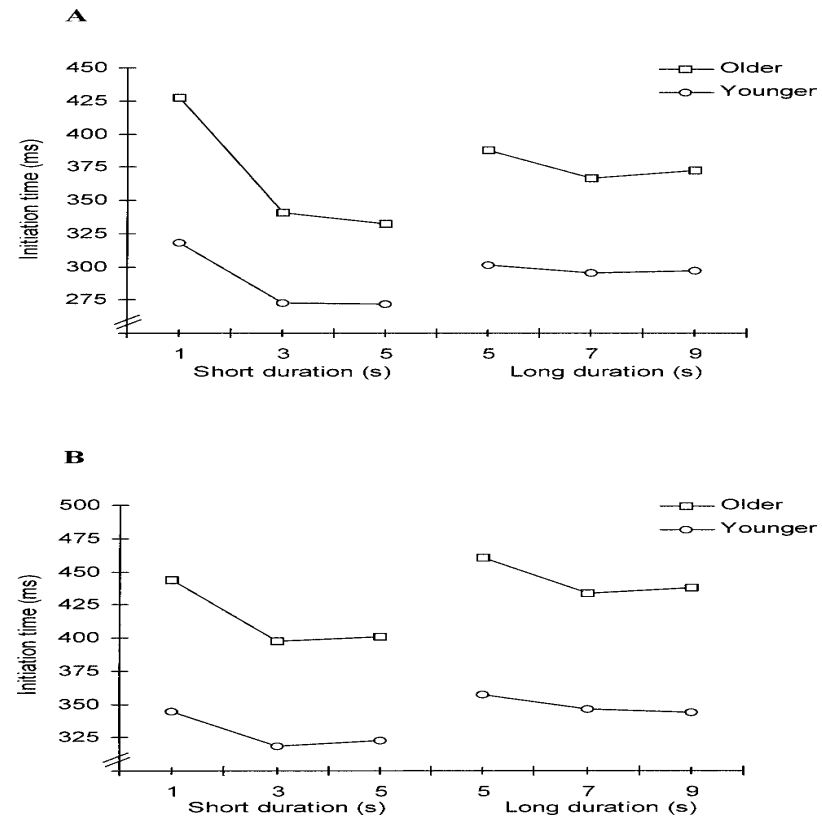


Figure 8 : Les temps de réaction lors des tâches de préparation simples (A) et complexes (B) (Bherer et al., 2004)

3.3 Alternance

L'alternance est définie comme la capacité à déplacer rapidement l'attention entre deux tâches ou deux types de stimuli. Cette

capacité diminue aussi avec l'âge. Les personnes âgées sont en général moins rapides que les jeunes adultes lors des tâches qui exigent d'alterner l'attention entre différents types de stimulus ou entre différentes tâches. Kramer et collaborateurs (1999) ont rapporté qu'à la suite d'un changement de règle (compter le nombre de chiffres présentés à l'écran ou identifier les chiffres), les participants répondent plus lentement aux premiers essais suivant la consigne de changement de règle (voir la Figure 9). Par contre, après quelques essais de la nouvelle tâche, la performance se stabilise. Ce paradigme d'alternance montre qu'il faut du temps pour interrompre la tâche en cours et engager une nouvelle tâche (Kramer, Hahn, & Gopher, 1999). Le ralentissement observé lors des essais après un changement de consigne est beaucoup plus prononcé chez les aînés, ce qui suggère que le vieillissement amène un déficit des capacités d'alternance attentionnelle.

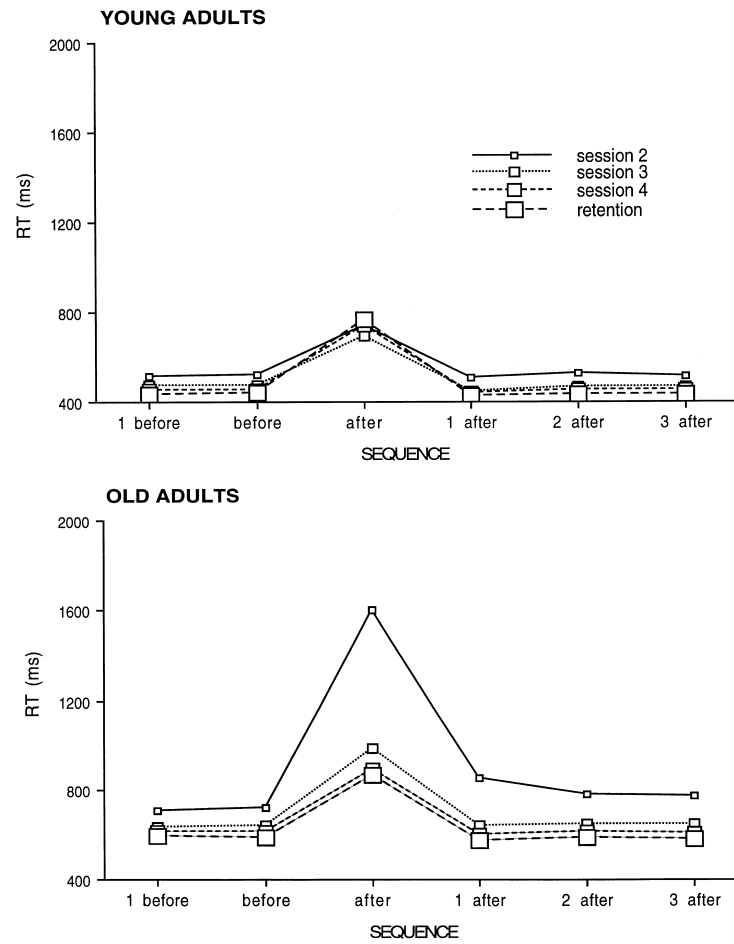


Figure 9 : Le temps de réaction moyen avant, immédiatement après et quelques essais après une consigne d'alternance, chez les ainés (*old adults*) et les jeunes (*young adults*) (Kramer et al., 2009)

L'étude des fonctions exécutives paraît tout indiquée dans un contexte de vieillissement, mais aussi dans un contexte de médecine préventive. Le déclin cognitif lié au vieillissement peut aussi augmenter le risque de chute puisque les aînés ont besoin de plus de ressources cognitives lors d'une tâche de marche. En effet, des études ont mis en évidence le rôle important de la cognition, plus précisément de l'attention, sur le contrôle de la posture et de la marche (Woollacott et Shumway-Cook, 2002). Une étude réalisée en 2001 par Li et ses collaborateurs suggère que lorsque l'on demande à des aînés de partager leur attention entre une épreuve de marche et une tâche de mémorisation, ils ont, comparativement à des jeunes, davantage tendance à négliger la tâche cognitive au profit de la tâche de nature physique, et ce probablement dans le but d'éviter une chute (Li, Lindenberger, Freund, & Baltes, 2001). Bien que la réserve cérébrale (quantité de neurones, de synapses, etc.) puisse être en partie génétiquement programmée, certains types d'habitudes de vie pourraient modifier la structure et l'efficacité et ainsi modérer les effets négatifs associés au vieillissement (Hertzog et al., 2009).

De plus en plus d'études font état du fait que la pratique d'activités aérobies est un modérateur important du déclin cognitif, lors du vieillissement. Les résultats d'études prospectives avec plus de 1 000 participants indiquent qu'un niveau d'activité physique plus élevé contribue à un meilleur maintien des fonctions cognitives lors du vieillissement (Laurin, Verreault, Lindsay, MacPherson, & Rockwood, 2001; Lytle, Vander Bilt, Pandav, Dodge, & Ganguli, 2004).

Malgré ces effets favorables de l'activité physique sur la cognition des personnes vieillissantes, les mécanismes par lesquels un programme d'entraînement améliore les fonctions cérébrales sont imprécis. Les recherches se sont intensifiées depuis une dizaine d'années en distinguant davantage les effets aigus des effets chroniques de l'activité physique sur le vieillissement cognitif. Les effets aigus désignent les effets immédiats d'une période unique d'exercice. Les effets chroniques correspondent aux effets à long terme de la pratique d'activité physique modifiant de façon durable la plasticité cognitive.

4. Effets aigus de l'exercice sur la cognition

Depuis plusieurs années, l'étude des interactions entre les fonctions cognitives et l'activité physique a fait l'objet de nombreuses publications. Dans une revue, Tomporowski et collaborateurs (1986) ont décrit la littérature comme étant limitée par un manque de cohérence dans les approches pour mesurer la cognition lors de l'exercice. Depuis, cette littérature a grandi et a été examinée plus précisément à plusieurs reprises (Brisswalter, Collardeau, & Arcelin, 2002; Tomporowski, 2003). Bien que les études individuelles aient donné des résultats contradictoires, le consensus est qu'il y a une relation en U inversé entre la performance cognitive et l'exercice aigu. Certaines études concluent qu'une séance aiguë d'activité physique améliore momentanément la cognition, tandis que d'autres études nous démontrent que l'exercice a un effet délétère sur ces mêmes fonctions (Brisswalter, Collardeau, & Rene, 2002; Terry McMorris, Tomporowski, & Audiffren, 2009). En particulier, nous constatons que l'intensité de l'exercice, les types d'exercices (continus ou intermittents) ou encore les fonctions cognitives évaluées peuvent être très différents selon les études.

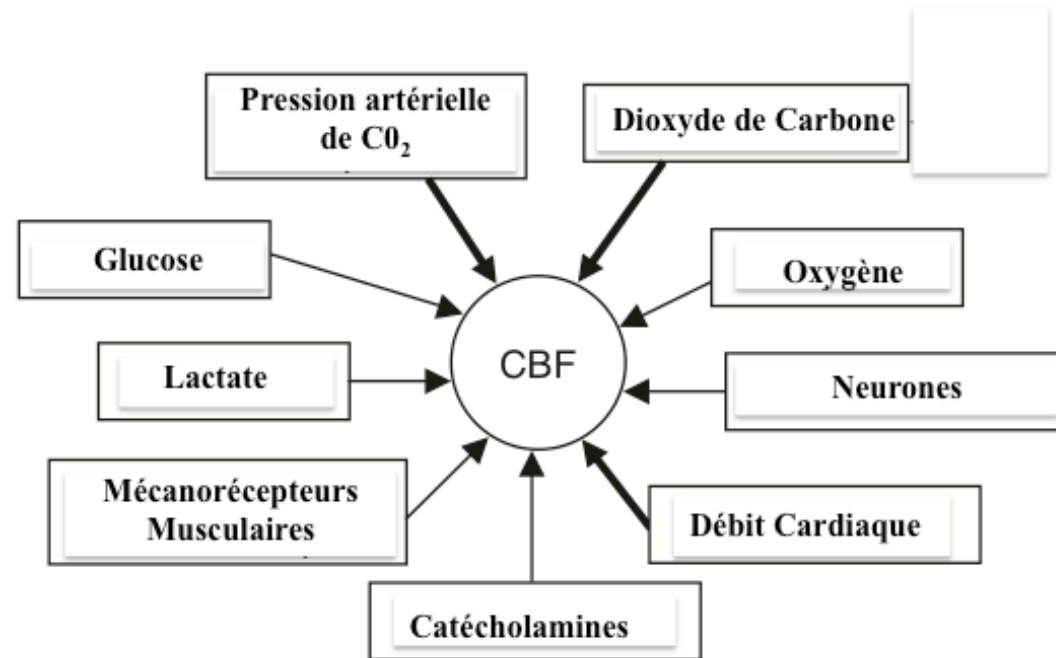
Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour expliquer l'interaction entre les adaptations cardiovasculaires induites par l'exercice et les performances cognitives. Dans le cadre de cette thèse, nous en retiendrons deux : 1) la théorie circulatoire et 2) la théorie d'hypofrontalité transitoire.

4.1 La théorie circulatoire

4.1.1 Les réponses cérébrales

Le cerveau humain reçoit 750 mL/min de sang au repos, ce qui représente 15 % du débit cardiaque total (Ainslie, Hamlin, Hellemans, Rasmussen, & Ogoh, 2008). L'autorégulation du débit sanguin au cerveau et de l'oxygénation cérébrale dépend de plusieurs facteurs

(Figure 10). Parmi ces facteurs, le plus important semble être la pression artérielle de dioxyde de carbone (PaCO_2) (Querido & Sheel,



2007).

Figure 10: La régulation du débit sanguin cérébral (CBF) dépend de plusieurs facteurs. Les flèches en gras représentent les facteurs qui semblent être les plus importants pour la régulation de CBF. (La figure est modifiée de Querido et al., 2007).

L'hypercapnie (augmentation de PaCO_2) qu'on observe avec la pratique d'exercices de basse intensité ($<60\%$ du $\dot{V}O_{2\max}$) permet une vasodilatation des artères cérébrales induisant ainsi une augmentation du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale. Lors d'un exercice de haute intensité ($>60\%$ du $\dot{V}O_{2\max}$), l'augmentation de la ventilation provoque une hypocapnie (diminution de la PaCO_2) menant à une vasoconstriction des artères cérébrales, causant alors une diminution du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale (Querido & Sheel, 2007). Bhambhani et ses collaborateurs (2007) ont mesuré simultanément les réponses cérébrales et les réponses cardiorespiratoires lors d'un test d'effort maximal. Les résultats suggèrent que le déclin de l'oxygénation cérébrale observé au-delà du seuil ventilatoire était dû à une réduction du volume sanguin cérébral causée par la chute de la pression artérielle en CO_2 (Bhambhani, Malik, & Mookerjee, 2007) (Figure 11).

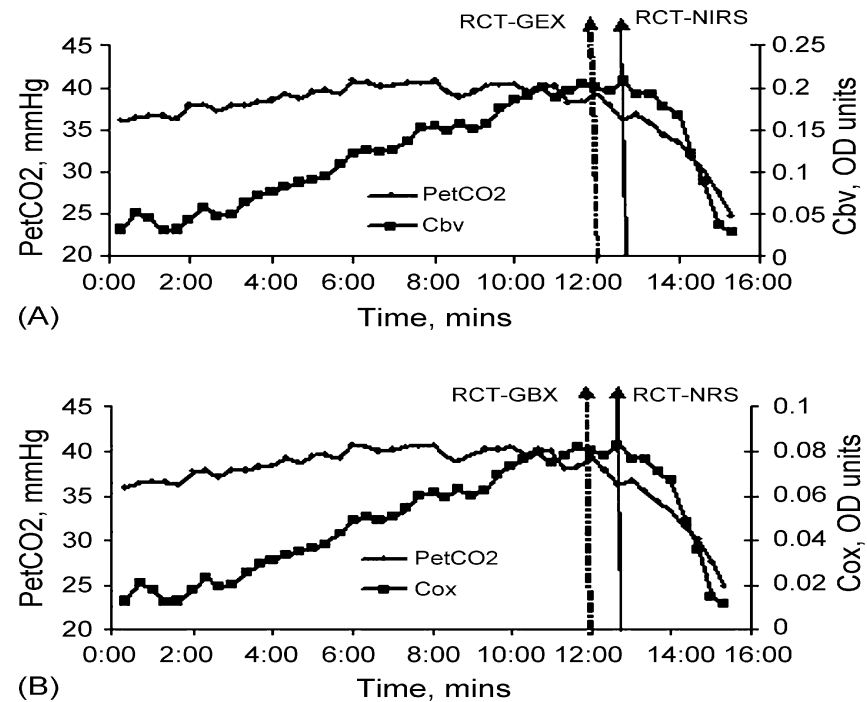


Figure 11 : Le déclin du volume sanguin cérébral (Cbv) et de l'oxygénation cérébrale (Cox) est causé par la chute en pression artérielle de CO₂ (mesurée par la PetCO₂) (Bhambhani, Malik et Mookerjee, 2007)

Des études récentes utilisant la spectroscopie infrarouge (NIRS), qui mesure la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine lors de l'exercice, observent une relation en U inversée entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'effort (Bhambhani et al., 2007; Gonzalez-Alonso et al., 2004). La revue de Rooks et de ses collaborateurs, regroupant 25 études, confirme

que l'oxygénation du cortex préfrontal augmente avec l'exercice d'intensité moyenne avant de chuter lors de l'exercice de haute intensité (Rooks, Thom, McCully, & Dishman, 2010) (Figure 12).

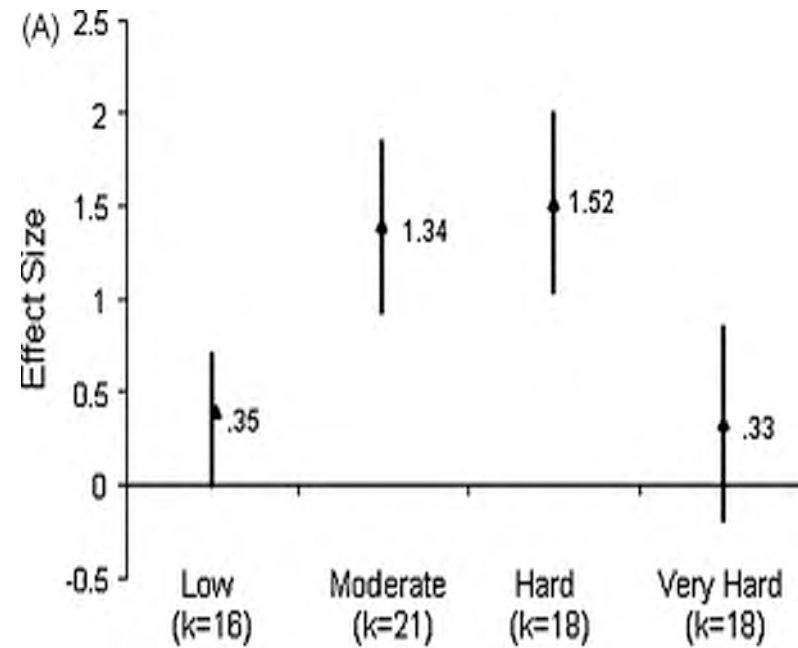


Figure 12 : L'effet de l'intensité de l'exercice sur l'oxygénation cérébrale pendant un effort faible (*low*), modéré (*moderate*), difficile (*hard*) et très difficile (*very hard*). Nombre d'effet = k Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne $dz \pm 95\%$ CI. (Rooks et al., 2010)

La prémisse sous-jacente de cette recherche est que les changements physiologiques associés à l'exercice ont des influencent sur les fonctions cognitives.

4.1.2 Les réponses cérébrales et cognitives de la théorie circulatoire

Certaines études ont évalué la relation entre l'intensité de l'exercice, les performances cognitives et les adaptations neurophysiologiques. Labelle et ses collaborateurs (2012), qui ont utilisé un protocole intermittent pour déterminer l'effet de l'intensité de l'exercice (40 %, 60 % et 80 % de la puissance aérobie maximale (PAM) sur les réponses cognitives, ont conclu que l'exercice de haute intensité (80 % PAM) altérerait les fonctions exécutives (Labelle, Bosquet, Mekary, & Bherer, 2012) (Figure 13).

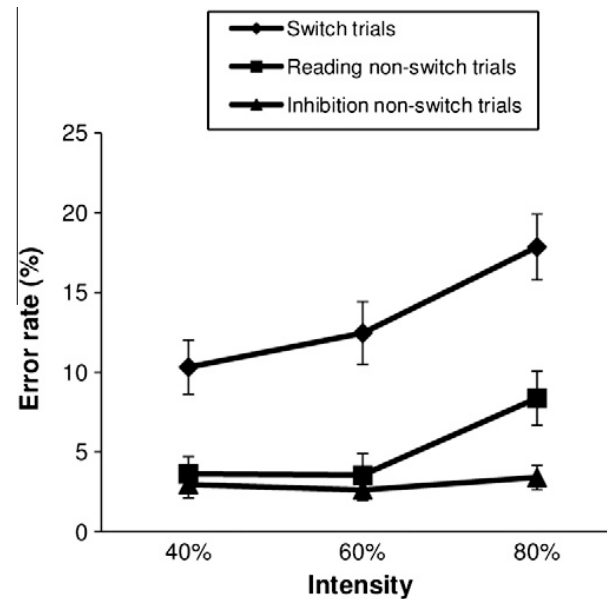


Figure 13 : L'exercice de haute intensité augmente le nombre d'erreurs dans les tâches exécutives (Labelle et al., 2012)

Ando et ses collaborateurs (2011) ont mesuré l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal durant une tâche cognitive. Ils ont rapporté une amélioration du temps de réaction lors de l'exercice d'intensité modérée (60 % du $\dot{V}O_{2\max}$), et une détérioration au cours de l'exercice de haute intensité (80%). Ils ont par ailleurs observé que cette diminution de la fonction cognitive était fortement corrélée au déclin de l'oxygénation cérébrale (S. Ando, M. Kokubu, Y. Yamada, & M. Kimura, 2011) (Figure 14).

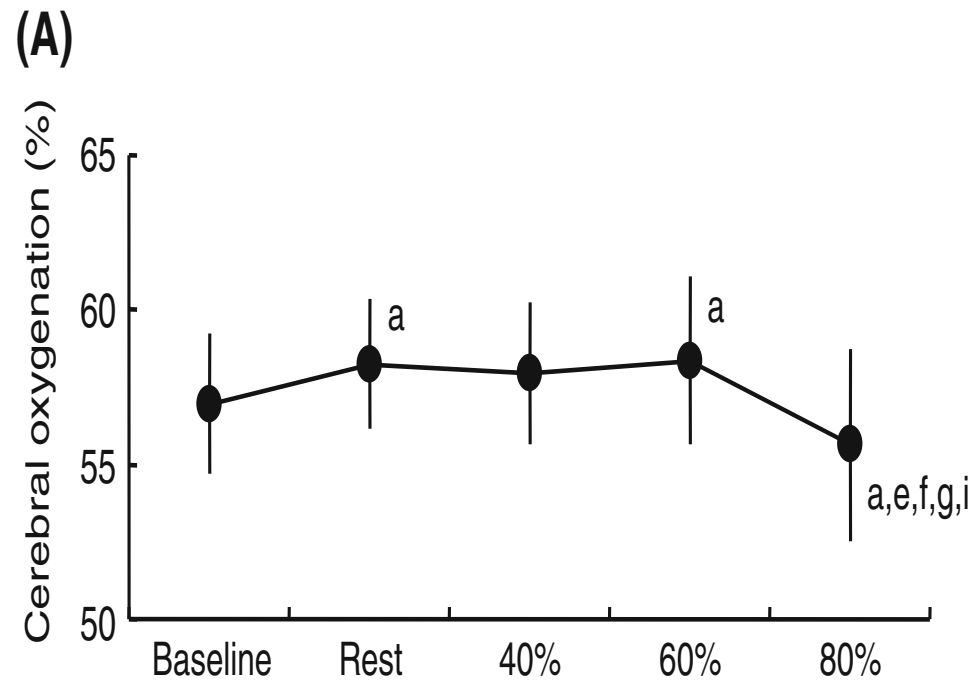


Figure 14 : La diminution des fonctions cognitives lors de l'exercice de haute intensité est associée au déclin de l'oxygénation cérébrale (Ando et al., 2011)

Dans le même sens que ces résultats, l'étude d'Yanagisawa et de ses collaborateurs (2009) démontre qu'un exercice d'intensité moyenne ($50\% \dot{V}O_{2\ peak}$) améliore le temps de réaction lors du bloc exécutif de la tâche de Stroop. Conformément aux études

précédentes, l'amélioration du temps de réaction coïnciderait avec l'activation neuronale de régions du cortex préfrontal observé durant l'exercice (Yanagisawa et al., 2009). Comme le métabolisme cérébral est majoritairement aérobie, la diminution du flux sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale lorsque l'intensité est élevée peut expliquer la diminution des performances cognitives.

Récemment, Mekary et ses collaborateurs (2015) ont confirmé l'importance de l'oxygénation cérébrale sur les fonctions cognitives. Ils rapportent que l'exercice de haute intensité diminue le temps de réaction dans la condition exécutive ($p = 0.04$) et dans la condition non-exécutive ($p = 0.04$). Les résultats de neuro-imagerie confirment une diminution de l'oxygénation cérébrale au cours de l'exercice à haute intensité par rapport à l'exercice de faible intensité ($p = 0.004$) et à l'exercice d'intensité modérée ($p = 0.003$). De plus, les corrélations ont révélé qu'une oxygénation cérébrale inférieure dans le cortex préfrontal est associée à une diminution du temps de réaction dans la condition exécutive uniquement ($p = 0,04, g = -0,72$).

C'est ce que l'on désigne par hypothèse circulatoire. Selon cette hypothèse, les performances cognitives sont directement liées à l'oxygénation du cerveau, et donc indirectement à l'hémodynamique cérébrale.

4.2 La théorie d'hypofrontalité transitoire

Des preuves convergentes d'un certain nombre de techniques d'imagerie optique ont démontré que la pratique d'exercice aigue est associée à de profonds changements dans les régions du cerveau (Christensen et al., 2000; Holschneider, Maarek, Yang, Harimoto, &

Scremin, 2003). On observe une augmentation marquée de l'activation dans les structures nerveuses du cortex moteur qui soutiennent la locomotion durant l'activité physique (A. Dietrich, 2006). En réaction au stress cérébral provoqué par l'exercice, le cerveau adapterait sa stratégie de distribution des ressources métaboliques. L'exercice de haute intensité augmente la mobilisation des circuits neuronaux moteurs et limite donc l'accessibilité et l'utilisation de l'oxygène, du lactate et du glucose dans les régions frontales du cerveau (Dietrich & Sparling, 2004b). Le modèle d'hypofrontalité est basé sur trois principes (Dietrich & Audiffren, 2011) :

- 1) Le cerveau reçoit un approvisionnement constant et limité des ressources métaboliques. Bien que des changements locaux dans l'utilisation des substrats se produisent, le métabolisme cérébral global est relativement stable.
- 2) Bouger nécessite, par conséquent, une allocation substantielle des ressources métaboliques à ces régions qui contrôlent le mouvement. Le montant exact de l'activation dépend principalement de deux facteurs : a) la quantité de tissu musculaire impliquée dans l'activité et b) l'intensité de l'exercice.
- 3) Des augmentations locales de l'activité neuronale dans certaines zones du cerveau doivent être compensées par des diminutions concomitantes dans d'autres. Dans le cas de l'exercice, le cerveau doit réorienter les ressources métaboliques à des structures neuronales qui soutiennent le mouvement.

L'hypothèse de l'hypofrontalité transitoire est soutenue par plusieurs lignes de preuves. De nombreuses études d'électroencéphalographie (EEG) ont démontré que l'exercice physique est associé à une augmentation des ondes alpha dans le cortex frontal (Boutcher & Landers, 1988; Kamp & Troost, 1978; L. Nybo & Nielsen, 2001; Petruzzello & Landers, 1994). Une augmentation des ondes alpha est un indicateur d'une diminution de l'activation cérébrale (Petruzzello & Landers, 1994).

Des études sur le métabolisme cérébral animal (Gross, Marcus, & Heistad, 1980; Vissing, Andersen, & Diemer, 1996) supportent l'hypothèse que l'exercice diminue l'activité neuronales dans le cortex préfrontal. L'étude de Vissing et collaborateurs (1996) a conclu que l'exercice augmente l'utilisation du glucose cérébral dans les régions moteur du cerveau. Dans leur étude, les rats courraient pendant 30 minutes à 85 % de leur consommation maximale d'oxygène et ils ont trouvé une augmentation de l'utilisation du glucose cérébral dans plusieurs régions cérébrales sauf la région préfrontal du cerveau. D'autres preuves supportant cette théorie proviennent d'une étude chez les humains qui a corrélié la fatigue sur l'échelle de Borg avec l'activation de l'EEG (Nybo & Nielsen, 2001). Ils ont enregistré l'activation cérébral à trois différents endroits (le cortex frontal, le cortex central et le cortex occipital), durant un exercice sous-maximal. Les résultats de cette étude suggèrent que l'exercice est associé à une diminution de l'activité frontale et que l'intensité de l'effort est corréliée avec la sévérité de cette désactivation.

Au-delà des preuves physiologiques supportant la théorie d'hypofrontalité, Dietrich et collaborateurs (2004) ont démontré des données psychologiques supportant cette théorie. Dans cette étude, 24 participants ont participé à 3 conditions différentes (course,

vélo et control). Les sujets devaient exercer entre 70% à 80 % de leur FC_{max}. La tâche fut présentée au sujet après 25 min d'exercice. Les taches utilisées dans cette étude étaient The Wisconsin Card Sorting Task (WCST)(dominance préfrontale) et The Brief Kaufman Intelligence Test (K-BIT). Les résultats démontrent que la performance au WCST a diminué lors les 2 conditions d'exercices (figure 15)

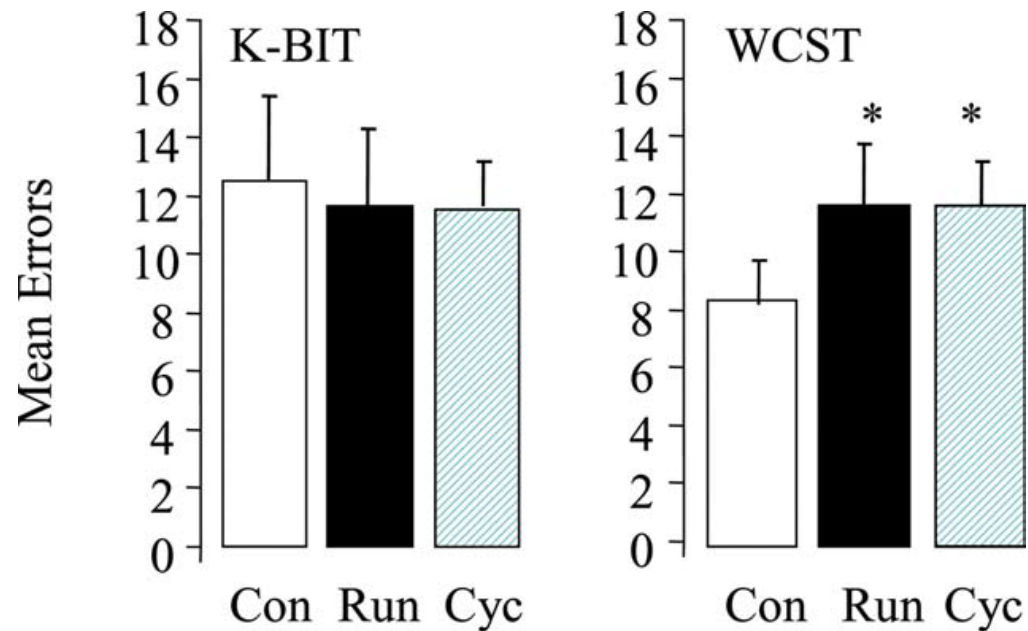


Figure 15 : La détérioration des performances cognitives au WCST lors des conditions de vélo (Cyc) et de course (Run) (Dietrich et al., 2004)

Compte tenu des résultats, les auteurs concluent que les déficits cognitifs associés avec l'exercice sont attribués aux systèmes fonctionnels du cortex préfrontal.

Malgré ces preuves convergentes, on n'est pas encore sûr comment ces données largement physiologiques qui supportent un état de hypofrontalité transitoire corrélient avec la fonction psychologique pendant l'exercice. Bien que ces deux hypothèses apparaissent plausibles, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer leur contribution dans l'explication des effets de l'exercice aigu sur les performances exécutives.

