

長時間運動が認知機能に及ぼす影響 ：脳循環動態の変化から探る

東 洋 大 学 小 河 繁 彦

The Effect of Changes in Cerebral Blood Flow Cognitive Function and Cerebral Blood Flow During Exercise

by

Shigehiko Ogoh

*Department of Biomedical Engineering,
Toyo University*

ABSTRACT

Previous studies have suggested that exercise-induced changes in cerebral blood flow (CBF) may be associated with improved cognitive function. However, no studies have identified the direct effect of changes in CBF on cognitive function at rest and during exercise. In the present study, during prolonged exercise, both the speed and the accuracy of cognitive function were assessed using the Stroop color-word test. After the Stroop test at rest, the subjects began exercising on a cycling ergometer. A 5-minute warm-up period was followed by an exercise period in which the workload was increased by 0.5 kilopond every minute until a target heart rate of 140 beats/min was achieved. At the workload reaching target heart rate, the subjects continued to cycle at a constant rate for 50 min. At three time points during the exercise (10, 20, 50 min), the subjects performed a Stroop test. Despite a decrease in the mean blood flow velocity in the middle cerebral artery ($MCA V_{mean}$), the reaction time for the Stroop test gradually decreased during the prolonged exercise, while the performance accuracy was unchanged. Prolonged exercise-induced increase in CBF is unlikely to affect cognitive function during prolonged exercise. These findings suggest that cognitive

function may be due to cerebral neural activation associated with exercise rather than global cerebral circulatory condition.

要 旨

先行研究では、運動による脳血流量の変化が認知機能に影響することが示唆されている。しかしながら、直接これらの影響について報告した研究は安静時においてもみられない。本研究では、長時間運動時の脳血流量の減少が、認知機能に及ぼす影響について調査した。認知機能はストループ試験により評価した。安静時にストループ試験を行った後、被験者は自転車エルゴメータでサイクリング運動を開始した。5分のウォームアップの後、漸増的に負荷を増加させ(0.5kpm)、目標心拍数(140bpm)に到達させた。その後、一定負荷強度(到達負荷強度)で50分間サイクリング運動を継続し、10, 20, 50分目にストループ試験を行った。運動中の脳血流量は、運動開始10分後をピークに、経時的に徐々に減少した。この時、ストループ試験の誤答数に有意差は観察されなかったが、反応時間は減少し、認知機能が亢進することが示された。運動中の認知機能は脳血流量減少により低下するよりむしろ改善していた。これらの結果は、運動中、認知機能は脳血流の変化に影響を受けず、むしろ運動による脳神経活動の変化に影響する可能性を示唆している。

緒 言

加齢により脳血流量が減少することが報告されている^{1,3)}。さらに、これら加齢に伴う脳血流量減少は認知機能の低下に関与すると考えられている³⁾。また Marshall et al.²⁰⁾ は、循環系疾患において一時的に脳血流を制限すると、止血を開放するまで認知機能が低下することを報告している。これらの先行研究では、認知機能が脳循環の

変化により影響を受けることを示唆している。日常な身体活動が加齢による脳血流の減少を抑制することが報告されており¹⁾、これらの報告をまとめると日常の身体活動量を増加させることが、加齢に伴う脳循環系疾患発症のリスクを軽減させると考えられる。

中等度から軽度の動的運動中、脳代謝の亢進に伴い、内頸動脈血流量^{14,33)}及び中大脳動脈血流速度(MCA V_{mean})は増加することが知られている^{26-29,31)}。これらの増加は、脳神経活動に関連した脳代謝亢進において重要である^{16,26-28)}。さらに、適度な運動により認知機能が亢進することが報告されており、この反応は脳血流増加への依存が考えられる^{4,18,21)}。一方、長時間運動は、過換気による低炭酸により脳血流を徐々に低下させ、安静時レベルまで到達する³⁰⁾。脳血流の低下と同様、この様な長時間運動では、運動による認知機能亢進が消失することが報告されている¹²⁾。これらの先行研究から、運動による一時的な脳血流量の変化が直接的に認知機能に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、長時間運動中の脳血流量変化と認知機能との関連性を示した報告は見られない。我々は、長時間運動による脳血流量の減少が認知機能を低下させると仮説を立て、この仮説を検証するため長時間運動中の脳血流量及び認知機能を経時的に測定した。

