

Université de Montréal

Les effets aigus de l'exercice sur la réponse cérébrovasculaire et la performance cognitive chez
des personnes coronariennes stables

par

Béatrice Bérubé

Faculté des arts et des sciences, Département de psychologie
Université de Montréal

Projet de mémoire

Présenté en vue de l'obtention de la maîtrise (M.Sc.)

Sous la direction de Louis Bherer (Ph.D.)

Le 21 août 2019

© Béatrice Bérubé, 2019

Université de Montréal

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

**Les effets aigus de l'exercice sur la réponse cérébrovasculaire et la performance cognitive
chez des personnes coronariennes stables**

Présentée par

Béatrice Bérubé

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Sven Joubert

Président-rapporteur

Louis Bherer

Directeur de recherche

Patrice Brassard

Membre du jury, examinateur externe

Résumé

Les patients coronariens (PC) sont plus à risque de présenter des déficits cognitifs et certains types de démence. Les fonctions cognitives des PC ont été étudiées au repos, mais jamais au cours d'une séance d'exercice aigu. L'exercice aigu à haute intensité peut affecter négativement la performance cognitive chez des personnes saines. Bien que les PC soient plus à risque de dysfonctions cérébrales et cardiovasculaires, cette relation n'a jamais été étudiée au sein de cette population clinique et peut permettre de mieux comprendre l'axe cœur-cerveau. Il était postulé que la performance cognitive sera affectée par l'exercice à haute intensité due à une diminution de l'apport en oxygène seulement chez les patients coronariens. Trente-huit PC et 16 participants sains ont été recrutés. Les participants ont complété les mesures suivantes : (1) des tests neuropsychologiques et une familiarisation à la tâche de Stroop modifiée informatisée (2) un test mesurant la consommation d'oxygène jusqu'au pic de l'effort ($\dot{V}O_{2pic}$) et (3) la tâche de Stroop à 30% et 70% de leur puissance maximale atteinte au $\dot{V}O_{2pic}$ tout en pédalant sur un ergomètre. L'oxygénation cérébrale a été mesurée grâce à la spectroscopie proche infrarouge. Les résultats ont démontré que la performance cognitive est restée stable entre les deux intensités pour les deux groupes. Chez les PC, le volume sanguin cérébral était affecté négativement par l'effort physique à haute intensité comparativement à l'intensité modérée et aux participants sains. La maladie coronarienne affecte négativement l'oxygénation cérébrale pendant un effort à haute intensité. D'autres études sont nécessaires afin de déterminer si un test cognitif administré pendant un effort physique pourrait permettre d'identifier les patients coronariens à risque de déclin cognitif.

Mots clés : Oxygénation cérébrale, fonction cognitive, maladie coronarienne, exercice aigu, spectroscopie proche infrarouge, vieillissement

Abstract

Coronary heart disease (CHD) patients are at higher risk for developing cognitive deficits and certain types of dementia. The cognitive functions of coronary patients have been studied at rest, but never during an acute exercise session. Acute high intensity exercise negatively affects cognitive performance in healthy people. Although coronary patients are at higher risk of cerebral and cardiovascular dysfunction, this relationship has never been studied in this clinical population and could help better understanding of the heart-brain axis. The aim of this study was to measure the effects of an acute exercise at two different intensities on cognitive performance and cerebrovascular response in CHD patients. It was hypothesized that higher exercise intensity will impair executive performance and cerebrovascular response only in CHD patients. Thirty-eight CHD patients and 16 healthy controls completed neuropsychological assessments, maximal cardiopulmonary exercise testing and two exercise bouts at 30% and 70% of their individualized maximum capacity on an ergocycle while performing a cognitive test including non-executive and executive conditions. Cerebral oxygenation and perfusion were measured during both intensities in all participants with near-infrared spectroscopy. The results demonstrated that the cognitive performance remained stable between the two intensities for both groups. In CHD patients only, cerebral blood volume was negatively affected by high intensity exercise compared with moderate intensity. Coronary heart disease negatively affects cerebral oxygenation during high intensity exercise. Further studies are needed to determine whether a cognitive test administered during physical exertion could identify coronary patients at risk of cognitive decline.

Key words: cerebral oxygenation, cognitive functions, coronary heart disease, acute exercise, near-infrared spectroscopy, aging

Contribution des auteurs

L'ensemble de la méthodologie concernant le protocole d'évaluation de la performance cognitive ainsi que la mesure des variations de l'oxygénation cérébrale à l'aide de la spectroscopie proche infrarouge à l'effort provient du laboratoire du Dr Louis Bherer. De plus, Dr Bherer m'a supervisé tout au long de ma maîtrise en fournissant un encadrement et des révisions cruciales lors de la rédaction du présent mémoire et de l'article. Mon rôle comme première auteure concernait la rédaction de l'article, les analyses statistiques et l'entrée de données. Le co-auteur Maxime Boidin a monté le protocole du projet dans lequel s'insère le présent article et a mené du début à la fin cette étude (recrutement, passation des tests, entrée de données, etc.) en plus de participer à la correction de l'article. Dr Thomas Vincent a fourni son expertise concernant le traitement et l'analyse des données d'imagerie. Les coauteurs Dr. Mathieu Gayda et Dr. Jonathan Tremblay ont fourni leurs rétroactions sur l'article. Dr. Martin Juneau et Dr. Anil Nigam étaient en charge des évaluations médicales centrales au projet, du référencement des patients pour favoriser le recrutement et de la validation des critères d'inclusion et d'exclusion. Le projet a été subventionné par Les fonds de recherche du Québec en santé (FRQ-S) et par le Centre de médecine préventive et d'activité physique (EPIC) de l'Institut de Cardiologie de Montréal.

Table des matières

Résumé	i
Abstract	iii
Contribution des auteurs	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	xi
Liste des abréviations.....	xiii
Remerciements.....	xv
Introduction	1
Contexte théorique	3
L'exercice aigu et la cognition chez les personnes saines	3
Mesure des fonctions cognitives.....	3
Le niveau de la condition physique	4
Le délai de la passation des tâches cognitives.....	4
L'exercice aigu et la cognition chez les patients coronariens.....	5
La spectroscopie proche infrarouge	6
Article	11
Discussion générale	41
Conclusion générale	47
Références	57
Annexe A	64
Annexe B	61

Liste des tableaux

Table 1. Means and standard deviations for demographics, neuropsychological, psychological and physiological data for individuals with CHD and healthy control groups	31
Table 2. Means and standard deviations for Stroop task performance for individuals with CHD and healthy control group.....	32

Liste des figures

Figure 1. Means and Standard Errors of [HbO] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition	33
Figure 2. Means and Standard Errors of [HbR] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition	34
Figure 3. Means and Standard Errors of [HbT] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition	35

Liste des abréviations

HI : Haute intensité

PC : Patients coronariens

$\dot{V}O_{2pic}$: Consommation d'oxygène au pic de l'effort

SPIR : Spectroscopie proche infrarouge

HbO : Oxyhémoglobine

HbR : Déoxyhémoglobine

HbT : Hémoglobine totale

CO₂ : Dioxyde de carbone

PaCO₂ : Pression artérielle partielle en CO₂

HI: High intensity

CVD: Cardiovascular disease

CHD: Coronary heart disease

$\dot{V}O_{2peak}$: Peak oxygen consumption

NIRS: Near infrared spectroscopy

HbO: Oxyhemoglobin

HbR : Deoxyhemoglobin

HbT: Total hemoglobin

MMSE: Mini-mental State Evaluation

GDS: Geriatric Depression Scale

CO₂: Carbon dioxide

PaCO₂: Partial arterial pressure in CO₂

PETCO₂: Partial pressure of end tidal CO₂

Remerciements

Tout d'abord, j'aimerais témoigner ma reconnaissance à Dr Louis Bherer pour son encadrement ainsi que pour ses judicieux conseils qui ont permis la réalisation ce projet. Dr Bherer a su me guider tout au long de ma maîtrise et a fait en sorte que mon passage aux études supérieures fut une expérience enrichissante. Ainsi, Dr Bherer m'a donné la pique de la recherche et c'est grâce à lui que je poursuis au troisième cycle. Je tiens également à adresser mes remerciements à Maxime Boidin sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Merci de m'avoir outillé et pour avoir pris le temps nécessaire afin de m'épauler tout au long de ce projet.

Je voudrais témoigner ma gratitude à toute l'équipe du Laboratoire d'étude de la santé cognitive des aînés (LESCA) et du Centre EPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal pour m'avoir accueilli et pour m'avoir fait connaître un milieu aussi stimulant et chaleureux. J'aimerais souligner tout le support que ma famille, Samuel Bérubé, Marie-Line Deslauriers et Serge Bérubé, m'a apporté. Finalement, merci, Mathieu Landry pour tout le soutien émotionnel de la dernière année. Merci à tous !

Introduction

Les personnes âgées de 65 ans et plus représenteront le quart de la population au Québec d'ici 2031 si la tendance se maintient (Institut de la statistique du Québec, 2017). Une augmentation des troubles de santé physique et cognitive liés à l'âge est donc appréhendée et pourrait devenir une problématique sociale non négligeable. La démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer représentent deux types de maladies neurodégénératives les plus répandus lors du vieillissement (Davenport, Hogan, Eskes, Longman et Poulin, 2012). En plus de l'âge, les maladies vasculaires, comme les maladies coronariennes, constituent un facteur de risque important pour ces deux démences (Claassen, 2015). Les personnes atteintes de maladies coronariennes peuvent présenter certains déficits cognitifs au repos. Plus précisément, ces déficits sont répertoriés dans les domaines exécutifs sous-tendus par les lobes frontaux (Burkauskas et al., 2018).

La pratique régulière d'exercice physique joue un rôle de premier plan dans la prévention de nombreuses maladies chroniques (Ramos, Dalleck, Tjonna, Beetham et Coombes, 2015) et des démences (Bherer, Erickson et Liu-Ambrose, 2013). Les aînés avec une meilleure capacité cardiorespiratoire présentent généralement de meilleures fonctions exécutives, mais les explications biologiques restent encore à être étudiées (Colcombe et al., 2003). Pourtant, certaines études n'ont pas observé d'association entre un niveau élevé de la capacité cardiovasculaire et de meilleures fonctions exécutives auprès des aînés (Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman et Vanhees, 2008; Etnier, Nowell, Landers et Sibley, 2006). Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents de la relation entre l'exercice physique et la cognition permettrait d'expliquer les différences individuelles en cognition (Bherer et al., 2013). L'effet de l'exercice sur la cognition et les fonctions cérébrales

peut être étudié lors d'une seule séance d'exercice ponctuelle. Cette approche peut aider à identifier les mécanismes physiologiques impliqués dans cette relation. Dans ce type d'étude, on compare les performances cognitives et l'activité cérébrovasculaire lors d'un exercice aigu à différentes intensités. Les études adoptant cette approche rapportent des résultats contradictoires: certaines études rapportent un effet positif alors que d'autres rapportent un impact négatif ou pas d'effet de l'exercice sur la cognition. Ces résultats divergents pourraient être associés à plusieurs différences méthodologiques, comme l'intensité de l'exercice, la condition de santé des participants, etc. (Chang, Labban, Gapin et Etnier, 2012; Lambourne et Tomporowski, 2010). Ces questions sont importantes étant donné les nouvelles tendances dans le domaine de l'exercice qui consistent à inclure des séances à haute intensité (HI) dans la programmation d'exercice, et ce, même chez les patients souffrant de maladies coronariennes. L'objectif principal de ce projet est de mieux documenter l'impact d'un exercice aigu sur la cognition en étudiant les effets aigus d'une séance d'exercice à différentes intensités sur la performance à une tâche mesurant différentes fonctions cognitives chez des participants sains et des patients coronariens (PC). Les résultats nous permettront d'améliorer la compréhension du fonctionnement de l'axe cœur-cerveau.