5. l'Effet de l'entraînement à long-terme (chronique) sur la cognition

Les effets de l'activité physique sont aujourd'hui reconnus par la communauté scientifique et médicale. On sait que l'exercice peut réduire les risques d'apparition de certaines pathologies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires, certains types de cancer et l'ostéoporose. Les effets chroniques de l'exercice physique sur la cognition concernent les effets à long terme d'un programme d'activité physique, pouvant s'étaler sur quelques semaines à plusieurs années, sur la plasticité cérébrale et l'efficacité des fonctions cognitives (S. Colcombe, Kramer, A F., 2003; S. J. Colcombe et al., 2006; Kramer et al., 2003). Les effets chroniques de l'entraînement sont des effets durables qui modifient l'anatomie des réseaux de connectivité ou de vascularisation du cerveau. Le Tableau III résume

les résultats de huit études transversales utilisant des mesures cognitives, psychophysiologiques et neurophysiologiques. Toutes ces études suggèrent que l'activité physique à long-terme est bénéfique pour la cognition et la santé cérébrale

Tableau II : Sommaire des résultats de huit études transversales utilisant des mesures cognitives, psychophysiologiques et neurophysiologiques

Références	Échantillons n (âge)	Mesure de l'activité physique	Mesure de la santé cognitive/cérébrale	Directions de l'effet Variables affectées
Colcombe et al. (2003)	55 (55-79 ans)	Test de terrain (Rockport 1 mile)	IRM : densité de matière grise	A > S Densité de matière grise (régions frontales)
Colcombe et al. (2004)	41 (67 ans)	Test de terrain (Rockport 1 mille)	Tâche d'Eriksen, IRMf : activation des aires cérébrales	A > S Gestion de l'interférence Activation du gyrus
Hillman et al. (2006)	32 (65 ans)	Questionnaire (YPAS)	Tâche de permutation EEG : P300	A > S TR et amplitude de la

P300				
Références	Échantillons n (âge)	Mesure de l'activité physique	Mesure de la santé cognitive/cérébrale	Directions de l'effet Variables affectées
Floel et al. (2010)	75 (50-78 ans)	Questionnaire (idoine) Test de laboratoire (PMA)	Tâche de mémoire épisode Neutrophine G-CSF IRM : volume de matière grise	A > S Encodage G-CSF Volume de matière grise
Voelcker-Rehage et al. (2010)	72 (62-79 ans)	Batterie de tests évaluant la condition physique	Tâches de vitesse perceptive et de fonctions exécutives IRMf : activation des aires cérébrales	A > S Vitesse perceptive, fonctions exécutives Augmentation de l'activation de différentes régions

				frontales
Auteurs	Âge (années)	Sexe	Durée de l'intervention (semaines)	Augmentation du $\dot{V}O_{2max}$(%)
McGregor et al. (2011)	30 (60-83 ans)	Questionnaire (LTEQ) Test de terrain (12 minutes)	Tâches sensorimotrics SMT : période de silence IRMf : activation des aires cérébrales	A > S Inhibition interhémisphérique
Bugg et Head (2011)	52 (55-79 ans)	Questionnaire (idoine)	IRM : volume cérébral et régional	A > S Volume cérébral (cortex frontal)
Audiffren et al. (2011)	32 (65-77 ans)	Questionnaire (SAPD) Test de terrain	Tâche de vitesse Tâche de fonctions	A > S Fonctions exécutives

(Rockport)	exécutives

Note : IRM : imagerie par résonance magnétique; A>S : les participants actifs ont une meilleure santé cérébrale ou cognitive que les participants sédentaires; YPAS : Sondage de Yale sur l'activité physique des aînés (*Yale Physical Activity Survey for Older Adults*); EEG : électroencéphalographie; TR : temps de réaction; PASE : Échelle d'activité physique chez les aînés (*Physical activity Scale in the Elderly*); PMA : puissance aérobie maximale; G-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes (*granulocyte colony stimulation factor*); LTEQ : Questionnaire sur le temps de loisir et d'exercice (*Leisure-Time Exercise Questionnaire*); SMT : stimulation magnétique transcrânienne; SAPD : score d'activité physique de Dijon (tableau modifié à partir du texte d'Audiffren et al. 2011).

Deux hypothèses en sont possiblement la cause : 1) les changements neurobiologiques et 2) l'hypothèse circulatoire.

5.1 Changements neurobiologiques

Chez les animaux, l'exercice physique chronique semble augmenter l'expression des gènes qui codent les hormones de croissance cérébrales comme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived neurotrophic factor* ou BDNF) (Carro, Trejo, Nunez, & Torres-Aleman, 2003; Neeper, Gomez-Pinilla, Choi, & Cotman, 1995). Le BDNF joue un rôle critique au niveau de la neuroprotection, de la génération de nouvelles synapses et de la libération de neurotransmetteurs et semble importante lors du processus d'apprentissage (Cotman & Engesser-Cesar, 2002). Ferris et ses collaborateurs ont démontré chez les humains qu'après une séance d'entraînement (30 minutes) au-delà du seuil ventilatoire, les valeurs du BDNF étaient supérieures à celles mesurées lors d'un entraînement d'intensité inférieure (Figure 15).

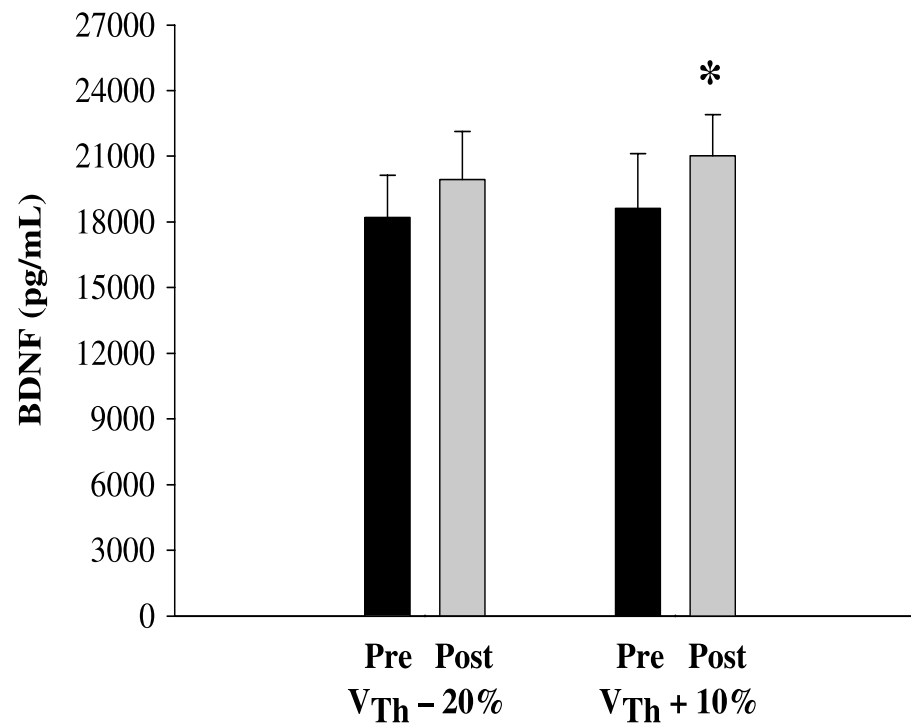


Figure 16 : L'augmentation supérieure du BDNF suite à un entrainement au-delà du seuil ventilatoire (Ferris et al., 2007)

Cette augmentation aiguë du BDNF à la suite d'un effort intense est fortement corrélée aux réponses cognitives complexes lors de la tâche exécutive de Stroop (Ferris, Williams, & Shen, 2007). Comme nous pouvons le constater sur la Figure 16, la performance cognitive des participants est améliorée lors de la condition exécutive de Stroop. Ces améliorations cognitives sont observées suite à

un entraînement à 10 % au-delà du seuil ventilatoire. Ce type d'entraînement engendre également une plus grande augmentation du BDNF plasmatique et les auteurs tracent une relation significative entre ces deux éléments.

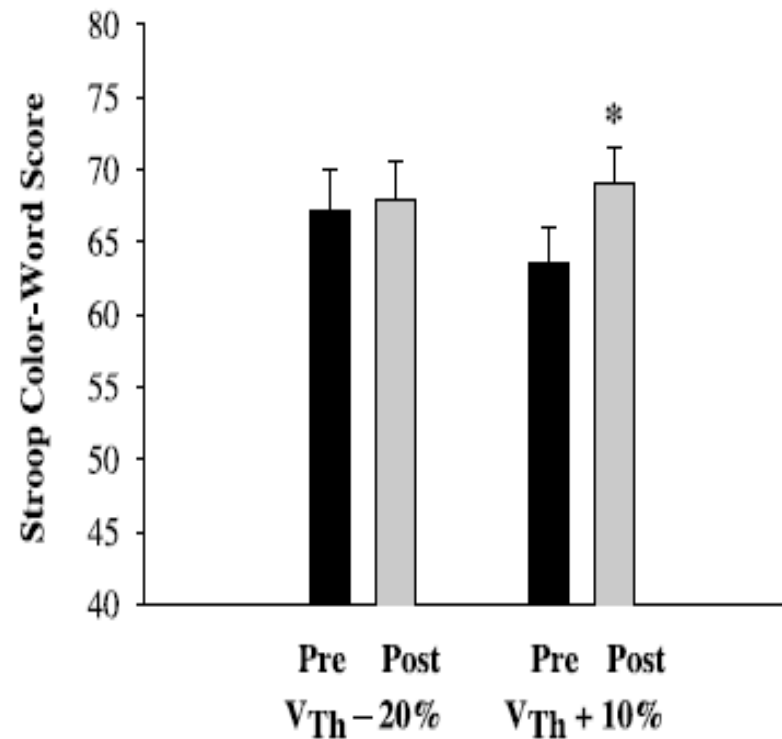


Figure 17 : L'amélioration de la condition exécutive de Stroop suite à l'entraînement au-dessus du seuil ventilatoire (Ferris et al., 2007)

Les résultats récents observés par Leckie et ses collaborateurs (2014) sont conformes à ceux proposés par le groupe de Ferris. Suite à un programme d'exercice d'un an, les auteurs rapportent que les aînés (> 65 ans) du groupe expérimental avaient une plus grande augmentation du BDNF plasmatique que les participants du groupe contrôle ($p = 0.036$) (Figure 17). Les analyses démontrent également que l'augmentation du BDNF, induite par le programme de marche, était corrélée à une amélioration des fonctions exécutives chez les aînés ($p < 0.05$) (Leckie et al., 2014).



Figure 18 : Les effets d'un programme d'exercice sur le BDNF plasmatique dans les groupe contrôle (A) et dans le groupe expérimental (B), en fonction de l'âge (Leckie et al., 2014)

Les résultats de ces études confirment que les changements neurobiologiques, observés suite à un entraînement physique chronique, peuvent jouer un rôle important dans l'amélioration de la performance cognitive.

5.2 Hypothèse circulatoire

L'hypothèse circulatoire a été initialement proposée par un groupe de chercheurs qui étudiait la relation entre l'exercice physique et la dépression (North et al., 1990). Cette hypothèse suggère que l'entraînement physique chronique améliore les fonctions cognitives par l'intermédiaire de son effet sur le système cardiovasculaire. Certains travaux ont mis en évidence une amélioration concomitante de $\dot{V}O_{2max}$ et des performances cognitives suite à un programme d'exercice (Kramer, Hahn, Cohen, et al., 1999).

Les travaux de Kramer et de ses collaborateurs (1999) et ceux de Dustman et de ses collaborateurs (1990) ont montré que l'exercice aérobic améliorerait davantage les fonctions exécutives que les autres formes d'activité physique (Dustman et al., 1990; Kramer, Hahn, Cohen, et al., 1999).

La méta-analyse de Colcombe et Kramer (2003) regroupant 18 études a confirmé que les aînés qui pratiquent régulièrement de l'activité physique améliorent davantage leurs fonctions cognitives (c'est-à-dire la rapidité du traitement de l'information, les processus contrôlés et les fonctions visuospatiales) (Effet de taille (*Effect size*)= 0,48, n=101, p<0,01), et plus particulièrement les

fonctions exécutives (Effet de taille= 0,68, n=37, p<0,05) (Figure 18) (S. Colcombe, Kramer, A F., 2003). Des études plus récentes ont également reproduit ces effets. Labelle et ses collaborateurs (2012) ont démontré que les coûts attentionnels liés à la performance des deux tâches cognitives sont diminués chez les aînés avec une bonne capacité physique (Labelle et al., 2012). Une autre étude provenant du même laboratoire suggère que les aînés avec une meilleure condition physique affichent un meilleur processus de préparation de la réponse (Renaud, Bherer, & Maquestiaux, 2010) (Renaud, Bherer et Maquestiaux, 2010).

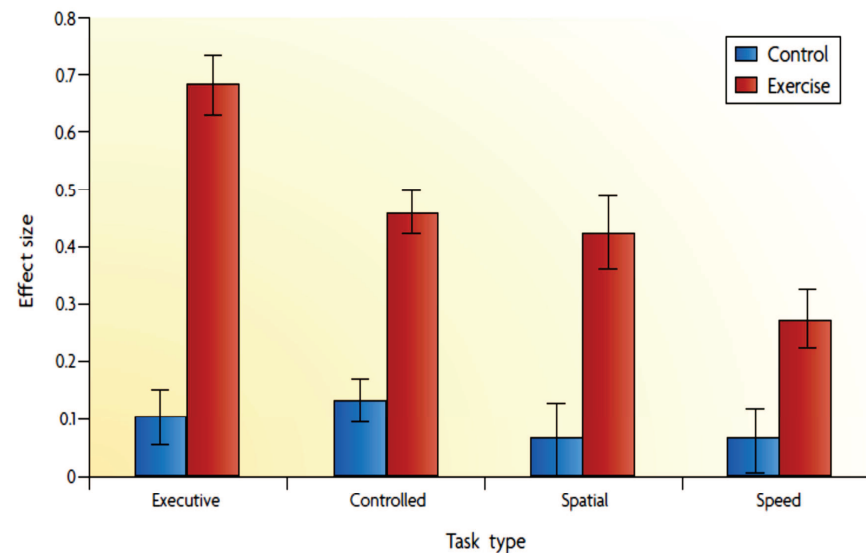


Figure 19 : Effet de l'entraînement chronique sur la cognition (adapté de Colcombe et Kramer, 2003)

Ainsi, l'hypothèse circulatoire stipule que l'amélioration de la santé cardiorespiratoire serait un potentiel médiateur physiologique responsable de l'amélioration des performances cognitives. L'augmentation du débit cardiaque observé avec l'amélioration du $\dot{V}O_{2\max}$ génèrerait une augmentation du flux sanguin cérébral et permettrait ainsi une meilleure oxygénation du cerveau (Dustman et al., 1994).

Ceci dit, l'exercice chronique parviendrait à réduire les risques d'hypoxie du cerveau, ce qui pourrait améliorer le métabolisme cérébral (c'est-à-dire l'oxygène, le glucose et le lactate) et celui des neurotransmetteurs essentiels au bon fonctionnement cognitif (Colcombe et al., 2004). Certaines études démontrent qu'en plus de la modification du flux sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale, l'exercice induit des changements physiques et métaboliques du cerveau. Colcombe et ses collaborateurs ont démontré qu'après six mois d'exercice physique, il y avait une augmentation du volume cérébral, et plus particulièrement de la matière grise et de la matière blanche dans le cortex temporal et frontal chez les aînés ayant participé au programme d'exercice. Ceci s'accompagne d'une plus grande activation des régions cérébrales recrutées lors des tâches de contrôle attentionnel (S. J. Colcombe et al., 2006). L'étude de Seifert et de ses collaborateurs démontre l'amélioration du métabolisme cérébral à la suite d'un exercice physique. Ces auteurs ont démontré que trois mois d'entraînement aérobic (60 minutes à 65 % $\dot{V}O_{2\max}$, sept fois par semaine pendant trois mois) atténuent la réponse métabolique cérébrale lors d'un effort sous-maximal. La diminution d'absorption du glucose et un niveau d'oxygène cérébral semblable durant ces efforts témoignent de cette amélioration (Seifert et al., 2009).

6. Objectifs scientifiques

Le vieillissement normal, en dehors de toute pathologie, s'accompagne généralement de modifications physiologiques et cognitives qui ont un effet négatif sur la santé et l'autonomie des individus. La mobilité humaine, qui est la capacité à se déplacer librement dans son environnement, est un aspect central de cette autonomie et plus généralement de la qualité de vie d'une personne. La fonte de la masse musculaire et les altérations de la commande motrice, qui s'accroissent après 65 ans, interagissent avec la diminution des ressources cognitives et des capacités cardiorespiratoires pour diminuer cette mobilité. Les conséquences sont multiples (isolement social, augmentation de la morbidité cardiovasculaire, augmentation du risque de chutes) et ont un coût important pour la société. La pratique régulière d'activité physique (aérobie et musculaire), un remède non invasif et peu coûteux, est associée avec à une diminution de l'incidence du cancer, des maladies cardiovasculaires, du diabète et du déclin cognitif.

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique aux mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires. Malgré l'intérêt scientifique, il existe peu d'études à notre disposition qui combinent la neuro-imagerie, l'exercice aigu et la cognition afin de mieux comprendre le lien entre ces composantes. Néanmoins, plusieurs auteurs semblent retenir l'hypothèse selon laquelle l'oxygénation cérébrale est impliquée. Plusieurs études confirment la première partie de la relation (U inversé) entre l'intensité de l'exercice, l'oxygénation cérébrale et les performances cognitives. Cependant, peu d'études ont déterminé l'effet d'un

exercice de haute intensité (au-delà du seuil ventilatoire) sur cette relation. Clarifier l'effet de l'intensité de l'exercice sur l'oxygénation cérébrale et sa relation avec les performances cognitives pourrait aider davantage à comprendre les mécanismes par lesquels l'exercice aérobic peut améliorer la cognition. Les objectifs de cette thèse sont les suivants :

1. Établir une compréhension de la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des efforts sous-maximaux pour tester l'hypothèse que la durée de l'état stable de l'oxygénation cérébrale diminuerait avec une augmentation de l'intensité de l'exercice.
2. Les résultats nous ont permis d'étudier la relation entre le rendement cognitif et les réponses cérébrales lors des exercices qui couvrent plusieurs intensités. Cela nous a aussi permis de tester l'hypothèse que la fonction cognitive sera affectée, lors de l'exercice à haute intensité, en raison de la chute de l'oxygénation cérébrale (étude 2 et 3)

6.1 Étude 1

Avant de clarifier le rôle précis de l'oxygénation cérébrale dans la performance cognitive et physique, on doit comprendre sa cinétique durant différentes intensités d'exercice. La revue de Rooks et de ses collaborateurs (2011) examine la documentation disponible à ce sujet. Ils démontrent que l'oxygénation cérébrale augmente du repos jusqu'à une intensité modérée, et diminue par la suite. Cette diminution de l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal risque de compromettre potentiellement les performances physiques et cognitives. Les études incluses dans la revue de Rooks mesuraient la cinétique de l'oxygénation cérébrale pendant un exercice

progressif maximal. Ce type d'exercice consiste à augmenter progressivement la charge de travail jusqu'à l'épuisement du sujet. Bien qu'importante, la documentation existante ne fournit pas d'information sur la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des exercices continus sous-maximaux de différentes intensités. Ces types d'exercices sont plus spécifiques à la vie de tous les jours des aînés.

La connaissance du temps nécessaire pour atteindre un état physiologique stable et la durée de cet état stable sont particulièrement importants pour tester l'hypothèse d'une relation entre l'oxygénation cérébrale et la cognition lors de l'effort. Par conséquent, le but de cette étude est de déterminer le temps nécessaire à l'oxygénation cérébrale pour atteindre un état d'équilibre et la durée de ce plateau pendant les exercices à 40 %, 60 % et 85% de la puissance aérobie maximale. Nous émettons comme hypothèse qu'il existe une relation inverse entre la durée de l'état stable et l'intensité de l'exercice. Plus précisément, la durée de l'état stable de l'oxygénation cérébrale diminuerait à des plus hautes intensités.

Méthodologie

Suite à un examen médical, tous les participants ont signé le formulaire de consentement et ont effectué un test maximal aérobie (session 1) afin de mesurer leur consommation maximale d'oxygène, suivi d'une séance de tests sous-maximaux à 40, 60 et 80% de la puissance aérobie maximale (session 2). Les deux sessions étaient séparées par un minimum de 24 heures. Tous les exercices ont été effectués sur une bicyclette ergométrique (Lode BV, la technologie médicale, Goningen, Pays-Bas).

Lors de la session 2, les participants devaient effectuer 3 blocs d'exercices à 40, 60 et 85% de la puissance aérobie maximale. Chaque bloc d'effort devait être maintenue pendant 7 minutes et entrecoupé d'une période de récupération passive de 6 minutes. L'ordre des intensités ont été contrebalancés selon un carré latin de 3x3 (Winer, 1971).

Les changements en concentration de l'oxyhémoglobine (HBO₂) et de la desoxyhémoglobine (HBr) ont été mesurées par l'imagerie optique infra-rouge (CW6, Techen Inc., Milford, MA). L'imagerie optique infra-rouge est une technique qui donne des images de grande qualité du fonctionnement du cerveau. Cette technique fait appel à la propagation de la lumière à travers les tissus humains. C'est le principe de base utilisé en imagerie optique : des lasers sont utilisés afin de générer de la lumière infra-rouge. Cette lumière est ensuite dirigée vers les tissus en disposant des fibres optiques sur le cuir chevelu. La lumière se propage dans le cerveau et est en partie absorbée par le sang. Ainsi, en mesurant l'intensité de lumière absorbée, la quantité de sang présent lors d'une tâche peut-être mesurée.

Les méthodes statistiques ont été utilisées pour le calcul des moyennes et écarts-types. La distribution gaussienne normale des données a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Une analyse de variance (ANOVA) a été effectuée pour tester l'hypothèse nulle que les variables dépendantes n'étaient pas affectées par l'intensité de l'exercice. La sphéricité a été vérifié par le test de Mauchley. La taille de l'effet a été déterminée par le g de Hedges (g). Le barème proposé par Cohen (1988) a été utilisé pour l'interprétation.

6.2 Études 2 et 3

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique aux mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires.

Des études récentes en neuro-imagerie chez les jeunes adultes démontrent que la relation entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'exercice forme un U inversé. Il existe un seuil au-delà duquel l'oxygénation cérébrale commence à diminuer proportionnellement à l'intensité de l'exercice. Lorsqu'on se penche sur la recherche cognitive, nous constatons également cette relation en U inversé entre l'intensité de l'exercice et la performance cognitive.

En supposant que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux.

L'objectif des deuxième et troisième études de cette thèse est d'analyser la relation possible entre la fonction cognitive et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les jeunes (étude 2) et les aînés (étude 3) en bonne santé. Nous émettons l'hypothèse que 1) la fonction cognitive sera affectée pendant l'exercice physique intense, et que 2) l'altération des performances cognitives sera la cause de la chute de l'oxygénation cérébrale.

Méthodologie

Ces études comprenaient 2 séances. Lors de la première séance, les participants ont signé le formulaire de consentement et ont effectué un test maximal aérobie. Durant ce test, chaque sujet était équipé d'un casque pour mesurer l'oxygénation cérébrale durant l'effort. Lors de la deuxième séance, les participants ont réalisé une tâche cognitive tout en pédalant à des intensités correspondant à 40, 60 et 85 % de leur puissance aérobie maximale. Chaque bloc d'effort devait être maintenue pendant 9 minutes et entrecoupé d'une période de récupération passive de 10 minutes. L'ordre des intensités ont été contrebalancés selon un carré latin de 3x3 (Winer, 1971). Lors de cette séance, chaque sujet était équipé d'un casque pour mesurer l'oxygénation cérébrale.

Les changements en concentration de l'oxyhémoglobine (HBO₂) et de la desoxyhémoglobine (HBr) ont été mesurées par l'imagerie optique infra-rouge (CW6, Techen Inc., Milford, MA). L'imagerie optique infra-rouge est une technique qui donne des images de grande qualité du fonctionnement du cerveau. Cette technique fait appel à la propagation de la lumière à travers les tissus humains. C'est le principe de base utilisé en imagerie optique : des lasers sont utilisés afin de générer de la lumière infra-rouge. Cette lumière est ensuite dirigée vers les tissus en disposant des fibres optiques sur le cuir chevelu. La lumière se propage dans le cerveau et est en partie absorbée par le sang. Ainsi, en mesurant l'intensité de lumière absorbée, la quantité de sang présent lors d'une tâche peut-être mesurée.

La tâche cognitive inclus deux conditions expérimentales : une condition Naming (non-exécutive) et une condition Exécutive. Chaque condition comprend deux blocs et chaque bloc est composé de 15 essais (30 essais par condition). Les blocs expérimentaux sont

entrecoupés d'un état de repos de 1 minute. Au cours de ce repos, les participants continuent à pédaler mais ne sont pas présentés avec un stimulus cognitif. Dans la condition Naming, les participants ont été présentés avec un stimulus visuel (Figure 20). Chaque couleur était associée à un bouton situé sur les poignées de l'ergocycle (bouton gauche = réponse verte; bouton droit = réponse bleu)



Figure 20 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition Naming

Dans la condition Exécutif, il y avait deux types de stimulus : inhibition et switching. Dans les essais d'inhibition, les participants ont été présentés avec le mot BLEU écrit en vert et il devait répondre la couleur de l'encre (Figure 21)



Blue

Fig 21 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition inhibition

Dans les essais switching, il y avait une boîte entourant le mot présenté. Lors de l'apparition de cette boîte, les participants étaient demandés d'ignorer la couleur de l'encre et de lire le mot (Fig 22). Dans la condition Exécutif, 75 % des essais étaient l'inhibition et les 25 % restants étaient des essais de switching.



Figure 22 : L'exemple d'un stimulus visuel présenté lors de la condition switching

Les changements en concentration de l'oxyhémoglobine (HBO_2) et de la desoxyhémoglobine (HBr) ont été mesurées par l'imagerie optique infra-rouge (CW6, Techen Inc., Milford, MA). L'imagerie optique infra-rouge est une technique qui donne des images de grande qualité du fonctionnement du cerveau. Cette technique fait appel à la propagation de la lumière à travers les tissus humains. C'est le principe de base utilisé en imagerie optique : des lasers sont utilisés afin de générer de la lumière infra-rouge. Cette lumière est ensuite dirigée vers les tissus en disposant des fibres optiques sur le cuir chevelu. La lumière se propage dans le cerveau et est en partie absorbée par le sang. Ainsi, en mesurant l'intensité de lumière absorbée, la quantité de sang présent lors d'une tâche peut-être mesurée. Figure 23 nous démontre la disposition des sources et des détecteurs sur le cortex préfrontal. Les détecteurs étaient placés à 2.8 cm des sources.

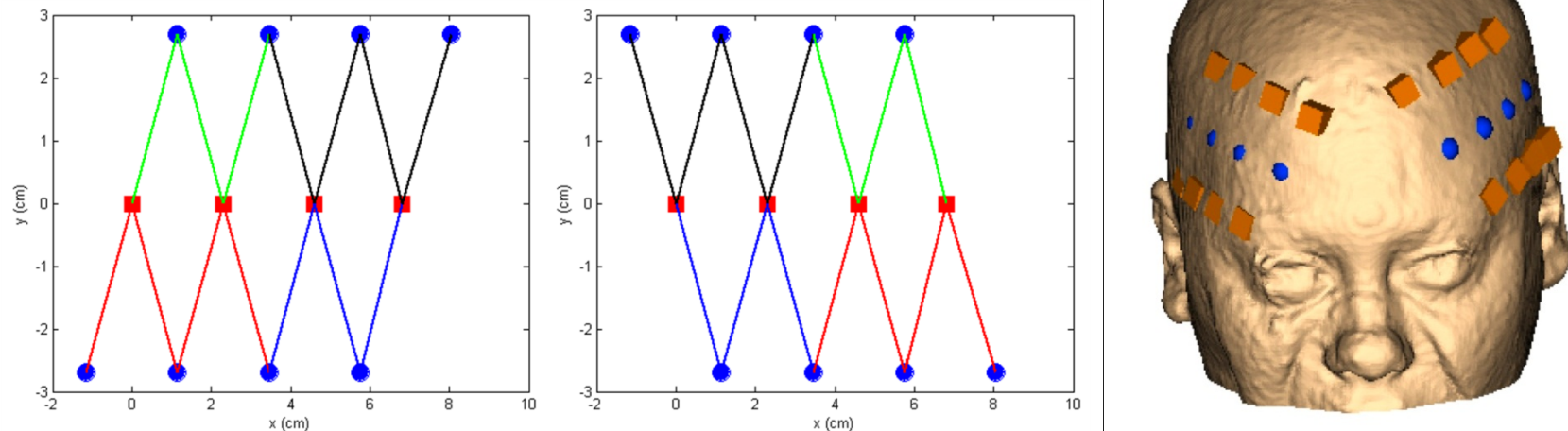


Figure 23: La disposition des sources (rouge) et des détecteurs (bleu) sur le cortex préfrontal du sujet

Les données de temps de réaction et de précision ont été analysées en utilisant un modèle ANOVA 2 (condition Stroop) x 3 (intensité de l'exercice). Le seuil de significativité fut corrigé avec la correction de Bonferroni. Les changements de concentration ont été calculés en utilisant la loi de Beer-Lambert et les données de chaque participant ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire généralisé (GLM) dans Matlab. Pour évaluer la relation directe entre l'oxygénation cérébrale, nous avons divisé notre échantillon en

fonction de l'oxygénation cérébrale (les individus avec une faible oxygénation cérébrale (n=9) et les individus avec une haute oxygénation cérébrale (n=10)). Nous avons ensuite réalisé un test T pour échantillon apparié et mesurer la taille de l'effet pour établir la relation entre les niveaux de l'oxygénation cérébrale et les réponses cognitives. La taille de l'effet a été déterminée par le g de Hedges (g). Le barème proposé par Cohen (1988) a été utilisé pour l'interprétation.

Chapitre II

Cadre expérimental

Article 1

Title: *Effect of exercise intensity on whole prefrontal cortex oxygenation kinetics during steady state exercise.*

Authors: Saïd MEKARY, Olivier DUPUY, Sarah FRASER, Clément BONNERY, Frederic LESAGE, Louis BHERER et Laurent BOSQUET.

