

**Tesis Doctoral**

**RELACIÓN ENTRE EJERCICIO FÍSICO Y FUNCIÓN  
COGNITIVA: UNA APROXIMACIÓN COMPORTAMENTAL Y  
ELECTROFISIOLÓGICA**

**(Relationship between physical exercise and cognitive function: a behavioural and  
electrophysiological approach)**

**Autor**

Antonio Luque Casado

**Directores**

Daniel Sanabria Lucena y Mikel Zabala Díaz

**Programa de Doctorado en Biomedicina**



**Universidad de Granada**


**Granada, 2016**

Editor: Universidad de Granada  
Autor: Antonio Luque Casado  
ISBN: 978-84-9125-898-8  
URL: <http://hdl.handle.net/10481/43829>

El doctorando Antonio Luque Casado y los directores de la tesis Daniel Sanabria Lucena y Mikel Zabala Díaz, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, a 8 de Febrero de 2016.

Doctorando

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Antonio Luque Casado', written over a horizontal line.

Fdo.: Antonio Luque Casado

Director/es de la Tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Daniel Sanabria Lucena', written over a horizontal line.

Fdo.: Daniel Sanabria Lucena

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Mikel Zabala Díaz', written over a horizontal line.

Fdo.: Mikel Zabala Díaz

### **Publicaciones de la tesis doctoral:**

- Luque-Casado, A.,** Zabala, M., Morales, E., Mateo-March, M., & Sanabria, D. (2013). Cognitive Performance and Heart Rate Variability: The Influence of Fitness Level. *PLoS ONE*, 8(2), e56935. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0056935>
- Luque-Casado, A.,** Perales, J. C., Cárdenas, D., & Sanabria, D. (2016). Heart rate variability and cognitive processing: The autonomic response to task demands. *Biological Psychology*, 113, 83–90. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.11.013>
- Luque-Casado, A.,** Perakakis, P., Hillman, C. H., Kao, S.-C., Llorens, F., Guerra, P., & Sanabria, D. (2016). Differences in Sustained Attention Capacity as a Function of Aerobic Fitness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(5), 887–895. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000857>
- Luque-Casado, A.,** Perakakis, P., Ciria, L. F., & Sanabria, D. (2016). Transient autonomic responses during sustained attention in high and low fit young adults. *Scientific Reports*, 6, 27556. <https://doi.org/10.1038/srep27556>

Los estudios presentados en esta tesis han sido financiados a través de una beca del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (FPU-AP2010-3630), dentro del programa nacional de *Formación del Profesorado Universitario* (FPU).





# Índice General

Índice de Abreviaturas.....	4
Índice de Tablas.....	6
Índice de Figuras.....	7
<b>Capítulo I. Resumen General .....</b>	<b>11</b>
1.1. Resumen General.....	12
1.2. General Abstract.....	17
<b>Capítulo II. Introducción.....</b>	<b>23</b>
2.1. Contextualización.....	24
2.2. Relación entre la práctica crónica de ejercicio físico y cognición.....	27
2.2.1. Ejercicio físico crónico y adaptaciones estructurales sobre el sistema nervioso central (SNC): la hipótesis cardiovascular.....	29
2.2.2. Ejercicio físico crónico y función ejecutiva: la hipótesis de mejora selectiva.....	31
2.2.3. La atención sostenida como función cognitiva clave en la relación entre ejercicio físico y cognición.....	35
2.3. El papel del funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) en la relación entre ejercicio físico y cognición.....	38
2.3.1. Ejercicio y SNA.....	38
2.3.1.1. <i>El SNA en el contexto del ejercicio físico</i> .....	38
2.3.1.2. <i>Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como medida del funcionamiento                         del SNA</i> .....	41
2.3.1.3. <i>Dinámica de la regulación autonómica en ejercicio físico y adaptaciones provocadas por                         el entrenamiento</i> .....	47
2.3.2. Relación entre el funcionamiento del SNA y cognición.....	53
2.3.2.1. <i>El modelo teórico de integración neurovisceral</i> .....	57
2.3.3. Ejercicio físico, regulación autonómica y función cognitiva.....	60
<b>Capítulo III. Planteamiento de la Investigación. Objetivos de la tesis.....</b>	<b>65</b>

<b>Chapter IV. Study 1</b> .....	<b>75</b>
Abstract.....	76
Introduction.....	77
Methods and design .....	79
Results.....	88
Discussion.....	93
<b>Chapter V. Study 2</b> .....	<b>97</b>
Abstract.....	98
Introduction.....	99
Methods and design.....	102
Results.....	108
Discussion.....	113
<b>Chapter VI. Study 3</b> .....	<b>117</b>
Abstract.....	118
Introduction.....	119
Methods and design .....	122
Results.....	130
Discussion.....	133
<b>Chapter VII. Study 4</b> .....	<b>137</b>
Abstract.....	138
Introduction.....	139
Methods and design.....	141
Results.....	146
Discussion.....	149
<b>Capítulo VIII. Discusión General</b> .....	<b>153</b>
8.1. Relación del ejercicio físico y capacidad cardiovascular con la función cognitiva: atención sostenida.....	157



8.2. Control cardíaco vagal como indicador de rendimiento atencional y el rol de las diferencias interindividuales en capacidad cardiovascular.....	163
8.3. Hacia una propuesta integradora en la relación entre ejercicio físico y cognición.	169
8.4. Ejercicio físico, condición cardiovascular y función cognitiva: una asociación compleja y multifactorial.....	171
<b>Chapter IX. General Conclusions and Future Research Proposals.....</b>	<b>175</b>
9.1. General Conclusions.....	176
9.2. Future Research Proposals.....	178
<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>181</b>

## Índice de Abreviaturas

**ACF:** Alto nivel de Condición Física

**ANS:** *Autonomic Nervous System*

**ASL:** *Arterial Spin Labeling*

**BCF:** Bajo nivel de Condición Física

**BDNF:** *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

**BMI:** *Body Mass Index*

**CI:** *Confidence Intervals*

**CMS:** *Common Mode Sense*

**CNS:** *Central Nervous System*

**CNV:** *Contingent Negative Variation*

**CPT:** *Continuous Performance Task*

**DDT:** *Duration Discrimination Task*

**DRL:** *Driven Right Leg*

**EEG:** Electroencefalografía

**EKG/ECG:** Electrocardiograma

**EMG:** *Electromyography*

**ERN:** *Error-Related Negativity*

**ERPs:** *Event Related Potentials*

**FC:** Frecuencia Cardíaca

**FDR:** *False Discovery Rate*

**FFT:** *Fast Fourier Transform*

**fMRI:** *Functional Magnetic Resonance Imaging*

**fNIRS:** *functional Near Infrared Spectroscopy*

**HF:** *High Frequency*

**HIIT:** *High Intensity Interval Training*

**HR:** *Heart Rate*

**HRV:** *Heart Rate Variability*

**Hz:** *Hertz*

**IBI:** *Inter-Beat Interval*

**ICA:** *Independent Component Analysis*

**IGF-1:** *Insulin-like Growth Factor-1*

**JND:** *Just Noticeable Difference*

**LF:** *Low Frequency*

**lpm:** latidos por minuto

**MRI:** *Magnetic Resonance Imaging*

**NASA-TLX:** *National Aeronautics and Space Administration Task Load Index questionnaire*

**NBT:** *N-Back Task*

**NTS:** Núcleo del Tracto Solitario

**O-DDT:** *Oddball version of the Duration Discrimination Task*

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**O-NBT:** *Oddball version of the N-Back Task*

**O-PVT:** *Oddball version of the Psychomotor Vigilance Task*

**OR:** *Orienting Reflex*

**PA:** Presión Arterial

**PCR:** *Phasic Cardiac Response*

**Pe:** Positividad de error

**PEP:** *Pre-Ejection Period*

**pNN50:** *the Proportion derived by dividing NN50 by the total number of NN intervals.*

**PVT:** *Psychomotor Vigilance Task*

**RER:** *Respiratory Exchange Ratio*

**RMSSD:** *Root Mean Square of the Successive Differences R-R intervals*

**RNAC:** Red Neuronal Autonómica Central

**RRi:** *R-R intervals*

**RSA:** *Respiratory Sinus Arrhythmia*

**RT:** *Reaction Time*

**SDNN:** *Standard Deviation of R-R interval*

**SNA:** Sistema Nervioso Autónomo

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**SNP:** Sistema Nervioso Parasimpático

**SNS:** Sistema Nervioso Simpático

**SOA:** *Stimulus Onset Asynchrony*

**TO:** *Temporal Orienting task*

**TR:** Tiempo de Reacción

**VAT:** *Ventilatory Anaerobic Threshold*

**VEGF:** *Vascular Endothelial Growth Factor*

**VFC:** Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

**VLF:** *Very Low Frequency*

**VO<sub>2max</sub>:** Consumo máximo de oxígeno

**W:** *Watts*

**WMT:** *Working Memory Test*

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1.</b> Efectos de los sistemas nerviosos simpático (SNS) y parasimpático (SNP) en diferentes órganos. ....	40
<b>Table 2.</b> Anthropometrical and physiological characteristics of the 26 participants included in this study.....	81
<b>Table 3.</b> Mean ( $\pm$ standard deviation) for the HRV parameters for the two groups of participants at rest.....	89
<b>Table 4.</b> Mean ( $\pm$ standard deviation) for the HRV indices as a function of Task.....	90
<b>Table 5.</b> Mean ( $\pm$ standard deviation) for the HRV indices as a function of Group and Block.....	91
<b>Table 6.</b> Mean ( $\pm$ standard deviation) for the HRV parameters as a function of condition, task and time-on-task.....	110
<b>Table 7.</b> Mean ( $\pm$ standard deviation) for the NASA-TLX overall scores as a function of condition and task.....	112
<b>Table 8.</b> Mean and 95% Confidence Interval (CI) of descriptive and fitness data for the higher-fit and lower-fit groups.....	123
<b>Table 9.</b> Mean and 95% Confidence Interval (CI) of descriptive and fitness data for the high-fit and low-fit groups.....	142
<b>Table 10.</b> Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the behavioural and phasic cardiac response (PCR) data as a function of Group and Block.....	147

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Evolución del número de publicaciones especificadas por año dentro del tópicico de investigación de “Ejercicio y cognición”. Fuente: Base de datos PUBMED..	25
<b>Figura 2.</b> Ejemplo de la tarea de flancos de Eriksen. Se usa para evaluar la capacidad para suprimir respuestas que son inapropiadas en un contexto particular. Cada ensayo consiste en la presentación de una flecha central y dos estímulos a cada flanco. Los participantes deben responder indicando la dirección de la flecha central e ignorar los estímulos a los flancos. En los ensayos congruentes o compatibles (a) e incongruentes o incompatibles (b), los estímulos a los flancos son flechas apuntando en la misma o distinta dirección en relación a la flecha central respectivamente. En los ensayos neutros (c), los estímulos a los flancos no se asocian con una respuesta.....	33
<b>Figura 3.</b> Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), i.e., variación en tiempo entre ondas R-R sucesivas.....	42
<b>Figure 4. Modulation of the rMSSD parameter as a function of the task.</b> The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals in milliseconds (ms) for both groups in each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; TO= temporal orienting task; DD= duration discrimination task). Bars represent standard errors of the mean. * $p \leq .01$ .....	90
<b>Figure 5. Main effect of Block for the high-fit and low-fit groups.</b> The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals in milliseconds (ms) for the high-fit and low-fit groups in each of the blocks of the three tasks (Block 1= between 0 and 200 seconds of each task; Block2= between 200 and 400 seconds of each task; Block 3= between 400 and 600 seconds of each task). Bars represent standard errors of the mean. * $p < .01$ .....	92
<b>Figure 6. HRV (rMSSD index) as a function of the task.</b> The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) in miliseconds (ms) for each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; DDT= duration discrimination task; NBT= n-back task). Bars represent standard errors of the mean....	111

**Figure 7. HRV (rMSSD index) as a function of the time-on-task.** The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) in milliseconds (ms) for each of the blocks of the three cognitive tasks (Block1= between 0 and 4 minutes of each task; Block 2= between 4 and 8 minutes of each task; Block3= between 8 and 12 minutes of each task). Bars represent standard errors of the mean..... 111

**Figure 8. NASA-TLX scores as a function of task for the execution and oddball condition.** Mean of the NASA-TLX overall scores for the execution and oddball condition in each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; DDT= duration discrimination task; NBT= n-back task). Bars represent standard errors of the mean..... 113

**Figure 9. Grand average waveforms and topographic scalp distribution of the Contingent negative Variation (CNV) as a function of Group and Block.** Grand average waveforms are presented at Fz electrode. Time zero represents the cue stimulus appearance. Separate graphs for higher-fit (a) and lower-fit (b) are shown for clarity. Color lines are used to represent the waveforms as a function of Block. Gray marks show the time windows analyzed (i.e., 1500-2000 ms). Topographic scalp distribution of CNV amplitude (spectrum scale: blue to red) is illustrated for the higher-fit group (c) and lower-fit group (d) as a function of Block. The electrode sites included in the analyses are highlighted in bold in the topographic plots..... 128

**Figure 10. Grand average waveforms and topographic scalp distribution of the P3 amplitude as a function of Group and Block.** Grand average waveforms are presented at Pz electrode. Time zero represents the target stimulus appearance. Separate graphs for higher-fit (a) and lower-fit (b) are shown for clarity. Color lines are used to represent the waveforms as a function of Block. Gray marks show the time windows analyzed (i.e., 240-440 ms). Topographic scalp distribution of P3 amplitude (spectrum scale: blue to red) is illustrated for the higher-fit group (c) and lower-fit group (d) as a function of Block. The electrode sites included in the analyses are highlighted in white in the topographic plots..... 129

<b>Figure 11.</b> Mean and 95% confidence interval of the response time (ms) as a function of Group and Block. * indicate significant differences between groups within each block ( $p \leq 0.005$ ).....	131
<b>Figure 12.</b> Mean amplitude and 95% confidence interval of the contingent negative variation (CNV) as a function of Group and Block. * indicate significant differences between groups within each block ( $p \leq 0.03$ ).....	132
<b>Figure 13.</b> Mean amplitude and 95% confidence interval of the P3 as a function of Group and Block. * indicate significant differences between groups within each block ( $p \leq 0.0001$ ). † indicate significant differences between blocks within each group ( $p \leq 0.003$ ).....	133
<b>Figure 14.</b> Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the overall reaction time (RT) as a function of Group and Block. Block 1 (0 -12 minutes of task); Block 2 (12 - 24 minutes of task); Block 3 (24 - 36 minutes of task); Block 4 (36 - 48 minutes of task); Block 5 (48 - 60 minutes of task).....	147
<b>Figure 15. Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the phasic cardiac response (PCR) as a function of Group and Block.</b> Weighted heart period (ms) for 1 s epochs relative to cue onset and baseline-corrected taking 0.5 s pre-stimulus onset into account. Block 1 (0 -12 minutes of task); Block 2 (12 - 24 minutes of task); Block 3 (24 - 36 minutes of task); Block 4 (36 - 48 minutes of task); Block 5 (48 - 60 minutes of task).....	148
<b>Figura 16.</b> Exactitud de respuesta promedio (%) e intervalos de confianza (95%) para los estímulos relevantes infrecuentes en función del Grupo y Bloque en el estudio de Ciria et al. (en revisión).....	160
<b>Figura 17.</b> Vista frontal y dorsal de la región cerebral del Giro Frontal Medio. Fuente imagen: BodyParts3D/Anatomography.....	161
<b>Figura 18.</b> Vista lateral de núcleo caudado, putamen y globo pálido, respectivamente. Fuente imagen: BodyParts3D/Anatomography.....	162

<b>Figura 19.</b> Áreas cerebrales asociadas con a) la comparación durante realización de tarea vs valores basales, b) la comparación del valor basal post-tarea vs valor basal pre-tarea.....	165
<b>Figura 20.</b> Correlación entre el incremento de TR (%) durante la realización de la tarea y el flujo sanguíneo cerebral basal post-tarea (% cambio respecto a basal pre) en el área del giro frontal medio derecho.....	166



---

**CAPÍTULO I**  
**RESUMEN GENERAL**

---

## 1.1. Resumen

En la actualidad, nadie duda acerca de los beneficios que la práctica regular de ejercicio físico tiene para la salud. La Organización Mundial de la Salud (OMS), no sólo destaca sus efectos positivos sobre la salud física, sino que también señala hacia beneficios sobre la salud mental y psicológica (reducción de estrés, depresión, ansiedad). Estudios recientes han demostrado que el ejercicio físico no sólo previene la aparición de enfermedades crónicas y trastornos mentales, sino que también ejerce una influencia significativa sobre mecanismos y procesos cognitivos tales como atención, control cognitivo, memoria, percepción o aprendizaje (1). Aunque se ha progresado notablemente en esta área de conocimiento en los últimos años, se sabe relativamente poco sobre una función inherente al rendimiento cognitivo general que resulta fundamental para las capacidades cognitivas en humanos, i.e., atención sostenida o vigilancia.

Entendemos la atención sostenida o vigilancia como una función cognitiva de alto nivel, que determina la disposición para responder a estímulos relevantes y la capacidad para asignar o distribuir los recursos atencionales de manera eficiente a lo largo del tiempo. Una capacidad reducida de monitorizar fuentes de información significativas afecta directamente a todas las capacidades cognitivas (i.e., respuestas lentas y/o fallos para responder a estímulos relevantes) (2). Por tanto, un entendimiento en profundidad de factores que podrían potenciar la capacidad para mantener la atención resulta especialmente relevante dada la importancia de esta función cognitiva en diversidad de contextos tanto de la vida diaria (e.g., conducción (3) o atención en clase en la escuela o universidad (4)), como profesionales (e.g., cirugía (5), pilotaje de aviones (6), o control de tráfico aéreo (7)). En la presente tesis se presenta el ejercicio físico y/o el nivel de aptitud cardiovascular como un factor que puede contribuir positivamente sobre la capacidad para mantener la atención.

Aunque se ha desarrollado un creciente interés por investigar los mecanismos neurobiológicos implicados en los beneficios cognitivos a causa del ejercicio y función cardiorrespiratoria (8,9), éstos continúan siendo imprecisos. Uno de los mecanismos que se proponen recientemente para lograr un mejor entendimiento de respuestas conductuales eficientes y adaptativas en general, y el funcionamiento cognitivo de alto nivel en particular, es la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) (10). Se ha demostrado una asociación positiva entre el predominio de un tono vagal y el rendimiento cognitivo en

tareas con alta demanda atencional (11). Paralelamente, se sabe que el ejercicio físico y la función cardiorrespiratoria desencadenan adaptaciones e influencias favorables sobre la regulación autonómica que desembocan en un mayor predominio de tono vagal (12), y promueven cambios beneficiosos sobre la estructura y función cerebral, llevándolo consecuentemente a mejorar el rendimiento cognitivo (8,9,13). Sin embargo, son muy escasos los estudios hasta la fecha que han examinado las relaciones existentes entre la capacidad cardiorrespiratoria, funcionamiento autonómico, y cognición dentro de un mismo diseño experimental.

El objetivo principal de la presente tesis fue investigar la asociación existente entre la práctica crónica de ejercicio físico (que resulta en diferencias individuales en capacidad física cardiovascular) y la función cognitiva (atención sostenida en particular), así como evaluar los mecanismos fisiológicos (a nivel neural y autonómico) que subyacen a dicha relación en adultos jóvenes entre 18 -35 años. Se llevaron a cabo cuatro Estudios experimentales para abordar este propósito general desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, con una aproximación nove-dosa que combina medidas comportamentales, de potenciales corticales evocados (ERPs), y medidas de funcionamiento autonómico como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la respuesta cardíaca evocada a eventos (EKG).

En el Estudio 1 se investigó la relación entre el procesamiento cognitivo y la VFC en función del nivel de aptitud cardiovascular de los participantes. Para ello, pusimos a prueba el efecto de tres tareas cognitivas implicando distinto grado de demandas atencionales (i.e., tarea de vigilancia psicomotora, tarea de orientación temporal y tarea de discriminación de la duración) sobre la VFC en dos grupos de adultos jóvenes, i.e., con alto (ACF) y bajo nivel de condición física (BCF). Los resultados comportamentales mostraron tiempos de reacción (TR) más rápidos en la tarea de vigilancia psicomotora en el grupo ACF respecto a BCF (no mostrando diferencias entre grupos para las otras dos tareas). Además, los datos fisiológicos mostraron un decremento en VFC a medida que avanzaba el curso temporal de cada tarea, aunque únicamente pareció afectar al grupo BCF. Este hecho, dio muestra de un funcionamiento más eficiente del SNA durante el curso temporal de la ejecución de las tres tareas cognitivas en el grupo ACF respecto a BCF. En su conjunto, los resultados del Estudio 1 fueron tomados como evidencia de una capacidad superior en atención sostenida del grupo ACF respecto a BCF.

En este primer estudio también destacó un interesante resultado respecto a la relación entre el procesamiento cognitivo y la VFC. La VFC se vio modulada en función de la tarea cognitiva que se realizaba en cada momento, i.e., mostrando menores valores de VFC durante la ejecución de la tarea de discriminación de la duración en comparación con las otras dos tareas. Este hallazgo no estuvo en consonancia con evidencia previa (10,14,15), puesto que la tarea (teóricamente) implicando mayor nivel de demandas atencionales (i.e., orientación temporal) no provocó la mayor reducción de los valores de VFC respecto a las otras dos tareas. No obstante, las demandas de dificultad perceptiva también parecen estar asociadas a actividad en áreas cerebrales frontales (16), por lo tanto, nos planteamos la posibilidad de que la tarea de orientación temporal no indujera el mayor grado de implicación atencional que esperábamos en un primer momento, ocupando este lugar la tarea de discriminación de la duración. Demanda añadida, nos preguntamos si las demandas motoras (i.e., número de respuestas motoras) inherentes a cada tarea comportamental podrían estar influyendo como posible mecanismo mediador en la modulación de la VFC en función de la tarea. El Estudio 2 nos permitió clarificar éstas y otras cuestiones.

En el Estudio 2 evaluamos nuevamente el efecto de tres tareas cognitivas implicando distinto grado de demandas atencionales (i.e., tarea de vigilancia psicomotora, tarea de discriminación de la duración y tarea N-2 back) sobre la VFC de los participantes (condición ejecución), en relación a una condición control de cada una de las tareas. Esta condición control (*oddball*) respetó el mismo procedimiento de presentación de estímulos para cada tarea, cambiando únicamente las instrucciones al participante. En estos casos debían responder únicamente a un bajo número de eventos infrecuentes dentro de una secuencia de estímulos frecuentes, permitiendo así controlar la posible influencia de las demandas motoras inherentes a cada tarea comportamental. Los resultados mostraron un efecto principal de tarea, i.e., la tarea N-2 back (tarea más demandante atencionalmente) produjo la mayor reducción de VFC tanto en la condición de ejecución como en la condición *oddball*, así como un efecto principal de tiempo-en-tarea. De ello concluimos, por un lado, que ni las demandas cognitivas específicas a cada tarea, ni el número de respuestas motoras inherentes a cada procedimiento, resultaron ser mecanismos cruciales que afectasen a la VFC. De hecho, parecería que la ratio de estímulos demandando la atención del participante (requiriendo o no respuesta motora) durante la tarea fue lo que afectó a la VFC. Así, la tarea N-2 back fue la que mayor número de estímulos presentaba

en un mismo intervalo de tiempo (12 minutos) respecto a las otras dos tareas. Por otro lado, la VFC no sólo resultó ser sensible a las demandas atencionales requeridas por una tarea, sino que también se vio modulada en función del curso temporal de dichas demandas atencionales (i.e., disminución de VFC con el paso del tiempo), replicando así los resultados obtenidos en el Estudio 1. En definitiva, la modulación de la VFC pareció estar determinada por la interacción entre las demandas atencionales propuesta por una tarea (i.e., ratio de estímulos de mandando a tensión en este caso) y el curso temporal o prolongación en el tiempo de dichas demandas (i.e., efecto de tiempo-en-tarea). Todo ello nos llevó a la conclusión de que la VFC resultó ser altamente sensible a atención sostenida, por encima de la influencia de otros procesos cognitivos.

El siguiente paso en el desarrollo del trabajo de investigación fue profundizar en el conocimiento de la relación positiva mostrada en el Estudio 1 entre procesos implicando atención sostenida y la capacidad cardiovascular de los participantes. Los resultados de este primer Estudio, nos condujeron a preguntarnos cuáles serían los mecanismos fisiológicos específicos tanto a nivel neural como autonómico que llevaron al grupo ACF a mostrar un mejor rendimiento en atención sostenida. Además, también plantearon la posibilidad de que ambos mecanismos (i.e., neural y autonómico) pudiesen estar interconectados facilitando ese mejor rendimiento en atención sostenida. Para comprobar esta cuestión, diseñamos los Estudios 3 y 4, donde comparamos dos grupos de adultos jóvenes (i.e., ACF y BCF) durante la realización de una versión extendida de la tarea de vigilancia psicomotora. En este caso, registramos medidas comportamentales (i.e., TR) y electrofisiológicas (i.e., ERPs a nivel neural y respuesta cardíaca evocada a nivel autonómico) que fueron analizadas en función del tiempo-en-tarea. Se extendió la tarea de vigilancia psicomotora a 60' en base a la evidencia de los Estudios 1 y 2, donde se mostró el tiempo-en-tarea como un factor clave para modular el funcionamiento del SNA, así como por la importancia de la duración de la tarea sobre la capacidad de mantener la atención (17,18).

Los resultados de los Estudios 3 y 4 mostraron de nuevo TR más rápidos en los participantes ACF respecto a BCF, pero sólo durante la primera mitad de la tarea. Este mejor rendimiento comportamental fue acompañado por una mayor amplitud en el potencial CNV a nivel neural y un mayor reflejo de orientación cardíaco en participantes ACF respecto a BCF durante el mismo período de tarea. Además, los participantes ACF

mantuvieron una mayor amplitud en el potencial P3 a lo largo de la tarea en comparación con los participantes BCF, quienes incluso mostraron una reducción en la amplitud a lo largo del tiempo-en-tarea. En su conjunto, estos resultados demostraron una asociación positiva entre el nivel de condición física de los participantes, la atención sostenida, y la preparación de respuesta (tanto a nivel neural como autonómico), la cual estuvo vinculada al mejor rendimiento comportamental en los participantes ACF.

En conclusión, la presente tesis demostró una relación positiva entre el nivel de condición física cardiovascular y la capacidad de atención sostenida en nuestros participantes adultos jóvenes. Los hallazgos electrofisiológicos (P3) demostraron que el buen nivel de condición física cardiovascular se relacionó con actividad neural sugerente de una mejor capacidad general para asignar recursos atencionales en el tiempo. Además, ese buen nivel de condición física cardiovascular también apareció vinculado a una mejor preparación de respuesta a nivel neural (indexada por la CNV) y un mayor control vagal y flexibilidad autonómica (indexada por el mayor reflejo de orientación cardíaco), apuntando hacia un estado atencional preparatorio que pareció estar vinculado al mejor rendimiento comportamental, aunque este se vio atenuado con el efecto del tiempo-en-tarea.

Estos hallazgos sugirieron un funcionamiento bidireccional entre el sistema nervioso central y autónomo más eficiente (indexado por el paralelismo CNV-reflejo de orientación cardíaco) en los participantes ACF, lo que pareció facilitar el rendimiento comportamental en TR. Esto advierte de la importancia de considerar el rol del funcionamiento del SNA en la relación entre el ejercicio físico y cognición en general, y rendimiento atencional en particular. Aquí, el nivel de condición física cardiovascular fue presentado como un factor que puede contribuir positivamente sobre la capacidad para mantener la atención, un componente fundamental de las capacidades cognitivas generales en humanos. Por tanto, esta tesis ofrece nuevas perspectivas sobre el potencial beneficio del ejercicio físico sobre la función cerebral, y advierte de la gran importancia para la salud pública del establecimiento de un estilo de vida físicamente activo destinado a mejorar la capacidad aeróbica.

## **1.2. Abstract**

Nobody doubts that regular physical exercise has beneficial effects on health. The World Health Organization highlights, not only the positive effects on physical health, but also points to benefits on mental and psychological health (reducing stress, depression, or anxiety). Recent studies have shown that physical exercise not only prevents the development of chronic diseases and mental disorders, but also exerts a significant influence on mechanisms and cognitive processes such as attention, cognitive control, memory, perception and learning (1). Despite the progress in this field of knowledge over recent years, little is known about an inherent function of the general cognitive performance that is critical to cognitive abilities in humans, i.e., sustained attention.

Sustained or vigilant attention is a higher-order cognitive function that determines the readiness to respond to relevant stimuli and the capacity to effectively allocate attentional resources over time. A reduced ability to monitor significant sources of information directly affects all cognitive abilities (i.e., slow responses and/or failures to respond to target stimuli)(2). Therefore, investigation into factors that might contribute to the capacity to sustain attention is especially relevant given the importance of this cognitive function both in fundamental everyday activities (e.g., driving, (3) or attending academic lessons at school (4)), and in highly responsible professional tasks (e.g., performing surgery,(5) piloting,(6) and handling air-traffic control(7)). In this thesis, aerobic fitness is presented as a factor that might positively contribute on the ability to sustain attention.

Although it has been a growing interest in investigating the neurobiological mechanisms involved in the fitness-related cognitive improvements, they remain unclear and controversial (8,9). One promising approach for assessing the structural and functional organization of brain regions and neural circuits involved in regulating adaptive cognitive and cardiovascular control, may be through the autonomic nervous system (ANS) functioning (10). Several studies have shown a positive association between the cardiac vagal tone and cognitive performance in highly demanding attentional tasks (11). Additionally, it is known that physical exercise promotes beneficial changes both on autonomic regulation (leading to a vagal tone predominance (12)), and on brain structure and function (resulting in improvements in cognitive performance (8,9,13)). However, very few studies to date have examined the relationship between aerobic fitness, autonomic function, and cognition within the same experimental design.

The main aim of this thesis was to investigate the relationship between chronic physical exercise (which results in individual differences in fitness level) and cognitive function (sustained attention in particular), as well as assessing the neural and autonomic physiological mechanisms underlying this relationship in young adult (18-35 years) participants. Four experimental studies were conducted to address this general purpose from a cognitive neuroscience perspective, with a novel approach that combines behavioural, event related potentials (ERPs), and autonomic functioning measures such as heart rate variability (HRV) and electrocardiogram (EKG) to obtain event related cardiac response.

In Study 1, we investigated the relation between cognitive processing and HRV as a function of fitness level. We measured the effect of three cognitive tasks involving different attentional demands (the psychomotor vigilance task, a temporal orienting task, and a duration discrimination task) on the HRV of two groups of young adult participants: a high-fit group and a low-fit group. The high-fit group showed overall shorter reaction times (RT) than the low-fit group in the psychomotor vigilance task, while there were not significant differences in performance between the two groups of participants in the other two cognitive tasks. Furthermore, the physiological results showed a decrement in HRV as a function of time-on-task, although only in the low-fit group. This result evidenced an improved functioning of the ANS during the time course of the three cognitive tasks in the high-fit group with respect to their low-fit counterparts. Overall, the abovementioned results were taken as a piece of evidence of more efficient sustained attention capacity in high-fit individuals.

Crucially, the outcome of the Study 1 also showed a clear modulation of the HRV parameters as a function of the task at hand (although not influenced by the participants' fitness level). The lowest HRV values were found during performance of the duration discrimination task, compared to the other two tasks. This finding was not consistent with previous evidence (10,14,15), since the task (theoretically) involving higher level of attentional demands (i.e., temporal orienting) did not lead to greater reduction in HRV values compared to the other two tasks. However, the perceptual discrimination demands also appear to be associated with activity in frontal brain areas (16). Therefore, we considered the possibility that the temporal orienting task did not induce the initially expected high attentional involvement, being instead the duration discrimination task. In



addition, we wondered whether the motor demands (i.e., number of motor responses) inherent to each behavioural task demands could influence the effect of the task at hand on HRV. The Study 2 allowed us to clarify these and other issues.

In Study 2, we assessed the effect of three cognitive tasks involving different levels of attentional demands (i.e., psychomotor vigilance task, duration discrimination task and N-2 back task) on the HRV of the participants (Execution condition), relative to a Control condition of each task. This Control condition (*oddball*) kept the same stimuli presentation procedure for each task, changing only the instructions to the participant. In this case, they should respond only to rare events within a sequence of frequent stimuli, thereby allowing the control of the potential influence of motor demands inherent to each behavioural task.

The results of Study 2 showed a main effect of task, i.e., the N-2 back task (the task with, theoretically, the greatest attentional demands) produced the largest reduction in HRV values in both Conditions (Execution and Control), as well as a main effect of time-on-task. We concluded, first, that neither the specific cognitive demands of each task nor the number of inherent motor responses to each task procedure, turned out to be crucial mechanisms modulating the HRV. The evidence pointed to the ratio of stimuli demanding the attention of the participant during the task (with or without motor response) as a likely mechanism affecting HRV. In fact, the N-2 back was the task presenting the greatest number of stimuli in the same time interval (12 minutes) compared to the other two tasks. Second, HRV not only proved to be sensitive to attentional demands required by a task, but also was modulated as a function of the time course of such attentional demands (i.e., HRV decreased as a function of time-on-task), thus replicating the results of the Study 1. Overall, the HRV modulation in Study 2 seemed to be determined by the interaction between the attentional demands required by a task (i.e., ratio of stimuli demanding attention in this case) and the time course or extension in time of such demands (i.e., time-on-task effect). This led us to conclude that HRV proved to be highly sensitive to sustained attention, over and above the influence of other cognitive processes.

The next step aimed to advance on the understanding of the positive relationship between aerobic fitness and processes involving sustained attention shown in Study 1. Specifically, we wondered about the physiological mechanisms (both neural and autonomic) that underlie the improved sustained attention performance in high-fit participants. In addition, we also considered the possibility that both mechanisms (i.e.,

neural and autonomic) could be interconnected providing the best performance in sustained attention. To address these issues, we designed Studies 3 and 4 in order to compare two groups of young adult participants (i.e., high- and low-fit) during the performance of an extended version of the psychomotor vigilance task. In this case, we recorded behavioural (RT) and electrophysiological measures (event related potentials [ERPs] and evoked cardiac responses [ECRs] for Study 3 and 4, respectively) that were analysed as a function of the time-on-task. We used an extended version of the psychomotor vigilance task (60') on the basis of the evidence from Studies 1 and 2 showing the time-on-task as a key factor modulating the ANS functioning, as well as the importance of the duration of the task on the ability to sustain attention (17,18).

The results of Studies 3 and 4 showed faster RT in high-fit than in low-fit participants, but only during the first half of the task. This better performance was accompanied by larger amplitude in the contingent negative variation (CNV) potential and a larger cardiac orienting reflex in the same period of the task in high-fit than in low-fit participants. Crucially, high-fit individuals maintained larger P3 amplitude throughout the task compared to low-fit, who showed a reduction in the P3 magnitude over time. Taken together, the results demonstrated a positive association between aerobic fitness, sustained attention, and response preparation (both at neural and autonomic level) that was associated to the improved behavioural RT performance in high-fit individuals.

In conclusion, the results of this thesis demonstrated a positive relationship between higher amounts of aerobic fitness and the sustained attention capacity in our young adult participants. Electrophysiological findings demonstrated that higher fitness was related to neuroelectric activity (P3) suggestive of better overall ability to allocate attentional resources over time. Moreover, higher fitness was related to enhanced brain response preparation (CNV) and greater vagal control and autonomic flexibility (indexed by a larger cardiac orienting reflex), suggestive of an attentive preparatory state that was associated to an improved behavioural performance, although it was attenuated as a function of the time-on-task. Our findings suggested a more efficient bidirectional interconnection between the functioning of the central and the autonomic nervous systems (indexed by the parallelism CNV-cardiac orienting reflex) in high-fit participants, which seems to facilitate the behavioural performance in attentional demanding contexts. These results also advice of

the importance of considering the role of the ANS functioning in the relationship between fitness and cognition in general, and attentional performance in particular.

Here, aerobic fitness was presented as a factor that might positively contribute to the capacity to sustain attention, which is a fundamental component of the general cognitive capacities of humans. Thus, this thesis offers new insights onto the potential benefits of exercise on brain health and advice of the broad relevance for public health of a physically active lifestyle aimed at improving aerobic fitness.



---

# **CAPÍTULO II**

## **INTRODUCCIÓN**

---

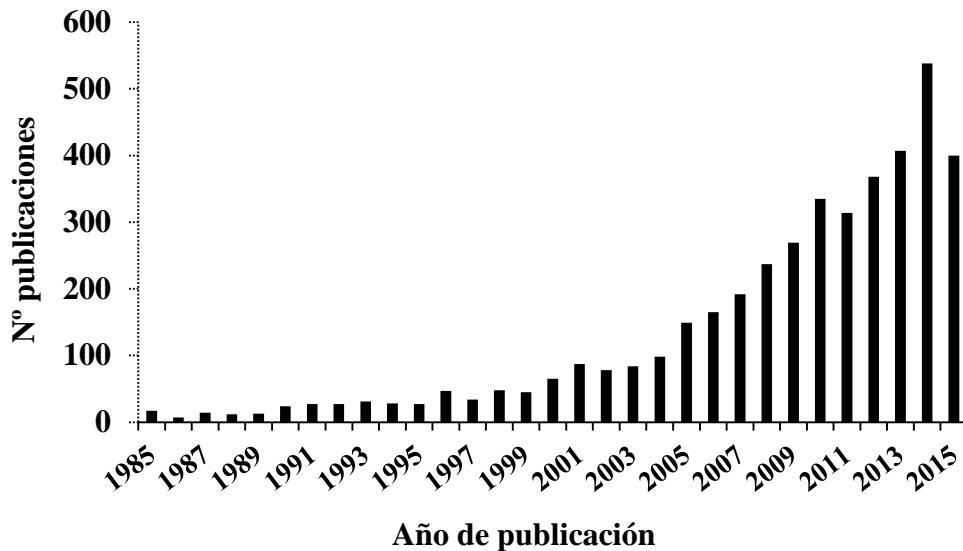
## 2.1. Contextualización

En la actualidad, no existe duda acerca de los beneficios que la práctica regular de ejercicio físico tiene para la salud. De hecho, la lista de enfermedades crónicas de creciente prevalencia en países desarrollados que han sido asociadas a la falta de actividad física es impactante: enfermedades cardiovasculares (enfermedad arterial coronaria, angorina del pecho, infarto de miocardio, cardiopatía, hipertensión, apoplejía), enfermedades metabólicas (diabetes tipo 2, obesidad, dislipidemia, cálculos biliares), cáncer (cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer pancreático, melanoma), enfermedades pulmonares (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), disfunción sistema inmune, trastornos musculoesqueléticos (osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis), y trastornos neurológicos (disfunción cognitiva) (19).

A pesar de lo descrito anteriormente, el estilo de vida occidental permanece siendo predominantemente sedentario. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó la “*Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud*” con el objetivo de promover una vida activa que contribuya a la reducción del riesgo de padecer estas enfermedades o problemas de salud. La OMS establece que 30 minutos de ejercicio físico moderado 5 veces a la semana contribuirían significativamente a paliar los efectos adversos del sedentarismo implantado en las sociedades modernas. Entre los beneficios destacados de esta práctica crónica de ejercicio, la OMS no sólo apuntó hacia la mejora de la salud física sino que también señaló hacia beneficios sobre la salud mental y psicológica (reducción de estrés, depresión, ansiedad). Desde el ámbito de la medicina y la psicología, han ido surgiendo numerosas evidencias señalando los efectos positivos de la práctica de ejercicio físico sobre la salud mental (20). Estas investigaciones han tratado de establecer una relación entre la realización de ejercicio físico y la reducción del riesgo de padecer algún trastorno mental (e.g., depresión o ansiedad), así como la influencia del ejercicio físico en el tratamiento de dichos trastornos.

Estudios recientes han demostrado que el ejercicio físico no sólo previene la aparición de enfermedades crónicas y trastornos mentales, sino que también ejerce una influencia significativa sobre mecanismos y procesos cognitivos tales como atención, control cognitivo, memoria, percepción o aprendizaje (1). A pesar de que el lema de nuestros antepasados en la antigua Grecia “*mens sana in corpore sano*” data de finales del siglo I, sólo en los últimos años ha surgido un creciente interés por la investigación de la

influencia que el ejercicio físico puede ejercer sobre el funcionamiento de dichos mecanismos cognitivos. Realizando un análisis retrospectivo, cabe destacar el crecimiento exponencial que ha experimentado este tópic de investigación de ejercicio físico y cognición en la última década especialmente (Figura 1).



**Figura 1.** Evolución del número de publicaciones especificadas por año dentro del tópic de investigación de “Ejercicio y cognición”. Fuente: Base de datos PUBMED.

El crecimiento del número de publicaciones, especialmente durante la última década, ha facilitado un gran avance hacia la comprensión de la relación existente entre la práctica regular de actividad física, ejercicio físico y el rendimiento cognitivo humano (21). No obstante, aún existen numerosos aspectos que no han recibido suficiente atención en la literatura dentro de este ámbito, como, por ejemplo, la susceptibilidad a los beneficios del ejercicio en ciertos procesos cognitivos que han sido menos estudiados, e l grado de incidencia de dichos beneficios cognitivos en diferentes grupos poblacionales o los mecanismos fisiológicos subyacentes a esta relación, entre otros. La presente tesis doctoral trata de aportar nueva evidencia científica contribuyendo al mejor entendimiento de la relación establecida en la literatura entre ejercicio físico y rendimiento cognitivo.

Es importante destacar que los efectos del ejercicio físico sobre el funcionamiento cognitivo, pueden analizarse de dos perspectivas diferentes en función de la duración de la aplicación del mismo sobre el practicante. Por un lado, podríamos diferenciar los efectos inducidos por un ejercicio físico puntual, aplicado en un momento concreto sobre el

participante, y que tendrían efectos reversibles a corto plazo en el sistema cognitivo (1). Por otra parte, mientras diversos estudios de entrada reciente muestran que la realización de ejercicio físico de forma puntual (independientemente del estado de forma de los sujetos y de sus hábitos de práctica de ejercicio físico) ya modula el procesamiento cognitivo, existen investigaciones señalando que es la práctica crónica de ejercicio físico aeróbico, lo cual resulta en un estado de forma óptimo, la que realmente tiene efectos más duraderos sobre diferentes estructuras y funciones cerebrales (13,22). El ejercicio físico aeróbico hace referencia a aquellos ejercicios de media o baja intensidad, que se mantienen o pueden mantener por un tiempo prolongado y que suelen implicar grupos musculares relativamente grandes. El término aeróbico, hace referencia al sistema de producción de energía celular en el que la degradación de sustratos energéticos se realiza con la ayuda del oxígeno y tiene lugar en la mitocondria. Se utilizan como principales fuentes de energía el glucógeno, la glucosa y los ácidos grasos. Es la vía energética de mayor rendimiento y duración, aunque se pone en marcha lentamente y bajo situaciones en las que el músculo es sometido a esfuerzos no demasiado intensos y por períodos prolongados de tiempo (23). Puesto que se requiere de la necesidad de oxígeno para la obtención de energía, este tipo de ejercicio se relaciona de manera directa con el desarrollo de la capacidad de los sistemas cardiovascular y respiratorio, necesarios para mantener el transporte de oxígeno hacia los músculos activos durante una actividad prolongada. Son ejemplos de ejercicios aeróbicos correr, nadar, ir en bici, caminar, etc.

El foco del presente tesis doctoral se centra en esta última perspectiva, i.e., el conocimiento de los efectos que tiene la práctica crónica de ejercicio físico (resultando en un buen estado de forma física) sobre el funcionamiento cognitivo. A lo largo del marco teórico del presente trabajo, se realizará una breve revisión de las investigaciones más relevantes hasta el momento abordando la relación positiva existente entre el ejercicio físico crónico y el rendimiento cognitivo, así como los efectos que el ejercicio físico crónico ha demostrado tener sobre las distintas estructuras y funciones cerebrales. A continuación, también se desarrolla una revisión sobre la posible influencia de un factor que no se ha tomado en consideración hasta el momento y que puede tener un importante rol mediador en esta relación entre ejercicio físico y cognición, i.e., los beneficios que el ejercicio crónico ejerce sobre el funcionamiento del sistema nervioso autónomo y su relación con el rendimiento cognitivo.