1. 研究方法

1. 1 被検者

7名の若年男性(平均 ± 標準偏差; 年齢 20.4 ± 0.6 歳, 身長 169.9 ± 1.5 cm, 体重 66.2 ± 2.2 kg)が本研究に被験者として参加した。またすべての被験者は循環系疾患を有さない健常者とした。実

験前に被験者は、実験の目的、測定項目、リスク等の説明をすべて受け、倫理委員会（早稲田大学；IRB No. 2013-114）で承認されヘルシキ宣誓を満たした書類のすべての内容を理解し、実験参加に関する同意の署名を行った。また各被験者は、実験計画により1時間の長時間自転車運動を行うことが要求されるため、高強度運動を日常に行っている（週5日）。実験前、各被験者は、測定機器、認知機能測定や実験計画に慣れる為の簡単な実験トレーニングを行った。さらに、実験24時間前から、激しい運動と飲酒、さらに12時間前のカフェインの摂取を禁止した。

1. 2 実験計画

実験当日、各被験者は自転車エルゴメーター（PowerMaxV Ⅲ, Konami co. Ltd.）を用いて無酸素性作業閾値以下の強度で長時間運動を行い、その時の認知機能をストループ試験（Stroop color-word test）により測定した。図1に実験プロトコルを示す。実験の前日までに、被験者は、ストループ試験のスコアが安定するように十分に試験になれるよう練習を行った。更に、当日は実験前に学習効果をなくすためにストループ試験を素早く15回繰り返して行った。すべての測定装置装着後、安静時の測定の為、被験者は自転車エルゴ

メーターに座った状態で10分の安静をとった。その後、座位姿勢を維持して認知機能の測定を行った。測定後、被験者は0.9kpの強度で5分間のサイクリング運動でウォームアップを行い、心拍数が140bpmになるまで毎分0.5kp強度を増加してサイクリング運動を継続した。我々の仮説を確かめるため、被験者は、その後50分の長時間サイクリング運動を行い、長時間運動終了前は、過換気により脳血流量が減少することを確認した。各被験者の運動強度は、心拍数が140bpmになった時点以降一定とした。認知機能の測定は、運動開始直後、10分、20分、50分目にストループ試験により行った。すべての実験は、22～24℃の一定の室温下とした。

1. 3 認知機能測定

認知機能はストループ試験（Stroop color word test）を用いて、反応時間及び誤答数を評価した³⁶⁾。ストループ課題は、課題を遂行する際の注意や行動を適切に制御する能力を測定する方法として広く利用され、実行機能の評価をすることができる。ストループ試験は、雑音のない環境で行われ、被験者が気が紛れない快適な状態で行えるよう配慮した。ストループ試験では、異なる色と漢字で表現されたランダムに出現する文字表示に

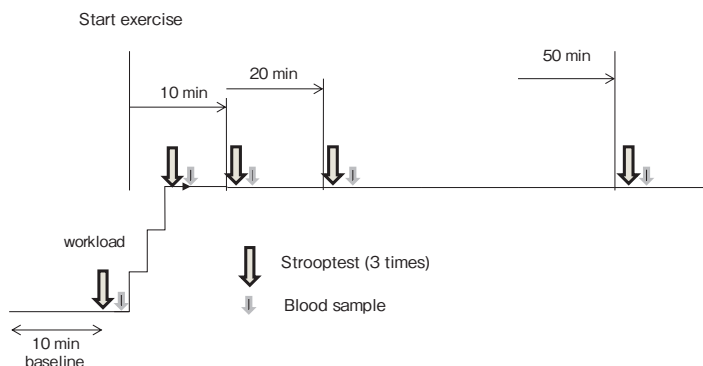


図1 実験プロトコル

10分間の安静後、ストループテストを3回行う。被験者は0.9kpの強度で5分間自転車運動のウォームアップを行い、心拍数が140bpmになるまで毎分0.5kp強度を増加していく。被験者は、心拍数が140bpmになった時点で運動強度は一定とする。ストループテストの測定は、運動開始直後、10分、20分、50分目に行う。