Soumis au *European Journal of Applied Physiology*

7.1 Description synthétique de l'étude 1

Toute transition physiologique du repos à l'exercice est caractérisée par un temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre physiologique et par la durée de cet état stable. La connaissance de ces deux caractéristiques est importante afin de tester la relation linéaire entre l'oxygénation cérébrale et la performance humaine. Cependant, il existe un manque d'études dans la documentation qui examinent la cinétique de l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal lors d'un exercice sous-maximal. Le but de cette étude était de déterminer le temps nécessaire afin d'atteindre un état stable d'oxygénation cérébrale et la durée de ce plateau, durant un exercice sous-maximal à 40 %, 60 % et 85% de la puissance maximale aérobie (PMA). Nous avons proposé l'existence d'une relation inverse entre le temps nécessaire pour atteindre l'état stable et l'intensité de l'exercice. De plus, nous avons proposé que le plateau d'oxygénation cérébrale serait raccourci aux intensités plus élevées.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- Une relation linéaire entre le temps pour atteindre un état stable et l'intensité de l'exercice
- Une relation inverse entre le temps passé à l'état stable et l'intensité de l'exercice

Title page

Title: *Effect of exercise intensity on whole prefrontal cortex oxygenation kinetics during steady state exercise.*

Authors: Saïd MEKARY^{1,2}, Olivier DUPUY^{1,3,4}, Sarah FRASER^{1,5}, Clément BONNERY⁶, Frederic LESAGE⁶, Louis BHERER^{1,4} et Laurent BOSQUET^{1,2,3}

Affiliations:

- 1: Laboratoire LESCO
Centre de recherche
Institut universitaire de gériatrie de Montréal
Montréal (Qc) / Canada
- 2: Département de kinésiologie
Université de Montréal
Montréal (Qc) Canada
- 3: Laboratoire MOVE (EA 6314)
Faculté de Sciences du Sport
Université de Poitiers
Poitiers / France
- 4: PERFORM Center
Department of Psychology
Concordia University
Montréal (Qc) / Canada

- 5: Département de psychologie
Université du Québec à Montréal
Montréal (Qc) / Canada
- 6: École Polytechnique de Montréal
Université de Montréal
Montréal (Qc) Canada

Running Title: Prefrontal cortex oxygenation during cycling

Corresponding author:

Saïd Mekary
Département de kinésiologie
Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

Abstract

Purpose: It has been proposed that decrease in cerebral oxygenation could be an important factor of limiting human performance during exercise and information concerning the cerebral oxygenation kinetic during exercise is limited. We proposed in this study to evaluate the cerebral O₂ kinetics during constant cycling at different exercise intensities. **Methods:** Ten participants completed a maximal graded exercise test and three constant intensity tests at 40%, 60% and 85% of peak power output (PPO). Relative changes in cerebral oxygenation were acquired during all these tests with a near-infrared spectroscopy system. **Results:** We found that cerebral oxygenation was sensitive to exercise intensity. During the incremental test, we noted a decrease in cerebral oxygenation after ~60% of PPO. For the constant intensity tests, we also observed that at higher exercise intensities, more time was required to reach a plateau and the plateau duration was shortened. The time required to reach a plateau was 46±65 to 84±63 sec for 40 and 60% of PPO respectively. This time increased to 127±55 sec for 85% of PPO ($p < 0.05$). We did not observe a decrease in cerebral oxygenation at 40% of PPO but a decrease at 60% and 85% of PPO after 232±128 and 67±68 seconds of exercise respectively. **Conclusion:** Our findings underscore the existence of a decrease of cerebral oxygenation during steady state exercise in normal conditions and confirm the existence of an inverse relationship between the duration of the steady state cerebral oxygenation and exercise intensity.

Key words: Cerebral oxygenation, prefrontal cortex, intensity, steady state exercise, kinetics.

Abbreviations:

ANOVA Analysis of Variance

CBF Cerebral Blood Flow

HbO₂ Oxyhemoglobin

HbR Deoxyhemoglobin

NIRS Near infrared spectroscopy

PaCO₂ Carbon dioxide arterial pressure

PETCO₂ End-tidal carbon dioxide

PFC Prefrontal Cortex

PPO Peak Power Output

VO₂ Oxygen Uptake

Introduction

In the last 30 years, there has been a growing interest in understanding how human exercise performance is regulated (Marino, Gard, & Drinkwater, 2011; Timothy David Noakes, 2011, 2012). A large portion of this knowledge agrees that exercise performance is under the influence of several underlying mechanisms and that both central and/or peripheral physiological mechanisms are involved in the manifestation of fatigue (Gandevia, 2001). Psychological and emotional factors seem to play a major role in the regulation of exercise (Baron, Moullan, Deruelle, & Noakes, 2011; Millet, 2011; St Clair Gibson et al., 2003). The role of the central nervous system during exercise and fatigue is not a novel topic in the field of exercise physiology (Bainbridge, 1931; Hill, Long, & Lupton, 1924; Mosso, 1904). However, recent advances in neuroimaging research have extended the investigation of this topic and enabled the scientific community to explore how the brain is regulated during exercise.

Although several central mechanisms may have a role in limiting human exercise performance (Kayser, 2003; L. Nybo & Secher, 2004), it has been suggested that cerebral oxygenation could be an important contributing factor of central fatigue (Lars Nybo & Rasmussen, 2007). Indeed, the central nervous system seems to be very sensitive to changes in oxygen concentration (Amann & Calbet, 2008). Several authors have suggested that inadequate cerebral O₂ availability could be implicated in the alteration of physical performance by decreasing cortex excitability, decreasing neural drive, decreasing generating forces (Amann et al., 2006; Billaut, Davis, Smith, Marino, & Noakes, 2010; Calbet et al., 2003; T. D. Noakes, Peltonen, & Rusko, 2001; Stephane Perrey, 2008; S. Perrey, 2009; Rasmussen et al., 2007; Rupp & Perrey, 2008;

Smith & Billaut, 2010). Although research in hypoxic conditions has helped clarify the relationship between O₂ availability and altered physical performance (Verges et al., 2012), additional research of this relationship is needed in normoxic conditions.

New emerging technologies such as near infra-red spectroscopy (NIRS) permit further investigation of the role of cerebral oxygenation in the fatigue process. The infra-red light (700-1000nm) used in NIRS passes through tissues and specific wavelengths are absorbed differently by chromophores such as oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR), allowing researchers to distinguish relative changes in oxygenated and deoxygenated hemoglobin in the brain. In comparison to other imaging techniques, NIRS provides real-time measures of cerebral oxygenation, is non-invasive, inexpensive, and is less sensitive to movement artifact, which makes this technique highly amenable to acquisitions during exercise (Ekkekakis, 2009). This technique is still interesting, since it can be used during exercise (Leff et al., 2011; Stephane Perrey, 2008).

The central nervous system integrates several physiological and psychological cues during exercise, and in this sense the prefrontal cortex (PFC) is the brain region of interest to enhance our understanding in the factor limiting performance. The PFC projects neuronal circuit to premotor and motor areas and could be responsible for reduced output to muscles. Also, converging evidence from neuroimaging studies suggests that the PFC should be targeted as a region of interest because this area affects cognitive functions such as executive functions. Executive functions generally refer to a “high-level” control and regulation of cognitive processes such as planning, inhibiting a behavior or updating working memory. In this topic, Dietrich (Arne Dietrich, 2006; Dietrich & Sparling, 2004a) has proposed that a hypofrontality of the

PFC occurs during exercise and that it is accompanied by altered executive function. In this sense, as Leff et al., 2001 recently pointed out in their review, a reduced of cerebral oxygenation may explain why during exercise several studies reported a cognitive alterations. (Leff et al., 2011)

Prior to clarifying the exact role of cerebral oxygenation in cognitive and physical performance (Soichi Ando, Masahiro Kokubu, Yosuke Yamada, & Misaka Kimura, 2011; Billaut et al., 2010), we must first examine how cerebral oxygenation pattern changes during exercise. The bulk of knowledge in the cerebral oxygenation during exercise is the the brain hemodynamic response during maximal graded exercise test . The results of studies show that cerebral oxygenation increases during exercise from easy to moderate intensities. However, when intensity increases to a high intensity level, there is a decrease in cerebral oxygenation(Rooks et al., 2010) . When a decrease in cerebral oxygenation occurs at high exercise intensities it could affect physical and cognitive performance (Labelle et al., 2012). It should be kept in mind however, that the cerebral blood oxygenation pattern during exercise has primarily been evaluated during incremental tests, which consist of gradually increasing the workload until exhaustion of the participant. This specific mode of exercise allows the comparison of the mean cerebral blood oxygenation at different intensities, but does not provide any information about the kinetics of this oxygenation during a continuous exercise at a given intensity. Any physiological transition from rest to exercise or from two bouts of exercise with different intensities is characterized by the time needed to reach a physiological steady state, and eventually by the duration of this steady state. The knowledge of these two steady state characteristics is particularly important to test the hypothesis of a linear relationship between

cerebral blood oxygenation and human performance. However, research examining cerebral oxygenation patterns in the whole PFC and steady state exercise characteristics in normoxic conditions is still lacking.

Therefore, the aim of this study was to determine the time required to reach a cerebral blood oxygenation steady state and the duration of this steady-state at 40, 60 and 85% of peak power output (PPO). On the basis of studies of oxygen kinetics (Koga, 2004; Xu et al., 2001), we hypothesized the existence of an inverse relationship between the duration of the steady state of cerebral oxygenation and exercise intensity, in which the steady state of cerebral oxygenation would be shortened at the higher intensities.

Methods

Participants

Ten healthy individuals (5 men and 5 women) gave their written informed consent to participate in the study. Their mean \pm SD age, height, body mass and body mass index were: 26 ± 4 years, 1.78 ± 0.08 m, 75 ± 22 kg and 23.5 ± 5 kg m⁻², respectively. All participants were healthy, had normal-to-corrected vision and were right handed. None of the participants had a history of neurological or psychiatric disorder, color-blindness, a surgery with general anesthesia in the past 6 months, involuntary tremors, epilepsy and drug or alcohol problems. The protocol was reviewed and approved by the Research Ethics Board in Health Sciences of the Montreal Geriatrics Institute (Canada) and has been conducted in accordance with recognized ethical standards and national/international laws.

Experimental Design

Following a thorough briefing and medical screening, all participants signed a written statement of informed consent. They first completed a maximal continuous graded exercise test, followed by a constant intensity exercise test. Both sessions were separated by a minimum 24 hours and were realized in a laboratory room of constant temperature (22°C) and humidity (45%). Participants were asked to arrive fully hydrated to the laboratory, at least three hours after their last meal. No attempt was made to control the content of this meal. All exercises were performed on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Lode B.V., Medical technology, Goningen, Netherlands). Saddle height was individually adjusted so there was a slight bend in the knee joint, even when the pedals were at their furthest distance.

Exercise testing

Maximal continuous graded exercise test

Initial workload was set at the individual body weight and increased by 15 W every minute until voluntary exhaustion. Strong verbal encouragement was given throughout the test. The power of the last completed stage was considered as the peak power output (PPO, in Watts). Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) was determined continuously on a 30-s basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Moxus, AEI Technologies, Naperville, IL). Gas analyzers were calibrated before each test using a gas mixture of known concentrations (15% O_2 and 5% CO_2). The turbine was calibrated before each test using a 3-liter syringe at several flow rates. The highest $\dot{V}O_2$ over a 30-s period during the test was considered as the peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$, in $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Submaximal constant intensity exercise test

Participants had to perform three bouts of constant intensity exercise at 40, 60 and 85 % of PPO. Each exercise test had to be maintained for seven minutes and was separated from the other by a 6-min recovery period during which participants remained seated on the bicycle ergometer without pedalling. Intensity levels were counterbalanced across participants according to a 3x3 latin square design (Winer, 1971) in order to avoid a systematic effect of exercise intensity with potential order affect. The first participant completed the first sequence (i.e., 40%, 60% and 80%), the second had the second sequence (i.e., 60%, 80% and 40%) and the third participant realized the third sequence (i.e., 80%, 40% and 60%). During all these sequences, cerebral hemodynamic and oxygenation were determined as follows.

Measurement of cerebral hemodynamic and oxygenation

Changes in concentration of oxyhemoglobin (HbO₂) and deoxyhemoglobin (HbR) were measured by a multichannel, continuous-wave spectrometer (CW6, TechEn Inc., Milford, MA), using an 830 nm wavelength that is more sensitive to HbO₂ and a 690 nm more sensitive to HbR. Combining the multispectral measurements with known extinction coefficients of hemoglobin, concentration changes of HbO₂ was calculated using the modified Beer-Lambert and a path-length factor of 5.93. As illustrated in Fig 1, two arrays of 4 sources and 8 detectors were mounted on plastic helmets covering prefrontal regions. Two probes (one on each hemisphere) were arranged with one central, anterior-posterior row of four emitters per hemisphere. Sixteen detectors were placed strategically 2.8 cm away from the emitters, eight of them were

dorsal, while the other eight were ventral, so that each probe had four dorsal detectors and for ventral detectors. The two probes were placed symmetrically over the lateral prefrontal cortex and the most anterior and most ventral pair of emitter-detector of each probe was placed on Fp1/Fp2 (Fig 1) using the 10/20 system. Fp1 and Fp2 regions have been found to correspond to the superior and medial frontal gyri (Okamoto et al., 2004). This method and setup was already used in our previous reports (Gagnon et al., 2012; Lague-Beauvais, Brunet, Gagnon, Lesage, & Bherer, 2012). The NIRS transmitters were tightly secured with a tensor bandage wrapped around the forehead, taking sufficient care to ensure that there was no interference of background light and to limit movement during exercise. Variable of interest was relative changes in concentration of HbO₂ compared to the baseline, because continuous-wave technology does not allow quantifying absolute concentration of HbO₂ due to the incapacity of measuring optical path lengths (Delpy & Cope, 1997; Ferrari & Quaresima, 2012; Hoshi, 2003). In this study, we only focused on changes of HbO₂, since it's the value of interest accordingly our hypotheses, but also several authors (Ekkekakis, 2009; Hoshi, 2005; Hoshi, Kobayashi, & Tamura, 2001) suggest that HbO₂ is the best marker of cerebral oxygenation and the best reflect of cerebral blood flow.

Statistical analysis

Standard statistical methods were used for the calculation of means and standard deviations. Normal Gaussian distribution of the data was verified by the Shapiro-Wilk test. A one-way within-group analysis of variance (ANOVA) was performed to test the null hypothesis that dependant variables were not affected by exercise intensity. The compound symmetry, or sphericity, was checked by the Mauchley test. When

the assumption of sphericity was not met, the significance of F-ratios was adjusted according to the Greenhouse–Geisser procedure when the epsilon correction factor was < 0.75 , or according to the Huyn–Feld procedure when the epsilon correction factor was > 0.75 . Multiple comparisons were made with the Newman-Keuls post-hoc test. The magnitude of difference was assessed by the Hedges' g (g), as presented elsewhere (Dupuy et al. 2014). The scale proposed by Cohen (1988) was used for interpretation. The magnitude of the difference was considered either small ($0.2 < g \leq 0.5$), moderate ($0.5 < g \leq 0.8$), or large ($g > 0.8$). Statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results

Peak power output and ($\otimes O_{2\text{peak}}$) reached by the participants during the maximal continuous graded exercise test were 238 ± 50 W and 46.2 ± 12.3 ml.min⁻¹.kg⁻¹, respectively. Cerebral oxygenation increased linearly until $67 \pm 4\%$ of PPO, and then declined until exercise cessation (Fig 2).

Cerebral oxygenation kinetics during the constant intensity tests at 40, 60 and 85% of PPO are presented in Table 1. The magnitude of differences between conditions is presented in Figure 3. Time to reach a steady state of cerebral oxygenation ($T_{\text{steady state}}$) increased linearly as a function of exercise intensity, although the difference was significant only between 40 and 85% of PPO ($p = 0.02$, $g = 1.45$). The duration of the steady state of cerebral oxygenation ($D_{\text{steady state}}$) decreased linearly as a function of exercise intensity ($p < 0.001$), all conditions being largely different from the others ($- 1.19 < g < - 4.62$) (Fig 3).

Discussion

The aim of this study was to determine cerebral oxygenation kinetics during steady state exercise. The main result was that cerebral oxygenation was sensitive to exercise intensity. The higher the intensity, the longer the time required to reach a plateau and the smaller the duration of this plateau.

The relationship between cerebral oxygenation and exercise intensity has been widely documented during maximal graded exercise test. Our results support and confirm previous conclusions of reviews, meta-analysis and recent original article that evaluated the relationship between exercise intensity and brain blood flow. The current results of this study support the existence of a non-linear inverted-U shape relationship between exercise intensity and cerebral oxygenation such as found in the literature. Using NIRS technique and other neuroimaging methods, several reports concluded that HBO₂ and blood volume increased during the transition from low- to moderate-intensity exercise, and decreased during the transition from moderate- to maximal-intensity exercise (Bhambhani et al., 2007; Gonzalez-Alonso et al., 2004; Neary & Bhambhani, 2004; Ogoh et al., 2005; Rooks et al., 2010; Shibuya, Tanaka, Kuboyama, & Ogaki, 2004). Bhambhani et al (2007) described the kinetics of cerebral oxygenation during an incremental test and report a decrease of HBO₂ after the ventilator threshold. Also, Neary et al (2004) confirm the existence of this kinetics with only women subjects. The recent meta-analysis confirms this pattern and concluded that the decrease of cerebral oxygenation is caused by a decrease of cerebral blood flow (Neary & Bhambhani, 2004).

Data obtained during submaximal constant intensity exercises showed a close relationship between the time required to reach a plateau of cerebral oxygenation, the duration of this plateau and exercise intensity. It is worth noting that this finding is in agreement with the $\dot{V}O_2$ kinetics literature (Xu & Rhodes, 1999). To our knowledge, only few studies have examined cerebral oxygenation during a submaximal constant intensity exercise. The study by Gonzalez-Alonso (2004) measured cerebral oxygenation at 80% of PPO. The authors of this study observed a decrease of oxygen saturation and oxygen content in the prefrontal cortex approximately 2 minutes after the beginning of exercise (Gonzalez-Alonso et al., 2004). Kounakalis et al. (2012) measured cerebral oxygenation at 60 % of $\dot{V}O_2$ max but with two different pedaling rates (40 rpm or 80 rpm). They observed a decrease in cerebral oxygenation from the 60th minute of exercise towards the end of the test during the high frequency pedaling condition, while it remained unchanged during the low frequency pedaling condition (Kounalakis & Geladas, 2012). Finally, Shibuya et al. (2004) studied the alterations in cerebral oxygenation during seven supramaximal intermittent exercise (30s at 150% $\dot{V}O_2$ max, 15s rest). The authors reported an increase of cerebral oxygenation and cerebral blood volume after the first work interval and a consistent decline during the subsequent repetitions (Shibuya et al., 2004).

Several hypotheses have been put forward to explain the decrease of cerebral blood flow and oxygenation by a decline in cardiac output or hypocapnia leading to vasoconstriction during maximal intensity (Ogoh & Ainslie, 2009; Rooks et al., 2010). Indeed, this kinetic is tightly linked to changes in arterial blood gases (ie, $PaCO_2$) from moderate to maximal intensities. Bhambani (2007) reported that the decrease in $PETCO_2$ (an indirect estimate of $PaCO_2$) at the respiratory compensation threshold resulted in concomitant reductions in cerebral blood

volume and cerebral oxygenation during maximal graded exercise test (Bhambhani et al., 2007). Nielsen (2001) demonstrated that the changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume were closely related to PETCO₂. During the transition from submaximal exercise to maximal exercise, there was a decline in PETCO₂ that was associated with a decrease in the values of cerebral blood volume and cerebral oxygenation (Nielsen, Hyldig, Bidstrup, Gonzalez-Alonso, & Christoffersen, 2001). As shown in the clamp study by Ide (1999), PETCO₂ also plays an important role in the regulation of cerebral blood flow (CBF), which is a major determinant of cerebral oxygenation. During incremental exercise, the authors manipulated the PETCO₂ with a clamping technique and observed that the cerebral oxygenation continued to increase at higher intensity whereas the authors reported a decrease of cerebral oxygenation without the clamping (Ide, Horn, & Secher, 1999). Recently, Siebenmann et al (2013), confirmed in maximal exercise realized in altitude the close relationship between PETCO₂ and cerebral oxygenation. They found that a clamping at 40mmHg attenuated the decrease in cerebral oxygenation(Siebenmann et al., 2013). Also, at rest, other researchers reported that cerebral blood velocity declined during voluntary hyperventilation leading to hypocapnia and cerebral vasoconstriction (Vovk, Cunningham, Kowalchuk, Paterson, & Duffin, 2002). All these results confirmed the close relationship between CBF, ventilation and PACO₂. Several other regulatory mechanisms may also be involved, including cardiovascular autonomic control and pH (Querido & Sheel, 2007). Recently, Sato et al (2011), found that during maximal dynamic exercise, the decline of blood flow in internal carotid artery was associated to an increase of blood flow in external artery carotid and be partly due to exercise-induced redistribution of arterial blood flow to the head and brain. Overall, the inverted U-shape kinetics probably reflects redistribution a blood volume in whole body and in the brain (Sato, Ogoh, Hirasawa, Oue, & Sadamoto, 2011).

As discussed earlier, the literature has examined the effect of exercise intensity on cerebral oxygenation or the effect of exercise duration on the kinetics of cerebral oxygenation. However, we have actually no information about the relationship between the time to reach a steady state, the duration of this steady state and exercise intensity, which is the original contribution of this work. This study is the first one to evaluate the kinetics of cerebral oxygenation in the whole pre-frontal cortex during various steady state exercise intensities. Its main limit is that it is essentially descriptive, since we have no measurements that allow determining the different mechanisms responsible for the variation of cerebral oxygenation. Therefore, the exact aetiology of the underpinnings of this relationship still remains to be determined.

Conclusion

The aim of this study was to determine the time required to reach a cerebral blood oxygenation steady state and the duration of this steady-state at 40, 60 and 85% of PPO. We hypothesized the existence of an inverse relationship between the duration of the steady state of cerebral oxygenation and exercise intensity, in which the steady state of cerebral oxygenation would be shortened at the higher intensities. Our results confirmed this hypothesis in the whole pre-frontal cortex. Considering these descriptive findings, future studies should address the implication of this possible decrease in cerebral oxygenation during a steady state exercise on cognitive performance, and its possible implication in the regulation of exercise performance.

The authors of this paper have no conflicts of interest.

References

- Amann, Markus et Calbet, Jose A. L. (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 861-870. doi: 10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann, Markus Eldridge, Marlowe W., Lovering, Andrew T., Stickland, Michael K., Pegelow, David F. et Dempsey, Jerome A. (2006). Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *Journal of Physiology-London*, 575(3), 937-952. doi: 10.1113/jphysiol.2006.113936
- Ando, Soichi, Kokubu, Masahiro, Yamada, Yosuke et Kimura, Misaka. (2011). Does cerebral oxygenation affect cognitive function during exercise? *European Journal of Applied Physiology*, 111(9), 1973-1982. doi: 10.1007/s00421-011-1827-1
- Bainbridge, FA. (1931). *The Physiology of muscular exercise*. 3rd edn. New York, USA: Longmans, Green and Co.
- Baron, B., Moullan, F., Deruelle, F. et Noakes, T. D. (2011). The role of emotions on pacing strategies and performance in middle and long duration sport events. *British Journal of Sports Medicine*, 45(6), 511-517. doi: 10.1136/bjism.2009.059964
- Bhambhani, Y., Malik, R. et Mookerjee, S. (2007). Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol*, 156(2)
- Billaut, F., Davis, J. M., Smith, K. J., Marino, F. E. et Noakes, T. D. (2010). Cerebral oxygenation decreases but does not impair performance during self-paced, strenuous exercise. *Acta Physiologica*, 198(4), 477-486. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02058.x
- Brisswalter, J., Arcelin, R., Audiffren, M. et Delignieres, D. (1997). Influence of physical exercise on simple reaction time: Effect of physical fitness. *Perceptual and Motor Skills*, 85(3), 1019-1027.

- Calbet, J. A. L., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D. et Saltin, B. (2003). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 284(2)
- Delpy, D. T. et Cope, M. (1997). Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences*, 352(1354), 649-659.
- Dietrich, A. et Sparling, P. B. (2004). Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain and Cognition*, 55(3)
- Dietrich, Arne. (2006). Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Research*, 145(1), 79-83.
- Ekkekakis, Panteleimon. (2009). Illuminating the Black Box: Investigating Prefrontal Cortical Hemodynamics During Exercise With Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of Sport et Exercise Psychology*, 31(4), 505-553.
- Ferrari, M. et Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 63(2), 921-935. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.049
- Gagnon, C., Desjardins-Crepeau, L., Tournier, I., Desjardins, M., Lesage, F., Greenwood, C. E. et Bherer, L. (2012). Near-infrared imaging of the effects of glucose ingestion and regulation on prefrontal activation during dual-task execution in healthy fasting older adults. *Behav Brain Res*, 232(1), 137-147.
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, 81(4), 1725-1789.
- Gonzalez-Alonso, J., Dalsgaard, M. K., Osada, T., Volianitis, S., Dawson, E. A., Yoshiga, C. C. et Secher, N. H. (2004). Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans. *J Physiol*, 557(Pt 1)
- Hill, AV, Long, CNH et Lupton, H. (1924). Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen. . *Pro R Sc Lond*, 97, 155-176.
- Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: Utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, 40(4).

- Hoshi, Y. (2005). Functional near-infrared spectroscopy: Potential and limitations in neuroimaging studies. In M. F. Glabus (Ed.), *Neuroimaging, Pt A* (Vol. 66, pp. 237-+).
- Hoshi, Y., Kobayashi, N. et Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology*, 90(5), 1657-1662.
- Ide, K., Horn, A. et Secher, N. H. (1999). Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J Appl Physiol*, 87(5), 1604-1608.
- Kayser, B. (2003). Exercise starts and ends in the brain. *European Journal of Applied Physiology*, 90(3-4).
- Kounalakis, S. N. et Geladas, N. D. (2012). Cardiovascular drift and cerebral and muscle tissue oxygenation during prolonged cycling at different pedalling cadences. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(3), 407-417.
- Labelle, Véronique, Bosquet, Laurent, Mekary, Saïd et Bherer, Louis. (2013). Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level. *Brain and Cognition*, 81(1), 10-17.
- Lague-Beauvais, M., Brunet, J., Gagnon, L., Lesage, F. et Bherer, L. (2012). A fNIRS investigation of switching and inhibition during the modified Stroop task in younger and older adults. *Neuroimage*, 64C, 485-495.
- Leff, Daniel Richard, Orihuela-Espina, Felipe, Elwell, Clare E., Athanasiou, Thanos, Delpy, David T., Darzi, Ara W. et Yang, Guang-Zhong. (2011). Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: A systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Neuroimage*, 54(4), 2922-2936.
- Marino, F. E., Gard, M. et Drinkwater, E. J. (2011). The limits to exercise performance and the future of fatigue research. *British Journal of Sports Medicine*, 45(1), 65-67.
- Millet, Guillaume Y. (2011). Can Neuromuscular Fatigue Explain Running Strategies and Performance in Ultra-Marathons? The Flush Model. *Sports Medicine*, 41(6), 489-506.
- Mosso, A. (1904). *Fatigue*. London: Swan Sonnenschein et Co Ltd.

- Neary, J. P. et Bhambhani, Y. N. (2004). Near infrared spectroscopy: from the "black box to the ice arena". Symposium introduction. *Can J Appl Physiol*, 29(4), 461-462.
- Nielsen, B., Hyldig, T., Bidstrup, F., Gonzalez-Alonso, J. et Christoffersen, G. R. (2001). Brain activity and fatigue during prolonged exercise in the heat. *Pflugers Arch*, 442(1), 41-48.
- Noakes, T. D., Peltonen, J. E. et Rusko, H. K. (2001). Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *Journal of Experimental Biology*, 204(18), 3225-3234.
- Noakes, Timothy David. (2011). Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme*, 36(1), 23-35.
- Noakes, Timothy David. (2012). Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Frontiers in physiology*, 3, 82-82.
- Nybo, L. et Secher, N. H. (2004). Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Progress in Neurobiology*, 72(4), 223-261.
- Nybo, Lars et Rasmussen, Peter. (2007). Inadequate cerebral oxygen delivery and central fatigue during strenuous exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 35(3).
- Ogoh, S. et Ainslie, P. N. (2009). Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. *Exerc Sport Sci Rev*, 37(3), 123-129.
- Ogoh, S., Brothers, R. M., Barnes, Q., Eubank, W. L., Hawkins, M. N., Purkayastha, S., . . . Raven, P. B. (2005). The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol*, 569(Pt 2), 697-704.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., . . . Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1).

- Perrey, S. (2009). Decrease in cerebral oxygenation influences central motor output in humans. *Acta Physiologica*, 196(3), 279-281.
- Perrey, Stephane. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods*, 45(4), 289-299. doi: 10.1016/j.ymeth.2008.04.005
- Querido, J. S. et Sheel, A. W. (2007). Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Med*, 37(9), 765-782.
- Rasmussen, Peter, Dawson, Ellen A., Nybo, Lars, van Lieshout, Johannes J., Secher, Niels H. et Gjedde, Albert. (2007). Capillary-oxygenation-level-dependent nearinfrared spectrometry in frontal lobe of humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(5), 1082-1093.
- Rooks, C. R., Thom, N. J., McCully, K. K. et Dishman, R. K. (2010). Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol*, 92(2), 134-150.
- Rooks, Cherie R., Thom, Nathaniel J., McCully, Kevin K. et Dishman, Rod K. (2010). Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: A systematic review. *Progress in Neurobiology*, 92(2), 134-150.
- Rupp, Thomas et Perrey, Stephane. (2008). Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 102(2), 153-163.
- Sato, K., Ogoh, S., Hirasawa, A., Oue, A. et Sadamoto, T. (2011). The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J Physiol*, 589(Pt 11), 2847-2856. 10.1113/jphysiol.2010.204461
- Shibuya, K., Tanaka, J., Kuboyama, N. et Ogaki, T. (2004). Cerebral oxygenation during intermittent supramaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*, 140(2), 165-172.
- Siebenmann, C., Hug, M., Keiser, S., Muller, A., van Lieshout, J., Rasmussen, P. et Lundby, C. (2013). Hypovolemia explains the reduced stroke volume at altitude. *Physiol Rep*, 1(5).

- Smith, Kurt J. et Billaut, Francois. (2010). Influence of cerebral and muscle oxygenation on repeated-sprint ability. *European Journal of Applied Physiology*, 109(5), 989-999.
- Noakes, Tim D. (2003). The conscious perception of the sensation of fatigue. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(3), 167-176.
- Verges, Samuel, Rupp, Thomas, Jubeau, Marc, Wuyam, Bernard, Esteve, Francois, Levy, Patrick, . . . Millet, Guillaume Y. (2012). Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 302(8), R903-R916.
- Vovk, A., Cunningham, D. A., Kowalchuk, J. M., Paterson, D. H. et Duffin, J. (2002). Cerebral blood flow responses to changes in oxygen and carbon dioxide in humans. *Can J Physiol Pharmacol*, 80(8), 819-827.
- Winer, BJ. (1971). *Statistical principles in experimental design. (2nd ed.)*. New York; Montréal: McGraw-Hill.
- Xu, F. et Rhodes, E. C. (1999). Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med*, 27(5), 313-327.