## 2.2. Relación entre la práctica crónica de ejercicio físico y cognición.

Una de las principales consecuencias de la práctica crónica de ejercicio físico son las adaptaciones fisiológicas a nivel cardiovascular que repercuten en una buena condición física (23), lo cual se presenta como uno de los factores potenciales mediando el efecto del ejercicio sobre la función cognitiva.

La condición física relacionada con la salud no es un concepto único, sino que es una suma de varios componentes específicos que mantienen relación con un buen estado de salud. Estos componentes son: la capacidad aeróbica o cardiorrespiratoria, fuerza muscular, resistencia muscular, flexibilidad y composición corporal, siendo considerado el componente cardiorrespiratorio como el más importante y principal exponente del estado de forma del sujeto (24). La resistencia cardiorrespiratoria o resistencia aeróbica es la capacidad funcional de los sistemas cardiovascular y respiratorio para mantener el transporte de oxígeno hacia los músculos activos, así como la capacidad de estos para la utilización de los sustratos energéticos de forma aeróbica (23). El principal indicador fisiológico de la capacidad aeróbica y el estado de forma cardiovascular de un sujeto es el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ), que se define como la máxima capacidad del organismo para utilizar oxígeno durante un esfuerzo máximo (23). Para la valoración de la capacidad cardiovascular, se suelen emplear pruebas de esfuerzo físico mediante las cuales se extraen un amplio set de índices tanto fisiológicos (e.g., consumo de oxígeno [ $VO_2$ ], frecuencia cardíaca [FC] o concentración de ácido láctico, entre otros), como mecánicos (e.g., índice de potencia [vatios]), a partir de los cuales se determina el nivel de condición física de los individuos.

En la literatura de ejercicio y cognición, el rendimiento cognitivo ha sido comúnmente evaluado mediante el uso de tareas cognitivas computarizadas que suelen implicar distintos procesos cognitivos como por ejemplo, control cognitivo, memoria o discriminación perceptiva entre otros. Por norma general, los principales índices de rendimiento comportamental que suelen obtenerse como variables dependientes son el tiempo (TR) y/o la exactitud de respuesta. En este contexto, si realizamos un repaso global de la literatura que se ha ido desarrollando dentro del tópico en los últimos años, se puede apreciar la existencia de una clara asociación positiva entre el ejercicio físico, estado de forma física y rendimiento cognitivo, la cual ha sido evidenciada mediante distintas aproximaciones experimentales.

Existen un amplio número de estudios de corte correlacional que han examinado las asociaciones existentes entre distintos niveles de condición física y rendimiento cognitivo. Como el ejemplo de ello, cabe destacar el estudio planteado por *Aberg et al.* (25), quienes mostraron que el nivel de condición física de los participantes resultó ser un predictor significativo de inteligencia en un estudio longitudinal realizado con una amplia muestra de participantes ( $N = 1.221.727$ ). El nivel de capacidad cardiovascular observado en los participantes cuando estos tenían 18 años, predijo el éxito académico en etapas de la vida posteriores. Aunque esta relación positiva entre el nivel de forma física y el rendimiento cognitivo ha sido observada en los distintos rangos de edad, cabe resaltar la existencia de mayor evidencia en niños y adultos mayores (26,27).

Otra de las aproximaciones experimentales bastante común dentro del tópico es el uso de diseños entre-grupos. Un amplio número de evidencias han revelado que los individuos que disponen de una alta capacidad cardiovascular suelen rendir mejor en diversas tareas cognitivas en comparación con aquellos que presentan bajos niveles de capacidad cardiovascular. Una vez más, estos hallazgos han sido ampliamente replicados principalmente en adultos mayores (28–30), aunque también existen evidencias en adultos jóvenes (31), y en edades más tempranas (32).

También existen estudios en los que los participantes se asignan aleatoriamente a grupos experimentales (i.e., programas de intervención e entrenamiento aeróbico) o grupos control (e.g., realizando entrenamiento de flexibilidad). En este tipo de estudios, y en línea con los anteriormente expuestos, las mejoras en la capacidad cardiovascular tras la intervención también aparecen vinculadas a beneficios sobre el rendimiento cognitivo (28,33). No obstante, la relación entre el tipo de entrenamiento (i.e., volumen, intensidad y duración de la intervención) y los beneficios en los que éste repercute a nivel cognitivo sigue siendo bastante ambigua (34).

Desde una perspectiva general, las revisiones sistemáticas y meta-análisis dentro del tópico de investigación sugieren la existencia de una relación positiva entre ejercicio físico y rendimiento cognitivo (21,35,36), aunque la naturaleza precisa de esta relación y el rol mediador que la capacidad cardiovascular aeróbica ejerce en ésta, siguen siendo un asunto por clarificar.

### 2.2.1. Ejercicio físico crónico y adaptaciones estructurales sobre el sistema nervioso central (SNC): la hipótesis cardiovascular.

El ejercicio físico aeróbico practicado de manera regular ha demostrado promover cambios a nivel cerebral tanto estructural como funcionalmente (8). La hipótesis que mayor fuerza ha tomado en la literatura hasta el momento para tratar de dar explicación a estos cambios observados con el ejercicio crónico es la llamada “hipótesis cardiovascular”. De acuerdo con esta hipótesis, los beneficios en la función cognitiva que se asocian al ejercicio crónico están mediados por la mejora de la condición física que dicho ejercicio conlleva de manera concomitante (8,33,37). De manera añadida a las adaptaciones fisiológicas a nivel cardiovascular que se atribuyen a la práctica crónica de ejercicio físico, también se han asociado paralelamente adaptaciones a nivel cerebral, que en consecuencia, parecen repercutir de manera positiva sobre el rendimiento cognitivo (1,33,37–40).

En humanos, existen estudios usando técnicas de resonancia magnética (MRI, del inglés *Magnetic Resonance Imaging*) que han examinado los efectos del ejercicio crónico sobre el funcionamiento y estructura cerebral. Por ejemplo, Colcombe et al. (33,37) mostraron que las mejoras en el nivel de condición física (a consecuencia del entrenamiento) se relacionaron con mayor volumen de materia gris en áreas prefrontales y temporales, así como materia blanca en zonas frontales (véanse también (41,42)). Erickson et al. evidenciaron que el volumen del hipocampo de un grupo adultos mayores incrementó en un 2% tras un año de entrenamiento aeróbico regular, mientras que el grupo control que se vio sometido a un programa anual de estiramientos, exhibió un 1,4% de decremento en dicho volumen (13). De manera añadida, Erickson et al. (43) y Chaddock et al. (44), dieron muestras de la existencia de una correlación entre el volumen del hipocampo y ganglios basales, respectivamente, y el nivel de condición física de los participantes. Pereira et al. (45), por otro lado, mostraron incrementos en medidas de volumen sanguíneo cerebral en el giro dentado del hipocampo que fueron asociados al nivel de condición física y función cognitiva en un grupo de participantes de mediana edad que fueron sometidos a un programa de entrenamiento de 3 meses. Estos resultados pueden ser considerados como un posible biomarcador de neurogénesis en humanos, puesto que varios estudios con animales han evidenciado previamente neurogénesis en el giro dentado (46,47). De hecho, en el propio estudio de Pereira et al. previamente nombrado, también se evaluó el efecto de un

programa de entrenamiento en ratones, encontrando una asociación entre el incremento de volumen sanguíneo en el giro dentado con medidas *post mortem* de neurogénesis (45).

Los estudios con animales ayudan a esclarecer los cambios a nivel molecular y celular que parecen ser la base de los efectos del ejercicio crónico sobre el rendimiento cognitivo, algo que en humanos únicamente puede ser examinado o inferido de manera indirecta. Generalmente, los resultados evidenciados en estos estudios con animales coinciden con los hallazgos mostrados en humanos. De hecho, el incremento en la proliferación y supervivencia celular en el giro dentado del hipocampo es uno de los efectos más robustos mostrados por el ejercicio físico (46–49). De manera añadida, se ha mostrado que esta neurogénesis suele ir acompañada por el crecimiento de nuevos capilares sanguíneos y el aumento del aporte de nutrientes y energía en áreas neurales como el córtex, cerebelo e hipocampo (40,50).

Varios de los estudios con animales también han identificado diversas proteínas que actúan como factores de crecimiento circulantes y que podrían estar mediando los efectos del ejercicio sobre la estructura cerebral. Las dos que han recibido el mayor apoyo empírico han sido BDNF (del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) y IGF-1 (del inglés *insulin-like growth factor-1*) (9). En concreto, se ha demostrado que la proteína IGF-1 induce la formación de nuevos capilares sanguíneos a través de la regulación del VEGF (del inglés *vascular endothelial growth factor*) (51), un factor de crecimiento que es tá predominantemente implicado en la formación y desarrollo de capilares sanguíneos. Esta IGF-1 se produce tanto en el SNC como periférico en respuesta al ejercicio aeróbico (48,52,53). Además de IGF-1, el BDNF es otra de las moléculas que ha mostrado un incremento consistente de su producción con intervenciones de ejercicio físico, lo cual ha sido evidenciado en este caso tanto en animales como en humanos (50,54,55). La presencia de BDNF ha resultado ser determinante también para la potenciación a largo plazo (i.e., una analogía neural de la formación de la memoria a largo plazo), y para el crecimiento y protección de nuevas neuronas.

En términos generales, el ejercicio aeróbico regular parece ser un buen estímulo para el desencadenamiento de cambios estructurales a nivel neural (8,40), que en consecuencia, parecen repercutir de manera positiva sobre el rendimiento cognitivo (1,38,45).

### 2.2.2. Ejercicio físico crónico y función ejecutiva: la hipótesis de mejora selectiva.

El ejercicio físico crónico ha sido asociado a beneficios en el rendimiento cognitivo tanto generales como específicos. Generales en el sentido de que diversos procesos cognitivos parecen verse beneficiados de la práctica de ejercicio físico, y específicos en el sentido de que los efectos sobre algunos de estos procesos cognitivos, e especialmente procesos ejecutivos como planificación de acciones, memoria de trabajo, inhibición de respuestas automáticas o detección de errores, parecen ser notablemente de mayor magnitud en comparación con el resto (21,36).

Este hecho, ha sido tradicionalmente explicado en la literatura a través de la “hipótesis de mejora selectiva”, que como su propio nombre indica, hace referencia a que los efectos del ejercicio aeróbico sobre el procesamiento cognitivo parecen presentarse de manera selectiva. De hecho, como se detalla a continuación, existe una amplia evidencia que apoya la noción de que el ejercicio aeróbico y un buen nivel de condición física han sido vinculados de manera selectiva a estructuras y funciones cerebrales relacionadas con procesamiento ejecutivo principalmente.

Desde una perspectiva comportamental, resulta imprescindible destacar el estudio llevado a cabo por Kramer et al. (28) como punto de partida de la llamada “hipótesis de mejora selectiva”. Kramer et al., mostraron que el entrenamiento aeróbico benefició el rendimiento en condiciones de tarea que dependían de procesos ejecutivos. En este estudio, se examinó el efecto de un programa de entrenamiento de 6 meses de duración en adultos mayores (60-75 años) evaluando medidas tanto de condición física como de rendimiento cognitivo (concretamente se usaron los paradigmas de “cambio de tarea”, “compatibilidad de respuesta” y “señal-stop”)<sup>1</sup>. Tras el período de entrenamiento, solo el grupo que fue sometido al tratamiento de ejercicio físico mostró un mejor rendimiento cognitivo, aunque éste se dio exclusivamente en las condiciones de tarea que dependían de procesos ejecutivos (i.e., TR en ensayos de cambio de tarea, diferencia en TR en ensayos compatibles e incompatibles, y TR en ensayos de “stop”, respectivamente), no mostrando diferencias entre grupos en aquellos componentes de tarea de baja implicación ejecutiva

---

<sup>1</sup> “Cambio de tarea” mide el coste o diferencia en TR entre ensayos en los que los participantes cambian entre tareas y aquellos en los que continúan realizando la misma tarea; “compatibilidad de respuesta” mide la capacidad de ignorar estímulos irrelevantes de tarea, indicada por la diferencia en TR entre respuestas a ensayos compatibles e incompatibles; “señal-stop” mide la capacidad para inhibir una acción preprogramada, indicada por el TR para detener una acción tras una señal de stop.

(i.e., TR en ensayos de no cambio, compatibles y “no stop”, respectivamente). La naturaleza selectiva de las mejoras producidas por el ejercicio aeróbico en este estudio, las cuales afectaron sólo a aquellos procesos de control ejecutivo mediados por regiones frontales y prefrontales del cerebro, se tomaron como la base empírica sobre la cual Kramer et al. nombraron la “hipótesis de mejora selectiva”.

Posteriormente, siguiendo la línea inicial marcada por Kramer et al., ha sido ampliamente demostrado que el ejercicio físico aeróbico afecta o modula la función cognitiva en adultos mayores, niños y también, aunque en menor medida, en adultos jóvenes (9,21,56). Por ejemplo, estudios de electrofisiología en población pre-adolescente y adolescente usando medidas de potenciales corticales evocados (ERPs; del inglés *event related potentials*), han mostrado evidencia adicional tanto de los efectos generales como específicos que el ejercicio mantiene sobre la cognición. Concretamente, en este rango de edad se ha observado que los individuos con un alto nivel de condición física (ACF en adelante) muestran una mayor amplitud y menor latencia en el potencial P3 en una amplia variedad de tareas cognitivas en comparación con individuos con bajo nivel de condición física (BCF en adelante)(57–59). La amplitud de este potencial cortical es comúnmente asociada a la habilidad de focalizar eficientemente la atención y parece emerger de estructuras neurales que incluyen el lóbulo frontal, la corteza cingulada anterior, el lóbulo temporal inferior y la corteza parietal, las cuales están implicadas en operaciones cognitivas como procesamiento de estímulos y actualización de memoria (60,61). Otros estudios de ERPs también han indicado que los niños adolescentes con ACF muestran una mayor capacidad y eficacia para monitorizar sus errores, algo que también se vincula a áreas como la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal (57,58). Por ejemplo, Hillman et al. (58), en un estudio comparando grupos con distinto nivel de condición física mostraron que, en comparación con los niños con BCF, aquellos que exhibían una ACF obtuvieron un mejor rendimiento en la tarea de flancos de Eriksen (ver Figura 2) y una menor amplitud en el potencial ERN (del inglés *error-related negativity*, potencial que indexa principalmente monitorización de conflicto y evaluación del error) en los ensayos de error. Además, los niños con ACF también mostraron un mayor componente de positividad de error (Pe), algo que se asocia a la identificación de errores. En general, los niños con ACF presentaron mayor exactitud de respuesta en aquellos ensayos que seguían a errores de comisión, mostrando un menor ERN y mayor Pe, llevando a sugerir que los niños con ACF presentan una mayor capacidad para monitorizar las acciones de conflicto

de un modo más eficiente. Esto ha sido corroborado por diversos estudios que muestran resultados en la misma línea (57).



**Figura 2.** Ejemplo de la tarea de flancos de Eriksen. Se usa para evaluar la capacidad para suprimir respuestas que son inapropiadas en un contexto particular. Cada ensayo consiste en la presentación de una flecha central y dos estímulos a cada flanco. Los participantes deben responder indicando la dirección de la flecha central e ignorar los estímulos a los flancos. En los ensayos congruentes o compatibles (a) e incongruentes o incompatibles (b), los estímulos a los flancos son flechas apuntando en la misma o distinta dirección en relación a la flecha central respectivamente. En los ensayos neutros (c), los estímulos a los flancos no se asocian con una respuesta.

En lo que respecta a la franja de edad de adultos mayores (entre los 60 y 75 años aproximadamente), los resultados de un gran número de los estudios realizados coinciden en gran parte con los obtenidos en niños. Existe una gran variedad de evidencias que apoyan ampliamente el rol del ejercicio físico y el nivel de condición física cardiovascular para lograr un envejecimiento cognitivo saludable (62–64), ayudando así a prevenir la aparición de enfermedades neurodegenerativas (65). No obstante, no parece estar tan claro desde los estudios de intervención, si la mejora de la capacidad cardiovascular per se es el desencadenante clave para la obtención de la mejor estructura y función cerebral que se asocia a un estilo de vida físicamente activo (34,35). En cualquier caso, una amplia proporción de la literatura apoya la noción de que el ejercicio aeróbico repercute en beneficios sobre la estructura cerebral (37,66), que en consecuencia se ven reflejados sobre un mejor rendimiento y función cognitiva en personas de este rango de edad (33,35,67). De manera específica, el entrenamiento aeróbico en las últimas etapas de la vida parece beneficiar predominantemente funciones cognitivas como multi-tarea o planificación e inhibición de respuestas, todos ellos asociados al funcionamiento de la corteza prefrontal (35).

De manera paralela a la literatura de ERPs, los resultados de estudios que usan técnicas MRI y fMRI (del inglés, *functional magnetic resonance imaging*) en adultos mayores y niños van en la línea de lo expuesto anteriormente, sugiriendo que tanto la estructura (44,68) como el funcionamiento cerebral (33,69) se ven afectados por el ejercicio físico y nivel de condición cardiovascular. Concretamente, en estudios con fMRI, junto con las mejoras a nivel comportamental en condiciones demandantes de control atencional, también se han detectado cambios selectivos en actividad cerebral en áreas vinculadas al procesamiento ejecutivo (e.g., corteza prefrontal anterior derecha, corteza cingulada anterior, giro frontal superior y lóbulo parietal superior).

Entre todos los grupos de edad, los adultos jóvenes se caracterizan por pertenecer a un período de relativa estabilidad cognitiva, donde suele aparecer un pico de rendimiento en procesos cognitivos en relación a otras franjas de edades (70). Esto podría ser una de las razones por las que, en comparativa, pocos estudios abordan la investigación de la relación entre el ejercicio físico y el rendimiento cognitivo durante este período de la vida, y que los pocos que lo hicieron, llegaron a conclusiones generalmente contradictorias (25,71,72). Uno de los razonamientos que subyace a esta explicación es que, cualquier efecto del ejercicio sobre la función cognitiva será observado en poblaciones con capacidades cognitivas reducidas (i.e., el desarrollo cognitivo incompleto en niños o el declive cognitivo en una avanzada edad) y por lo tanto, más proclives a cualquier influencia de intervención con ejercicio y diferencias individuales en condición física. Nótese que la estructura y función cerebral en estas franjas de edades, se encuentran en un período de alta variabilidad interindividual, y factores del estilo de vida como el ejercicio físico pueden incrementar su impacto sobre las mismas.

Aun cuando existe menos evidencia empírica en adultos jóvenes, estudios de ERPs han revelado diferencias significativas en distintos índices electrofisiológicos relacionados con el procesamiento ejecutivo entre grupos de participantes que presentan distintos niveles de condición física (73,74). Por ejemplo, el estudio de Pontifex et al. (73) reveló que jóvenes con mejores capacidades cardiovasculares mostraron una mayor amplitud en el índice P3, indicando un mejor procesamiento atencional durante la discriminación perceptual de estímulos, en comparación con aquellos que presentaron un bajo índice de capacidad cardiovascular. De manera añadida, varios estudios han mostrado evidencia de una mayor eficiencia del funcionamiento cerebral (i.e., evidenciando una mejor capacidad para



preparar una respuesta o monitorizar errores) sin mostrar diferencias en rendimiento comportamental (31,74). En cualquier caso, los distintos estudios (aunque escasos) de entrenamiento con adultos jóvenes apoyan la relación positiva entre el ejercicio aeróbico crónico y la cognición a esta edad (45,75).

Por tanto, aunque desde un punto de vista comportamental algunos de los estudios entre grupos no evidenciaron diferencias en rendimiento asociadas al nivel de condición física de los participantes adultos jóvenes, los estudios que incluyen programas de intervención en ejercicio físico, así como aquellos que usan técnicas de medida neuroeléctricas, sí muestran resultados que parecen apoyar una asociación positiva entre la capacidad cardiovascular y la función cerebral. Puesto que las modulaciones electrofisiológicas parecen no verse siempre reflejadas en cambios observables en el rendimiento comportamental en adultos jóvenes, resultaría de especial interés la combinación de metodologías comportamentales, electrofisiológicas y de neuroimagen.

### **2.2.3. La atención sostenida como función cognitiva clave en la relación entre ejercicio físico y cognición.**

Tal y como hemos podido ver en los apartados anteriores, numerosas evidencias sugieren que el ejercicio físico aeróbico tiene efectos beneficiosos sobre una amplia variedad de tareas implicando diferentes funciones cognitivas, i.e., desde velocidad de procesamiento hasta funciones ejecutivas de alto nivel como control cognitivo o memoria, siendo de especial magnitud en estas últimas (36). A pesar del gran progreso dentro del tópico en los últimos años, se sabe relativamente poco sobre un proceso cognitivo inherente en la mayoría de estas tareas cognitivas y que además resulta necesario para un óptimo rendimiento, i.e., atención sostenida o vigilancia.

La atención sostenida o vigilancia es una función cognitiva de alto nivel que determina la disposición para responder a estímulos relevantes y la capacidad para asignar o distribuir los recursos atencionales de manera eficiente a lo largo del tiempo. Esta función cognitiva representa un componente fundamental de las capacidades cognitivas generales en humanos, ya que una capacidad reducida de monitorizar fuentes de información significativas afecta directamente a todas las capacidades cognitivas (i.e., respuestas lentas y/o fallos para responder a estímulos relevantes) (2). Por tanto, un entendimiento en profundidad de factores que podrían potenciar la mejora de la atención sostenida es

especialmente relevante dada la importancia de esta función cognitiva tanto en contextos específicos de laboratorio como en la realización de actividades diarias (e.g., atención a clases en la escuela o universidad (4) o conducción (3)), y tareas profesionales de alta responsabilidad (e.g., cirugía (5), pilotaje de aviones (6), o control de tráfico aéreo (7)).

No obstante, a pesar de la relevancia de la atención sostenida, pocos estudios han abordado la asociación entre ejercicio y/o condición física y esta función cognitiva. Por ejemplo, Bunce (76) evaluó el rendimiento en vigilancia en función de la condición física y el grado de complejidad de tarea en distintos grupos de edad (i.e., adultos jóvenes y adultos mayores). Para ello, usaron una tarea de monitorización sostenida en la que manipularon el grado de dificultad perceptiva de los estímulos (i.e., éstos fueron degradados en un 10, 20 o 30% de los píxeles que los definían) y evaluaron el rendimiento en cada condición en función del tiempo en tarea. Los resultados mostraron un menor decremento en vigilancia (i.e., empeoramiento de la ejecución con el paso del tiempo realizando la tarea) en el grupo de adultos mayores con ACF en comparación con el grupo BCF en aquellas situaciones de tarea implicando altas demandas de recursos atencionales (i.e., condición de mayor dificultad perceptiva). Cabe destacar que dichas diferencias entre grupos no se encontraron en los participantes adultos jóvenes.

Los resultados de los pocos estudios que existen evaluando niños también apuntan hacia una relación positiva entre el nivel de condición cardiovascular y la atención sostenida. Por ejemplo, Pontifex et al. (32) concluyeron que bajos niveles de condición física cardiovascular se relacionaron con un peor rendimiento en vigilancia. Evaluaron el rendimiento en función del tiempo en tarea de dos grupos de participantes pre-adolescentes con distinto nivel de condición física (i.e., ACF y BCF) usando la tarea de flancos de Ericksen. En los resultados se observó un incremento en el ratio de errores por omisión y número de omisiones secuenciales en función del tiempo en tarea en participantes pre-adolescentes con BCF en relación al grupo ACF. Chaddock et al. (69) también usaron la tarea de flancos para investigar el curso temporal del rendimiento comportamental y el funcionamiento cerebral en pre-adolescentes con alto y bajo nivel de condición física. Sus resultados mostraron un decremento en el rendimiento a lo largo del tiempo en los ensayos incongruentes sólo en el grupo BCF, quienes evidenciaron un incremento en la activación bilateral de regiones cerebrales frontales y parietales a medida que transcurrió el tiempo de ejecución de tarea. Por el contrario, los participantes con ACF mostraron un decremento de

la actividad e n f unción de l t iempo e n t area, aunque e n e l bl oque t emporal i nicial, mostraron una m ayor a ctividad r especto a l os p articipantes c on BCF. P or ú l t imo, c omo muestra de la escasa literatura existente dentro de este contexto, cabe destacar que sólo uno de los meta-análisis realizados dentro del t ópico ha c onsiderado la a tención s ostenida de manera explícita en su extensa revisión de la literatura (77), incluyendo estudios que, en la mayoría de l os c asos, no fueron d iseñados d e m anera e specífica p ara m edir a tención sostenida.

En d e f initiva, l a e videncia ha s ta e l m omento a punta ha cia e l i mportante r ol que e l ejercicio físico y nivel de condición cardiovascular parecen ejercer sobre el rendimiento en contextos i mplicando a tención s ostenida, p ero l a i nvestigación es a ú n escasa y ex isten diversas cuestiones i mportantes por esclarecer. P or ejemplo, a pesar del creciente número de e studios e n ni ños y a lgunas e videncias t ambién e n a dultos m ayores, l a pot encial relación existente entre el nivel de condición física cardiovascular y la atención sostenida en a dultos j óvenes permanece a ún d e sconocida. P or otro lado, es d e stacable que la gran mayoría de e videncias e xistentes ha s ta e l m omento p roviene de a proximaciones experimentales c o mportamentales. A demás, es t os e studios i nvestigaron l a a sociación positiva entre atención sostenida y condición física de manera indirecta, ya que no fueron diseñados d e m anera e specífica p ara i nvestigar t al p r opósito, l imitando a sí una c lara interpretación de estos hallazgos. P or lo tanto, el uso de un diseño experimental apropiado que p ermita el e studio de l a relación e n t re a m bas v ariables m ediante el u so de m edidas tanto c omportamentales c omo e lectrofisiológicas, c ontribuiría n otablemente a u n m ejor entendimiento de la exacta relación entre atención sostenida y condición física esbozada en la literatura, así como de los mecanismos fisiológicos que subyacen a dicha relación.

Para finalizar con este primer apartado abordando la relación existente entre la práctica crónica de ejercicio físico y/o el nivel aptitud cardiovascular y el funcionamiento cognitivo general, cabe destacar que prácticamente la totalidad de la literatura explica la asociación entre es tas v ariables p artiendo d e l a p remisa d e l a h i pótesis c ardiovascular m encionada anteriormente. E n este s entido, s e establece q ue e l ej ercicio c rónico c o nduce al mantenimiento y l a p roliferación n euronales e n d iferentes á r eas c erebrales ( especialmente hipocampo) y causa el crecimiento de nuevos capilares sanguíneos (mediante la actuación de BDNF e I GF-1) e n h i pocampo, c órtex y c erebelo, l o que e n consecuencia h a demostrado tener repercusiones a nivel de función cognitiva. En este escenario, no se ha

tomado en consideración el hecho de que el ejercicio crónico también repercute en cambios significativos sobre el funcionamiento del SNA como veremos a continuación. Este hecho cobra especial relevancia en este contexto ya que, de manera paralela, se han ido desarrollando un amplio número de investigaciones que relacionan diferencias individuales en el funcionamiento del SNA con el rendimiento cognitivo.

En los siguientes apartados se aborda, por un lado, la función del SNA y su implicación en el ejercicio, así como las adaptaciones que subyacen en esta rama del sistema nervioso como consecuencia del ejercicio crónico; por otro lado, se realiza una breve revisión de la literatura existente hasta el momento asociando el funcionamiento del SNA al rendimiento cognitivo, la cual se tomará como punto de referencia para el estudio del rol que el funcionamiento del SNA puede ejercer en la relación entre ejercicio físico y cognición.

### **2.3. El papel del funcionamiento del sistema nervioso autónomo (SNA) en la relación entre ejercicio físico y cognición.**

#### **2.3.1.- Ejercicio físico y SNA**

##### *2.3.1.1.- El SNA en el contexto del ejercicio físico.*

En un sentido anatómico, el sistema nervioso humano puede dividirse en sistema nervioso central (formado por el encéfalo y la médula espinal) y sistema nervioso periférico (compuesto por los nervios craneales y los nervios raquídeos) según la ubicación de los distintos órganos y vías neurales. Desde un punto de vista funcional, en cambio, es posible dividir el sistema nervioso de acuerdo al rol que cumplen las diferentes vías neurales, sin importar si éstas recorren parte del sistema nervioso central o el periférico. En este sentido, se diferencia el sistema nervioso somático (formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones voluntarias o conscientes en el organismo) y autónomo (formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones internas e involuntarias del organismo). Es concretamente la función del SNA la que resulta de interés aquí. Muchas de las funciones de regulación que afectan a la rama autonómica del sistema nervioso resultan de gran importancia para la realización de ejercicio físico y la práctica deportiva, como por ejemplo, la regulación de la FC, la presión sanguínea, la contracción y relajación de la musculatura lisa de diversos órganos, la secreción glandular o la función pulmonar.

Dentro del SNA destacan las características de los nervios autónomos, los cuales están constituidos principalmente por fibras eferentes, exceptuando las fibras aferentes que inervan a los barorreceptores y quimiorreceptores del seno carotídeo y arco aórtico, cumpliendo un importante rol en el control de la FC, presión arterial y la actividad respiratoria. Se establecen dos divisiones dentro del SNA con sus concomitantes diferencias basadas en la anatomía y funcionalidad (78): el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). Éstos se originan en distintas partes de la médula espinal, tronco encefálico e hipotálamo. También, algunas porciones de la corteza cerebral como la corteza límbica pueden transmitir impulsos a los centros inferiores, y así influir en el control autónomo. Los efectos de estos dos sistemas son, con frecuencia, antagónicos, pero siempre funcionan de manera conjunta para producir una respuesta equilibrada y apropiada.

Anatómicamente, el SNS se presenta en disposición toraco-lumbar, y está constituido por una cadena de ganglios paravertebrales (situados a ambos lados de la columna vertebral formando el llamado tronco simpático), así como por unos ganglios pre-vertebrales o pre-aórticos unidos a la cara anterior de la aorta (ganglios celíacos, aórtico-renales, mesentérico superior y mesentérico inferior). Los neurotransmisores responsables de la estimulación simpática son la adrenalina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina, motivo por el que este sistema también recibe el nombre de sistema adrenérgico o noradrenérgico. Generalmente, el SNS se denomina “sistema de lucha o huida”, ya que cuando se activa prepara al cuerpo para la acción ante una situación de estrés y mantiene sus funciones durante ésta. Por su parte, el SNP presenta una disposición anatómica cráneo-sacra y lo componen ganglios aislados, ya que estos están cercanos al órgano efector. El principal neurotransmisor responsable de la estimulación parasimpática es la acetilcolina. Este sistema también recibe el nombre de sistema colinérgico, dado que mantiene al organismo en situaciones normales y actúa de manera antagónica al SNS. El SNP desempeña un papel principal en distintos procesos como la digestión, la micción, la secreción glandular y la conservación de energía, y su mayor actividad e implicación aparece bajo situaciones de calma y reposo.

En la Tabla 1 mostrada a continuación se presenta un resumen de los múltiples efectos, que desde un punto de vista funcional, ejercen ambas ramas autonómicas sobre el organismo y que resultan claves para la realización de un ejercicio o actividad física.

**Tabla 1.** Efectos de los sistemas nerviosos simpático (SNS) y parasimpático (SNP) en diferentes órganos. Fuente: Kenney et al. (23).

<b>Órgano o sistema diana</b>	<b>Efectos del SNS</b>	<b>Efectos del SNP</b>
<b>Músculo cardíaco</b>	Aumenta frecuencia y fuerza de contracción cardíaca	Disminuye FC
<b>Corazón: Vasos coronarios</b>	Vasodilatación, incrementando así el suministro de sangre al músculo cardíaco para satisfacer el aumento de la demanda.	Vasoconstricción
<b>Pulmones</b>	Broncodilatación (mejorando la ventilación y el intercambio gaseoso) y constricción leve de los vasos sanguíneos.	Broncoconstricción
<b>Vasos sanguíneos</b>	Aumenta la presión sanguínea permitiendo una mejor perfusión de los músculos y un aumento del retorno de la sangre venosa al corazón. Causa vasoconstricción en las vísceras abdominales y en la piel para desviar la sangre hacia los músculos activos, y vasodilatación en los músculos esqueléticos y el corazón.	Poco o ningún efecto
<b>Hígado</b>	Estimula la liberación de glucosa a sangre para usarla como fuente de energía	Sin efecto
<b>Metabolismo celular</b>	Aumenta la tasa metabólica, lo que refleja el esfuerzo del cuerpo para satisfacer el aumento de la demanda durante la actividad física.	Sin efecto
<b>Tejido adiposo</b>	Estimula la lipólisis (descomposición de los lípidos para cubrir necesidades energéticas).	Sin efecto
<b>Glándulas sudoríparas</b>	Aumenta la sudoración	Sin efecto
<b>Glándulas suprarrenales</b>	Estimula la secreción de adrenalina y noradrenalina	Sin efecto
<b>Sistema digestivo</b>	Enlentece su función, ya que es prescindible para la realización de actividad física, motivando así el ahorro energético. Disminuye la actividad de las glándulas y los músculos y contrae esfínteres.	Aumenta el peristaltismo, la secreción glandular y relaja esfínteres
<b>Riñón</b>	Enlentece su función motivando así el ahorro energético, y provoca vasoconstricción y disminución de la producción de orina.	Sin efecto

En relación al estudio de la actividad autonómica, la *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* ya resaltó hace dos décadas el auge del estudio de las influencias de las ramas autonómicas del sistema nervioso sobre el comportamiento cardíaco y vascular frente a distintos estímulos físicos, psicológicos y patológicos (79). En concreto, las condiciones que han sido ampliamente investigadas en este contexto han sido las respuestas cardiovasculares tanto frente a estímulos físicos (80) como ante estados patológicos (81).

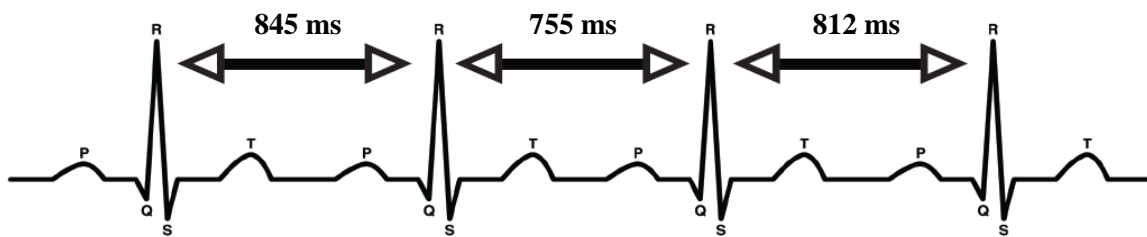
La función autonómica cardiovascular ha sido estudiada mediante diversos métodos, entre los que destaca de manera prominente la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). La VFC representa uno de los marcadores más relevantes de la actividad nerviosa autónoma y su influencia a nivel cardiovascular (12,82). Su fácil utilización y aplicación, sumado al carácter de método no invasivo, ha proporcionado una nueva herramienta en áreas como la medicina (83–86) o la psicología (87,88) con fines científicos o diagnóstico, y cada vez más en el ámbito del rendimiento y la medicina deportiva (12).

#### 2.3.1.2.- Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca (VFC) como medida del funcionamiento del SNA.

En una persona sana y en situación de reposo, los latidos cardíacos se producen con una frecuencia variable, es decir, el tiempo en milisegundos entre dos latidos va variando latido a latido. Este aspecto representa el concepto de VFC. Estas oscilaciones temporales entre latidos adyacentes son dependientes predominantemente de las influencias de ambas ramas del SNA (principal regulador del ritmo cardíaco), y en menor medida por el sistema endocrino (catecolaminas circulantes). También existen otros factores moduladores de la VFC que varían en importancia según el sujeto se halle en reposo o realizando una actividad y que veremos con detalle más adelante.

La VFC es una medida simple y no invasiva de las interacciones entre el SNA y el sistema cardiovascular. El análisis de la VFC permite el estudio de la actividad del SNA sobre el nódulo sinoauricular (“marcapasos del corazón”), reflejando de manera global el control del SNA sobre el funcionamiento cardiovascular (79,89). Como se apuntó anteriormente, dicho análisis se basa en el estudio de las oscilaciones temporales entre latidos cardíacos. Las series temporales de VFC se obtienen del electrocardiograma

(EKG), identificando la frecuencia de cada onda R (perteneciente al complejo QRS) y calculando el tiempo transcurrido entre dos ondas R consecutivas. Cada onda R representa la despolarización ventricular y, para el estudio de las oscilaciones temporales entre latidos, se miden los intervalos R-R (ver Figura 3). Por lo tanto, el análisis de VFC consiste en una serie de medidas de intervalos de variación entre ondas R-R sucesivas, cuyo origen tiene lugar en el nódulo sinoauricular y que proveen información sobre el tono autonómico (79).



**Figura 3.** Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), i.e., variación en tiempo entre ondas R-R sucesivas.

Existen diferentes métodos de análisis de la VFC que permiten obtener múltiples y variados parámetros. Actualmente, los métodos más ampliamente usados son los que se basan en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia (métodos usados en los Estudios de la presente tesis), aunque también se han propuesto métodos de análisis más complejos como es el caso de los métodos no lineales.

*Método de dominio temporal:* Se podrían definir las variables temporales como los diferentes parámetros estadísticos que resultan de la medición electrocardiográfica de los intervalos R-R. Estos intervalos R-R son analizados estadística y matemáticamente para obtener los distintos parámetros. Entre los distintos parámetros que se pueden obtener, los más utilizados a lo largo de las series experimentales de esta tesis son los siguientes:

- a) Parámetros de obtención directa a partir de los intervalos R-R.
  - ◆ *SDNN o SDRR:* Hace referencia a la desviación estándar de los intervalos R-R. Este parámetro refleja todos los componentes cíclicos responsables de la



variabilidad durante el período de grabación. Es una estimación global de la VFC (90).

b) Parámetros de obtención indirecta a partir de las diferencias entre los intervalos R-R.

- ◆ *RMSSD*: Es la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos R-R adyacentes. Este parámetro informa de las variaciones a corto plazo de los intervalos R-R y se utiliza para observar la influencia del SNP sobre el sistema cardiovascular (79,82). Se asocia de manera directa a la variabilidad a corto plazo.
- ◆ *pNN50 o PRR50*: Porcentaje de los intervalos R-R consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí. Un valor elevado de pNN50 nos proporciona valiosa información acerca de variaciones altas espontáneas de la FC. Este parámetro aporta información sobre el nivel de excitación vagal (91).

*Método de dominio de frecuencia*: La medida del espectro de frecuencias de la VFC se obtiene a partir de una transformación matemática, habitualmente la Transformada Rápida de Fourier (FFT; del inglés *Fast Fourier Transform*), que permite descomponer la potencia de la señal R-R en diferentes componentes de frecuencias. Estos diversos componentes espectrales se correlacionan con la actividad de las diferentes ramas del SNA. Los componentes espectrales más ampliamente usados para el análisis de la VFC, y que resultan de interés para el presente trabajo se detallan a continuación:

- ◆ *Muy baja frecuencia (Very Low Frequency-VLF)*: En este rango de frecuencias muy bajas (0,003 a 0,04 Hz) se muestran oscilaciones probablemente relacionadas con influencias termorreguladoras, vasomotoras u hormonales. No obstante, la explicación fisiológica del componente VLF se encuentra menos definida que el resto de componentes y la existencia de un proceso fisiológico específico atribuible a estos cambios en el período cardíaco podría incluso ser cuestionada (12,79).
- ◆ *Baja frecuencia (Low Frequency-LF)*: Situada entre 0,04 y 0,15 Hz. Se considera que el origen de las oscilaciones dentro de esta banda de frecuencia es tanto de influencia simpática como parasimpática (12,92). Además, es

considerada una zona representativa de la actividad barorreceptora (el circuito barorreceptor tiene una frecuencia aproximada de 0,1 Hz (93)).

- ◆ *Alta frecuencia (High frequency– HF):* Se encuentran situada en el rango de 0,15 a 0,4 Hz. Este componente HF se presenta claramente mediado por la actividad del SNP (12,79,82). La actividad dentro de este rango de frecuencia se asocia con la *arritmia sinus respiratoria* (RSA; del inglés *respiratory sinus arrhythmia*), una modulación de la FC mediada vagalmente y que consiste en la ralentización normal de la tasa cardíaca durante la expiración y la aceleración de la misma durante la inspiración.

Las denotaciones y definiciones de los parámetros de VFC en este documento siguen la guía y estándares establecidos en la *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (ver referencia (79) para un mayor detalle sobre los métodos de análisis y parámetros adicionales de VFC).

Por último, puesto que la VFC está controlada predominantemente por la acción del SNA, cabe destacar brevemente la acción que ejercen ambas ramas autonómicas sobre el funcionamiento cardíaco.

El SNP se origina en una región central del tronco encefálico que se denomina bulbo raquídeo y alcanza el corazón a través del nervio vago (nervio craneal X). La influencia del parasimpático está basada sobre todo en la liberación de acetilcolina por el nervio vago, lo que causa un aumento de la duración de la despolarización lenta diastólica y puede causar un cambio abrupto de la FC, produciendo bradicardia y aumento de la VFC (79). En reposo predomina la actividad del SNP y se dice que el corazón mantiene un “tono vagal”. Se debe recordar que, en ausencia del tono vagal, la FC intrínseca sería alrededor de 100 latidos por minuto (lpm). El nervio vago ejerce un efecto depresor sobre el corazón, i.e., reduce la generación y conducción de los impulsos nerviosos provocando por tanto la reducción de la FC. La estimulación vagal máxima puede disminuir la FC hasta 20 o 30 lpm, así como disminuir la fuerza de contracción del miocardio (23).

Por el contrario, el SNS produce los efectos opuestos. La estimulación simpática está basada principalmente en la liberación de adrenalina y noradrenalina que activan unos receptores beta-adrenérgicos, lo que causa una aceleración en la tasa de despolarización lenta diastólica. En consecuencia, esto desemboca en un aumento de la FC y disminución

de la VFC. La estimulación simpática máxima puede incrementar la FC hasta 250 lpm. El impulso simpático también aumenta la fuerza de contracción de los ventrículos.

Por otra parte, resulta importante resaltar que el tiempo de actuación del SNA sobre el ritmo cardíaco difiere en función de la rama autonómica de la que se trate. La estimulación del parasimpático ejerce sus efectos de manera mucho más rápida (en torno a 1 segundo) que la estimulación de las vías simpáticas (en torno a 2,5 segundos para influenciar la FC y 5 segundos para influenciar la resistencia periférica) (94,95). Esto explicaría, por ejemplo, el retraso experimentado en el aumento de la FC con el comienzo de cualquier actividad o ejercicio físico y la disminución relativamente rápida de la FC inmediatamente después de un ejercicio de alta intensidad. Por tanto, las oscilaciones de la VFC a corto plazo son causadas sobre todo por un cambio del tono vagal.

En términos generales, un nivel óptimo de VFC es un índice de funcionamiento saludable y una inherente capacidad de autorregulación y adaptabilidad del organismo. En este contexto, es importante mencionar que las personas en entrenadas presentan valores menores de la FC en reposo y, consecuentemente una mayor VFC en comparación con personas no entrenadas, ya que mantienen un mayor tono vagal principalmente como consecuencia de las adaptaciones fisiológicas producidas por el ejercicio físico (12).

#### *Moduladores de la VFC.*

La actuación de la actividad simpática y parasimpática provoca modificaciones en el comportamiento de la FC, i.e., efectos cronotrópicos positivo o negativo en función del predominio de una rama autonómica sobre la otra, como respuesta a las necesidades del organismo de satisfacer las demandas metabólicas para su correcto funcionamiento (23). Aunque la VFC se encuentra predominantemente influenciada por la acción del SNA, también existen una variedad de factores o estímulos que provienen de diferentes sistemas del organismo e intervienen simultáneamente sobre ésta (80,82):

1. *Termorregulación:* el aumento o reducción de la temperatura corporal provoca la activación del hipotálamo, desembocando en un aumento en el tono aferente adrenérgico o colinérgico que desemboca en una vasoconstricción o vasodilatación respectivamente. Esta actividad neural influye sobre el ritmo cardíaco. Concretamente,

la frecuencia con la cual la termorregulación influye la VFC está en el rango VLF (<0,04Hz) (82).