Contexte théorique

L'exercice aigu et la cognition chez les personnes saines

L'étude des effets de l'exercice aigu sur la performance cognitive a débuté au 20^e siècle. Cette relation a d'abord été examinée d'un point de vue comportemental seulement et plusieurs chercheurs ont tenté ensuite d'expliquer l'association entre l'exercice aigu et les changements comportementaux par certains mécanismes physiologiques. Des études ont observé des bénéfices, d'autres ont observé des effets délétères alors que certaines études n'ont rapporté aucun effet de l'exercice aigu sur la cognition. La méthodologie des études diffère grandement, ce qui pourrait expliquer l'absence de consensus scientifique. Notamment, le type de tâche cognitive utilisée (exécutif et non exécutif), le niveau de condition physique du participant (faible ou élevé) et le délai temporel de la passation de la tâche cognitive (avant, après l'exercice ou de façon différée) peuvent influencer de manière importante les résultats obtenus.

Mesure des fonctions cognitives

Le type de tâche semble avoir un impact considérable sur la performance en contexte d'exercice aigu. Les tâches cognitives qui sollicitent les fonctions exécutives comme l'inhibition et la flexibilité mentale, sont davantage affectées par l'exercice aigu à HI et montrent généralement une augmentation de la performance à intensité faible et modérée comparativement aux fonctions qui ne dépendent pas directement des fonctions exécutives de ces régions, comme les tâches impliquant un temps de réaction simple (réaction à seulement un stimulus) (Dietrich et Sparling, 2004). Draper, McMorris et Parker (2010) ont observé que le temps de réaction simple n'est pas affecté par l'intensité de l'exercice aigu alors que le temps de réaction avec choix

(réaction à plusieurs stimuli) augmente de façon linéaire avec l'augmentation de l'intensité de l'effort physique.

Le niveau de la condition physique

Au niveau comportemental, Labelle et al. (2013) ont observé que les personnes avec un niveau de condition physique plus faible présentent des performances cognitives inférieures en situation d'exercice aigu et ce, peu importe l'âge. Également, l'étude de Rooks, Thom, McCully, et Dishman (2010) suggère que la réduction de la réactivité cérébrovasculaire dans le cortex préfrontal à HI est davantage marquée chez les populations inactives, et ce, indépendamment de l'âge. L'oxygénation cérébrale et les performances exécutives des individus avec un niveau élevé de condition physique seraient moins affectées par la HI que ceux ayant un niveau de condition physique plus faible (Brisswalter, Collardeau et Rene, 2002).

Le délai de la passation des tâches cognitives.

Le moment où les tests cognitifs sont effectués peut avoir un effet considérable sur la performance cognitive. Une méta-analyse (Chang et al., 2012) suggère qu'une baisse de la performance exécutive est observée lorsque les tests sont effectués pendant l'effort physique indépendamment du niveau de la condition physique. Après un délai approximatif de 0 à 11 minutes, des effets négatifs sont répertoriés. Entre 11 et 20 minutes, aucune différence n'est observée. Après 20 minutes, des effets positifs sont observés par rapport au repos.

Un phénomène similaire est rapporté lorsque les tâches cognitives sont réalisées après l'effort physique. Une diminution de la performance exécutive est observée de 0 à 11 minutes et après ce délai, les effets sont positifs. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un délai avant d'observer une amélioration des fonctions exécutives due à un ajustement ou à une autorégulation

physiologique (Brys, Marthol, Hilz, Brown et Franta, 2003; Fantini, Sassaroli, Tgavalekos et Kornbluth, 2016).

L'exercice aigu et la cognition chez les patients coronariens

Plusieurs personnes atteintes de maladies coronariennes présentent certains déficits cognitifs tels qu'une diminution de la performance aux tâches exécutives (Moser et al., 1999; Selnes et al., 2009). Ce déficit serait également associé à une perte du volume de matière grise dans plusieurs régions cérébrales (Longstreth et al., 2005). Les patients souffrant de ce type de maladie démontrent également une diminution de l'oxygénation cérébrale pendant un test d'effort physique sous-maximal comparativement aux personnes saines (Fu et al., 2013; Koike et al., 2008). En comparaison avec des personnes saines, les patients coronariens présentent des fonctions cognitives diminuées et une oxygénation cérébrale réduite pendant la récupération, soit après l'effort physique (Gayda et al. 2017). Par contre, l'oxygénation cérébrale des patients coronariens pendant l'exercice n'était pas différente de celle des participants sains. D'autres études ont observé un phénomène similaire (Koike et al., 2004; Koike et al., 2008) et ceci pourrait être causé par le fait que l'augmentation soudaine (*overshoot*) du débit cardiaque est moindre dans la phase de récupération chez des participants âgés cardiaques que chez les participants sains (Tanabe et al., 2000). Par conséquent, une quantité moins importante de sang oxygéné est éjectée du cœur vers le reste du corps diminuant la perfusion cérébrale chez les populations cardiaques. Les études précédentes ont employé la spectroscopie proche infrarouge (SPIR) comme technique d'imagerie ; elle s'est avérée efficace pour mesurer les variations de l'oxygénation cérébrale en contexte d'exercice aigu.

La spectroscopie proche infrarouge

La SPIR est une technique d'imagerie optique pour mesurer les variations relatives de concentration d'oxygène dans le sang. Cette technique permet également de localiser les régions corticales impliquées dans divers processus cognitifs. La SPIR émet des faisceaux de lumière infrarouge qui traversent les tissus organiques et le crâne. Les rayons provenant de la source lumineuse sont réfléchis et ressortent ensuite du crâne avec une trajectoire curvilinéaire. Les détecteurs disposés à 4,5 centimètres des sources lumineuses sur le crâne peuvent ainsi capter les faisceaux sortants. Une partie de ces rayons est absorbée par le système vasculaire, soit par l'oxyhémoglobine (HbO) et par la déoxyhémoglobine (HbR), puis le reste est réfléchi (Scholkmann et al., 2014). Ainsi, les fluctuations de concentration HbO et HbR peuvent être estimées avec la différence entre la lumière pénétrante et sortante. L'hémoglobine totale (HbT) est obtenue avec la somme de HbO et de HbR et représente le volume sanguin total. Une activation cérébrale est généralement représentée et estimée par une augmentation de HbO accompagnée d'une réduction de HbR (Ekkekakis, 2009; Mehagnoul-Schipper et al., 2002). En situation d'exercice aigu, une augmentation de HbO est associée à une augmentation de la performance exécutive à intensité faible et modérée (Ando, 2016). Inversement, lorsque l'exercice est pratiqué à HI, une diminution de HbO est accompagnée d'une baisse de la performance exécutive (Ando, Yamada, Tanaka, Oda et Kokubu, 2009; Mekari et al., 2015). Aucune étude à ce jour n'a permis de mettre en relation ces variations avec les performances cognitives chez les PC bien que ceux-ci soient plus à risque de dysfonctions cérébrales.

En vieillissant, les adultes présentent une diminution de l'activité cérébrale latéralisée au niveau du cortex préfrontal comparativement aux jeunes adultes. Des études utilisant la SPIR ont permis de déterminer que le cortex préfrontal gauche était activé lors d'une tâche de Stroop

(Basso et Suzuki, 2017). Une activation bilatérale au niveau du cortex préfrontal était cependant observée chez plusieurs personnes âgées. Ce phénomène, nommé la réduction de l'asymétrie hémisphérique chez les personnes âgées (Harold), permettrait de compenser pour la diminution de l'activation latérale du cortex préfrontal qui peut accompagner le vieillissement (Cabeza, 2002). La performance des personnes âgées à la tâche de Stroop était augmentée pendant une séance d'exercice aigu accompagnée d'une augmentation de l'activation au niveau du cortex préfrontal droit. Ceci suggère une augmentation du phénomène HAROLD ou une augmentation de la capacité de compensation du cerveau vieillissant comparativement aux jeunes adultes (Hyodo et al., 2012 ; Yanagisawa et al., 2010).

La relation entre les effets aigus de l'exercice et les performances cognitives peut être expliquée par la théorie de l'hypofrontalité réticulo-activatrice de l'exercice de Dietrich (Dietrich, 2006). La SPIR s'est révélée être une méthode adéquate pour évaluer cette hypothèse (Basso et Suzuki, 2017). Cette théorie suggère que pendant un exercice physique, les ressources cérébrales limitées sont accaparées par les zones cérébrales liées au mouvement moteur et à la coordination, passant ainsi des zones préfrontales responsables du traitement cognitif de haut niveau vers les aires liées au traitement moteur (ex. cortex moteur primaire, cervelet, etc.). Par conséquent, une hypoperfusion et une désactivation du cortex préfrontale seraient engendrées. En réponse à cette hypoperfusion, le sang oxygéné et l'activation cérébrale sont à nouveau augmentés dans le cortex préfrontal. Cette théorie pourrait donc expliquer pourquoi la performance aux tests mesurant les fonctions exécutives, qui sont sous-tendues par les lobes frontaux et préfrontaux, a tendance à augmenter à intensité faible et modérée conjointement avec les variations en oxygénation cérébrale. À HI, la demande des ressources (apport sanguin, oxygénation, etc.) serait possiblement trop importante pour maintenir l'élévation de la perfusion et de l'activation en

région préfrontale, expliquant ainsi la diminution des variations de l'oxygénation cérébrale accompagnée de la baisse des performances exécutives à 80 % de la capacité maximale répertoriée dans la littérature (Ando, 2016).

D'autres variables jouent un rôle dans la diminution de l'oxygénation cérébrale à HI pendant un effort physique cardiovasculaire. Notamment, la pression artérielle partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) est un régulateur important du flux sanguin et du volume sanguin cérébral (Scholkmann et al., 2014). La PaCO_2 est stable ou augmente généralement lors d'effort physique d'intensité faible à modérée et diminue lors d'effort physique intense. À intensité élevée, une augmentation soudaine de la ventilation pulmonaire est associée à une production plus grande de CO_2 , ce qui réduit la PaCO_2 , entraîne une vasoconstriction des vaisseaux sanguins cérébraux et par conséquent, une diminution du flux sanguin, du volume sanguin et de l'oxygénation cérébrale (Braz et Fisher, 2016). Bhamhani et al. (2007) ont démontré que la réduction de l'oxygénation et du flux sanguin cérébral dans le cortex frontal à HI survient conjointement avec une diminution de la PaCO_2 . Pour résumer, la vasoconstriction résultant de la diminution de la PaCO_2 pendant un effort à HI réduit le flux et le volume sanguin cérébral. Les plus grosses artères ainsi que les artérioles sont notamment plus sensibles à cette variation du PaCO_2 (Poeppel et al. 2007; Szabo et al. 2011). Certaines études ont également démontré que les personnes âgées présentaient une réduction du flux sanguin cérébrale et de la PaCO_2 par rapport aux jeunes adultes (Fisher et al. 2013; Fluck et al. 2014). Bien que les mécanismes responsables de la réduction du flux sanguin et de la perfusion cérébrale ne sont pas encore bien compris, certaines composantes ont été identifiées comme jouant un rôle dans la relation entre l'âge et la diminution de la perfusion cérébrale : une diminution de l'activité neuronale, une augmentation de la rigidité artérielle et une diminution de la réactivité cérébrovasculaire (Fluck et al. 2014). La