対し、文字の意味に反応する条件課題（不一致条件－文字）を用いた。例えば、青インクで「黄」と書かれていた場合、被験者はできるだけ早く「黄」を入力する。一回のストループ試験で24文字あり、各測定時間で3回行いその平均値を分析する。その反応時間と正答率から、認知機能の早さ及び正確性を評価した。

1. 4 測定項目

実験中、心拍数を心電図（ECG）から連続測定を行った。2MHzのドップラープローブ（経頭蓋ドップラー計測装置；Multidop T; DWL, Sippligen, Germany）を左側頭部にドップラー用ジェル（EcoGel 200, Eco-Med Pharmaceutical Inc., Ontario, Canada）と特性ヘッドバンドにより固定し、脳血流量の指標として中大脳動脈血流速度を連続測定した。また換気量（ $\dot{V}_E$ ）及び呼気終末二酸化炭素濃度（ $P_{ET}CO_2$ ）は、フェースマスクに繋がった呼気ガス分析装置（AE-310S, Minato medical science co., Osaka, Japan）により測定した。末梢血液は、ストループ試験後、指先よりフィンガチップで採取し、血中グルコース（Medisafe Fit, TERUMO, Tokyo, Japan）及び乳酸濃度（Lactate ProTM2, Arkray, Kyoto, Japan）を測定した。

1. 5 データ解析

連続測定されたデータは、1kHzでデジタルデータとしてパーソナルコンピュータに取り込んだ（PowerLab, ADInstruments, Milford, MA）。中大脳動脈平均血流速度（ $MCA V_{mean}$ ）は、各拍出波形の積分値から算出した^{30,31)}。

1. 6 統計処理

統計処理はSigmaStat 3.5 software（Systat Software Inc., Calif, U.S.）を用いた。各運動時間の生理的指標および認知課題結果を対応のある一元配置分散分析を行った。有意差が認められた場

合にはStudent's Newman-Keul検定を用いて多重比較を行った。有意水準は、5%以下とした。また各データは、平均値 ± 標準偏差で表した。

2. 研究結果

2. 1 長時間運動に対する生理指標の反応

運動開始直後、心拍数、 $\dot{V}_E$ 及び $P_{ET}CO_2$ は安静時と比較して有意に増加した（図2）。長時間運動中、心拍数は、運動時間に伴い増加するが、 $\dot{V}_E$ の高い値は維持されるが変化は見られない。逆に、 $P_{ET}CO_2$ は徐々に低下していき、50分では安静時レベルまで低下している。