2. *Barorreceptores:* los barorreceptores que influyen sobre la F C se encuentran localizados en la arteria aorta y en el seno carotídeo. Un incremento en la presión sanguínea provoca la excitación de estos receptores a través de la dilatación de las paredes vasculares. Los impulsos aferentes de los barorreceptores causan la inhibición de estructuras simpáticas y el aumento de estímulos de estructuras parasimpáticas eferentes en lenteciendo la F C, que consecuentemente, reduce el gasto cardíaco y la presión sanguínea. Los barorreceptores pertenecen con su función a un circuito regulador llamado *circuito barorreflejo*, en el que se debe también considerar la acción de impulsos eferentes simpáticos. En este circuito de regulación barorreflejo descrito, se ha observado una oscilación intrínseca en la región vasomotora del tronco-encéfalo con una frecuencia de 0,1 Hz, que por tanto, puede ser visible mediante el análisis espectral de la VFC, concretamente en la banda LF (0,04-0,15 Hz) (93). En este circuito regulador, tanto el conjunto de la actividad simpática como la parasimpática tienen consecuencias para la variabilidad a corto plazo (96).
3. *Respiración:* La respiración influye de manera directa sobre la VFC y provocando la anteriormente mencionada *arritmia sinusal respiratoria* (79,82). La activación de receptores de estiramiento localizados en la vía aérea durante la inspiración, provoca una reducción del tono parasimpático y aumento del tono simpático, incrementando la FC por regulación intrínseca. En la espiración se restablece el tono vagal y baja la descarga simpática, disminuyendo la FC (97).
4. *Sistema Renina-Angiotensina:* Este sistema es uno de los principales responsables de la regulación del volumen del líquido extracelular. Su actuación provoca una disminución de la influencia del sistema barorreflejo ante una disminución de la resistencia vascular periférica. La acción de este sistema se puede encontrar en el espectro de frecuencias VLF (<0,025 Hz) de la VFC (82).
5. *Quimiorreceptores:* los quimiorreceptores localizados en el cuerpo carotídeo y aórtico son activados en situaciones de hipoxia, hipercapnia o acidemia. La activación a nivel carotídeo causa un incremento de actividad parasimpática que lleva a bradicardia, mientras que la estimulación aórtica provoca una respuesta de taquicardia por aumento de la actividad simpática.

6. *Receptores auriculares*: la FC aumenta directamente a causa de la activación de los receptores de estiramiento localizados en las aurículas. El incremento del retorno venoso provoca la distensión de la aurícula, lo cual provoca un incremento de los impulsos eferentes simpáticos, incrementando la FC.

El SNA en general, y el funcionamiento cardíaco en particular, no sólo son seen influenciados por las oscilaciones de los sistemas internos como hemos podido ver anteriormente, sino que también tienen un intercambio directo con los estímulos que provienen de los centros cerebrales superiores desde un punto de vista cognitivo y afectivo (15,98). En el punto 3.2. de sarrollado en adelante, se da una amplia visión de esta influencia y se destaca la importancia que este hecho cobra en el contexto del trabajo de investigación aquí presentado.

#### *2.3.1.3.- Dinámica de la regulación autonómica en ejercicio físico y adaptaciones provocadas por el entrenamiento.*

Durante una serie única de ejercicio, el cuerpo humano ajusta de forma precisa su funcionamiento cardiovascular, respiratorio, muscular, metabólico y autonómico para satisfacer las demandas de energía y oxígeno de los músculos activos. En cambio, cuando estos sistemas son estresados repetidamente, como ocurre con el entrenamiento regular, van surgiendo una serie de adaptaciones estructurales y funcionales importantes (como resultado de múltiples adaptaciones al estímulo de entrenamiento), que permitirán la mejora en la funcionalidad de dichos sistemas tanto en reposo como en ejercicio. Entre las diferentes adaptaciones que tienen lugar a largo plazo, resultan de especial relevancia en este contexto las adaptaciones a nivel autonómico que trataremos en este apartado. Para ello, resulta imprescindible conocer previamente la dinámica de comportamiento del SNA durante el ejercicio físico puntual, para posteriormente abordar las principales adaptaciones a largo plazo que el ejercicio físico ejerce sobre la función del SNA.

### *Regulación autonómica durante el ejercicio físico.*

Entre los distintos órganos o sistemas de control sobre los que actúa de manera directa el SNA en el ejercicio físico (ver Tabla 1), resulta de especial interés en este contexto los mecanismos autonómicos de la regulación cardiovascular.

Tanto durante la realización de un ejercicio o actividad física como tras un período de entrenamiento regular, ocurren cambios notables en la FC. Estos cambios en FC se deben predominantemente a alteraciones en la actividad del SNA. La FC incrementa durante el ejercicio agudo de bido, e n primer lugar, a la reducción del control cardíaco vagal y seguidamente, al incremento de la actividad simpática (23). El tono vagal o predominio de la actividad del SNP, se da ante situaciones en las que la FC es menor de 100 lpm aproximadamente, mientras que el control simpático predomina durante los momentos de estrés físico o emocional en los que la frecuencia cardíaca es superior a 100 lpm. Por lo tanto, al comienzo de un ejercicio o si éste es de baja intensidad, la FC primero se incrementa debido a la desaparición del tono vagal, con un posterior aumento, si es necesario, a consecuencia de la activación simpática (23).

La estimulación simpática puede ocurrir bien por estimulación neural o bien por un incremento en el nivel de catecolaminas circulantes. Los mecanismos desencadenantes de la taquicardia durante ejercicio parecen implicar tanto circuitos parasimpáticos como circuitos reflejos espinales simpáticos, e.g., *reflejo de Bainbridge*. Éste es un reflejo cardíaco caracterizado por el aumento de la FC producida por la estimulación de los receptores de estiramiento situados en la pared de la aurícula izquierda. Los receptores de estiramiento auricular resultan excitados y transmiten señales aferentes hasta el bulbo raquídeo. Posteriormente, las señales eferentes egresan por los vagos y simpáticos, provocando un aumento de la FC y de la fuerza de contracción. Resulta de especial interés el nombramiento de este mecanismo reflejo, puesto que resulta evidente que puede ser particularmente responsable del incremento de la actividad simpática y suprarrenal del ejercicio (99). Esto es contrario a las respuestas reflejas iniciadas por los barorreceptores o los receptores cardiopulmonares parasimpáticos, que operan a través de un mecanismo de *feedback* negativo (100).

Tanto la rama simpática como parasimpática del SNA juegan un rol fundamental durante ejercicio. Por lo tanto, sería factible esperar cambios en los índices de regulación

autonómica en función del grado y duración del entrenamiento y/o la tipología de éste (101). Además, estos cambios deberían verse reflejados sobre un indicador como la VFC, dado que ésta permite determinar la contribución relativa de ambas ramas del SNA a la plasticidad de la respuesta individual al estímulo del entrenamiento (102).

*Adaptaciones en la regulación autonómica por la práctica crónica de ejercicio físico.*

Efectivamente, tal y como se menciona en el apartado anterior, existen numerosas evidencias demostrando un mejorado tono vagal en distintos parámetros de VFC vinculado al entrenamiento aeróbico o a los niveles de capacidad cardiorrespiratoria de los participantes. Este predominio del tono vagal en sujetos entrenados parece verse predominantemente en situaciones de reposo, aunque también ha sido mostrado tanto en ejercicio, como en la recuperación posterior a éste.

En lo referente a adaptaciones que repercuten en la dinámica de control autonómico durante ejercicio es destacable un estudio llevado a cabo por Tulppo et al. (103). Los resultados de esta investigación mostraron que el nivel de intensidad del ejercicio al cual el predominio de la modulación vagal de la FC desaparecía, fue significativamente mayor en sujetos con un buen nivel de condición física en comparación con aquellos que presentaron un pobre nivel de aptitud física. Siguiendo en esta línea, otro de los momentos claves donde se ha mostrado adaptación en la regulación autonómica en función del grado de entrenamiento de los participantes, es en la recuperación post-esfuerzo. En este sentido, es ampliamente conocido que los individuos entrenados recuperan del ejercicio a un grado más rápidamente que los individuos desentrenados (104). La recuperación más rápida de la FC en individuos entrenados parece ser independiente de cualquier respuesta que implique la rama simpática del SNA, sino que más bien, parecen ser mecanismos vagalmente mediados los que con mayor probabilidad sean los principales responsables de la rápida recuperación de FC en personas entrenadas (104).

Especialmente relevante aquí, son las adaptaciones sobre la regulación autonómica en situación de reposo que subyacen a la práctica crónica de ejercicio físico. En este sentido, numerosos estudios comparando grupos en función del grado de entrenamiento y nivel de condición física de los participantes, han revelado que la modulación vagal de la FC (expresada mediante el índice espectral HF) es significativamente mayor en personas

altamente entrenadas que en sujetos control (105–107). Estos hallazgos han sido también corroborados por diversos estudios longitudinales donde se examinan los efectos de un programa de entrenamiento aeróbico de larga duración, y que en línea con los estudios mencionados anteriormente, también han mostrado un efecto positivo del entrenamiento sobre la modulación vagal de la FC basal de los participantes (102,108–111). Por ejemplo, Melanson y Freedson (108), mostraron la influencia de un programa de entrenamiento sobre los parámetros de VFC en población joven. Los sujetos realizaron 3 sesiones semanales de 30 minutos de duración en las que debían pedalear sobre una bicicleta estática a una intensidad moderada-alta (80% FC de reserva) durante 16 semanas de entrenamiento. Tras dicha intervención, los participantes mostraron un incremento significativo de la actividad parasimpática tanto en índices espectrales (HF) como temporales (pNN50 y rMSSD).

En el meta-análisis propuesto por Sandercock et al. (112), se concluye que el entrenamiento aeróbico de al menos 4 semanas de duración resulta en incrementos significativos de litono vagal, aunque la magnitud de estos cambios parece verse influenciada principalmente por factores como la duración del período de entrenamiento y la edad de la población de estudio. De hecho, se mostraron cambios de menor magnitud en períodos de entrenamiento inferiores a 12 semanas, así como una tendencia atenuada de la respuesta del indicador HF al entrenamiento en sujetos de edad avanzada (112). Aquí es importante destacar el hecho de que el tono vagal se ve reducido con la edad (113), lo cual podría estar mediando los efectos del ejercicio físico en estos casos. Además de la edad, otros aspectos como la duración e intensidad de los entrenamientos o la diversidad de protocolos establecidos en la literatura podrían estar afectando a la significatividad fisiológica de estos estudios dando lugar a algunas de las discrepancias mostradas en la literatura al respecto (12).

En cualquier caso, en líneas generales, destaca la existencia de gran variedad de investigaciones que muestran que el entrenamiento aeróbico regular altera el balance autonómico incrementando la modulación vagal de la FC, y en menor medida, incluso disminuyendo también la actividad simpática (12,114–116). Diversas adaptaciones tanto estructurales como funcionales a consecuencia de la práctica crónica de ejercicio físico parecen estar detrás de este cambio de tendencia hacia un balance autonómico con



predominio del tono vagal. A continuación, se exponen una serie de mecanismos como posibles responsables de este hecho:

- ◆ *Características estructurales y funcionales del corazón:* El ejercicio crónico puede resultar en una remodelación cardíaca, incrementando su tamaño y mejorando la función cardíaca (12,23).
  - **Tamaño del corazón:** Tras un período de entrenamiento de larga duración, las dimensiones de la cavidad del ventrículo izquierdo, el grosor de las paredes y su tamaño aumentan (117,118). Estas adaptaciones cardíacas al ejercicio físico dependen del tipo e intensidad de éste. Amplios volúmenes de entrenamiento de resistencia resultan en cambios adaptativos en la función cardiovascular (23,99). El corazón aumenta su capacidad para bombear sangre principalmente mediante el aumento del volumen sistólico, lo cual ocurre debido a un incremento del volumen diastólico final y un pequeño aumento de la musculatura del ventrículo izquierdo. Por el contrario, el entrenamiento de fuerza resulta en una hipertrofia de mayor convergadura en el ventrículo izquierdo, mientras que se observa un pequeño o ningún cambio en el volumen. De manera añadida, el entrenamiento de resistencia también induce un decremento de la carga metabólica sobre el corazón tanto en reposo como a cualquier intensidad submáxima, mediante el incremento del volumen sistólico y el descenso de la FC. El resultado es una relación presión-tiempo más eficiente.
  - **Disminución FC intrínseca:** En personas entrenadas se ha observado una disminución de la FC intrínseca (la FC obtenida sin ningún tipo de influencia autonómica) (119,120). Numerosos estudios han constatado que por norma general se observa una menor FC intrínseca acompañando a la bradicardia inducida por entrenamiento (119–122), y se plantea que la reducción puede ser causada por un efecto mecánico sobre el tejido del marcapasos impuesto por la hipertrofia cardíaca o por una alteración en el metabolismo celular del miocardio (121).
- ◆ *Presión arterial (PA):* El ejercicio de resistencia reduce la PA tanto en reposo como en ejercicio submáximo (123,124). La reducción de la PA inducida por el entrenamiento

podría ser atribuida a un incremento en la liberación de óxido nítrico (un potente vasodilatador secretado en el endotelio) resultante de un aumento en la tensión de cizallamiento vascular (i.e., fuerza, por unidad de área, que el flujo sanguíneo ejerce en la pared vascular) durante ejercicio (125). Por otro lado, el ejercicio crónico ha demostrado mejorar la conductancia vascular y disminuir la grasa corporal, que en su conjunto podría contribuir de manera añadida a la reducción de la PA (126,127). Sin embargo, muchos investigadores creen que la reducción de la PA con el ejercicio crónico está mediada primariamente por mecanismos neurales, puesto que la actividad del nervio vasomotor simpático decrece tras entrenamiento (128–130).

- ◆ *Función del barorreflejo:* Es obvio que el efecto del entrenamiento aeróbico sobre la PA fija un importante vínculo entre la adaptación cardiovascular al ejercicio aeróbico y la función del SNA, mediado por los cambios o mejoras que tienen lugar en la función del sistema barorreflejo (116,131,132). Estas mejoras en la función del barorreflejo relacionadas con el entrenamiento podrían ser resultado de una mayor flexibilidad de los vasos sanguíneos, mejor transducción de la señal en áreas barosensibles del seno carotídeo y el arco aórtico (133), o incluso ser el reflejo de una mejorada y mantenida integración central en los centros cardiovasculares del tronco encefálico (134).
- ◆ *Adaptaciones en centros cardiorrespiratorios:* El ejercicio crónico parece remodelar los centros cardiorrespiratorios, lo que repercute en una reducción de la actividad simpática y mejora del tono vagal (135,136).
- ◆ *Adaptaciones sobre la función del simpático:* Puesto que el SNS se activa durante la realización de ejercicio puntual, la activación de este sistema repetidamente podría resultar en una atenuación de la actividad simpática (129,137,138). Estudios con animales han sugerido que el óxido nítrico disminuye la excitabilidad simpática general en el tronco encefálico, aunque posiblemente esto también pueda deberse a acciones en regiones cerebrales superiores (i.e., hipotálamo) (139). Debido a las inevitables restricciones experimentales, no está claro si la incrementada liberación de óxido nítrico con el ejercicio tiene un efecto de inhibición de la actividad simpática en humanos.

- ◆ *Obesidad visceral:* El ejercicio actúa como protector contra la ganancia de peso y la obesidad visceral, lo que podría también contribuir de manera indirecta a la reducción en la actividad simpática (134).
- ◆ *Liberación catecolaminas:* El entrenamiento de resistencia influye en la liberación de catecolaminas. La norepinefrina es liberada por procesos del nervio simpático. Un programa de entrenamiento de resistencia parece resultar en una menor respuesta de liberación de catecolaminas al ejercicio submáximo, aunque no a ejercicios máximos (140).

Como se ha podido apreciar en la revisión anterior, un amplio número de investigaciones muestran que el ejercicio físico crónico resulta en adaptaciones tanto estructurales como funcionales sobre el SNA, las cuales se ven reflejadas principalmente en un cambio en el balance autonómico hacia un aumento significativo del tono vagal.

En el siguiente apartado se detalla la relación bidireccional entre el funcionamiento del SNA y el rendimiento cognitivo, la cual ha mostrado ser significativamente más eficiente bajo situaciones de balance autonómico con predominio de un tono vagal. Este hecho indica de manera indirecta que las adaptaciones autonómicas que resultan de la práctica deportiva podrían estar actuando como mediador contribuyendo de manera significativa a potenciar la estrecha relación positiva entre ejercicio crónico y rendimiento cognitivo descrita en la literatura. El funcionamiento del SNA ha sido un gran olvidado dentro de este tópico de investigación, y como veremos a continuación, puede resultar un factor clave para alcanzar un mejor rendimiento de los mecanismos fisiológicos que subyacen a la nombrada relación ejercicio – cognición.

### **2.3.2. Relación entre el funcionamiento del SNA y cognición.**

La gran mayoría de estudios que relacionan el funcionamiento del SNA con el procesamiento cognitivo usan la VFC como principal índice de funcionamiento autonómico. Aunque el estudio de la VFC ha sido altamente desarrollado en el campo de la medicina con propósitos de investigación y diagnóstico (83–86), el interés en mostrar la relación entre VFC y función cognitiva es solo reciente. En este sentido, numerosos estudios han mostrado evidencia de la estrecha relación existente entre el funcionamiento

del SNC y SNA (141). Ambos sistemas están recíprocamente interconectados y mantienen una relación bidireccional. Como claro ejemplo de esto, en la literatura se destacan dos aproximaciones distintas desde la que dicha relación ha sido abordada, i.e., el estudio de la influencia del procesamiento cognitivo sobre la VFC, y la investigación de la influencia de diferencias individuales en VFC sobre la regulación de procesos afectivos y cognitivos.

Una de las aproximaciones empleada por los estudios de VFC y funcionamiento cognitivo ha sido tomando la VFC como variable dependiente. Por ejemplo, Mukherjee et al. mostraron que diferentes niveles de carga mental repercuten en efectos diferenciales sobre la VFC (i.e., a mayor carga cognitiva se observan menores valores de VFC) (87). En una línea muy similar, Durantin et al. (142) usaron técnicas de monitorización de los niveles de oxigenación cerebral (fNIRS, del inglés *functional near infrared spectroscopy*) para medir actividad en el área de la corteza prefrontal en combinación de medidas de VFC con el objetivo de predecir carga mental durante una tarea de pilotaje simulada. Sus resultados mostraron que tanto la actividad cerebral medida mediante fNIRS como la VFC fueron sensibles a diferentes niveles de carga mental, i.e., se mostraron valores notablemente inferiores de activación prefrontal, así como menor actividad parasimpática en los momentos de mayor nivel de dificultad en tarea. Durantin et al. concluyeron que ambas medidas resultaron ser apropiadas para la detección de sobrecarga mental. Estos resultados, junto con otros estudios (143–146), sugieren que la VFC parece ser un buen índice de carga cognitiva y que la actividad del SNA refleja la capacidad de adaptabilidad del organismo a demandas cambiantes tanto externas como internas, dependiendo de la intensidad de la carga cognitiva.

La sensibilidad de la VFC no solo ha sido vinculada a situaciones de carga mental, sino que también ha sido de mostrada ante situaciones de estrés (98), ansiedad (147), y más importante a qué, ante tareas implicando diferentes procesos cognitivos. En esta línea, Chang y Huang (14) mostraron que los valores de VFC variaron en función de las demandas atencionales en una tarea búsqueda visual, registrando menores valores de VFC en condiciones de alta carga atencional (i.e., el estímulo objetivo y los distractores compartían características en más de una propiedad visual), respecto a la condición de baja carga atencional (i.e., estímulo objetivo y distractores se diferencian por una única propiedad visual) y la condición control, en la que los participantes únicamente miraban pasivamente los estímulos presentados. Junto con demandas atencionales, la dificultad

perceptiva parece ser otro factor clave modulando la VFC. Los resultados de un reciente estudio llevado a cabo por Chen et al. (148) apuntaron en esta dirección mostrando menores valores de VFC en función de distintos niveles de dificultad perceptiva.

Realizando un breve reconocimiento de la literatura sobre la relación entre VFC y cognición, se puede apreciar que los investigadores han usado un amplio rango de tareas implicando diferentes procesos cognitivos, lo cual dificulta cualquier intento por establecer una relación más nítida entre la VFC y el procesamiento cognitivo. En este sentido, resulta especialmente ilustrativo el ejemplo del estudio de Luft et al. (15), quienes compararon la modulación que ejerció la VFC de los participantes ante la realización de una gama de tareas que implicaban diferentes procesos cognitivos. Específicamente, ellos usaron la batería de test cognitivos “CogState”, la cual consiste en un conjunto de cinco tareas: TR simple, TR de elección, memoria de trabajo, memoria a corto plazo, y tarea de monitorización continua. Sus resultados indicaron una mayor reducción de los valores de VFC en estas tres últimas tareas respecto a las de TR simple o de elección. Los autores interpretaron estos resultados estableciendo una relación inversa entre el grado de demandas de atención (i.e., memoria de trabajo, memoria a corto plazo y tarea de monitorización continua) y la VFC (149–152).

En general, considerando la literatura que aborda la relación entre cognición y VFC mediante la manipulación de las demandas cognitivas, se extrae: 1) que la VFC de los participantes se presenta como un índice apropiado para establecer la posible relación entre procesos cognitivos y fisiológicos; 2) que aunque diversos estudios sugieren una estrecha relación entre diferentes procesos cognitivos y la VFC, parece que las tareas que implican un mayor grado de demandas de atención ejercen una mayor incidencia sobre el funcionamiento del SNA reflejado a través de la VFC.

La otra de las aproximaciones empleadas por los estudios que relacionan VFC y funcionamiento cognitivo focaliza su interés en la relación opuesta, i.e., la influencia de diferencias individuales en VFC en la regulación de procesos fisiológicos, afectivos y cognitivos (10,153). Específicamente, como se mostrará a continuación, los componentes de dominio vaginal de la VFC se consideran un importante marcador de flexibilidad autonómica y adaptabilidad comportamental (10,154,155). Por tanto, un mayor tono vaginal se considera el reflejo de un sistema neurofisiológico altamente adaptable a cambios repentinos en las demandas ambientales. Como clara evidencia de esto, existen estudios

que han investigado el rol que las diferencias individuales en tono vagal (principalmente medido mediante la VFC) ejercen sobre la regulación emocional o cognitiva en procesos específicos como aprendizaje, memoria, percepción o control cognitivo. Por ejemplo, la VFC ha sido vinculada a la regulación emocional de sde dos perspectivas de análisis distintas. De ellas se extrae, en primer lugar, que los individuos con una mayor capacidad de regulación emocional han de mostrado de mayores niveles de VFC basales (153,156); y en segundo lugar, que incrementos puntuales en los valores de VFC en respuesta a situaciones que requieren regulación emocional parecen favorecer o facilitar una respuesta más efectiva (157,158). En su conjunto, estos hallazgos sugieren la funcionalidad de la VFC como recurso que puede ser utilizado en el contexto de la regulación emocional.

Resulta de mayor relevancia para el contexto de este trabajo, el progresivo desarrollo de interés que se ha ido experimentando en la literatura por el estudio de la relación entre la VFC y el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, Johnsen et al. (159) mostraron que, en comparación con individuos con valores bajos de VFC basal, aquellos que presentaban un mayor tono vagal en reposo obtuvieron un mejor rendimiento en una tarea Stroop (i.e., tarea de conflicto de respuesta), mostrando TR más rápidos en la condición incongruente. Estos resultados sugieren que un balance autonómico predominantemente vagal, parece estar asociado con una eficiente regulación atencional.

En un estudio llevado a cabo por Hansen et al. (11), los participantes fueron divididos en dos grupos en base a sus valores basales de VFC (i.e., alta y baja VFC). Su principal objetivo fue investigar la relación del funcionamiento autonómico sobre el rendimiento cognitivo durante la realización de dos tareas, una implicando memoria de trabajo (WMT, del inglés *working memory test*) y otra implicando procesos de atención sostenida y atención selectiva (CPT, del inglés *continuous performance task*). Los resultados mostraron que el grupo con altos valores de VFC basal mostró una mayor proporción de respuestas correctas en la tarea de memoria de trabajo que el grupo con baja VFC. Además, el grupo con mayor VFC mostró TR más rápidos, mayor proporción de respuestas correctas y menos errores que el grupo con baja VFC en la tarea CPT. No obstante, resulta importante destacar que este hallazgo sólo estuvo presente en los componentes de la CPT implicando discriminación de estímulos y tarea de suma simple, no existiendo diferencias en rendimiento en el resto de componentes de la tarea (i.e., TR

simple o la atención de respuesta a componentes específicos del estímulo). De manera adicional, ambos grupos mostraron una disminución de la VFC durante la presentación de las tareas cognitivas en comparación con un período de 5 minutos de recuperación posterior a la evaluación cognitiva. Por lo tanto, este estudio mostró por primera vez la especificidad de la relación entre diferencias individuales en regulación autonómica y el rendimiento en determinados procesos cognitivos.

Estudios llevados a cabo más recientemente han confirmado los hallazgos descritos anteriormente, mostrando nuevamente una estrecha relación entre una VFC basal de claro predominio vagal y un eficiente control atencional (160) o un mejor rendimiento en componentes de tarea que requieren una alta implicación de control ejecutivo (e.g., capacidad de monitorización de errores) en comparación con aquellos componentes con menor demanda atencional (e.g., velocidad de procesamiento visomotora) (161) (véase Thayer et al. (10) para una revisión).

Considerando conjuntamente los estudios arriba descritos, éstos sugieren que mayores valores de VFC basales han mostrado estar asociados a un mejor rendimiento en el contexto de tareas cognitivas que implican funciones cognitivas tales como memoria de trabajo, inhibición de respuestas inapropiadas, detección de errores o regulación atencional, las cuales han mostrado estar vinculadas de manera directa con la actividad de la corteza prefrontal (162). Este hecho resulta especialmente relevante, ya que en base a ello, se ha ido desarrollando en la literatura un modelo teórico, que se expone a continuación, que pretende dar explicación a la asociación establecida entre la VFC y el procesamiento cognitivo.

### *2.3.2.1. El modelo teórico de integración neurovisceral*

Como se ha podido ver anteriormente, en la literatura se ha evidenciado que las personas con mayores valores basales en componentes vagales de la VFC, exhiben un mejor rendimiento en determinados mecanismos cognitivos controlados principalmente por áreas prefrontales (11) así como mayor adaptabilidad y flexibilidad en respuestas emocionales (10). En este contexto, Thayer et al. (10,153) propusieron recientemente el modelo de integración neurovisceral con el objetivo de explicar el vínculo existente entre el procesamiento cognitivo y el funcionamiento del SNA.

En términos generales, el modelo de integración neurovisceral ha identificado una red neural flexible que se asocia con la autorregulación y adaptabilidad del organismo y que podría proveer una estructura unificada a través de la cual se podrían aunar la diversidad de respuestas observadas desde distintos dominios. Thayer et al. sugieren la existencia de un circuito recíproco común a nivel neural entre estructuras corticales y subcorticales que actúa como unión estructural entre procesos psicológicos (e.g., emoción o control ejecutivo), y procesos fisiológicos (i.e., fundamentalmente la actividad autonómica de control cardíaco, entre otros), que además puede ser indexado con la VFC. Por lo tanto, debido a estas estructuras neurales interconectadas que permiten a la corteza prefrontal ejercer una influencia inhibitoria sobre estructuras subcorticales, el organismo es capaz de responder a demandas del entorno, y organizar su comportamiento de manera efectiva. Thayer et al. identificaron en su modelo la red neuronal autonómica central (RNAC) (163), como una importante red funcional implicada en esta comunicación entre cerebro y corazón.

#### *Red neuronal autonómica central (RNAC)*

Desde una perspectiva funcional, esta red es un componente integrado de un sistema de regulación interna a través del cual el cerebro controla respuestas viscerales, neuroendocrinas y comportamentales que son críticas para el comportamiento, adaptabilidad y la salud. Desde un punto de vista estructural, la RNAC incluye estructuras tanto prefrontales como límbicas: la corteza cingulada anterior, insular, orbitofrontal y prefrontal ventromedial, el núcleo central de la amígdala, núcleo paraventricular del hipotálamo, sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, el núcleo del tracto solitario (NTS), núcleo ambiguo, médula ventrolateral y ventromedial y el área tegmental ventral (ver (153) para una descripción detallada).

Estos componentes están recíprocamente interconectados de tal manera que la información fluye bidireccionalmente entre los niveles superiores e inferiores del SNC. La principal puerta de salida de la RNAC es también mediada a través de las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Estas neuronas inervan el corazón mediante el ganglio estrellado y el nervio vago, respectivamente. La interacción entre las señales eferentes simpáticas y parasimpáticas de la RNAC sobre el nódulo sinoauricular producen el complejo de variabilidad latido a latido que marca un organismo saludable y flexible



(164). De esta manera, la información eferente de la RNAC está directamente vinculada a la VFC. De manera importante, el NTS es una zona donde los impulsos aferentes y eferentes del nervio vago se encuentran. El tráfico de información en el nervio vago fluye en ambas direcciones. Las vías eferentes vagales son importantes para el control de una serie de órganos que incluye el corazón, pulmones, los riñones y el hígado (165,166). Por otro lado, las vías aferentes vagales son importantes para la inflamación, dolor y el control de la presión sanguínea a través de la función del barorreflejo (167). En resumen, el cerebro y el corazón están conectados bidireccionalmente. El flujo de impulsos eferentes del cerebro afectan al corazón, así como el flujo de impulsos aferentes del corazón afectan al cerebro. Crucialmente, el nervio vago es una parte integral de este sistema cerebro-corazón y los componentes vagalmente mediados de la VFC parecen tener la capacidad de proveer valiosa información sobre el funcionamiento de este sistema.

El punto clave que conforma la base de este modelo de integración neurovisceral, viene determinado por el hecho de que gran parte de las estructuras descritas en esta RNAC encargadas de la regulación del balance autonómico, aparecen también fuertemente relacionadas (y parcialmente superpuestas) con redes encargadas de la regulación comportamental (principalmente en procesos de control cognitivo, incluyendo monitorización de conflicto, inhibición de respuesta o resolución de interferencias, entre otros)(168–171). Por ello, dicho modelo teórico propone que todos estos procesos de regulación cognitiva, afectiva y fisiológica pueden estar relacionados entre sí en servicio de un comportamiento adaptable a las demandas del entorno (172). De hecho, una idea fundamental de este modelo es que la VFC se presenta como un índice que va más allá de un mero indicador de salud de la función cardíaca. De hecho, ésta se presenta como un índice que aporta información del grado en el que el sistema “integrante” del cerebro, provee un control flexible sobre el funcionamiento periférico.

En definitiva, el modelo propuesto por Thayer et al. sugiere la existencia de un circuito inhibitorio recíproco común entre estructuras neurales corticales y subcorticales que puede, tanto estructural como funcionalmente, unir emociones y procesamiento cognitivo con procesos fisiológicos de regulación autonómica. Este circuito y su eficacia autorreguladora puede ser indexado por la VFC. Esta red neural permite a la corteza prefrontal inhibir estructuras subcorticales asociadas con comportamientos defensivos, lo cual resulta de

vital importancia como veremos a continuación, y así promover respuestas flexibles a los cambios y demandas del entorno.

### *La importancia de la inhibición*

Resulta importante destacar que la vía eferente de la RNAC se encuentra inhibida de manera tónica bajo el control de la corteza prefrontal (i.e., predominio tonovagal), que ejerce dicha acción a través de las neuronas GABAérgicas en el NTS y la amígdala (173,174). Por tanto, la respuesta por defecto ante situaciones de incertidumbre, novedad o amenaza para el organismo es la preparación excitadora simpática para la acción, conocida comúnmente como la reacción de “*lucha o huida*”. Sin embargo, bajo situaciones normales esta respuesta debe ser tónicamente inhibida, y esta inhibición es alcanzada a través de una modulación “arriba-abajo” desde la corteza prefrontal. De esta manera, bajo condiciones de incertidumbre o amenaza, la corteza prefrontal reduce su actividad. Este estado de reducida actividad se asocia con una desinhibición de los circuitos excitadores simpáticos que resultan esenciales para la movilización de energía. Aunque estas funciones inhibitorias son ejercidas por el conjunto de la corteza prefrontal, han sido predominantemente vinculadas a la actividad del hemisferio prefrontal derecho (175–177). En términos generales, un funcionamiento apropiado de los procesos inhibitorios resulta vital de cara a preservar la integridad del sistema y por tanto, es vital para la salud en general. De hecho, una menor regulación prefrontal puede llevar a una hiperactividad de estructuras subcorticales que podría resultar en una prolongada activación de mecanismos de defensa, lo cual ha sido asociado a diversas patologías psicológicas como por ejemplo la depresión (178,179), ansiedad (180) o esquizofrenia (181).

### **2.3.3. Ejercicio físico, regulación autonómica y función cognitiva.**

Como se ha detallado en apartados anteriores, el ejercicio físico crónico repercute en adaptaciones estructurales y funcionales tanto sobre el SNC como sobre el SNA. Tomando este hecho dentro del contexto del modelo teórico de integración neurovisceral, sería factible pensar que pueda existir un efecto indirecto de la práctica crónica de ejercicio

físico sobre el funcionamiento bidireccional del SNC y SNA. De hecho, aunque aún no existe evidencia directa corroborándolo, los únicos tres estudios hasta la fecha que han examinado la posible relación a tres existente entre el ejercicio físico crónico, el funcionamiento del SNA (mediante la valoración de la VFC) y el rendimiento cognitivo, apuntan en esta dirección.

Inicialmente, el estudio desarrollado por Hansen et al. (182), quienes investigaron el efecto de un programa de entrenamiento aeróbico en la relación entre VFC y función cognitiva de 37 integrantes de la Marina Real Noruega. Todos los participantes se sometieron a un programa de 8 semanas de entrenamiento, después del cual, los sujetos completaron una evaluación cognitiva inicial (pre-test). Los sujetos fueron entonces divididos en dos grupos, i.e., grupo entrenamiento (GE) y grupo control (GC). El GC abandonó el programa de entrenamiento (mientras el GE lo continuó) durante las 4 semanas posteriores, después de las cuales todos los sujetos completaron la evaluación cognitiva de nuevo (post-test). Tanto en el pre como en el post-test, evaluaron nivel de condición física ( $VO_{2máx}$ ), VFC basal y rendimiento cognitivo. Para de terminar el rendimiento cognitivo los autores presentaron un set de 5 tareas, las cuales agruparon según su grado de implicación de la atención (de arriba-a-abajo), clasificándolas como “ejecutivas” y “no ejecutivas”. Dentro del set de tareas no ejecutivas incluyeron una de TR simple (responder lo más rápido posible a cualquier estímulo, i.e., números entre 0-9) y otra de TR de elección (responder lo antes posible ante la presentación de un dígito específico, i.e., número 7). En el set de tareas ejecutivas, incluyeron principalmente tareas implicando memoria de trabajo, donde los participantes debían identificar y actualizar la información almacenada a corto plazo ensayo a ensayo. Aquí incluyeron las tareas N-1 back y N-2 back, donde los participantes de terminaban si el estímulo presentado en pantalla coincidía con el estímulo presentado uno o dos ensayos antes, respectivamente. Además, incluyeron una tercera tarea (variante de N-1 back), donde se debía responder sólo cuando se presentaran dos números consecutivos en orden ascendente (e.g., 4-5).

Los resultados del estudio de Hansen et al. (182) mostraron que en la evaluación pre-test, no hubo diferencias entre grupos en  $VO_{2máx}$  o VFC basal. Por el contrario, el GC mostró un descenso significativo en  $VO_{2máx}$  entre el pre y post-test, y menores valores de VFC basal en comparación con el GE. Aunque no hubo diferencias en rendimiento en

ninguna de las tareas en la evaluación pre, el GE obtuvo TR más rápidos y mayor exactitud de respuesta (% de respuestas correctas ante estímulos objetivo) en aquellas tareas consideradas como ejecutivas en el post-test con respecto al pre-test. Curiosamente, el GC mostró TR más rápidos en las tareas no ejecutivas en la evaluación post-test en comparación con pre-test. Conjuntamente, estos resultados mostraron que los cambios ejercidos sobre la VFC (a través del entrenamiento) se asociaron a cambios selectivos sobre la función cognitiva.

En un estudio posterior llevado a cabo por Albinet et al. (183), se obtuvieron de nuevo resultados que apoyaron la evidencia previa. Albinet et al. investigaron el efecto de un programa de entrenamiento de 12 semanas de duración sobre la VFC y la función cognitiva en un grupo de adultos mayores. Ellos evaluaron el rendimiento cognitivo mediante el test de clasificación de cartas de Wisconsin, una tarea que implica mecanismos de planificación estratégica, búsqueda organizada, comportamiento guiado por metas y flexibilidad e inhibición de respuestas impulsivas (184). Los resultados de este estudio mostraron un incremento notable del tono vagal (medido por VFC basal), acompañado paralelamente por un mejor rendimiento cognitivo en el test de Wisconsin del grupo sometido al programa de entrenamiento aeróbico en comparación con el grupo control. Estos resultados pusieron de manifiesto el importante rol del ejercicio aeróbico como un factor protector a nivel cardíaco y cerebral, y sugiere una vinculación entre el ejercicio físico, la VFC y cognición en población de edad avanzada.

Por último, ha sido publicado recientemente un nuevo estudio dentro de esta línea de investigación en el que se compararon marcadores de control cardíaco simpático (PEP)<sup>2</sup> y parasimpático (componente espectral HF) basales y durante la tarea, en dos grupos con distinto nivel de condición física mientras éstos realizaban la tarea de flancos descrita anteriormente (187). Los resultados comportamentales indicaron una relación significativa entre el nivel de condición física de los participantes y el rendimiento en TR. A nivel cardíaco, no se encontraron diferencias entre grupos en los valores basales de PEP o HF. En cambio, el grupo con alto nivel de condición física mostró mayor control parasimpático

---

<sup>2</sup> PEP (del inglés *pre-ejection period*), es una medida comúnmente usada que refleja el control simpático del corazón (185,186). Se trata de un intervalo temporal entre el momento de inicio de la despolarización ventricular (onda Q del ECG) y el momento de la apertura de la válvula aórtica e inicio de la eyección cardíaca en el ventrículo izquierdo.

durante la realización de la tarea, el cual fue significativamente asociado con los niveles de  $VO_{2m\acute{a}x}$  y TR en ambas condiciones de tarea (i.e., congruentes e incongruentes).

En general, aunque las evidencias son escasas y no es posible extraer resultados muy concluyentes, parece evidente la existencia de una relación entre el ejercicio físico, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento del SNA. En su conjunto, los hallazgos mostrados anteriormente sugieren por un lado, que la VFC (particularmente los componentes mediados por la rama parasimpática del SNA) parece estar relacionada con funciones con alto grado de implicación atencional, como la memoria de trabajo o el control cognitivo, y por otro lado, que ésta podría ser un instrumento que proporcione información útil de cara a lograr un mejor entendimiento de los mecanismos que subyacen a los beneficios del ejercicio aeróbico sobre la función y estructura cerebral. No obstante, la limitada evidencia hasta el momento, así como el actual desconocimiento de los mecanismos fisiológicos que se esconden tras esta relación entre funcionamiento del SNA y el rendimiento cognitivo, hacen difícil esbozar los mecanismos de acción por los que se relacionan éstas tres variables.



---

**CAPÍTULO III**

**PLANTEAMIENTO DE LA  
INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS**

---

La literatura investigando la relación positiva existente entre ejercicio y cognición, ha evidenciado hasta el momento que los principales beneficios del ejercicio crónico aparecen predominantemente vinculados a procesos implicando cambio de tarea, atención selectiva, control inhibitorio y/o memoria de trabajo (21). Cabe resaltar de manera especial, un proceso que aparece de manera inherente a todos ellos y resulta fundamental tanto para un buen funcionamiento cognitivo general, como para numerosas actividades de la vida diaria, i.e., atención sostenida o vigilancia. A pesar del gran progreso dentro del tópico en los últimos años y de la importancia que cobra dicho proceso para el rendimiento cognitivo general, se sabe relativamente poco sobre el potencial rol que el ejercicio físico y el estado de forma cardiovascular parecen ejercer sobre el rendimiento en atención sostenida.

Por otro lado, aunque numerosos estudios han examinado los beneficios que el ejercicio físico y capacidad cardiovascular ejercen sobre la cognición en niños y adultos mayores, muy pocos estudios en comparación han demostrado esta relación en población de adultos jóvenes (i.e., 18-35 años). La relativa estabilidad y psicoderrendimiento cognitivo que caracteriza a este grupo de edad (9,70), podría estar reduciendo el margen de mejora de la función cognitiva que se atribuye a la práctica de ejercicio físico. En cualquier caso, no cabe duda de la importancia de examinar patrones de conducta que mejoren la cognición, incluso en la adultez temprana, ya que las redes de conexión cerebral no sólo pueden mantenerse sino que pueden ser mejoradas a lo largo de la vida, atenuando así el declive cognitivo asociado a la edad o la probabilidad de aparición de enfermedades patológicas, un proceso que se conoce como reserva cognitiva (188). Además, el estudio de la relación entre ejercicio y cognición en este rango de edad resulta altamente relevante dado el gran descenso en los niveles de práctica deportiva y ejercicio físico desde la etapa de la adolescencia hacia la adultez temprana (189).

Por último, y quizás más importante, aunque se ha desarrollado un creciente interés por investigar los mecanismos neurobiológicos implicados en los beneficios cognitivos a causa del ejercicio y función cardiorrespiratoria (8,9), éstos continúan siendo imprecisos. Uno de los mecanismos emergentes que podría facilitar el rendimiento de respuestas conductuales eficientes y adaptativas en general, y el funcionamiento cognitivo de alto nivel en particular, es la actividad del SNA (10). Se ha demostrado que el ejercicio y la función cardiorrespiratoria desencadenan adaptaciones e influencias favorables sobre la regulación autonómica (12), y promueven cambios beneficiosos sobre la estructura y



función cerebral, llevando consecuentemente a mejorar el rendimiento cognitivo (8,9,13). Sin embargo, son muy escasos los estudios hasta la fecha que han examinado las relaciones existentes entre capacidad cardiorrespiratoria, funcionamiento autonómico, y cognición dentro de un mismo diseño experimental.

El objetivo principal de la presente tesis fue investigar la asociación existente entre la práctica crónica de ejercicio físico ( que resulta en diferencias individuales en capacidad física cardiovascular) y la función cognitiva ( atención sostenida en particular), así como evaluar los mecanismos fisiológicos ( a nivel neural y autonómico) que subyacen a dicha relación en adultos jóvenes entre 18 -35 años. Se llevaron a cabo cuatro Estudios experimentales para abordar este propósito general desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, con una aproximación novedosa que combina medidas comportamentales, de potenciales corticales evocados (ERPs), y medidas de funcionamiento autonómico como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y la respuesta cardíaca evocada a eventos (EKG). Las técnicas de registro y análisis usadas en los distintos Estudios de la presente tesis, aumentarán nuestro entendimiento de la relación positiva entre el ejercicio físico y el funcionamiento cerebral en situaciones implicando altas demandas de atención sostenida. Además, esto ayudará a descubrir cualquier potencial interacción existente entre el SNS y SNA en dichas situaciones.

A continuación se detallan los cuatro Estudios a través de las cuáles se abordó el objetivo general de esta tesis. En los siguientes párrafos se describen en detalle los objetivos específicos de cada uno de ellos, así como la aproximación experimental empleada para abordar los mismos.

### **Estudio 1. Rendimiento cognitivo y variabilidad de la frecuencia cardíaca: influencia del nivel de condición física cardiovascular.**

Aunque investigaciones recientes apoyan la sensibilidad de la VFC al procesamiento cognitivo (10), el rol del nivel de condición física cardiovascular en esta relación aún permanece poco conocido. No obstante, se sabe que el ejercicio aeróbico y la condición cardiovascular benefician los mecanismos de regulación autonómica (12), y promueven adaptaciones en estructuras cerebrales que consecuentemente, repercuten sobre el rendimiento cognitivo (1,8,13,38,40). Los pocos estudios que investigaron hasta el

momento la relación entre condición cardiovascular, VFC y cognición, tomaron principalmente valores basales de regulación autonómica como índice a relacionar con el rendimiento cognitivo, dificultando así cualquier interpretación de relación directa entre variables. Esta primera serie experimental trató de dar un paso adelante investigando las relaciones existentes entre procesamiento cognitivo y regulación autonómica durante la realización de tareas, en función de las diferencias individuales de condición cardiovascular de los participantes.