vélocité de l'artère moyenne cérébrale, une mesure estimée du flux sanguin cérébral, diminue avec l'âge autant au repos qu'à l'exercice. Jusqu'à 60 % de la capacité cardiovasculaire maximale, la vélocité de cette artère augmente, puis diminue près des valeurs au repos à plus HI ce qui diminue la perfusion cérébrale. Fluck et al. (2014a) ont ajouté du CO₂ à l'air respiré par des jeunes adultes et des personnes âgées pendant un effort physique maximal sur ergocycle pour prévenir la réduction de la PaCO₂ suivant l'hyperventilation qui survient lors d'un exercice physique à HI. Le supplément en CO₂ a réduit de 50 % le déclin de la vélocité de l'artère moyenne cérébrale associé à l'âge suggérant ainsi que la PaCO₂ joue un rôle important dans cette diminution reliée à l'âge. Il a également été démontré que chez les personnes ayant une meilleure condition physique, la perfusion cérébrale et la réactivité au CO₂ pendant un effort étaient supérieures comparativement à un niveau faible de la condition physique (Ainslie et al., 2008). Ce phénomène serait aussi davantage marqué au sein des populations atteintes de maladies cardiovasculaires, comme chez les personnes souffrant insuffisance cardiaque (Brassard et Gustafsson, 2016). En ce qui a trait aux patients cardiaques ayant des dysfonctions au ventricule gauche, ils présentent un flux sanguin cérébral réduit comparativement à leurs homologues sains et une transplantation cardiaque permet d'améliorer le flux sanguin cérébral (Choi et al., 2006). Il a donc été proposé que le flux sanguin cérébral pendant un effort physique intense chez les populations cardiaques, notamment chez les personnes coronariennes, serait inférieur à une population saine considérant leur débit cardiaque inférieur pendant l'exercice et la réduction de l'activité des facteurs associés à la vasoconstriction et à la vasodilatation des vaisseaux au niveau cérébral, comme la PaCO₂ (González-Alonso et al., 2004 ; Koike et al., 2008). Puisque les facteurs régulant l'oxygénation cérébrale sont mal compris, l'étude avec des PC peut aider à comprendre les mécanismes cérébrovasculaires impliqués dans la relation entre l'exercice et la

cognition et ainsi mettre en évidence le fonctionnement de l'axe cœur-cerveau. Ces résultats ont également un impact majeur pour la prescription de l'exercice chez les patients, puisque si un délai est nécessaire afin que l'oxygénation cérébrale et la cognition se stabilisent après un exercice intense, il faut en tenir compte dans la prescription d'exercice physique en ajoutant un moment de récupération plus long après chaque séance. Finalement, considérant les différences interindividuelles des profils cognitifs au sein de la population atteinte de maladies coronariennes, le stress induit par une séance d'exercice aigu pourrait permettre d'identifier précocement les PC à risque de développer un déclin cognitif.

Article

Acute Effects of Exercise on Cerebrovascular Response and Cognitive Performance in Individuals with Stable Coronary Heart Disease

Bérubé, B.^{1,2,3}, Boidin, M.^{1,4}, Gayda, M.^{1,2,5}, Vincent, T.^{1,2}, Tremblay, J.⁴, Juneau, M.^{1,2,5}, Nigam, A.^{1,2,5} & Bherer, L.^{1,2,5}

¹Research Center and Preventive Medicine and Physical Activity Center (EPIC), Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

²Research Center, Institut Universitaire de Gériatrie de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

³Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁴School of Kinesiology and Exercise Science, Faculty of Medicine, Université of Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université of Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Article type: Original article

Short title: Acute Effects of Exercise in Individuals with Coronary Heart Disease

Funding: The Montreal Heart Institute and the EPIC Center Foundations

Corresponding author: Béatrice Bérubé

Research Center and Preventive Medicine and Physical Activity Center (EPIC)

5055 Saint-Zotique Street

Montreal, QC, Canada,

H1T 1N6

Tel (514)-374-1480 ex.4340

Email: beatrice.berube@umontreal.ca

Abstract

Background. Individuals with coronary heart disease (CHD) exhibit cognitive deficits and cerebrovascular dysfunctions and are at higher risk of developing dementia. Cognitive function in individuals with CHD has never been studied during acute aerobic exercise. Given the increasing popularity of high-intensity training, its impact on cerebrovascular and cognitive functions in individuals with CHD should be further studied.

Objective. The aim of this study was to assess the acute effects of exercise at high intensity on cognitive performance and cerebrovascular response in individuals with CHD compared to age-matched healthy controls.

Method. Thirty-eight individuals with CHD and 16 healthy controls completed two exercise bouts at 30% and 70% of their individualized peak power output on an ergocycle while performing a cognitive test including non-executive and executive conditions. Variations of oxy-deoxy-hemoglobin, and total hemoglobin (blood volume) concentrations were measured at both intensities using near-infrared spectroscopy.

Results. Both groups did not show significant differences in cognitive performances in both intensities and higher intensity did not alter performances for individuals with CHD. Individuals with CHD exhibited larger negative variations of cerebral blood volume at 70% of peak power output compared to healthy controls.

Conclusion. CHD has negative impacts on cerebral blood volume variations during a cognitive task and while performing exercise. Other studies are needed to determine if a cognitive test administered during an exercise test could help identify individuals with CH at higher risk of developing cognitive decline. **Key words:** Aging, Acute Exercise, Cerebral Oxygenation, Cognitive Functions, Coronary Heart Disease, Near-infrared Spectroscopy

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death worldwide and is expected to be for the next 20 years¹. Coronary heart disease (CHD) is the most common type of CVD². Individuals with CHD frequently show deficits in cognition at rest (executive and non-executive performances)³ and are at higher risk of developing Alzheimer's type and vascular dementia⁴. The impact of CHD on resting cognitive functions supports the direct link between cardiovascular and cerebral health.

Daily life activities not only require cognitive functions at rest but also during a physical effort such as home repairs, housekeeping, or simply walking on the street. Direct effects of acute aerobic exercise on cognition could be used as a stress test and could reflect critical situations of daily life (e.g. running after the bus when accidents or falls can occur if executive functions are impaired). Moreover, studying the acute effects of exercise could provide a better understanding of physiological mechanisms involved in the relationship between exercise and cognition. Several meta-analyses concluded that acute aerobic exercise has a positive effect on cognition, especially in prefrontal cortex-dependent functions^{5, 6}. Intensity of exercise is considered as an important factor influencing the cognitive effects of acute aerobic exercise. In healthy individuals, moderate intensity exercise (40 – 65 % of peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$)) seems to have positive effects on cognition, whereas high intensity exercise (80 % $\dot{V}O_{2peak}$) seems not to. In previous studies, it was shown that acute high intensity exercise negatively impacts executive performances in both higher fit and lower fit healthy subjects independently of age⁵. However, cognitive performances in the lower fit group was more affected by high intensity compared to higher fit counterparts, therefore supporting the notion that the acute effects of exercise on cognition observed even in at-risk individuals, could eventually be more prominent in individuals with CHD. To date, the acute

effects of exercise on cognition have never been studied in individuals with CHD despite their higher risk of cerebral/cardiovascular dysfunctions.

One of the possible physiological mechanisms explaining the association between cognition and acute exercise is cerebral oxygenation and perfusion^{7, 8}. Non-invasive optical methods such as near-infrared spectroscopy (NIRS) are often used to measure cerebral oxygenation, O₂ extraction and perfusion, during an acute bout of exercise and a cognitive task. Variations in oxyhemoglobin [HbO], deoxyhemoglobin [HbR] and total hemoglobin concentrations [HbT] in prefrontal regions can be obtained using NIRS and used to estimate variations in cerebral oxygenation⁹. In both younger and older healthy adults, [HbO] increases during an incremental acute aerobic exercise at light to moderate-intensity (30 % to 60 % of peak oxygen uptake, $\dot{V}O_{2peak}$), but decreases near the resting state when exercise is performed at higher intensity (80 % of $\dot{V}O_{2peak}$)¹⁰. An increase of [HbO] seems to be associated with better executive performance at light- and moderate-intensity of an acute aerobic exercise (Ando, 2016), whereas a decrease in [HbO] appears to be accompanied by a decrease in executive performance at high-intensity (80 % of $\dot{V}O_{2peak}$)^{8, 11}. This reduction in cerebral oxygenation in the prefrontal cortex at high intensity is more important in inactive populations regardless of age¹². In this way, Koike and colleagues¹³ showed that half of their cardiac patients had reduced [HbO] during maximal incremental exercise. Koike and colleagues showed that the reduction in [HbO] and [HbT] observed in individuals with CHD was more pronounced at higher exercise intensities¹⁴. However, Gayda and colleagues¹⁵ showed that cerebral oxygenation during a maximal incremental exercise test was similar in fit individuals with CHD and fit age-matched healthy individuals. Higher fitness level could help compensate the negative impact of a high intensity bout of exercise on cognition, especially executive functions, thus potentially reducing the negative impact of CHD on cognition⁵.

The present study assessed the effects of acute exercise at light and vigorous intensities on executive performance and on the cerebrovascular response in individuals with CHD. It was hypothesized that (1) higher exercise intensity will have a larger negative impact on executive performance for individuals with CHD compared to healthy controls and (2) that higher intensity will affect more importantly and negatively variations of cerebral oxygenation in the prefrontal cortex of individuals with CHD than of healthy controls.

Materials and method

Study design and participant's recruitment

Thirty-eight individuals with stable CHD and 16 age-matched healthy controls completed this study. The study protocol was approved by the Research Ethics and New Technology Development Committee of the Montreal Heart Institute, and registered on ClinicalTrials.gov (identifier number: NCT03443193). All participants gave their written informed consent prior to be involved in this study. Exclusion criteria for individuals with CHD were the following: a recent acute coronary syndrome (<3 months); heart failure; left ejection fraction <40 %; severe coronary artery disease non-suitable for revascularization; scheduled coronary artery bypass surgery for severe coronary heart disease; chronic atrial fibrillation; malignant arrhythmias during exercising; restriction to cardiopulmonary exercise testing or severe intolerance to exercise. Exclusion criteria for healthy subjects were: cardiac disease and aortic stenosis symptoms.

Experimental design

All participants underwent a medical evaluation including medical history and physical examination. The experiment consisted of three visits within a 14-day period separated by a minimum of 72 hours. The first visit included medical, the Mini-Mental State Evaluation (MMSE)

and the Geriatric depression scale (GDS) to measure global cognition and depression symptoms respectively. Upon their second visit, anthropometric measurements and body composition were collected, and all participants performed a maximal cardiopulmonary exercise testing on a cycle ergometer with gas exchange measurements to estimate $\dot{V}O_2$ peak). During the third visit, participants completed the cognitive task session during a submaximal aerobic exercise (30% and 70% of the peak power output, PPO) and with cerebral hemodynamic response measurement using NIRS system. All participants were asked to avoid eating 3 hours prior to visits 2 and 3, as well as to avoid alcohol and caffeine consumption 12 hours prior to these visits.

Measurements

Maximal cardiopulmonary exercise testing

Maximal cardiopulmonary exercise testing was performed on a cycle ergometer (Eroline 800S, Bitz, Germany) as recently published¹⁵. An individualized protocol began with a 3-min rest in order to familiarize with the equipment followed by a 3-min warm-up at a workload of 20 (Gayda et al., 2017). The power increases from 10 to 20 Watts/min at a cycling cadence of 60 to 80 rpm. Gas exchange was measured continuously at rest, during exercise, and after exercise cessation using a metabolic system (Oxycon Pro, Jaegger, Germany) as recently published and data were measured every four respiratory cycles during testing and then were averaged every 15 sec¹⁵. Continuous ECG monitoring (Marquette, case 12, St. Louis, Missouri) was performed rating of perceived exertion (RPE: Borg Scale, 6-20) and manual blood pressure (sphygmomanometer: Welch Allyn Inc., Skaneateles Falls, USA) was measured every 2 minutes throughout the test. Strong verbal encouragements were given throughout the test. The highest peak oxygen uptake value (peak $\dot{V}O_2$) reached during the exercise phase was considered has the $\dot{V}O_2$ peak. PPO was defined as the power output attained at the last completed stage¹⁵.