2. 2 長時間運動中のグルコース及び乳酸血中濃度

血中グルコース濃度は、運動開始10分後に低

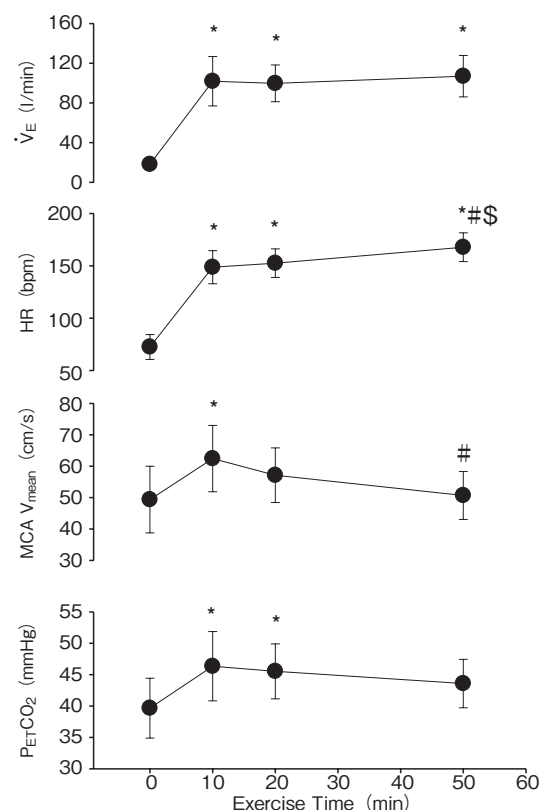


図2 安静時及び運動中の換気量（ $\dot{V}_E$ ）、心拍数（HR）、中大脳動脈血流速度（ $MCA V_{mean}$ ）及び呼気終末二酸化炭素濃度（ $P_{ET}CO_2$ ）の経時的変化

* $P < 0.05$ vs. Rest, # $P < 0.05$ vs. 10th min, \$ $P < 0.05$ vs. 20th min

表1 安静時及び運動中の血中グルコース、乳酸濃度

	rest	immediate	10min	20min	50min
Blood glucose level, mg/dL	101.1 $\pm$ 3.8	88.1 $\pm$ 3.7	82.6 $\pm$ 6.4*	84.3 $\pm$ 4.4*	81.4 $\pm$ 5.4**
Blood lactate, mmol/L	1.3 $\pm$ 0.2	3.0 $\pm$ 0.6*	4.3 $\pm$ 1.1*	3.7 $\pm$ 0.8*	3.2 $\pm$ 0.9

* P<0.05, **P<0.01 vs. Rest

下し、運動中この低値を維持する(表1)。逆に、血中乳酸値は、20分目まで増加し、運動中この高値を維持した。

2. 3 運動中の脳血流量と認知機能

運動直後、MCA V_{mean}は有意に増加するが、その後運動時間に伴い徐々に減少する(図2)。MCA V_{mean}が低下しているにも関わらず、ストループ試験の反応時間は、運動時間に伴い低下した(図3)。一方、正答率は、長時間運動中変化は見られなかった。

3. 考 察

本研究の主な知見は、長時間運動中、脳血流量は減少するにもかかわらず、認知機能が亢進ことである。これらの知見から運動中の認知機能の改善は、脳血流量の変化よりむしろ運動に伴う脳神経活動の変化が関連している可能性が示唆され

た。

本研究は、初めて安静時運動中の脳血流の変化と認知機能の関連性について調査を行った。先行研究では、加齢に伴う安静時脳血流量と認知機能の低下との関連性が報告されている³⁾。さらに、Marshall et al.²⁰⁾は、循環系疾患患者の脳血流を制限した時、認知機能が一時的に低下し、制限を開放すると認知機能が回復することを報告した。これらの先行研究は認知機能の変化が脳血流量の変化に依存する可能性を示唆している。しかしながら、脳血流を変化させ直接的にその変化を検討した報告は見られない。Lucas et al.¹⁸⁾は、脳血流と認知機能の測定を同時に、短時間運動時に測定した。そして、彼らは、特に安静時において脳血流量と認知機能に有意な関連性があることを証明した。一方、彼らは、脳血流量と認知機能が運動することにより関連性が消失することを示した。

我々の知見はこれらの結果を支持するものであった。しかしながら、彼らは脳血流量と認知機能の関連性は個人差による脳血流量の反応の差異から検討しているため、この研究では脳血流量の変化を独立変数として認知機能との関連性を分析しているとは言えない。したがって、これら先行研究の結果は、他の生理的要因が関与している可能性は否定できない。本研究では、一定強度の運動であるが、長時間運動に伴いMCA V_{mean}が過換気による低炭酸に伴い減少し、逆に認知機能は亢進した。これらの結果は、明らかに運動中の脳血流の変化が認知機能に影響しないことを示している。