Dos principales objetivos se plantearon en este primer Estudio: 1) replicar estudios previos mostrando la influencia del procesamiento cognitivo sobre la VFC de los participantes; 2) investigar el rol que el nivel de condición cardiovascular de los participantes puede ejercer sobre la influencia del procesamiento cognitivo en su regulación autonómica. Para alcanzar estos objetivos, se midió el efecto de tres tareas cognitivas (una tarea de vigilancia psicomotora, una tarea de orientación temporal y una tarea de discriminación perceptiva de la duración) sobre los índices de control vagal de la VFC de dos grupos de participantes, i.e., un grupo ACF y un grupo BCF.

Las tareas cognitivas usadas en este primer Estudio fueron seleccionadas por dos principales motivos. Por un lado, todas las tareas se encuadran dentro del dominio del tiempo. Algunas de las estructuras cerebrales que parecen estar relacionadas con el procesamiento temporal y motor son el cerebelo y los ganglios de la base (190), las cuales están claramente implicadas en tareas que requieren una representación exacta de la información temporal (191). Además, el entrenamiento aeróbico ha mostrado modular el funcionamiento de estas áreas cerebrales (40,44,50). Por otro lado, los pocos estudios relacionando el efecto del entrenamiento físico sobre la VFC y el rendimiento cognitivo encontraron que el incremento de control vagal sobre la VFC basal de los participantes (como resultado del entrenamiento) fue asociado principalmente a un mejor rendimiento cognitivo sólo en procesos de control cognitivo o memoria de trabajo (182,183). Sin embargo, varios estudios apoyan que el ejercicio físico produce efectos sobre el rendimiento cognitivo tanto en éstos, como en otros procesos cognitivos con altas demandas de atención (e.g., discriminación perceptiva (73) o atención sostenida (32)). Aunque las tres tareas se encuadran dentro del dominio del tiempo, cada una de ellas aborda un aspecto específico del procesamiento cognitivo (i.e., atención sostenida,

orientación temporal endógena de la atención, y resolución temporal de la percepción visual).

En base a evidencia previa (12), se esperaba que el grupo ACF tenga mayor control vagal de la VFC que el grupo BCF. Este predominio del tono vagal (a consecuencia del ejercicio físico) ha sido previamente asociado a un mejor rendimiento en tareas o condiciones de tarea vinculadas principalmente a la función de la corteza prefrontal (182,183). La tarea de orientación temporal usada aquí, implica generación de expectativas endógenas, requiere de gran cantidad de recursos atencionales y ha demostrado estar estrechamente vinculada al funcionamiento de la corteza prefrontal (192). Por tanto, cabría esperar que el grupo con mayores valores de VFC basales (i.e., grupo ACF), mostrara un mejor rendimiento en dicha tarea. Además, según estudios anteriores (15), y en base a la unión de la prefrontal con el funcionamiento de la VFC (10), dicha tarea de orientación temporal causaría el mayor impacto sobre los índices de control vagal (i.e., llevando a una reducción de los valores de VFC) en comparación con las otras dos tareas. Finalmente, se espera que el efecto del procesamiento cognitivo sobre la VFC de los participantes sea de mayor magnitud en el grupo BCF en comparación con el ACF, ya que el ejercicio crónico y el buen estado de condición cardiovascular tienen efectos positivos tanto sobre el rendimiento cognitivo como sobre la regulación autonómica.

## **Estudio 2. Variabilidad de la frecuencia cardíaca y procesamiento cognitivo: la respuesta autonómica a las demandas de tarea.**

Entre los hallazgos obtenidos en el Estudio 1, se observó efectivamente que la VFC resultó ser un excelente indicador de la modulación del tono vagal a causa del procesamiento cognitivo. Dos principales resultados emergen de los datos de VFC en este primer Estudio: 1) la VFC se vio modulada en función de la tarea cognitiva que se realizaba en cada momento, i.e., se mostraron menores valores de VFC durante la ejecución de la tarea perceptiva en comparación con las otras dos tareas, sin encontrar diferencias entre la tarea de vigilancia psicomotora y la tarea de orientación temporal; 2) se mostró un efecto principal de tiempo-en-tarea, i.e., una reducción lineal en los parámetros de control vagal de la VFC a medida que transcurría el tiempo de ejecución en cada tarea.

Este decremento lineal de VFC se presentó únicamente en el grupo BCF, permaneciendo la VFC estable a lo largo del tiempo en el grupo ACF.

Los resultados descritos arriba plantean una serie de cuestiones en base a lo previamente observado en la literatura. En general, los hallazgos del Estudio 1 parecen desafiar el modelo de integración neurovisceral de Thayer et al., ya que la tarea de discriminación perceptiva resultó ser más incisiva sobre los valores de VFC que la tarea de orientación temporal (vinculada a la función del prefrontal). En su conjunto, los resultados del Estudio 1 apuntaron hacia algunos aspectos de las demandas cognitivas como la dificultad perceptiva o demandas atencionales prolongadas en el tiempo, como características de tarea que parecen estar mediando la modulación de la VFC asociada al procesamiento cognitivo, y que no suelen ser consideradas dentro de esta literatura. No obstante, las demandas de dificultad perceptiva también parecen estar asociadas a actividad en áreas cerebrales frontales (16). Por lo tanto, nos planteamos la posibilidad de que la tarea de orientación temporal no indujera el mayor grado de implicación atencional que esperábamos en un primer momento, ocupando este lugar la tarea de discriminación de la duración.

En el Estudio 2 también nos preguntamos si las demandas motoras (i.e., número de respuestas motoras) inherentes a cada tarea comportamental podrían estar influyendo como posible mecanismo mediador en la modulación de la VFC en función de la tarea (por encima del procesamiento cognitivo per se). Por último, la modulación de la VFC a medida que transcurría el tiempo de ejecución en tarea (mostrada sólo en el grupo BCF) fue acompañada por un mermado rendimiento comportamental del grupo BCF en comparación con el ACF en la tarea de vigilancia psicomotora. Esto nos llevó a sugerir una aparente sensibilidad de la VFC hacia las demandas de atención prolongadas en el tiempo. Dada la importancia de la atención sostenida en la presente tesis, la novedad de este dato y su tendencia a señalar hacia la necesidad de considerar el curso temporal de las demandas cognitivas como factor clave contribuyendo a la modulación de la VFC, se presentaba necesario profundizar en su conocimiento.

El Estudio 2 nos permitió clarificar estas cuestiones. Parcialmente, replicamos la manipulación empleada en el Estudio 1, usando la tarea de vigilancia psicomotora y la tarea de discriminación de la duración, pero reemplazamos la tarea de orientación temporal por una tarea N-back (implicando un mayor grado de demandas atencionales). De

manera añadida, decidimos dar un paso adelante e incluir una condición control donde se incorporaron estas tres tareas en una versión *oddball*, i.e., respetando el mismo procedimiento de presentación de estímulos para cada tarea, cambiando únicamente las instrucciones al participante. En este caso de bían responder únicamente a eventos infrecuentes dentro de una secuencia de estímulos frecuentes, permitiendo así controlar la posible influencia de las demandas motoras inherentes a cada tarea comportamental.

En base a los hallazgos del Estudio 1 e investigación previa relacionada, esperaríamos que la tarea N-2 back ejerza una mayor modulación sobre la VFC que la tarea de vigilancia psicomotora. La cuestión de interés era ver si la tarea N-2 back influenciaría también la VFC en mayor medida que la tarea de discriminación de la duración, un resultado que apoyaría el modelo de integración neurovisceral de Thayer. Por otro lado, en base a los resultados del Estudio 1, esperaríamos un decremento lineal de los valores de VFC a medida que transcurra el tiempo de ejecución de cada tarea, replicando así la sensibilidad de la VFC al curso temporal de las demandas cognitivas. Dado que las tres tareas en la condición *oddball* eran esencialmente las mismas tareas (i.e., responder a estímulos infrecuentes) con demandas de respuesta motora mínimas, no esperaríamos diferencias significativas en la VFC entre ellas.

### **Estudio 3. Diferencias en la capacidad de atención sostenida en función del nivel de condición física cardiovascular.**

Considerando tanto los resultados comportamentales (i.e., mejor rendimiento de grupo ACF en tarea de vigilancia psicomotora), como fisiológicos (i.e., el grupo ACF fue más resistente al curso temporal de las demandas cognitivas que el grupo BCF, en términos de control autonómico) obtenidos durante el Estudio 1, ambos sugieren el importante papel que la condición física parece ejercer sobre la capacidad de mantener la atención. En cualquier caso, resulta importante abordar algunos aspectos que podrían ayudar al mejor entendimiento de la aparente relación positiva que se ha establecido entre atención sostenida y condición física cardiovascular.

Los resultados del Estudio 1 no mostraron diferencias en el decremento de vigilancia entre grupos (i.e., deterioro del rendimiento en tarea que aparece bajo demandas cognitivas prolongadas en el tiempo), algo que ha mostrado ser un factor determinante sobre la

capacidad de mantener la atención (17). En este sentido, es de destacar que investigaciones previas han mostrado que se requieren prolongadas demandas de atención sostenida (i.e., de al menos 20 a 30 minutos) para provocar un deterioro significativo del rendimiento en atención sostenida en jóvenes adultos (18). Puesto que la tarea de atención sostenida usada anteriormente duraba sólo 10 minutos, el uso de una tarea de mayor duración (prolongando las demandas de atención sostenida más allá de los 30 minutos), podría incrementar la probabilidad de observar una diferencia entre grupos en la magnitud de este efecto de tiempo-en-tarea o decremento de vigilancia en adultos jóvenes.

Por otro lado, las bases neurales que subyacen al mejor rendimiento en atención sostenida observado en los participantes ACF es un asunto importante que permanece aún desconocido. Existen dos potenciales corticales de interés que han mostrado estar relacionados tanto con el ejercicio físico como con el rendimiento en atención sostenida. El potencial P3 (el cual refleja la cantidad de recursos atencionales dirigidos hacia información relevante de tarea en un entorno de diferentes estímulos), ha sido uno de los principales índices de interés en el estudio de la atención sostenida, mostrando una relación inversa entre su amplitud y el rendimiento en tarea en función del transcurso del tiempo (i.e., el aumento de los TRS se relaciona a decrementos en la amplitud del P3 (193)). Además, la práctica de ejercicio físico y el nivel de condición física cardiovascular, han sido asociados a diferencias en la amplitud de dicho potencial (i.e., asociando niveles altos de condición física a mayor amplitud del potencial P3) (58); por tanto, la capacidad cardiovascular podría actuar reduciendo los decrementos en rendimiento atencional en situaciones de demandas cognitivas prolongadas en el tiempo. Por otro lado, diversos estudios han mostrado una relación positiva entre el nivel de condición física y la magnitud del potencial *contingent negative variation* (CNV)<sup>3</sup>, lo que pareció facilitar a su vez el rendimiento en procesos de control cognitivo (195) o velocidad de procesamiento (196). Sin embargo, aunque la magnitud del potencial CNV también ha sido asociada al rendimiento en tareas implicando atención sostenida (197), la asociación entre el nivel de condición física y la magnitud del potencial CNV no ha sido aún investigado en contextos implicando atención sostenida.

---

<sup>3</sup> El potencial CNV es una onda negativa lenta que aparece durante el intervalo preparatorio entre un estímulo señal y un estímulo objetivo (que requiere una respuesta), la cual parece reflejar procesos de preparación sensorial, cognitiva y motora (194).

El principal objetivo del Estudio 3 fue aportar evidencia novedosa sobre la relación entre condición física, rendimiento comportamental y funcionamiento neural de jóvenes adultos en una tarea de atención sostenida de larga duración. En base a la evidencia previa (58,195,196,198), el grupo ACF mostrará una mayor amplitud en los potenciales CNV y P3 que el grupo BCF, lo que se relacionaría a su vez con un mejor rendimiento global en la tarea cognitiva. Además, se espera que los valores de amplitud de ambos potenciales (i.e., P3 y CNV) se deterioren como resultado del efecto del tiempo-en-tarea, aunque el grupo ACF mostraría un atenuado decremento en el rendimiento y mantendría mayores valores de amplitud global durante el curso temporal de la tarea.

#### **Estudio 4. El rol de la respuesta autonómica en la relación entre la capacidad cardiovascular aeróbica y la atención sostenida.**

El Estudio 1 apuntó hacia la existencia de una relación entre el rendimiento comportamental en atención sostenida y el funcionamiento del SNA, presentando a este último como uno de los posibles mecanismos fisiológicos claves mediando el eficiente rendimiento en individuos altamente entrenados. No obstante, no existe evidencia directa de los mecanismos de regulación autonómica que subyacen a dicha relación positiva entre funcionamiento autonómico y rendimiento en atención sostenida en función del nivel de capacidad cardiovascular de los participantes.

El mejorado control vagal observado durante la ejecución de tarea en el grupo ACF, nos llevó a considerar a qué el componente cardíaco del reflejo de orientación como posible mecanismo facilitador responsable del mejorado rendimiento en tarea vinculada a individuos con alto nivel de aptitud cardiovascular. El reflejo de orientación es una respuesta orgánica integral hacia estímulos novedosos o significativos. Ésta consiste en una amplia variedad de cambios fisiológicos que actúan facilitando un mejor procesamiento perceptual y recopilación de información (199,200), y por tanto considerada como un índice de enganche atencional ampliamente conocido (201).

Específicamente, el componente cardíaco de dicho reflejo de orientación se caracteriza por una rápida y breve deceleración (199,200,202), que aparece mediada por la rama parasimpática del SNA (200,203). Por tanto, la respuesta cardíaca evocada por la presentación de un estímulo (a diferencia de la medida de VFC global usada en los

anteriores Estudios) podría proporcionar información importante de cara a clarificar si el nivel de condición física cardiovascular puede ser, en efecto, un mediador importante ayudando a obtener mejores respuestas de orientación (controladas vagalmente) hacia la presentación de estímulos. De ser el caso, este mecanismo podría estar actuando como facilitador del mejor rendimiento atencional (i.e., TR más rápidos) descrito en los individuos con alto nivel de aptitud cardiovascular.

En definitiva, para investigar en mayor profundidad el vínculo entre el funcionamiento del SNA y el rendimiento en atención sostenida, el principal objetivo del Estudio 4 fue comparar el rendimiento comportamental y el reflejo de orientación cardíaco en adultos jóvenes con distinto nivel de condición física cardiovascular (i.e., ACF y BCF), a través de una versión extendida de la tarea de vigilancia psicomotora (i.e., 60 minutos).

Puesto que la magnitud de la respuesta cardíaca evocada se relaciona positivamente con el tono vagal (204), se espera que en relación a individuos con baja aptitud cardiovascular, los participantes ACF muestren mayores descargas parasimpáticas en respuesta a la presentación de estímulos, traduciéndose en un mejorado reflejo de orientación y conduciendo de este modo a un mejor rendimiento global en TR. Además, puesto que el área prefrontal está implicada en la modulación del tono vagal cardíaco (10,153), y de manera añadida la actividad del prefrontal se ve atenuada con el efecto del curso temporal de las demandas cognitivas (205,206), se espera que el reflejo de orientación se deteriore gradualmente en ambos grupos como resultado del efecto del tiempo-en-tarea, aunque el grupo ACF mostraría un menor decremento del rendimiento en tarea y mantendría las respuestas cardíacas mediadas por la descarga parasimpática a lo largo del tiempo.



---

## CHAPTER IV

### **STUDY 1: Cognitive performance and heart rate variability: the influence of fitness level**

---

**The content of this chapter has been published as:**

**Luque-Casado, A., Zabala, M., Morales, E., Mateo-March, M., & Sanabria, D. (2013).** Cognitive Performance and Heart Rate Variability: The Influence of Fitness Level. PLoS ONE, 8(2), e56935. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0056935>

## **Abstract**

In the present study, we investigated the relation between cognitive performance and heart rate variability as a function of fitness level. We measured the effect of three cognitive tasks (the psychomotor vigilance task, a temporal orienting task, and a duration discrimination task) on the heart rate variability of two groups of participants: a high-fit group and a low-fit group. Two major novel findings emerged from this study. First, the lowest values of heart rate variability were found during performance of the duration discrimination task, compared to the other two tasks. Second, the results showed a decrement in heart rate variability as a function of the time on task, although only in the low-fit group. Moreover, the high-fit group showed overall faster reaction times than the low-fit group in the psychomotor vigilance task, while there were not significant differences in performance between the two groups of participants in the other two cognitive tasks. In sum, our results highlighted the influence of cognitive processing on heart rate variability. Importantly, both behavioral and physiological results suggested that the main benefit obtained as a result of fitness level appeared to be associated with processes involving sustained attention.

## Introduction

Recent years have shown a growing interest in the study of the relation between cognitive performance and heart rate variability (HRV)<sup>4</sup>. In the majority of these studies, cognitive performance is assessed by means of computer-based tasks that require participants to give fast and/or accurate responses (207). HRV has been used as an index of the regulation of the cardiovascular system by the autonomic nervous system (ANS) (79,208,209). Therefore, investigating how HRV changes as a function of the cognitive task at hand provides important insights regarding the relation between cognitive and physiological processes. Here, we aimed at providing novel evidence of that relation measuring the effect of three cognitive tasks tackling different cognitive processes on the HRV of two groups of participants with different level of physical fitness.

Cognitive processing has been shown to influence HRV. For instance, Mukherjee et al.(87) showed that different levels of mental workload had differential effects on HRV (i.e., the greater the cognitive load the lower the HRV) (98,143,144,210). Relevant here is the study by Luft et al. (15) who compared participants' HRV on a range of computerized cognitive tasks (the CogState cognitive battery) that involved different cognitive processes. Their results indicated significant differences in HRV between executive and non-executive tasks<sup>5</sup>. Specifically, the executive tasks elicited lower values of HRV compared to other tasks. Note, however, that the CogState cognitive battery consists of five tasks (simple reaction time, choice reaction time, working memory, short-term memory and sustained attention), each one presented for a very short period of time and consisting of very few trials. This can be considered a limitation in this study, because the evaluation of certain cognitive processes typically requires longer time intervals (e.g., the sustained

---

<sup>4</sup> The HRV is a simple and noninvasive measurement of interactions between the ANS and the cardiovascular system. The analysis of the HRV is based on the study of temporal oscillations between heartbeats. The time series of HRV are obtained from the electrocardiogram, identifying the occurrence of each R wave (belonging to the QRS complex) and calculating the elapsed time between two consecutive R waves. Each R wave represents ventricular depolarization and to study the temporal oscillations between beats, RR intervals (RRi) are measured. Therefore, the HRV analysis consists of a series of measurements of successive RR interval variations of sinus origin which provide indirect information about the autonomic tone (79,89).

<sup>5</sup> Executive tasks are those involving executive control. Executive control refers to the cognitive mechanism responsible for action planning, developing expectancies, automatic response inhibition and error detection (211,212).

attention task lasts only 90 seconds in the CogState). In any case, it would appear from the above that participant's HRV seems to be a suitable index of the relation between cognitive and physiological processes.

While recent research supports the sensitivity of HRV to cognitive processing, the role of physical fitness level in that relation remains unknown. However, participants' physical fitness level has been shown to influence their cognitive performance and their HRV. In effect, regular physical activity (which results in an increased physical fitness level) produces an enhanced vagal tone, which may contribute in part to the lower resting heart rate and, consequently, to higher values of HRV as a result of physiological adaptations induced by training (12). On the other hand, regular exercise has been shown to elicit beneficial changes in brain structures and consequently, in cognitive performance (1,8,13,38,40).

Two main aims motivated the present research. First, to replicate previous studies showing the influence of cognitive performance on participants' HRV. Second, to investigate the role that participants' fitness level may play on the influence of cognitive performance on their HRV. To accomplish our goals, we compared a group of participants with a high level of physical fitness with a group of participants with sedentary lifestyle. Both groups had to perform three cognitive tasks (at rest): the psychomotor vigilance task, a temporal orienting task, and a duration discrimination task (see Methods for details).

The cognitive tasks used in the present study were selected on the basis of two main aspects. On one hand, all tasks fell within the time domain. Some of the brain structures that appear to be related to temporal and motor processing are the cerebellum and the basal ganglia (190), which are clearly involved in tasks that require an accurate representation of temporal information (191). Additionally, aerobic training has been shown to modulate the functioning of these brain areas (40,44,50). On the other hand, the few studies relating the effect of physical training on HRV and cognitive performance found that the increased in participants' HRV (as a result of training) was associated to better cognitive performance only in executive tasks (182,183). However, several studies support that physical exercise produces effects on performance in both executive (213) and non-executive tasks (214,215). Therefore, we considered important to compare participants' performance in executive and non-executive tasks. Thus, although the three tasks were framed within the time domain, each of them tackled a specific aspect of cognitive processing (i.e., sustained

attention, endogenous temporal orienting of attention, and temporal resolution of visual perception).

In line with previous research (182,183), we expected the high-fit group to have greater HRV values than the low-fit group, which would be related also with higher performance in the executive task (i.e., the temporal orienting task). Further, based on the study by Luft et al. (15), the executive task would cause the greatest reduction in the values of HRV compared to the other two tasks. Finally, we predicted that the effect on participants' HRV induced by cognitive processing would be of a larger magnitude in the low-fit group compared with the high-fit group since, as noted above, a high fitness level has positive effects on both cognitive performance and HRV.

## **Methods and design**

### **Ethics Statement**

This study was approved by the ethics committee on human research of the University of Granada, Spain (No. 689) and complied with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Before the start of the experimental session the participants read and signed an informed consent statement. Only in one case the participant was minor (17 years and 11 months old at the moment of collecting the data). Following the ethical standards of the local committee, the minor's parents signed a written informed consent. They were informed about their right to leave the experiment at any time. Each participant received detailed information regarding the purpose of the study at the end of the experimental session. All participants' data were analyzed and reported anonymously.

### **Participants**

We recruited 28 young males to participate in the present study, 14 undergraduate students from the University of Granada, Spain (all males; age range: 17-23 years old; mean age: 19.5 years old) with a low level of physical fitness (according to normative values proposed by the American College of Sports Medicine (216)), and 14 young adults with a high level of physical fitness (all males; age range: 18-29 years old; mean age: 20.7 years old), 11 from the under-23 Andalucía Cycling Team and 3 from the Faculty of

Physical Activity and Sport Sciences (University of Granada, Spain; see Table 2). Two of the participants, (one from each group) were excluded from subsequent data analyses after the incremental physical test. A  $\dot{V}O_{2\max}$  of  $46.7 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  was obtained for the participant from the low-fit group, a value that was not high enough to include this participant in the high-fit group but high enough to be considered as an outlier in the group of low-fit participants (mean  $\dot{V}O_{2\max}=36.19 \pm 5.5$  for the remaining 13 low-fit participants). The other participant had a  $\dot{V}O_{2\max}$  of  $48.5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , rather lower than expected for a participant in the group of high-fit participants (mean  $\dot{V}O_{2\max}=69.05 \pm 5.6$  for the remaining 13 high-fit participants)<sup>6</sup>. All participants had normal or corrected to normal vision.

---

<sup>6</sup> The results including the 28 participants did not differ significantly from those reported in this manuscript. However, we decided to exclude these two participants to maintain the homogeneity of the groups in terms of physical fitness level.

**Table 2.** Anthropometrical and physiological characteristics of the 26 participants included in this study.

Variables	Mean $\pm$ standard deviation	
	High-fit group	Low-fit group
<b>Anthropometrical characteristics</b>		
Sample size	13	13
Height (cm)	176.31 $\pm$ 4.7	176.77 $\pm$ 5.8
Weight (kg)	66.02 $\pm$ 5.3	72.41 $\pm$ 12.6
Body fat (%)	9.24 $\pm$ 3.1	15.01 $\pm$ 9.8
<b>Baseline parameters</b>		
RRi baseline (ms)	1153.7 $\pm$ 200.8	925.69 $\pm$ 119.3
HR baseline (bpm)	54.67 $\pm$ 10.5	66.68 $\pm$ 8.5
<b>Incremental test parameters</b>		
Average cadence (rpm)	90.68 $\pm$ 8.5	69.75 $\pm$ 7.7
Power max (W)	371.54 $\pm$ 41.6	189.23 $\pm$ 33.3
Relative power (W/kg)	5.63 $\pm$ 0.5	2.65 $\pm$ 0.5
HR max (bpm)	193.1 $\pm$ 4.9	183.62 $\pm$ 10.29
Blood lactate baseline (mmol/l)	1.24 $\pm$ 0.3	1.15 $\pm$ 0.3
Blood lactate max (mmol/l)	9.75 $\pm$ 2.9	9.33 $\pm$ 1.7
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min) <sup>a</sup>	69.05 $\pm$ 5.6	36.19 $\pm$ 5.5
Normative values for VO <sub>2max</sub> <sup>b</sup>	Percentile 90	Percentile 25

<sup>a</sup>VO<sub>2max</sub> (ml•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>)=1.8 (work rate) / (BM) + Resting VO<sub>2</sub> (3.5 ml•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>) + Unloaded cycling (3.5 ml•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>). Work rate= kg•m•min<sup>-1</sup> and BM= body mass (kg) (216).

<sup>b</sup> Percentile values for maximal oxygen uptake (ml•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup>) in men. Percentile rankings: well above average [90], above average [70], average [50], below average [30] and well below average [10]. VO<sub>2max</sub> below 20<sup>th</sup> percentile for age and sex is indicative of a sedentary lifestyle (216).

## Apparatus and materials

Participants were fitted with a FirstBeat Bodyguard monitor (Firstbeat Technologies, Oy Jyväskylä, Finland) to record their HRV during the experimental session. To describe the participants' anthropometrical characteristics we used the In-Body 230 (Biospace, Seoul, Korea). Participant completed an incremental test to determine their fitness level accurately. We used a SRM lab ergometer (Germany) to induce physical effort and obtain

power values, and a Lactate Pro Meter Set (ARKRAY, Inc., Japan) to measure blood lactate concentration (see procedure below).

We used a 15.6" LCD HP laptop PC and the E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA) to control for stimulus presentation and response collection. The centre of the laptop screen was situated at 60 cm (approx.) from the participants' head and at his eye level. The device used to collect responses was the PC keyboard.

### **Procedure.**

The experimental protocol consisted of a single session with three different phases. HRV was recorded during the entire process. In the first phase, a brief preliminary anthropometric study of each participant was performed to measure his height, weight and body fat percentage (Table 2). Subsequently, each participant rested for ten minutes in a supine position to record the baseline HRV. Participants were encouraged to stay as relaxed as possible during this procedure. During the second phase, participants performed three cognitive tasks involving temporal processing: the psychomotor vigilance task, a temporal orienting task, and a duration discrimination task. The tasks are detailed in the following section. The order of presentation of the tasks was counterbalanced across participants. Verbal and written instructions were given to the participant prior to the start of each task. The timestamp of the start and end of each cognitive task was taken for further analysis of HRV. During this phase, the participant was seated in front of the computer. Both the baseline HRV and performance in the cognitive tasks were measured in a dimly illuminated room, at a comfortable temperature, and isolated from external noise.

Finally, in the third phase, all participants performed an incremental cycle-ergometer test to evaluate their fitness level. In order to avoid the influence of physical effort on cognitive performance (217), the incremental test was performed in the final part of the experimental session. First, the participants were exposed to a 5 min warm-up with 100 W of load. The graded maximal exercise test started at 120 W and was followed by an incremental protocol with the work rate increasing at a rate of 30 W every 2 minutes until maximal exhaustion. Each participant set their preferred cadence during the warm-up. They were asked to maintain this cadence throughout the protocol. The ergometer software was programmed to increase the load automatically. The pedal rate, load, heart rate and



time of the test were continuously recorded and participants were verbally encouraged to achieve their maximal level (all participants reached the exhaustion peak). The blood lactate concentration was measured at baseline (before starting the test) and 3 minutes after stopping the test to determine the maximum concentration. Blood samples were taken from the earlobe. The fitness level of the participants was determined from the data set obtained during the incremental physical test (see Table 2).

### *Experimental tasks*

**Psychomotor vigilance task:** The procedure of this task was based on the original created by Wilkinson and Houghton (218). This task was designed to measure sustained (vigilant) attention by recording participants' reaction time to visual stimuli that occur at random inter-stimulus intervals (218–220). In each trial, a red circumference ( $6.68^\circ \times 7.82^\circ$ ) appeared on the screen in a black background. Later, in a random time interval (from 2000 to 10000 ms), the circumference began to be filled in a red colour and in a counter-clockwise direction with an angular velocity of 0.094 degrees per second. The participants were instructed to respond as fast as they could to stop it. They must respond with their dominant hand by pressing the space bar on the PC. Feedback of the response time was displayed on the screen on each trial. The next trial began after 1500 ms. Response anticipations were considered as errors. Participants were allowed 3750 ms to respond. If a response was not made during this time, the message "You did not answer" appeared on the screen. The task comprised a single block of 10 minutes.

**Temporal orienting task:** This task was an executive task that measured the participants' ability to build-up expectancies about the moment when a particular event would occur, i.e., it measured the ability to selectively attend to a particular point in time (192,221). The stimuli presented in each trial were the following (all in the centre of the screen): a fixation point, a temporal cue and a target. The fixation point was a gray square ( $0.33^\circ \times 0.33^\circ$ ). The temporal cue was a short red line ( $0.33^\circ \times 1.15^\circ$ ) or a long red line ( $0.33^\circ \times 2.48^\circ$ ). The short line predicted with a high probability (.75) that the target would appear early (after 400 ms), whereas the long line predicted with a high probability (.75) that the target would appear late (after 1400 ms). The target was the letter 'O' ( $0.95^\circ \times 0.95^\circ$ ). The answer was given by pressing the "b" key of the PC keyboard. The participants were instructed to

respond as fast as they could without anticipating, and were encouraged to use the temporal cue to get ready for the time of appearance of the target. The fixation point was shown for 500 ms and the temporal cue for 50 ms. After a short or long SOA (Stimulus Onset Asynchrony) of 400 or 1400 ms (with a 50% probability of occurrence of each SOA) the target appeared for 100 ms. The SOA matched the duration indicated by the cue in most trials (75% valid trials), whereas temporal expectation was not fulfilled in the remaining trials (25% invalid trials). Finally, the screen remained blank until the participant's response, or for 1900 ms. After this sequence, the next trial began. The task consisted of one block with 12 practice trials, followed by four blocks with 24 experimental trials each (96 trials in total). During the practice block, feedback was provided to participants indicating their RT. Whenever they made a mistake, a feedback message was displayed telling them whether they had responded before the target onset or whether they did not respond before the 1900 ms deadline. Feedback was not provided during the experimental blocks. Each experimental block comprised 18 valid trials and 6 invalid trials. Each block randomized the order of presentation of valid and invalid trials and of the 400 and 1400 SOA. The total duration of the task ranged from 12 to 15 minutes (mean of  $14 \pm 0.8$  minutes).

Duration discrimination task: This was a psychophysical task in which participants had to make a fine discrimination between the duration of two visual stimuli (222). The task started with the presentation of a fixation point at the centre of the screen for a random duration between 500-1000 msec. The fixation point was a gray square ( $0.33^\circ \times 0.33^\circ$ ) that remained on and steady for the whole trial. Then, two consecutive visual stimuli were presented (the sample and the comparison stimuli) with a random time interval of 500-1000 msec between them. The sample stimulus was a red "@" and the comparison stimulus a white "@" ( $2.20 \times 2.58$ , both stimuli). There were two types of samples: a short sample (350 ms) and a long sample (1350 ms). The duration of the sample was manipulated between blocks of trials. The duration of the comparison stimulus was manipulated using the method of constant stimuli and the resulting functions were used to compute the just noticeable difference (JND, in milliseconds). The JND provided a suitable index of the temporal resolution of perception (i.e., small JNDs indicated high temporal resolution (222)). In blocks where the sample lasted for 350 ms the comparison stimulus could last for 175, 263, 298, 333, 368, 403, 438 or 525 ms. In blocks where the long sample

was presented the comparison stimulus could last for 675, 1013, 1148, 1283, 1418, 1553, 1688 or 2025 ms. Participants had 5000 ms to respond before the start of the next trial.

Participants were instructed to discriminate whether the duration of the comparison stimulus was shorter or longer than the duration of the sample stimulus. If the duration of the comparison stimulus was longer than the duration of the sample stimulus, the participant should respond by pressing the up arrow. Otherwise, the participants should press the down arrow. The participants completed two 'short-sample' blocks and two 'long-sample' blocks of 32 trials each, presented in counterbalanced order. Also, within each block, trials of varying duration were counterbalanced and randomly intermixed across trials. Each of the comparison stimuli was presented a 12.5% of the total number of trials in each block. There was not feedback after each trial. In addition, rough temporal estimation data were collected. During the task, the participant had to respond twice (at the middle of the task and at the end of the task) to the following question that appeared on the screen: "How long has it been since the task started?". The response was done by keying the number of minutes and then the task continued. The total number of trials of this task was 128 and its overall duration ranged from 10-13 minutes (mean of  $11 \pm 1$  minute). In this case, accuracy was stressed over response speed.

#### *HRV measures.*

Two electrodes were placed on the participant's chest about 2.5 cm below the right clavicle and between the two bottom-ribs on the person's left side. The data were collected from FirstBeat Bodyguard monitor with a sampling rate of 1000 Hz (1 ms). Subsequently, data were transferred to the FirstBeat Athlete Software (FirstBeat Technologies Oy, Jyväskylä) and each downloaded R-R interval file was then further analyzed by means of the Kubios HRV Analysis Software 2.0 (The Biomedical Signal and Medical Imaging Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland)(223).

The recordings were preprocessed to exclude artifacts by eliminating RR intervals which differed more than 25% from the previous and the subsequent RR intervals (224). Removed RR intervals were replaced by conventional spline interpolation so that the length of the data did not change (i.e., resulting in the same number of beats). We used the

smoothness prior method with a Lambda value of 500 to remove disturbing low frequency baseline trend components (225).

The method of analysis of the HRV data used in this study was through linear mathematical processes (i.e., time domain method). This method is based on the mathematical calculation of the variations in time occurring between beats. The following parameters were used to analyze the HRV within the time domain: the mean R-R interval (RRi), standard deviation of R-R interval (SDNN) and the root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD). The denotations and definitions for the HRV parameters in this paper follow the guidelines given in *Task force of the European society of cardiology* and the *North American society of pacing and electrophysiology* (79).

### **Design and data analyses.**

In order to match the samples in time intervals of equal duration we considered the first 10 minutes of each task allowing an accurate comparison between them<sup>7</sup>. This analysis also allowed the generation of three blocks of an equal duration of 200 seconds for each task (psychomotor vigilance task, temporal orienting task and duration discrimination task) and participant. One single time interval of 600 seconds was considered for the analysis of the rest baseline. In order to check for differences between the two groups regarding their fitness level, data from the different variables obtained during the incremental test were analyzed by using t-tests for independent samples.

Participants mean HRV data were transformed to their natural logarithms in order to ensure a normal distribution. The HRV, RT and accuracy data were analysed through factorial analysis of variance (ANOVA), t-test for independent samples, and the Mann-Whitney U nonparametric test when appropriate. The results of the ANOVA were further explained by t-tests for independent samples (in the case of between-subjects effects) and by pair-wise comparisons (in the case of within-participants effects). Violation of the sphericity (within-participants factors) and homoscedasticity (between-participants factor) was accounted for by applying the Greenhouse-Geisser correction (corrected p values and

---

<sup>7</sup> The results of the analyses with the total length of each task mimicked those presented here.

degrees of freedom are reported) and the Mann-Whitney U non parametric test, respectively.

The experiment consisted of a factorial design with the between-participants variable Group ( high-fit, low-fit) and the within-participants variables of Task ( psychomotor vigilance task, temporal orienting task and duration discrimination task) and Block (1, 2, 3).

*Behavioural data processing:*

For the psychomotor vigilance task trials with RTs below 100 ms (4.17%) were discarded from the analysis. For the temporal orienting task, only the experimental blocks were included in the analysis. In this case, we did not take into account the RTs below 100 ms and above 1000 ms (2.8%). In both cases, the first trial of the task for each participant (1.2% and 0.36%, respectively) was discarded from the analysis. For the psychomotor vigilance task, the data analyses were performed on the overall participants' mean RT, the number of lapses (i.e., errors of omission; RTs  $\geq$  500 ms (219)) and the mean of the slowest and fastest 10% RTs (i.e., average in milliseconds of the 10% of fastest and slowest trials for each participant). T-test for independent samples and an ANOVA were used to analyze the behavioural data from the psychomotor vigilance task and the temporal orienting task, respectively<sup>8</sup>.

In order to compute the JND in the duration discrimination task, the data from each participant were transformed to Z scores, and the Z score distributions were fitted to linear regressions (226). JNDs were computed for each participant using the slopes of such linear trends. Finally, the difference between the time estimated by the participants and the actual time was calculated for the analysis of the rough temporal estimation.

---

<sup>8</sup> The number of lapses in the psychomotor vigilance task, the rough temporal estimation and JND values in the duration discrimination task did not fit a normal distribution. The analysis of these variables was performed using Mann-Whitney U test for independent samples. The remaining variables were normally distributed according to the Kolmogorov-Smirnoff and Lilliefors tests (all  $ps > .20$ ).

## Results

### *Behavioural:*

Psychomotor vigilance task: The high-fit group responded faster overall than the low-fit group ( $278 \pm 22$  ms and  $297 \pm 21$  ms, respectively),  $t(24)=2.22$ ,  $p=.03$ . The t-tests for independent samples also revealed significant differences between groups in the slowest 10% RTs,  $t(24)=2.69$ ,  $p=.01$ , ( $379 \pm 51$  ms and  $429 \pm 44$  ms, for the high-fit and low-fit groups, respectively). The low-fit group was also slower in the range of the 10% fastest RTs than the high-fit group ( $238 \pm 17$  ms and  $230 \pm 11$  ms for the low-fit and high-fit, respectively), although this difference failed to reach statistical significance,  $t(24)=1.41$ ,  $p=.17$ . Participants in the low-fit group committed more lapses than the high-fit group ( $1.1 \pm 1.2$  lapses and  $0.5 \pm 0.7$  lapses, respectively), although again this difference did not reach significance,  $U=61.5$ ,  $z=-1.18$ ,  $p=.24$ .

Temporal orienting task: An ANOVA with the factors of Group (high-fit and low-fit), Validity (valid, invalid), Current SOA (400, 1400) and Previous SOA (400, 1400) showed the typical results obtained with this type of tasks (227): SOA by Validity,  $F(1,24)=49.4$ ,  $p<.01$ ,  $\eta^2_p=.67$ , and Previous SOA by Current SOA,  $F(1,24)=25.52$ ,  $p<.01$ ,  $\eta^2_p=.51$ . Crucially, neither the main effect of Group nor any interaction involving this factor reached statistical significance (all  $ps>.21$ ).

Duration discrimination task: The Mann-Whitney U tests on the participants' JND data for the two sample durations did not reveal any statistically significant difference between groups (both  $ps>.18$ ). Rough temporal estimation did not differ between groups either (both  $ps>.29$ ).

### *Physiological:*

The t-tests for independent samples revealed significant differences between groups in the maximum power output (watts) achieved by each participant during the incremental test,  $t(24)=12.34$ ,  $p<.01$ , and  $\text{VO}_{2\text{max}}$ ,  $t(24)=15.04$ ,  $p<.01$ . Both data showed evidence of the difference in fitness level between groups (see Table 2). In addition, t-tests for independent samples were also used to compare the different parameters of HRV between groups in the baseline measure. The indices  $\text{R Ri}$ ,  $t(24)=3.41$ ,  $p<.01$ , and  $\text{r MSSD}$ ,  $t(24)=2.10$ ,  $p<.05$  showed significant differences (see Table 3). The high-fit group showed

larger SDNN values than the low-fit group, although this difference failed to reach statistical significance,  $t(24)=1.58, p=.13$ .

**Table 3.** Mean ( $\pm$  standard deviation) for the HRV parameters for the two groups of participants at rest.

Parameters	Values at rest condition	
	High-fit group	Low-fit group
<b>RRi (ms)</b>	1153.70 (200.8) *	925.69 (119.3) *
<b>SDNN (ms)</b>	74.14 (25.3)	58.20 (17.9)
<b>rMSSD (ms)</b>	92.31 (39.3) *	61.60 (21.2) *

\* $p<.05$  (using log-transform data)

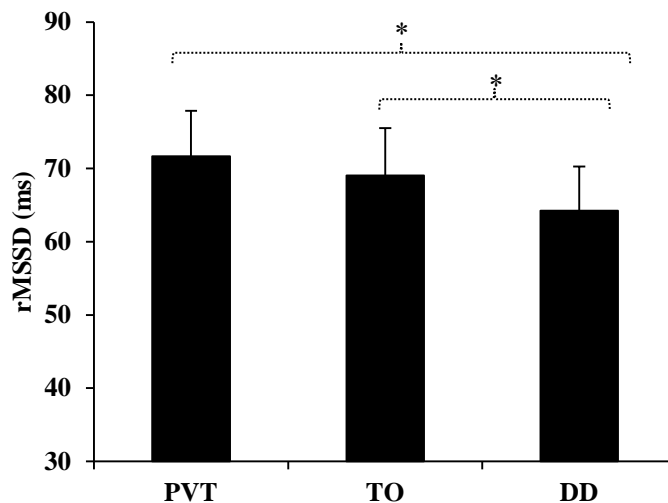
A repeated-measures ANOVA with the between-participants factor of Group (high-fit and low-fit) and within-participants factors of Task (psychomotor vigilance task, temporal orienting task and duration discrimination task) and Block (1, 2, 3) was conducted on each HRV parameter. The ANOVA revealed a significant main effect of Group in the parameter RRi,  $F(1,24)=8.24, p=.01, \eta^2_p=.26$  ( $U=38, z=2.38, p=.02$ ). However, there were not significant differences for the SDNN and rMSSD indexes (both  $ps>.12$ ). Importantly, in all parameters the high-fit group obtained higher values than the low-fit group.

Crucially, the main effect of Task was significant for all indexes (see Table 4): RRi,  $F(2,48)=5.66, p<.01, \eta^2_p=.19$ , SDNN,  $F(1.38, 33.08)=13.72, p<.01, \eta^2_p=.36$ , and rMSSD,  $F(1.38, 33.04)=4.08, p=.039, \eta^2_p=.14$  (see Figure 4). Further planned comparisons revealed significant differences between the psychomotor vigilance task and the duration discrimination task in all indexes: RRi, SDNN (both  $ps\leq.01$ ) and rMSSD ( $p=.036$ ). Similarly, significant differences were found also between the temporal orienting task and the duration discrimination task in RRi ( $p=.01$ ) and rMSSD ( $p=.038$ ) although the difference in SDNN was not significant ( $p=.12$ ). However, there were not significant differences between the psychomotor vigilance task and the temporal orienting task in any of the indexes (all  $ps>.17$ ) except for the SDNN parameter ( $p<.01$ ).

**Table 4.** Mean ( $\pm$  standard deviation) for the HRV indices as a function of Task.

	<b>Psychomotor vigilance task</b>	<b>Temporal orienting task</b>	<b>Duration discrimination task</b>
<b>RRi (ms)</b>	944.2 (190.2) <sup>3</sup>	939.3 (187.9) <sup>3</sup>	917.5 (171.6) <sup>1,2</sup>
<b>SDNN (ms)</b>	77.1 (28.4) <sup>2,3</sup>	66.8 (26.2) <sup>1</sup>	63.8 (24.1) <sup>1</sup>
<b>rMSSD (ms)</b>	71.7 (34.9) <sup>3</sup>	69.1 (36.2) <sup>3</sup>	64.2 (33.4) <sup>1,2</sup>

Significant differences with respect to (<sup>1</sup>) the psychomotor vigilance task, (<sup>2</sup>) the temporal orienting task, and (<sup>3</sup>) the duration discrimination task,  $p < .05$ . Note: All  $p$  values correspond to log-transform data analyses.



**Figure 4.** Modulation of the rMSSD parameter as a function of the task. The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals in milliseconds (ms) for both groups in each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; TO= temporal orienting task; DD= duration discrimination task). Bars represent standard errors of the mean. \* $p < .05$ . Note: All  $p$  values correspond to log-transform data analyses.