Figures and tables caption:

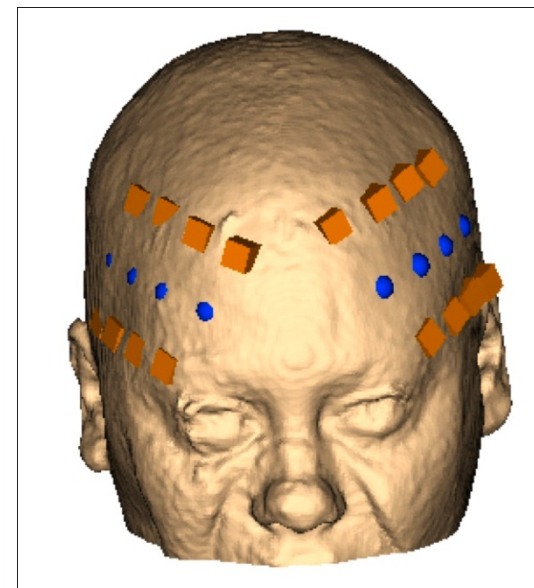
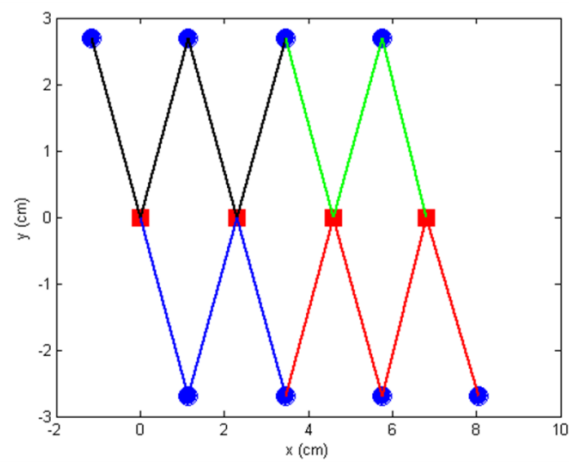
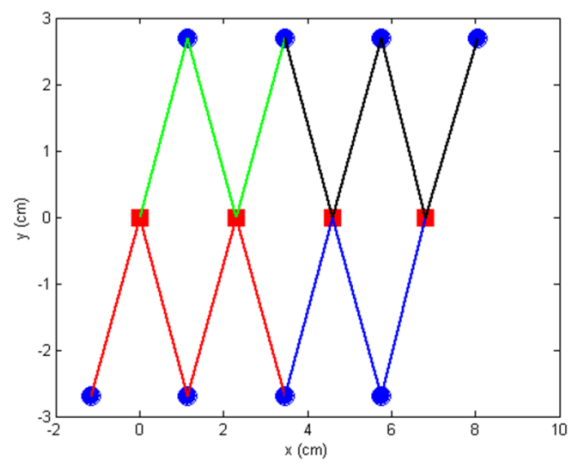


Fig 1 Two probes (one on each hemisphere) were arranged with one central, anterior-posterior row of four emitters per hemisphere. Sixteen detectors were placed strategically 2.8 cm away from the emitters, eight of them were dorsal, while the other eight were ventral, so that each probe had four dorsal detectors and for ventral detectors.

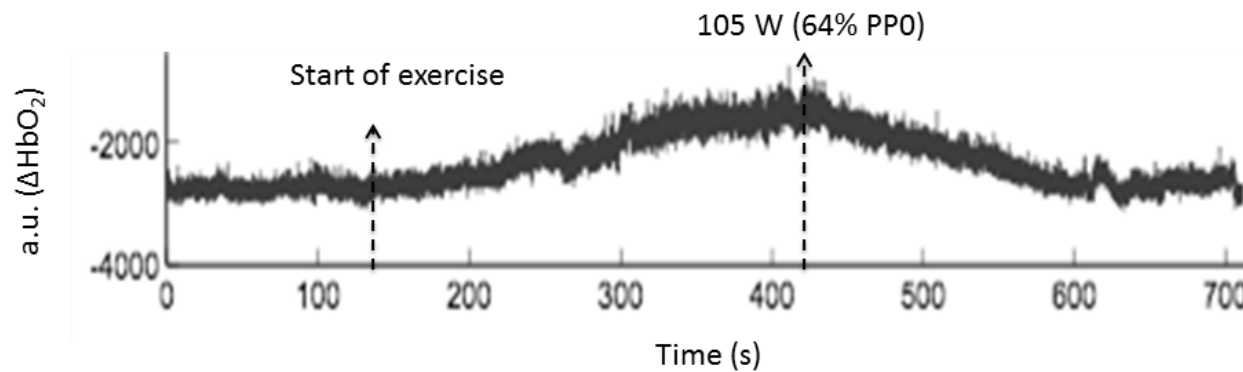


Fig 2 Cerebral oxygenation increased linearly until $67 \pm 4\%$ of PPO, and then declined until exercise cessation

Table 1. Cerebral oxygenation kinetics (ΔHbO_2) during the constant intensity exercise tests. Data are reported as mean (SD).

Parameter	Exercise intensity (% PPO)			Exact
	40	60	85	p value
$T_{\text{Steady State}}$ (s)	46 (65) ^a	84 (63)	127 (55)	0.02
$D_{\text{Steady State}}$ (s)	374 (65) ^b	232 (128) ^b	67 (68) ^b	0.000001

$T_{\text{Steady State}}$: time to reach cerebral oxygenation steady state; $D_{\text{Steady State}}$: duration of cerebral oxygenation steady state; PPO: peak power output a: different from 85% ($p < 0.05$);

b: different from all other conditions ($p < 0.01$)

*The relationship between exercise intensity,
cerebral oxygenation and cognitive
performance in young adults*

**Saïd Mekari, Sarah Fraser, Laurent
Bosquet, Clément Bonnéry, Véronique
Labelle, Philippe Pouliot, Frédéric
Lesage & Louis Bherer**

**European Journal of Applied
Physiology**

ISSN 1439-6319

Eur J Appl Physiol
DOI 10.1007/s00421-015-3199-4



Article 2

The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in young adults

Authors: Saïd MEKARI, Sarah FRASER, Laurent BOSQUET, Clément BONNÉRY, Véronique LABELLE, Philippe POULIOT, Frédéric LESAGE, Louis BHERER

8.1 Description synthétique de l'étude 2

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique sur les mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires. Des études récentes en neuro-imagerie chez les jeunes adultes démontrent que la relation entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'exercice forme un U inversé. Il existe un seuil au-delà duquel l'oxygénation cérébrale commence à diminuer proportionnellement à l'intensité de l'exercice. Lorsqu'on se penche sur la recherche cognitive, nous constatons également cette relation en U inversé entre l'intensité de l'exercice et la performance cognitive. En supposant que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux. L'objectif des deuxième et troisième études de cette thèse est d'étudier la relation possible entre la fonction cognitive et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les jeunes (étude 2) et les aînés (étude 3) en bonne santé. Nous émettons les hypothèses que 1) la fonction cognitive sera affectée pendant l'exercice physique intense, et que 2) l'altération des performances cognitives sera la cause de la chute de l'oxygénation cérébrale.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- Une diminution de l'oxygénation cérébrale, lors de l'exercice de haute intensité
- Une diminution des performances cognitives, lors de l'exercice de haute intensité
- Une corrélation entre les performances cognitives et la disponibilité de l'oxygène

TITLE PAGE

Saïd MEKARI ^{1, 2}, Sarah FRASER ^{1, 3}, Laurent BOSQUET ^{1, 2, 4}, Clément BONNÉRY ^{1, 5}, Véronique Labelle ^{1, 3}, Philippe POULIOT ^{5, 6},
Frédéric LESAGE ^{5, 6}, Louis BHERER ^{1, 7}

Title: **The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in young adults**

Running title: Effects of exercise on cognition and brain activation

- 1: Centre de recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
Laboratoire LESCA
4565, chemin Queen-Mary
Montréal (Qc) Canada H3W 1W5

- 2 : Département de Kinésiologie
Université de Montréal
CP 6128, succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

- 3: Département de Psychologie
Université de Québec à Montreal
C.P. 8888 succ. Centre-ville
Montréal, Québec H3C 3P8

- 4: Faculté des Sciences du Sport
Laboratoire MOVE (EA 6314)
Université de Poitiers
8, allée Jean Monnet
86000 Poitiers – France
- 5: Département de Génie Biomédical
École Polytechnique
CP 6079, succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3A7
- 6: Centre de recherche
Institut de Cardiologie de Montréal
5000, rue Bélanger
Montréal (Qc) Canada H1T 1C8
- 7 : PERFORM Centre
Concordia University
7200 Sherbrooke St. W.

Montreal, (Qc) Canada H4B 1R6

Corresponding author:

Said Mekari

Département de Kinésiologie

Université de Montréal

CP 6128, succ. Centre-ville

Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

Abstract

Purpose: To assess the relationship between exercise intensity, cerebral HbO₂ and cognitive performance (Executive and non-Executive) in young adults. **Methods:** We measured reaction time (RT) and accuracy, during a computerized Stroop task, in nineteen young adults (7 males and 12 females). Their mean \pm SD age, height, body mass and body mass index (BMI) were, 24 ± 4 years, 1.67 ± 0.07 m, 72 ± 14 kg and 25 ± 3 kg m⁻², respectively. Each subject performed the Stroop task at rest and during cycling at exercise of low intensity (40% of peak power output (PPO)), moderate intensity (60% of PPO) and high intensity (85% of PPO). Cerebral oxygenation was monitored during the resting and exercise conditions over the prefrontal cortex (PFC) using near infrared spectroscopy (NIRS). **Results:** High intensity exercise slowed RT in both the Naming ($p = 0.04$) and the Executive condition ($p = 0.04$). The analysis also revealed that high intensity exercise was associated with a decreased accuracy when compared to low intensity exercise ($p = 0.021$). Neuroimaging results confirm a decrease of cerebral oxygenation during high intensity exercise in comparison to low ($p = 0.004$) and moderate intensity exercise ($p = 0.003$). Correlations revealed that a lower cerebral HbO₂ in the prefrontal cortex was associated with slower RT in the Executive condition only ($p = 0.04$, $r = -0.72$). **Conclusion:** Results of the present study suggest that low to moderate exercise intensity does not alter Executive functioning but that exercise impairs cognitive functions (Executive and non-Executive) when the physical workload becomes heavy. The cerebral HbO₂ correlation suggests that a lower availability of HbO₂ was associated with slower RT in the Executive condition only.

Keywords:

Reaction time, near infrared spectroscopy, cerebral HbO₂, peak power output, hyperventilation

Abbreviations:

ANOVA Analysis of variance

BMI Body mass index

CO₂ Carbon dioxide

CBF Cerebral blood flow

CBF Cerebral blood flow

fNIRS Functional near infrared spectroscopy

GLM General linear model

HbO oxy-hemoglobin

HbR deoxy-hemoglobin

HbT Total hemoglobin

HPF High pass filter

MICE Moderate intensity continuous exercise

NIRS Near infrared spectroscopy

PaCO₂ CO₂ arterial pressure

PFC Prefrontal cortex

PPO Peak power output

Ra Respiratory alkalosis

RA Respiratory acidosis

RCT Respiratory compensation threshold

RT Reaction time

SD Standard deviation

THT Transient hypofrontality theory

VO₂ Oxygen uptake

W Watts

INTRODUCTION

The mechanism by which acute exercise influences cognitive functions has not yet been clearly established ([McMorris and Graydon 1997](#); [Brisswalter, Collardeau et al. 2002](#); [McMorris, Tallon et al. 2003](#); [Pesce, Cereatti et al. 2007](#); [Pesce, Tessitore et al. 2007](#)). The transient hypofrontality theory (THT) posited to account for this relationship, states that the brain, in order to drive bodily motion, is forced to make profound changes to the way it allocates its metabolic resources ([Dietrich 2003](#)). According to this theory, a temporary inhibition in regions such as the prefrontal cortex may emerge. Indeed, research that has combined exercise and cognitive tasks has demonstrated that cognitive tasks that are prefrontal lobe dependent (Executive tasks involving updating, inhibition, switching) are preferentially impaired during endurance exercise when compared to cognitive tasks that are not as prefrontal dependent (non-Executive tasks: simple reaction time tasks) ([Dietrich and Sparling 2004](#)). Moreover, a recent study from our group demonstrated that this effect was more pronounced in lower-fit than higher-fit individuals (Labelle, Bosquet et al. 2013).

Studies using in vivo brain imaging techniques have been designed to describe and understand the nature of the relationship between exercise intensity and brain functions. Among the neuroimaging techniques that have been successful at measuring brain activity in the prefrontal cortex *during* exercise is near-infrared spectroscopy (NIRS). Studies using NIRS have clearly shown the existence of an inverted U-shape relationship between cerebral oxygenation and exercise intensity ([Gonzalez-Alonso, Dalsgaard et al. 2004](#); [Bhambhani, Malik et al. 2007](#); [Subudhi, Dimmen et al. 2007](#)). The main physiological trigger of that typical kinetics appears to be the relationship between arterial pressure in CO₂ (PaCO₂) and cerebral hemodynamics. As shown by Bhambhani et al. (2007) in young adults, the decrease in cerebral blood flow and

cerebral oxygenation observed at the end of the exercise intensity spectrum is concomitant to the respiratory compensation threshold and its resulting hypocapnia. This phenomenon has been reported in localized fashion over the frontal cerebral cortex, and this has been put forward as an explanation for the specific impairments observed in Executive function tasks reported in some studies. Several reports using functional NIRS (fNIRS) have described the relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and Executive performance through the prefrontal dependant Stroop task ([Lucas, Tzeng et al. 2010](#); [Yanagisawa, Dan et al. 2010](#); [Ando, Kokubu et al. 2011](#)). Whatever the exercise intensity (40- 80% peak $\dot{V}O_2$ ([Ando, Kokubu et al. 2011](#)), 50% Peak Power Output ([Yanagisawa, Dan et al. 2010](#)) and 30 & 70% heart rate range ([Lucas, Tzeng et al. 2010](#)), there was a consensus across these studies, that an increase in cerebral oxygenation resulted in improved Executive performance. These studies support the first portion of the inverted-U shape relationship between exercise intensity and cerebral oxygenation, and demonstrate that low to moderate exercise intensity can improve Executive functions through a modification of cerebral hemodynamics. However, they did not measure the effect of higher exercise intensities, particularly beyond the respiratory compensation threshold. Clarifying the effect of exercise intensity (particularly high intensity) on cerebral oxygenation and its relationship to Executive performance might help further understand the basic mechanisms of the effect of aerobic exercise on cognition.

The aim of the present study was to address this gap in the literature and investigate the relationship between Executive performance and cerebral oxygenation during exercise intensities that cover a wide intensity spectrum (i.e. before and after the respiratory compensation threshold). We hypothesized that: (1) Executive performance would be impaired during high intensity exercise when compared to low or

moderate exercise intensity, and that 2) this alteration of Executive performance would be associated with significant changes in prefrontal cerebral oxygenation.

METHODS

Participants

In this study, nineteen young adults (7 males and 12 females) gave their written informed consent to participate in the study. Their mean \pm SD age, height, body mass, body mass index (BMI), peak power output and $VO_{2\text{peak}}$ were, 24 ± 4 years, 1.67 ± 0.07 m, 72 ± 14 kg, 25 ± 3 kg m⁻², 200 ± 64 W and 36 ± 10 ml min⁻¹ kg⁻¹, respectively. All participants were healthy, had normal-to-corrected vision and were right handed. None of the participants had a history of neurological or psychiatric disorder, color-blindness, a surgery with general anesthesia in the past six months, involuntary tremors, epilepsy or drug / alcohol problems. The protocol was reviewed and approved by the Institutional Research Ethics Board in Health Sciences of the Montreal Geriatrics Institute and was conducted in accordance with recognized ethical standards and national/international laws.

Experimental design

The experiment involved two sessions. Following a thorough briefing and medical screening, participants completed a maximal continuous graded exercise test. In the second session, they completed a constant intensity exercise test during which they performed a cognitive test. Both sessions were separated by a minimum 24 hours and took place in a laboratory room kept at constant temperature (22⁰C) and humidity (45%). Participants were asked to refrain from strenuous exercise the day before the test, to arrive fully hydrated to the laboratory and at least three hours after their last meal. No attempt was made to control the content of this meal. All exercises were performed on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Lode B.V., Medical technology, Goningen, Netherlands). Saddle height was individually adjusted so that there was a slight bend in the knee joint, even when the pedals were at their furthest distance.

Exercise testing

Maximal continuous graded exercise test

Initial workload was set at 1 W/kg body mass, for example 75 W for an individual with a body mass of 75 kg. The workload was increased by 15 W every minute until voluntary exhaustion. Strong verbal encouragement was given throughout the test. The power of the last completed stage was considered as the peak power output (PPO, measured in W). Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$, in ml min⁻¹ kg⁻¹) was determined continuously on a 30 s basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Moxus, AEI Technologies, Naperville, IL). Gas analyzers were calibrated before each test using a gas mixture of known concentrations (15% O₂ and 5% CO₂). The turbine was calibrated before each test

using a 3-liter syringe at several flow rates. The highest $\dot{V}O_2$ over a 30 s period during the test was considered as the peak oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ peak, in ml min⁻¹ kg⁻¹).

Constant intensity exercise test

Participants had to perform a Stroop task under four conditions: at rest (no exercise), and during a constant intensity exercise at low (40% of PPO), moderate (60% of PPO) and high intensities (85% of PPO). The cognitive task was performed using a standard laptop that was adjusted for each participant and located in front of him or her. The rest condition was performed first, after which intensity levels were counterbalanced across participants according to a 3x3 repeated measures Latin square design ([Winer 1971](#)), as presented elsewhere (Labelle et al. 2013). Each exercise sequence had to be maintained for nine minutes and was separated from the other by a 6-min recovery period during which participants remained seated on the bicycle ergometer without pedaling. The first 2 minutes of each sequence was devoted to reaching a $\dot{V}O_2$ steady state and then the computerized modified Stroop task was performed until the end of each exercise sequence.

Cognitive test

The computerized Stroop was based on the Modified Stroop task used by Bohnen et al. (1992) and included two experimental conditions: Naming (non-Executive) and Executive. Each run of the task involved 2 blocks of each condition composed of 15 trials in each block, resulting in 30 trials per experimental condition. Experimental blocks were interspersed with a one minute condition named Rest. During this condition, participants were asked to keep pedaling at the required intensity but were not presented with any trials. All experimental trials

began with a fixation cross for 500 ms, and all visual stimuli appeared in the center of the computer screen for 2000 ms duration. In the Naming block, participants were presented with 15 trials involving a visual stimuli (XXX) colored in green or in blue. Each color was linked to a button located on the handles of the ergocycle (i.e., left button = green response; right button = blue response). In each block participants had to press the button that corresponded to the color of the ink of the stimulus being presented. In the Executive block, there were two trial types in the block: inhibition and switch trials. In the inhibition trials the participant was presented the word BLUE in green ink (or GREEN in blue ink) and they had to inhibit reading the word and respond to the ink color. In the switch trials, there was a box surrounding the word presented (i.e., BLUE in green ink) and when this box appeared around the word the participants were instructed to change their response set and now read the word, ignore the color of the ink, and respond to the word they read (i.e., BLUE). In the Executive block, 75% of the trials were inhibition trials and the remaining 25% of trials were switch trials. The switch trials appeared randomly throughout the block.

Prior to the experimental blocks, in order to get familiarized with the apparatus and experimental procedure, the participants completed three practice blocks of 20 trials in the Naming condition, while seated at the ergocycle (without pedaling). Throughout practice visual feedback was provided after each trial, with the words “correct answer” or “incorrect answer” appearing in the center of the screen. After the three practice conditions were completed, participants began the four experimental blocks, which involved cycling while performing the task. The conditions were always presented in the same order (ABAB design): Rest – **Naming** – Rest – **Executive** – Rest – **Naming** – Rest – **Executive**. Baseline NIRS data was acquired for one minute prior to each of the exercise segments. Reaction times (in milliseconds) and accuracy values were recorded for all conditions.

Measurement of cerebral oxy and deoxy-hemoglobin

Changes in the concentration of oxy-hemoglobin (HbO₂) and deoxy-hemoglobin (HbR) were measured by a multichannel, continuous-wave spectrometer (CW6, TechEn Inc., Milford, MA), which emits an 830 nm wavelength more sensitive to HbO₂ and a 690 nm wavelength more sensitive to HbR. Two bands of NIRS sources and detectors were positioned on the subject's head, one on each frontal lobe. Each band consisted of three rows of four optodes each, with one central row of four sources, and one inferior/ventral row and one superior/dorsal row of 4 detectors. The sixteen detectors were placed optimally 2.8 cm away from the nearest sources. The two bands were placed symmetrically over the lateral prefrontal cortex and the most anterior and most ventral source-detector pair of each band was placed on Fp1/Fp2 using the 10/20 system. The NIRS transmitters were tightly secured with a tensor bandage wrapped around the forehead to limit movement during exercise and to ensure that there was no infiltration of background light (Figure 1).

Because continuous-wave technology does not measure optical path lengths ([Ekkekakis 2009](#)), only changes in concentration of HbR, HbO₂ and HbT relative to baseline could be inferred assuming both a pathlength factor and partial volume. Total hemoglobin (HbT), the sum of HbR and HbO₂, was used as a measure of cerebral blood volume (CBV) assuming constant hematocrit ([Ekkekakis 2009](#)).

STATISTICAL ANALYSIS

Behavioral data were analyzed using SPSS v. 16.0 for Mac. NIRS data were analyzed using custom-built Matlab code. A 5% confidence level for statistical significance was targeted after corrections for multiple comparisons. Two-way 3 x 2 repeated measures ANOVAs were performed on each of HbR, HbO₂ and HbT responses, intensity (40%, 60%, 85%) and task (Naming and Executive) as within-subject factors. Two corrections for multiple comparisons were applied. (1) The Euler characteristic method (Ye, Tak et al. 2009) was applied to account for the spatial extent of NIRS topographic maps. (2) Furthermore, the degrees of freedom of the F-tests were corrected using the method of Greenhouse-Geisser when the assumption of sphericity was violated (except when this violation was mild ($\epsilon > 0.75$)), then the method of Huynh-Feldt was used). The Maxwell Delaney guidelines for analyzing 2-way ANOVAs were followed: (1) First the interaction was investigated. Since it was significant after Greenhouse-Geisser correction, (2) we then performed Bonferroni corrected F-tests of the effect of either factor on each level of the other factor (Huynh-Feldt corrected). Behavioral data, RT and accuracy data were analyzed using a 2 (Stroop condition) × 3 (exercise intensity) repeated measure ANOVA. Follow-up analyses were conducted with pairwise comparisons using a Bonferroni correction (Ye, Tak et al. 2009).

Concentration changes were calculated using the modified Beer-Lambert law and a path-length factor of 5.9, from measured optical intensities, which were normalized by the time-wise median value of each NIRS channel calculated separately for each intensity segment (Strangman, Franceschini, & Boas, 2003).

Data of each individual participant were analyzed using a General Linear Model (GLM) approach (Ye et al. 2009), using an in-house Matlab code based on SPM and NIRS_SPM frameworks. The design matrix was built from a convolution of the protocol with the standard SPM8

hemodynamic response function. To this design matrix, regressors representing a linear trend and a constant were added for the high pass filter (HPF). A Gaussian low pass filter of 1.5 s width was applied to the NIRS data. Individual responses for each intensity level and task were obtained, from the GLM inversion.

In order to assess the direct relationship between cerebral HbO₂ and cognitive function, we performed a median split of our sample. We divided our population sample based on cerebral HbO₂ (individuals with low cerebral HbO₂ (n = 9) and individuals with high cerebral HbO₂ (n = 10)). We then attested the relationship between the level of cerebral HbO₂ and the reaction time in both cognitive conditions using the magnitude of difference and a paired t-test between both conditions.

The magnitude of the difference was assessed by the Hedges g (g), as presented elsewhere (Dupuy, Lussier et al. 2014). The scale proposed by Cohen (1988) was used for interpretation. The magnitude of the difference was considered either small ($0.2 < ES \leq 0.5$), moderate ($0.5 < ES \leq 0.8$), or large ($ES > 0.8$)

RESULTS

Maximal continuous graded exercise test

Peak power output and VO_{2peak} reached by the participants during the test were 200 ± 64 W and 36 ± 10 ml min⁻¹ kg⁻¹, respectively.

Cognitive test

Reaction time

Results for mean reaction time as a function of exercise intensity in the Naming and Executive condition are presented in FIGURE 1. The analysis revealed a main effect of Stroop Condition [$F(2, 17) = 6.25, p < 0.05$], with longer reaction times (RT) in the Executive compared to the Naming condition. Analysis of reaction times also revealed a main effect of exercise intensity [$F(1, 18) = 139.27, p < 0.001$], where high intensity exercise induced an increase in RT when compared to all intensity conditions. There was no interaction between the Stroop condition and exercise intensity [$F(2, 17) = 1.09, p = 0.357$]. In fact, high intensity exercise significantly increased RT in both the Naming ($p = 0.04$) and the Executive condition ($p = 0.04$).

(INSERT FIGURE 1)

Accuracy

Results for mean accuracy as a function of exercise intensity in the Naming and executive condition are presented in FIGURE 2. Analysis revealed a main effect of Stroop condition [$F(1, 17) = 40.27, p < 0.001$], with a reduced accuracy in the Executive condition when compared to the Naming condition. Results also show a main effect of exercise intensity [$F(2, 16) = 4.94, p < 0.021$], where high intensity exercise was associated with a decreased accuracy when compared to low intensity exercise. The interaction between exercise intensity and task was not significant [$F(2, 16) = 2.70, p = 0.098$].

(INSERT FIGURE 2)

Cerebral responses

Due to technical problems (poor signal in the prefrontal cortex), the data from 1 male and 3 females were excluded from the NIRS analysis. Illustration of NIRS results for the left side of the brain at the pixel where the main effect of intensity on HbO₂ was highest are presented in TABLE 1.

(INSERT TABLE 1)

HbO₂ response

In HbO₂ values, there was a main effect of intensity [$F(2,30) = 8.45$, $p < 0.001$]. Cerebral oxygenation was significantly lower during high intensity exercise (85 % PPO) when compared to low intensity exercise (40 % PPO) ($p = 0.004$) and moderate intensity exercise (60 % PPO) ($p = 0.003$). There was also a significant interaction between Stroop task and exercise intensity [$F(2, 30) = 4.82$, $p = 0.015$]. Pairwise comparisons analysis reveal that both Naming and Executive conditions demonstrate lower cerebral oxygenation during high intensity exercise.

HbR response

The HbR analysis revealed a significant interaction between exercise intensity and Stroop condition [$F(2, 30) = 4.958, p = .014$]. Pairwise comparisons revealed that at moderate intensity (60% PPO) the change in HbR was significantly different ($p = 0.024$) between the Executive condition ($M = -17.46; SE = 17.34$) and the Naming condition ($M = 13.22, SE = 19.40$).

HbT response

Cerebral HbT analysis disclosed a main effect of intensity [$F(2,105) = 21.4, p < 0.05$]. HbT was significantly lower during high intensity exercise when compared to low intensity exercise ($p = 0.003$) and moderate intensity exercise ($p = 0.009$). There was no significant difference when low and moderate intensity were compared ($p = 0.72$).

Relationship between Stroop conditions and cerebral HbO₂

Results examining the relationship between the cognitive task and cerebral HbO₂ are illustrated in FIGURE 3. The analysis revealed that a higher cerebral HbO₂ in the prefrontal cortex was selectively associated with faster RT in the Executive condition only ($p = 0.04, g = -0.72$). When comparing levels of cerebral HbO₂ and RT in the Naming condition, we found no significant relationship between the variables ($p = 0.89, g = -0.04$).

(INSERT FIGURE 3)

DISCUSSION

The aim of this study was to investigate the relationship between cognitive function and cerebral HbO₂ over a wide range of exercise intensities in healthy young individuals. We hypothesized that 1) Executive function would be impaired during an exercise of vigorous intensity when compared to low or moderate exercise intensity, and that 2) the relationship between Executive performance and exercise intensity would be associated with significant changes in cerebral HbO₂. In accordance with these hypotheses, we found a significant decrease in cerebral HbO₂ during exercise at vigorous intensity, as well as a significant decrease in Executive and non-Executive performance. The results of our correlations indicate that there is a significant relationship between the increase of reaction time in the Executive condition and the decrease in cerebral oxygenation observed.

The behavioral results of our study are in accordance with existing hypotheses and theories (i.e., THT) which state that a greater impairment in cognitive functions, which are heavily supported by prefrontal regions, will be observed during high intensity exercise (Brisswalter, Collardeau, & Rene, 2002; Dietrich & Audiffren, 2011; Terry McMorris et al., 2009). In our study, however, we found that both Executive and non-Executive tasks were affected at high intensities and that this effect was not specific to Executive tasks. The non-Executive finding is similar to simple reaction time research by Brisswalter et al. (1997). Brisswalter and colleagues examined how simple reaction time

performance was influenced by pedaling at different rates at an identical power output on a cycle ergometer. Results of this study demonstrated that a higher pedaling rate (80 rev min⁻¹) corresponded to a greater simple reaction time (Brisswalter, Arcelin, Audiffren, & Delignieres, 1997). Chmura et al. (1994) determined that participants' reaction times were related to exercise intensity. Reaction times increased dramatically when the resistive load was increased to 300 W. Similar to our findings, this study demonstrates that even performances on simple reaction time tasks (non-Executive tasks) can be altered by high intensity exercise.

Yet, Dietrich & Sparling (2004) showed that compared to a resting condition, younger adults performed poorer at an Executive task requiring switching abilities (i.e., Wisconsin Cards Sorting Test) than at an intelligence assessment when exercising at 60% of their HR_{max}. In both cases, tasks requiring the involvement of the prefrontal lobes (to different degrees) were disrupted by exercise. Compared to a resting condition, other studies have reported a decrease in inhibition abilities while exercising at 60% (Pontifex and Hillman 2007) and 70 to 85% (Dietrich and Sparling 2004) of their HR_{max}. Some authors also reported a change to an easier strategy in the inhibition component of a random generation task (RNG) at an average of 46% of PPO compared to rest (Audiffren, Tomporowski et al. 2009). One must remember that intensity levels and the index of exercise intensity compared in those studies (i.e., rest vs. exercise; HR_{max} and PPO) were different than the ones used in our study (i.e., different intensities during exercise; PPO). Our cognitive results demonstrate that both the Executive and Naming conditions were impaired during high intensity exercise. This non-significant difference between Naming and Executive RT at high intensities could possibly be the consequence of our lower fit sample size (VO_{2 max} of 36 ± 10). A recent study from our group has demonstrated that when compared to their lower fit counterparts (VO_{2 max} of 38.33 ± 5.16), higher fit individuals (VO_{2 max} of 50.62 ± 7.86) showed an increase in

cognitive performance during high intensity exercise. Results from this study also indicate that both lower and high fit young adults exhibit a difficulty to switch attention between two sets of rules while performing a high intensity exercise (Labelle, Bosquet et al. 2013). In addition, we found a significant main effect of exercise intensity on the accuracy, as indicated by a decrease in accuracy at 85% PPO. Although it was not significant, we observed a trend where participants seemed to have poorer accuracy in the Executive function during higher workloads. Nevertheless, there was no difference between conditions at lower workloads (40% PPO and 60% PPO). Taken together, these findings suggests that at high exercise intensities it may be the case that lower fit individuals will be unable to maintain behavioral performances even for the simple non-Executive tasks.