認知機能が脳血流量の変化に関連するという概念は、脳血流量の変容が脳への酸素供給に反映することに基づいている。実際、低酸素環境下では

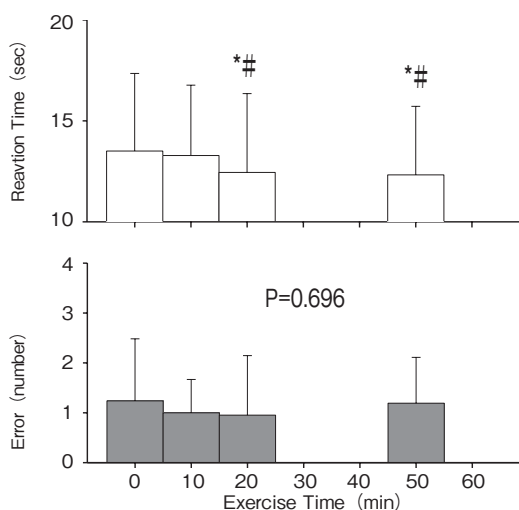


図3 安静時運動中の認知機能
：反応時間 (Reaction time) と正答率 (Error)

* P<0.05 vs. Rest, #P<0.05 vs. 10th min

脳機能を低下させていることが報告されている¹⁵⁾。本研究では、長時間運動による脳血流量が減少する一方、認知機能が亢進している。先行研究では、高強度の運動において、脳の神経活動や代謝が亢進するが、乳酸、グルコース濃度及び酸素の動静脈較差の増加が脳血流の低下を補償することを明らかにしている¹⁶⁾。さらに、常圧低酸素環境では、運動中脳酸化動態が低下しているにもかかわらず、認知機能は低下しない²⁾。これらの報告は、脳血流の変化が必ずしも脳代謝を反映するわけではないことを示唆している。少なくとも、本研究の結果は、脳血流量は減少しているが運動を行うための脳代謝は十分に維持されていることを示している。さらに、脳神経活動及び脳代謝の亢進が脳血流量の増加と関連しないことを示唆する²³⁾。

我々の研究に加え、適度な運動により認知機能の亢進が報告されている^{6,37)}。これらの報告から認知機能の変化は運動強度に関連するかもしれないことが考えられる。低・中強度の運動では、認知機能を改善し、一方高強度運動では改善しない。実際、Tomprowski et al.³⁷⁾ は、異なる運動様式、運動強度などで急性運動後の認知機能が異なることを報告した。彼らは高強度運動で脳血流量は増加しないため、認知機能が脳血流量の変化に関連するかもしれないことを指摘している。

では、なぜ運動により認知機能は亢進するのだろうか？脳の神経構造は、脳の有限な資源のために競合することが考慮されるべきである²²⁾。Endo et al.¹⁰⁾ は、中等度の動的運動で前頭前野の神経活動の増加により認知機能が増加することを報告している。これらの先行研究では、運動後5-15分後に認知機能を評価している。しかしながら、作業後脳神経活動は素早く安静状態に回復する。つまり、数分の遅れでも運動による脳神経活動を低下させるのに十分である⁹⁾。また運動後の認知機能測定にはおそらく他の生理的要因が影

響している可能性が高い。実際、Vasques et al.³⁹⁾ は運動後と運動中の認知機能の差異を報告した。したがって、これらの先行研究では、直接的な運動の認知機能への影響を明らかにすることはできない。

運動による脳神経活動の変化は、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンや副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) などの神経伝達物質に関連しており²⁵⁾、これらが認知機能に影響していると考えられる⁵⁾。また、急性運動では、脳由来栄養因子 (BDNF) のレベルを増加させる¹³⁾。高いBDNFレベルは、神経発生、神経可塑性や学習、記憶などを向上させる⁷⁾。さらに、運動は、神経活動のためのエネルギー産生が必要となる。したがって、認知機能に有効な代謝要素が維持されなければならない。Newman et al.²⁴⁾ は、乳酸の投与により記憶力が向上することを明らかにし、短時間の記憶能力には乳酸の代謝が関連することを示唆した。血中乳酸は、酸素を伴い脳で取り込まれ脳でのエネルギー物質として利用される。血中グルコースが消費された場合、血中乳酸値が増加し、脳代謝へ貢献する³⁸⁾。しかしながら、運動による乳酸産生がどの程度運動中の認知機能に影響するか明らかでない。一方、高地環境では脳への酸素供給が制限され、認知機能が低下することが報告されており⁴⁰⁾、これらはいくつかの神経物質の変容に関連していることが報告されている³²⁾。したがって、運動による認知機能の変化は、おそらく脳代謝と脳神経活動の変化のバランスによって決まると考えられる。運動により亢進した認知活動が長時間の運動 (3時間) で消失するが¹²⁾、これは中枢性疲労に関連しているかもしれない。幾つかの研究は運動中の認知機能が低下、また維持することを示している。しかしながら、運動中の認知機能を変化させるそのメカニズムは未だ不明である。