In addition, the ANOVAs revealed significant main effects of Block (all  $p$ s  $< .01$ , except for the SDNN,  $p = .15$ ), that were better qualified by the significant interactions between Group and Block (see Table 5). This interaction reached statistical significance in RRi  $F(2,48) = 5.40$ ,  $p = .01$ ,  $\eta^2_p = .18$  and rMSSD  $F(1.44, 34.61) = 5.59$ ,  $p = .01$ ,  $\eta^2_p = .19$  (see Figure 5). In the SDNN index the interaction was marginal  $F(1.49, 35.7) = 3.49$ ,  $p = .053$ ,  $\eta^2_p = .13$ . However, in order to explain this interaction further we performed planned comparisons in

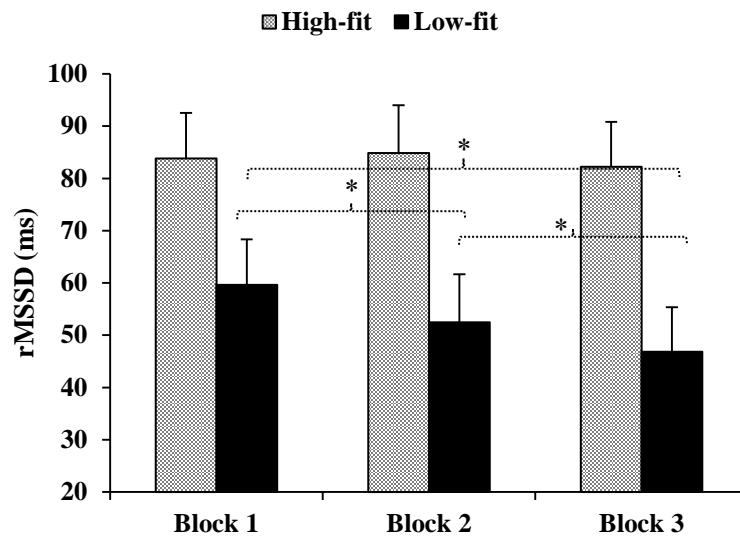


all the parameters since every index followed the same common trend, i.e., the main effect of block was significant only for the low-fit group. The planned comparisons for the low-fit group showed significant differences between block 1 and block 2 in RRi and rMSSD (both  $p \leq .01$ ) and a marginal statistical difference in SDNN ( $p = .07$ ). When comparing block 1 with block 3 all parameters showed significant differences (all  $p < .01$ ). Furthermore, significant differences between block 2 and block 3 were found in rMSSD ( $p = .01$ ) and marginal differences in RRi ( $p = .06$ ). In this case, the difference was not significant for the SDNN index ( $p = .24$ ). Instead, planned comparisons between blocks for the high-fit group did not reveal significant differences in any of the parameters (all  $p > .12$  except for the RRi between block 1 and 3,  $p = .07$ ).

**Table 5.** Mean ( $\pm$  standard deviation) for the HRV indices as a function of Group and Block.

Parameters	High-fit group			Low-fit group		
	B1	B2	B3	B1	B2	B3
RRi (ms)	1036.4 (206.9)	1028.7 (206.6)	1017.0 (198.8)	868.8 (100.7) <sup>2,3</sup>	833.0 (96.0) <sup>1</sup>	818.2 (84.5) <sup>1</sup>
SDNN (ms)	78.6 (29.5)	76.9 (28.7)	79.8 (30.5)	63.6 (17.6) <sup>3</sup>	59.2 (21.2)	57.1 (18.8) <sup>1</sup>
rMSSD (ms)	83.8 (38.1)	84.8 (39.1)	82.3 (40.1)	59.7 (22.5) <sup>2,3</sup>	52.5 (25.5) <sup>1,3</sup>	46.8 (17.0) <sup>1,2</sup>

B1: first block of each task (between 0 and 200 seconds); B2: second block of each task (between 200 and 400 seconds); B3: third block of each task (between 400 and 600 seconds). Significant differences with respect to <sup>(1)</sup> Block 1, <sup>(2)</sup> Block 2, and <sup>(3)</sup> Block 3,  $p < .05$ . Note: All  $p$  values correspond to log-transform data analyses.



**Figure 5. Main effect of Block for the high-fit and low-fit groups.** The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals in milliseconds (ms) for the high-fit and low-fit groups in each of the blocks of the three tasks (Block 1= between 0 and 200 seconds of each task; Block2= between 200 and 400 seconds of each task; Block 3= between 400 and 600 seconds of each task). Bars represent standard errors of the mean. \* $p \leq .01$ . Note: All  $p$  values correspond to log-transform data analyses.

Finally, the interaction between Task and Block was also statistically significant in SDNN  $F(2.88, 69.05)=3.26, p=.028, \eta^2_p=.12$  and marginally significant in rMSSD  $F(2.59, 62.28)=2.67, p=.06, \eta^2_p=.10$ . However, this interaction was not statistically significant for the RRi parameter ( $p=.28$ ). Planned comparisons were performed in the SDNN index, where the interaction was statistically significant. These planned comparisons for the psychomotor vigilance task showed significant differences between block 1 and block 2, and also between block 1 and block 3 (both  $p < .01$ ). The difference between block 2 and block 3 was not statistically significant ( $F < 1$ ). Instead, planned comparisons between blocks for the temporal orienting task and duration discrimination task did not reveal significant differences (all  $p > .09$ ). None of the other terms in the ANOVA in any of the HRV parameters reached statistical significance (all  $p > .13$ ).

## **Discussion**

In the present study, we investigated the relation between cognitive performance and HRV as a function of the participants' fitness level. To accomplish our goal, we measured the HRV of a group of high-fit participants and a group of low-fit participants while performing (at rest) three cognitive tasks involving sustained attention, temporal orienting of attention, and fine temporal discrimination.

The behavioural results showed better performance of the high-fit group with respect to the low-fit group in the psychomotor vigilance task (i.e., the sustained attention task (219)). These results suggest that cognitive processing involved in sustained attention was more efficient in the high-fit group than in the low-fit group. Crucially, the effect of fitness level was restricted to the sustained attention task.

The high-fit group showed greater vagal control in HRV parameters (i.e., both at rest and during performance of the cognitive tasks) presumably as a result of aerobic training (12). Therefore, according to previous research (182,183), one could have expected better performance of the high-fit group with respect to the low-fit group in the executive task used in our study (i.e., the temporal orienting task). However, our results did not seem to replicate those previous accounts.

It would appear then that higher values of HRV do not translate into better executive performance in all cases. Note, though, that it is possible that the level of executive demands of the temporal orienting task used here was not high enough to differentiate performance between the two groups of participants. Furthermore, the age of the participants included in this study could have also precluded a difference in performance between the high-fit and the low-fit group. Indeed, executive function may be more susceptible to improvement with physical activity in elderly populations according to previous research (30,183). In any case, our results seem to support the idea that aerobic training produces selective benefits in cognitive performance (35,36). However, future research is needed to clarify the potential role of fitness level on behavioural cognitive performance and to provide novel information to shed light into these seemingly contradictory results.

Crucially, the outcome of the present experiment showed a clear modulation of the HRV parameters as a function of the task at hand. The lowest HRV values were found in

the duration discrimination task. Therefore, these results suggest that the perceptual demands of the task seem to be a key factor in the differential modulation of HRV as a function of cognitive processing. That is, it would appear that the HRV is more sensitive to perceptual demands than to (executive or sustained) attentional demands. This main effect of Task was not influenced by the level of fitness. In this regard, our results support previous studies that concluded that the association between the task demands and the autonomic modulation was independent of the baseline HRV (15).

Thayer et al., based on the extant research, have recently proposed the neurovisceral integration model to account for the links between cognitive processing and the ANS (10,153). This model showed a unified structural and functional network linking HRV and prefrontal neural structures, responsible of executive processing. However, to the best of our knowledge, there is not any previous study comparing the influence of performing a sustained attention task, an executive task, and a perceptual task on participants' HRV. Our results showed that the task demanding fine perceptual (temporal) discrimination was the most incisive on HRV. Therefore, our finding suggests the need to take into account the perceptual task demands as a key factor in the further development of this model. While our results seem to contradict Thayers et al.'s model (i.e., the effect of the perceptual task on HRV was larger than that of the executive task), it is important to note that previous research in Cognitive Neuroscience has revealed that prefrontal neural structures are also involved in difficult perceptual discriminations (16). In that sense, it may be the case that the duration discrimination task used in the present study was more demanding in terms of executive control than the temporal orienting task, which would support Thayer's et al. conclusions. In any case, note that the purpose of this study was not to test the reliability of Thayer's et al neurovisceral integration model.

Another major finding of our study was the gradual decrement in participants' HRV as a function of the time spent on the task. Crucially, this influence was significant only in the low-fit group. It would appear then that decrements in sustained attention provoked by the time spent performing the cognitive tasks mainly affected the low-fit group. Taken together, both the behavioural results (i.e., better cognitive performance by the high-fit group than the low-fit group in the sustained attention task), and physiological results (i.e., the high-fit group was more resistant to the time spent on the tasks than the low-fit group,

in terms of HRV decrements) suggest that the main benefit obtained as a result of fitness level appeared to be associated with processes involving sustained attention.

As noted above, the participants' HRV was also influenced by the overall time on task. All tasks had a common trend towards a gradual decrease in HRV during their time course. However, the significant interaction between Task and Blocks suggests that the gradual reduction of HRV as a function of the time on task depended on the type of cognitive processing involved.

The psychomotor vigilance task showed the largest reduction in HRV as a function of the time on task. This finding further supports the psychomotor vigilance task as a reliable tool to measure sustained attention. Interestingly, the reduction of HRV as a function of the time on task, and the modulation of this effect by the particular task at hand, have not been reported in previous studies. The very short duration of the cognitive tasks used in previous research, like in Luft et al.'s study (15), may have prevented any decrement of HRV as a function of the time on the task.

In sum, we conclude that HRV was an excellent index of autonomic tone modulation by cognitive processing in our study, with the highest effect produced by the perceptual task. In addition, the fitness level of the participants appeared to be a key factor, with an improved functioning of the cardiac autonomic control (i.e., higher HRV values) and cognitive performance (in the sustained attention task) in the high-fit group with respect to the low-fit group. Moreover, the high-fit group appeared to be less affected by the time spent performing the cognitive tasks, which can be taken again as an index of more efficient sustained attention. Future research will determine further the links between particular cognitive processes and HRV, and the role played by physical fitness level on this relationship.



---

## CHAPTER V

### **STUDY 2: Heart rate variability and cognitive processing: the autonomic response to task demands.**

---

**The content of this chapter has been published as:**

**Luque-Casado, A., Perales, J. C., Cárdenas, D., & Sanabria, D. (2016).** Heart rate variability and cognitive processing: The autonomic response to task demands. *Biological Psychology*, 113, 83–90. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.11.013>

## **Abstract**

This study investigated variations in heart rate variability (HRV) as a function of cognitive demands. Participants completed an execution condition including the psychomotor vigilance task, a working memory task and a duration discrimination task. The control condition consisted of oddball versions (participants had to detect the rare event) of the tasks from the execution condition, designed to control for the effect of the task parameters (stimulus duration and stimulus rate) on HRV. The NASA-TLX questionnaire was used as a subjective measure of cognitive workload across tasks and conditions. Three major findings emerged from this study. First, HRV varied as a function of task demands (with the lowest values in the working memory task). Second, and crucially, we found similar HRV values when comparing each of the tasks with its oddball control equivalent, and a significant decrement in HRV as a function of time-on-task. Finally, the NASA-TLX results showed larger cognitive workload in the execution condition than in the oddball control condition, and scores variations as a function of task. Taken together, our results suggest that HRV is highly sensitive to overall demands of sustained attention over and above the influence of other cognitive processes suggested by previous literature. In addition, our study highlights a potential dissociation between objective and subjective measures of mental workload, with important implications in applied settings.



## **Introduction**

A large body of research has shown a direct link between cognitive processing and the cardiovascular system through autonomic vagal control (153). A simple way of measuring that relationship is to look at heart rate variability (HRV), a non-invasive measurement of the interactions between the autonomic nervous system and the cardiovascular system, based on the study of oscillations of the interval between heartbeats (79,89).

Thayer et al. have recently proposed the Neurovisceral Integration Model to account for the link between cognitive processing and the functioning of the autonomic nervous system (10,153). They pointed out that HRV is a particularly sensitive index of the changes in a flexible neural network that is dynamically organized in response to situational requirements. The authors highlighted the role of the prefrontal cortex in the modulation of subcortical cardio-acceleratory circuits via an inhibitory pathway that is associated with vagal function and that can be indexed by HRV. The link of the prefrontal cortex to autonomic motor circuits responsible for both the sympathoexcitatory and parasympathoinhibitory effects on the heart seems to be controlled both by direct and indirect pathways. In this sense, one of the potential mediators underlying variations in HRV as a function of cognitive demands is the baroreceptor system, i.e., the negative feedback loop adjusting heart activity to blood pressure fluctuations. In fact, the baroreflex function appears to be influenced by specific behavioural manipulations of cognitive demands and mental workload (228,229). Consequently, variations in the baroreflex function may therefore also mediate modulations in HRV during the specific task conditions. In any case, HRV is thought of as an overall index of central-peripheral neural feedback and central nervous system-autonomic nervous system integration (153,172).

A cursory look to the literature on the relationship between HRV cognition shows that researchers have used a wide range of tasks, tapping different cognitive processes, which make it difficult to establish a finer-grained relationship between HRV and cognitive processing. In more specific terms, a number of studies have singled out a subset of mental workload components -executive demands- as key to understand the HRV-cognitive processing link, with lower HRV as executive demands increase (11,15,149,150,230,231). In this scenario, the above mentioned Neurovisceral Integration Model predicts an inverse relationship between executive task demands and levels of HRV, which seems to be confirmed by the studies cited above. However, the results of other studies appear to

challenge this straightforward view of the relationship between HRV and cognitive processing. For instance, Fairclough & Houston (232) failed to show differences between the congruent and incongruent conditions when participants had to name the colour of the ink in a Stroop task, a well-known executive task (233). On the contrary, they showed that HRV was sensitive to time-on-task, pointing to the role of overall attention demands on HRV. In this same line, Chang & Huang (14) showed that HRV varied as a function of attentional demands in a visual search task, with lower HRV in a conjunction search task than in a feature search task and a control condition in which participants passively watched to the stimuli.

Together with attention demands, perceptual difficulty seems to be another key factor modulating HRV. The results of two recent studies point in that direction. Chen et al. (148) reported lower HRV as a function of perceptual difficulty, but not as a function of working memory load (linked to executive functioning (16)). Particularly relevant here is the study by Luque-Casado et al. (234), who compared HRV during performance of three tasks, tapping three different cognitive functions: the psychomotor vigilance task (PVT; a vigilance task), an endogenous temporal orienting task (a cognitive control task), and a duration discrimination task (a perceptual task). The results showed lower levels of HRV in the perceptual task than in the other two tasks, with no significant differences in the main indexes of HRV between the PVT and the temporal orienting task. In addition, they showed that HRV decreased with time-on-task, a result that did not seem to depend on the particular task running at that moment.

Overall, the outcome of the above-mentioned studies seem to nuance Thayer et al.'s Neurovisceral Integration Model, and point to some aspects of cognitive demand (i.e. perceptual difficulty and sustained attention) and not others (working memory i.e. workload, interference) as key task features modulating HRV. However, as Luque-Casado et al. acknowledged in their article, brain structures typically associated with executive processing seem to be also involved in difficult perceptual discrimination (16). Thus, the question remains of whether a task purposely developed to involve high executive demands would induce a larger reduction in HRV than the perceptual task used by Luque-Casado et al. (234).

The present study is aimed at further investigating the role of particular processing demands involved in task effects on HRV. We partially replicated Luque-Casado et al.'s

manipulation (234), using the PVT and the duration discrimination task, but replaced the temporal orienting task by a N-back task. The N-back task tackles working memory capacity, a core component of executive functioning, by asking participant to tag and update short-term stored information on a trial-by-trial basis (235,236). Importantly, along with these three tasks, we included three parallel oddball tasks, with the same stimuli parameters for each of the three, but in which participants just had to detect a rare event within a sequence of frequent stimuli.

The inclusion of the oddball condition allowed us to control for an important aspect that has been neglected in the majority of previous studies investigating the relationship between HRV and cognitive processing: the potential influence of stimulus parameters of the task on the relationship between autonomic response and cognitive performance. That is, whether stimulus setting features (e.g., stimulus duration, inter-stimulus interval) may explain (at least partially) the influence of task performance on autonomic reactivity over and above any specific cognitive process (e.g., executive processing, memory, etc.) specifically tapped by the task. In this sense, to the best of our knowledge, the only task feature that has been investigated in relation to this issue is the motor activity during the cognitive task (237,238). While Porges et al. (238) showed that only gross motor activity (e.g., bike pedaling) could modulate the relationship between autonomic response and cognitive processing, Bush et al. (237) found changes on autonomic reactivity to various cognitive tasks that were related to the particular motor activity during each procedure. Here, by asking participants to perform an oddball version of the three main cognitive tasks we controlled for variations in HRV due to the particular stimulus features of the tasks (e.g., stimulus duration) regardless of the task demands, whilst largely reducing the motor activity.

Here, as a cross-task and cross-condition manipulation check, subjective mental load was assessed with the National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX) questionnaire (239). The NASA-TLX sensitivity to mental workload has been demonstrated to be useful in a variety of cognitively demanding tasks such as aircraft piloting (240,241), air traffic control (242), surgery (243), or laboratory tasks context (244). With the inclusion of the NASA-TLX we aimed at comparing objective (HRV) and subjective potential indices of mental load induced by the different task demands. This is

not trivial since previous research has questioned the validity of subjective measures of mental load (see (245), for discussion on this issue).

On the basis of (234) findings and the previous related research, we expected the N-back task to exert a stronger modulation over HRV than the PVT. The question of interest was to see whether the N-back task would also influence HRV to a greater extent than the duration discrimination task, a result that would add further support to the Neurovisceral Integration Model. Importantly, given that the three tasks in the oddball condition were essentially the same task (with variations only in stimulus parameters) with minimal response requirements, we did not expect significant differences in HRV across them. We predicted the NASA scores to parallel the HRV results, with larger perceived workload in the N-back task than in the other two tasks, and no differences across the three oddball tasks.

## **Methods and design**

### **Participants**

Twenty-four males undergraduate students (age range: 18-28 years old;  $M=21$  years old;  $SD=2.6$  years old) from the University of Granada (Spain) took part in the study in exchange of course credits. In order to take part in the experiment, participants were required to maintain a regular sleep-wake cycle for at least one day before the study and to abstain from stimulating beverages or any intense physical activity for the day of the experiment. Once in the laboratory, none of them reported having had any stimulating beverage or exercise session, and they all reported a regular sleep the night before (6-10 hours;  $M=7.5$ ;  $SD=0.9$ ). None of the participants smoked, and all of them reported normal hearing and normal or corrected-to-normal vision.

The experiment was approved by the local ethics committee and complied with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Participants read and signed an informed consent statement before the beginning of the experimental session. They were also informed about their right to leave the experiment at any time. All data were analyzed and reported anonymously.

## **Apparatus and materials**

Participants were fitted with a Polar H3 heart rate sensor and a Polar RS800 CX monitor (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) to record their HRV during the experimental session. We used a digital thermo-hygrometer Inovalley 207H01 (Inovalley, Saint-Ouen-l'Aumône, France) to measure the temperature and humidity percentage in the laboratory during the experimental session.

We used a PC Intel Quad Core i7-3770, a 24'' LED monitor (BenQ XL2411T) and the E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA, USA) to control the stimulus presentation and response collection. The centre of the PC screen was situated at 60 cm (approx.) from the head of the participant and at his eye level. The PC keyboard was used to collect responses.

## **Procedure**

The experimental protocol comprised two conditions (henceforth, execution and oddball). In the execution condition participants performed three different tasks: the PVT, a duration discrimination task and the N-back task. In the oddball condition, participants performed parallel 'oddball' versions of the three tasks mentioned above (see Experimental tasks section for more details). The order of presentation of the execution and oddball conditions, and the tasks within each condition, were counterbalanced across participants. Immediately after each task, participants completed the NASA-TLX questionnaire (239,246) for them to assess the subjective workload perceived for each task.

At the beginning of each experimental condition, all the participants had a familiarization period. They received verbal and written instructions and, after that, they practiced each task for one minute. They also received the necessary instructions to complete the NASA-TLX questionnaire at the beginning of the first experimental condition.

The timestamp of the start and end of each task was taken for further analysis of HRV. During the experiment, the participant was seated in front of the computer in a dimly illuminated room and isolated from external noise. Comfortable temperature ( $21.3 \pm 0.8$  °C)

and relative humidity ( $43.4 \pm 3.1$  %) values were maintained throughout the experimental session.

### *Experimental tasks*

#### *a) Execution condition*

*PVT*: We used a modified version of the task created by Wilkinson & Houghton (218). On each trial, the number 3 in white colour ( $2.67^\circ \times 1.62^\circ$ ) appeared on the centre of the screen in a black background. Later, in a random time interval (from 2000 to 10000 ms), this number changed its orientation from vertical to horizontal ( $1.62^\circ \times 2.67^\circ$ ). The participants were instructed to respond with their dominant hand as fast as they could when the change in orientation occurred. Feedback of the response time was displayed on the screen on each trial during 300 ms. The next trial began after 1800 ms. Response anticipations were considered as errors. Participants were allowed 1500 ms to respond. If a response was not made during this time, the message "You did not answer" appeared on the screen. The task comprised a single block of 12 minutes and the total number of trials was  $111 \pm 3.4$  on average.

*Duration discrimination task*: The duration discrimination task was a psychophysical task in which participants had to make temporal judgments regarding which of two visual stimuli were presented for a longer period of time (247). The task started with the presentation of a fixation point at the centre of the screen for a random duration between 500-1000 ms. The fixation point was the "+" symbol ( $0.38^\circ \times 0.38^\circ$ ) that remained on and steady for the whole trial. Then, two consecutive visual stimuli were presented (the sample and the comparison stimuli) with a random time interval of 500-1000 ms between them. The sample stimulus was a white number 3 and the comparison stimulus a red number 3 ( $2.67^\circ \times 1.62^\circ$ , both stimuli). The duration of the sample stimuli was 350 ms. Duration of the comparison stimulus was manipulated using the method of constant stimuli, lasting for either 160, 260, 300, 340, 380, 420, 460 or 560 ms. Participants had 3000 ms to respond before the start of the next trial. Once the participant responded, a random inter-trial time of 500-1000 ms of duration was presented.

Participants were instructed to discriminate whether the duration of the comparison stimulus was shorter or longer than the duration of the sample stimulus. If the duration of the comparison stimulus was longer than the duration of the sample stimulus, the

participants should respond by pressing the up arrow. Otherwise, the participants should press the down arrow. The comparison stimuli of varying duration were randomly intermixed across trials. Each of the comparison stimuli was presented, on average, a 12.5% of the total number of trials in the task. There was not feedback after each trial. The overall duration of the task was 12 minutes and the total number of trials was, on average,  $177 \pm 9.3$ . In this case, accuracy was stressed over response speed.

*N-back task:* One of four digits (1, 2, 3 or 4;  $2.67^\circ \times 1.53^\circ$ ;  $2.67^\circ \times 1.62^\circ$ ;  $2.67^\circ \times 1.62^\circ$  and  $2.67^\circ \times 1.81^\circ$ , respectively) was presented for 500 ms, followed by a fixed delay of 2500 ms. Participants had to respond, at any time during the presentation of the stimulus or the delay period, whether the current stimulus displayed on the screen was the same as the stimulus presented two trials before. If the stimulus on the screen matched the stimulus presented two trials before, the participant had to press the letter “S” key on the PC Keyboard. Otherwise, the participants had to press the letter “N” key. A new stimulus was presented every 3000 ms (i.e., 500 ms of stimulus presentation and 2500 ms of fixed delay). The digit appearing on each trial was randomly selected, which means that, on average, the current digit was the same as the one presented two trials earlier in 25% of the trials. There was not feedback after each trial. The overall duration of the task was 12 minutes and the total number of trials was  $217 \pm 1.6$  on average. Accuracy was stressed over response speed.

*b) Oddball condition:*

In this condition, instructions were essentially the same for the three tasks: to detect the presence of an infrequent stimulus presented amongst a series of frequent stimuli. Crucially, there were three versions of the oddball task, corresponding to each of the task procedures described for the execution condition. Hence, each oddball version shared all task parameters (i.e., the rate of stimulus appearance, physical characteristics of the stimuli and duration of each interval) with its corresponding “execution” task, with the sole difference being the tasks demands. In effect, participants were instructed to respond only when the oddball stimuli (i.e., the stimulus in a green colour) appeared on the screen (5% of the trials) in all three versions of the oddball task. The oddball stimuli could be displayed instead of the number 3 in landscape orientation in the oddball version of the PVT, instead of the comparison stimuli in the oddball version of the duration discrimination task and instead of any of the numbers in the oddball version of the N-back

task. The oddball stimuli were randomly intermixed across trials. Response anticipations or no response to oddball stimuli were considered as errors. Feedback was provided only after incorrect answers. In these cases, the word "incorrect" in a red color was displayed on the screen during 300 ms. The overall duration of each task was 12 minutes and the total number of trials, on average, was  $94 \pm 2.5$  for the oddball version of the PVT,  $112 \pm 1.1$  for the oddball version of the duration discrimination task and  $216 \pm 0$  for the oddball version of the N-back task. Accuracy was stressed over response speed in all cases.

### *HRV measures*

The elastic electrode transmitter belt (Polar H3 heart rate sensor) was placed on the chest of the participant at the level of the lower third of the sternum (just below the chest muscles) with conductive gel being applied as described by the manufacturer. This transmitter belt contains two electrodes to detect the voltage differential on the skin during every heart beat and sends the signal continuously and wirelessly using an electromagnetic field to the Polar RS800 CX receiver unit. The data were collected with a sampling rate of 1000 Hz, providing a temporal resolution of 1 ms for each RR interval. This Polar equipment has been shown to be a valid and highly reliable way to measure short-term HRV at rest (248,249).

All datasets were transferred to a password-protected PC under ASCII format via Polar-specific software (Polar® ProTrainer 5 software version 5.35.161). Subsequently, each RR interval file was analysed by means of the Kubios HRV Analysis Software 2.0 (223).

The recordings were reprocessed to exclude artifacts by eliminating RR intervals which differed more than 25% from the previous and the subsequent RR intervals (224). Removed RR intervals were replaced by conventional spline interpolation so that the length of the data did not change (i.e., resulting in the same number of beats). We used the smoothness prior method with a Lambda value of 500 to remove disturbing low frequency baseline trend components (225).



### *NASA-TLX questionnaire*

The NASA-TLX provides an overall workload score (from 0 to 100 points) based on a weighted average of ratings on six dimensions: Mental Demands, Physical Demands, Temporal Demands, Own Performance, Effort, and Frustration.

Participants were instructed to rate each dimension on a visual analog scale (from 0 to 100 points). After that, participants were presented with 15 paired comparisons of each dimension and asked to choose which of them had a greater impact on their performance. A specific weight to each dimension from 0 to 5 was applied from these comparisons. The rating of each dimension was then multiplied by its respective weight and the total score (the sum of the scores of each dimension) was divided by 15 (the total number of paired comparisons) to obtain the final workload score.

### **Design and data reduction**

#### *Behavioural:*

We performed descriptive analysis on the behavioural data with the sole purpose of checking the proper performance during the experimental session. With this aim, we obtained the overall mean reaction times (RTs), the Just noticeable difference (JND) and the overall accuracy percentage, for the PVT, duration discrimination task and N-back task, respectively. For oddball tasks, the percentage of accuracy of response to oddball stimuli was calculated. Only the experimental blocks were included in the analysis in all tasks.

For the PVT trials, with RTs below 100 ms (0.9%) and anticipations (i.e., responses prior to the target presentation; 1.7%) were discarded from the analysis (219). JNDs were calculated for each participant by subtracting the stimulus onset asynchrony (SOA) at which the best fitting line crossed the 0.75 point from the SOA at which the same line crossed the 0.25 point and dividing by two. Thus  $JND = SOA(75\%) - SOA(25\%)/2$  and  $SOA(75\%) = (z\text{-score}(75\%) - b/m)$  and  $SOA(25\%) = (z\text{-score}(25\%) - b/m)$  with  $b =$  intercept and  $m =$  slope. The result of the equation is  $JND = .675/m(250)$ .

### *HRV and NASA-TLX:*

The analysis of the HRV focused on both the time and frequency domains. The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) and the proportion of NN50 (i.e., the number of pairs of successive NNs that differ by more than 50 ms) were used as indexes of vagal control within the time domain (251). The High Frequency (HF; 0.15 to 0.40 Hz) was used as the index of vagal tone in the frequency domain (82,252). The denotations and definitions for the HRV parameters in this paper follow the guidelines given in *Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology* (79).

In order to investigate the time course of HRV during task performance, 3 intervals of 4' each were considered for the analysis of the HRV. The ln-transformed HRV data were analyzed through repeated measures analysis of variance (ANOVA) with the within-participants factors of condition (execution and oddball), task (PVT, duration discrimination task and N-back task) and time-on-task (1, 2, 3). The NASA-TLX data were analysed through repeated measures ANOVA with the within-participants factors of condition (execution and oddball) and task (PVT, duration discrimination task and N-back task). The effect sizes were reported by partial eta-squared ( $\eta_{\text{partial}}^2$ ). Sphericity was tested by means of the Mauchly Sphericity test and the Green-House Geisser correction was applied when violation of this assumption occurred (corrected values are reported).

## **Results**

### *Behavioural results:*

The descriptive analyses conducted on behavioural data showed a normal and typical execution for all tasks. On the one hand, the overall mean RT for the PVT was  $210.27 \pm 26.89$  ms, the JND for the duration discrimination task was  $77.19 \pm 10.90$  ms and the overall accuracy percentage for the N-back task was  $91.27 \pm 6.07$ . On the other hand, the percentage of accuracy of response to oddball stimuli was  $98.61 \pm 6.80$  and  $98.44 \pm 7.65$  for the version oddball of the PVT and N-back task, respectively. The percentage of

accuracy for the oddball version of the duration discrimination task could not be calculated due to faulty response recording. However, there was no problem in carrying out the task by the participants.

#### HRV:

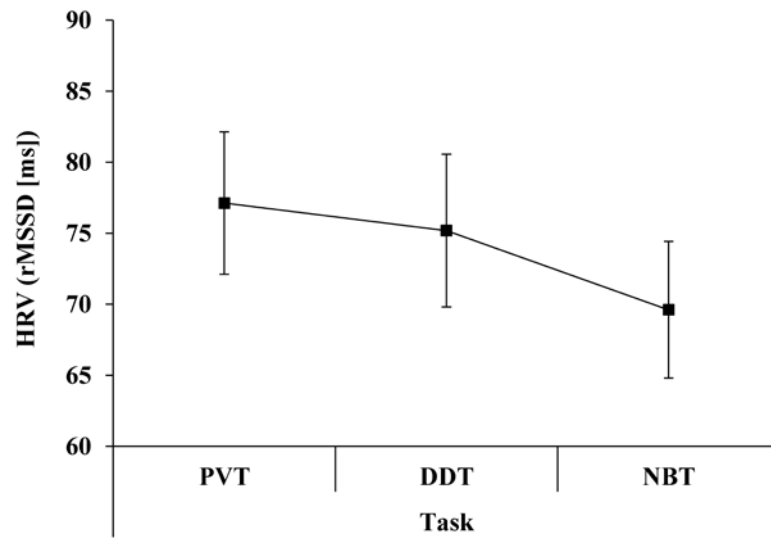
The ANOVAs showed that the main effect of condition (execution vs oddball) was not significant for any of the parameters, all  $F_s < 1$  (see Table 6). On the contrary, the main effect of task reached statistical significance in all indexes, rMSSD,  $F(2,46)=10.52$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2 = .31$  (see Figure 6), pNN50,  $F(2,46)=5.98$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2 = .20$ , HF,  $F(2,46)=9.21$ ,  $p < .001$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2 = .28$ . All indexes showed the lowest values in the N-back task, all  $p_s \leq .01$ . The difference between the PVT and the duration discrimination task did not reach statistical significance in any of the parameters (all  $p_s > .05$ ). HRV values in the duration discrimination task and the N Back tasks were significantly different for the rMSSD,  $p < .01$ , and HF,  $p < .01$ , but not for pNN50,  $p = .053$ . The main effect of time-on-task was significant for rMSSD,  $F(2,46)=6.51$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2 = .22$  (see Figure 7), and HF,  $F(2,46)=6.12$ ,  $p < .01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2 = .21$ , and did not reach statistical significance for pNN50,  $F(2,46)=2.42$ ,  $p = .10$ . There were differences between block 1 and block 2 (rMSSD,  $p < .001$ , and HF,  $p < .001$ ) and between block 1 and block 3 (rMSSD,  $p = .01$  and HF,  $p = .04$ ). The difference between block 2 and block 3 was not significant for any of the indexes, all  $p_s > .42$ .

Crucially, the interaction between task and condition did not reach statistical significance for any of the parameters,  $F(2,46)=2.71$ ,  $p = .08$ ,  $F(2,46)=1.66$ ,  $p = .20$ ,  $F < 1$ , for rMSSD, pNN50 and HF, respectively. The interactions between task and time-on-task, and between task, time-on-task and condition were not significant for any of the HRV indexes [all  $F_s < 1$ , except for Task x Time-on-task for HF,  $F(2,46)=1.63$ ,  $p = .18$ ].

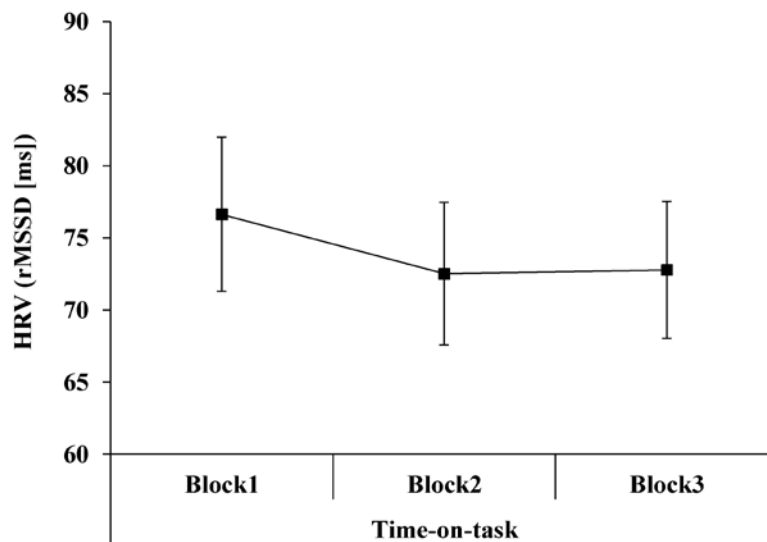
**Table 6.** Mean ( $\pm$  standard deviation) for the HRV parameters as a function of condition, task and time-on-task

HRV parameters									
Task	rMSSD (ms)			pNN50 (%)			HF (ms <sup>2</sup> )		
	Block1	Block2	Block3	Block1	Block2	Block3	Block1	Block2	Block3
<b>Execution condition</b>									
<b>PVT</b>	82.4 (28.3)	76.9 (27.1)	79.2 (29.7)	46.2 (15.2)	43.9 (16.6)	43.0 (17.6)	2218.9 (1380.3)	1913.8 (967.0)	2130.6 (1536.8)
<b>DDT</b>	79.6 (32.2)	73.3 (31.0)	70.7 (27.0)	43.5 (18.7)	39.7 (18.1)	39.4 (15.4)	2762.4 (2651.3)	2135.8 (1646.0)	2062.9 (1568.9)
<b>NBT</b>	69.4 (29.0)	66.5 (26.3)	67.1 (23.2)	38.8 (18.5)	36.7 (17.5)	37.2 (17.0)	1965.1 (1661.1)	1626.2 (1170.4)	1749.0 (1221.5)
<b>Oddball condition</b>									
<b>PVT</b>	77.2 (26.4)	73.1 (24.3)	74.0 (24.5)	41.7 (15.3)	40.4 (15.7)	41.1 (14.2)	2175.8 (1497.6)	1893.2 (1305.1)	1935.1 (1102.5)
<b>DDT</b>	78.1 (33.1)	76.2 (33.5)	73.2 (28.9)	41.0 (16.1)	40.7 (16.7)	38.5 (15.3)	2565.9 (2558.3)	2387.4 (2093.2)	2086.6 (1843.2)
<b>NBT</b>	73.1 (27.9)	69.2 (25.7)	72.5 (27.3)	40.0 (16.6)	38.6 (14.7)	39.5 (15.6)	2034.9 (1635.2)	1797.7 (1678.2)	1900.5 (1645.1)

*PVT: psychomotor vigilance task; DDT: duration discrimination task; NBT: n-back task; O-PVT; O-DDT and O-NBT: the oddball version of each task respectively.*



**Figure 6.** HRV (rMSSD index) as a function of the task. The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) in milliseconds (ms) for each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; DDT= duration discrimination task; NBT= n-back task). Bars represent standard errors of the mean.



**Figure 7.** HRV (rMSSD index) as a function of the time-on-task. The root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) in milliseconds (ms) for each of the blocks of the three cognitive tasks (Block1= between 0 and 4 minutes of each task; Block 2= between 4 and 8 minutes of each task; Block3= between 8 and 12 minutes of each task). Bars represent standard errors of the mean.

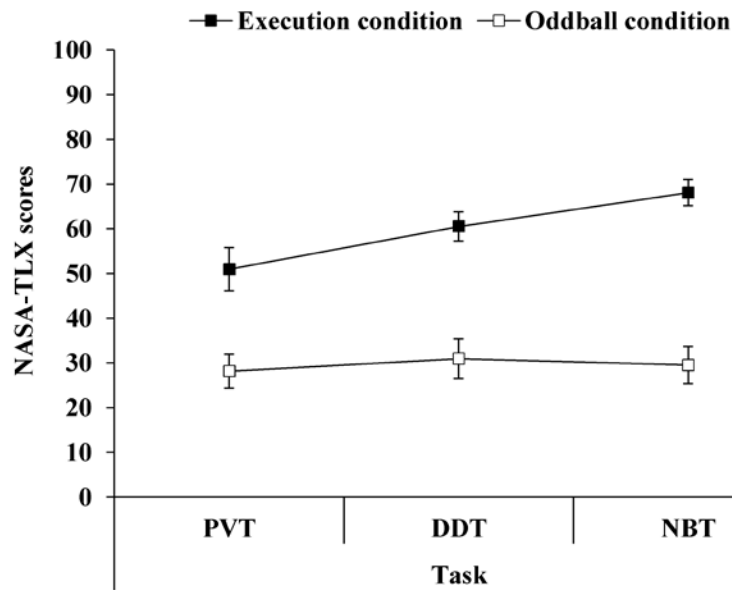
*NASA-TLX scores:*

The repeated-measures ANOVA with the within-participants factors of condition (execution and oddball) and task (PVT, duration discrimination task and N-back task) revealed a significant main effect of condition,  $F(1,23)=76.36$ ,  $p<.01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2=.77$ , with greater scores in the execution condition than in the oddball condition (see Table 7). The main effect of task was also significant,  $F(2,46)=9.91$ ,  $p<.01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2=.30$ . Importantly, these main effects were better qualified by the significant interaction between condition and task,  $F(2,46)=6.29$ ,  $p<.01$ ,  $\eta_{\text{partial}}^2=.21$  (see Figure 8). In the execution condition, there were significant differences between the PVT and N-back task,  $p<.01$ , between the PVT and duration discrimination task,  $p=.04$ , and between the N-back and the duration discrimination task,  $p=.03$ . In all cases, the PVT and N-back task elicited the lowest and the highest scores respectively. Instead, comparisons between tasks for the oddball condition did not reveal significant differences (all  $ps>.21$ ).

**Table 7.** Mean ( $\pm$  standard deviation) for the NASA-TLX overall scores as a function of condition and task.

NASA-TLX overall scores		
Execution Condition		
PVT	DDT	NBT
51.0 (23.8)	60.5 (16.0)	68.1 (14.4)
Oddball Condition		
O-PVT	O-DDT	O-NBT
28.2 (18.6)	31.0 (21.8)	29.6 (20.3)

*PVT: psychomotor vigilance task; DDT: duration discrimination task; NBT: n-back task; O-PVT; O-DDT and O-NBT: the oddball version of each task respectively.*



**Figure 8.** NASA-TLX scores as a function of task for the execution and oddball condition. Mean of the NASA-TLX overall scores for the execution and oddball condition in each of the cognitive tasks (PVT= psychomotor vigilance task; DDT= duration discrimination task; NBT= n-back task). Bars represent standard errors of the mean.

## Discussion

HRV is sensitive to cognitive processing with significant variations as a function of changes in task demands. Previous accounts have pointed to executive demands of the task at the key parameter to explain those variations in HRV in the variety of tasks that have been tested in the laboratory (153). On the contrary, other recent studies suggest that rather than broadly ranging executive demand, other, more molecular factors such as perceptual difficulty influence HRV. Here, we investigated this issue by comparing HRV values during performance of a vigilance task, a working memory task, and a duration discrimination task. Crucially, we also added a condition to control for the effect of the particular stimulus parameters of each task, minimizing the motor activity by using an oddball procedure. The NASA-TLX was used as a subjective measure of cognitive workload.

HRV indeed varied as a function of task demands, with lower values in the N-Back task than in the other two tasks, and no differences between the PVT and the duration discrimination task. At this point, these results would confirm the hypothesis stated by

Luque-Casado et al. (234) in their conclusions, whereby a task with greater executive demands than the temporal orienting task used in their study would induce lower HRV than the perceptual task.

However, the oddball control condition revealed intriguing results. The interaction between condition and task was not significant, apparently meaning that the reliable task effect was not (only) due to the particular demands of the tasks, since participants performed exactly the same task in the three versions of the oddball procedure. It would however suggest that the particular stimulus features of the N-Back task, in comparison to the PVT and the duration discrimination task, were responsible for HRV decrements. The three tasks (in both the execution and oddball control conditions) were only differentiated in terms of stimuli duration, interval between stimuli, and, above all, presentation rate. The N-Back task, both in the execution and the oddball procedure, had twice the number of trials (in 12') as compared to the duration discrimination task and even more compared to the PVT, while the difference in the number of trials was much less between the PVT and the duration discrimination task (with no significant differences in HRV either). This larger number of trials in the N-Back task resulted in a larger number of motor responses, even in the oddball task. However, based on the scarce previous research (237,238) and given that the number of targets was very low in the oddball condition, one would argue that the motor demands of the task cannot explain the reliable task effect shown here. Note that if motor activity were responsible of the changes in HRV, significant differences would have emerged between the execution condition and the oddball condition for every task. On the contrary, it is more plausible that the higher presentation rate resulted, both in the execution and oddball conditions, in a significant increase in the demands of sustained attention (2,253,254) with respect to the other two tasks, which in turn resulted in lower HRV. Crucially, two results from our study appear to support the hypothesis of the HRV sensitivity to sustained attention demands: the non-significant main effect of condition and the significant main effect of time-on-task.

The non-significant main effect of condition was driven by similar HRV values when comparing each of the tasks in the execution condition with their oddball equivalent. An oddball task like the one used here requires participants to maintain a high level of vigilance in order to detect the infrequent targets (255,256) and it has been used as a paradigm to assess sustained attention (257,258). In addition, the robust time-on-task effect



shown in our experiment is consistent with previous accounts suggesting the sensitivity of HRV to vigilance decrements or mental fatigue (259,260). For example, Luque-Casado et al. (234), using a similar procedure to that of our execution condition, showed a gradual decrement in participants' HRV as a function of the time on task. Fairclough & Houston (232) also showed that the 0.1 Hz component of HRV was sensitive to time-on-task although it did not seem sensitive to a manipulation of workload within the same task. Additionally, Chu et al. (261) have recently shown that HRV provides information about a person's vigilance state, and that this measure could potentially be used to predict when an individual is at increased risk of attentional failure.

Taken together, our results therefore point to sustained attention demands of the tasks in general and of the NBack task in particular, as the major factor influencing HRV in our study, over and above any other of task-related cognitive components (e.g., working memory, cognitive control, perceptual processing) or task parameters.