Studies have shown that moderate duration exercise is thought to improve cognition by increasing arousal and/or activation (Humphreys & Revelle, 1984). Cognitive functions can also be attenuated by high intensity exercise. We are unable in this study to fully test out the underline mechanisms that influence cerebral HbO change in the prefrontal cortex, it is possible some of the mechanisms involved in arousal cortisol etc etc could lead to a decrease in cognitive perf In the current experiment we counterbalanced our different exercise intensities (40, 60, 85%) with a latin square design, in hopes to control for arousal affects across the different intensity levels since we were comparing across the different intensities. This design has been used by previous studies to control for arousal affects across exercise intensity (Labelle et al., 2013).

Compared with the other neuroimaging methods, NIRS has both some important strengths and some notable limitations. On the one hand, NIRS is a noninvasive and relatively low-cost optical technique that is becoming a widely used instrument for measuring changes in HbO and, indirectly, brain blood flow. On the other hand, NIRS does not have a good spatial resolution and the depth coverage is not good, so most NIRS investigations are limited by skull thickness, scalp flow or adipose tissue thickness (Ekkekakis 2009).

While caution should be taken when interpreting cerebral HbO₂ during exercise, previous studies have showed that fNIRS signal can be used as a reliable index of cerebral response during maximal and submaximal exercise ([Bhambhani, Malik et al. 2007](#); [Ando, Kokubu et al. 2011](#)). Results from a recent literature review regrouping the last decade of NIRS studies have indicated an inverted U-shape relationship between cerebral blood oxygenation and exercise intensity during an incremental test ([Rooks, Thom et al. 2010](#)). The mechanism that subtends this relationship relies on a number of contributors among which the regulatory effect of PaCO₂ on CBF appears to be the most important ([Querido and Sheel 2007](#)). The kinetics of PaCO₂ during an exercise of increasing intensity is biphasic. Until the attainment of the ventilatory compensation threshold, the failure to eliminate extra CO₂ because of a drop in alveolar ventilation induces an increase in PaCO₂, which in turn increases cerebral blood flow ([Querido and Sheel 2007](#)) and cerebral blood oxygenation ([Rooks, Thom et al. 2010](#)). Once exercise intensity exceeds the ventilatory compensation threshold, the large increase in alveolar ventilation that takes place induces a decrease in PaCO₂, that results in a vasoconstriction of cerebral arteries ([Bhambhani, Malik et al. 2007](#)) and a decrease of cerebral blood oxygenation ([Ogoh, Nakahara et al. 2010](#); [Rooks, Thom et al. 2010](#)). The decrease of HbT observed during the high intensity exercise represents very well the decrease of blood flow caused by vasoconstriction of the cerebral arteries.

In the present study, we found an increase in HbO and a decrease in HbT in the prefrontal cortex during exercises of low and moderate intensity, and an opposite pattern during vigorous intensity exercise suggesting a decrease in cerebral HbO₂ and cerebral blood flow. We know that increases in neuronal activity elicit an augmentation in blood flow that is not matched by an equal increase in oxygen consumption ([Ekkekakis 2009](#)). This is in accordance with a model that predicts a higher oxygen extraction fraction for reduced CBF and the overall findings of this study are consistent with previous reports that have assessed the cognitive response to different intensity exercise while measuring cerebral response (Lucas et al, 2010 and Ando et al. 2010).

These results confirm the importance of cerebral oxygenation availability in the prefrontal cortex during cognitive tasks.

Despite no differences in cerebral oxygenation at higher intensities between both cognitive tasks, our correlations suggest that higher cerebral HbO₂ in the prefrontal cortex was selectively associated with faster overall RT in the Executive condition only. Our findings are in line with, Dupuy et al. (2015), who found that higher fit individuals who demonstrate better cardiorespiratory functions show faster reaction times and greater cerebral oxygenation. Similarly, our results align with, Prakash et al. (2011) who reported a greater blood oxygen level dependent (BOLD) signal increases in the prefrontal cortex during the executive Stroop conditions for individuals who demonstrated a higher cardiorespiratory function. Although the purpose of this study was not to observe the effects of fitness on cognition and cerebral oxygenation, our results are in accordance with these findings since we found, regardless of exercise intensity, a higher cerebral oxygenation during the executive condition of the stroop task. However, within the current study, we do not have all the measures necessary to examine the role of physical fitness on cerebral oxygenation and future research is needed to clarify this result.

A few limitations in this study warrant discussion. We measured cerebral HbO₂ in the prefrontal cortex during exercise. Although the frontal cortex is activated during a Stroop task, activity in the anterior cingulate cortex also plays a key role in the inhibition response ([Colcombe, Kramer et al. 2004](#)). Therefore our interpretation of the cognitive data is limited to our choice of brain area (PFC) and observing the contributions of additional areas involved in inhibition might extend the current findings. Although we tried controlling for arousal by using a latin square design a more appropriate control would have been to measure skin conductance for fluctuations in arousal during exercise and cognitive task performance.

Oxygen uptake, RPE, HR and ventilatory parameters were not measured during submaximal intensity exercises. This choice was justified by the fact that many studies have already described response of these variables during this kind of exercise. We therefore decided to focus on cerebral HbO₂ and Executive performance.

PRACTICAL IMPLICATIONS

The results of this study opened doors to understanding the influence of cardiovascular exercise on cognition and will help optimize training in younger and older adults hoping to attenuate the drop of physical and cognitive functions associated with an ageing population. A well based training program may delay the apparition of the drop in cerebral oxygenation and permit individuals to have better cognitive functions in their daily activities. While the current study focused on the relationship between exercise and cognition in a healthy population, these

findings may also be beneficial in symptomatic population research. It is important to consider the role of exercise and cognition in a rehabilitation protocol in a population with a cardiovascular burden.

CONCLUSION

Although the relationship between cerebral response and cognition requires further investigation, the current study took a step in assessing the relationship between cerebral HbO₂ and cognitive functions. The results of this study opened doors to a better understanding of the influence of cerebral HbO₂ on cognitive workload and will help understand the mechanisms by which cognitive functions are altered during exercise. The methodological framework that was established by this study can be adapted for studies having objectives but in different populations (patients with Alzheimer disease, coronary heart disease, etc.). More research is needed particularly in samples that are low fit or that may have Executive function decline to assess how exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance relate. While the current study focused on the relationship of cerebral HbO₂ and cognition in a healthy population, these findings may also be beneficial in other symptomatic population research.

Conflict of interest

The authors of this paper have no conflicts of interest

REFERENCES

- Ando, S., M. Kokubu, et al. (2011). "Does cerebral Hb02 affect cognitive function during exercise?" Eur J Appl Physiol **111**(9): 1973-1982.
- Audiffren, M., P. D. Tomporowski, et al. (2009). "Acute aerobic exercise and information processing: modulation of Executive control in a Random Number Generation task." Acta Psychol (Amst) **132**(1): 85-95.
- Bhambhani, Y., R. Malik, et al. (2007). "Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold." Respir Physiol Neurobiol **156**(2): 196-202.
- Brisswalter, J., M. Collardeau, et al. (2002). "Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance." Sports Med **32**(9): 555-566.
- Colcombe, S. J., A. F. Kramer, et al. (2004). "Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions." J Mol Neurosci **24**(1): 9-14.
- Dietrich, A. (2003). "Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis." Conscious Cogn **12**(2): 231-256.
- Dietrich, A. and P. B. Sparling (2004). "Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition." Brain Cogn **55**(3): 516-524.
- Dietrich, A., & Audiffren, M. (2011). The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Rev*, **35**(6), 1305-1325.
- Dupuy, O., Gauthier, C. J., Fraser, S. A., Desjardins-Crepeau, L., Desjardins, M., Mekary, S., . . . Bherer, L. (2015). Higher levels of cardiovascular fitness are associated with better executive function and prefrontal oxygenation in younger and older women. *Front Hum Neurosci*, **9**, 66.
- Dupuy, O., M. Lussier, S. Fraser, L. Bherer, M. Audiffren and L. Bosquet (2014). "Effect of overreaching on cognitive performance and related cardiac autonomic control." Scand J Med Sci Sports **24** (1):234-42.

- Ekkekakis, P. (2009). "Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy." J Sport Exerc Psychol **31**(4): 505-553.
- Fritzsche, R. G., T. W. Switzer, et al. (1999). "Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate." J Appl Physiol **86**(3): 799-805.
- Gonzalez-Alonso, J., M. K. Dalsgaard, et al. (2004). "Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans." J Physiol **557**(Pt 1): 331-342.
- Humphreys, M. S., & Revelle, W. (1984). Personality, motivation, and performance: a theory of the relationship between individual differences and information processing. *Psychol Rev*, *91*(2), 153-184.
- Lucas, S. J., Y. C. Tzeng, et al. (2010). "Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation." Hypertension **55**(3): 698-705.
- Labelle, V., L. Bosquet, S. Mekary and L. Bherer (2013). "Decline in Executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level." Brain Cogn **81**(1): 10-17.
- McMorris, T. and J. Graydon (1997). "The effect of exercise on cognitive performance in soccer-specific tests." J Sports Sci **15**(5): 459-468.
- McMorris, T., M. Tallon, et al. (2003). "Incremental exercise, plasma concentrations of catecholamines, reaction time, and motor time during performance of a noncompatible choice response time task." Percept Mot Skills **97**(2): 590-604.
- McMorris, Terry, Tomporowski, Phillip D., & Audiffren, Michel. (2009). *Exercise and cognitive function*. Oxford, UK: Willey-Blackwel
- Ogoh, S., H. Nakahara, et al. (2010). "The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia." J Appl Physiol **108**(3): 538-543.
- Pesce, C., L. Cereatti, et al. (2007). "Preservation of visual attention in older expert orienteers at rest and under physical effort." J Sport Exerc Psychol **29**(1): 78-99.

- Pesce, C., A. Tessitore, et al. (2007). "Focusing of visual attention at rest and during physical exercise in soccer players." J Sports Sci **25**(11): 1259-1270.
- Pontifex, M. B. and C. H. Hillman (2007). "Neuroelectric and behavioral indices of interference control during acute cycling." Clin Neurophysiol **118**(3): 570-580.
- Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., Lewis, J. M., Chaddock, L., Malkowski, E., . . . Kramer, A. F. (2011). Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Front Hum Neurosci*, *4*, 229
- Querido, J. S. and A. W. Sheel (2007). "Regulation of cerebral blood flow during exercise." Sports Med **37**(9): 765-782.
- Rooks, C. R., N. J. Thom, et al. (2010). "Effects of incremental exercise on cerebral HbO₂ measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review." Prog Neurobiol **92**(2): 134-150.
- Strangman, G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage*, *18*(4), 865-879.
- Subudhi, A. W., A. C. Dimmen, et al. (2007). "Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise." J Appl Physiol **103**(1): 177-183.
- Yanagisawa, H., I. Dan, et al. (2010). "Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test." Neuroimage **50**(4): 1702-1710.
- Ye, J. C., S. Tak, K. E. Jang, J. Jung and J. Jang (2009). "NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy." Neuroimage **44**(2): 428-447.

Table:

Table 1: Cerebral hemodynamics during cognitive tasks at various workloads

	HbO		HbR		HbT	
	<i>Naming</i>	<i>Executive</i>	<i>Naming</i>	<i>Executive</i>	<i>Naming</i>	<i>Executive</i>
40 % PPO	-32 ± 142	-31 ± 182	30 ± 73	22 ± 82	-2 ± 127	-9 ± 158
60% PPO	2 ± 176	30 ± 187	13 ± 77	-17 ± 69	16 ± 170	13 ± 170
85% PPO	-195 ± 208 ^a	-287 ± 326 ^a	49 ± 129	90 ± 195	-146 ± 158 ^a	-197 ± 209 ^a

Values are expressed as the mean (SD) difference from baseline, PPO = Peak Power Output , Compared to 40% PPO and 60% PPO : ^a p<0.05

Figure:

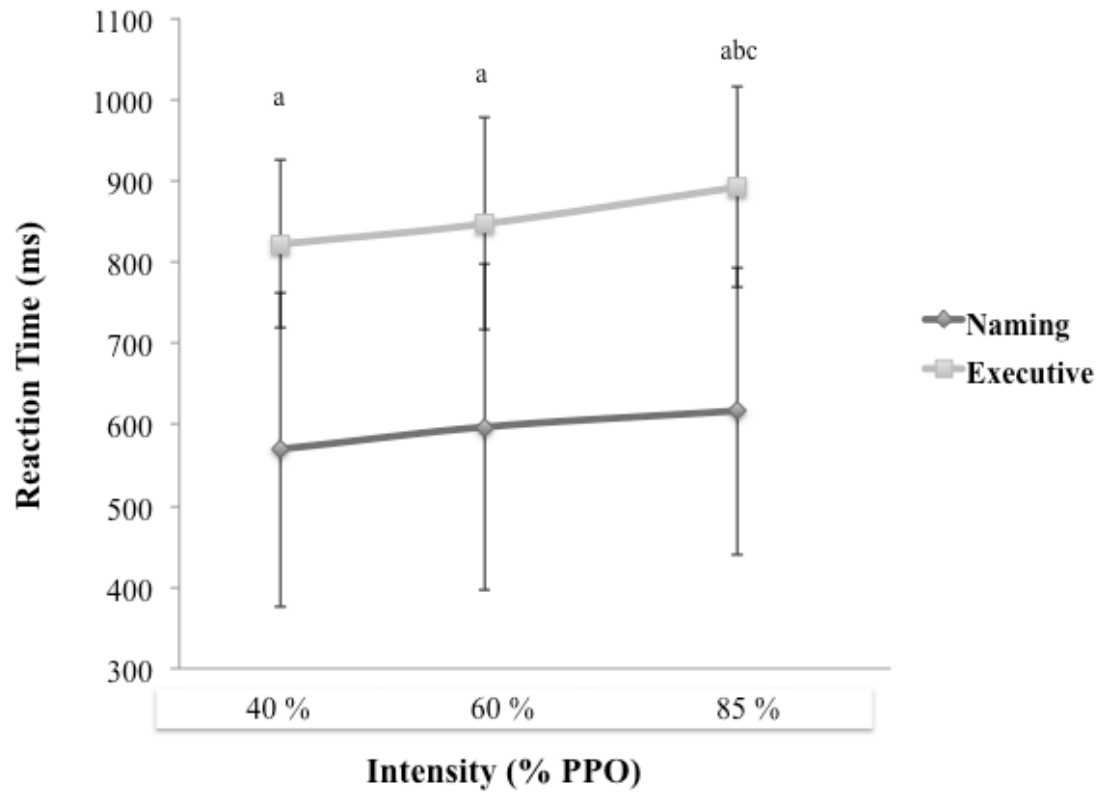


Fig 1: Mean reaction time as a function of exercise intensity in the naming and executive condition. PPO = Peak Power Output
Compared with Naming condition : ^a p<0.01, Compared to 40% PPO: ^bp<0.05
Compared to 60% PPO: ^c p<0.05

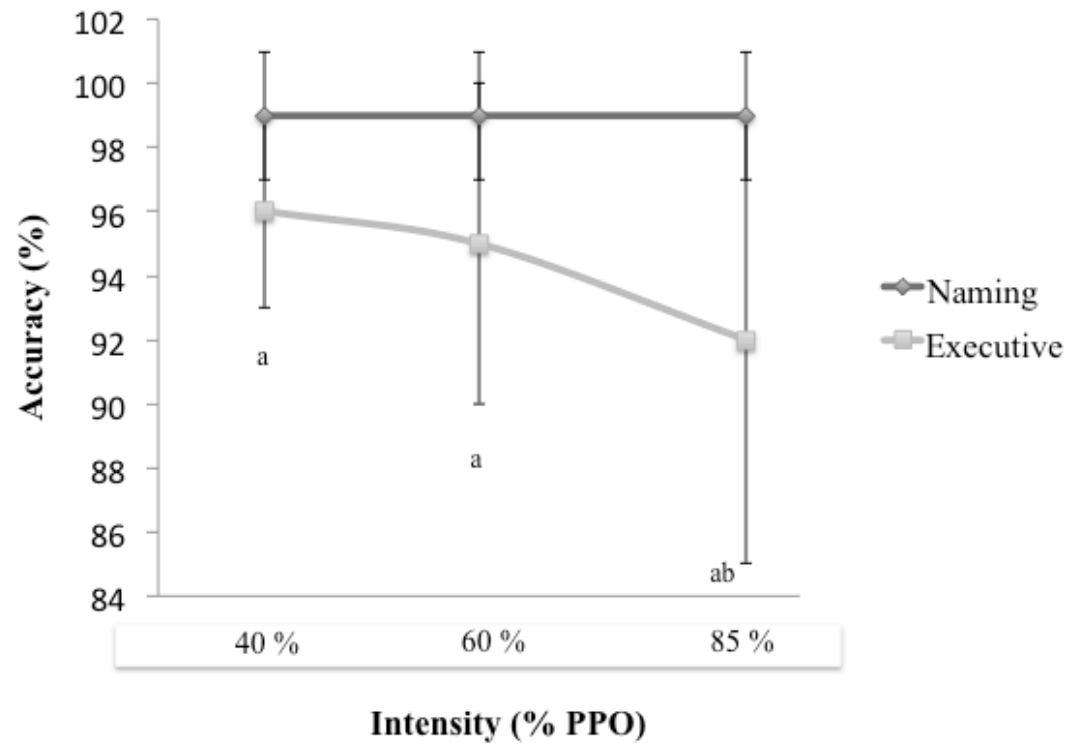


Fig 2: Mean accuracy as a function of exercise intensity in the naming and executive condition. PPO = Peak Power Output
 Compared with Naming condition : ^a $p < 0.01$, Compared to 40% PPO: ^b $p < 0.05$

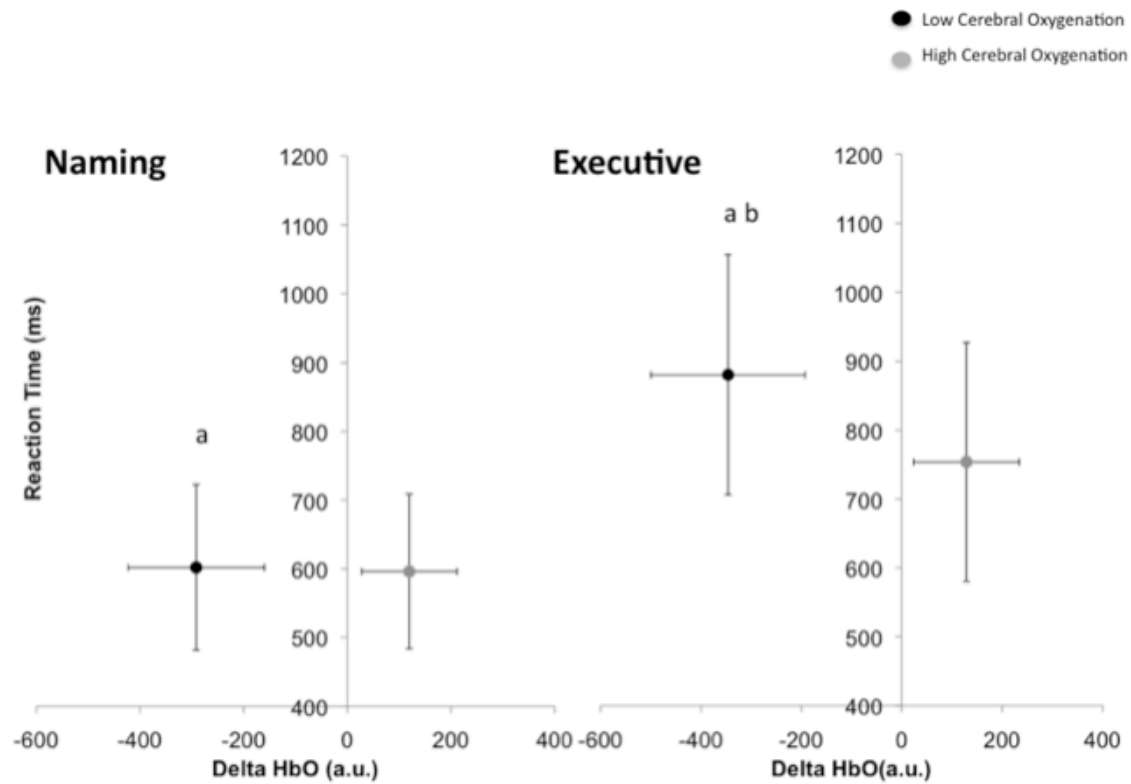


Figure 3: The overall relationship between cerebral oxygenation and cognitive tasks. Values are expressed as mean (SD). Compared to low cerebral oxygenation: ^a $p < 0.05$. Compared to low oxygenation reaction time during the executive task: ^b $p < 0.05$

Article 3

The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in healthy older adults

Authors: Saïd MEKARI, Sarah FRASER, Laurent BOSQUET, T.T. Minh VU, Mark SMILOVITCH, Véronique LABELLE, Philippe POULIOT, Frédéric LESAGE, Louis BHERER

9.1 Description synthétique de l'étude 3

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique sur les mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires. À notre connaissance, aucune étude ne combine la cognition, les réponses cérébrales et l'exercice chez les aînés.

En se basant sur notre étude précédente, on suppose que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux. L'objectif de la troisième étude de cette thèse est d'étudier la relation possible entre la fonction cognitive et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les aînés sains. Nous émettons les hypothèses que 1) la fonction cognitive sera affectée pendant l'exercice physique intense, et que 2) l'altération des performances cognitives sera la cause de la chute de l'oxygénation cérébrale.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- Une diminution des fonctions cognitives (effet Stroop)
- Une surcompensation des fonctions cognitives, chez les aînés

TITLE PAGE

Saïd MEKARI^{1, 2}, Sarah FRASER^{1, 3}, Laurent BOSQUET^{1, 2, 4}, T.T. Minh VU¹, Mark SMILOVITCH¹, Véronique LABELLE^{1, 3}, Philippe POULIOT^{5, 6}, Frédéric LESAGE^{5, 6}, Louis BHERER^{1, 7}

Title: **The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in older adults**

Running title: Effects of exercise on cognition and brain activation

1: Laboratoire LESCA
 Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal
 Centre de recherche
 4565, chemin Queen-Mary
 Montréal (Qc) Canada H3W 1W5

2 : Département de kinésiologie
 Université de Montréal
 C.P. 6128, succ. Centre-ville
 Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

3: Département de psychologie
 Université de Québec à Montréal

C.P. 8888 succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3P8

- 4: Faculté des Sciences du Sport
Laboratoire MOVE (EA 6314)
Université de Poitiers
8, allée Jean Monnet
86000 Poitiers – France

- 5: Département de Génie Biomédical
École Polytechnique
C.P. 6079, succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3A7

- 6: Centre de recherche
Institut de Cardiologie de Montréal
5000, rue Bélanger
Montréal (Qc) Canada H1T 1C8

- 7 : PERFORM Centre
Concordia University

7200, rue Sherbrooke ouest
Montréal, (Qc) Canada H4B 1R6

Corresponding author:

Saïd Mekari
Département de kinésiologie
Université de Montréal
C.P. 6128, succ. Centre-ville
Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

Introduction

Over the past decades, a growing body of literature has explored the relationship between acute bouts of cardiovascular exercise and cognition. Results of these studies are varied with some reporting beneficial (e.g., McMorris et al., 2003), deleterious (e.g., Audiffren, Tomporowski, & Zagrodnik, 2009; Del Giorno, Hall, O'Leary, Bixby, & Miller, 2010), mixed (Davranche & McMorris, 2009) or simply no effect of acute exercise on cognition (e.g., Fery, Ferry, Vom Hofe, & Rieu, 1997) . Important methodological differences between studies are thought to be responsible for these discrepancies. Most meta-analytic and narrative reviews (e.g., Brisswalter, Collardeau, & Arcelin, 2002; McMorris, Sproule, Turner & Hale, 2011; Tomporowski, 2003) have suggested that there could be some moderators in the relationship between acute exercise and cognition such as the choice of a cognitive task (i.e., various cognitive processes involved), intensity and fitness levels as well as the exercise protocol in the experimental design(i.e., incremental exercise vs acute bouts separated by pauses).

Very few studies have investigated the impact of age on cognition during an acute bout of cardiovascular exercise. Despite evident importance of this research question, we are aware of only three empirical studies that included older adults in their investigation of cognition during acute bouts of exercise. Using a counterbalanced experimental design including rest sessions, Pesce and colleagues (2011) have shown that higher fit older adults had shorter reaction times (RTs) during exercise (i.e., 60% Heart rate reserve (HRR))and seemed to show a better attentional control compared with sedentary individuals. A continuous protocol (rest, 30% HRR and 70% HRR performed continuously without rest periods between bouts) revealed reduced RT for both younger and older adults during exercise compared to rest in an interference

condition of a modified-Stroop task. The authors also reported a facilitative effect of exercise at 70% HRR compared to 30% HRR (Lucas et al., 2012). However, these results should be interpreted with caution since the experimental design did not include counterbalancing measures which may have led to practice effects and therefore biased the data. The last study demonstrated increased response variability in lower fit younger adults in comparison to higher fit younger adults, in the most difficult (executive) condition, of a computerized modified-Stroop task (Labelle, Bosquet, Mekary, & Bherer, 2013).

While Lucas and colleagues (2012) chosen experimental design may have had some flaws, it is important to underline the fact that even rigorous meta-analytic and narrative reviews of studies assessing cognitive performances during acute bouts of cardiovascular exercise report contradictory findings (Brisswalter, Collardeau, & Arcelin, 2002; Chang, Labban, Gapin, & Etnier, 2012; McMorris & Hale, 2012; McMorris et al., 2011; Tomporowski, 2003). For example, most of them state that the moment at which the cognitive task is performed (during, immediately after or following a delay after exercise cessation) has an impact on cognition. Yet, others (Chang et al., 2012; McMorris & Hale, 2012) claim the exact opposite and therefore run counter to general hypotheses as well as to many individual well structured empirical studies which have clearly predicted or shown differences in neurocognitive performances according to this variable. As suggested by McMorris and Hale (2012), these discrepancies would most certainly be attributable to differences in inclusion criteria. Therefore, it seems that our understanding of the obviously complex relationship between acute exercise and cognition still needs to be refined.

The mechanism by which acute exercise influences cognitive functions has not yet been clearly established ([McMorris and Graydon 1997](#); [Brisswalter, Collardeau et al. 2002](#); [McMorris, Tallon et al. 2003](#); [Pesce, Cereatti et al. 2007](#); [Pesce, Tessitore et al. 2007](#)). The transient hypofrontality theory (THT) posited to account for this relationship, states that the brain, in order to drive bodily motion, is forced to make profound changes to the way it allocates its metabolic resources ([Dietrich 2003](#)). According to this theory, a temporary inhibition in regions such as the prefrontal cortex may emerge in order to devote cerebral activity to other areas of the brain to manage acute exercise bouts. Indeed, research that has combined exercise and cognitive tasks has demonstrated that cognitive tasks that are prefrontal lobe dependent are preferentially impaired during endurance exercise when compared to cognitive tasks that are not as prefrontal dependent ([Dietrich and Sparling 2004](#)).

More recently, studies using in vivo brain imaging techniques have been designed to describe and understand the nature of the relationship between exercise intensity and cognitive functions. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a noninvasive and relatively low-cost optical technique that is becoming a widely used instrument for measuring changes in HbO and, indirectly, brain blood flow. NIRS is also becoming a widely used instrument for measuring changed in cerebral HbO₂ in paradigms involving exercise (Ekkekakis 2009). Studies using NIRS have supported the existence of an inverted U-shape relationship between cerebral oxygenation and exercise intensity ([Gonzalez-Alonso, Dalsgaard et al. 2004](#); [Bhambhani, Malik et al. 2007](#); [Subudhi, Dimmen et al. 2007](#)). The main physiological trigger of that typical kinetics appears to be the relationship between arterial pressure in CO₂ (PaCO₂) and cerebral hemodynamics. As shown by Bhambhani et al. (2007) in

young adults, the decrease in cerebral blood flow and cerebral oxygenation observed at the end of the exercise intensity spectrum is concomitant to the respiratory compensation threshold and its resulting hypocapnia. This phenomenon has been reported in localized fashion over the frontal cerebral cortex, and this has been put forward as an explanation for the specific impairments observed in executive functions task reported in some studies. Physiological evidence from NIRS's studies suggests that the drop in oxygen values in the prefrontal cortex observed at very hard intensities is accelerated in untrained individuals (Rooks et al., 2010). This finding suggests that cognitive performances relying on the prefrontal lobes might be preserved or less impaired during high intensity exercise.

Several research studies using functional NIRS (fNIRS) have described the relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and executive performance with the prefrontal dependant Stroop task ([Lucas, Tzeng et al. 2010](#); [Yanagisawa, Dan et al. 2010](#); [Ando, Kokubu et al. 2011](#)). Across several different studies with multiple exercise intensities (40- 80% peak $\dot{V}O_2$; [Ando, Kokubu et al. 2011](#)), 50% Peak Power Output ([Yanagisawa, Dan et al. 2010](#)) and 30 et 70% heart rate range ([Lucas, Tzeng et al. 2010](#)), there was a consensus that an increase in cerebral oxygenation resulted in an improved executive performance. These studies support the first portion of the inverted-U shape relationship between exercise intensity and cerebral oxygenation; such that they demonstrate that a low to moderate exercise intensity can improve executive function and this improvement is associated with an increase in cerebral hemodynamics. Recently, a study from our lab demonstrated that a decrease in cerebral HbO_2 during exercise at vigorous intensity is linked with a concomitant decrease in executive

performance. Correlations in this study revealed that there is a selective relationship between the increase of reaction time in the executive condition and the decrease of cerebral oxygenation observed (Mekary et al., 2015; under review).

Clarifying, in older adults, the effect of exercise intensity on cerebral oxygenation and its relationship to executive performance at high intensities might further the understanding of the basic mechanisms that underlie the relationship between aerobic exercise and cognition.

To our knowledge this is the first study to address this gap in the literature and investigate the relationship between executive performance and cerebral oxygenation during different exercise intensities (low, moderate, and vigorous) in order to cover a larger exercise intensity spectrum (i.e., before and after the respiratory compensation threshold) in older adults (OAs). We hypothesized that 1) executive performance would be impaired during an exercise of vigorous intensity when compared to low or moderate exercise intensity, and that 2) this alteration of executive performance would be associated to modifications of prefrontal cerebral oxygenation

METHODS

Participants

In this study, fourteen (14) female OAs gave their written informed consent to participate in the study. Their mean \pm SD age, height, body mass, body mass index (BMI), and $VO_{2\text{peak}}$ were, 71 ± 5 years, 1.55 ± 0.05 m, 68 ± 11 kg, 28 ± 4 kg m⁻², and 21 ± 5 ml min⁻¹ kg⁻¹,

respectively. All participants were healthy, had normal-to-corrected vision and were right handed. None of the participants had a history of neurological or psychiatric disorder, color-blindness, a surgery with general anesthesia in the past six months, involuntary tremors, epilepsy or drug / alcohol problems. The protocol was reviewed and approved by the Institutional Research Ethics Board in Health Sciences of the Montreal Geriatrics Institute and was conducted in accordance with recognized ethical standards and national/international laws.