Computerized modified Stroop task

The computerized modified-Stroop task was programmed on E-Prime 2.0 (Pittsburgh, USA) and was based on previous task used in acute exercise and cognition context⁸. The modified Stroop task included non-executive (naming) and executive (inhibition and switching) experimental conditions. Both conditions included 2 non-executive and 2 executive block repetitions. Participants were instructed to answer as fast as they can and to make as few errors as possible. All subjects performed a practice session prior to starting the test session where they received feedback when incorrect answers occurred in contrast to the test session where they did not receive feedback. Then, each sequence of the test session lasted 8 min and was composed of 1-min blocks for each cognitive condition separated by a 1-min rest block in this following order: Naming-Rest-Executive-Rest-Naming Rest-Executive-Rest. Each block began with a fixation cross for 500 ms followed by the 15 visual stimulus trials which appeared on the screen for 2500 ms. Naming blocks consisted of 15 trials showing neutral-coloured (blue or green) visual stimuli (XXXX). Executive blocks also included 15 trials, which were divided in two types: inhibition and switch trials accounting for 75 % and 25 % of the total number of trials, respectively. Switch trials appeared randomly throughout the executive block. For the inhibition trials, the word “BLUE” in green ink or “GREEN” in blue ink was presented and participants had to name the ink color and refrain themselves from reading the word. For switch trials, the word appeared in a white square, which indicated to participants that they had to read the word instead of naming its color. For instance, if the word “BLUE” presented in green ink was surrounded by a white box, the appropriate answer was “BLUE”. Participants had to press a button in their left hand for green responses and in their right hand for blue responses. Participants kept pedalling at a constant speed of 60-80 rpm in the rest phase of the cognitive task. Error rate and reaction time were collected for all trials.

Submaximal bouts of constant intensity exercise

Participants completed a submaximal test on an ergocycle at constant intensity of 30 % and 70 % of their respective PPO. Exercise intensity levels were counterbalanced across participants among both groups using an online randomizer: half of sample completed main exercise session with the first sequence (30% - 70% of PPO) while others completed the second sequence (70% - 30% of PPO) to avoid a systematic association of exercise intensity effects with order effect¹⁶. The Stroop task was administered on a 40 centimeters laptop placed at 60 cm in front of participants. Answer buttons were located on two handlebars located on each side of the cycle saddle. Participants started with the Stroop task practice at rest followed by a 2-min rest state, then a 3-min warm-up at 20 watts followed by a 2-min phase to reach the first power steady-state (30 % or 70 % of PPO). Once the steady-state was attained, participants completed 8-min constant intensity bout of exercise while Stroop task was performed until the end this sequence. Participants rested for 4 min before starting the second block. A 2-min active recovery at 20 watts and a 3-min passive recovery followed the second bout of acute exercise.

Cerebral hemodynamic response

Cerebral hemodynamic response was obtained by measuring changes in relative concentration ($\Delta\mu\text{M}$) of oxyhemoglobin (HbO) and deoxyhemoglobin (HbR) using a continuous-wave NIRS system (Oxymon Mk III, Artinis Medical, Netherlands). Optical probes included one detector located at 4.5 cm from a source¹⁵. Optodes were placed on the skull at the level of the left prefrontal cortex in Fp1 and Fp3^{9,17} using the 10/20 modified international system¹⁸. Forehead area and probes were cleaned with alcohol before each testing session. Probes were secured with a tensor bandage wrapped around the head. A neoprene pad was inserted between the skin and the optodes plastic holder to limit movement during the exercise session. Ambient room light was also

reduced to ensure that there was no contamination of background light. Data acquisitions were sampled at 10 Hz¹⁵. Raw intensity measurements of NIRS signals at 763-nm and 857-nm wavelengths were filtered via the oxysoft/ DAQ software (Artinis Medical, Netherlands) using a running average function with a filter width of 1 s. Signals were converted in .nirs format using HOMER software¹⁹ and Matlab R2015a (The MathWorks, inc., Massachusetts, United States) for further analyses. NIRS data analysis was performed in Nirstorm, a plugin of Brainstorm²⁰, which is documented and freely available online under the GNU general public license (<https://github.com/Nirstorm/nirstorm>). Movement artefacts were visually inspected and tagged for automatic correction using²¹. Signals were then converted in optical density and a high pass-band filter of 0.01 Hz was applied to remove low frequencies associated with physiological artefact. Signals were projected with an optical model on the Colin27 template. Using these projected signals, the modified Beer-Lambert law allowed calculation for relative concentration of HbO and HbR. Total hemoglobin concentration ([HbT]) was obtained by the summation of [HbO] and [HbR], which was used as a measure of cerebral blood volume (CBV)⁹. Extraction of within-subject hemodynamic responses for each intensity level and task was obtained using a general linear model (GLM) and normalized effects were calculated²².

Statistical analyses

Dependent variables of interest were error rate, reaction time, [HbO], [HbR] and [HbT]. Analyses were performed with SPSS 24 (IBM, United States). After ensuring a normal distribution with skewness and kurtosis indexes²³, two-way ANOVAs were performed independently for each exercise intensity (30% and 70% of PPO) to test for interactions between group (individuals with CHD vs. healthy controls) and Stroop Condition (naming vs. executive) for all dependant variables. The lowest intensity (30% of PPO) was considered as the baseline to compare how the

interaction between group and Stroop condition occurred at higher intensity. Order of completion of the two intensities of exercise bouts did not interact significantly with groups or Stroop conditions. Thus, it was removed and was not use as a covariate. Greenhouse–Geisser correction was applied if violation of sphericity occurred. Post hoc analyses were conducted with pairwise comparisons using Bonferroni correction ²². Adjusted *p*-values, as well as effect sizes (η^2) are reported. The magnitude of this effect size is interpreted as follows: small ($\eta^2 = .01$ to $.08$), medium ($\eta^2 = .09$ to $.24$ and large effect ($\eta^2 = .25$ and over) ²⁴.

Results

Demographics and global cognitive functioning

Table 1 shows demographics, anthropometric measurements and neuropsychological and psychological data for both groups. There were no significant differences between CHD and healthy participants on years of education, age, MMSE and GDS.

Physiological measurements

Both groups did not differ as for fat percentage and PPO. The healthy control group had greater $\dot{V}O_2$ peak, $F(1,53)=1.03$, $p =.00$, a lower body mass index (BMI), $F(1,53)=4.68$, $p =.04$, lower body mass $F(1,53)=7.54$, $p =.01$, and lower lean mass $F(1,53)=5.66$, $p =.02$ than individuals with CHD.

Cognitive performance during acute submaximal exercise

Error rate

Table 2 shows the mean error rate for the naming and executive conditions as a function of exercise intensity and group. A significant effect of task condition was found. Error rate was larger

in the executive condition than in the naming condition both at 30 % of PPO $F(1, 52) = 27.66, p = .00, \eta^2 = .35$ and at 70 % of PPO $F(1, 52) = 33.81, p = .00, \eta^2 = .39$. There were no significant main effects of group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .70, p = .41, \eta^2 = .01$, and at 70 % of PPO, $F(1, 52) = .02, p = .90, \eta^2 = .00$. Two-way analyses did not show significant interactions between condition and group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = 1.34, p = .25, \eta^2 = .03$ and at 70 % of PPO, $F(1, 52) = .00, p = .97, \eta^2 = .00$.

Reaction Time

Table 2 shows the mean reaction time for the naming and executive conditions as a function of exercise intensity and group. Significant effects of task condition were found. Reaction time was longer in the executive condition than in the naming condition both at 30 % of PPO $F(1, 52) = 208.74, p = .00, \eta^2 = .80$ and at 70 % of PPO $F(1, 52) = 292.93, p = .00, \eta^2 = .85$. There were no significant main effects of group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .25, p = .25, \eta^2 = .03$, or at 70 % of PPO, $F(1, 52) = 2.78, p = .14, \eta^2 = .04$. Two-way analyses did not show significant interactions between condition and group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .15, p = .70, \eta^2 = .00$ or at 70 % of PPO, $F(1, 52) = .36, p = .55, \eta^2 = .01$.

Variation of cerebral hemodynamic response measured with NIRS

Figure 1 shows variations of [HbO] as a function of groups, intensities and Stroop task conditions. Significant main effects of Stroop task condition were found due to an increased positive variation of [HbO] in the executive condition compared to the naming condition at 30 % of PPO $F(1, 52) = 14.47, p = .00, \eta^2 = .22$, but not at 70 % of PPO $F(1, 52) = .85, p = .36, \eta^2 = .02$. There were no significant main effects of group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .01, p = .94, \eta^2 = .00$, or at 70 % of PPO, $F(1, 52) = 3.45, p = .07, \eta^2 = .06$. Two-way analyses did not show

significant interactions between condition and group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .14, p = .71, \eta^2 = .00$ or at 70 % of PPO, $F(1, 52) = .50, p = .48, \eta^2 = .01$.

Deoxyhemoglobin

Figure 2 shows variations of [HbR] as a function of group, intensity and Stroop task condition. There were no significant main effects of condition, $F(1, 52) = .89, p = .35, \eta^2 = .02$ and no significant main effects of group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .18, p = .18, \eta^2 = .04$. Two-way analyses did not show significant interactions between condition and group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .34, p = .55, \eta^2 = .01$, but the interaction was significant at 70 % of PPO, $F(1, 52) = 6.47, p = .01, \eta^2 = .11$. Indeed, individuals with CHD exhibited a larger negative variation of [HbR] in the executive condition at 70 % of PPO compared to healthy controls $F(1, 53) = 4.87, p = .03, \eta^2 = .09$, whereas no differences were found in the naming condition, $F(1, 53) = .23, p = .63, \eta^2 = .00$.

Total hemoglobin

Figure 3 shows variations of [HbT] as a function of group, intensity and Stroop task condition. Significant main effects of task condition were found due to an increase of variations of [HbT] in the executive condition compared to the naming condition at 30 % of PPO $F(1, 52) = 10.43, p = .00, \eta^2 = .17$, but not at 70 % of PPO $F(1, 52) = .22, p = .64, \eta^2 = .00$. There were no significant main effects of group at 30 % of PPO, $F(1, 52) = .12, p = .73, \eta^2 = .00$. However, a significant main effect of group was observed at 70 % of PPO due to larger negative variations of [HbT], regardless of Stroop task condition $F(1, 52) = 4.45, p = .04, \eta^2 = .08$. Two-way analyses did not show significant interactions between condition and group for 30 % of PPO, $F(1, 52) = .09, p = .77, \eta^2 = .00$ or for 70 % of PPO, $F(1, 52) = 1.91, p = .17, \eta^2 = .04$.

Discussion

The aim of this study was to measure the acute effects of exercise at two different intensities on cognitive performance and cerebrovascular response in patients with CHD compared to healthy controls. The main findings of this study were that cognitive performances characterized by error rate and reaction time were not altered by high intensity for either group. However, variations of cerebral hemodynamic response ([HbR] and [HbT]) were negatively larger at higher intensity in individuals with CHD compared to healthy controls.

Our findings for cognitive performance were not in accordance with our hypothesis. Indeed, cognitive performance was not altered negatively at high-intensity for individuals with CHD compared to aged-match healthy controls. Both reaction time and error rate in the executive condition was impaired compared to the naming condition, but this was the case regardless of exercise intensity and group. The behavioural results observed for individuals with CHD in our study are in accordance with what is generally observed in healthy population, in that cognitive performances are lower for executive tasks than for non-executive tasks^{5, 6, 8}. Previous studies showed that executive performances also tend to increase between low and moderate intensities compared to rest and are impaired at higher intensities^{5, 7, 8}. Some studies also demonstrated that even non-executive conditions could be impaired at higher intensities (< 80 % of maximal aerobic capacity)^{8, 25}. A threshold at 80 % of maximal capacity seems to be enough to see a decrease in performance in healthy individuals. The lack of a negative impact on performances in the present study could be explained by a slightly too low intensity. Moreover, $\dot{V}O_2$ peak for individuals with CHD was considered higher than the predicted value for age-matched healthy individuals implying that cognitive performances could be influenced by fitness level in this clinical population²⁶⁻²⁸. In the current study, 70 % of PPO was selected as the higher intensity for several reasons. First, aerobic endurance for cardiac patients, characterized by the capacity to maintain an elevated

percentage of $\dot{V}O_2$ peak, is reported to be lower in these patients compared to healthy subjects in the literature²⁹. Thus, 70% of PPO ensured that CHD participants had the capacity to maintain higher intensity and were able to perform the entire duration of the acute bout of exercise. However, results from the present study suggest that this intensity level could be too low to detect any changes in cognitive performances induced by an acute bout of exercise.