運動中の認知相互作用 (複数課題) は複雑であ

ることが知られている。本研究では、反応時間が長時間運動により短縮し、認知機能の改善が示された。更に、正答率は運動中変化しなかった（図3）。幾つかの先行研究^{2, 4, 21, 39)}において運動中の認知機能が評価されている。McMorris et al.²¹⁾は、中等度の運動では、反応時間に効果が見られたが、正答率や記憶能力に影響しないことを報告した。Brisswalter et al.⁴⁾は、運動中、アドレナリンが増加するまでの強度において意志決定能力が亢進することが示された。彼らは、運動による脳機能の亢進は、栄養因子に依存し、体力レベルなどの要因により変化しないことを指摘した。

これらの先行研究は、我々の結果と一致するものであった。しかしながら、急性運動による効果は未だ議論の余地がある。逆に、Dietrich and Sparling⁹⁾は、前頭葉に関連する複雑課題では、機能低下することを示した。彼らは、脳が、神経制御と生体機能（血圧、体温調節など）の維持を優先しているため、前頭葉領域に関連する認知機能は、急性運動中に損なわれていることを示唆している。これらの結果は我々の結果とは一致しない。

認知機能を測定する方法も重要である^{11, 17)}。急性の中強度運動では、認知機能の幾つかの特性に異なる影響を与える⁸⁾。Davranche and McMorris⁸⁾は幾つかの認知機能が低下するが（e.g., selective inhibition, response inhibition）、他の項目（e.g., top-down cognition control, reaction time）は変化しないか逆に亢進したことを報告している。本研究では、反応時間及び正答率をストループ試験により評価した³⁶⁾。ストループ試験は、実行機能に依存して認知能力を調査するためのよく知られたパラダイムである。特に、刺激と応答に関わる意思決定の作業中の有意な応答の抑制や特別な情報に選択的に注視している¹⁹⁾。ストループ課題は、簡易でありまた積極的に覚醒に

よって影響されるのに十分であるが、増加難易度を持つテスト、例えば、Paced Auditory Additional Task, Peabody Picture Vocabulary Test, the Brief Kaufman Intelligence Test and the Wisconsin Card Sorting Task などとは異なることが考えられる⁹⁾。つまり、難易度の高い課題では、認知機能の指標を低下させることも考えられ、さらなる検討が必要である。

本研究の幾つかの限界点を考える必要がある。本研究では、実験プロトコルにおいて1時間のサイクリング運動が必要であり、そのため被験者の体力レベルは高いことが必要不可欠である。したがって、体力レベルや運動行動能力の高さが結果に影響した可能性は否定できない。また脳血流量の測定に、経頭蓋ドップラー計測装置を用いている。測定値は血流ではなく血流速度であり、中大脳動脈径が変化する場合、血流量変化がなくても影響する。しかしながら、中大脳動脈血管径は、生理刺激により変化しないことが確かめられており^{34, 35)}、運動中においても脳血流の指標として用いられている。

4. 結 論

本研究では、長時間運動において、脳血流量が時間経過に伴い減少するにもかかわらず、認知機能が亢進することが明らかになった。したがって、運動に伴う脳血流の変化が認知機能に影響しないことが示された。認知機能の低下は、脳神経活動の変化に関連するかもしれないが明らかでない。