Sustained attention has been considered one of the executive functions linked to the prefrontal cortex (184,262). In that sense, our results do not plainly contradict, but nuance the Neurovisceral Integration Model. Moreover, it would explain the outcome of previous research that failed to show differences between experimental conditions varying in terms of cognitive control demands (11,232,234), and those reports showing that overall attentional load is crucial in order to explain HRV variations (14). Importantly, on the basis of our results, it would be interesting for future research to incorporate experimental designs including specific manipulations of the sustained attention load (e.g., by manipulating the likelihood of the target appearance) for a more thorough investigation of the specific effect of the sustained attention demands on HRV. In fact, this could be considered as a potential limitation of our study since the level of sustained attention load was not systematically manipulated in addition to task-related cognitive components or task parameters.

The results of the NASA-TLX replicated previous studies (240,241,244), showing larger cognitive workload in the execution condition than in the oddball condition, and scores variations as a function of task, with larger values for the N-Back task, followed by the duration discrimination task and the PVT. Interestingly enough, NASA scores appear clearly differentiated from HRV measures, suggesting a dissociation between objective and subjective cognitive workload, and contributing to the discussion regarding the validity of

subjective measures of cognitive workload (245). The present results show that two conditions that contribute differently to subjective load (which would suggest that one of them is much less loading, and, supposedly, less interfering or potentially dangerous than the other one), can actually be equally loading in psychophysiological terms. In other words, some aspects of mental workload can remain hidden to subjective insight.

In sum, the outcome of the present study suggests that HRV is highly sensitive to sustained attention over and above the influence of other cognitive processes, a finding that needs to be considered by any research looking at the link between autonomic control and cognitive processing. In addition, our study highlights a potential dissociation between objective and subjective measures of mental workload, which has important implications in applied settings.

---

## **CHAPTER VI**

### **STUDY 3: Differences in sustained attention capacity as a function of aerobic fitness**

---

**The content of this chapter has been published as:**

**Luque-Casado, A., Perakakis, P., Hillman, C. H., Kao, S.-C., Llorens, F., Guerra, P., & Sanabria, D. (2016).** Differences in Sustained Attention Capacity as a Function of Aerobic Fitness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *48*(5), 887–895.

<https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000857>

## **Abstract**

**Purpose:** We investigated the relationship between aerobic fitness and sustained attention capacity by comparing task performance and brain function, by means of event-related potentials (ERPs), in high- and low-fit young adults. **Methods:** Two groups of participants (22 higher-fit and 20 lower-fit) completed a 60' version of the Psychomotor Vigilance Task (PVT). Behavioral (i.e., reaction time; RT) and electrophysiological ERP (i.e., contingent negative variation; CNV; and, P3) were obtained and analyzed as a function of time-on-task. A submaximal cardiorespiratory fitness test confirmed the between-groups difference in terms of aerobic fitness. **Results:** The results revealed shorter RT in higher-fit than in lower-fit participants in the first 36' of the task. This was accompanied by larger CNV amplitude in the same period of the task in higher-fit than in lower-fit group. Crucially, higher-fit participants maintained larger P3 amplitude throughout the task compared to lower-fit, who showed a reduction in the P3 magnitude over time. **Conclusion:** Higher fitness was related to neuroelectric activity suggestive of better overall sustained attention demonstrating a better ability to allocate attentional resources over time. Moreover, higher fitness was related to enhanced response preparation in the first part of the task. Taken together, the current dataset demonstrated a positive association between aerobic fitness, sustained attention, and response preparation.

## **Introduction**

Over the past decades, growing evidence from various experimental approaches has shown that aerobic fitness and cognitive-behavioral performance are positively related (8). A major component of this research has revealed aerobic fitness-related improvements in a variety of tasks involving different cognitive functions, i.e., from processing speed to higher-order cognitive control or memory (36). Despite the progress on this topic, relatively little is known about an inherent cognitive process in the majority of these cognitive tasks that is necessary for optimal performance, i.e., sustained or vigilance attention. Here, we aimed at filling this gap by providing novel evidence of the positive relationship between aerobic fitness and the capacity to sustain attention (or to be vigilant) over time during task performance. To achieve this, we compared a higher-fit and a lower-fit group of young adults in terms of reaction time (RT) performance and brain function (by means of event-related potentials; ERPs) in a 60' long attentional task.

Sustained or vigilant attention is a higher-order cognitive function that determines the readiness to respond to relevant stimuli and the capacity to effectively allocate attentional resources over time. This cognitive function represents a fundamental component of the general cognitive capacities of humans since a reduced ability to monitor significant sources of information directly affects all cognitive abilities (i.e., slow responses and/or failures to respond to target stimuli (2)). In effect, the capacity to sustain attention is highly important both in specific laboratory contexts and in the completion of many everyday or professional activities that usually occur over long periods of time such as attending to academic lessons at school, driving, sports, surgery, or air traffic control (3). Crucially, our ability to sustain attention is far from stable and an extended period of attentional demands on a single task leads to a decrement in performance over time, which is known as time-on-task effect or vigilance decrement (17). Therefore, investigation into variables that might contribute against vigilance-related decrements in attention and performance over time is highly relevant.

Previous research has examined the relationship between aerobic fitness and attentional mechanisms (73), but a relatively scant literature to date has addressed the association between aerobic fitness and sustained attention in a direct manner like in the present study. For example, Bunce (76) evaluated the influence of physical fitness on age differences in vigilance as a function of the time course of a task and the level of task complexity,

showing an attenuated vigilance decrement in higher-fit older adults in comparison to their lower-fit counterpart. Crucially, no group differences were found in young adults. The results of the few related studies testing children also point to a positive relationship between aerobic fitness and sustained attention. For instance, Pontifex et al. (32) concluded that poor aerobic fitness was related to impaired vigilance on the basis of an observed increase in error of omissions and more sequences of omissions in lower-fit relative to higher-fit preadolescent participants during a flanker task. Caddock et al. (69) investigated the time course of behavioral performance and brain functioning during a flanker task in preadolescent participants. They showed a decline in performance over time on incongruent trials, but only for lower-fit participants, who demonstrated a bilateral increase in activation in frontal and parietal brain regions from early to late blocks of trials. Higher-fit participants, in contrast to their lower-fit peers, showed decreased activity as a function of time-on-task, but greater activity was shown in early blocks with respect to lower-fit participants. Meanwhile, Ballester et al. (263) showed a positive relationship between fitness and vigilance during adolescence, with higher-fit participants showing overall shorter RTs than lower-fit participants in the Psychomotor Vigilance Task (PVT).

Despite a growing literature in children and some studies with older adults, the potential significant relationship between aerobic fitness and sustained attention in young adults remains poorly understood. Although cognitive health peaks during young adulthood (70), which could act by reducing the room for exercise-related improvement in cognitive function in this age group, research consistently demonstrates the importance of physical activity in keeping, and potentially improving, cognitive function throughout life (21). Additionally, the study of the relationship between sustained attention and aerobic fitness in this age range is highly relevant because of the disproportionate decline in physical activity from adolescence to early adulthood (189). To the best of our knowledge, the results reported by Luque-Casado et al. (234) represent the sole evidence of a selective association between aerobic fitness and sustained attention in young adults. This study showed better vigilance performance in higher-fit as compared to lower-fit participants, indexed by shorter overall RTs in a 10 minutes version of the PVT, while no differences were shown in an endogenous temporal orienting task and in a duration discrimination task. These results were taken as evidence suggesting superior sustained attention capacity in young higher-fit relative to lower-fit participants. Note, though, that Luque-Casado et al. reported group differences in overall RT but not in terms of the RT vigilance decrement.

Thus, convergent evidence suggests the important role of aerobic fitness on sustained attentional capacity but research is scarce and several important questions remain open. For example, the few studies to date assessing one of the factors that have been shown to tax sustained attention (i.e., the duration of the task (17)) as a function of aerobic fitness, have reported inconsistent results. A vigilance decrement of greater magnitude has been shown in lower-fit individuals relative to their higher-fit peers both in preadolescents and in older adults (32,76), while no differences were found in young adults (76,234). Importantly, previous studies have shown that prolonged sustained attention demands (i.e., 20 to 30 minutes) are needed to elicit a significant deterioration in sustained attention performance in young adults (18). Therefore, given that all the aforementioned studies used experimental tasks that typically last for only a few minutes (i.e., 10 minutes at the most), the use of a task with extended sustained attentional demands (i.e., exceeding 30 minutes of duration) may increase the likelihood of observing a between-groups difference in the magnitude of the time-on-task effect in young adults.

Additionally, the underlying neural basis of the aerobic fitness-related improvements in vigilance performance is another important issue that remains unknown. Two main ERP components of interest with regard to fitness and sustained attention are the P3 and the contingent negative variation (CNV). On the one hand, the P3 potential is commonly thought to reflect the amount of attentional resources directed toward task-relevant information in the stimulus environment (264). It has been one of the main indexes of interest in the study of sustained attention, elucidating a relationship between P3 amplitude and task performance over time (i.e., with RTs increasing and P3 amplitude decreasing (193)). Crucially, aerobic fitness has also been related to differences in P3 amplitude, with greater fitness related to larger P3 amplitude (58); thus, fitness may serve as a buffer against vigilance-related decrements in attention and performance over time. On the other hand, the CNV is a slow negative wave occurring during the preparatory interval between a warning signal and an impending stimulus that requires a response, which appears to reflect sensory, cognitive and motor preparation processes (194). Importantly, studies have reported a positive relationship between aerobic fitness and the magnitude of the CNV, leading to improved cognitive performance in aerobically fit individuals compared with their lesser fit counterparts across several cognitive tasks assessing working memory (198), cognitive control (195) or processing speed (196). However, although the magnitude of the CNV has been shown to depend on sustained attention (197), the association between

aerobic fitness and the magnitude of the CNV has not been investigated on the basis of sustained attentional performance.

Thus, as noted above, the present study stands to provide novel evidence of the relationship between aerobic fitness, behavioral performance and brain function of young adults in a prolonged sustained attention task during the pre-stimulus response preparation (i.e., CNV) and post-stimulus periods (i.e., P3). Based on previous evidence (58,195,196,198), we expected the higher-fit group to have larger CNV and P3 amplitude values than the lower-fit group, which would also be related to higher overall performance in the vigilance task. Further, we predicted that both CNV and P3 amplitudes would gradually deteriorate as a result of the time-on-task effect, but with the higher-fit group showing an attenuated vigilance decrement and maintaining larger overall values during the course of the task.

## **Methods and design**

### **Participants**

An *a priori* power analysis was conducted to determine the minimum sample size required for a power level of .80. This analysis was based on data from the previous study by Luque-Casado et al. (234) where they compared performance in the PVT of a group of young cyclists and triathletes (higher-fit) to that of a group of young adults with sedentary lifestyle (lower-fit). This analysis gave an outcome of 22 participants per group.

We recruited 50 young male adults to participate in the present study, 25 undergraduate students from the University of Granada (Spain) to be included in the lower-fit group, and 25 young adults (15 members from triathlon local clubs and 10 from the Faculty of Physical Activity and Sport Sciences, University of Granada, Spain) to be included in the higher-fit group. The participants in the higher- and lower-fit group met the inclusion criteria of reporting at least 8 hours of training per week or less than 2 hours, respectively. Eight out of 50 participants (3 higher-fit and 5 lower-fit) were subsequently excluded from analyses (see data reduction section). Thus, only data from the remaining 42 participants are reported (see Table 8).



The experiment reported herein was conducted according to the ethical requirements of the local committee and complied with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. All participants gave informed consent prior to their inclusion in the study, had normal or corrected-to-normal vision, and no history of neuropsychological impairment. They were required to maintain a regular sleep–wake cycle for at least one day before the study and to avoid caffeine and vigorous physical activity before the laboratory visit. All participants' data were analyzed and reported anonymously.

**Table 8.** Mean and 95% Confidence Interval (CI) of descriptive and fitness data for the higher-fit and lower-fit groups.

	Higher-fit	Lower-fit
<b><i>Anthropometrical characteristics</i></b>		
Sample size <sup>a</sup>	22	20
Age (years)	22 [21, 24]	23 [22, 24]
Height (cm)	1.76 [1.74, 1.78]	1.78 [1.75, 1.81]
Weight (kg)	69.6 [67.1, 72.1]	76.9 [69.0, 85.6]
Body Mass Index (kg•(m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> )	22.4 [21.7, 23.1]	24.1 [22.1, 26.2]
<b><i>Incremental test parameters</i></b>		
Time to VAT (s)	1285 [1180.1, 1386.6]	494 [421.5, 566.5]
VO <sub>2</sub> (mL•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> ) at VAT	43.7 [40.4, 47.4]	19.5 [17.2, 21.8]
Relative power output at VAT (W•kg <sup>-1</sup> )	3.42 [3.13, 3.73]	1.39 [1.21, 1.58]

<sup>a</sup> Only data of the participants included in the analyses are reported. VAT (ventilatory anaerobic threshold).

## Procedure

Upon arrival to the laboratory, participants were seated in front of a computer in a dimly illuminated, sound attenuated room with a Faraday cage. First, participants signed the informed consent and were prepared for electrophysiological measurement. Participants then received verbal and written instructions regarding the PVT and practiced the task for one minute. The experiment consisted of a single 60' block. Once they completed the PVT, all participants performed a submaximal incremental cycle-ergometer test to evaluate their fitness level. The experimental session was administered during daylight hours, with

approximately half the participants participating in the morning (i.e., 11 higher-fit, 11 lower-fit) and the other half in the afternoon (i.e., 11 higher-fit, 9 lower-fit). The entire experimental session lasted 2 h approximately.

### **Incremental effort test**

A brief preliminary anthropometric study of each participant was performed to measure height, weight and body mass index (BMI; see Table 8). We used a ViaSprint 150 P cycle ergometer (Ergoline GmbH, Germany) to induce physical effort and to obtain power values, and a JAEGER Master Screen gas analyzer (CareFusion GmbH, Germany) to provide a measure of gas exchange during the effort test. Prior to the start of the test, participants were fitted with a Polar RS800 CX monitor (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) to record their heart rate (HR) during the incremental exercise test and the cycle ergometer was set to the individual anthropometric characteristics.

We used a modified version of the incremental effort test from the previous study by Luque-Casado et al. (234). The incremental effort test started with a 3 min warm-up at 30 W, with the power output increasing 10 W every minute. The test began at 60 W and was followed by an incremental protocol with the power load increasing 30 W every 3 minutes. Workload increased progressively during the third minute of each step (5 W every 10 seconds); therefore, each step of the incremental protocol consisted of 2 minutes of stabilized load and one minute of progressive load increase. Each participant set his preferred cadence (60-90 rev · min<sup>-1</sup>) during the warm-up. They were asked to maintain this cadence throughout the protocol. The ergometer software was programmed to increase the load automatically.

Determination of the ventilatory anaerobic threshold (VAT) was based on the respiratory exchange ratio (RER) [ $RER = \text{CO}_2 \text{ production} / \text{O}_2 \text{ consumption}$ ]. More specifically, VAT was defined as the  $\dot{V}O_2$  at the time when RER exceeded the cut-off value of 1.0 (265,266). The researcher knew that the participant had reached his VAT when the RER was equal to 1.00 and did not drop below that level during the 2 min constant load period or during the next load step, never reaching the 1.1 RER. The submaximal incremental test ended once the VAT was reached. The oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$  ml · min<sup>-1</sup> · kg<sup>-1</sup>), RER, relative load ( $\text{W} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), heart rate (bpm) and time of the test (s) were continuously recorded during the entire incremental test. The fitness level of the

participants was determined from the dataset obtained during the incremental physical test (see Table 8).

### **The Psychomotor Vigilance Task**

We used a PC with a 19'' monitor and E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, P A, U S A) to control the stimulus presentation, response collection, and to generate and send triggers indicating the condition of each trial for ofline sorting, reduction, and analysis of EEG and behavioral data. The center of the PC screen was situated ~60 cm from the participant's head and at eye level. The device used to collect responses was a PC keyboard.

The procedure of the PVT was based on the original version (218). This task was designed to measure vigilance by recording participants' RT to visual stimuli that occur at random inter-stimulus intervals (218,219). Each trial began with the presentation of a blank screen in a black background for 2000 ms and subsequently, an empty red circumference ( $6.68^{\circ} \times 7.82^{\circ}$ ) appeared in a black background. Later, in a random time interval (between 2000 and 10000 ms), the circumference was filled all at once in a red color. Participants were instructed to respond as fast as they could once they had detected the presentation of the filled circle. The filled circle was presented for 500 ms and the participants had a maximum of 1500 ms to respond. They had to respond with their dominant hand by pressing the space bar on the keyboard. A RT visual feedback message was displayed for 300 ms after response, except in case of an anticipated response ("wait for the target") or if no response was made within 1000 ms after target offset ("you did not answer"). Following the feedback message the next trial began. Response anticipations were considered errors. The task comprised a single block of 60 minutes of total duration and the mean number of trials per participant was  $402 \pm 8.9$ .

### **Electroencephalogram (EEG) recordings**

Continuous EEG data were recorded using a BioSemi Active Two system (Biosemi, Amsterdam, Netherlands) and were digitized at a sample rate of 1024 Hz with 24-bit A/D conversion. The 64 active scalp Ag/AgCl electrodes were arranged according to the international standard 10–20 system for electrode placement using a nylon head cap. The common mode sense (CMS) and driven right leg (DRL) electrodes served as the ground, and all scalp electrodes were referenced to the CMS during recording. The cap was

adapted to the individual's head size and each electrode was filled with Signa Electro-Gel (Parker Laboratories, Fairfield, NJ, USA) to optimize signal transduction. Participants were instructed to avoid eye movements, blinking and body movements as much as possible, and to keep their gaze on the center of the screen during task performance.

### **Data reduction**

The behavioral data analyses were performed on the overall participants' mean RTs. Trials with RTs below 100 ms (0.03%), anticipations (i.e., responses prior to the target presentation; 1.49%) and omissions (if no response was made within 1000 ms after target offset; 0.24%) were discarded from the analysis (219).

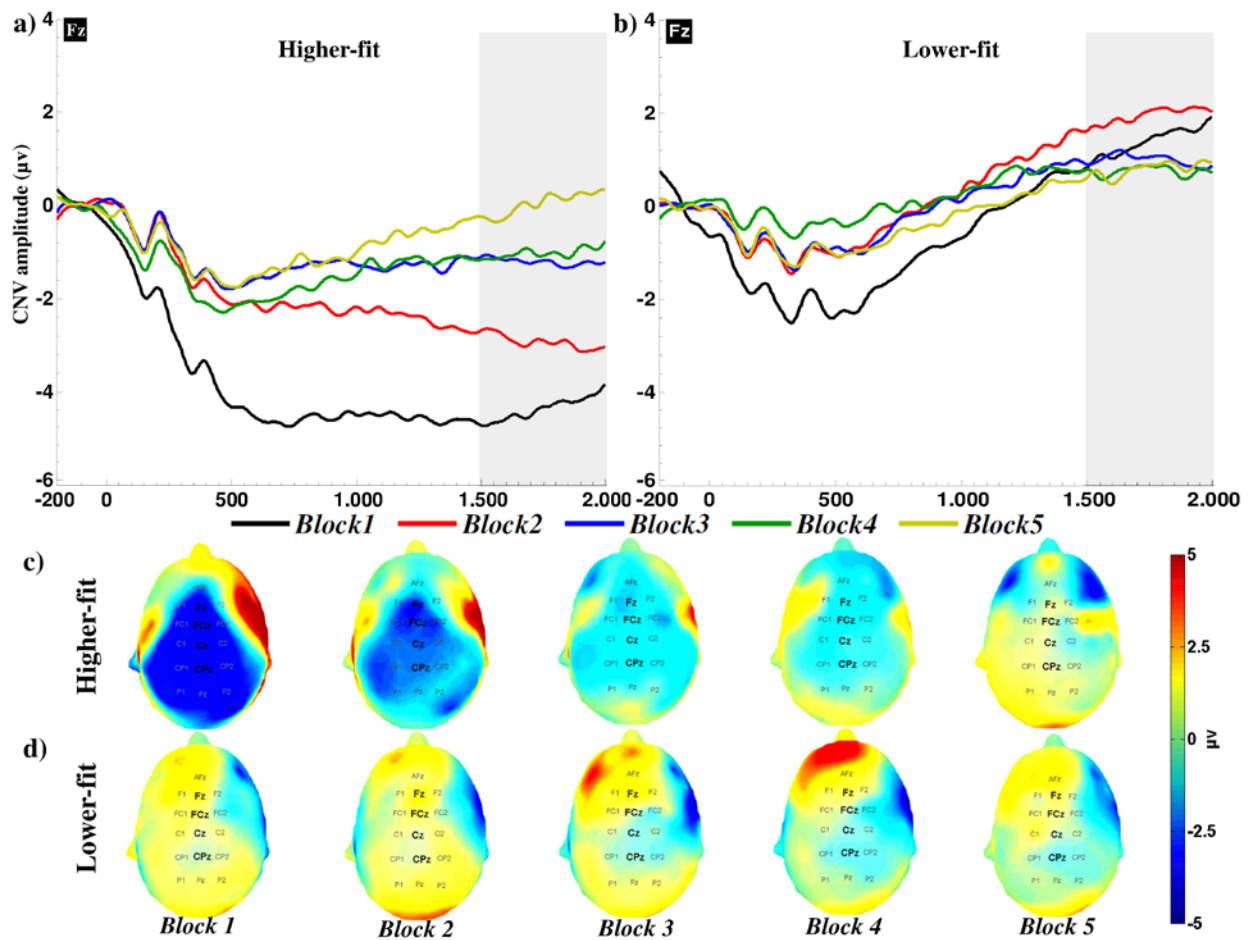
We used a combination of bespoke Matlab scripts (Matlab 2013a, Mathworks Inc.), EEGLAB toolbox (version 13.2.2b, (267)) and ERPLAB toolbox (version 4.0.2.3, (268)) for processing and analyzing ERP data. Continuous data were down-sampled to 256 Hz, merged of line with behavioral data and re-referenced to the average of all electrodes (average common reference). Noisy scalp electrodes were identified via visual inspection (only in 3 of the participants) and were replaced by an average of the voltages recorded at other neighbor scalp electrodes (3 electrodes on average were replaced in these subjects). We applied Independent Component Analysis (ICA; (267)) to correct eye blink artifacts (269). In order to remove baseline drifts, data were high-pass filtered (0.1 Hz; 12 dB/octave) before running ICA. Prototypical ICA components representing eye movements and blinks were assessed on the raw EEG data before being excluded to corroborate their consistency and temporal match with the ocular artifacts. The ocular ICA components were removed in a systematic way for all participants to avoid any bias across the groups. On average, one independent component was removed per participant.

Once the ocular artifacts were corrected, separate epochs were constructed for cues (between -200 and 2000 ms relative to cue onset) and targets (between -200 and 1000 ms relative to target onset). The protocol typically employed to elicit the CNV is a two-stimulus (S1-S2) paradigm in which changes in amplitude between warning (S1) and imperative stimuli (S2) are measured. Note that 2000 ms is the minimum duration of the random interval between the cue and the target in the PVT paradigm and therefore, the point of maximal uncertainty. There is previous evidence showing a reliable CNV potential even under conditions of high uncertainty about the onset of S2 (270). Then, the PVT

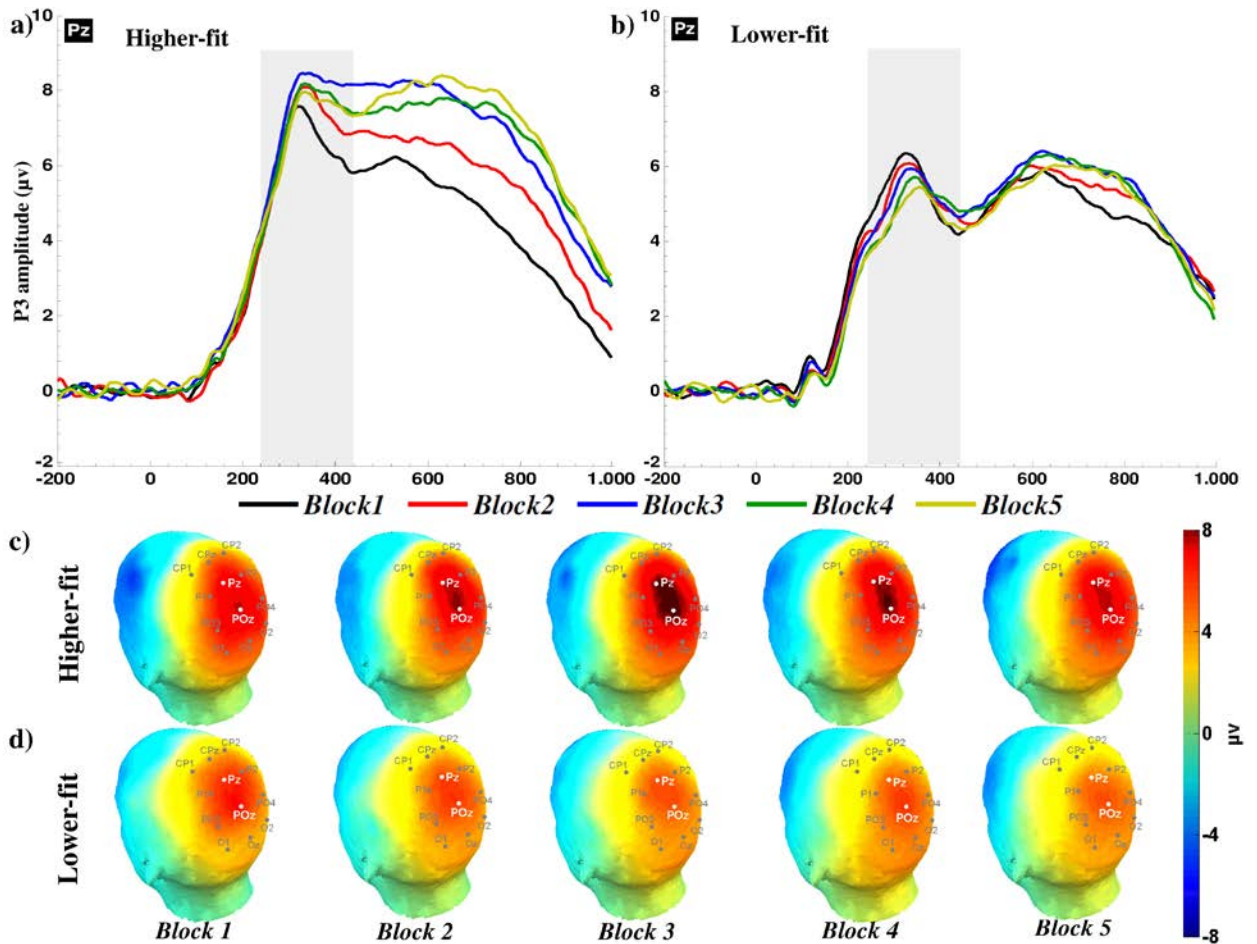
paradigm whereby participants have to respond to a target stimulus (S2) that appears in a random interval between 2 and 10 seconds after the presentation of a cue stimulus (S1) allows the measurement of the CNV. The 200 ms pre-stimulus period was used for baseline correction both in cues and targets epochs. Subsequently, data were filtered with a 30-Hz low-pass cutoff (24 dB /octave). Remaining artifacts (EMG, noisy electrodes, etc.) exceeding  $\pm 100 \mu\text{V}$  in amplitude were detected and the epochs including those artifacts were excluded from further analysis. To ensure a sufficient signal-to-noise ratio and to reduce the possibility that the type I error rate was inflated by post hoc exclusion of subjects, we set an *a priori* criteria of excluding participants for whom more than 25% of trials were rejected (268,271). This resulted in the exclusion of three higher-fit and five lower-fit participants. A minimum of 68 trials per condition was maintained. Separate grand average waveforms were constructed across all participants according to both cues and targets categories.

### **Data measure and electrodes selection**

For cue and target analyses, amplitude was calculated as the mean voltage in a specified temporal window and electrodes site. The temporal windows were chosen on the basis of visual inspection of the grand average waveforms. The electrodes selection for both cue-locked and target-locked analyses was a two-stage process. First, several electrodes were selected for each potential of interest based on the topographical distribution of the scalp activity (see Figures 9 and 10). Next, electrodes for statistical analyses were chosen by their maximal positive or negative voltage value from each cluster, respectively. Thus, each potential was represented by an average of the selected electrodes. Specifically, the CNV potential was represented at frontal and central sites as the maximal negative mean amplitude between 1500 and 2000 ms after cue onset at electrode Fz, FCz, Cz and CPz. The P3 potential was represented at posterior sites as the maximal mean amplitude between 240 and 440 ms after target onset at Pz and POz.



**Figure 9.** Grand average waveforms and topographic scalp distribution of the Contingent negative Variation (CNV) as a function of Group and Block. Grand average waveforms are presented at Fz electrode. Time zero represents the cue stimulus appearance. Separate graphs for higher-fit (a) and lower-fit (b) are shown for clarity. Color lines are used to represent the waveforms as a function of Block. Gray marks show the time windows analyzed (i.e., 1500-2000 ms). Topographic scalp distribution of CNV amplitude (spectrum scale: blue to red) is illustrated for the higher-fit group (c) and lower-fit group (d) as a function of Block. The electrode sites included in the analyses are highlighted in bold in the topographic plots.



**Figure 10.** Grand average waveforms and topographic scalp distribution of the P3 amplitude as a function of Group and Block. Grand average waveforms are presented at Pz electrode. Time zero represents the target stimulus appearance. Separate graphs for higher-fit (a) and lower-fit (b) are shown for clarity. Color lines are used to represent the waveforms as a function of Block. Gray marks show the time windows analyzed (i.e., 240-440 ms). Topographic scalp distribution of P3 amplitude (spectrum scale: blue to red) is illustrated for the higher-fit group (c) and lower-fit group (d) as a function of Block. The electrode sites included in the analyses are highlighted in white in the topographic plots.

## **Design and Statistical analysis**

Three sets of dependent variables were evaluated in this study: 1) Participants' descriptive and fitness data (i.e., anthropometrical and incremental exercise test parameters); 2) behavioral data (i.e., overall mean RTs); and 3) ERP data (i.e., CNV and P3 mean amplitude values). For the behavioral and ERP data, five temporal blocks of 12 minutes were considered for the analysis to measure the time-on-task effect.

Nonparametric permutation tests were used to analyze the data. Importantly, these tests are exact, unbiased and assumption-free in terms of the underlying distribution of the data (272,273). We followed a general label exchange procedure for within-participants factorial designs (274) using a Monte Carlo approach.

The participants' descriptive and fitness data were analyzed using 1-way between-groups design. For the behavioral and ERP data, we had a factorial design with the between-groups variable of group (higher-fit and lower-fit) and the within-groups variable of time-on-task (block1, block2, block3, block4 and block5). Significant main effects and interactions were further explored by using post-hoc, pairwise comparisons and separate main effects analyses when appropriate. Multiple comparisons correction was accounted for by applying the false discovery rate (FDR) approach. 95% confidence intervals (CI) and probability threshold values are reported.

## **Results**

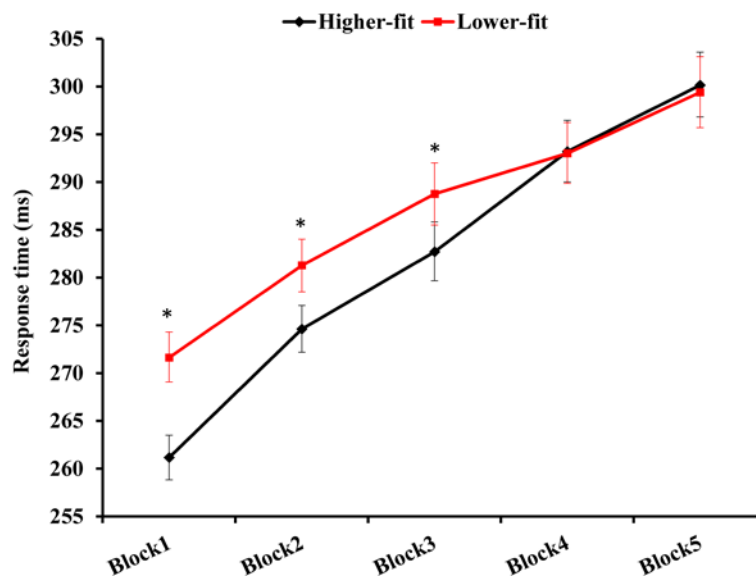
### *Descriptive and fitness data*

The permutations tests for independent samples revealed significant differences between groups in all the incremental test parameters (i.e., time to VAT (s), relative power output ( $W \cdot kg^{-1}$ ) at VAT and  $VO_2$  ( $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ) at VAT) (all  $ps < .01$ ). All data showed evidence of the difference in fitness level between groups (see Table 8). There were no statistically significant differences between groups in any of the anthropometrical parameters (all  $ps \geq .11$ ).



### Behavioral results

Participants' mean RTs results showed significant main effects of group ( $p < .01$ ) and time-on-task ( $p < .01$ ). Crucially, both main effects were better qualified by the significant interaction between group and time-on-task ( $p < .01$ ; see Figure 11). Pairwise comparisons (FDR corrected;  $p$ -threshold = .005) were performed between the higher-fit and lower-fit group within each temporal block. The comparisons showed significant differences between groups at block 1, 2 and 3 (all  $p \leq .005$ ) with higher-fit being faster than lower-fit group (see Figure 11). There were no significant differences when comparing both groups in the remaining blocks (all  $p \geq .78$ ).



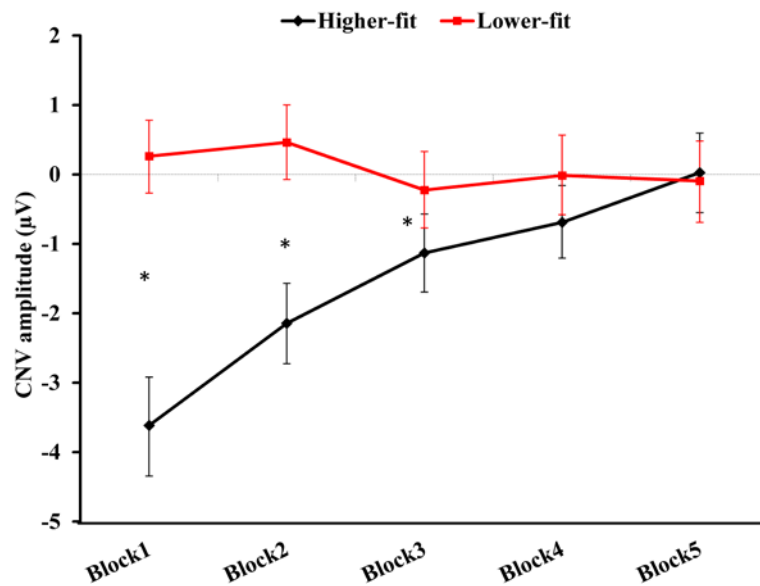
**Figure 11.** Mean and 95% confidence interval of the response time (ms) as a function of Group and Block. \* indicate significant differences between groups within each block ( $p \leq .005$ ).

### Electrophysiological results

#### Cue-locked ERPs

The CNV mean amplitude analyses revealed significant main effects of group ( $p < .01$ ) and time-on-task ( $p < .01$ ) that were better qualified by the significant interaction between group and time-on-task ( $p < .01$ ; see Figure 9 and 12). Further analyses showed a statistically significant main effect of time-on-task in the higher-fit group ( $p < .01$ ), with the amplitude of the CNV becoming less negative as time went on. However, this same

analysis was not significant for the lower-fit group ( $p=.19$ ). Furthermore, pairwise comparisons (FDR corrected;  $p$ -threshold=.029) showed significant differences between groups at block 1 ( $p<.01$ ), block 2 ( $p<.01$ ) and block 3 ( $p=.029$ ). In all cases, the higher-fit group showed greater CNV negativity than lower-fit group (see Figure 12). There were no significant differences when comparing groups in blocks 4 and 5 (both  $ps\geq.08$ ).

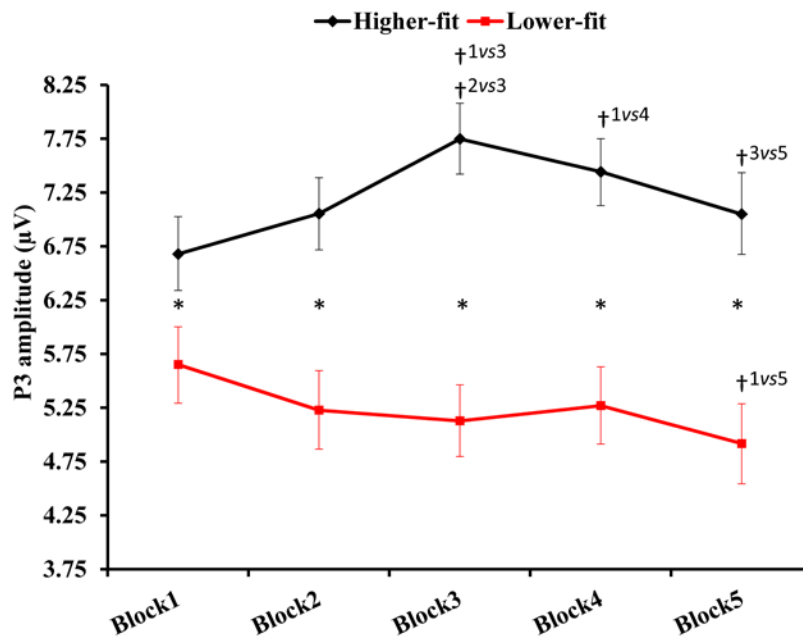


**Figure12.** Mean amplitude and 95% confidence interval of the contingent negative variation (CNV) as a function of Group and Block. \* indicate significant differences between groups within each block ( $p\leq.03$ ).

### Target-locked ERPs

The P3 mean amplitude results showed significant main effects of group ( $p<.01$ ) and time-on-task ( $p<.01$ ). Again, the interaction between group and time-on-task reached statistical significance ( $p<.01$ ; see Figure 10 and 13). Separate main effect analyses of time-on-task reached significance both for the higher-fit and lower-fit group (both  $ps<.01$ ). In order to explain this interaction further we performed post-hoc comparisons (FDR corrected;  $p$ -threshold=.003). For the higher-fit group, P3 amplitude values peaked in block 3. There were statistically significant differences when comparing block 3 with respect to blocks 1, 2 and 5 (all  $ps\leq.003$ ). Additionally, the comparison between blocks 1 and 4 also showed significant differences ( $p<.001$ ). There were no significant differences when comparing the remaining blocks (all  $ps\geq.06$ ; see Figure 13). In the case of the lower-fit

group, the comparisons showed significant differences only between blocks 1 and 5 ( $p=.003$ ), with decreasing amplitude over time. None of the remaining comparisons between blocks reached statistically significant differences (all  $ps \geq .02$ ; see Figure 13). Additionally, pairwise comparisons (FDR corrected;  $p$ -threshold=.0001) showed significant differences between groups in all blocks (all  $ps \leq .0001$ ), with the higher-fit group showing greater P3 mean amplitude than the lower-fit group (see Figure 13).



**Figure 13.** Mean amplitude and 95% confidence interval of the P3 as a function of Group and Block. \* indicate significant differences between groups within each block ( $p \leq .0001$ ). † indicate significant differences between blocks within each group ( $p \leq .003$ ).

## Discussion

In the present study, we tested the positive relation between aerobic fitness and sustained attention capacity by comparing RT performance, the CNV and the P3 amplitude, in a 60-minute attention demanding task of two groups of participants: higher- and lower-fit young adults.

The results showed that higher-fit participants responded faster than lower-fit participants during the first three blocks of the task (i.e., 36 minutes). This was

accompanied by larger CNV amplitude in the same blocks in higher-fit than in lower-fit adults; however, this difference disappeared in the later blocks. Crucially, higher-fit participants maintained larger P3 amplitude throughout the task compared to lower-fit, who showed a reduction in the P3 magnitude as a function of the time-on-task.

Concerning performance in the PVT, the results in the first part of the task are in accordance with the previous study by Luque-Casado et al. (234), suggesting better vigilance capacity in higher-fit young adults relative to their lower-fit counterparts. However, a greater vigilance decrement was shown in higher-fit than in lower-fit participants. The ERP data provided crucial information in order to understand these apparently contradictory results. The CNV and RT patterns were closely related, such that the higher-fit group showed larger CNV amplitude in the first half of the task (blocks 1 to 3) compared to the lower-fit group, but, again, these differences disappeared in the later blocks. It is known that temporal preparation substantially enhances performance by reducing response times to an imminent signal in simple RT tasks (275) and, in fact, the magnitude of the CNV has been shown to depend on sustained attention (197). Thus, the improved performance in higher-fit participants indexed by shorter RTs in the early blocks of the task might be the result of better cue facilitation despite the high temporal uncertainty of the task, suggesting an enhanced top-down processing in terms of endogenous preparation in this group. This supports previous evidence showing that higher-fit participants are better at the stage of preparation prior to target onset and the behavioral response (195,198) as well as activating and adapting neural processes involved in cognitive control to meet and maintain task goals (69). However, important here is that the response preparation benefit could not be maintained throughout the task by higher-fit participants and disappeared over time, leading in turn to the loss of group differences in RTs.

Maintaining attention for long periods of time requires hard mental work leading to a mental fatigue state (276), which has been evidenced in our study by the vigilance decrement over time in both groups. Additionally, it is known that mental fatigue results in a reduction of top-down attentional capacity (277). Therefore, even though both groups were affected by mental fatigue, in the case of higher-fit participants it appeared to impact on the enhanced endogenous preparation as a function of the time-on-task, thus leading to the disappearance of the improved behavioral performance. Indeed, this would agree with

previous studies showing greater difficulties in maintaining the state of endogenous preparation in mentally fatigued participants (278) evidenced by the significant attenuation of brain activity elicited by cue information (i.e., CNV) as a function of time-on-task (279).

In general terms, the P3 potential is thought to reflect the amount of attentional resources directed to task-relevant information in the stimulus environment (264) and accordingly, the P3 should be taken as the relevant index of sustained attention in our study. In accordance with previous research (58), we observed larger P3 amplitude for the high-fit participants suggesting an enhanced ability to allocate attentional resources relative to their lower-fit counterparts. Novel to these previous accounts is the fact that, first, we measured directly and specifically the ability to maintain attention, unlike previous studies whose interest was focused mainly on investigating the relationship of fitness with cognitive control; and second, the time-on-task effect differentially affected P3 amplitude in higher-fit and lower-fit participants showing a depletion in the allocation of attentional resources from the beginning of the task only in the latter group.

Interestingly, higher-fit participants maintained larger P3 amplitude relative to lower-fit participants, and demonstrated maximum amplitude in the third temporal block. The amplitude significantly decreased through the end of the task following the third block, although, importantly, never reaching lower values than in the first block. This apparent depletion in attentional resources allocation coincided in time with the disappearance of their improved temporal preparation (indexed by the CNV), which could have led indirectly to an increase in demands for maintaining the task goal in the absence of cue facilitation, causing added mental fatigue and leading to the observed decrease in P3 amplitude from the peak reached in block 3. In any case, it is noteworthy that the higher-fit group always showed greater amplitude of P3 relative to the lower-fit group throughout the task, and crucially, only the lower-fit group showed a significant reduction of the P3 amplitude from the beginning of the task. All in all, and according to previous evidence (193), these results can be taken as an index of enhanced ability to maintain the allocation of attentional resources over time in higher-fit participants with respect to lower-fit participants.

In conclusion, higher fitness was related to neuroelectric activity suggestive of better overall sustained attention and a better response preparation (although only in the first part of the task). Taken together, the current dataset replicates and extends this area of research

by demonstrating an association between higher amounts of aerobic fitness and sustained attention. However, it is important to consider that sport training context is a stimulating environment where both cardiovascular fitness and perceptual-cognitive skills are enhanced, which might in turn influence cognitive function. Consequently, other factors in addition to fitness might also account for (at least part) of the group differences reported here. Hence, future research would benefit from study designs that include specific sport groups and account for the potential influence of the perceptual-cognitive skills involved in sport training context to clarify the specific, rather than combined, effect both of the cardiovascular fitness and the sport training context on vigilance performance. Finally, since sustaining attention is a basic requirement for information processing and, consequently, a fundamental component of the general cognitive capacities of humans, our findings provide additional evidence of the broad relevance for public health of a physically active lifestyle aimed at improving aerobic fitness. In effect, this should be considered in environments such as education (i.e., in integrated educational development plans), or many other aspects of everyday life and professional activities (e.g., driving, surgery, military and border surveillance, lifeguarding or air traffic control), since this might lead to a reduction of the likelihood of attentional failures in prolonged high demands environments.