As for variables of cerebral oxygenation in our study, results observed in the left prefrontal cortex were partly in accordance with our hypothesis. First, variations of [HbO] were larger negatively at the lower intensity in the non-executive condition in both groups compared to executive condition. Second, variations of [HbR] were negatively larger for individuals with CHD in the executive condition at 70 % of PPO compared to healthy controls. Finally, variations of [HbT], which represent total blood volume, were increased negatively in individuals with CHD compared to healthy controls at higher intensity. However, the larger negative variations of [HbO] were not associated with impaired executive performances. An increase of negative variations of [HbO] accompanied by impaired executive performance occurs generally at higher intensities in healthy population⁷. At low to moderate intensities, [HbO] tends to increase, especially while performing an executive task¹¹, which was also observed in this study for both groups at 30 %, but not at 70 % of PPO.

The relationship between the acute effects of exercise and cognitive performances can be explained by Dietrich's reticular-activating hypofrontality theory of exercise³⁰. This theory suggests that while exercising, the limited brain resources, such as glucose and oxygen, are monopolized by the brain areas related to motor movement and coordination, switching from prefrontal areas in charge of high cognitive processing to primary motor cortex, cerebellum, etc., which are related to motor functions. This shifting of finite resources between brain areas provokes a deactivation and hypoperfusion in the prefrontal cortex. As a result of this

hypoperfusion, oxygenated blood and cerebral activation enhance again in prefrontal cortex. From this perspective, it could be extrapolated that 70 % of PPO could be high enough to observe hypoperfusion in prefrontal cortex but no enhancement as a result of this deactivation, expressed by an increase of negative variations of total cerebral blood volume for individuals with CHD compared to healthy controls. However, this reduction of total cerebral blood volume could be not enough to impair executive performances considering their high fitness level for their health condition and the stability of their CHD. Lower fit individuals with CHD could possibly have been affected negatively by this level of intensity in both variations of cerebral oxygenation and cognitive performances considering previous results in both healthy⁵ and cardiac population¹⁵. Thus, comparing lower and higher fit CHD population should be further investigated to allow dissociation between the effect of fitness and cardiovascular dysfunction on cerebral perfusion and behavioral components.

Cerebral activation measured with NIRS can be estimated when positive variations of HbO increase, and negative variations of HbR increase simultaneously^{9, 17}. For the executive condition at 30 % of PPO, this activation pattern is observed (see Figure 1; Figure 2) in both groups. Although not significant, for the executive condition at 70 % of PPO, increased negative variations occurred for [HbO], [HbR] and [HbT] for individuals with CHD compared to healthy controls, indicating that chronic disease could impact negatively cerebral oxygenation while performing a submaximal bout of exercise¹⁴. These differences in the activation/deactivation profile between 30 % and 70 % of PPO could be explained by a reduction of total cerebral blood volume in the prefrontal left area, which is in accordance with Dietrich's model³⁰ and shows that cerebral oxygenation and perfusion is impaired at higher intensity. Individuals with CHD potentially recruit less brain resources at higher intensity compared to healthy controls. The pattern of cerebral activation at 70 % of PPO in healthy controls is in accordance with what is observed in the

literature; deactivation occurs at higher intensities, 80 % of PPO or more. However, individuals with CHD showed deactivations before this threshold. Previous studies showed an increase of negative variations of [HbO] in a CVD population during exercise compared to healthy controls and a positively association between [HbO], left ventricular ejection fraction and $\dot{V}O_{2peak}$ ^{31, 32}. CVD participants who had a lower $\dot{V}O_{2peak}$ and lower left ventricular ejection fraction also had a reduced cardiac output, which could lead to lower blood volume, hypoperfusion and consequently, increased negative variations of cerebral [HbO]^{12, 33}. However, other physiological components are also associated with changes in cerebral oxygenation and perfusion, such as partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) and blood pressure¹⁰ and should be taken into consideration while interpreting variations of cerebral oxygenation during acute exercise.

Koike and colleagues used maximal exercise as a proxy to establish a clinical significance of cerebral variations of [HbO] to determine which individuals with CHD are at higher risk to have a second cardiac event¹⁴. Higher negative variations of [HbO] during submaximal exercise predicted future cardiac events among individuals with CHD and cerebral oxygenation was a stronger predictor than other cardiac indexes such as $\dot{V}O_{2peak}$ and left ventricular ejection fraction. From this perspective, an acute bout of exercise could be used to diagnose individuals with CHD at higher risk of cognitive decline, which could not always be detected at rest using traditional neuropsychological assessments. This method could also help clarify if cerebrovascular markers are responsive to exercise and if they are related to cognitive performance in this population.

This study was the first to measure cognitive performances during an acute aerobic exercise in individuals with CHD. Participants were selected based on strict criteria including a stable CHD disease and a minimum risk to engage in an exercise session. Despite these strengths and novel insights, the results should be considered within its limits. The main limitation of this

study concerns NIRS parameters. Only one source and detector were used to measure cerebrovascular response in the left prefrontal cortex. The understanding of the relationship between cerebrovascular and cognitive components is restrained to only one region and could provide insights on our non-executive component results. Although we applied a filter to attenuate the risk of skin blood volume contamination, a better control for skin blood volume on forehead could have been done to reduce interference with cortical blood volume measurements. Finally, our individuals with CHD were relatively fit²⁷. It is known that fitness influences cognition, especially executive performance, which could explain why we did not observe any differences between groups. Testing this protocol among individuals with CHD at higher risk or among patients with heart failure could be relevant in future studies.

Other physiological data are worth to consider during acute bouts of exercise. PaCO₂ and/or partial pressure of end tidal CO₂ (PETCO₂), which is an indirect measure of PaCO₂, have been related to cerebral oxygenation at higher intensities. Some studies observed that older adults show reduced PaCO₂ compared to younger adults^{34, 35}. Those additional data could have provided a better understanding of fitness level, health condition and exercise intensity in our population. Additionally, testing the effect of a chronic exercise program on cognition and cerebral oxygenation during an acute bout of exercise would provide enlightenments on the relationship between fitness, cognition and cerebral oxygenation in CHD population.

Our results suggest that coronary heart disease could negatively affect cerebral oxygenation during a submaximal exercise. Despite the absence of consistency between reduced cerebral oxygenation and cognitive performance in individuals with CHD, an increase of negative variations of cerebral blood volume in this cardiac population occurred earlier than exercise intensity reported in the literature in healthy population. Further studies are required in higher-risk cardiac patients, with lower cardiorespiratory fitness, and using higher intensities to clarify if a

cognitive test administered during an exercise test could help identify individuals with CHD at higher risk of cognitive decline.

Acknowledgement

The Montreal Heart Institute and the EPIC Center Foundations financially supported the study. MB is financially supported by a grant from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQ-S).

Table 1. Means and standard deviations for demographics, neuropsychological, psychological and physiological data for individuals with CHD and healthy control groups

	Healthy Controls (n = 16)	Individuals with CHD (n = 38)	<i>p</i>
	M (SD)	M (SD)	
Demographics			
Age (years)	63.35 (8.65)	65.82 (8.18)	ns
Sex (men/women)	9/7	30/8	ns
Education (years)	15.91 (2.97)	14.95 (2.97)	ns
Depression symptomatology			
GDS	3.56 (3.90)	6.32 (5.89)	ns
Cognitive functioning screening			
MMSE	28.38 (1.67)	28.24 (1.28)	ns
Physiological measurements			
Body mass (kg)	72.81 (10.81)	85.47 (17.02)	<.01
Lean mass (kg)	51.40 (10.89)	59.23 (11.10)	<.05
Percentage of fat (%)	29.71 (8.49)	29.58 (8.70)	ns
Body mass index	26.35 (5.10)	29.21 (2.81)	<.05
Peak power output (W)	158.11 (58.11)	135.00 (40.32)	ns
$\dot{V}O_{2peak}$ (mL.min ⁻¹ kg ⁻¹)	29.31 (7.81)	21.98 (5.07)	<.01

Note. M = mean; SD = standard deviation; GDS = Geriatric Depression Scale; MMSE = Mini-Mental State Evaluation; $\dot{V}O_{2peak}$ = peak oxygen uptake.

Table 2. Means and standard deviations for Stroop task performance for individuals with CHD and healthy control group

		Healthy Controls (n = 16)	Individuals with CHD (n = 38)	
		M (SD)	M (SD)	<i>p</i>
Naming RT (ms)	30 %	567.81 (98.97)	622.51 (116.03)	ns
	70 %	563.90 (111.71)	621.56 (94.70)	ns
Naming ERR (%)	30 %	1.67 (2.72)	.79 (1.63)	ns
	70%	2.50 (2.27)	1.93 (2.64)	ns
Executive RT (ms)	30 %	1137.85 (319.23)	1224.05 (333.00)	ns
	70 %	1117.02 (261.39)	1214.86 (279.03)	ns
Executive ERR (%)	30 %	13.95 (20.16)	20.00 (20.34)	ns
	70 %	19.79 (23.62)	19.47 (20.13)	ns

Note. RT: Reaction Time; ERR: Error Rate; M: mean; SD: Standard Deviation.

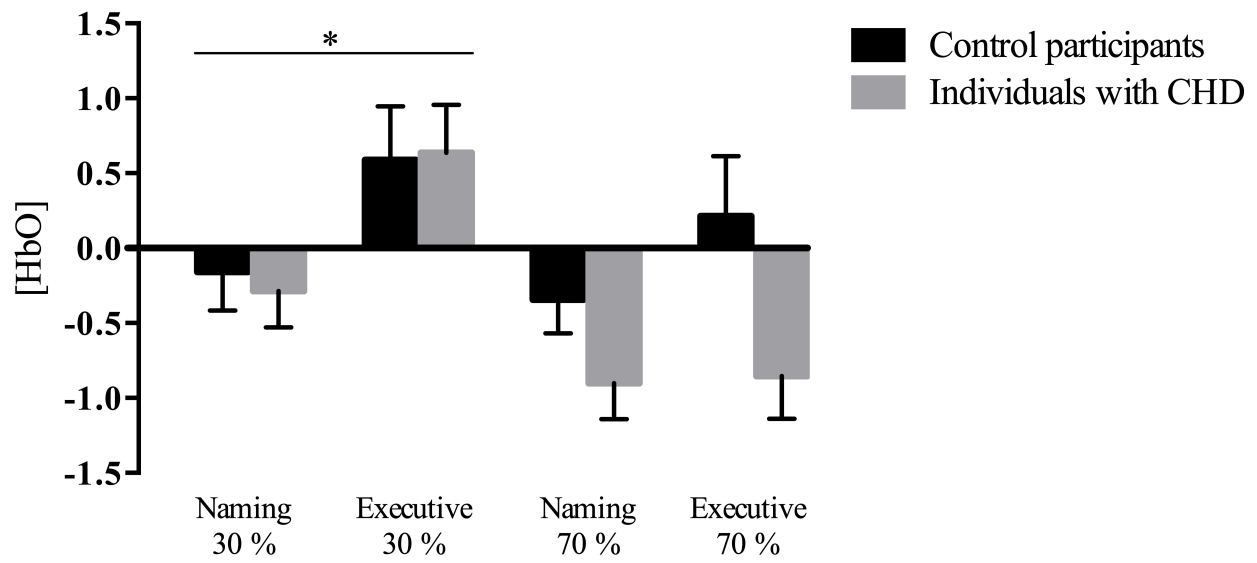


Figure 1. Means and Standard Errors of [HbO] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition

* Main condition effect at 30 % of PPO, $p < .05$

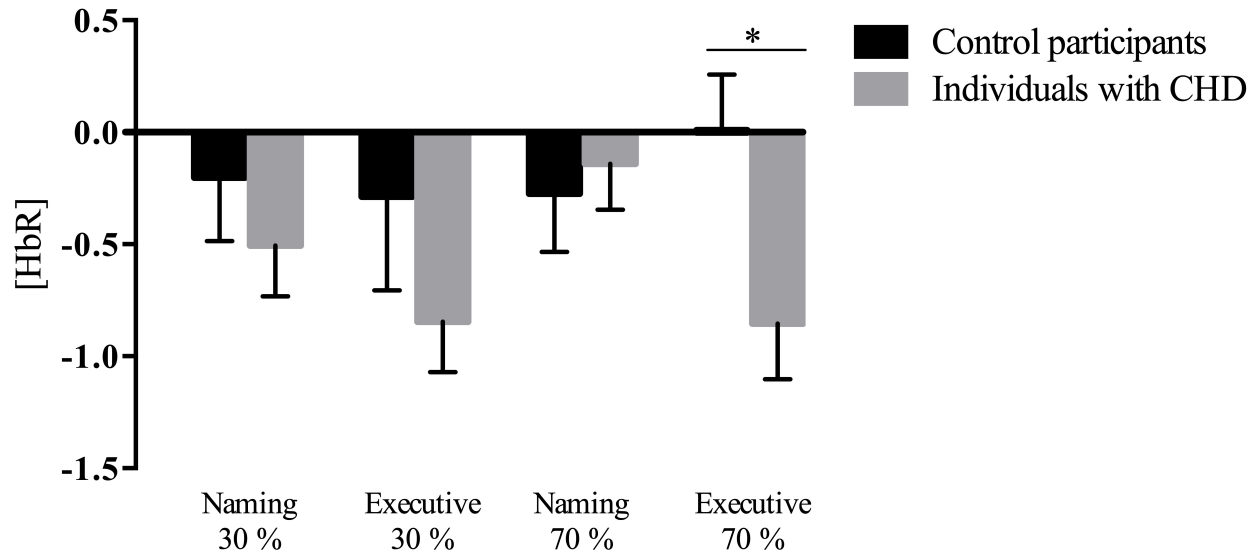


Figure 2. Means and Standard Errors of [HbR] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition

* Simple group effect at 70 % of PPO, $p < .05$

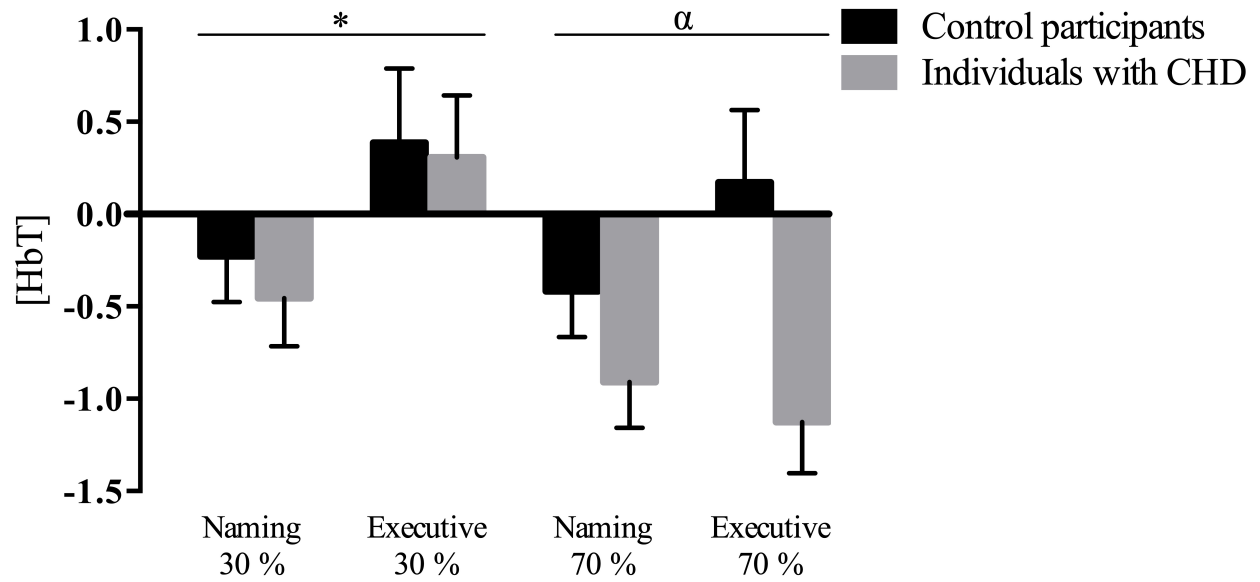


Figure 3. Means and Standard Errors of [HbT] Variations as a Function of Group, Intensity and Stroop Task Condition

* Simple condition effect at 30 % of PPO, $p < .05$

^α Main group effect at 70 % of PPO, $p < .00$

References

1. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006. **3**(11): p. e442.
2. Canada, P.H.A.o., *Heart Diseases and Conditions*. 2017: Canada.
3. Burkauskas, J., et al., *Cognitive function in patients with coronary artery disease: A literature review*. J Int Med Res, 2018. **46**(10): p. 4019-4031.
4. Claassen, J.A.H.R., *New cardiovascular targets to prevent late onset Alzheimer disease*. European Journal of Pharmacology, 2015. **763**: p. 131-134.
5. Labelle, V., et al., *Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level*. Brain Cogn, 2013. **81**(1): p. 10-7.
6. Chang, Y.K., et al., *The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis*. Brain Res, 2012. **1453**: p. 87-101.
7. Ando, S., *Chapter 6 - Acute Exercise and Cognition: Effects of Cerebral Oxygenation and Blood Flow A2 - McMorris, Terry*, in *Exercise-Cognition Interaction*. 2016, Academic Press: San Diego. p. 131-145.
8. Mekari, S., et al., *The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive performance in young adults*. Eur J Appl Physiol, 2015. **115**(10): p. 2189-97.
9. Ekkekakis, P., *Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy*. J Sport Exerc Psychol, 2009. **31**(4): p. 505-53.
10. Braz, I.D. and J.P. Fisher, *The impact of age on cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in humans*. J Physiol, 2016. **594**(16): p. 4471-83.
11. Ando, S., et al., *Reaction time to peripheral visual stimuli during exercise under normoxia and hyperoxia*. Eur J Appl Physiol, 2009. **106**(1): p. 61-9.

12. Rooks, C.R., et al., *Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review*. Prog Neurobiol, 2010. **92**(2): p. 134-50.
13. Koike, A., et al., *Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients*. Chest, 2004. **125**(1): p. 182-90.
14. Koike, A., et al., *Clinical significance of cerebral oxygenation during exercise in patients with coronary artery disease*. Circ J, 2008. **72**(11): p. 1852-8.
15. Gayda, M., et al., *Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses*. PLOS ONE, 2017. **12**(9): p. e0183791.
16. Winer, B.J., *Statistical principles in experimental design*. 1971: McGraw-Hill.
17. Mehagnoul-Schipper, D.J., et al., *Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects*. Hum Brain Mapp, 2002. **16**(1): p. 14-23.
18. Davenport, M.H., et al., *Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function?* Exerc Sport Sci Rev, 2012. **40**(3): p. 153-8.
19. Huppert, T.J., et al., *HomER: a review of time-series analysis methods for near-infrared spectroscopy of the brain*. Appl Opt, 2009. **48**(10): p. D280-98.
20. Tadel, F., et al., *Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis*. Computational Intelligence and Neuroscience, 2011. **2011**.
21. Scholkmann, F., et al., *How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation*. Physiol Meas, 2010. **31**(5): p. 649-62.

22. Ye, J.C., et al., *NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy*. Neuroimage, 2009. **44**(2): p. 428-47.
23. Curran, P.J., S.G. West, and J.F. Finch, *The robustness of test statistics to nonnormality and specification error in confirmatory factor analysis*. 1996, American Psychological Association: US. p. 16-29.
24. Tabachnick, B.G. and L.S. Fidell, *Using multivariate statistics, 5th ed*. Using multivariate statistics, 5th ed. 2007, Boston, MA: Allyn & Bacon/Pearson Education. xxvii, 980-xxvii, 980.
25. Brisswalter, J., M. Collardeau, and A. Rene, *Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance*. Sports Med, 2002. **32**(9): p. 555-66.
26. Ruscheweyh, R., et al., *Physical activity and memory functions: An interventional study*. Neurobiology of Aging, 2011. **32**(7): p. 1304-1319.
27. Guazzi, M., et al., *2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations*. Circulation, 2016. **133**(24): p. e694-e711.
28. Colcombe, S.J., et al., *Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003. **58**(2): p. 176-80.
29. Mezzani, A., et al., *Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation*. Eur J Prev Cardiol, 2013. **20**(3): p. 442-67.
30. Dietrich, A., *Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise*. Psychiatry Res, 2006. **145**(1): p. 79-83.

31. Koike, A., et al., *Critical level of cerebral oxygenation during exercise in patients with left ventricular dysfunction*. *Circ J*, 2006. **70**(11): p. 1457-61.
32. Koike, A., et al., *Cerebral oxygenation during exercise and exercise recovery in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(6): p. 821-4.
33. Nagayama, O., et al., *Influence of cerebrovascular arteriosclerosis on cerebral oxygenation during exercise*. *Circ J*, 2007. **71**(5): p. 782-7.
34. Fluck, D., et al., *Age, aerobic fitness, and cerebral perfusion during exercise: role of carbon dioxide*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014. **307**(4): p. H515-23.
35. Fisher, J.P., et al., *Cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in young and elderly individuals*. *J Physiol*, 2013. **591**(7): p. 1859-70.

Discussion générale

L'objectif principal de ce projet était de mesurer les effets de l'exercice aigu sur la performance à des tâches cognitives ainsi que sur l'oxygénation cérébrale chez des PC comparativement à un échantillon sain. Il était postulé qu'il y aurait une diminution de la performance cognitive exécutive et une diminution de l'oxygénation cérébrale pendant l'exercice à HI seulement chez les patients coronariens.

Les résultats de la performance cognitive ne confirment pas l'hypothèse. La performance cognitive n'a pas été altérée à HI pour les PC comparativement à une intensité faible et aux participants sains. Également, le temps de réaction et le taux d'erreur étaient plus importants dans la condition exécutive indépendamment de l'intensité de l'exercice pratiquée et du groupe. Ces résultats concordent avec ce qui est observé dans la littérature chez les personnes saines : la performance cognitive est davantage affectée dans les conditions exécutives, sous-tendues par les lobes frontaux et préfrontaux, que les conditions non exécutives (Chang et al., 2012 ; Mekari et al., 2015). De plus, la performance exécutive a tendance à augmenter pendant un effort physique à des intensités allant de faible à modérée (30 % à 65 % de la capacité maximale) et diminue à HI (80 % de la capacité maximale) (Ando, 2016; Labelle et al., 2013; Mekari et al., 2015).

Un seuil à 80 % peut être considéré pour observer une diminution de la performance exécutive pendant une séance d'exercice aigu. Par conséquent, le choix de l'intensité dans la présente étude pourrait ne pas être assez élevé pour observer une interaction entre la performance exécutive et l'intensité. Il est important de considérer que la condition physique des PC était supérieure à la valeur prédite pour leur âge et leur condition de santé (Guazzi et al., 2016). Il existe un lien, bien que non compris dans sa totalité, entre les performances cognitives et le niveau de la condition physique (Colcombe et al., 2003; Ruscheweyh et al., 2011). Dans la présente étude, 70

% de la capacité maximale aérobie a été sélectionnée pour plusieurs raisons. L'endurance aérobie fait référence à la capacité à maintenir le plus longtemps possible un pourcentage élevé du $\dot{V}O_{2pic}$. Chez les patients coronariens, l'endurance aérobie est plus faible que les personnes saines (Koike et al., 2004). L'intensité choisie permettait d'assurer la capacité des PC à maintenir une HI pendant la durée totale de l'effort physique et pourrait être trop faible pour détecter des changements dans la performance aux tâches cognitives exécutives. Également, dans l'étude de Labelle et al. (2013), aucune différence n'a été répertoriée pour la condition dénomination de la tâche de Stroop et pour la condition d'inhibition entre les différents niveaux d'intensité (40 %, 60 % et 80 % de la capacité maximale). Toutefois, c'est dans la condition d'alternance, comportant l'inhibition et flexibilité mentale, qu'une diminution de la performance à la tâche de Stroop a été observée entre l'intensité la plus faible et la plus élevée. L'intensité utilisée dans cette étude est possiblement trop faible pour dénoter des changements dans la performance cognitive en plus du niveau de condition physique trop élevé chez ces PC. Le choix de la tâche, soit la condition d'alternance, ne justifierait donc pas l'absence de différence entre les groupes pour la performance cognitive.