謝 辞

本研究に対して助成をうけ賜った（公財）石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。また早稲田大学広瀬統一氏、立命館大学橋本健志、塚本敏人の両氏、本研究室の平澤愛女氏、の多大なる貢献によって本研究を遂行できたことを心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Ainslie P.N., Cotter J.D., George K.P., Lucas S., Murrell C., Shave R., Thomas K.N., Williams M.J., Atkinson G., Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing., *J. Physiol.*, **586**: 4005-4010 (2008)
- 2) Ando S., Hatamoto Y., Sudo M., Kiyonaga A., Tanaka H., Higaki Y., The effects of exercise under hypoxia on cognitive function., *PLoS One.*, **8**: e63630 (2013)
- 3) Bertsch K., Hagemann D., Hermes M., Walter C., Khan R., Naumann E., Resting cerebral blood flow, attention, and aging., *Brain Res.*, **1267**: 77-88 (2009)
- 4) Brisswalter J., Collardeau M., Rene A., Effects of acute physical exercise characteristics on cognitive performance., *Sports Med.*, **32**: 555-566 (2002)
- 5) Chmura J., Nazar K., Kaciuba-Uscilko H., Choice reaction time during graded exercise in relation to blood lactate and plasma catecholamine thresholds., *Int. J. Sports Med.*, **15**: 172-176 (1994)
- 6) Colcombe S., Kramer A.F., Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study., *Psychol. Sci.*, **14**: 125-130 (2003)
- 7) Cotman C.W., Berchtold N.C., Christie L.A., Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation., *Trends Neurosci.*, **30**: 464-472 (2007)
- 8) Davranche K., McMorris T., Specific effects of acute moderate exercise on cognitive control., *Brain Cogn.*, **69**: 565-570 (2009)
- 9) Dietrich A., Sparling P.B., Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition., *Brain Cogn.*, **55**: 516-524 (2004)
- 10) Endo K., Matsukawa K., Liang N., Nakatsuka C., Tsuchimochi H., Okamura H., Hamaoka T., Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation., *The Journal of Physiological Sciences : JPS* **63**: 287-298 (2013)
- 11) Etnier J.L., Chang Y.K., The effect of physical activity on executive function: a brief commentary on definitions, measurement issues, and the current state of the literature., *J. Sport Exerc. Psychol.*, **31**: 469-483 (2009)
- 12) Grego F., Vallier J.M., Collardeau M., Rousseu C., Cremieux J., Brisswalter J., Influence of exercise duration and hydration status on cognitive function during prolonged cycling exercise., *Int. J. Sports Med.*, **26**: 27-33 (2005)
- 13) Gustafsson G., Lira C.M., Johansson J., Wisen A., Wohlfart B., Ekman R., Westrin A., The acute response of plasma brain-derived neurotrophic factor as a result of exercise in major depressive disorder., *Psychiatry Res.*, **169**: 244-248 (2009)
- 14) Hellstrom G., Fischer-Colbrie W., Wahlgren N.G., Jogestrand T., Carotid artery blood flow and middle cerebral artery blood flow velocity during physical exercise., *J. Appl. Physiol.* (1985) **81**: 413-418 (1996)
- 15) Hornbein T.F., The high-altitude brain., *J. Exp. Biol.*, **204**: 3129-3132 (2001)
- 16) Ide K., Secher N.H., Cerebral blood flow and metabolism during exercise., *Prog. Neurobiol.*, **61**: 397-414 (2000)
- 17) Lambourne K., Tomporowski P., The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: a meta-regression analysis., *Brain Res.*, **1341**: 12-24 (2010)
- 18) Lucas S.J., Ainslie P.N., Murrell C.J., Thomas K.N., Franz E.A., Cotter J.D., Effect of age on exercise-induced alterations in cognitive executive function: relationship to cerebral perfusion., *Exp. Gerontol.*, **47**: 541-551 (2012)
- 19) MacLeod C.M., Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review., *Psychol. Bull.*, **109**: 163-203 (1991)
- 20) Marshall R.S., Lazar R.M., Pile-Spellman J., Young W.L., Duong D.H., Joshi S., Ostapkovich N., Recovery of brain function during induced cerebral hypoperfusion., *Brain.*, **124**: 1208-1217 (2001)
- 21) McMorris T., Sproule J., Turner A., Hale B.J., Acute, intermediate intensity exercise, and speed and accuracy in working memory tasks: a meta-analytical comparison of effects., *Physiol. Behav.*, **102**: 421-428 (2011)
- 22) Miller E.K., Cohen J.D., An integrative theory of prefrontal cortex function., *Annual review of neuroscience.*, **24**: 167-202 (2001)
- 23) Miyazawa T., Horiuchi M., Ichikawa D., Sato K., Tanaka N., Bailey D.M., Ogoh S., Kinetics of exercise-induced neural activation; interpretive dilemma of altered cerebral perfusion., *Exp. Physiol.*, **97**: 219-227 (2012)
- 24) Newman L.A., Korol D.L., Gold P.E., Lactate

- produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing., *PLoS One.*, **6**: e28427 (2011)
- 25) Nybo L., Secher N.H., Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise., *Prog. Neurobiol.*, **72**: 223-261 (2004)
- 26) Ogoh S., Autonomic control of cerebral circulation: exercise., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **40**: 2046-2054 (2008)
- 27) Ogoh S., Ainslie P.N., Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation., *J. Appl. Physiol.*, (1985) **107**: 1370-1380 (2009)
- 28) Ogoh S., Ainslie P.N., Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts., *Exerc. Sport Sci. Rev.*, **37**: 123-129 (2009)
- 29) Ogoh S., Brothers R.M., Barnes Q., Eubank W.L., Hawkins M.N., Purkayastha S., A O.Y., Raven P.B., The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise., *J. Physiol.*, **569**: 697-704 (2005)
- 30) Ogoh S., Dalsgaard M.K., Yoshiga C.C., Dawson E.A., Keller D.M., Raven P.B., Secher N.H., Dynamic cerebral autoregulation during exhaustive exercise in humans., *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **288**: H1461-1467 (2005)
- 31) Ogoh S., Fadel P.J., Zhang R., Selmer C., Jans O., Secher N.H., Raven P.B., Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **288**: H1526-1531 (2005)
- 32) Raichle M.E., Hornbein T.F., The high altitude brain. In: High Altitude: An Exploration of Human Adaptation, edited by Hornbein TF, and Schoene RB. New York: Marcel Dekker (2001, p. 377-423)
- 33) Sato K., Ogoh S., Hirasawa A., Oue A., Sadamoto T., The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans., *J. Physiol.*, **589**: 2847-2856 (2011)
- 34) Schreiber S.J., Gottschalk S., Weih M., Villringer A., Valdueza J.M., Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging., *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, **21**: 1207-1211 (2000)
- 35) Serrador J.M., Picot P.A., Rutt B.K., Shoemaker J.K., Bondar R.L., MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis., *Stroke.*, **31**: 1672-1678 (2000)
- 36) Stroop J.R., Studies of interference in serial verbal reactions., *Journal of Experimental Psychology*, **18**: 643-662 (1935)
- 37) Tomporowski P.D., Effects of acute bouts of exercise on cognition., *Acta Psychol (Amst)* **112**: 297-324 (2003)
- 38) van Hall G., Stromstad M., Rasmussen P., Jans O., Zaar M., Gam C., Quistorff B., Secher N.H., Nielsen H.B., Blood lactate is an important energy source for the human brain., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **29**: 1121-1129 (2009)
- 39) Vasques P.E., Moraes H., Silveira H., Deslandes A.C., Laks J., Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks., *Clinics (Sao Paulo)* **66**: 1553-1557 (2011)
- 40) Virues-Ortega J., Garrido E., Javierre C., Kloezezan K.C., Human behaviour and development under high-altitude conditions., *Dev. Sci.*, **9**: 400-410 (2006)