Experimental design

The experiment involved two sessions. In the first session, following a thorough briefing and medical screening, participants completed a maximal continuous graded exercise test (described below). In the second session, they completed a constant intensity exercise test while simultaneously performing a cognitive test on a stationary bicycle. The two sessions were separated by a minimum 24 hours and took place in a laboratory room kept at constant temperature (22⁰C) and humidity (45%). Participants were asked to refrain from strenuous exercise the day before the test, to arrive fully hydrated to the laboratory and at least three hours after their last meal. No attempt was made to control the content of this meal. All exercises were performed on an electro-mechanically braked bicycle ergometer (Lode B.V., Medical technology, Goningen, Netherlands). Saddle height was individually adjusted so that there was a slight bend in the knee joint, even when the pedals were at their furthest distance.

Exercise testing

Maximal continuous graded exercise test

Initial workload was set at the half the individual body weight and increased by 15 W every minute until voluntary exhaustion (for example 40 W for an individual with a body mass of 80 kg). Strong verbal encouragement was given throughout the test. The power of the last completed stage was considered as the peak power output (PPO, measured in W). Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$, in ml min⁻¹ kg⁻¹) was determined continuously on a 30 s basis using an automated cardiopulmonary exercise system (Moxus, AEI Technologies, Naperville, IL). Gas analyzers were calibrated before each test using a gas mixture of known concentrations (15% O₂ and 5% CO₂). The turbine was calibrated before each test using a 3-liter syringe at several flow rates. The highest $\dot{V}O_2$ over a 30 s period during the test was considered as the peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2\text{ peak}}$, in ml min⁻¹ kg⁻¹).

Constant intensity exercise test

Participants were asked to perform a Stroop task under four conditions: at rest, and during a constant intensity exercise at low (40% of PPO), moderate (60% of PPO) and high intensities (85% of PPO). The cognitive task was performed using a standard laptop that was adjusted for each participant and located approximately 60 cm in front of him or her. The rest condition was performed first, but intensity levels were counterbalanced across participants according to a 3x3 repeated measures Latin square design in order to minimize practice effects ([Winer 1971](#); Labelle et al. 2013). Each exercise sequence had to be maintained for nine minutes and was separated from the other by a 6-min recovery period during which participants remained seated on the bicycle ergometer without pedaling. For each sequence, the first 2 minutes

were devoted to reaching a $\dot{V}O_2$ steady state and then the computerized modified Stroop task was initiated and performed until the end of each exercise sequence.

Cognitive test

The computerized Stroop Task was based on the Modified Stroop Task used by Bohnen et al. (1992) and included two experimental conditions: Naming and Executive. Each run of the task involved 2 blocks of each condition composed of 15 trials in each block, resulting in 30 trials per experimental condition. Experimental blocks were interspersed with a one minute condition named Rest. During the Rest condition, participants were asked to keep pedaling at the required intensity but were not presented with any trials. All experimental trials began with a fixation cross for 500 ms, and all visual stimuli appeared in the center of the computer screen for 2000 ms duration. In the Naming block, participants were presented with 15 trials involving a visual stimuli (XXX) colored in green or in blue. Each color was linked to a button located on the handles of the ergocycle (i.e., left button = green response; right button = blue response). In each block participants had to press the button that corresponded to the color of the ink of the stimulus being presented. In the Executive block, there were two trial types in the block: inhibition and switch trials. In the inhibition trials the participant was presented the word BLUE in green ink (or GREEN in blue ink) and they had to inhibit reading the word and respond to the ink color. In the switch trials, there was a box surrounding the word presented (i.e., BLUE in green ink) and when this box appeared around the word the participants were instructed to change their response set and now read the word, ignore the color of the ink, and respond to the word they read (i.e., BLUE). In the Executive block, 75% of the trials were inhibition trials and the remaining 25% of trials were switch trials. The switch trials appeared randomly throughout the block.

Prior to the experimental blocks, in order to get familiarized with the apparatus and experimental procedure, the participants completed three practice blocks of 20 trials in the Naming condition, while seated at the ergocycle (without pedaling). Throughout practice visual feedback was provided after each trial, with the words “correct answer” or “incorrect answer” appearing in the center of the screen. After the three practice conditions were completed, participants began the four experimental blocks, which involved cycling while performing the task. The conditions were always presented in the same order (ABAB design): Rest – **Naming** – Rest – **Executive** – Rest – **Naming** – Rest – **Executive**. Baseline NIRS data was acquired for one minute prior to each of the exercise segments. Reaction times (in milliseconds) and accuracy values were recorded for all conditions.

Measurement of cerebral oxy and deoxyhemoglobin

Changes in the concentration of oxyhemoglobin (HbO₂) and deoxyhemoglobin (HbR) were measured by a multichannel, continuous-wave spectrometer (CW6, TechEn Inc., Milford, MA), which emits an 830 nm wavelength more sensitive to HbO₂ and a 690 nm wavelength more sensitive to HbR. Two bands of NIRS sources and detectors were positioned on the subject’s head, one on each frontal lobe. Each band consisted of three rows of four optodes each, with one central row of four sources, and one inferior/ventral row and one superior/dorsal row of 4 detectors. The sixteen detectors were placed optimally 2.8 cm away from the nearest sources. The two bands were placed symmetrically

over the lateral prefrontal cortex and the most anterior and most ventral source-detector pair of each band was placed on Fp1/Fp2 using the 10/20 system. The NIRS transmitters were tightly secured with a tensor bandage wrapped around the forehead to limit movement during exercise and to ensure that there was no infiltration of background light (Fig. 1). Concentration changes were calculated using the modified Beer-Lambert law and a path-length factor of 5.9, from measured optical intensities, which were normalized by the time-wise median value of each NIRS channel calculated separately for each intensity segment.

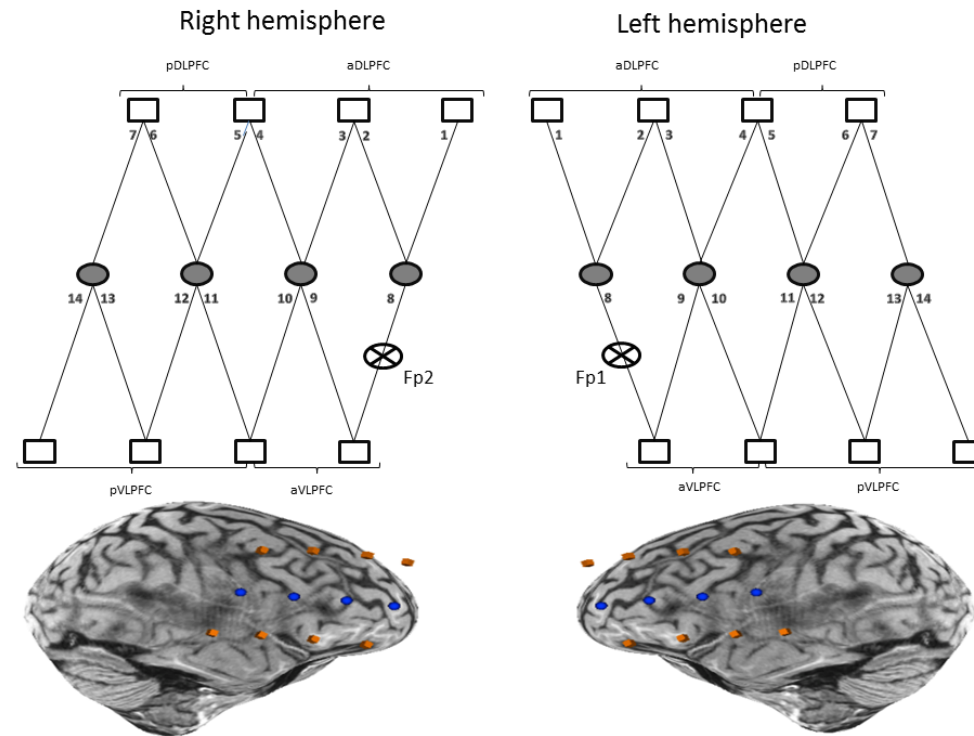


Fig. 1 The sixteen detectors were placed optimally 2.8 cm away from the nearest sources. The two bands were placed symmetrically over the lateral prefrontal cortex and the most anterior and most ventral source-detector pair of each band was placed on Fp1/Fp2 using the 10/20 system

3.0 STATISTICAL ANALYSIS

Behavioral data were analyzed using SPSS v. 16.0 for Mac. Reaction time (RT) and accuracy data were analyzed using a 2 (Stroop condition) × 3 (exercise intensity) repeated measure ANOVA. Follow-up analyses were conducted with pairwise comparisons using a Bonferroni correction (Ye, Tak et al. 2009). NIRS data were analyzed using custom-built Matlab code. A 5% confidence level for statistical significance was targeted after corrections for multiple comparisons. Two-way 3 × 2 repeated measures ANOVAs were performed on the cerebral hemodynamic measure (HbO_2), with intensity (40%, 60%, 85%) and task (Naming and Executive) as within-subject factors. Two corrections for multiple comparisons were applied. (1) The Euler characteristic method (Ye, Tak et al. 2009) was applied to account for the spatial extent of NIRS topographic maps. (2) Furthermore, the degrees of freedom of the F-tests were corrected using the method of Greenhouse-Geisser when the assumption of sphericity was violated (except when this violation was mild ($\epsilon > 0.75$), then the Huynh-Feldt correction method was used). The Maxwell Delaney guidelines for analyzing 2-way ANOVAs were followed: (1) First the interaction was investigated. Since it was significant after Greenhouse-Geisser correction, (2) we then performed Bonferroni corrected F-tests of the effect of either factor on each level of the other factor (Huynh-Feldt corrected).

Data of each individual participant were analyzed using a General Linear Model (GLM) approach (Ye et al. 2009), using an in-house Matlab code based on SPM and NIRS_SPM frameworks. The design matrix was built from a convolution of the protocol with the standard SPM8 hemodynamic response function. To this design matrix, regressors representing a linear trend and a constant were added for the high pass

filter (HPF). A Gaussian low pass filter of 1.5 s width was applied to the NIRS data. From the GLM inversion, individual responses for each intensity level and task were obtained.

4.0 RESULTS

Maximal continuous graded exercise test

Maximal oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{ max}}$) reached by the participants during the maximal continuous graded exercise test $21 \pm 5 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$.

Cognitive test

Reaction time

Results for mean reaction times as a function of exercise intensity in the Naming and Executive condition are presented in Fig. 2. The repeated measures ANOVA revealed a main effect of Stroop Condition [$F(1, 13) = 5.90, p < 0.01$], with longer reaction times (RT) in the Executive compared to the Naming condition.

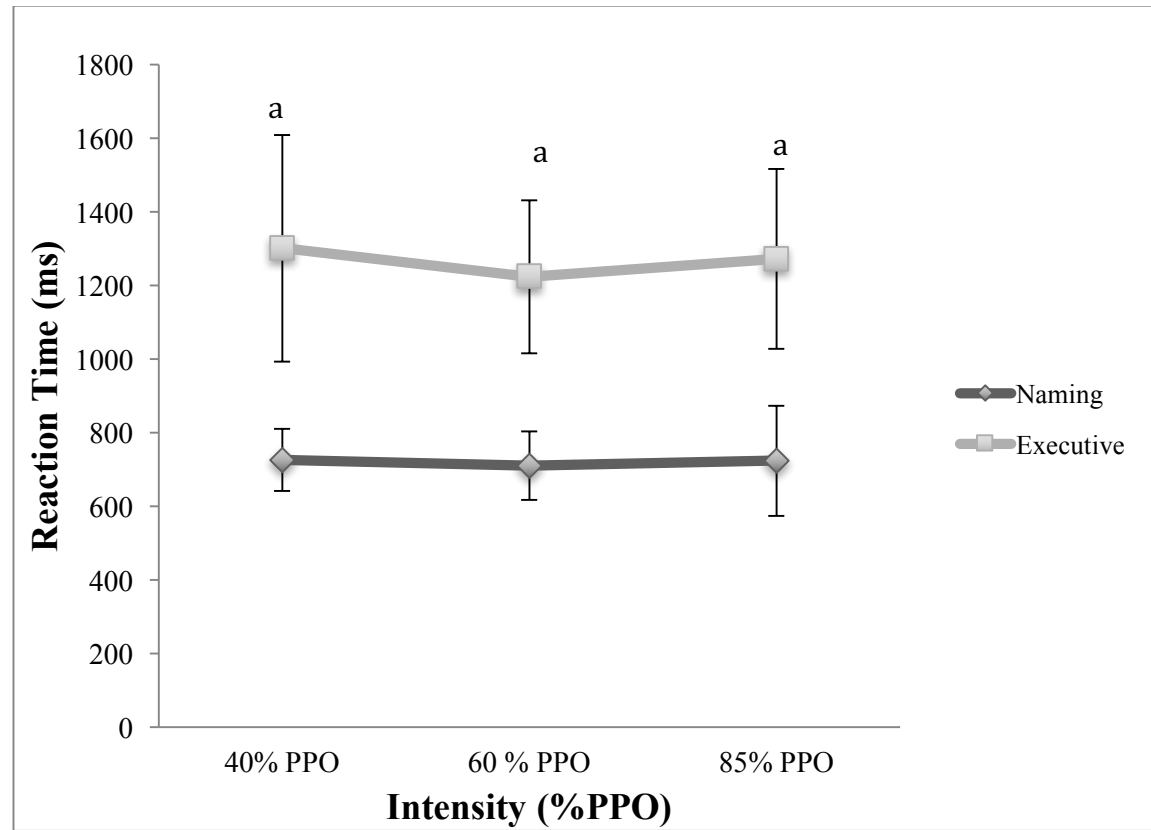


Fig. 2 Mean reaction times as a function of exercise intensity in the Naming and Executive condition. *PPO* peak power output. Compared with the Naming condition: ^a $p < 0.01$,

Accuracy

Results for mean accuracy as a function of exercise intensity in the Naming and Executive condition are presented in Fig. 3. Analysis revealed a main effect of Stroop condition [$F(1, 13) = 7.04, p < 0.05$], with a reduced accuracy in the Executive condition when compared to the Naming condition.

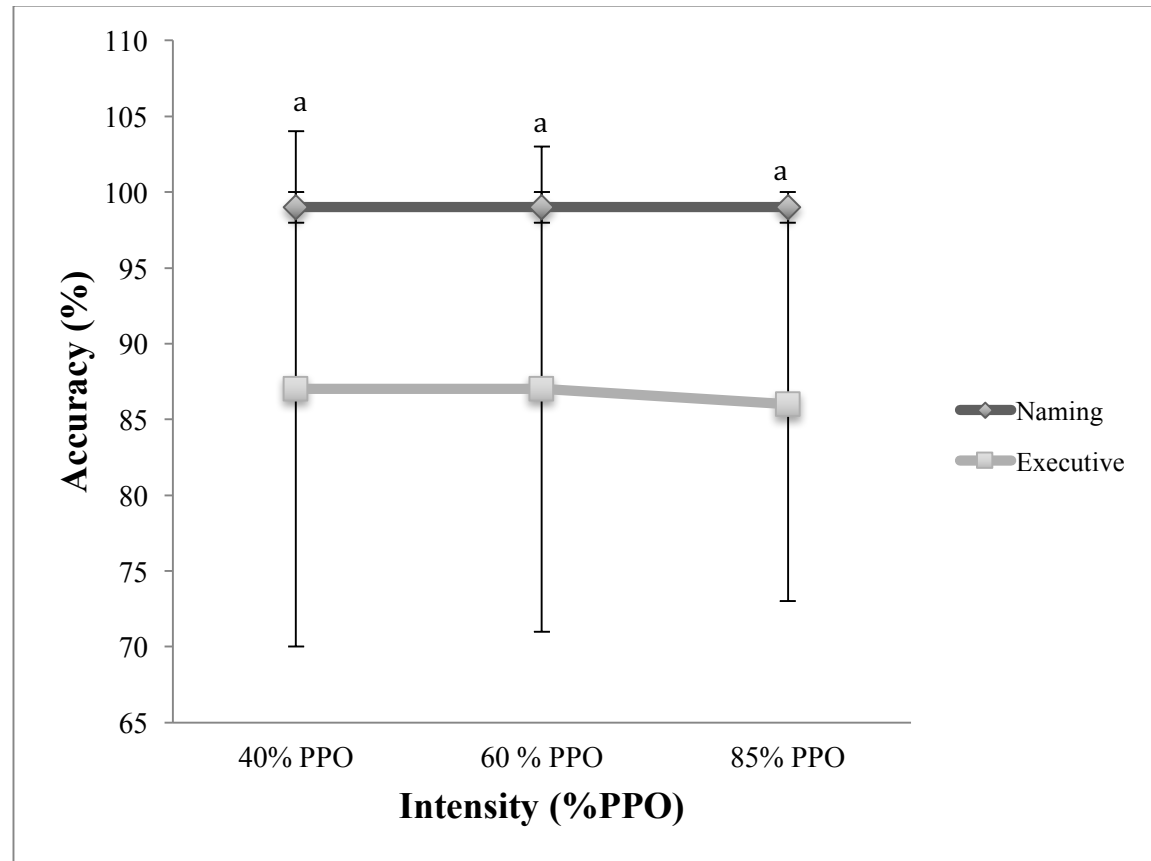


Fig. 3 Mean accuracy as a function of exercise intensity in the Naming and Executive condition. *PPO* peak power output. Compared with Naming condition: ^a $p < 0.05$

Cerebral responses

HbO₂ response

Illustration of NIRS results for the left side of the brain at the pixel where the main effect of intensity on HbO₂ was highest are presented in TABLE 2. For HbO₂ values, there was a main effect of Stroop [$F(1, 123) = 3.78$, $p < 0.05$]. The change in cerebral oxygenation in the Executive condition was significantly higher when compared to the change in cerebral oxygenation during the Naming condition (-6.35 vs -64.09, $p < 0.05$). We also observed a main effect of exercise intensity [$F(2, 122) = 8.123$, $p < 0.001$]. The change in HbO₂ was higher during moderate intensity exercise (60 % PPO) when compared to low intensity exercise (40 % PPO) ($p < 0.001$) and high intensity exercise (85 % PPO) ($p < 0.01$). Our results also reveal a significant interaction between changes in cerebral oxygenation during the Stroop task and exercise intensity [$F(2, 122) = 6.33$, $p = 0.02$]. When compared to the Naming condition, pairwise comparisons demonstrate that the Executive condition displays higher cerebral oxygenation during moderate ($p = 0.03$) and high intensity exercise ($p = 0.01$).

DISCUSSION

The aim of the present study was to address this gap in the literature and investigate the relationship between executive performance and cerebral oxygenation during different exercise intensities (low, moderate, and high) in order to assess a larger exercise intensity spectrum (i.e. before and after the respiratory compensation threshold) in older adults. We hypothesized that 1) executive performance would be impaired during an exercise of vigorous intensity when compared to low or moderate exercise intensity, and that 2) this alteration of executive performance would be associated to modifications of prefrontal cerebral oxygenation To our knowledge this is the first study to address this

gap in the literature and investigate the relationship between executive performance and cerebral oxygenation during different exercise intensities (low, moderate, and vigorous) in order to cover a larger exercise intensity spectrum (i.e., before and after the respiratory compensation threshold) in older adults (OAs).

The literature on exercise and cognition has shown much heterogeneity in the results. Across the different indicators of cognitive performance (Naming vs Executive), exercise intensity did not influence the effect of exercise on cognition. The present results suggest that selective response appears to be more robust than has been suggest in previous papers. In contrast to the predictions of many cognitive theories (A. Dietrich, 2006; T. McMorris & Hale, 2012), cognitive performance, in this study, during very hard exercise is as effective as during moderate exercise.

According to the meta-analysis by Chang et al. (2012), physical fitness could be a crucial factor as a negative effect of exercise on cognition was only found in studies including participants with lower fitness levels(Chang et al., 2012). The authors also explain that participants with fitness would need more resources when conducting exercise, and would have less resources available for cognitive performance. Moreover, a recent study from our group demonstrated that lower fit individuals showed more instability in performance of an inhibition task than higher fit individuals during high intensity exercise (Labelle et al. 2013). Similar findings from Huttermann et al. (2014) have been reported when comparing cognitive performance between athletes and non-athletes on a visual attention task under different intensities (50%, 60%, 70%

HR_{max})(Huttermann & Memmert, 2014). Trained athletes were able to maintain cognitive performances throughout the intensity spectrum while non-athletes showed a decrease in cognitive performances during higher intensities. Considering that all our participants were regularly active and the group VO_{2 max} was relatively high, the present results provide an indirect argument in favour of the role of physical fitness in the maintenance of cognitive performance during exercise.

In the present study, we found that OA have higher brain activation in the executive condition when compared to the naming condition. This brain activation was significantly higher in the high and moderate intensity exercise when compared to rest. Recent studies in the neuroimaging and aging field have made overactivation the topic of review and debate (Grady et al., 2008; Reuter-Lorenz et al., 2009). Imaging studies reported that older adults activated more and in different brain areas than younger adults (see Park and Reuter-Lorenz, 2009 for a review). One plausible interpretation is that overactivation is a neural correlate of cognitive decline. This possibility is consistent with results from simple motor tasks, and some measures of verbal fluency where greater activation of the nondominant hemisphere predicts poorer performance (Seidler et al., 2010). Age related overactivation could indicate a compensatory process. Older adults could be using additional brain regions (other than prefrontal cortex) to implement the same cognitive strategies or they could be using these brain regions to implement different strategies. The compensation-related utilization of neural circuits hypothesis (CRUNCH) was proposed to account for patterns of overactivation in older adults (Reuter-Lorenz et al., 2008). The CRUNCH model states that declining neural efficiency leads older adults to

engage more neural circuits than young adults to meet the task demand. Therefore older adults are likely to show overactivation at lower levels of cognitive demand. This model ties up well with the notion that individuals with more reserve may reach their resource limit at higher load, making overactivation less likely at lower loads (Rypma et al., 2009).

Our results do not confirm our hypothesis. Based on the results we found in our previous study in younger adults (Mekary et al., 2015), we expected OA to show a decrease in executive functions during high intensity exercise and that this decrease would be linked to a drop in cerebral oxygenation. Our findings demonstrate that exercise intensity had no effect on the Stroop task and that older adults solicited a higher cerebral oxygenation during tasks that were more cognitively demanding.

A few limitations in this study warrant discussion. We measured cerebral HbO₂ in the prefrontal cortex during exercise. Although the frontal cortex is activated during a Stroop task, activity in the anterior cingulate cortex also plays a key role in the inhibition response ([Colcombe, Kramer et al. 2004](#)). Therefore our interpretation of the cognitive data is limited to our choice of brain area (PFC) and observing the contributions of additional areas involved in inhibition might extend the current findings. Compared with the other neuroimaging methods, NIRS has both some important strengths and some notable limitations. NIRS is a noninvasive and relatively low-cost optical technique that is becoming a widely used instrument for measuring changes in HbO and, indirectly, brain blood flow. It allows for some movement during acquisitions and portable devices are being developed which makes this technique very desirable for paradigms involving movement or exercise (Ekkekakis, 2009). While NIRS provides good temporal resolution, in comparison to other neuroimaging techniques (i.e., functional

magnetic resonance imaging) it does not have a good spatial resolution and the depth coverage is limited. In addition, in order to reduce any influence of scalp blood flow on the NIRS signal, complementary measures and filters are being developed to clarify how much of an observed NIRS signal is representative of brain activity excluding scalp blood flow (Ekkekakis 2009).

Oxygen uptake, RPE, HR and ventilatory parameters were not measured during submaximal intensity exercises. This choice was justified by the fact that many studies have already described response of these variables during this kind of exercise. We therefore decided to focus on cerebral HbO₂ and executive performance.

PRACTICAL IMPLICATIONS

The results of this study opened doors to understanding the influence of cardiovascular exercise on cognition and will help optimize training in younger and older adults hoping to attenuate the drop of physical and cognitive functions associated with an ageing population. A well based training program may delay the apparition of the drop in cerebral oxygenation and permit individuals to have better cognitive functions in their daily activities. While the current study focused on the relationship between exercise and cognition in a healthy population, these findings may also be beneficial in symptomatic population research. It is important to consider the role of exercise and cognition in a rehabilitation protocol in a population with a cardiovascular burden.

CONCLUSION

The aim of this study was to investigate the possible relationship between cognitive function and cerebral HbO₂ during a wide range of exercise intensities in healthy older individuals. We hypothesized that 1) cognitive function would be impaired during a high exercise intensity when compared to low or moderate exercise intensity, and that 2) the relationship between cognitive performance and exercise intensity would be associated with changes in cerebral HbO₂. Although the relationship between cerebral response and cognition requires further investigation, the current study took a step in assessing the relationship between cerebral HbO₂ and cognitive functions. The results of this study provide a better understanding of the influence of cerebral HbO₂ on cognitive workload and will help to clarify the mechanisms by which cognitive functions are altered during exercise. The methodological framework that was established by this study can be adapted for studies having objectives but in different populations (patients with Alzheimer disease, coronary heart disease, etc.). Further research is needed to assess the precise role of cardiac parameters and cerebral response on cognitive functions during exercise. While the current study focused on the relationship of cerebral HbO₂ and cognition in a healthy population, these findings may inform future studies involving clinical populations.

REFERENCES

- Ando, S., M. Kokubu et al. (2011). "Does cerebral Hb02 affect cognitive function during exercise?" Eur J Appl Physiol **111**(9): 1973-1982.
- Audiffren, M., P. D. Tomporowski et al. (2009). "Acute aerobic exercise and information processing: modulation of executive control in a Random Number Generation task." Acta Psychol (Amst) **132**(1): 85-95.
- Bergerbest, D., Gabrieli, J. D., Whitfield-Gabrieli, S., Kim, H., Stebbins, G. T., Bennett, D. A., & Fleischman, D. A. (2009). Age-associated reduction of asymmetry in prefrontal function and preservation of conceptual repetition priming. *Neuroimage*, *45*(1), 237-246
- Bhambhani, Y., R. Malik et al. (2007). "Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold." Respir Physiol Neurobiol **156**(2): 196-202.
- Brisswalter, J., M. Collardeau et al. (2002). "Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance." Sports Med **32**(9): 555-566.
- Colcombe, S. J., A. F. Kramer et al. (2004). "Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions." J Mol Neurosci **24**(1): 9-14.
- Dietrich, A. (2003). "Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis." Conscious Cogn **12**(2): 231-256.

- Dietrich, A. and P. B. Sparling (2004). "Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition." Brain Cogn **55**(3): 516-524.
- Dupuy, O., M. Lussier, S. Fraser, L. Bherer, M. Audiffren and L. Bosquet (2012). "Effect of overreaching on cognitive performance and related cardiac autonomic control." Scand J Med Sci Sports.
- Ekkekakis, P. (2009). "Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy." J Sport Exerc Psychol **31**(4): 505-553.
- Fritzsche, R. G., T. W. Switzer et al. (1999). "Stroke volume decline during prolonged exercise is influenced by the increase in heart rate." J Appl Physiol **86**(3): 799-805.
- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci*, *1124*, 127-144. doi: 10.1196/annals.1440.009
- Gonzalez-Alonso, J., M. K. Dalsgaard et al. (2004). "Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans." J Physiol **557**(Pt 1): 331-342.
- Lucas, S. J., Y. C. Tzeng et al. (2010). "Influence of changes in blood pressure on cerebral perfusion and oxygenation." Hypertension **55**(3): 698-705.
- Labelle, V., L. Bosquet, S. Mekary and L. Bherer (2013). "Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level." Brain Cogn **81**(1): 10-17.

- McMorris, T. and J. Graydon (1997). "The effect of exercise on cognitive performance in soccer-specific tests." J Sports Sci **15**(5): 459-468.
- McMorris, T., M. Tallon et al. (2003). "Incremental exercise, plasma concentrations of catecholamines, reaction time, and motor time during performance of a noncompatible choice response time task." Percept Mot Skills **97**(2): 590-604.
- Ogoh, S., H. Nakahara et al. (2010). "The effect of oxygen on dynamic cerebral autoregulation: critical role of hypocapnia." J Appl Physiol **108**(3): 538-543.
- Park, D. C. and Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*, *60*, 173-196. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- Pesce, C., L. Cereatti et al. (2007). "Preservation of visual attention in older expert orienteers at rest and under physical effort." J Sport Exerc Psychol **29**(1): 78-99.
- Pesce, C., A. Tessitore et al. (2007). "Focusing of visual attention at rest and during physical exercise in soccer players." J Sports Sci **25**(11): 1259-1270.
- Pontifex, M. B. and C. H. Hillman (2007). "Neuroelectric and behavioral indices of interference control during acute cycling." Clin Neurophysiol **118**(3): 570-580.
- Querido, J. S. and A. W. Sheel (2007). "Regulation of cerebral blood flow during exercise." Sports Med **37**(9): 765-782.

Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *18*, 177–182.

Rooks, C. R., N. J. Thom et al. (2010). "Effects of incremental exercise on cerebral HbO₂ measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review." *Prog Neurobiol* **92**(2): 134-150.

Rypma, B., Eldreth, D. A., & Rebbelchi, D. (2007). Age-related differences in activation-performance relations in delayed-response tasks: a multiple component analysis. *Cortex*, *43*(1), 65-76.

Subudhi, A. W., A. C. Dimmen et al. (2007). "Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise." *J Appl Physiol* **103**(1): 177-183.

Seidler, R. D. (2010). Neural correlates of motor learning, transfer of learning, and learning to learn. *Exerc Sport Sci Rev*, *38*(1), 3-9. doi: 10.1097/JES.0b013e3181c5cce7

Yanagisawa, H., I. Dan et al. (2010). "Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test." *Neuroimage* **50**(4): 1702-1710.

Ye, J. C., S. Tak, K. E. Jang, J. Jung and J. Jang (2009). "NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy." Neuroimage **44**(2): 428-447.

Table 1: Cerebral hemodynamics during cognitive tasks at various workloads

	HbO₂	
	Naming	Executive
40 % PPO	-34.17 ± 206	-94.26 ± 409
60 % PPO	-29.54 ± 238	37.51 ± 176 ^a
85 % PPO	-128.56 ± 430	37.68 ± 251 ^a

Values are expressed as the mean (SD) difference from baseline.