Les résultats des variations de l'oxygénation cérébrale dans le cortex préfrontal gauche confirment partiellement l'hypothèse. Les variations de HbO étaient négativement plus grandes à HI dans la condition non-exécutive comparativement à la condition exécutive pour les deux groupes. Les variations de HbR étaient négativement plus grandes chez les PC pour la condition exécutive à plus haute intensité comparativement aux participants sains. Cependant, une augmentation des variations négatives de HbO n'est pas survenue conjointement avec une diminution de la performance exécutive à HI. Une augmentation des variations négatives de l'oxygénation cérébrale accompagnée d'une baisse de la performance exécutive est observée chez une population saine (Ando, 2016), alors qu'à intensité faible et modérée, l'inverse se produit

(Ando et al. 2009). Bien qu'elles ne sont pas toutes significatives, de plus grandes variations négatives de HbO, HbR et HbT chez les PC comparativement aux participants sains sont observées à plus HI, indiquant que les maladies chroniques pourraient avoir un effet délétère sur les variations de l'oxygénation cérébrale pendant un effort sous-maximal (Koike et al., 2008). Une augmentation des variations négatives d'HbO survient chez une population atteinte de maladies cardiovasculaires comparativement à une population saine pendant un effort physique (Koike et al., 2004 ; Koike et al., 2006). Une association positive entre HbO, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et le $\dot{V} O_{2pic}$ a été observée. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires et qui présentaient une fraction d'éjection plus faible, avait également un débit cardiaque réduit, ce qui pourrait entraîner une diminution du volume sanguin, une hypoperfusion et par conséquent, des plus grandes variations négatives d'HbO cérébrale (Nagayama et al., 2007; Rooks et al., 2010). Également, une activation cérébrale mesurée avec la SPIR se caractérise par une élévation positive des variations de HbO conjointement à une augmentation négative des variations de HbR (Ekkekakis, 2009). Ce patron d'activation est observable à plus faible intensité chez les deux groupes dans la condition exécutive conformément à la littérature et n'est plus percevable à 70 % chez les PC comparativement aux participants sains bien que cet effet soit non significatif. Conformément au modèle de Dietrich (2006), les PC présentent une hypoperfusion/désactivation à plus HI engendrée par une diminution du volume total cérébral en cortex préfrontal, mais n'est pas suivi d'une activation/hyperperfusion, comparativement aux participants sains où l'on observe cette activation, bien que diminuée et non significative par rapport à l'intensité plus faible, soit 30 %.

Cette étude a été la première à mesurer les performances cognitives au cours d'une séance d'exercice aigu chez des PC. Les activités de la vie quotidienne n'impliquent pas seulement l'utilisation des fonctions exécutives au repos, mais elles sont également utiles lors d'efforts

physiques courants tels que les travaux de rénovation, l'entretien ménager ou tout simplement marcher dans la rue. De plus, certaines activités sportives comme l'escalade, le ski ou le vélo de montagne suscitent énormément ce type de fonctions. Les fonctions cognitives des PC au repos ne sont pas toujours différentes de la population saine bien qu'ils soient plus à risque de développer un déclin cognitif avec l'âge. Ainsi, les effets directs de l'exercice aérobie sur la cognition pourraient servir de test de stress pour refléter les situations critiques de la vie quotidienne (ex. Courir après l'autobus lorsqu'un accident ou une chute peut survenir si les fonctions exécutives sont altérées). Un exercice physique intense pourrait être utilisé pour diagnostiquer les PC présentant un plus haut risque de déclin cognitif, qui ne pourrait pas être détecté au repos par les évaluations neuropsychologiques. Ce test permettrait également de développer des interventions écologiques pour les PC à plus haut risque et prévenir plusieurs accidents potentiels. Cette méthode pourrait également aider à clarifier si les marqueurs vasculaires cérébraux sont sensibles à l'exercice et s'ils sont liés à la performance cognitive dans cette population clinique. Bien que cette étude aide à éclaircir la relation entre la cognition et les effets aigus de l'exercice auprès de population clinique, les résultats doivent être interprétés avec certaines limites. La principale limite de l'étude concerne les paramètres de la SPIR. Une seule source et un détecteur ont été employés pour mesurer la réponse cérébrovasculaire du cortex préfrontal gauche pendant le protocole. La compréhension de la relation entre les composants cérébrovasculaires et cognitifs est limitée à une seule région. Également, les PC étaient relativement en forme (Guazzi et al., 2016) ; le niveau de condition physique influence la performance cognitive en contexte d'exercice aigu, et particulièrement la performance de nature exécutive. Ceci pourrait expliquer pourquoi aucune différence n'a été observée pour les composantes comportementales. D'autres composantes physiologiques sont associées aux variations de l'oxygénation cérébrale telles que la PaCO₂ et la pression artérielle (Braz et Fisher, 2016) et doivent être prises en compte lors de l'interprétation de

l'oxygénation cérébrale. Ce protocole est toutefois pertinent et devrait être appliqué au sein d'une population coronarienne à plus haut risque ou chez des insuffisants cardiaques.

Conclusion générale

Les résultats de cette étude suggèrent que les maladies coronariennes pourraient affecter négativement le volume sanguin cérébral lors d'un exercice sous-maximal. Bien qu'une augmentation des variations négatives de l'oxygénation cérébrale ne soit pas accompagnée d'une baisse des performances cognitives, une diminution des variations de l'oxygénation cérébrale dans la population cardiaque s'est produite plus tôt dans cette étude que l'intensité de l'exercice rapportée dans la littérature chez une population saine. Des études complémentaires sont nécessaires chez les PC à plus haut risque, présentant un plus faible niveau de leur condition physique, en testant un programme d'exercice physique pour déterminer l'influence de la condition physique chez une population clinique et employer un intensité plus élevée permettrait de déterminer si un test cognitif administré au cours d'un test d'effort pourrait aider à identifier les patients atteints de coronaropathie présentant un risque plus élevé de déclin cognitif.

Références

- Ainslie, P. N., Cotter, J. D., George, K. P., Lucas, S., Murrell, C., Shave, R., Thomas, K. N., Williams, M. J. et Atkinson, G. (2008), Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *The Journal of Physiology*, 586: 4005-4010. doi:[10.1113/jphysiol.2008.158279](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158279)
- Ando, S. (2016). Chapter 6 - Acute Exercise and Cognition: Effects of Cerebral Oxygenation and Blood Flow A2 - McMorris, Terry (*Exercise-Cognition Interaction* (p. 131-145). San Diego: Academic Press.
- Ando, S., Yamada, Y., Tanaka, T., Oda, S. et Kokubu, M. (2009). Reaction time to peripheral visual stimuli during exercise under normoxia and hyperoxia. *Eur J Appl Physiol*, 106(1), 61-69. doi: [10.1007/s00421-009-0989-6](https://doi.org/10.1007/s00421-009-0989-6)
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A. et Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd005381. doi: [10.1002/14651858.CD005381.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub3)
- Basso, J. C. et Suzuki, W. A. (2017). The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands)*, 2(2), 127-152. doi: [10.3233/BPL-160040](https://doi.org/10.3233/BPL-160040)
- Bhambhani, Y., Malik, R. et Mookerjee, S. (2007). Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol*, 156(2), 196-202. doi: [10.1016/j.resp.2006.08.009](https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.08.009)

- Bherer, L., Erickson, K. I. et Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J Aging Res*, 2013, 657508. doi: 10.1155/2013/657508
- Brassard, P. et Gustafsson, F. (2016). Exercise Intolerance in Heart Failure: Did We Forget the Brain? *Canadian Journal of Cardiology*, 32(4), 475-484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.021>
- Braz, I. D. et Fisher, J. P. (2016). The impact of age on cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in humans. *J Physiol*, 594(16), 4471-4483. doi: 10.1113/jp271081
- Brisswalter, J., Collardeau, M. et Rene, A. (2002). Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance. *Sports Med*, 32(9), 555-566.
- Brys, M., Marthol, H., Hiltz, M. J., Brown, C. M. et Franta, R. (2003). Dynamic cerebral autoregulation remains stable during physical challenge in healthy persons. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 285(3), H1048-H1054. doi: 10.1152/ajpheart.00062.2003
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17(1), 85-100.
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I. et 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
- Choi, B. R., Kim, J. S., Yang, Y. J., Park, K. M., Lee, C. W., Kim, Y. H., . . . Kim, J. J. (2006). Factors associated with decreased cerebral blood flow in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 97(9), 1365-1369. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.059

- Claassen, J. A. H. R. (2015). New cardiovascular targets to prevent late onset Alzheimer disease. *European Journal of Pharmacology*, 763, 131-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.022>
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E. et Kramer, A. F. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(2), 176-180.
- Davenport, M. H., Hogan, D. B., Eskes, G. A., Longman, R. S. et Poulin, M. J. (2012). Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function? *Exerc Sport Sci Rev*, 40(3), 153-158. doi: 10.1097/JES.0b013e3182553430
- Dietrich, A. et Sparling, P. B. (2004). Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn*, 55(3), 516-524. doi: 10.1016/j.bandc.2004.03.002
- 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
- Draper, S., McMorris, T. et Parker, J. K. (2010). Effect of acute exercise of differing intensities on simple and choice reaction and movement times. *Psychology of Sport and Exercise*, 11(6), 536-541. doi: 10.1016/j.psychsport.2010.05.003
- 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.
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M. et Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*, 52(1), 119-130. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.002
- Fantini, S., Sassaroli, A., Tgavalekos, K. T. et Kornbluth, J. (2016). Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonic*, 3(3), 031411. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031411

- Fisher, J. P., Hartwich, D., Seifert, T., Olesen, N. D., McNulty, C. L., Nielsen, H. B., . . . Secher, N. H. (2013). Cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in young and elderly individuals. *J Physiol*, *591*(7), 1859-1870. doi: 10.1113/jphysiol.2012.244905
- Fluck, D., Braz, I. D., Keiser, S., Huppin, F., Haider, T., Hilty, M. P., . . . Lundby, C. (2014). Age, aerobic fitness, and cerebral perfusion during exercise: role of carbon dioxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *307*(4), H515-523. doi: 10.1152/ajpheart.00177.2014
- Fu, T. C., Wang, C. H., Lin, P. S., Hsu, C. C., Cherng, W. J., Huang, S. C., . . . Wang, J. S. (2013). Aerobic interval training improves oxygen uptake efficiency by enhancing cerebral and muscular hemodynamics in patients with heart failure. *Int J Cardiol*, *167*(1), 41-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.086
- Gayda, M., Gremeaux, V., Bherer, L., Juneau, M., Drigny, J., Dupuy, O., . . . Nigam, A. (2017). Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses. *PLOS ONE*, *12*(9), e0183791. doi: 10.1371/journal.pone.0183791
- González-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. *The Journal of physiology*, *557*(Pt 1), 331-342. doi: 10.1113/jphysiol.2004.060574
- Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., . . . Soya, H. (2012). Acute moderate exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiol Aging*, *33*(11), 2621-2632. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.022
- Institut de la statistique Québec. (2017). Les personnes âgées de 65 and ou plus : données populationnelles. Repéré à <https://www.mfa.gouv.qc.ca/fr/aines/chiffres-aines/Pages/personnes-agees-65-plus-donnes.aspx>