---

## **CHAPTER VII**

### **STUDY 4: The role of autonomic response on the relationship between aerobic fitness and sustained attention**

---

**The content of this chapter has been published as:**

**Luque-Casado, A., Perakakis, P., Ciria, L. F., & Sanabria, D. (2016).** Transient autonomic responses during sustained attention in high and low fit young adults. *Scientific Reports*, *6*, 27556. <https://doi.org/10.1038/srep27556>

## **Abstract**

The vigilance capacity over long periods of time is especially critical in performing fundamental everyday activities and highly responsible professional tasks (e.g., driving, performing surgery or piloting). Here, we investigated the role of aerobic fitness as a crucial factor related to the vigilance capacity. To this end, two groups of young adult participants (high-fit and low-fit) were compared in terms of reaction time (RT) performance and a cardiac autonomic marker indexing orienting reflex (OR) in a 60' version of the psychomotor vigilance task. The results showed shorter RT in high-fit than in low-fit participants in the first 24' of the task. Crucially, this was accompanied by larger OR magnitude in the same period of the task in high-fit than in low-fit group. In conclusion, higher fitness was related to greater autonomic flexibility and vagally-mediated parasympathetic cardiac deceleration to transient stimulus suggestive of an attentive preparatory state associated to an improved behavioural performance in the first part of the vigilance task. Our findings highlight the importance of considering the role of the autonomic nervous system in the relationship between fitness and cognition in general, and sustained attention in particular.



## **Introduction**

Our ability to sustain attention for prolonged periods of time in order to respond to relevant external stimuli is far from stable. Instead, we know that an extended period of attentional demands on a single task leads to a decrement in performance over time that is usually called time-on-task effect or vigilance decrement (17,18). Numerous fundamental everyday activities (e.g., attending academic lessons at school, (4) and driving (3)), and highly responsible professional tasks (e.g., performing surgery, (5) piloting, (6) and handling air-traffic control (7)) are prone to this vigilance decrement since they typically require the maintenance of task goals for long periods of time. Thus, investigation into factors that might contribute to the capacity to sustain attention is highly relevant.

An emerging element that seems to positively contribute to vigilance capacity is aerobic fitness (234). However, in spite of the extensive research on the exercise-cognition topic (21), few studies to date have addressed the association between aerobic fitness and sustained attention (32,76,263), and the physiological mechanisms underlying this relationship are far from clear. Here, going a step forward from previous research, we considered the autonomic nervous system (ANS) as a key factor to shed new light into the link between sustained attention and aerobic fitness in young adults. Towards this aim, we asked two groups of participants differentiated in terms of their aerobic fitness (high and low-fit) to perform a long attentional task. We assessed the reaction time (RT) performance and a cardiac autonomic marker indexing an orienting reflex (OR), which is a well-established index of attentional engagement (201).

It is well known that regular physical activity (which results in an increased physical fitness level) produces an enhanced vagal tone as a result of physiological adaptations induced by training (12). On the other hand, numerous studies have shown evidence of the close connection between the central nervous system (CNS) and the ANS (153). Both the CNS and the ANS are reciprocally interconnected and maintain a bidirectional relationship. As a clear example of this, there are numerous studies showing the role of vagally-mediated heart rate variability (HRV; used as an index of the ANS control of the cardiovascular system (79)), in the regulation of physiological, affective, and cognitive processes (10,153). It is suggested that individuals with higher resting HRV (indicating an efficient vagal control on the ANS functioning) are better able to perform tasks that involve executive and inhibitory functions (11,159) or sustained attention (280). In

addition, certain studies related the increased vagally-mediated ANS functioning in high-fit individuals (as a result of chronic exercise) to better cognitive performance in executive tasks (182,183). Taken together, the available evidence suggests that ANS functioning could be a key physiological mechanism underlying the improved ability to sustain attention in high-fit individuals.

To the best of our knowledge, only the study by Luque-Casado et al. (234) has directly investigated the role of the ANS on the link between aerobic fitness and sustained attention. This study showed better vigilance performance in a 10' version of the psychomotor vigilance task (PVT) indexed by shorter overall RTs in high-fit than in low-fit young adults. Additionally, a linear decrement in HRV as a function of the time-on-task was shown only in the low-fit participants, with HRV remaining steady during task performance in the high-fit group. These results were taken as evidence of superior sustained attention capacity that was accompanied by an improved functioning of cardiac autonomic control in high-fit compared to low-fit individuals.

The enhanced vagal control observed during the task performance in high-fit individuals in Luque-Casado et al. led us to consider here the cardiac component of the OR as a likely facilitating mechanism responsible for the fitness-related improvements in vigilance performance observed in the literature. The OR is an integral organismic response to novel or significant stimuli. It consists of a wide variety of physiological changes that facilitate enhanced perceptual processing and information gathering (199,200), and is therefore considered as a well-established index of attentional engagement (201). Specifically, its cardiac component is characterized by a rapid, brief deceleration (199,200,202) and is mediated by the parasympathetic branch of the ANS (200,203). Thus, the phasic cardiac response (PCR) elicited by stimulus presentation might provide important insights to clarify whether aerobic fitness may be, in effect, a driver of enhanced vagally-mediated orienting responses, leading in turn to the better attentional performance described in high-fit individuals.

To further investigate the link between the ANS and sustained attention we compared behavioural performance and cardiac OR in high and low-fit young adults by means of a 60' version of the PVT. Note that in our previous study participants completed a 10' version of the PVT. Therefore, extending the sustained attentional demands helped us to explore whether the improved performance of the high-fit young adults is stable or decays

as a function of the duration of the task (time-on-task), a fundamental feature taxing sustained attention (17). Because PCR magnitude is positively related to vagal tone (204), it was predicted that relative to low-fit, high-fit individuals would initially show larger parasympathetic discharges indexing an enhanced OR and leading in turn to an improved overall vigilance RT performance. Further, we predicted that the OR would gradually deteriorate in both groups as a result of the time-on-task effect, but with the high-fit individuals showing an attenuated vigilance decrement and maintaining larger parasympathetic discharges indexing a better OR over time.

## **Methods and design**

### **Participants**

A minimum sample size of 22 participants per group was required for a power level of .80 as determined by an *a priori* power analysis based on data from a previous study (234). Thus, fifty young adult participants (twenty-five per group) were recruited from a larger pool of eighty-nine undergraduate students from the University of Granada and members of local triathlon clubs. The participants in the high and low-fit group met the inclusion criteria of reporting at least 8 hours of training per week or less than 2 hours, respectively. Six of the fifty participants were subsequently excluded from analyses (see data reduction section). Descriptive data from the remaining 44 participants are reported (see Table 9).

The study protocols and procedures were conducted according to the ethical requirements of the local committee and in full compliance with the Declaration of Helsinki 1964. All participants were informed about their right to leave the experiment at any time and gave informed consent prior to their inclusion in the study. They were required to maintain a regular sleep–wake cycle for at least one day before the study and to avoid caffeine and vigorous physical activity before the laboratory visit. All participants' data were analysed and reported anonymously.

**Table 9.** Mean and 95% Confidence Interval (CI) of descriptive and fitness data for the high-fit and low-fit groups.

	<b>High-fit</b>	<b>Low-fit</b>
<b><i>Anthropometrical characteristics</i></b>		
Sample size <sup>a</sup>	23	21
Age (years)	23 [21, 24]	23 [22, 24]
Height (cm)	1.77 [1.75, 1.79]	1.78 [1.75, 1.81]
Weight (kg)	69.4 [67.0, 71.9]	77.3 [69.4, 85.9]
Body Mass Index (kg•(m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> )	22.2 [21.5, 22.9]	24.2 [22.2, 26.3]
<b><i>Baseline cardiac parameters</i></b>		
Average IBI (ms)	1005.1 [931.9, 1078.7]	758.0 [719.3, 799.1]
rMSSD (ms)	59.7 [45.0, 76.2]	35.9 [28.3, 44.1]
HF (ms <sup>2</sup> )	1749.1 [918.4, 2843.3]	885.6 [526.5, 1319.9]
<b><i>Fitness test parameters</i></b>		
Time to VAT (s)	1291 [1186.7, 1392.8]	471 [407.4, 536.1]
VO <sub>2</sub> (mL•min <sup>-1</sup> •kg <sup>-1</sup> ) at VAT	43.8 [40.6, 47.2]	18.8 [16.7, 21.0]
Relative power output at VAT (W•kg <sup>-1</sup> )	3.46 [3.16, 3.77]	1.34 [1.18, 1.51]

<sup>a</sup> Only data of the participants included in the analyses are reported; IBI = inter-beat interval; rMSSD = the root-mean-square difference of successive normal R-R intervals; HF (ms<sup>2</sup>) = absolute power of the high-frequency spectral component (0.15 to 0.40 Hz); VAT= ventilatory anaerobic threshold.

## **Procedure**

All participants received verbal and written information about the experiment upon their arrival to the laboratory. They were seated in front of a computer in a dimly-illuminated, sound-attenuated Faraday room and were prepared for electrophysiological measurement. Initial electrocardiogram (ECG) signal was recorded for 5 minutes in a sitting position as a baseline. The participants were encouraged to stay as relaxed as possible during this time period. Then, they received verbal and written instructions regarding the PVT and practiced the task for one minute before completing a 60' version of the task. ECG signal was continuously recorded during the execution of the task. Subsequently, all participants performed a submaximal cardiorespiratory fitness test to evaluate their fitness level. This test was performed after the PVT in order to avoid the influence of physical effort on cognitive performance (217). The entire experimental session lasted 2 h approximately.

### **The Psychomotor Vigilance Task**

We used a PC with a 19'' monitor and E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, P A, U SA) to control the stimulus presentation, response collection, and to generate and send triggers indicating the condition of each trial for of fine sorting, reduction, and analysis of ECG and behavioural data. The centre of the PC screen was situated ~60 cm from the participant's head and at eye level. The device used to collect responses was a PC keyboard.

The procedure of the PVT was based on the original version (218). This task was designed to measure vigilance by recording participants' RT to visual stimuli that occur at random inter-stimulus intervals (218,219). Each trial began with the presentation of a blank screen in a black background for 2000 ms and subsequently, an empty red circumference ( $6.68^{\circ} \times 7.82^{\circ}$ ) appeared in a black background. Later, in a random time interval (between 2000 and 10000 ms), the circumference was filled all at once in a red colour. Participants were instructed to respond as fast as they could once they had detected the presentation of the filled circle. The filled circle was presented for 500 ms and the participants had a maximum of 1500 ms to respond. They had to respond with their dominant hand by pressing the space bar on the keyboard. A RT visual feedback message was displayed for 300 ms after response, except in case of an anticipated response ("wait for the target") or if no response was made within 1000 ms after target offset ("you did not answer"). Following the feedback message the next trial began. Response anticipations were considered errors. The task comprised a single block of 60 minutes of total duration and the mean number of trials per participant was  $415 \pm 6.3$ .

### **Submaximal cardiorespiratory fitness test**

Prior to the start of the fitness test, descriptive anthropometric parameters of weight, height and body mass index (BMI) were obtained for each participant (see Table 9). Then, all participants were fitted with a Polar RS800 CX monitor (Polar Electro Oy, Kempele, Finland) to record their heart rate (HR) during the incremental exercise test. We used a ViaSprint 150 P cycle ergometer (Ergoline GmbH, Germany) to induce physical effort and to obtain power values and a JAEGER Master Screen gas analyser (CareFusion GmbH, Germany) to provide a measure of gas exchange during the test.

The incremental effort test started with a 3 minutes warm-up at 30 Watts (W), with the power output increasing 10 W every minute. During this warm-up period, each participant set his preferred cadence (between 60-90 rev · min<sup>-1</sup>) and was asked to maintain this cadence throughout the protocol. The test began at 60 W and was followed by an incremental protocol with the power load increasing 30 W every 3 minutes. Workload increased progressively during the third minute of each step (5 W every 10 seconds [s]); therefore, each step of the incremental protocol consisted of 2 minutes of stabilized load and 1 minute of progressive load increase. The oxygen uptake ( $\text{VO}_2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), respiratory exchange ratio (RER; i.e.,  $\text{CO}_2 \text{ production} \cdot \text{O}_2 \text{ consumption}^{-1}$ ), relative load ( $\text{W} \cdot \text{Kg}^{-1}$ ), heart rate (bpm) and time of the test (s) were continuously recorded during the entire incremental test.

We used the ventilatory anaerobic threshold (VAT) as a reference to determine the fitness level of the participants (see Table 9). VAT is considered to be a sensitive measure for evaluating aerobic fitness and cardiorespiratory endurance performance (281,282) and was defined as the  $\text{VO}_2$  at the time when RER exceeded the cut-off value of 1.0 (265,266). The researcher knew that the participant had reached his VAT when the RER was equal to 1.00 and did not drop below that level during the 2 minutes constant load period or during the next load step, never reaching the 1.1 RER. The submaximal cardiorespiratory fitness test ended once the VAT was reached.

### **Electrocardiogram (ECG) recordings**

Continuous ECG data were acquired using a BioSemi Active Two amplifier system (Biosemi, Amsterdam, Netherlands). The signal was digitised at a sampling rate of 1024 Hz with 24-bit A/D conversion. Two F LAT active electrodes (Ag/AgCl; Biosemi, Amsterdam, Netherlands) were arranged at a modified lead I configuration (i.e., right and left wrists). Before attaching the electrodes to the participant, electrode sites for the measurement of the ECG were prepared by cleaning the skin with ethyl alcohol (70%). Signal Electro-Gel (Parker Laboratories, Fairfield, NJ, USA) was used to optimize the electrodes signal transduction. Signal was visualised on a computer screen to check for good electrode contact before starting the data acquisition. Participants were instructed to avoid body movements as much as possible during the experiment.

## **Data reduction**

The behavioural data analyses were performed on the overall participants' mean RTs. Trials with RTs below 100 ms (0.03 %), anticipations (i.e., responses prior to the target presentation; 1.34 %) and omissions (if no response was made within 1000 ms after target offset; 0.20%) were discarded from the analyses (219).

Continuous ECG raw data were filtered offline using a band-pass 0.5 – 50 Hz filter. R-wave detection and artefact correction were performed with the ECGLab Matlab software (283). Six participants (i.e., two high-fit and four low-fit) were excluded from further analyses due to poor signal quality. We used the KARDIA Matlab software (284) and bespoke Matlab scripts (Matlab 2013a, Mathworks Inc.) to analyse the heart period signal at baseline and during the execution of the PVT. The average IBI, the root-mean-square difference of successive normal R-R intervals (rMSSD) and the absolute power of the high-frequency spectral component (HF  $ms^2$ ; [0.15 to 0.40 Hz]) were obtained during a 5-minute baseline period as indexes of resting vagal tone (79) (see Table 9).

To assess the vagal component of the cardiac OR we analysed short latency epochs (i.e., 1 s) after the cue onset. We chose this latency range since it is well known that the parasympathetic nerve traffic enacts its effects at a much faster rate (<1 s) than sympathetic outflow (2.5 s for influencing heart rate and 5 s influencing peripheral resistance)(94,95). Specifically, the PCR elicited by stimulus presentation was obtained by calculating the weighted heart period for 1 s epochs relative to cue onset. The 0.5 s pre-stimulus period was used for baseline correction in each epoch. Epochs including questionable IBIs (0.49 %) or trials that did not meet the criteria set for behavioural analyses (1.57 %), were rejected and not used in data averages. A minimum of 53 trials per condition was maintained.

## **Design and Statistical analysis**

Three sets of dependent variables were evaluated in this study: 1) Participants' descriptive and fitness data parameters (i.e., anthropometrical, average IBI, rMSSD, HF  $ms^2$ , and incremental exercise test); 2) behavioural data (i.e., overall mean RTs); and 3) PCR data during the PVT. Five temporal blocks of 12 minutes were considered to measure the time-on-task effect on the behavioural and PCR data. Nonparametric permutation tests

were used for statistical analysis (272,273). We followed a general label exchange procedure for within-participants factorial designs (274) using a Monte Carlo approach.

The participants' descriptive and fitness data were analysed using 1-way between-groups design. For the behavioural and PCR data, we had a factorial design with the between-groups variable of group (high-fit and low-fit) and the within-groups variable of time-on-task (block1, block2, block3, block4 and block5). Significant main effects and interactions were further explored by using pairwise comparisons. Multiple comparisons correction was accounted for by applying the false discovery rate (FDR) approach. 95% confidence intervals (CI) and probability threshold values are reported.

## **Results**

### *Descriptive and fitness data*

The permutations tests showed significant differences between groups in the average IBI, rMSSD, and all the fitness test parameters (i.e., time to VAT (s), relative power output ( $W \cdot kg^{-1}$ ) at VAT and  $VO_2$  ( $mL \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ ) at VAT) (all  $p_s \leq .01$ ). All data evidenced the difference in fitness level between groups (see Table 9). No statistically significant differences between groups were shown in HF absolute power at baseline ( $p = .14$ ) nor in any of the anthropometrical parameters (all  $p_s \geq .08$ ).

### *Behavioural results*

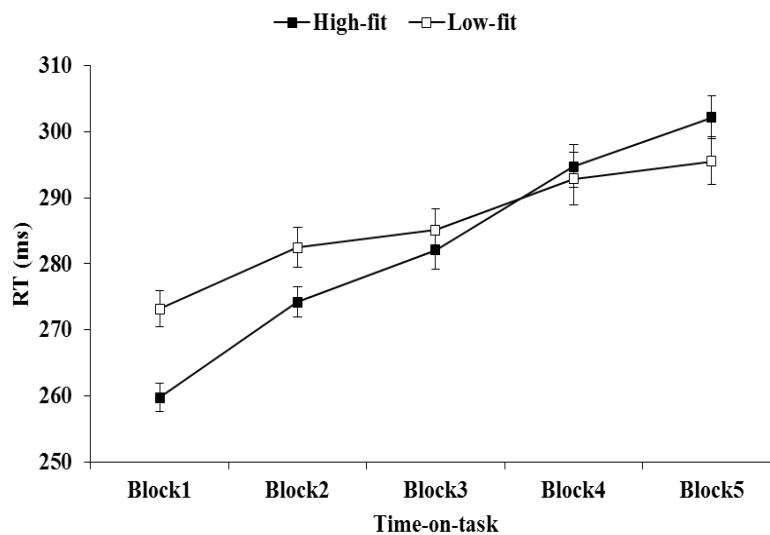
The overall mean RT results showed significant main effects of group ( $p < .01$ ) and time-on-task ( $p < .01$ ) that were better qualified by the significant interaction between group and time-on-task ( $p < .01$ ; see Table 10). Pairwise comparisons between groups were performed within each temporal block (FDR corrected;  $p$ -threshold = .009). The comparisons showed significant differences between groups at block 1 and 2 (both  $p_s < .001$ ) with high-fit being faster than low-fit group. There were no significant differences when comparing groups at block 3 and 4 (both  $p_s \geq .18$ ), but at block 5, the between groups differences reached again statistical significance ( $p = .009$ ), but with high-fit being slower than low-fit group in this case (see Table 10 and Figure 14).



**Table 10.** Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the behavioural and phasic cardiac response (PCR) data as a function of Group and Block.

	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
<b>High-fit</b>					
<b>RTs (ms)</b>	259.8 [257.6, 262.0]	274.2 [271.9, 276.5]	282.1 [279.2, 285.1]	294.7 [291.6, 298.0]	302.2 [298.9, 305.5]
<b>PCR (ms)<sup>a</sup></b>	2.27 [0.19, 4.47]	2.78 [0.42, 5.08]	-1.57 [-4.15, 1.14]	-4.05 [-6.70, -1.29]	-6.56 [-9.23, -3.81]
<b>Low-fit</b>					
<b>RTs (ms)</b>	273.1 [270.4, 276.0]	282.5 [279.4, 285.6]	285.1 [282.0, 288.4]	292.9 [289.0, 296.9]	295.6 [292.0, 299.3]
<b>PCR (ms)<sup>a</sup></b>	-3.20 [-4.63, -1.71]	-4.47 [-5.85, -2.98]	-4.78 [-6.11, -3.43]	-4.64 [-6.28, -3.01]	-5.83 [-7.52, -4.10]

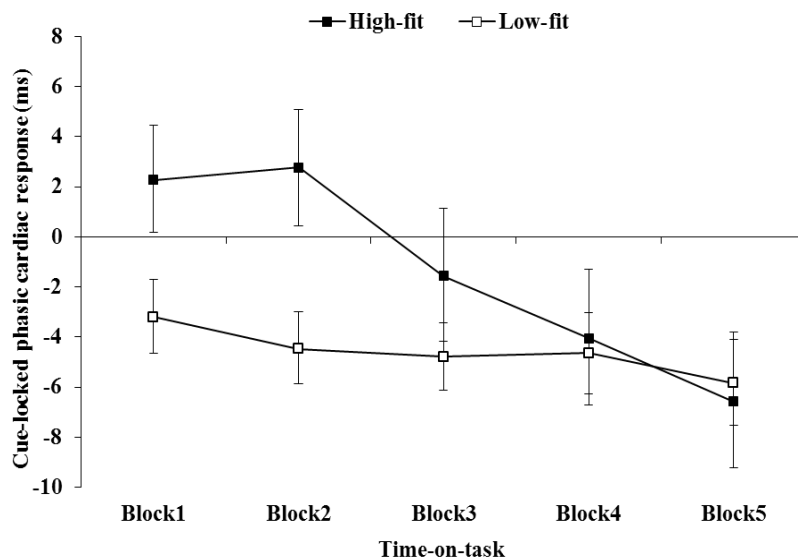
<sup>a</sup> Weighted heart period (ms) for 1 s epochs relative to cue onset and baseline-corrected taking 0.5 s pre-stimulus onset into account. Block1 (0 - 12 minutes); Block2 (12 - 24 minutes); Block3 (24 - 36 minutes); Block4 (36 - 48 minutes); Block5 (48 - 60 minutes).



**Figure 14.** Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the overall reaction time (RT) as a function of Group and Block. Block 1 (0 -12 minutes of task); Block 2 (12 - 24 minutes of task); Block 3 (24 - 36 minutes of task); Block 4 (36 - 48 minutes of task); Block 5 (48 - 60 minutes of task).

PCR results

The PCR analyses revealed significant main effects of group ( $p < .01$ ) and time-on-task ( $p < .01$ ). A gain, the interaction between group and time-on-task reached statistical significance ( $p < .01$ ; see Table 10 and Figure 15). Pairwise comparisons (FDR corrected;  $p$ -threshold = .0001) showed significant differences between groups at blocks 1 and 2 (both  $ps \leq .0001$ ). In both cases, the high-fit group showed greater cardiac deceleration than low-fit group (see Table 10 and Figure 15). There were no significant differences between groups in the remaining blocks (all  $ps \geq .04$ ).



**Figure 15. Mean and 95% Confidence Interval (CI) for the phasic cardiac response (PCR) as a function of Group and Block. Weighted heart period (ms) for 1 s epochs relative to cue onset and baseline-corrected taking 0.5 s pre-stimulus onset into account. Block 1 (0 -12 minutes of task); Block 2 (12 - 24 minutes of task); Block 3 (24 - 36 minutes of task); Block 4 (36 - 48 minutes of task); Block 5 (48 - 60 minutes of task).**

## **Discussion**

We examined the relationship between aerobic fitness, behavioural performance and cardiac OR of young adults in a prolonged sustained attention task. To this end, two groups of participants (i.e., high-fit and low-fit) were compared in terms of RT performance and PCR elicited by stimulus presentation over time in a 60' version of the PVT.

The high-fit individuals showed greater resting vagal control than low-fit presumably as a result of physiological adaptations induced by training (12). Therefore, according to previous research (234,280), one could have expected better overall performance of the high-fit group with respect to the low-fit group in the PVT. The behavioural results reported here are partially in agreement with this previous evidence. Indeed, high-fit individuals showed shorter RTs than low-fit in the first two blocks of the task (i.e., 24 min), but this improved performance disappeared as a function of time-on-task. This is a novel finding since no previous study reported differences in the fitness-related improved performance as a function of time-on-task in young adults (76,234). Here, it is important to note that these previous studies used experimental tasks that typically last for only a few minutes (i.e., 10 minutes at the most), a duration that might be insufficient to elicit a significant deterioration in vigilance performance in young adults (18). Thus, the duration of the task appeared to be a key factor to pinpoint the link between aerobic fitness and sustained attention.

Importantly, the PCR data provided crucial information in order to understand the behavioural outcome of our study. The PCR results showed a heart rate deceleration in the first two blocks of the task only for the high-fit group. Because PCR magnitude is positively related to vagal tone (204), it is plausible that the vagally-mediated cardiac control in high-fit promoted a greater autonomic flexibility facilitating in turn the observed OR. On the other hand, the absence of heart rate deceleration in low-fit participants suggests a pervasive lack of vagal modulation of the heart rate not permitting a vagally-mediated dynamic response to transient stimulus. In fact, sedentary lifestyle is linked to autonomic imbalance and decreased parasympathetic tone (285,286), which has been related to behavioural dynamic inflexibility and inefficient attentional regulation (287).

The largest OR shown by the high-fit individuals in the first two blocks of the task coincided in time with their improved RT performance relative to their low-fit

counterparts. According to previous research (199,200), this could suggest an improved sensorimotor performance of high-fit apparently related to better perceptual processing and information gathering indexed by the larger OR in this group. Here, it is important to note that participants were instructed to focus and maintain attention to the cue stimulus and to respond as fast as they could to the target appearance within the unpredictable and random interval between 2 and 10 seconds. In this regard, previous evidence has reported a greater cardiac deceleration under conditions of high uncertainty and high vigilance demands (288) and, additionally, this primary bradycardia has been related to attentional engagement (201). Thus, taken all these previous accounts together, the cardiac deceleration reported by high-fit individuals in our study could suggest a greater attentive preparatory state to the target stimulus compared to low-fit individuals.

The association between the improved RT performance and PCR in high-fit individuals in the first blocks could be explained in terms of the top-down influences on parasympathetic heart regulation. In effect, numerous studies have shown that cortical and, in particular, prefrontal areas are involved in modulating vagal cardiac tone (10,153). Given that sustained attention has been considered one of the executive functions linked to the prefrontal cortex (184,262), the present results would be in accordance with previous research showing that aerobic fitness-related improvements in vagal cardiac control are associated to enhanced executive function (182,183). In any case, important here is that the benefit of this attentive preparatory state facilitated by the larger OR could not be maintained throughout the task by high-fit participants and disappeared over time, leading in turn to the loss of group differences in RTs.

Maintaining attention for long periods of time requires hard mental work leading to a mental fatigue state (276), which has been evidenced in our study by the performance decrement over time in both groups. Additionally, it is known that the prefrontal cortex is among the neural regions active during optimal attentional engagement and that its functioning is taxed by time-on-task (205,206). Thus, a decreased activation of the prefrontal cortex would lead to the loss of inhibitory control of subcortical cardio-acceleratory circuits resulting in an autonomic imbalance characterized by a decreased vagal control. Therefore, even though both groups were affected by mental fatigue, in the case of high-fit participants it appeared to impact the vagally-mediated PCR, thus leading to the disappearance of the improved behavioural performance. This would agree with

previous studies showing a decreased parasympathetic cardiac control induced by mental fatigue (289,290).

On the other hand, since a larger magnitude of cardiac deceleration has been associated to greater attentional engagement (201) and vigilance level (288), the PCR showed in the first blocks of the task could suggest a greater allocation of attentional resources in high-fit than in low-fit individuals, which consequently could have led them into a state of additional mental fatigue over time (276). Considering also the absence of the facilitating effect of the OR in high-fit in the last blocks of the task, it is likely that both aspects could have acted as potential mediators leading to the slower RT performance of the high-fit individuals compared to their low-fit counterparts in the last block of the task (18).

In sum, we conclude that higher fitness was related to greater vagal tone and vagally-mediated parasympathetic cardiac deceleration to transient stimulus suggestive of an improved autonomic flexibility and an attentive preparatory state that was associated to an improved behavioural performance in the first part of the task. Moreover, the time-on-task effect appeared to be a key factor modulating the fitness-related improvements in sustained attention performance in young adults. In general terms, the current dataset replicates and extends this area of research by demonstrating a positive association between higher amounts of aerobic fitness, the autonomic nervous system functioning, and sustained attention. Our findings are highly relevant to the topic of fitness and cognition and advice of the importance of considering the role of the ANS functioning in the relationship between fitness and cognition in general, and attentional performance in particular. Hence, future research would benefit from study designs that combine measurements of ANS and brain functioning, which would make possible to gain more insight into the physiological mechanisms involved in the fitness-related improvements in cognition.



---

**CAPÍTULO VIII**  
**DISCUSIÓN GENERAL**

---

El estilo de vida sedentario ha sido relacionado a un incremento del riesgo de padecer distintos problemas de salud, entre los que destaca la obesidad, trastornos respiratorios y cardiovasculares, e incluso diferentes tipos de cáncer. La falta de actividad física, y consecuentemente un mal estado de forma física, han sido también relacionados con un pobre rendimiento en determinadas funciones cognitivas. En el presente trabajo se presenta el ejercicio físico y/o el nivel de aptitud cardiovascular como un factor que puede contribuir positivamente sobre la capacidad para mantener la atención, un requisito básico para el procesamiento de información y, consecuentemente, un componente fundamental de las capacidades cognitivas generales en humanos. El objetivo principal fue investigar la asociación existente entre las diferencias individuales en capacidad física cardiovascular y la función cognitiva (atención sostenida en particular), así como evaluar los mecanismos fisiológicos (anivelnatural y autonómico) que subyacen a dicha relación en adultos jóvenes entre 18-35 años. Este propósito se abordó desde la perspectiva de la neurociencia cognitiva, con una aproximación novedosa que combina medidas comportamentales, de ERPs y medidas de funcionamiento autonómico como la VFC y el EKG para obtener la respuesta cardíaca evocada a eventos.

El objetivo principal del Estudio 1 fue investigar la relación entre el procesamiento cognitivo y la VFC en función del nivel de aptitud cardiovascular de los participantes. Para ello, pusimos a prueba el efecto de tres tareas cognitivas implicando distinto grado de demandas atencionales (i.e., tarea de vigilancia psicomotora, tarea de orientación temporal y tarea de discriminación de la duración) sobre la VFC en dos grupos de adultos jóvenes, i.e., ACF y BCF. Los resultados comportamentales mostraron TR más rápidos en la tarea de vigilancia psicomotora en el grupo ACF respecto a BCF (no mostrando diferencias entre grupos para las otras dos tareas). Además, los datos fisiológicos mostraron un decremento en VFC a medida que avanzaba el curso temporal de cada tarea, aunque únicamente pareció afectar al grupo BCF. Este hecho, dio muestra de un funcionamiento más eficiente del SNA durante el curso temporal de la ejecución de las tres tareas cognitivas en el grupo ACF respecto a BCF. En su conjunto, los resultados del Estudio 1 fueron tomados como evidencia de una capacidad superior en atención sostenida del grupo ACF respecto a BCF.

En este primer Estudio también destacó un intrigante resultado respecto a la relación entre el procesamiento cognitivo y la VFC. La VFC se vio modulada en función de la tarea



cognitiva que se realizaba en cada momento, i.e., mostrando menores valores de VFC durante la ejecución de la tarea de discriminación de la duración en comparación con las otras dos tareas. Este hallazgo no estuvo en consonancia con nuestra hipótesis a priori, ya que en base a evidencia previa (14,15) y la teoría de integración neurovisceral de Thayer et al. (10), la tarea (teóricamente) implicando mayor nivel de demandas atencionales (i.e., orientación temporal) debería haber provocado la mayor reducción de los valores de VFC en comparación con las otras dos tareas. No obstante, como se mencionó anteriormente, las demandas de dificultad perceptiva también parecen estar asociadas a actividad en áreas frontales (16), por lo tanto, ¿podría ser posible entonces que la tarea de orientación temporal no indujera el mayor grado de implicación atencional que esperábamos en un primer momento, ocupando este lugar la tarea de discriminación de la duración?. De manera añadida, nos planteamos la posibilidad de que pudieran estar influyendo las demandas motoras (i.e., número de respuestas motoras) inherentes a cada tarea comportamental como posible mecanismo mediador en la modulación de la VFC en función de la tarea. El Estudio 2 nos permitió clarificar éstas y otras cuestiones.

Los resultados del Estudio 2 mostraron un efecto principal de tarea, i.e., la tarea N-2 back produjo la mayor reducción de VFC tanto en la condición de ejecución como en la condición *oddball*, así como un efecto principal de tiempo-en-tarea. De ello concluimos, por un lado, que ni las demandas cognitivas específicas a cada tarea, ni el número de respuestas motoras inherentes a cada procedimiento, resultaron ser mecanismos cruciales que afectasen a la VFC. De hecho, parecería que la ratio de estímulos de mandando la atención del participante (requiriendo o no respuesta motora) durante la tarea fue lo que afectó a la VFC. Así, la tarea N-2 back fue la que mayor número de estímulos presentaba en un mismo intervalo de tiempo (12 minutos) respecto a las otras dos tareas. Por otro lado, la VFC no sólo resultó ser sensible a las demandas atencionales requeridas por una tarea, sino que también se vio modulada en función del curso temporal de dichas demandas atencionales (i.e., disminución de VFC con el paso del tiempo), replicando a sí los resultados obtenidos en el Estudio 1. En definitiva, la modulación de la VFC pareció estar determinada por la interacción entre las demandas atencionales propuesta por una tarea (i.e., ratio de estímulos de mandando atención en este caso) y el curso temporal o prolongación en el tiempo de dichas demandas (i.e., efecto de tiempo-en-tarea). Todo ello nos llevó a la conclusión de que la VFC resultó ser altamente sensible a atención sostenida, por encima de la influencia de otros procesos cognitivos.

El siguiente paso en el desarrollo del trabajo de investigación fue profundizar en el conocimiento de la relación positiva mostrada en el Estudio 1 entre procesos implicando atención sostenida y la capacidad cardiovascular de los participantes. El Estudio 1, además de dar muestras de estas asociaciones desde una perspectiva comportamental, también presentó el funcionamiento del SNA como un mecanismo mediador en dicha relación positiva. No obstante, varias preguntas surgieron a partir de estos primeros hallazgos, ¿cuál es el mecanismo fisiológico específico tanto a nivel neural como autonómico que llevó al grupo ACF a mostrar un mejor rendimiento en atención sostenida?, ¿están ambos mecanismos (i.e., neural y autonómico) interconectados facilitando ese mejor rendimiento en atención sostenida?.

En los Estudios 3 y 4, se compararon dos grupos de adultos jóvenes (i.e., ACF y BCF) durante la realización de una versión extendida de la tarea de vigilancia psicomotora. En este caso, registramos medidas comportamentales (TR) y electrofisiológicas (ERPs a nivel neural y respuesta cardíaca evocada a nivel autonómico) que fueron analizadas en función del tiempo-en-tarea. La duración de la tarea de vigilancia psicomotora se extendió a 60 minutos en base a la evidencia de los Estudios 1 y 2, donde se mostró el tiempo-en-tarea como un factor clave para modular el funcionamiento del SNA, así como por la importancia de la duración de la tarea sobre la capacidad de mantener la atención (17,18).

Los resultados de los Estudios 3 y 4 mostraron de nuevo TR más rápidos en los participantes ACF respecto a BCF, pero solo durante la primera mitad de la tarea. Lo importante aquí fue que este mejor rendimiento comportamental fue acompañado por una mayor amplitud en el potencial CNV a nivel neural y un mayor reflejo de orientación cardíaco en participantes ACF respecto a BCF durante el mismo período de tarea. Además, los participantes ACF mantuvieron una mayor amplitud en el potencial P3 a lo largo de la tarea en comparación con los participantes BCF, quienes incluso mostraron una reducción en la amplitud a lo largo del tiempo-en-tarea.

En términos generales, la mayor capacidad cardiovascular de los participantes ACF fue asociada a una actividad neurofisiológica sugerente de una mejor habilidad para asignar recursos atencionales a lo largo del tiempo (P3). De manera añadida, el nivel de aptitud cardiovascular también se relacionó a una mejor preparación de respuesta a nivel neural (CNV) y un mayor control vagal y flexibilidad autonómica (mayor reflejo de orientación

cardíaco), ambos sugerentes de un estado atencional preparatorio que apareció vinculado al mejor rendimiento en TR, viéndose atenuado con el efecto del tiempo-en-tarea.

En su conjunto, los resultados mostraron una asociación positiva entre el nivel de condición física y la capacidad de atención sostenida, en la que los participantes con alto nivel de aptitud cardiovascular presentaron una serie de mecanismos fisiológicos, tanto de índole central como autonómicos, que parecen actuar facilitando su rendimiento cognitivo en contextos implicando atención sostenida. En las siguientes secciones se discuten las principales implicaciones que estos hallazgos presentan para el entendimiento de la relación entre ejercicio y cognición, destacando el importante rol del funcionamiento del SNA en esta relación.

### **8.1. Relación del ejercicio físico y capacidad cardiovascular con la función cognitiva: atención sostenida.**

La población adulta joven se caracteriza por disponer de una relativa estabilidad y un pico de rendimiento cognitivo en esta etapa de la vida (9,70). Esto podría explicar que muchos estudios hayan mostrado la relación positiva entre el ejercicio físico y la función cognitiva en niños y adultos mayores (33,35,57–59,67), pero muy pocos en comparación hayan examinado dicha relación en población de adultos jóvenes. Entre la escasa evidencia, se pueden observar tanto estudios que apoyan dicha relación positiva entre ejercicio y rendimiento cognitivo (73–75), como estudios que no encuentran mejoras cognitivas asociadas a un estilo de vida activo (71,76), argumentando en la mayoría de estos casos que el pico de rendimiento cognitivo de este grupo de edad podría estar reduciendo el margen de mejora de la función cognitiva a causa del ejercicio físico.

Los resultados de la presente tesis apoyan de manera explícita la existencia de una asociación entre ambas variables también en adultos jóvenes, apoyando así a la mayor parte de estudios que previamente apuntaban en esta dirección (73–75). Por tanto, aunque la magnitud de los beneficios sobre la función cognitiva observada en poblaciones con capacidades cognitivas reducidas (i.e., el desarrollo cognitivo incompleto en niños o el declive cognitivo en avanzada edad) es notablemente mayor (72), aquí se demuestra que incluso en edades consideradas en su pico de rendimiento cognitivo, existen beneficios notables asociados a la práctica crónica de ejercicio físico. En cualquier caso, como se

evidencia en los resultados de l E studio 1, e stos be neficios no pa recen da rse s obre e l rendimiento cognitivo general, sino que se presentan de manera selectiva a determinadas funciones cognitivas.

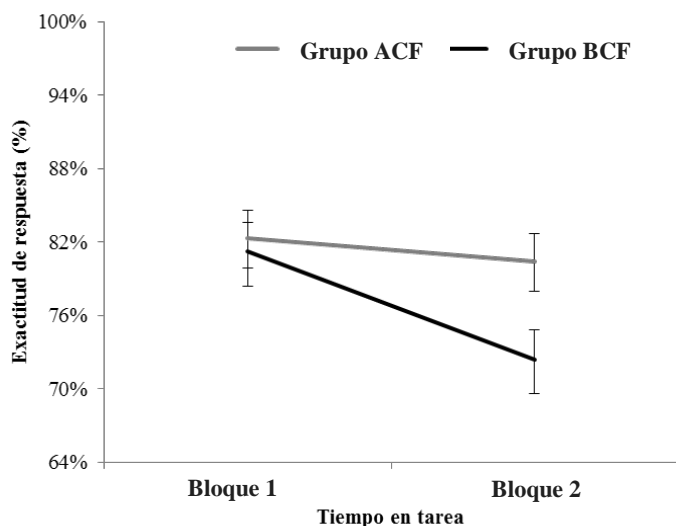
Los resultados comportamentales de nuestro primer estudio mostraron diferencias en rendimiento cognitivo asociadas al nivel de aptitud cardiovascular de los participantes únicamente en atención sostenida, no evidenciando diferencias entre grupos en la tarea de orientación temporal o discriminación de la duración. Éste es un resultado novedoso, ya que aunque existen evidencias previas relacionando diferencias individuales de aptitud cardiovascular con la capacidad de atención sostenida en pre-adolescentes (32,69) y adultos mayores (76), por primera vez se evidencia de manera directa un beneficio cognitivo selectivo sobre la atención sostenida en adultos jóvenes.

Es importante considerar que las diferencias en rendimiento en atención sostenida en la presente tesis hacen referencia a una tarea de TR simple, lo que en un principio podría conducirnos a pensar que dichos resultados indican simplemente una mejor velocidad de respuesta motora inherente a nuestro grupo de deportistas. Esto explicaría además la ausencia de diferencias entre grupos en el rendimiento comportamental en las otras dos tareas, no apoyando inicialmente la hipótesis de mejora selectiva de Kramer et al. (28). No obstante, existen dos hallazgos que parecen descartar este planteamiento, dando apoyo adicional a la noción de que el grupo ACF presentó una mejor capacidad para mantener la atención en el tiempo.

En primer lugar, los resultados electrofisiológicos del Estudio 3 mostraron una mayor amplitud del potencial P3 en participantes ACF, sugiriendo una mejor capacidad de éstos para asignar recursos atencionales respecto a los participantes BCF. Además, el tiempo-en-tarea afectó de manera diferencial a la amplitud del P3 en los participantes ACF y BCF, mostrando un decremento en la asignación de recursos atencionales desde el inicio de la tarea sólo en el grupo BCF. Este hallazgo se interpretó como una evidencia directa de la mejor capacidad de mantener la atención en el tiempo de los participantes ACF, ya que el potencial P3 refleja principalmente la cantidad de recursos atencionales dirigidos hacia la información relevante de la tarea en un entorno de estímulos (264) y, consecuentemente, se debe considerar como nuestro índice relevante de atención sostenida.

En segundo lugar, la evidencia de un estudio reciente de nuestro laboratorio también parece apoyar paralelamente la noción de la mejor capacidad para mantener la atención en jóvenes adultos ACF. En el estudio de Ciria et al. (291) (en revisión), de nuevo se evaluó la capacidad en atenciones sostenidas de dos grupos de adultos jóvenes con distinto nivel de condición física (i.e., ACF y BCF). En este caso, además de la tarea de vigilancia psicomotora, se incluyó una tarea *oddball*. Esto permitió la posibilidad de evaluar tanto la capacidad para detectar con exactitud estímulos relevantes infrecuentes (10%) en una serie de estímulos irrelevantes frecuentes (90%), como el decremento de atención sostenida a lo largo del tiempo. Los resultados mostraron nuevamente un mejor rendimiento de l grupo ACF en la tarea de vigilancia psicomotora en comparación con el grupo BCF. Respecto a la tarea *oddball*, el grupo ACF mostró estabilidad en el índice de exactitud de respuesta a estímulos relevantes a lo largo del tiempo. En cambio, dicho índice sufrió un decremento significativo en el grupo con BCF a medida que transcurrió el tiempo-en-tarea (ver Figura 16). No se evidenciaron diferencias significativas entre grupos sobre los TR globales o el índice de exactitud de respuesta hacia estímulos irrelevantes, descartando así que el mayor índice exactitud hacia estímulos relevantes en participantes con ACF pudiera provenir de un mayor ratio de respuesta indiscriminada a ambos (i.e., relevantes e irrelevantes).

Por tanto, ambos hallazgos (i.e., P3 y exactitud de respuesta en tarea *oddball*) descartarían el hecho de que los resultados obtenidos en el Estudio 1 de la presente tesis pudiesen deberse (únicamente) a un mero beneficio en la velocidad de respuesta motora inherente al grupo de deportistas, apoyando así la noción de que el grupo con ACF presentó una mejor capacidad para mantener la atención en el tiempo.



**Figura 16.** Exactitud de respuesta promedio (%) e intervalos de confianza (95%) para los estímulos relevantes infrecuentes en función del Grupo y Bloque en el estudio de Ciria et al.(291)(en revisión).