PPO= Peak Power Output, Compared to 60 % naming and 85 % naming : ^a p 0.05

Chapitre III

Discussion générale, conclusion et perspectives

10. Résumé

Avant d'aborder ce dernier chapitre, il nous semble opportun de souligner notre contribution à une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels l'exercice semble améliorer la cognition. Les objectifs de cette thèse étaient d'établir une compréhension de la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des efforts sous-maximaux pour tester l'hypothèse que la durée de l'état stable de l'oxygénation cérébrale diminuerait avec une augmentation de l'intensité de l'exercice (étude 1). Suite à ce premier travail, les résultats nous ont permis d'étudier la relation entre le rendement cognitif et les réponses cérébrales lors des exercices qui couvrent plusieurs intensités. Cela nous a aussi permis de tester l'hypothèse que la fonction cognitive sera affectée, lors de l'exercice à haute intensité, en raison de la chute de l'oxygénation cérébrale (étude 2 et 3)

Les principales découvertes de nos études ont été de valider la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors de l'exercice à l'état stable et de comprendre son importance dans la performance cognitive durant plusieurs intensités d'exercice. Les données permettent d'ouvrir la porte à plusieurs questions afin de mieux comprendre le rôle de l'exercice sur les fonctions cognitives et cérébrales. Dans cette section de la thèse, nous voulons mettre l'accent sur trois points. Après avoir fait le point sur les connaissances antérieures, nous soulignerons les contributions de nos études, puis nous discuterons finalement des recherches futures.

11. Connaissances antérieures

Le vieillissement est un processus inévitable qui débute à la naissance et qui se termine à la mort. Les faibles taux de fécondité, une espérance de vie allongée et l'apparition de la génération du baby-boom comptent parmi les facteurs qui ont contribué au vieillissement de la population. Durant ces années tardives de la vie, la santé et l'autonomie deviennent incertaines. Les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir de maladies chroniques, d'incapacité physique et de troubles cognitifs, et aussi plus à risque de devenir dépendantes de l'aide des autres lors d'activités de la vie quotidienne.

Parmi tous les changements physiologiques qui se produisent pendant le processus du vieillissement, des déclin de la force musculaire et de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) semblent grandement influencer la qualité de vie. Les avantages physiologiques, psychologiques et sociaux d'un mode de vie actif sont bien établis. Ces changements peuvent contribuer de manière positive sur la cognition et la mobilité. Cependant, la littérature n'est pas homogène sur la contribution de l'exercice sur la cognition. Pour bien comprendre ces effets, on doit faire appelle à une enquête plus approfondie sur les différents mécanismes par lesquels l'exercice aigu peut améliorer la cognition. Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer la relation entre l'exercice et la cognition y compris l'hypothèse circulatoire et l'hypothèse d'hypofrontalité. Malgré l'intérêt, ces hypothèses n'ont pas été testées dans un modèle aigu avec une mesure d'activité cérébrale.

12. Contributions de nos études

Notre revue de la documentation nous a permis de faire les constats suivants. Avant le début de nos recherches, beaucoup de travail avait été accompli pour identifier les points importants dans les domaines suivants :

- Le vieillissement
- La cognition
- La neuro-imagerie
- L'exercice

Malgré l'avancement indépendant de chaque domaine, on retrouvait peu d'études qui regroupaient plusieurs de ces champs ensemble pour tenter d'expliquer certains phénomènes.

12.1 Étude 1

Avant de clarifier le rôle précis de l'oxygénation cérébrale dans la performance cognitive et physique, on devait comprendre sa cinétique durant différentes intensités d'exercice. La littérature existante ne fournit pas d'information sur la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des exercices continus sous-maximaux de différentes intensités. La connaissance du temps nécessaire pour atteindre un état stable physiologique et de la durée de cet état stable sont particulièrement importantes pour tester l'hypothèse d'une relation entre l'oxygénation cérébrale et la cognition lors de l'effort. Par conséquent, le but de cette étude était de déterminer le

temps nécessaire à l'oxygénation cérébrale pour atteindre un état d'équilibre et la durée de ce plateau pendant les exercices à 40 %, 60 % et 85% de la puissance aérobie maximale. Nous avons émis comme hypothèse qu'il existe une relation inverse entre la durée de l'état stable et l'intensité de l'exercice. Plus précisément, la durée de l'état stable de l'oxygénation cérébrale serait raccourcie à des plus hautes intensités. Pour répondre à nos hypothèses, nous avons recruté 10 individus pour effectuer deux séances d'exercice. Chaque participant a réalisé un test maximal incrémenté visant à déterminer la puissance maximale aérobie et une séance avec trois efforts sous-maximaux à 40, 60 et 80 % de la puissance aérobie maximale (PMA). Durant ces tests, l'oxygénation cérébrale du cortex préfrontal a été mesurée à l'aide de l'imagerie optique.

Dans cette première étude, il a été démontré qu'un travail aérobie à différentes intensités influence les réponses cérébrales des jeunes adultes. En effet, il semble avoir une sensibilité de l'oxygénation cérébrale à l'intensité de l'effort. Durant un test maximal progressif, nous avons observé une chute de l'oxygénation cérébrale après 60 % de la puissance aérobie maximale. Les résultats des tests sous-maximaux confirment la sensibilité de l'oxygénation cérébrale à l'effort. Nous avons observé une relation linéaire entre l'intensité de l'exercice et le temps d'atteinte d'un état stable. L'oxygénation cérébrale, lors des efforts de haute intensité (80 % PMA) requiert plus de temps avant d'atteindre un état stable que lors des efforts de plus basse intensité (40 et 60 % PMA). De plus nos résultats démontrent une relation inverse entre l'intensité de l'exercice et la durée du plateau de l'oxygénation cérébrale. Le plateau d'oxygène au cortex préfrontal est plus grand lors des efforts d'intensité modérée et diminue lors de l'exercice de haute intensité.

En somme, les résultats de cette première étude démontrent la cinétique de l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal durant un effort maximal et sous-maximal. Ils suggèrent que l'exercice à une haute intensité a un impact délétère sur plusieurs cinétiques de l'oxygénation cérébrale, dont le temps avant d'atteindre un état stable et la durée de cet état stable. Soulignons que les réponses cérébrales, durant le test maximal, sont tout à fait compatibles avec la plupart des hypothèses, théories et modèles portant sur l'effort maximal et l'oxygénation cérébrale. Les résultats appuient l'existence d'une relation en U inversé entre l'intensité de l'exercice et l'oxygénation cérébrale, telle que l'on trouve dans la littérature. Des études récentes utilisant la spectroscopie infrarouge (NIRS), qui mesure la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine lors de l'exercice, observent une relation en U inversée entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'effort (Bhambhani et al., 2007; Gonzalez-Alonso et al., 2004). La revue de Rooks et de ses collaborateurs, regroupant 25 études, confirme que l'oxygénation du cortex préfrontal augmente à l'exercice d'intensité moyenne avant de chuter lors de l'exercice de haute intensité.

Les données obtenues lors des tests sous-maximaux ont montré une relation étroite entre le temps nécessaire pour atteindre un plateau d'oxygénation cérébrale, la durée du plateau et l'intensité de l'exercice. Il est à noter que ces résultats sont en accord avec la recherche sur la cinétique du $VO_2 \text{ max}$ (Xu & Rhodes, 1999). À notre connaissance, seules quelques études ont examiné le rôle de l'oxygénation cérébrale lors d'un exercice sous-maximal d'intensité stable. L'étude effectuée par Gonzalez-Alonso et ses collaborateurs (2004) a mesuré l'oxygénation cérébrale à 80 % de la PMA. Les auteurs rapportent une diminution de l'oxygénation cérébrale environ deux minutes après le début de l'exercice (Gonzalez-Alonso et al., 2004). Shibuya et ses collaborateurs (2004) ont

étudié les modifications cérébrales pendant sept efforts supra-maximaux (30 sec à 150% du $\dot{V}O_{2\max}$). Ils rapportent une augmentation de l'oxygénation cérébrale suite au premier intervalle de travail et une baisse constante au cours des répétitions ultérieures (Shibuya et al., 2004).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la diminution de la circulation sanguine cérébrale et l'oxygénation cérébrale durant l'effort. Certaines revues stipulent que ce déclin est étroitement lié au changement des gaz du sang artériel (pression artérielle en CO_2) (Ogoh & Ainslie, 2009; Rooks et al., 2010). L'hypercapnie (augmentation de $PaCO_2$) qu'on observe avec la pratique d'exercices de basse intensité (<60% du $\dot{V}O_{2\max}$) permet une vasodilatation des artères cérébrales induisant ainsi une augmentation du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale. Lors d'un exercice de haute intensité (>60% du $\dot{V}O_{2\max}$), l'augmentation de la ventilation provoque une hypocapnie (diminution de la $PaCO_2$) menant à une vasoconstriction des artères cérébrales, causant alors une diminution du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale (Querido & Sheel, 2007). Bhambhani et ses collaborateurs (2006) ont mesuré simultanément les réponses cérébrales et les réponses cardiorespiratoires lors d'un test d'effort maximal. Les résultats suggèrent que le déclin de l'oxygénation cérébrale observé au-delà du seuil ventilatoire était dû à une réduction du volume sanguin cérébral causée par la chute de la pression artérielle en CO_2 .

Cette étude était une étape préliminaire dans cette thèse. Ces résultats préparent le terrain pour les prochaines études de la thèse. Avant de s'attaquer au rôle précis de l'oxygénation cérébrale dans la performance cognitive et physique, on devait comprendre sa

cinétique en fonction de différentes intensités d'exercices. En supposant que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux.

12.2 Étude 2

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique sur les mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires. Des études récentes en neuro-imagerie chez les jeunes adultes démontrent que la relation entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'exercice forme un U inversé. Il existe un seuil au-delà duquel l'oxygénation cérébrale commence à diminuer proportionnellement à l'intensité de l'exercice. Lorsqu'on observe la recherche cognitive, nous observons également cette relation en U inversé entre l'intensité de l'exercice et la performance cognitive. En supposant que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux.

Cette seconde étude visait à évaluer la relation possible entre la fonction cognitive et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les jeunes, et ce, toujours en tenant compte de la cinétique de l'oxygénation cérébrale durant l'effort (résultats de l'étude 1). Nous avons émis les hypothèses que 1) la fonction cognitive sera affectée pendant l'exercice physique intense, et que 2) l'altération des performances cognitives sera la cause de la chute de l'oxygénation cérébrale. Afin de répondre à nos hypothèses, nous avons recruté

19 participants (sept hommes et neuf femmes). Après avoir complété un test aérobie maximal, chaque sujet a réalisé une tâche de Stroop pendant l'exercice à 40 %, 60 % et 85 % de la PMA. L'oxygénation cérébrale a été mesurée durant l'effort et au repos à l'aide du NIRS.

Dans un premier temps, il a été démontré que des séances de neuf minutes d'exercices cardiovasculaires influencent les performances cognitives des jeunes, mais que cette relation est modérée par le niveau d'intensité. En effet, les exercices d'intensités légères (40 % PMA) à modérées (60 % PMA) n'ont eu aucun impact sur les performances cognitives. Cependant, comme prévu, les résultats de cette étude ont mis en évidence une détérioration des performances cognitives lors de l'exercice à de haute intensité. Dans un deuxième temps, cette étude a démontré que l'intensité de l'exercice avait un impact sur les réponses cérébrales. En effet, les résultats ont démontré une chute de l'oxygénation cérébrale lors des exercices de haute intensité. Dans un troisième temps, les corrélations de cette étude démontrent la relation entre l'oxygénation cérébrale et la cognition. Les résultats démontrent qu'une diminution de l'oxygénation cérébrale est statistiquement corrélée à une augmentation des temps de réaction dans la condition exécutive.

Les conclusions de cette étude suggèrent que l'exercice à faibles et moyennes intensités n'altère pas les fonctions exécutives, mais que la performance exécutive est affaiblie lorsque l'effort est très difficile. Cette diminution semble être expliquée par la diminution de l'oxygénation cérébrale du cortex préfrontal.

En somme, les résultats de cette deuxième étude suggèrent que des intensités d'exercices élevées (85% PMA) ont un impact délétère

sur les fonctions cognitives et que le déclin cognitif observé lors des tâches exécutives est corrélé avec le déclin de l'oxygénation cérébrale. Soulignons que ces résultats sont tout à fait compatibles avec la plupart des hypothèses, théories et modèles portant sur l'étude de la relation entre de brèves séances d'exercice cardiovasculaires et la cognition. La théorie d'hypofrontalité transitoire stipule que les lobes frontaux ne jouent pas un rôle important lors d'un exercice de haute intensité. Le déclin des fonctions cognitives supérieures durant un exercice de haute intensité est causé par un stress cérébral provoqué par l'exercice, le cerveau adaptant sa stratégie de distribution des ressources métaboliques. L'exercice de haute intensité augmente la mobilisation des circuits neuronaux moteurs et limite donc l'accessibilité et l'utilisation de l'oxygène, du lactate et du glucose dans les régions frontales du cerveau (Dietrich et Audiffren, 2011).

En effet, plusieurs ont suggéré ou démontré que des exercices plus exigeants au plan cardiorespiratoire devraient avoir un plus grand impact délétère sur la cognition (Dietrich, 2006, 2009; Dietrich et Sparling, 2004; 2009), et que ces effets devraient être davantage observés lors de la réalisation de tâches requérant une implication importante des lobes frontaux (Dietrich, 2006, 2009; Dietrich et Audiffren, 2011; Dietrich et Sparling, 2004).

La théorie cardiovasculaire hypothèse que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort vigoureux. Des études récentes utilisant la spectroscopie infrarouge (NIRS), qui mesure la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine lors de l'exercice, observent une relation en U inversée entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'effort (Bhambhani et al., 2007; Gonzalez-Alonso

et al., 2004). La revue de Rooks et de ses collaborateurs, regroupant 25 études, confirme que l'oxygénation du cortex préfrontal augmente avec l'exercice d'intensité moyenne avant de chuter lors de l'exercice de haute intensité (Rooks et al., 2010).

Avec une mesure de l'oxygénation cérébrale, différentes intensités d'exercices et une tâche cognitive durant l'effort, ce protocole est conçu pour tester l'hypothèse circulatoire. À la lumière de nos résultats, il est difficile de complètement expliquer ces derniers par uniquement la théorie d'hypofrontalité ou uniquement la théorie cardiovasculaire. Le tableau suivant tente d'associer nos résultats avec une théorie respective.

Tableau III L'association des résultats cognitifs et d'une théorie explicative

Résultats	Théorie
La diminution du temps de réaction dans la condition Exécutive et la condition Naming est associée à une chute de l'oxygénation cérébrale	Théorie Cardiovasculaire
La corrélation significative entre la chute des fonctions exécutives et l'oxygénation cérébrale	Théorie Cardiovasculaire
La chute de précision lors de l'exercice à 85 % de la puissance aérobie maximale	Théorie Cardiovasculaire Théorie d'Hypofrontalité
La diminution du temps de réaction dans la condition Exécutive à 85 % de la puissance aérobie maximale	Théorie d'Hypofrontalité

Bien que la prudence soit de mise lors de l'interprétation des données NIRS au cours de l'exercice, des études antérieures ont démontré que le signal NIRS peut être utilisé comme un indice fiable de la réponse cérébrale au cours de l'effort maximal et sous-maximal (Bhambhani, Malik et al. 2007; Ando, Kokubu et al. 2011). Des études récentes utilisant la spectroscopie infrarouge (NIRS), qui mesure la différence entre l'oxyhémoglobine et la déoxyhémoglobine pendant l'exercice, observent une relation en U inversé entre l'oxygénation cérébrale et l'intensité de l'effort (Bhambhani et al., 2007; Gonzalez-Alonso et al., 2004). La revue de Rooks et de ses collaborateurs, regroupant 25 études, confirme que l'oxygénation du cortex préfrontal augmente à l'exercice d'intensité moyenne avant de chuter lors de l'exercice de haute intensité. Les résultats de la revue de Querido et de ses collaborateurs (2007) démontrent que l'autorégulation du débit sanguin au cerveau et de l'oxygénation cérébrale dépend de plusieurs facteurs. Parmi ces facteurs, le plus important semble être la pression artérielle de dioxyde de carbone (P_{aCO_2}) (Querido & Sheel, 2007).

Ando et ses collaborateurs (2011) ont mesuré l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal durant une tâche cognitive. Ils ont rapporté une amélioration du temps de réaction lors de l'exercice d'intensité modérée (60 % du $\dot{V}O_{2max}$), et une détérioration au cours de l'exercice de haute intensité (80 %). Ils ont par ailleurs observé que cette diminution de la fonction cognitive était fortement corrélée au déclin de l'oxygénation cérébrale.

Dans le même sens que ces résultats, l'étude de Yanagisawa et de ses collaborateurs (2009) démontre qu'un exercice d'intensité moyenne (50 % $\dot{V}O_{2peak}$) améliore le temps de réaction lors du bloc exécutif de la tâche de Stroop. Conformément aux études précédentes, l'amélioration du temps de réaction coïnciderait avec l'activation neuronale de régions du cortex préfrontal observée

durant l'exercice (Yanagisawa et al., 2009). Comme le métabolisme cérébral est majoritairement aérobie, la diminution du flux sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale lorsque l'intensité est élevée peut expliquer la diminution des performances cognitives. C'est ce que l'on désigne par hypothèse circulatoire. Selon cette hypothèse, les performances cognitives sont directement liées à l'oxygénation du cerveau, et donc indirectement à l'hémodynamique cérébrale.

Les résultats de cette étude ont ouvert les portes à une meilleure compréhension des mécanismes qui peuvent influencer les fonctions cognitives. Le cadre méthodologique qui a été établi par cette étude peut être adapté à d'autres études avec différentes populations. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour évaluer le rôle précis de l'oxygénation cérébrale dans les fonctions cognitives. Afin de poursuivre notre compréhension du rôle de l'oxygénation cérébrale sur la cognition, nous avons poursuivi cette étude auprès des aînés sains. Nous avons implanté la même méthodologie dans le but de comprendre le rôle du vieillissement.

12.3 Étude 3

Bien qu'on retrouve des effets favorables de l'exercice sur la cognition dans la population vieillissante, les connaissances concernant la contribution potentielle de l'âge chronologique aux mécanismes qui influencent la cognition durant l'exercice aigu restent encore parcellaires. À notre connaissance, aucune étude ne combine la cognition, les réponses cérébrales et l'exercice chez les aînés.

En se basant sur les résultats de notre étude précédente, on suppose que la fonction cognitive est principalement déterminée par la disponibilité de l'oxygène cérébral, et que la diminution de celle-ci peut être la cause du déclin cognitif observé lors d'un effort

vigoureux. L'objectif de la troisième étude de cette thèse était d'analyser la relation possible entre la fonction cognitive et l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice chez les aînés sains. Nous avons émis les hypothèses que 1) la fonction cognitive serait affectée pendant l'exercice physique intense, et que 2) l'altération des performances cognitives serait la cause de la chute de l'oxygénation cérébrale. Afin de répondre à nos hypothèses, nous avons recruté 14 participants (14 femmes). Après avoir complété un test aérobic maximal, chaque sujet a réalisé une tâche de Stroop pendant l'exercice à 40 %, 60 % et 85 % de la PMA. L'oxygénation cérébrale a été mesurée durant l'effort et au repos à l'aide du NIRS.

Dans un premier temps, il a été démontré que des séances de neuf minutes d'exercices cardiovasculaires n'influencent pas les performances cognitives des aînés, mais que cette relation est modérée par type de tâche. En effet, les aînés avaient des temps de réaction plus importants durant la tâche exécutive, mais l'intensité de l'exercice n'avait pas d'effet sur les performances cognitives. Dans un deuxième temps, cette étude a démontré que l'intensité de l'exercice a un impact sur les réponses cérébrales. En effet, les résultats ont démontré une chute de l'oxygénation cérébrale lors des exercices de haute intensité. Ils démontrent aussi une plus grande activation du cortex préfrontal durant la tâche exécutive.

Les conclusions de cette étude suggèrent que l'exercice n'altère pas les fonctions exécutives, mais que la performance exécutive est affaiblie lorsque la tâche est difficile. Cette diminution ne semble pas être expliquée que par l'oxygénation cérébrale du cortex préfrontal. À notre connaissance, cette étude est la première étude qui examine la relation entre le rendement cognitif et de l'oxygénation cérébrale durant l'exercice chez les aînés.

Les mécanismes par lesquels l'exercice aigue influence la cognition ne sont pas encore compris. La littérature sur ce sujet démontre beaucoup d'hétérogénéité. Contrairement aux prédictions de nombreuses théories cognitives (A. Dietrich, 2006; T. McMorris & Hale, 2012) et de notre étude précédente (étude 2), les performances cognitives de nos participants n'ont pas décliné au cours de l'exercice à haute intensité. Bien que ces résultats ne soient pas en conformité avec la théorie d'hypofrontalité ou la théorie cardiovasculaire, ils sont compatibles avec certaines revues qui ne démontrent pas d'effets de l'exercice sur la cognition (Brisswalter et al., 2002; McMorris et al., 2000; Tomporowski, 2003; Chang et al., 2012). Selon la méta-analyse par Chang et al. (2012), la condition physique pourrait être un modérateur important de l'exercice sur la cognition. Les auteurs expliquent que les participants avec une moins bonne forme physique auraient besoin plus de ressources cérébrales pour performer l'exercice, et auraient moins de ressources disponibles pour exécuter la tâche cognitive (Chang et al., 2012). Une étude récente de notre groupe a démontré que les individus avec une moins bonne condition physique subissaient une plus grande détérioration des performances lors d'une tâche d'inhibition que les individus avec une meilleure condition physique pendant l'exercice de haute intensité (Labelle et al. 2013).

Des résultats similaires ont été rapportés lorsque l'on compare les performances cognitives entre les athlètes et les non-athlètes sur une tâche d'attention visuelle sous différentes intensités (50%, 60%, 70% de la FCmax). Les athlètes entraînés ont réussi à maintenir les performances cognitives à travers le spectre d'intensité tandis que les non-athlètes ont démontré une diminution des performances cognitives au cours des intensités plus élevées (Hüttermann & Memmert, 2014). Considérant que tous nos participants étaient régulièrement actifs et que la forme physique était relativement élevée, les présents résultats fournissent un argument

indirect en faveur du rôle de la condition physique dans le maintien de la performance cognitive pendant l'exercice.

Suite aux résultats retrouvés dans notre étude précédente, chez les jeunes adultes, nous nous attendions que les aînés subissent une diminution des performances cognitives et que le déclin de ces performances soit lié à la chute de l'oxygénation cérébrale.

Dans la présente étude, nous avons constaté que les aînés avaient une activation du cerveau plus importante durant la tâche la plus difficile. Cette activation était significativement plus élevée durant l'exercice de haute intensité. Des études récentes en neuro-imagerie ont rapporté que les aînés affichent une activation plus importante que les jeunes adultes durant une même tâche (Park and Reuter-Lorenz, 2009). Ce phénomène de suractivation s'explique possiblement par un déclin des fonctions neuronales observé avec l'âge. Ces résultats de suractivation sont conformes aux résultats de l'étude de Seidler et de ses collaborateurs (2010). Ces résultats stipulent que les aînés pourraient utiliser des régions supplémentaires du cerveau (autres que le cortex préfrontal) pour mettre en œuvre différentes stratégies cognitives.

Quelques limites de cette étude méritent une discussion approfondie. Nous avons posé comme hypothèse que la disponibilité de l'oxygénation cérébrale serait un facteur important pour expliquer les réponses cognitives. Bien que nous ayons mesuré la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des exercices sous-maximaux (étude 1), nous n'avons pas répliqué cette étude chez les individus aînés. La réplique de cette étude chez les aînés nous aurait aidé à comprendre la cinétique de l'oxygénation cérébrale dans un cerveau vieillissant et aurait pu aider à expliquer les résultats observés. De plus, il aurait été important de s'assurer que la puissance aérobie maximale mesurer soit la bonne (max vs peak). Une mauvaise mesure de cette valeur aurait pu sous-estimer l'intensité de l'exercice à

laquelle devait pédaler les aînés.

Les résultats de cette étude ont ouvert la porte à une meilleure compréhension des mécanismes qui peuvent influencer les fonctions cognitives. Le cadre méthodologique établi par cette étude peut être adapté à d'autres études avec différentes populations. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour évaluer le rôle précis de l'oxygénation cérébrale sur les fonctions cognitives.

13. Apport de la thèse

D'un point de vue fondamental, cette thèse a d'abord permis de préciser les effets de différentes intensités d'exercices sur les réponses cérébrales et l'impact de ces réponses sur la cognition. Bien que d'autres travaux se soient intéressés à l'étude de cette relation, les résultats demeuraient incomplets. L'apport scientifique de cette thèse a été d'explorer le modèle du U inversé dans sa totalité et sa contribution potentielle sur les performances cognitives, lors du vieillissement. D'autre part, des contrôles méthodologiques et des analyses statistiques rigoureuses en neuro-imagerie ont permis d'obtenir un portrait plus précis de cette relation. Les résultats de cette thèse ont ouvert la porte à une meilleure compréhension des mécanismes qui peuvent influencer les fonctions cognitives. Le cadre méthodologique établi par cette thèse peut être adapté à d'autres études avec différentes populations. Aussi, la nature multidisciplinaire de ces projets de recherche favorisera certainement l'échange de connaissances entre les divers milieux d'intervention (gériatrie, cardiologie, neuropsychologie, physiologie et physiothérapie). Le travail concerté de l'ensemble de ces intervenants aura comme répercussions la facilitation de la communication entre les milieux cliniques et de recherche, mais

surtout la mise en commun d'expertises professionnelles pouvant éventuellement être appliquées auprès de la clientèle clinique.

En bref, les études de cette thèse supportent l'idée que des intensités d'exercices élevées peuvent momentanément nuire au fonctionnement cognitif chez les jeunes et que la disponibilité de l'oxygénation cérébrale en est peut-être la cause. Chez les aînés, les résultats appuient une possibilité de réorganisation des ressources cérébrales lors des tâches cognitives complexes. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour évaluer le rôle précis de l'oxygénation cérébrale sur les fonctions cognitives avec le vieillissement.

14. Limites de la thèse

Bien que ces projets présentent plusieurs contributions, ils comportent également certaines limites. Quelques limitations de cette thèse méritent d'être discutées. Dans un premier temps, nous avons mesuré l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal pendant l'exercice. Bien que le cortex préfrontal soit activé lors d'une tâche de Stroop, il se peut qu'on observe une activation ailleurs dans le cerveau pour compenser les failles du système cérébral. L'étude de Colcombe et al. (2004) a démontré que le cortex cingulaire antérieur joue un rôle clé dans la réponse inhibitoire (Colcombe et al., 2004). Par conséquent, notre interprétation des données cognitives est limitée au cortex préfrontal. L'observation de l'activation cérébrale dans des zones supplémentaires, durant les tâches complexes, pourrait étendre nos résultats.

Pour l'étude 3, nous avons posé comme hypothèse que la disponibilité de l'oxygénation cérébrale serait un facteur important pour expliquer les réponses cognitives. Bien que nous ayons mesuré la cinétique de l'oxygénation cérébrale lors des exercices sous-maximaux (étude 1), nous n'avons pas répliqué cette étude chez les individus âgés. La réplique de cette étude chez les âgés nous aurait aidé à comprendre la cinétique de l'oxygénation cérébrale dans un cerveau vieillissant et aurait pu aider à expliquer les résultats observés. Dans l'étude 3, il aurait aussi été important de s'assurer que la puissance aérobie maximale mesurée soit la bonne (max vs peak). Une mauvaise mesure de cette valeur aurait pu sous-estimer l'intensité de l'exercice à laquelle devait pédaler les âgés. La consommation d'oxygène, les réponses ventilatoires, la fréquence cardiaque et la perception de l'effort n'ont pas été mesurées lors des exercices sous-maximaux. Ces paramètres auraient aidé à expliquer certaines réponses cérébrales. Le choix de ne pas les inclure a été justifié par le fait que de nombreuses études avaient déjà démontré la réponse de ces variables lors de l'exercice.

En comparaison avec les autres méthodes de neuro-imagerie, la NIRS a des points forts mais aussi certaines limites. D'une part, la NIRS est une technique non invasive qui opère à un faible coût. Cet instrument est largement utilisé pour mesurer les changements en HbO et le débit sanguin cérébral durant l'exercice. D'un autre côté, la NIRS n'a pas toujours une très bonne résolution spatiale ni une mesure précise du cortex cérébral. Plusieurs études utilisant la NIRS sont limitées par l'épaisseur du crâne ainsi que par la présence des cheveux et de la matière grasse (Ekkekakis 2009).

Une limite de la thèse est sans doute l'hétérogénéité de notre échantillon (que des femmes) et le faible nombre de participants dans notre dernière étude. Un plus grand nombre de participants aurait aidé à comprendre plus précisément le rôle de l'oxygénation

cérébrale dans l'amélioration des fonctions cognitives chez les aînés.

Malgré la présence de ces quelques limitations, cette thèse a néanmoins permis de clarifier plusieurs aspects de la relation entre l'exercice, les réponses cérébrales et la cognition. Le contrôle de ces multiples facteurs dans le cadre d'une même série d'études apparaît comme un atout majeur.

15. Perspectives futures

Quoiqu'exhaustive, cette thèse n'a pu couvrir tous les aspects de la relation entre l'exercice, les réponses cérébrales et les performances cognitives durant le vieillissement. Les résultats de cette thèse ont ouvert la porte à une meilleure compréhension des mécanismes qui peuvent influencer les fonctions cognitives. Il serait intéressant d'adapter le cadre méthodologique qui a été établi par cette thèse à d'autres études avec différentes populations. Afin d'approfondir nos connaissances du rôle de l'exercice sur la cognition, il serait intéressant d'utiliser cette méthodologie pour tester l'hypothèse circulatoire chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Comparer des patients à des d'ainés sains pourrait nous permettre d'observer la contribution exact du système cardiovasculaire sur la cognition. Pour cette étude, la mesure du débit cardiaque pourrait être combinée à une NIRS afin de voir le pourcentage du débit cardiaque que le cerveau utilise et l'efficacité de ce dernier à utiliser les substrats présents dans la circulation cérébrale.

Il serait aussi intéressant de modifier les paramètres d'intensité d'un entraînement chronique et d'observer les résultats sur les performances aiguës. Si nous partons de l'hypothèse que lors d'un exercice de haute intensité ($>60\%$ du $\dot{V}O_{2\ max}$), l'augmentation de la ventilation provoque une hypocapnie (diminution de la $PaCO_2$) menant à une vasoconstriction des artères cérébrales, causant alors une diminution du débit sanguin cérébral et de l'oxygénation cérébrale (Querido & Sheel, 2007). Théoriquement, la forme physique doit jouer un rôle dans l'apparition de hypocapnie. Un individu plus en forme connaîtra moins de fatigue à une même intensité de travail qu'un individu moins en forme et l'apparition de l'hypocapnie arrivera plus tôt chez ce dernier. Il serait alors intéressant de soumettre deux groupes à un entraînement physique différent. Le premier participera à un entraînement continu et le deuxième participera à un entraînement intermittent de haute intensité. Suite à cet entraînement isocalorique, on devrait observer une plus grande augmentation de la forme physique chez le groupe ayant subi l'entraînement intermittent. Cette amélioration de la forme physique retardera l'apparition du seuil ventilatoire et permettra une meilleure performance cognitive.

Ce genre d'étude s'avère nécessaire afin de mieux saisir le rôle précis de l'apport et de la disponibilité de l'oxygénation cérébrale sur les tâches cognitives lors des exercices aigus et chroniques.