- Koike, A., Itoh, H., Oohara, R., Hoshimoto, M., Tajima, A., Aizawa, T. et Fu, L. T. (2004). Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest*, 125(1), 182-190.
- Koike, A., Nagayama, O., Hoshimoto-Iwamoto, M., Suzuki, T., Tajima, A., Uejima, T. et Aizawa, T. (2008). Clinical significance of cerebral oxygenation during exercise in patients with coronary artery disease. *Circ J*, 72(11), 1852-1858.
- Labelle, V., Bosquet, L., Mekary, S. et Bherer, L. (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. doi: 10.1016/j.bandc.2012.10.001
- Lambourne, K. et Tomporowski, P. (2010). The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis. *Brain Res*, 1341, 12-24. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.091
- Longstreth, W. T., Jr., Arnold, A. M., Beauchamp, N. J., Jr., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., Jungreis, C., . . . Furberg, C. D. (2005). Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 36(1), 56-61. doi: 10.1161/01.str.0000149625.99732.69
- Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., . . . Jansen, R. W. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp*, 16(1), 14-23. doi: 10.1002/hbm.10026 [pii]
- Mekari, S., Fraser, S., Bosquet, L., Bonnery, C., Labelle, V., Pouliot, P., . . . Bherer, L. (2015). The relationship between exercise intensity, cerebral oxygenation and cognitive

- performance in young adults. *Eur J Appl Physiol*, 115(10), 2189-2197. doi:
10.1007/s00421-015-3199-4
- Moser, D. J., Cohen, R. A., Clark, M. M., Aloia, M. S., Tate, B. A., Stefanik, S., . . . Tilkemeier, P. L. (1999). Neuropsychological functioning among cardiac rehabilitation patients. *J Cardiopulm Rehabil*, 19(2), 91-97.
- Poeppel, T. D., Terborg, C., Hautzel, H., Herzog, H., Witte, O. W., Mueller, H. W. et Krause, B. J. (2007). Cerebral haemodynamics during hypo- and hypercapnia: determination with simultaneous 15O-butanol-PET and transcranial Doppler sonography. *Nuklearmedizin*, 46(3), 93-100.
- Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Tjonna, A. E., Beetham, K. S. et Coombes, J. S. (2015). The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 45(5), 679-692. doi:
10.1007/s40279-015-0321-z
- Scholkmann, F., Kleiser, S., Metz, A. J., Zimmermann, R., Mata Pavia, J., Wolf, U. et Wolf, M. (2014). A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*, 85 Pt 1, 6-27. doi:
10.1016/j.neuroimage.2013.05.004
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Bailey, M. M., Pham, L. D., Zeger, S. L., Baumgartner, W. A. et McKhann, G. M. (2009). Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg*, 88(2), 445-454. doi:
10.1016/j.athoracsur.2009.04.061
- Szabo, K., Lako, E., Juhasz, T., Rosengarten, B., Csiba, L. et Olah, L. (2011). Hypocapnia induced vasoconstriction significantly inhibits the neurovascular coupling in humans. *J Neurol Sci*, 309(1-2), 58-62. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.026

Tanabe, Y., Takahashi, M., Hosaka, Y., Ito, M., Ito, E. et Suzuki, K. (2000). Prolonged recovery of cardiac output after maximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 35(5), 1228-1236.

Troiano, R. P. (2007). Large-scale applications of accelerometers: new frontiers and new questions. *Med Sci Sports Exerc*, 39(9), 1501. doi: 10.1097/mss.0b013e318150d42e

Yanagisawa, H., Dan, I., Tsuzuki, D., Kato, M., Okamoto, M., Kyutoku, Y. et Soya, H. (2010). Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage*, 50(4), 1702-1710. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.023

Annexe A



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL

UNIVERSITÉ
de Montréal

Le 16 décembre 2015

Docteur Anil Nigam
À l'attention de : Monsieur Maxime Boidin
Centre de recherche
Institut de Cardiologie de Montréal

Projet #2015-1895 - PERIOD

L'effet de la périodisation d'entraînement sur les paramètres physiologiques, l'oxygénation cérébrale, les fonctions cognitives et le remodelage cardiaque chez les patients coronariens.

Cher Docteur Nigam,

Nous vous adressons la décision du Comité d'éthique lors de l'analyse de vos documents soumis à la réunion du 10 décembre 2015 concernant votre projet.

- Réponses aux conditions (F20 - 6372)
 - Autres documents
 - Accéléromètre 18-11-15.docx [date : 2015-11-18 version : Word]
 - Affiche PERIOD 25-09-2015.doc [date : 2015-11-18 version : word]
 - Avis au médecin traitant 25-09-2015.doc [date : 2015-11-18 version : word]
 - Signatures collaborateurs PERIOD Christine Henri.pdf [date : 2015-11-18 version : pdf]
 - Formulaire d'information et de consentement
 - Formulaire de consentement Projet PERIOD 26-11-2015.docx [date : 2015-11-26 version : Word]

Décision du Comité : Approuvé

Le début de l'étude est autorisé.

La version no. 1 datée du 10 décembre 2015 du formulaire d'information et de consentement en français est approuvée.

La présente constitue l'approbation du projet, valide pour un an, à compter du 10 décembre 2015 jusqu'au 10 décembre 2016.

Le formulaire de demande de renouvellement annuel du projet devra être acheminé au Comité d'éthique, un mois avant la date d'échéance, afin d'éviter toute suspension ou révocation du projet de recherche.

Le Comité d'éthique de la recherche et du développement des nouvelles technologies de l'Institut de Cardiologie de Montréal (numéro FWA00003235) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS) et adhère aux directives publiées dans *l'ÉPTC 2 - Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la*

recherche avec des êtres humains (2014), conformément au *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique* (MSSS 1998). Le Comité adhère aux exigences édictées pour les Comités d'éthique de la recherche selon la Partie C, Titre 5 du *Règlement sur les aliments et drogues* (C.R.C. ch. 870) et agit en conformité avec les standards du *United States Code of Federal Regulations* encadrant la recherche impliquant des sujets humains. Le Comité fonctionne de manière compatible avec les standards internationaux en appliquant notamment la ligne directrice de l'ICH adoptée par Santé Canada : *Les bonnes pratiques cliniques : directives consolidées*.

La docteure Christine Henri n'était pas présente et n'a pas participé à la délibération du Comité d'éthique.

La version électronique du formulaire d'information et de consentement ci-haut mentionnée est disponible dans Nagano sous l'onglet *Mes projets/Fichiers/FCE* de votre projet de recherche.

Veillez agréer, Cher Docteur Nigam, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

CONFIDENTIEL

Philippe Demers, MD
Chirurgien cardiaque
Président du Comité d'éthique de la recherche et
du développement des nouvelles technologies
PD/si

Annexe B



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

APPLICA
Université
de Montréal

EXPÉDIÉ LE 05 NOV. 2015

Le 28 octobre 2015

Docteur Anil Nigam
À l'attention de : Monsieur Maxime Boidin
Centre de recherche
Institut de Cardiologie de Montréal

Projet #2015-1895 PERIOD - L'effet de la périodisation d'entraînement sur les paramètres physiologiques, l'oxygénation cérébrale, les fonctions cognitives et le remodelage cardiaque chez les patients coronariens.

Cher Docteur Nigam,

Suite aux clarifications apportées dans votre lettre en date du 27 octobre 2015, votre projet ci-haut mentionné est approuvé par le Comité interne de la recherche.

Veillez agréer, Cher Docteur Nigam, l'expression de mes sentiments les plus distingués.

CONFIDENTIEL

Dr Jean-Claude Tardif
Président
Comité interne de la recherche

JCT/pb

5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) H1T 1C8 • Tél. : 514 376-3330



INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL



Montréal, le 27 octobre 2015

Dr Jean-Claude Tardif
Président
Comité scientifique en recherche
Numéro du projet: #11-5746
Investigateur principal: Dr Anil Nigam

Titre du projet: PERIOD : Les effets de la périodisation d'entraînement sur les paramètres physiologiques, l'oxygénation cérébrale, les fonctions cognitives et le remodelage cardiaque chez les patients coronariens.

Réponses aux questions du comité :

- 1) Veuillez indiquer qui prendra en charge les analyses échocardiographiques.

Le docteur Christine Henri, cardiologue et spécialiste en échographie cardiaque fera les échographies dans le cadre du projet. Son nom a été rajouté à la liste des collaborateurs.

- 2) Le plan d'expérience et les analyses statistiques sont adéquats. Cependant, la détermination des effectifs des échantillons n'est basée que sur le volet #2, c'est-à-dire le delta du VO_2 peak suite aux types d'entraînement. Qu'en est-il de la puissance de test sur les paramètres cérébraux dans le volet #1 ?

Volet 1 : Basé sur l'étude de Koike et al. 2004 (ref. 31), nous assumons une oxygénation cérébrale (ΔO_2Hb) et une désoxyhémoglobine (ΔHHb) de $0,97 \pm 3,96 \mu\text{mol/L}$ et $0,33 \pm 1,62 \mu\text{mol/L}$ respectivement dans le groupe de patients cardiaques et de $4,12 \pm 4,83 \mu\text{mol/L}$ et $0,07 \pm 1,45 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe de SSA. Un test-t de Satterthwaite à 2 groupes avec un niveau significatif unilatéral de 0,050 aura 79 % de puissance pour détecter une différence des moyennes de -3,150, en assumant que la déviation standard du groupe 1, s_1 , est de 3,960 et la déviation standard du groupe 2, s_2 , est de 4,830, lorsque la taille de l'échantillon requis dans les 2 groupes est de 40 et 20 respectivement. (Mise à jour du projet en pièce jointe).

Merci de votre attention.

CONFIDENTIEL

Anil Nigam MD, MSc, FRCPC

5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) H1T 1C8 • Tél. : (514) 376-3330

Institut universitaire affilié à l'Université de Montréal



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

**ÉVALUATION D'UN PROJET
COMITÉ SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE**

EXPÉDIÉ LE 27 AOÛT 2015

Réunion du CIR : 26 août 2015
No du projet : 2015-1895
Investigateur principal : Dr Anil Nigam
Titre du projet : PERIOD – L'effet de la périodisation d'entraînement sur les paramètres physiologiques, l'oxygénation cérébrale, les fonctions cognitives et le remodelage cardiaque chez les patients coronariens

Décision du comité :

Classe 1 - Approuvé sans modification.*

=> Classe 2 - Approuvé mais une réponse aux commentaires ou aux questions est nécessaire.*

Classe 3 - Projet acceptable, mais une réponse aux commentaires ou aux questions est nécessaire avant une approbation définitive.*

Classe 4 - Problèmes majeurs identifiés, une révision majeure est nécessaire avant reconsidération.*

Classe 5 - Autre - voir ci-dessous.*

Commentaires du comité :

- Veuillez indiquer qui prendra charge des analyses échocardiographiques.
- Le plan d'expérience et les analyses statistiques sont adéquats. Cependant, la détermination des effectifs des échantillons n'est basée que sur le volet #2, c'est-à-dire le delta du VO_2 peak suite aux types d'entraînement. Qu'en est-il de la puissance de test sur les paramètres cérébraux dans le volet #1?

Contrat : en attente de recevoir un contrat contrat en processus de révision
 contrat prêt pour signature non applicable

CONFIDENTIEL

Dr Jean-Claude Tardif
Président
Comité scientifique de la recherche

Adressez vos réponses au Comité interne de la recherche, Secrétariat du Comité d'éthique.
*Le projet sera acheminé au Comité d'éthique pour évaluation de la déontologie.

Centre de recherche
5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) H1T 1C8 | Tél. : 514-376-3330 | Téléc. : 514-376-1355

Institut universitaire affilié à l'Université de Montréal