16. Conclusion

Cette thèse a permis de clarifier et de comprendre la contribution de l'oxygénation cérébrale sur les performances cognitives. Bien que d'autres travaux se soient intéressés à l'étude de cette relation, les résultats demeuraient incomplets. L'apport scientifique de cette thèse a été d'explorer le modèle du U inversé dans sa totalité ainsi que son influence potentielle sur les performances cognitives lors du vieillissement. Ensemble, ces résultats militent en faveur de la présence de l'oxygénation cérébrale sur les performances cognitives. La nature multidisciplinaire de ces projets de recherche favorisera certainement l'échange de connaissances entre les divers milieux d'intervention (gériatrie, cardiologie, neuropsychologie, physiologie et physiothérapie). Le travail concerté de l'ensemble de ces intervenants aura comme répercussions la facilitation de la communication entre les milieux cliniques et de recherche, mais surtout la mise en commun d'expertises professionnelles pouvant éventuellement être appliquées auprès de la clientèle clinique.

17. Bibliographie

- Ainslie, P. N., Hamlin, M., Hellemans, J., Rasmussen, P., & Ogoh, S. (2008). Cerebral hypoperfusion during hypoxic exercise following two different hypoxic exposures: independence from changes in dynamic autoregulation and reactivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295(5), R1613-1622. doi: 90420.2008 [pii]
10.1152/ajpregu.90420.2008 [doi]
- Amann, M., & Calbet, J. A. L. (2008). Convective oxygen transport and fatigue. *Journal of Applied Physiology*, 104(3), 861-870. doi: 10.1152/jappphysiol.01008.2007
- Amann, M., Eldridge, M. W., Lovering, A. T., Stickland, M. K., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2006). Arterial oxygenation influences central motor output and exercise performance via effects on peripheral locomotor muscle fatigue in humans. *Journal of Physiology-London*, 575(3), 937-952. doi: 10.1113/jphysiol.2006.113936
- American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. (1998). *Med Sci Sports Exerc*, 30(6), 992-1008.
- Ando, S., Kokubu, M., Yamada, Y., & Kimura, M. (2011). Does cerebral oxygenation affect cognitive function during exercise? *European Journal of Applied Physiology*, 111(9), 1973-1982. doi: 10.1007/s00421-011-1827-1
- Ando, S., Kokubu, M., Yamada, Y., & Kimura, M. (2011). Does cerebral oxygenation affect cognitive function during exercise? *Eur J Appl Physiol*, 111(9), 1973-1982. doi: 10.1007/s00421-011-1827-1
- Astrand, P. O., Bergh, U., & Kilbom, A. (1997). A 33-yr follow-up of peak oxygen uptake and related variables of former physical education students. *J Appl Physiol*, 82(6), 1844-1852.
- Audiffren, M., Tomporowski, P. D., & Zagrodnik, J. (2009). Acute aerobic exercise and information processing: modulation of executive control in a Random Number Generation task. *Acta Psychol (Amst)*, 132(1), 85-95. doi: S0001-6918(09)00089-4 [pii]
10.1016/j.actpsy.2009.06.008
- Bainbridge, F. (1931). *The Physiology of muscular exercise*. 3rd edn. New York, USA: Longmans, Green and Co.
- Baron, B., Moullan, F., Deruelle, F., & Noakes, T. D. (2011). The role of emotions on pacing strategies and performance in middle and long duration sport events. *British Journal of Sports Medicine*, 45(6), 511-517. doi: 10.1136/bjism.2009.059964
- Bassett, D. R., Jr., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc*, 32(1), 70-84.
- Betik, A. C., & Hepple, R. T. (2008). Determinants of VO₂ max decline with aging: an integrated perspective. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(1), 130-140. doi: h07-174 [pii]
10.1139/h07-174 [doi]

- Bhambhani, Y., Malik, R., & Mookerjee, S. (2007). Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol*, *156*(2), 196-202. doi: S1569-9048(06)00242-4 [pii] 10.1016/j.resp.2006.08.009 [doi]
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). [Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, *2*(3), 181-189.
- Billaut, F., Davis, J. M., Smith, K. J., Marino, F. E., & Noakes, T. D. (2010). Cerebral oxygenation decreases but does not impair performance during self-paced, strenuous exercise. *Acta Physiologica*, *198*(4), 477-486. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02058.x
- Boutcher, S. H., & Landers, D. M. (1988). The effects of vigorous exercise on anxiety, heart rate, and alpha activity of runners and nonrunners. *Psychophysiology*, *25*(6), 696-702.
- Brisswalter, J., Arcelin, R., Audiffren, M., & Delignieres, D. (1997). Influence of physical exercise on simple reaction time: effect of physical fitness. *Percept Mot Skills*, *85*(3 Pt 1), 1019-1027. doi: 10.2466/pms.1997.85.3.1019
- Brisswalter, J., Collardeau, M., & Arcelin, R. (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med*, *32*(9), 555-566. doi: 320902 [pii]
- Brisswalter, J., Collardeau, M., & Rene, A. (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med*, *32*(9), 555-566. doi: 320902 [pii]
- Calbet, J. A. L., Boushel, R., Radegran, G., Sondergaard, H., Wagner, P. D., & Saltin, B. (2003). Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *284*(2), R291-R303. doi: 10.1152/ajpregu.00155.2002
- Carro, E., Trejo, J. L., Nunez, A., & Torres-Aleman, I. (2003). Brain repair and neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. *Mol Neurobiol*, *27*(2), 153-162. doi: MN:27:2:153 [pii] 10.1385/MN:27:2:153 [doi]
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Res*, *1453*, 87-101. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.068
- Christensen, L. O., Johannsen, P., Sinkjaer, T., Petersen, N., Pyndt, H. S., & Nielsen, J. B. (2000). Cerebral activation during bicycle movements in man. *Exp Brain Res*, *135*(1), 66-72.
- Christou, D., & Seals, D. (2008). Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced B-adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate. *J Appl Physiol*(105), 24-29.
- Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *J Clin Psychol*, *40*(5), 1244-1250.

- Colcombe, S., Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults : A Meta-Analysis study. *Psychological Science, 14*(2), 125-130.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., . . . Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 61*(11), 1166-1170. doi: 61/11/1166 [pii]
- Colley, R. C., Garrigué, D., Janssen, I., Craig, C. L., Clarke, J., & Tremblay, M. S. (2011). Physical activity of Canadian adults: accelerometer results from the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Rep, 22*(1), 7-14.
- Comalli, P. E., Jr., Wapner, S., & Werner, H. (1962). Interference effects of Stroop color-word test in childhood, adulthood, and aging. *J Genet Psychol, 100*, 47-53.
- Cotman, C. W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev, 30*(2), 75-79.
- Coudert, J., & Van Praagh, E. (2000). Endurance exercise training in the elderly: effects on cardiovascular function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 3*(6), 479-483.
- Daussin, F. N., Ponsot, E., Dufour, S. P., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., Geny, B., . . . Richard, R. (2007). Improvement of VO₂max by cardiac output and oxygen extraction adaptation during intermittent versus continuous endurance training. *Eur J Appl Physiol, 101*(3), 377-383. doi: 10.1007/s00421-007-0499-3 [doi]
- Davidson, D. J., Zacks, R. T., & Williams, C. C. (2003). Stroop interference, practice, and aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn, 10*(2), 85-98. doi: 10.1076/anec.10.2.85.14463
- Davranche, K., & McMorris, T. (2009). Specific effects of acute moderate exercise on cognitive control. *Brain Cogn, 69*(3), 565-570. doi: S0278-2626(08)00329-1 [pii]
10.1016/j.bandc.2008.12.001
- Del Giorgio, J. M., Hall, E. E., O'Leary, K. C., Bixby, W. R., & Miller, P. C. (2010). Cognitive function during acute exercise: a test of the transient hypofrontality theory. *J Sport Exerc Psychol, 32*(3), 312-323.
- Delpy, D. T., & Cope, M. (1997). Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences, 352*(1354), 649-659.
- Dietrich, A. (2003). Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: the transient hypofrontality hypothesis. *Conscious Cogn, 12*(2), 231-256. doi: S1053810002000466 [pii]
- Dietrich, A. (2006). Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Res, 145*(1), 79-83. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.033
- Dietrich, A. (2006). Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Research, 145*(1), 79-83. doi: 10.1016/j.psychres.2005.07.033
- Dietrich, A., & Audiffren, M. (2011). The reticular-activating hypofrontality (RAH) model of acute exercise. *Neurosci Biobehav Rev, 35*(6), 1305-1325. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.001

- Dietrich, A., & Sparling, P. B. (2004a). Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain and Cognition*, 55(3), 516-524. doi: 10.1016/j.bandc.2004.03.002
- Dietrich, A., & Sparling, P. B. (2004b). Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn*, 55(3), 516-524. doi: 10.1016/j.bandc.2004.03.002
S0278262604001137 [pii]
- Dustman, R. E., Emmerson, R. Y., Ruhling, R. O., Shearer, D. E., Steinhaus, L. A., Johnson, S. C., . . . Shigeoka, J. W. (1990). Age and fitness effects on EEG, ERPs, visual sensitivity, and cognition. *Neurobiol Aging*, 11(3), 193-200.
- Ehsani, A. A., Ogawa, T., Miller, T. R., Spina, R. J., & Jilka, S. M. (1991). Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. *Circulation*, 83(1), 96-103.
- Ekkekakis, P. (2009). Illuminating the Black Box: Investigating Prefrontal Cortical Hemodynamics During Exercise With Near-Infrared Spectroscopy. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 31(4), 505-553.
- Evans, W. J. (2004). Protein nutrition, exercise and aging. *J Am Coll Nutr*, 23(6 Suppl), 601S-609S. doi: 23/suppl_6/601S [pii]
- Ferrari, M., & Quaresima, V. (2012). A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage*, 63(2), 921-935. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.049
- Ferris, L. T., Williams, J. S., & Shen, C. L. (2007). The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*, 39(4), 728-734. doi: 10.1249/mss.0b013e31802f04c7 [doi]
00005768-200704000-00020 [pii]
- Fery, Y. A., Ferry, A., Vom Hofe, A., & Rieu, M. (1997). Effect of physical exhaustion on cognitive functioning. *Percept Mot Skills*, 84(1), 291-298.
- Fitzgerald, M. D., Tanaka, H., Tran, Z. V., & Seals, D. R. (1997). Age-related declines in maximal aerobic capacity in regularly exercising vs. sedentary women: a meta-analysis. *J Appl Physiol*, 83(1), 160-165.
- Fleg, J. L., Morrell, C. H., Bos, A. G., Brant, L. J., Talbot, L. A., Wright, J. G., & Lakatta, E. G. (2005). Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*, 112(5), 674-682. doi: CIRCULATIONAHA.105.545459 [pii]
10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545459 [doi]
- Folkow, B., & Svanborg, A. (1993). Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev*, 73(4), 725-764.
- Franklin. (2006). *ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription* (7th edition ed.). Philadelphia, Baltimore, New York: Lippincott Williams and Wilkins
- Gagnon, C., Desjardins-Crepeau, L., Tournier, I., Desjardins, M., Lesage, F., Greenwood, C. E., & Bherer, L. (2012). Near-infrared imaging of the effects of glucose ingestion and regulation on prefrontal activation during dual-task execution in healthy fasting older adults. *Behav Brain Res*, 232(1), 137-147. doi: 10.1016/j.bbr.2012.03.039

- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiological Reviews*, *81*(4), 1725-1789.
- Gayda, M., Juneau, M., Levesque, S., Guertin, M. C., & Nigam, A. (2006). Effects of long-term and ongoing cardiac rehabilitation in elderly patients with coronary heart disease. *Am J Geriatr Cardiol*, *15*(6), 345-351.
- Gonzalez-Alonso, J., Dalsgaard, M. K., Osada, T., Volianitis, S., Dawson, E. A., Yoshiga, C. C., & Secher, N. H. (2004). Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans. *J Physiol*, *557*(Pt 1), 331-342. doi: 10.1113/jphysiol.2004.060574 [doi] jphysiol.2004.060574 [pii]
- Gross, P. M., Marcus, M. L., & Heistad, D. D. (1980). Regional distribution of cerebral blood flow during exercise in dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, *48*(2), 213-217.
- Guiraud, T., Juneau, M., Nigam, A., Gayda, M., Meyer, P., Mekary, S., . . . Bosquet, L. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol*, *108*(4), 733-740. doi: 10.1007/s00421-009-1287-z [doi]
- Hagberg, J. M. (1987). Effect of training on the decline of VO₂max with aging. *Fed Proc*, *46*(5), 1830-1833.
- Hagberg, J. M., Graves, J. E., Limacher, M., Woods, D. R., Leggett, S. H., Cononie, C., . . . Pollock, M. L. (1989). Cardiovascular responses of 70- to 79-yr-old men and women to exercise training. *J Appl Physiol*, *66*(6), 2589-2594.
- Hawkins, S., & Wiswell, R. (2003). Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med*, *33*(12), 877-888. doi: 33122 [pii]
- Heckman, G. A., & McKelvie, R. S. (2008). Cardiovascular aging and exercise in healthy older adults. *Clinical Journal of Sport Medicine*, *18*(6), 479-485.
- Hertzog, C., Price, J., Burpee, A., Frentzel, W. J., Feldstein, S., & Dunlosky, J. (2009). Why do people show minimal knowledge updating with task experience: inferential deficit or experimental artifact? *Q J Exp Psychol (Hove)*, *62*(1), 155-173. doi: 10.1080/17470210701855520
- Hill, A., Long, C., & Lupton, H. (1924). Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilisation of oxygen. . *Pro R Sc Lond*, *97*, 155-176.
- Holschneider, D. P., Maarek, J. M., Yang, J., Harimoto, J., & Scremin, O. U. (2003). Functional brain mapping in freely moving rats during treadmill walking. *J Cereb Blood Flow Metab*, *23*(8), 925-932. doi: 10.1097/01.WCB.0000072797.66873.6A
- Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: Utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, *40*(4), 511-520. doi: 10.1111/1469-8986.00053
- Hoshi, Y. (2005). Functional near-infrared spectroscopy: Potential and limitations in neuroimaging studies. In M. F. Glabus (Ed.), *Neuroimaging, Pt A* (Vol. 66, pp. 237-+).
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001). Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology*, *90*(5), 1657-1662.

- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp Aging Res*, 19(3), 209-224. doi: 10.1080/03610739308253934
- Humphreys, M. S., & Revelle, W. (1984). Personality, motivation, and performance: a theory of the relationship between individual differences and information processing. *Psychol Rev*, 91(2), 153-184.
- Huttermann, S., & Memmert, D. (2014). Does the inverted-U function disappear in expert athletes? An analysis of the attentional behavior under physical exercise of athletes and non-athletes. *Physiol Behav*, 131, 87-92. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.020
- Ide, K., Horn, A., & Secher, N. H. (1999). Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J Appl Physiol*, 87(5), 1604-1608.
- Kamp, A., & Troost, J. (1978). EEG signs of cerebrovascular disorder, using physical exercise as a provocative method. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 45(2), 295-298.
- Katzmarzyk, P. T., Gledhill, N., & Shephard, R. J. (2000). The economic burden of physical inactivity in Canada. *CMAJ*, 163(11), 1435-1440.
- Kayser, B. (2003). Exercise starts and ends in the brain. *European Journal of Applied Physiology*, 90(3-4), 411-419. doi: 10.1007/s00421-003-0902-7
- Kohrt, W. M., Malley, M. T., Coggan, A. R., Spina, R. J., Ogawa, T., Ehsani, A. A., . . . Holloszy, J. O. (1991). Effects of gender, age, and fitness level on response of VO₂max to training in 60-71 yr olds. *J Appl Physiol*, 71(5), 2004-2011.
- Kounalakis, S. N., & Geladas, N. D. (2012). Cardiovascular drift and cerebral and muscle tissue oxygenation during prolonged cycling at different pedalling cadences. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(3), 407-417. doi: 10.1139/h2012-011
- Kramer, A. F., Colcombe, S. J., McAuley, E., Eriksen, K. I., Scalf, P., Jerome, G. J., . . . Webb, A. G. (2003). Enhancing brain and cognitive function of older adults through fitness training. *J Mol Neurosci*, 20(3), 213-221. doi: JMN:20:3:213 [pii] 10.1385/JMN:20:3:213 [doi]
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., . . . Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400(6743), 418-419. doi: 10.1038/22682 [doi]
- Kramer, A. F., Hahn, S., & Gopher, D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol (Amst)*, 101(2-3), 339-378.
- Labelle, V., Bosquet, L., Mekary, S., & Bherer, L. (2012). Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level. *Brain Cogn*, 81(1), 10-17. doi: S0278-2626(12)00124-8 [pii] 10.1016/j.bandc.2012.10.001
- Labelle, V., Bosquet, L., Mekary, S., & Bherer, L. (2013). Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level. *Brain & Cognition*, 81, 10-17. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2012.10.001>
- Lague-Beauvais, M., Brunet, J., Gagnon, L., Lesage, F., & Bherer, L. (2012). A fNIRS investigation of switching and inhibition during the modified Stroop task in younger and older adults. *Neuroimage*, 64C, 485-495. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.042

- Lakatta, E. G. (2002a). Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev*, 7(1), 29-49.
- Lakatta, E. G. (2002b). Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*, 11(2), 76-91. doi: S1443-9506(02)90196-4 [pii]
10.1046/j.1444-2892.2002.00126.x [doi]
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58(3), 498-504. doi: noc00302 [pii]
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., . . . Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci*, 8, 985. doi: 10.3389/fnhum.2014.00985
- Leff, D. R., Orihuela-Espina, F., Elwell, C. E., Athanasiou, T., Delpy, D. T., Darzi, A. W., & Yang, G.-Z. (2011). Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: A systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Neuroimage*, 54(4), 2922-2936. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.058
- Li, K. Z., Lindenberger, U., Freund, A. M., & Baltes, P. B. (2001). Walking while memorizing: age-related differences in compensatory behavior. *Psychol Sci*, 12(3), 230-237.
- Lucas, S. J., Ainslie, P. N., Murrell, C. J., Thomas, K. N., Franz, E. A., & Cotter, J. D. (2012). Effect of age on exercise-induced alterations in cognitive executive function: Relationship to cerebral perfusion. *Exp Gerontol*. doi: S0531-5565(11)00342-1 [pii]
10.1016/j.exger.2011.12.002
- Lytle, M. E., Vander Bilt, J., Pandav, R. S., Dodge, H. H., & Ganguli, M. (2004). Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 18(2), 57-64. doi: 00002093-200404000-00003 [pii]
- Marino, F. E., Gard, M., & Drinkwater, E. J. (2011). The limits to exercise performance and the future of fatigue research. *British Journal of Sports Medicine*, 45(1), 65-67. doi: 10.1136/bjism.2009.067611
- McGuire, D. K., Levine, B. D., Williamson, J. W., Snell, P. G., Blomqvist, C. G., Saltin, B., & Mitchell, J. H. (2001). A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation*, 104(12), 1358-1366.
- McMorris, T., & Hale, B. J. (2012). Differential effects of differing intensities of acute exercise on speed and accuracy of cognition: a meta-analytical investigation. *Brain Cogn*, 80(3), 338-351. doi: 10.1016/j.bandc.2012.09.001
- McMorris, T., Sproule, J., Turner, A., & Hale, B. J. (2011). Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects. *Physiol Behav*, 102(3-4), 421-428. doi: S0031-9384(10)00454-3 [pii]
10.1016/j.physbeh.2010.12.007

- McMorris, T., Tallon, M., Williams, C., Sproule, J., Draper, S., Swain, J., . . . Clayton, N. (2003). Incremental exercise, plasma concentrations of catecholamines, reaction time, and motor time during performance of a noncompatible choice response time task. *Percept Mot Skills, 97*(2), 590-604.
- McMorris, T., Tomporowski, P. D., & Audiffren, M. (2009). *Exercise and cognitive function*. Oxford, UK: Willey-Blackwell
- Meyer, K., M. Lehmann, et al. . (1990). Interval versus continuous exercise training after coronary bypass surgery: a comparison of training-induced acute reactions with respect to the effectiveness of the exercise methods. *Clin Cardiol, 13*(12), 851-861.
- Millet, G. Y. (2011). Can Neuromuscular Fatigue Explain Running Strategies and Performance in Ultra-Marathons? The Flush Model. *Sports Medicine, 41*(6), 489-506.
- Mosso, A. (1904). *Fatigue*. London: Swan Sonnenschein & Co Ltd.
- Neary, J. P., & Bhambhani, Y. N. (2004). Near infrared spectroscopy: from the "black box to the ice arena". Symposium introduction. *Can J Appl Physiol, 29*(4), 461-462.
- Neeper, S. A., Gomez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins. *Nature, 373*(6510), 109. doi: 10.1038/373109a0 [doi]
- Newson, R. S., & Kemps, E. B. (2006). Cardiorespiratory fitness as a predictor of successful cognitive ageing. *J Clin Exp Neuropsychol, 28*(6), 949-967. doi: G38171PW80M7584L [pii] 10.1080/13803390591004356 [doi]
- Nielsen, B., Hyldig, T., Bidstrup, F., Gonzalez-Alonso, J., & Christoffersen, G. R. (2001). Brain activity and fatigue during prolonged exercise in the heat. *Pflugers Arch, 442*(1), 41-48.
- Noakes, T. D. (2011). Time to move beyond a brainless exercise physiology: the evidence for complex regulation of human exercise performance. *Applied Physiology Nutrition and Metabolism-Physiologie Appliquee Nutrition Et Metabolisme, 36*(1), 23-35. doi: 10.1139/h10-082
- Noakes, T. D. (2012). Fatigue is a Brain-Derived Emotion that Regulates the Exercise Behavior to Ensure the Protection of Whole Body Homeostasis. *Frontiers in physiology, 3*, 82-82.
- Noakes, T. D., Peltonen, J. E., & Rusko, H. K. (2001). Evidence that a central governor regulates exercise performance during acute hypoxia and hyperoxia. *Journal of Experimental Biology, 204*(18), 3225-3234.
- North, T. C., McCullagh, P., & Tran, Z. V. (1990). Effect of exercise on depression. *Exerc Sport Sci Rev, 18*, 379-415.
- Nybo, L., & Nielsen, B. (2001). Hyperthermia and central fatigue during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol (1985), 91*(3), 1055-1060.
- Nybo, L., & Rasmussen, P. (2007). Inadequate cerebral oxygen delivery and central fatigue during strenuous exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews, 35*(3), 110-118. doi: 10.1097/jes.0b013e3180a031ec

- Nybo, L., & Secher, N. H. (2004). Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Progress in Neurobiology*, 72(4), 223-261. doi: 10.1016/j.pnuerobio.2004.03.005
- Ogawa, T., Spina, R. J., Martin, W. H., 3rd, Kohrt, W. M., Schechtman, K. B., Holloszy, J. O., & Ehsani, A. A. (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation*, 86(2), 494-503.
- Ogoh, S., & Ainslie, P. N. (2009). Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. *Exerc Sport Sci Rev*, 37(3), 123-129. doi: 10.1097/JES.0b013e3181aa64d700003677-200907000-00004 [pii]
- Ogoh, S., Brothers, R. M., Barnes, Q., Eubank, W. L., Hawkins, M. N., Purkayastha, S., . . . Raven, P. B. (2005). The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *J Physiol*, 569(Pt 2), 697-704. doi: jphysiol.2005.095836 [pii]10.1113/jphysiol.2005.095836 [doi]
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., . . . Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, 21(1), 99-111. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.026
- Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods*, 45(4), 289-299. doi: 10.1016/j.ymeth.2008.04.005
- Perrey, S. (2009). Decrease in cerebral oxygenation influences central motor output in humans. *Acta Physiologica*, 196(3), 279-281. doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02007.x
- Pesce, C., Cereatti, L., Forte, R., Crova, C., & Casella, R. (2011). Acute and chronic exercise effects on attentional control in older road cyclists. *Gerontology*, 57(2), 121-128. doi: 000314685 [pii]10.1159/000314685
- Petruzzello, S. J., & Landers, D. M. (1994). State anxiety reduction and exercise: does hemispheric activation reflect such changes? *Med Sci Sports Exerc*, 26(8), 1028-1035.
- Pollock, M. L., Mengelkoch, L. J., Graves, J. E., Lowenthal, D. T., Limacher, M. C., Foster, C., & Wilmore, J. H. (1997). Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *J Appl Physiol (1985)*, 82(5), 1508-1516.
- Querido, J. S., & Sheel, A. W. (2007). Regulation of cerebral blood flow during exercise. *Sports Med*, 37(9), 765-782. doi: 3792 [pii]
- Rasmussen, P., Dawson, E. A., Nybo, L., van Lieshout, J. J., Secher, N. H., & Gjedde, A. (2007). Capillary-oxygenation-level-dependent nearinfrared spectrometry in frontal lobe of humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 27(5), 1082-1093. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600416

- Raz, N., Williamson, A., Gunning-Dixon, F., Head, D., & Acker, J. D. (2000). Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microsc Res Tech*, 51(1), 85-93. doi: 10.1002/1097-0029(20001001)51:1<85::AID-JEMT9>3.0.CO;2-0
- Renaud, M., Bherer, L., & Maquestiaux, F. (2010). A high level of physical fitness is associated with more efficient response preparation in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 65B(3), 317-322. doi: 10.1093/geronb/gbq004
- Rivera, A. M., Pels, A. E., 3rd, Sady, S. P., Sady, M. A., Cullinane, E. M., & Thompson, P. D. (1989). Physiological factors associated with the lower maximal oxygen consumption of master runners. *J Appl Physiol*, 66(2), 949-954.
- Rogers, M. A., Hagberg, J. M., Martin, W. H., 3rd, Ehsani, A. A., & Holloszy, J. O. (1990). Decline in VO₂max with aging in master athletes and sedentary men. *J Appl Physiol*, 68(5), 2195-2199.
- Rognmo, O., Hetland, E., Helgerud, J., Hoff, J., Slordahl, S. (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*(11), 216-222.
- Rooks, C. R., Thom, N. J., McCully, K. K., & Dishman, R. K. (2010). Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol*, 92(2), 134-150. doi: S0301-0082(10)00114-0 [pii] 10.1016/j.pneurobio.2010.06.002
- Rowland, T. (2009). Endurance athletes' stroke volume response to progressive exercise: a critical review. *Sports Med*, 39(8), 687-695. doi: 5 [pii] 10.2165/00007256-200939080-00005 [doi]
- Rupp, T., & Perrey, S. (2008). Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 102(2), 153-163. doi: 10.1007/s00421-007-0568-7
- Sato, K., Ogoh, S., Hirasawa, A., Oue, A., & Sadamoto, T. (2011). The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J Physiol*, 589(Pt 11), 2847-2856. doi: jphysiol.2010.204461 [pii] 10.1113/jphysiol.2010.204461
- Seals, D. R., Hagberg, J. M., Hurley, B. F., Ehsani, A. A., & Holloszy, J. O. (1984). Endurance training in older men and women. I. Cardiovascular responses to exercise. *J Appl Physiol*, 57(4), 1024-1029.
- Seifert, T., Rasmussen, P., Brassard, P., Homann, P. H., Wissenberg, M., Nordby, P., . . . Nielsen, H. B. (2009). Cerebral oxygenation and metabolism during exercise following three months of endurance training in healthy overweight males. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297(3), R867-876. doi: 00277.2009 [pii] 10.1152/ajpregu.00277.2009 [doi]
- Shibuya, K., Tanaka, J., Kuboyama, N., & Ogaki, T. (2004). Cerebral oxygenation during intermittent supramaximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol*, 140(2), 165-172. doi: 10.1016/j.resp.2003.11.004 [doi]

S1569904803002787 [pii]

- Siebenmann, C., Hug, M., Keiser, S., Muller, A., van Lieshout, J., Rasmussen, P., & Lundby, C. (2013). Hypovolemia explains the reduced stroke volume at altitude. *Physiol Rep*, *1*(5), e00094. doi: 10.1002/phy2.94
- Smith, K. J., & Billaut, F. (2010). Influence of cerebral and muscle oxygenation on repeated-sprint ability. *European Journal of Applied Physiology*, *109*(5), 989-999. doi: 10.1007/s00421-010-1444-4
- Spina, R. J., Ogawa, T., Kohrt, W. M., Martin, W. H., 3rd, Holloszy, J. O., & Ehsani, A. A. (1993). Differences in cardiovascular adaptations to endurance exercise training between older men and women. *J Appl Physiol*, *75*(2), 849-855.
- St Clair Gibson, A., Baden, D. A., Lambert, M. I., Lambert, E. V., Harley, Y. X. R., Hampson, D., . . . Noakes, T. D. (2003). The conscious perception of the sensation of fatigue. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, *33*(3), 167-176. doi: 10.2165/00007256-200333030-00001
- Strangman, G., Franceschini, M. A., & Boas, D. A. (2003). Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *Neuroimage*, *18*(4), 865-879.
- Tanaka, H., & Seals, D. R. (2008). Endurance exercise performance in Masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *J Physiol*, *586*(1), 55-63. doi: jphysiol.2007.141879 [pii]
10.1113/jphysiol.2007.141879 [doi]
- Tomporowski, P. D. (2003). Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol (Amst)*, *112*(3), 297-324. doi: S0001691802001348 [pii]
- Tortora, G. J., & Grabowski, S. R. (2001). *Principes d'anatomie et de physiologie* (9 ed.). Québec: John Wiley and Sons
- Vaitkevicius, P. V., Fleg, J. L., Engel, J. H., O'Connor, F. C., Wright, J. G., Lakatta, L. E., . . . Lakatta, E. G. (1993). Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*, *88*(4 Pt 1), 1456-1462.
- Verges, S., Rupp, T., Jubeau, M., Wuyam, B., Esteve, F., Levy, P., . . . Millet, G. Y. (2012). Cerebral perturbations during exercise in hypoxia. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, *302*(8), R903-R916. doi: 10.1152/ajpregu.00555.2011
- Vissing, J., Andersen, M., & Diemer, N. H. (1996). Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, *16*(4), 729-736. doi: 10.1097/00004647-199607000-00025
- Vovk, A., Cunningham, D. A., Kowalchuk, J. M., Paterson, D. H., & Duffin, J. (2002). Cerebral blood flow responses to changes in oxygen and carbon dioxide in humans. *Can J Physiol Pharmacol*, *80*(8), 819-827.
- Warburton, D., McKenzie, D., Haykowsky, M., Taylor, A., Shoemaker, P., Ignaszewski, A., Chan, S. (2005). Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*(95), 1080-1084.
- Wiebe, C. G., Gledhill, N., Jamnik, V. K., & Ferguson, S. (1999). Exercise cardiac function in young through elderly endurance trained women. *Med Sci Sports Exerc*, *31*(5), 684-691.

- Winer, B. (1971). *Statistical principles in experimental design. (2d ed.)*. New York; Montreal: McGraw-Hill.
- Xu, F., & Rhodes, E. C. (1999). Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med*, 27(5), 313-327.
- Zohrabian, A., & Philipson, T. J. (2010). External costs of risky health behaviors associated with leading actual causes of death in the U.S.: a review of the evidence and implications for future research. *Int J Environ Res Public Health*, 7(6), 2460-2472. doi: 10.3390/ijerph7062460