Otro de los hallazgos relevantes del Estudio 3 fue que, por primera vez, se mostró el potencial de reparación C NV como principal mecanismo neural asociado al mejor rendimiento en TR observado en el grupo ACF durante la realización de la tarea de vigilancia psicomotora, el cual no fue mostrado en el grupo BCF. El mejor rendimiento comportamental del grupo ACF durante la primera mitad de la tarea, pareció ser el resultado de una mejor preparación de la respuesta en estos participantes. Este dato se interpretó como una mejor capacidad de procesamiento de “arriba-abajo” en términos de preparación endógena en este grupo, en consonancia con evidencia previa mostrando una mejor activación y adaptación de procesos neurales implicados en control cognitivo para cumplir y mantener los objetivos de tarea en participantes con ACF (69). Por tanto, estos hallazgos podrían apoyar de manera indirecta a la gran mayoría de estudios mostrando que los beneficios de mayor magnitud del ejercicio físico y la aptitud cardiovascular se asocian a funciones ejecutivas principalmente (21,28).

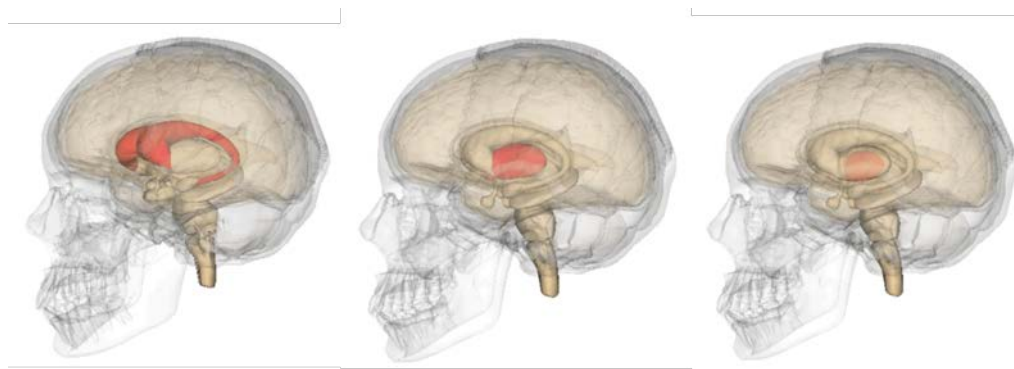
La inclusión de una versión extendida de la tarea de vigilancia psicomotora (60 minutos) fue clave para mostrar que el mejor rendimiento comportamental mostrado por los participantes con ACF tiende a desaparecer bajo situaciones de demandas atencionales prolongadas más allá de los 30 minutos. El efecto del tiempo-en-tarea resultó ser un factor clave mediando los beneficios del ejercicio físico asociados al rendimiento en atención sostenida. Mantener la atención durante largos períodos de tiempo puede conducir a un

estado de fatiga mental (276), algo que fue evidente en ambos grupos por el aumento de los TR a lo largo de la tarea. No obstante, puesto que dicha fatiga mental resulta en una reducción de la capacidad de procesamiento de “arriba-abajo” (277), es posible que ésta pudiese haber actuado mermando la capacidad de preparación endógena en el grupo con ACF a medida que transcurrió el tiempo-en-tarea, conduciendo así a la desaparición del mejorado rendimiento comportamental. Esto estaría en consonancia con evidencia previa demostrando una mayor dificultad en el mantenimiento de un estado de preparación endógena en participantes mentalmente fatigados (278).

Drummond et al. (292), trataron de identificar las bases neurales subyacentes a la ejecución de la tarea de vigilancia psicomotora usada en el presente trabajo de investigación. Los autores destacaron una activación de mayor magnitud en redes de regiones cerebrales específicas, tanto corticales como subcorticales, que fue asociada a un rendimiento óptimo en tarea. Principalmente destacaron áreas frontoparietales (i.e., giro frontal medio derecho [ver Figura 17] o lóbulo parietal inferior) y áreas de la función motora (i.e., ganglios de la base, incluyendo putamen, núcleo caudado y globo pálido [ver Figura 18]), manteniendo que ambas redes funcionan en consonancia para obtener un mejor rendimiento en esta tarea. Como los propios autores discuten en su artículo, tanto el giro frontal medio derecho como los ganglios basales (a través de la conexión con regiones frontales), son regiones que han sido vinculadas con el procesamiento ejecutivo y el rendimiento en tareas de TR (292–298). Esto refleja por tanto el estrecho vínculo de un óptimo rendimiento en esta tarea con un procesamiento de “arriba-abajo”, en consonancia de nuevo con nuestro dato de CNV que fue vinculado a TR más rápidos en el grupo ACF, y de esta forma, dando apoyo adicional a la hipótesis de mejora selectiva establecida en la literatura (21,28).



**Figura 17.** Vista frontal y dorsal de la región cerebral del Giro Frontal Medio. Fuente imagen: BodyParts3D/Anatomography



**Figura 18.** Vista lateral de núcleo caudado, putamen y globo pálido, respectivamente. Fuente imagen: BodyParts3D/Anatomography

Resulta imprescindible resaltar que las principales áreas que han mostrado estar implicadas con un óptimo rendimiento de la tarea de vigilancia psicomotora (i.e., giro frontal medio de recho y ganglios de la base), también presentan cambios asociados a la práctica crónica del ejercicio físico. Concretamente, el ejercicio físico crónico y los altos niveles de aptitud cardiovascular han sido positivamente asociados a un volumen de estructuras cerebrales entre las que se encuentran los ganglios basales (44) y el giro frontal derecho (medio e inferior)(37,299). La región del giro frontal medio derecho (Figura 17) resulta de un especial interés aquí, ya que ha sido asociada de manera más consistente con la capacidad cardiovascular y el rendimiento en tareas requiriendo control atencional. Por ejemplo, Colcombe et al. (33) mostraron que, tras un programa de intervención de actividad física de 6 meses de duración en adultos mayores, los participantes sometidos a dicha intervención mostraron un mejor rendimiento en la realización de la tarea de flancos en comparación con el grupo control (quiénes fueron sometidos únicamente a un programa de estiramientos). Paralelamente, esta mejora del rendimiento en la evaluación post-intervención, estuvo acompañada por un cambio en el patrón de activación de fMRI durante la ejecución de dicha tarea, mostrando una mayor activación en diversas regiones corticales asociadas con un efectivo control atencional (entre las que se encontraba el giro frontal medio de recho). Siguiendo en esta línea, Chaddock et al. (69) examinaron la actividad cerebral de niños pre-adolescentes con distinto nivel de condición física (i.e., ACF y BCF) durante el transcurso temporal de la ejecución de la tarea de flancos. Los participantes con ACF mostraron un mejor rendimiento en la tarea (concretamente en ensayos incongruentes), observándose una activación diferencial del giro frontal medio derecho (entre otras áreas) en función del nivel de condición física de los participantes. Esta activación diferencial sugirió que el grupo ACF fue mejor durante la activación y



adaptación de procesos neurales implicados en el control cognitivo para conseguir y mantener los objetivos de tarea durante el curso temporal de ésta.

Por otro lado, desde la literatura de VFC, un reciente estudio investigó la asociación entre la morfología de determinadas regiones cerebrales en adultos jóvenes y su posible asociación a las diferencias interindividuales en parámetros de control vagal de la VFC (i.e., indicador alta frecuencia, HF). Este estudio mostró que el grado de regulación parasimpática del corazón (basal) fue positivamente asociado con el volumen del área del córtex del cíngulo anterior medial derecho, incluyendo varias estructuras entre las que se encontró el giro frontal medio rostral (300).

Considerando lo expuesto anteriormente, junto con las evidencias aportadas desde el trabajo de investigación aquí realizado, existen claros indicios apuntando a la existencia de una eficiente funcionalidad en la conexión bidireccional entre SNC y SNA de nuestros participantes ACF. Ésta podría ser consecuencia directa de la práctica crónica de ejercicio aeróbico y sus inherentes adaptaciones estructurales en regiones como el giro frontal medio (principalmente) o los ganglios basales (entre otros), desencadenando de esta forma el mejor rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora y el eficiente funcionamiento del SNA vinculado a éste. No resulta descabellado pensar en esta hipótesis, dado que como se mencionó anteriormente, estas estructuras cerebrales han mostrado cambios asociados a la práctica crónica de ejercicio físico y nivel de condición física cardiovascular (33,37,44,69,299), y paralelamente, han sido vinculadas al rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora aquí empleada (292), y al control parasimpático de la VFC (300).

## **8.2. Control cardíaco vagal como indicador de rendimiento atencional y el rol de las diferencias interindividuales en capacidad cardiovascular.**

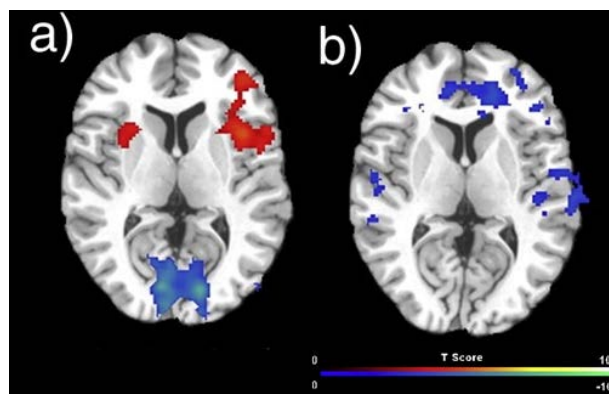
Durante los últimos años se ha desatado un creciente interés en la investigación de la función cognitiva y su relación con el funcionamiento del SNA. Thayer et al. (10,153) propusieron un modelo teórico de integración neurovisceral con el objetivo de tratar de explicar el vínculo existente entre el procesamiento cognitivo y el funcionamiento del SNA, en el que sugieren la existencia de un circuito recíproco común a nivel neural entre estructuras corticales y subcorticales que actúa de unión estructural entre procesos psicológicos (e.g., emoción o control ejecutivo), y procesos fisiológicos (i.e.,

fundamentalmente la actividad autonómica de control cardíaco, entre otros), y que además puede ser indexado a través de la VFC. Los hallazgos de la presente tesis, corroboran firmemente las conclusiones de este modelo teórico y dan muestra, por primera vez, del importante rol que la práctica crónica de ejercicio físico y el nivel de aptitud cardiovascular ejercen en esta relación a través de sus adaptaciones estructurales y funcionales tanto sobre el SNC como el SNA.

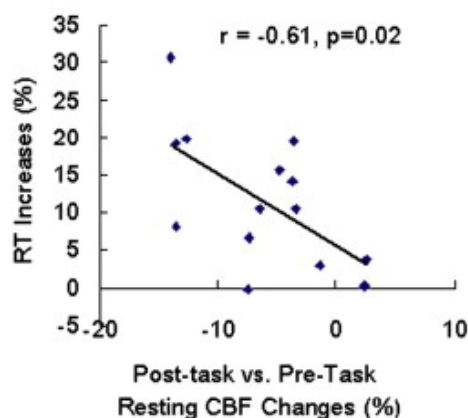
Por un lado, nuestros datos mostraron una modulación diferencial del tono vagal ante la realización de tres tareas implicando distintos procesos cognitivos (i.e., atención sostenida, orientación temporal, discriminación perceptiva), en la que la tarea de discriminación perceptiva fue la que mayor efecto ejerció sobre el tono vagal en comparación con las otras dos. No obstante, la evidencia mostrando implicación de áreas frontales ante situaciones de alta dificultad perceptiva (16), así como los resultados del Estudio 2 (i.e., la ausencia de diferencias significativas en valores de VFC entre las condiciones de ejecución y *oddball*), sugieren que aunque la VFC se muestra relacionada a diferentes procesos cognitivos, es el grado de demanda atencional requerido por cada tarea el que ejerce una mayor supresión del tono vagal reflejado a través de la VFC. En efecto, algunos estudios previos apuntan en esta misma dirección (14). De manera añadida, uno de los hallazgos novedosos presente en los dos primeros Estudios, i.e., la disminución de los valores de VFC en función del tiempo transcurrido en tarea, manifestó también la relevancia de considerar la prolongación en el tiempo de dichas demandas atencionales.

En definitiva, la VFC parece ser sensible a la interacción entre el grado de demandas atencionales requerido por una tarea y la prolongación en el tiempo de dichas demandas, presentándose así como un índice apropiado para establecer la posible relación entre procesos fisiológicos de regulación autonómica y la capacidad de atención sostenida. La atención sostenida se presenta de manera inherente al funcionamiento cognitivo general y ha demostrado estar vinculada a la actividad en áreas frontoparietales entre las que destaca giro frontal medio derecho (292), una región que como se apuntaba anteriormente, también ha demostrado estar asociada al grado de regulación parasimpática del corazón (300). En este cruce de vinculaciones, destaca el estudio de Lim et al. (205) que resulta clave para la confirmación de que la regulación autonómica vagal puede ser un indicador eficaz de la capacidad para mantener la atención.

Lim et al. (205) usaron técnicas de perfusión cerebral por resonancia magnética fMRI - ASL (*arterial spin labeling*) con el objetivo de investigar los correlatos neurales del efecto de tiempo-en-tarea durante la realización de una versión de 20 minutos de la tarea de vigilancia psicomotora en un grupo de sujetos sanos. Los participantes mostraron un efecto significativo de tiempo-en-tarea, evidenciado por un progresivo aumento de los TR y de las puntuaciones subjetivas de fatiga mental tras la tarea. Los datos de neuroimagen mostraron que la realización de la tarea de vigilancia psicomotora activó (i.e., aumento de flujo sanguíneo cerebral) una red atencional (lateralizada) frontoparietal derecha, además de los ganglios basales y la corteza sensoriomotora (Figura 19a). Esta red incluía áreas como el giro frontal medio derecho y la corteza frontal inferior, lóbulo parietal inferior derecho, área motora suplementaria y corteza cingulada anterior, ganglios basales y corteza sensoriomotora izquierda. Además, los datos del registro basal realizados tanto antes como después de la realización de la tarea, mostraron que esta red frontoparietal (incluyendo el giro frontal medio derecho) redujo su activación durante la toma basal post-tarea en comparación con el registro basal pre (Figura 19b), sugiriendo así que dichas regiones cerebrales disminuyeron su activación con el efecto del tiempo-en-tarea. Por último, el flujo sanguíneo cerebral registrado durante el período basal post-tarea correlacionó negativamente con el porcentaje de aumento de los TR durante la tarea (Figura 20), confirmando nuevamente que dichas regiones están altamente relacionadas con el decremento en rendimiento propio de esta tarea.



**Figura 19.** Áreas cerebrales asociadas con a) la comparación durante realización de tarea vs valores basales, b) la comparación del valor basal post-tarea vs valor basal pre-tarea. Imagen extraída de Lim et al. (205).



**Figura 20.** Correlación entre el incremento de TR (%) durante la realización de la tarea y el flujo sanguíneo cerebral basal post-tarea (% cambio respecto a basal pre) en el área del giro frontal medio derecho. Imagen extraída de Lim et al. (205).

Puesto que la disminución progresiva de flujos sanguíneos en diferentes regiones frontoparietales (entre las que se encuentra el giro frontal medio derecho) ha sido vinculada al efecto de tiempo-en-tarea (i.e., aumento de los TR), y paralelamente esta región ha sido vinculada al grado de regulación parasimpática del corazón (300), resulta más que lógico pensar que el deterioro en la funcionalidad de estas áreas concretas durante la realización de la tarea de vigilancia psicomotora, se haya visto reflejado en el decremento del tono vagal en función del tiempo-en-tarea observado en los Estudios 1,2 y 4.

Por otro lado, gran parte de los estudios relacionando la VFC y el rendimiento cognitivo, han evidenciado que las personas con mayores valores basales en componentes vagales de la VFC, exhiben un mejor rendimiento en determinados mecanismos cognitivos controlados principalmente por áreas prefrontales (11), así como mayor adaptabilidad y flexibilidad en respuestas emocionales (10). En este sentido, nuestros resultados nuevamente parecen apoyar esta relación (al menos parcialmente), considerada también en el modelo de integración neurovisceral de Thayer et al. (10). En los estudios 1 y 4, aquellos participantes que mostraron un mayor predominio del tono vagal en reposo (a causa de las adaptaciones del ejercicio físico), mostraron también un mejor rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora. No obstante, una pregunta podría surgir respecto a los resultados del Estudio 1, ¿por qué los participantes con un mejor control vagal sólo mostraron mejor rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora?. Lo cierto es que resulta difícil dar una respuesta clara a esta pregunta. No obstante, la evidencia extraída del presente trabajo

(Estudio 2), así como de estudios previos mostrando regiones cerebrales comunes (e.g., giro frontal medio derecho) asociadas tanto a la regulación vagal autonómica (300) como al rendimiento óptimo en la tarea de vigilancia psicomotora (292), invita a pensar que el origen de dicha relación entre el tono vagal en reposo y el rendimiento en la tarea de atención sostenida provenga de diferencias morfológicas interindividuales en dichas regiones, que en este caso serían aparentemente consecuencia de la práctica de ejercicio crónico (33,37,69,299). De hecho, un estilo de vida sedentario ha sido vinculado a desequilibrios en la regulación autonómica y un disminuido tono parasimpático (285,286), lo cual ha sido relacionado a una alta deflexibilidad comportamental dinámica e ineficiente regulación atencional (287).

En lo referente al importante rol mediador que parecen tener las diferencias individuales en aptitud cardiovascular sobre la relación entre el funcionamiento del SNA y el rendimiento cognitivo, los datos de los Estudios 1 y 4 mostraron hallazgos reveladores. En primer lugar, los valores de VFC del Estudio 1 mostraron un decremento del tono vagal a medida que avanzaba el curso temporal de cada tarea, aunque únicamente pareció afectar al grupo BCF. Esto dio muestra de un funcionamiento más eficiente del SNA durante el curso temporal de la ejecución de las tres tareas cognitivas en el grupo ACF respecto al grupo BCF, lo que fue considerado como una evidencia de superior capacidad para mantener la atención hacia el cumplimiento de las metas del grupo ACF. Si como hemos dicho anteriormente, ese predominio del tono vagal podría estar altamente relacionado con un eficiente rendimiento atencional general, podrían surgir varias preguntas en base a la anterior interpretación de los datos. ¿Existen realmente una relación directa entre los mecanismos de regulación autonómica y el rendimiento comportamental durante la realización de la tarea de vigilancia psicomotora, pudiendo ser un factor clave en la diferencia entre grupos que obtuvimos a nivel comportamental?, en ese caso, ¿cuál es el mecanismo de regulación autonómica específico que podría estar conduciendo al grupo ACF a mostrar un mejor rendimiento en tarea en nuestro estudio inicial?.

Efectivamente, los resultados del Estudio 4 confirmaron de manera novedosa que el funcionamiento del SNA durante la realización de la tarea de vigilancia psicomotora se vio vinculado al rendimiento en tarea en función de las diferencias interindividuales en aptitud cardiovascular, mostrando el reflejo de orientación cardíaco como posible mecanismo de regulación autonómica responsable. Los resultados mostraron TR más rápidos e n

participantes ACF que BCF durante la primera mitad de la tarea, lo cual es tuvo acompañado por una mayor magnitud de reflejo de orientación cardíaco en los participantes ACF durante este mismo período. Puesto que la magnitud de la respuesta cardíaca evocada se relaciona positivamente con el tono vagal (204), es posible que el predominio de tono vagal sobre el control cardíaco en los participantes ACF repercutiera en una mayor flexibilidad autonómica, facilitando así la mayor magnitud del reflejo de orientación observado en este grupo. Además, puesto que la magnitud de la deceleración cardíaca tras la presentación de un estímulo se ha asociado positivamente a un mayor enganche atencional (201) y nivel de vigilancia (288), la respuesta cardíaca mostrada durante los primeros bloques de tarea podría haber sugerido una mayor concentración de recursos atencionales en los participantes ACF respecto a BCF.

En definitiva, la capacidad cardiovascular fue asociada a una mayor flexibilidad autonómica y una deceleración cardíaca mediada vagalmente ante la presentación de estímulos, sugiriendo un estado atencional preparatorio que fue asociado al mejor rendimiento en tarea en participantes ACF durante la primera mitad de ésta. Este estado atencional preparatorio va en consonancia con los datos de potencial CNV reflejando preparación de respuesta en el Estudio 3, abogando de esta manera por la consideración de una evaluación integrada (i.e., SNC-SNA) de la relación entre ejercicio físico y cognición para su mejor entendimiento. Por último, resulta importante destacar que nuevamente, y en consonancia con los Estudios 1, 2 y 3, el efecto de tiempo-en-tarea ante demandas prolongadas de atención se presentó como un factor clave modulando tanto el rendimiento comportamental como el control cardíaco vagal de los participantes. En lo que a ello respecta, tal y como hemos visto previamente, la disminución de la activación en regiones frontoparietales (implicadas tanto en el rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora como en la regulación vagal del corazón) a medida que transcurría el tiempo-en-tarea (205), podría estar detrás de la desaparición de los indicadores autonómicos (reflejo de orientación cardíaco) y centrales (CNV) asociados al mejor rendimiento de ACF en la primera mitad de tarea.

Considerando el conjunto de nuestros resultados en torno al cruce de vinculaciones que esta red neural frontoparietal (destacando las regiones del giro frontal medio de recho y ganglios basales) ha mostrado con un óptimo rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora (205,292), el grado de regulación parasimpática del corazón (300), y más

importante aún, con adaptaciones asociadas a programas de intervención en ejercicio físico y el nivel de aptitud cardiovascular (33,37,44,69,299), los resultados aquí presentados estarían de acuerdo tanto con la hipótesis de mejora selectiva de Kramer et al. (28), como la teoría de integración neurovisceral de Thayer et al. (10,153), apuntando hacia la necesidad de estudiar la relación entre ejercicio y cognición desde un punto de vista integral (i.e., relación bidireccional entre SNC y SNA).

### **8.3. Hacia una propuesta integradora en la relación entre ejercicio físico y cognición.**

Los resultados obtenidos en el marco de la presente tesis, dan un gran paso adelante hacia la comprensión de los mecanismos fisiológicos que subyacen tras la mejor capacidad de atención sostenida mostrada en individuos con un alto nivel de condición física cardiovascular. Destaca la importancia de considerar el rol de la función autonómica en la relación entre ejercicio físico y cognición en general, y atención sostenida en particular. Evidencia previa (aunque escasa) ha relacionado el eficiente control vagal en participantes ACF (como resultado del ejercicio crónico (12)) a un mejor rendimiento cognitivo en tareas implicando un alto grado de control atencional (182,183). Esto, unido a los resultados de los Estudios incluidos en la presente tesis donde se evidencia el rol modulador del ejercicio físico en la interrelación entre SNC y SNA, debe ser tomado como punto de inflexión de cara a abordar la relación entre ejercicio y función cognitiva desde una perspectiva integradora.

Diversos estudios de electrofisiología y neuroimagen han relacionado la neuroplasticidad y mejor funcionalidad observada particularmente en tres áreas de la red neuronal autonómica central (RNAC; asociadas tanto con distintas funciones cognitivas como con el control cardiovascular), a la participación en programas de intervención en ejercicio físico y la capacidad cardiovascular (33,37,69,299,301). Este hecho, podría llevar a pensar en los beneficios reportados por el ejercicio físico crónico desde dos hipótesis:

- 1) Los cambios neurobiológicos provocados por el ejercicio (i.e., flujo sanguíneo cerebral (302,303), estructura y plasticidad cerebral (304), y los factores neurotróficos como BDNF (301,305)), son los responsables directos de las adaptaciones en las áreas cerebrales de la RNAC.

- 2) Los cambios o adaptaciones sobre la función cardiovascular provocados por el ejercicio crónico (e.g., adaptaciones estructurales y funcionales del corazón (12,23), cambios en presión arterial (123,124) o función del barorreflejo (116,131,132), entre otros), son los que consecuentemente provocan cambios en las señales aferentes hacia los centros de regulación autonómica de la RNAC, repercutiendo a su vez en adaptaciones funcionales y/o estructurales sobre esas áreas cerebrales.

Es cierto que existe una mayor evidencia directa confirmando la primera de las hipótesis, no obstante, se debe considerar que la función autonómica ha sido la gran olvidada en este tópico de la literatura. A pesar de la falta de evidencia directa para la segunda de estas hipótesis, el histórico fisiólogo francés Claude Bernard, uno de los primeros autores en explorar las conexiones entre órganos periféricos (incluyendo el corazón) y el cerebro, ya apuntaba hacia la necesidad de considerar el funcionamiento de ambos órganos desde un punto de vista integrador.

*“Claude Bernard also repeatedly insists, and this deserves special notice, that when the heart is affected it reacts on the brain; and the state of the brain again reacts through the pneumo-gastric (vagus) nerve on the heart; so that under any excitement there will be much mutual action and reaction between these, the two most important organs of the body”. Darwin, 1872 (306). Cita extraída de Thayer & Lane (153).*

Para nosotros, las dos hipótesis no son excluyentes. Resulta más que probable que, tanto las adaptaciones cardiovasculares como los cambios neurobiológicos a causa del ejercicio físico crónico, estén actuando de manera conjunta y bidireccionalmente sobre la estructura y funcionalidad de la RNAC, llevando consecuentemente a una eficiente conexión entre ambos sistemas. De hecho, es esto lo que probablemente apreciamos en el reflejo de orientación cardíaco mostrado en los participantes ACF del Estudio 4. En cualquier caso, es evidente que una aproximación prometedora para la evaluación de la organización estructural y funcional de regiones cerebrales y circuitos neurales implicados en la regulación cognitiva adaptativa y el control cardiovascular, puede ser a través de las vías aferentes de esta RNAC, i.e., mecanismos de regulación autonómica a nivel cardíaco (10,153).



#### **8.4. Ejercicio físico, condición cardiovascular y función cognitiva: una asociación compleja y multifactorial.**

Las adaptaciones cardiovasculares y los cambios neurobiológicos a causa del ejercicio físico no tienen por qué ser necesariamente los únicos factores detrás de los beneficios observados sobre el rendimiento cognitivo. Es cierto que la hipótesis cardiovascular es la que mayor base científica ha acumulado hasta el momento para dar explicación a los beneficios del ejercicio físico sobre la función cognitiva. De hecho, los resultados aportados en este trabajo de investigación están en total consonancia con esta propuesta lanzada en la literatura. Sin embargo, se debe tener en cuenta que varias revisiones (34,77) han reportado una relación de discreta magnitud entre ambas variables y sugieren que pueden existir factores más allá de la condición física cardiovascular per se, que pueden ser responsables de las mejoras cognitivas asociadas al ejercicio.

Una de las explicaciones alternativas que aparecen en la literatura es la hipótesis de las habilidades cognitivas. Esta hipótesis considera el entrenamiento deportivo como un entorno propicio para la plasticidad cerebral dependiente de la experiencia o entrenamiento cognitivo, conduciendo consecuentemente a una serie de beneficios sobre las habilidades cognitivas (tanto específicas al deporte como generales) (307,308). De hecho, el entrenamiento deportivo suele darse (aunque no en todos los casos) en contextos ricos en estímulos, en los que las demandas de las habilidades cognitivo-perceptuales requeridas pueden conducir a una reducción en el procesamiento de información irrelevante para la tarea y a una adaptación a las demandas de tarea más frecuentes (309), provocando así un incremento en la concentración de recursos atencionales. En este sentido, varios aspectos limitan (en parte) la interpretación de los resultados de la presente tesis en base a esta hipótesis alternativa.

El dato de reflejo de orientación cardíaco mostrado en los participantes ACF del Estudio 4 apoya firmemente que las mejoras cardiovasculares estuvieron relacionadas de manera directa con el rendimiento en la tarea de vigilancia psicomotora. Por otro lado, nuestros resultados no distinguen entre el impacto de los efectos generales y específicos de la participación deportiva sobre el rendimiento en vigilancia. Gran parte de la muestra de deportistas estuvo compuesta por ciclistas y triatletas, deportes caracterizados de entorno “cerrado”, en los que la respuesta a estímulos cambiantes del entorno es mínima en comparación con otros deportes de carácter “abierto” como el fútbol, baloncesto o tenis

(entre otros). Por último, la ausencia de diferencias comportamentales entre grupos en la tarea implicando mayor grado de demanda cognitivo-perceptual (i.e., discriminación perceptual), hallando diferencias tanto comportamentales como electrofisiológicas sobre aquella tarea implicando un grado de dificultad perceptual mínima (i.e., tarea de vigilancia psicomotora).

A pesar de los factores que limitan la interpretación de los resultados en base a la hipótesis de las habilidades cognitivas, lo cierto es que tanto la hipótesis cardiovascular como la de habilidades cognitivas pueden ser complementarias. De hecho, un buen estado de forma física cardiovascular, normalmente, se alcanzan por la práctica deportiva regular que implica estimulación física y cognitiva de manera simultánea. Ambos estímulos (i.e., físico y cognitivo) han mostrado mejorar el rendimiento cognitivo (308,310). Por tanto, ambos factores podrían estar contribuyendo al mismo tiempo, pero de diferente manera, al efecto positivo de la práctica deportiva sobre la función cognitiva. Futuras investigaciones comparando grupos de participantes procedentes de diferentes tipos de deportes y con diferentes niveles de condición física cardiovascular son necesarias para clarificar el efecto específico de ambos factores sobre el rendimiento en atención sostenida.

No podemos perder de vista tampoco que el ejercicio físico es una actividad humana compleja que implica un amplio rango de aspectos desde fisiológicos hasta de conducta y sociales. En este sentido, Etnier (311) advierte de una serie de factores mediadores que podrían estar contribuyendo de manera concomitante a la práctica de ejercicio físico, hacia las mejoras cognitivas observadas. Por ejemplo, desde un punto de vista social y/o psicológico, junto con la mejora de la capacidad física cardiovascular, el ejercicio aeróbico crónico puede también incrementar las capacidades auto-reguladoras, de motivación hacia la tarea, persistencia y/o sesgo de deseabilidad social, factores que paralelamente han sido relacionados con el rendimiento cognitivo. Por otro lado, la práctica regular de ejercicio físico también desencadena generalmente una serie de hábitos y/o cambios de conducta que podrían estar contribuyendo de manera añadida a los beneficios observados sobre el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, la realización de ejercicio físico de manera regular desencadena patrones de sueño más estables mejorando incluso la calidad del mismo, así como hábitos alimenticios más saludables, ambos aspectos mostrando beneficios colaterales sobre el rendimiento cognitivo (312–315). Por tanto, no es descartable que los

beneficios cognitivos observados en muchos de los estudios correlacionales y entre grupos, pueda ser la relación causa-efecto entre uno o combinación de varios de estos factores y el rendimiento cognitivo, en lugar de cualquier efecto de los cambios metabólicos y neurales producidos por el ejercicio aeróbico en sí (311).

En definitiva, no cabe duda de que la asociación entre el ejercicio físico y función cognitiva mostrada en la literatura en general, y en la presente tesis en particular, es de naturaleza compleja. Las mejoras cognitivas asociadas a la práctica regular de ejercicio físico y la condición física cardiovascular, podrían tener un origen multifactorial, donde distintos factores mediadores parecen actuar paralelamente a los efectos del ejercicio, contribuyendo así a desencadenar los beneficios observados a nivel cognitivo. En cualquier caso, resulta evidente que en esta asociación de naturaleza probablemente multifactorial, el ejercicio físico y sus adaptaciones sobre la capacidad cardiovascular pueden ser el primero de una serie de eventos en cascada que finalmente repercuten sobre el rendimiento cognitivo.



---

**CHAPTER IX**

**GENERAL CONCLUSIONS &**

**FUTURE RESEARCH PROPOSALS**

---

## **9.1. GENERAL CONCLUSIONS**

The present thesis aimed to investigate the relationship between individual differences in aerobic fitness and the sustained attention capacity in young adults, and to pinpoint the neural and autonomic underpinnings of that relationship. Here, we address this matter from a cognitive neuroscience perspective, with a novel approach that combines behavioural, event related potentials (ERPs), and autonomic functioning measures such as heart rate variability (HRV) and electrocardiogram (EKG) to obtain event related cardiac response. The general conclusions of this research based on the obtained results are:

- 1) The current dataset demonstrated a positive relationship between higher amounts of aerobic fitness and the sustained attention capacity in our young adult participants.
- 2) Electrophysiological findings demonstrated that higher fitness was related to neuroelectric activity (P3) suggestive of better overall ability to allocate attentional resources over time. Moreover, higher fitness was related to enhanced brain response preparation (CNV) and greater vagal control and autonomic flexibility (indexed by vagally-mediated parasympathetic cardiac deceleration to transient stimulus), suggestive of an attentive preparatory state that was associated to an improved behavioural performance, although it was attenuated as a function of the time-on-task.
- 3) The cardiac vagal control measures used in the present thesis, i.e., HRV and event related EKG, demonstrated to be sensitive to the overall attentional demands required by a task and the prolongation in time of such demands, as well as to index autonomic regulation mechanisms (i.e., cardiac orienting reflex) that appeared to facilitate the fitness-related improvements in behavioural task performance.
- 4) Our findings suggested a more efficient bidirectional interconnection between the central nervous system (CNS) and the ANS functioning (indexed by the parallelism CNV-cardiac orienting reflex) in high-fit participants, which seems to facilitate the behavioural RT performance in attentional demand contexts and a device of the importance of considering the role of the ANS functioning in the relationship between fitness and cognition in general, and attentional performance in particular.

From an applied point of view, it is important to note here that sedentary life style has been related to a variety of physical conditions such as obesity, respiratory and cardiovascular disorders, and even different types of cancer. But lack of physical activity and, consequently, low levels of physical fitness have been also related to poorer cognitive performance. Here, aerobic fitness was presented as a factor that might positively contribute to the capacity to sustain attention. The ability to sustain attention is a fundamental component of the general cognitive capacities of humans and is involved in numerous fundamental everyday activities (e.g., attending academic lessons at school or driving), and highly responsible professional tasks (e.g., performing surgery, piloting, or handling air-traffic control). Thus, this thesis offers new insights onto the potential benefits of exercise on brain health and advice of the broad relevance for public health of a physically active lifestyle aimed at improving aerobic fitness.

## **9.2. FUTURE RESEARCH PROPOSALS**

The present thesis has opened a new line into the topic and still requires extensive additional research in order to better understand and clarify the potential role of the interaction between the central and autonomic nervous system functioning on the positive relationship between physical exercise and/or aerobic fitness and cognition in general, and sustained attention in particular. Below, we suggest some possible future directions based on the obtained results:

- Our findings advise of the importance of considering the role of the autonomic nervous system functioning as a key factor mediating on the relationship between aerobic fitness and sustained attention capacity. Vagally-mediated indexes of cardiac autonomic control may assist in better understanding the mechanisms underlying the benefits of aerobic exercise on brain structure and function. Hence, future research combining neuroimaging approaches (e.g., fMRI) with neurophysiological assessments of cardiac vagal control (e.g., HRV or event related EKG) will be helpful to clarify the exact nature of the relationship between fitness, autonomic regulation, and cognitive function.
- An implicit hypothesis in all available research assessing the effect of exercise on cognitive function is that the stable anatomical and physiological profiles supporting the enhanced cognitive performance observed in high-fit participants, are produced by the repetition of single bouts of exercise (acute exercise). However, we have never been able so far to witness the process in which the acute effects of individual exercise sessions accumulate over time to produce a robust and permanent physiological profile. Thus, future research would benefit from study designs that allow recordings the physiological effects of every individual training session within a program of several weeks of exercise intervention. It will provide the intermediate missing frames of what occurs at a physiological level between the beginning and the end of an aerobic training program.
- In general terms, among the fitness and cognition literature it is well known that chronic aerobic exercise is optimal to promote the observed benefits on cognitive



function. However, there is a lack of knowledge about the exact or best dose-response of exercise in order to promote beneficial changes on cognition. In applied terms, one of the most interesting aspects of this research would be to get a good understanding of that dose-response relationship in order to get a well-documented exercise prescription in this regard (e.g., high intensity interval training [HIIT] vs extensive aerobic training, number of sessions per week, minimal duration of the exercise intervention, etc). In line with the experimental design of the previous proposal, it would be interesting to include different intervention groups in order to assess different types of training. It will also allow making a well-informed estimation on the number of sessions and the exact characteristics of exercise required for the establishment of beneficial physiological profiles, and thus create diagnostic methods and provide guidelines for optimizing physical exercise interventions.

- In addition to manipulate the type, intensity or duration of exercise as mentioned above, the use of research designs that allow the manipulation (rather than control) of other potential mediating factors ( e.g., diet, social interaction, motivation-competitiveness, etc.) in the relationship between exercise and cognitive function are needed. This would allow analysing thoroughly the exact nature ( possibly multifactorial) of the positive relationship between exercise and cognition.



---

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. McMorris T, Tomporowski PD, Audiffren M. Exercise and Cognitive Function. Chichester, UK: Wiley-Blackwell; 2009. 408 p.
2. Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews*. 2001 Abril;35(2):146–60.
3. Larue GS, Rakotonirainy A, Pettitt AN. Driving performance impairments due to hypovigilance on monotonous roads. *Accid Anal Prev*. 2011 Nov;43(6):2037–46.
4. Steinmayr R, Ziegler M, Träuble B. Do intelligence and sustained attention interact in predicting academic achievement? *Learning and Individual Differences*. 2010 Feb;20(1):14–8.
5. Gawande AA, Zinner MJ, Studdert DM, Brennan TA. A analysis of errors reported by surgeons at three teaching hospitals. *Surgery*. 2003 Jun;133(6):614–21.
6. Wiggins MW. Vigilance decrement during a simulated general aviation flight. *Appl Cognit Psychol*. 2011 Mar 1;25(2):229–35.
7. Loft S, Sanderson P, Neal A, Mooij M. Modeling and predicting mental workload in en route air traffic control: critical review and broader implications. *Hum Factors*. 2007 Jun;49(3):376–99.
8. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008 Jan;9(1):58–65.
9. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF. Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol (1985)*. 2011 Nov;111(5):1505–13.
10. Thayer J, Hansen A, Saus-Rose E, Johnsen B. Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-regulation, Adaptation, and Health. *Annals of Behavioral Medicine*. 2009;37(2):141–53.
11. Hansen AL, Johnsen BH, Thayer JF. Vagal influence on working memory and attention. *Int J Psychophysiol*. 2003 Jun;48(3):263–74.
12. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med*. 2003 Oct 1;33(12):889–919.

13. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. PNAS [Internet]. 2011 Jan 31 [cited 2012 Jul 20]; Available from: <http://www.pnas.org/content/early/2011/01/25/1015950108>
14. Chang Y-C, Huang S-L. The influence of attention levels on psychophysiological responses. *Int J Psychophysiol*. 2012 Oct;86(1):39–47.
15. Luft CDB, Takase E, Darby D. Heart rate variability and cognitive function: Effects of physical effort. *Biological Psychology*. 2009 Oct;82(2):186–91.
16. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*. 2000 Oct;23(10):475–83.
17. Davies DR, Parasuraman R. *The psychology of vigilance*. Academic Press; 1982. 306 p.
18. Grier RA, Warm JS, Dember WN, Matthews G, Galinsky TL, Szalma JL, et al. The Vigilance Decrement Reflects Limitations in Effortful Attention, Not Mindlessness. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*. 2003 Sep 1;45(3):349–59.
19. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *Journal of Applied Physiology*. 2002 Jul 1;93(1):3–30.
20. Penedo FJ, Dahn JR. Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 Mar;18(2):189–93.
21. Guiney H, Machado L. Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon Bull Rev*. 2013 Feb;20(1):73–86.
22. Themanon JR, Hillman CH. Cardiorespiratory fitness and acute aerobic exercise effects on neuroelectric and behavioral measures of attention monitoring. *Neuroscience*. 2006 Aug 25;141(2):757–67.
23. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise*. 5<sup>a</sup> ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2013. 640 p.
24. Kaminsky LA. *ACSM's Health-related Physical Fitness Assessment Manual*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. 196 p.

25. Åberg M AI, Pedersen NL, Torén K, Svartholm M, Bäckstrand B, Johnsson T, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *PNAS*. 2009 Dec 8;106(49):20906–11.
26. Castelli DM, Hillman CH, Buck SM, Erwin HE. Physical fitness and academic achievement in third- and fifth-grade students. *J Sport Exerc Psychol*. 2007 Apr;29(2):239–52.
27. Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Lewis JM, Chaddock L, Malenkova E, et al. Cardiorespiratory fitness and attentional control in the aging brain. *Front Hum Neurosci*. 2011;4:229.
28. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*. 1999 Jul 29;400(6743):418–9.
29. Hillman CH, Motl RW, Pontifex MB, Posthuma D, Stubbe JH, Boomsma DI, et al. Physical activity and cognitive function in a cross-section of younger and older community-dwelling individuals. *Health Psychol*. 2006 Nov;25(6):678–87.
30. Renaud M, Maquestiaux F, Joncas S, Kergoat M-J, Bherer L. The effect of three months of aerobic training on response preparation in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*. 2010;2.
31. Themanson JR, Pontifex MB, Hillman CH. Fitness and attention monitoring: evidence for improved cognitive flexibility in young adults. *Neuroscience*. 2008 Nov 19;157(2):319–28.
32. Pontifex MB, Scudde MR, Drollette ES, Hillman CH. Fit and vigilant: the relationship between poorer aerobic fitness and failures in sustained attention during preadolescence. *Neuropsychology*. 2012 Jul;26(4):407–13.
33. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *PNAS*. 2004 Mar 2;101(9):3316–21.
34. Etner JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*. 2006 Aug 30;52(1):119–30.
35. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003 Mar;14(2):125–30.

36. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med.* 2010 Apr 1;72(3):239–52.
37. Colcombe S J, Erickson KI, Salvendy G, Kim J S, Prakash R , McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Nov;61(11):1166–70.
38. Acevedo EO, Ekkekakis P. *Psychobiology of Physical Activity.* Human Kinetics; 2006. 304 p.
39. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience.* 2004 Nov 1;20(10):2580–90.
40. Thomas AG, Dennis A, Bandettini PA, Johansen-Berg H. The effects of aerobic activity on brain structure. *Front Psychology.* 2012;3:86.
41. Marks BL, Madden DJ, Bucur B , Provenzale JM, White LE, Cabeza R, et al. Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Feb;1097:171–4.
42. Gordon B A, Rykhlevskaia E I, Brameback CR, Lee Y , Elavsky S , Konopack J F, et al. Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology.* 2008 Sep;45(5):825–38.
43. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, et al. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus.* 2009;19(10):1030–9.
44. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, VanPatter M, Voss MW, Pontifex MB, et al. Basal ganglia volume is associated with aerobic fitness in preadolescent children. *Dev Neurosci.* 2010 Aug;32(3):249–56.
45. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, Sosunov AA, Hen R, McKhann GM, et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Mar 27;104(13):5638–43.

46. Brown J, Cooper-Kuhn CM, Kempermann G, Van Praag H, Winkler J, Gage FH, et al. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur J Neurosci*. 2003 May;17(10):2042–6.
47. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*. 1999 Mar;2(3):266–70.
48. Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci*. 2001 Mar 1;21(5):1628–34.
49. Eadie BD, Redila VA, Christie BR. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density. *J Comp Neurol*. 2005 May 23;486(1):39–47.
50. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*. 2007 Sep;30(9):464–72.
51. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Jun 29;101(26):9833–8.
52. Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci*. 2001 Aug 1;21(15):5678–84.
53. Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*. 2006 Jul 7;140(3):823–33.
54. Griesbach GS, Hovda DA, Gomez-Pinilla F. Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res*. 2009 Sep 8;1288:105–15.
55. Ferris LT, Williams JS, Shen C-L. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Apr;39(4):728–34.



56. Chaddock L, Pontifex MB, Hillman CH, Kramer AF. A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011 Nov;17(6):975–85.
57. Pontifex MB, Raine LB, Johnson CR, Chaddock L, Voss MW, Cohen NJ, et al. Cardiorespiratory fitness and the flexible modulation of cognitive control in preadolescent children. *J Cogn Neurosci.* 2011 Jun;23(6):1332–45.
58. Hillman CH, Buck SM, Thumanson JR, Pontifex MB, Castelli DM. Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. *Dev Psychol.* 2009 Jan;45(1):114–29.
59. Hillman CH, Castelli DM, Buck SM. Aerobic fitness and neurocognitive function in healthy preadolescent children. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Nov;37(11):1967–74.
60. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004 Feb;15(1):133–61.
61. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007 Oct;118(10):2128–48.
62. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: The Health ABC Study. *Neurology.* 2009 Jun 9;72(23):2029–35.
63. Richards M, Hardy R, Wadsworth MEJ. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc Sci Med.* 2003 Feb;56(4):785–92.
64. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging.* 2010 Nov;31(11):1927–36.
65. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006 Jan 17;144(2):73–81.
66. Marks BL, Katz LM, Styner M, Smith JK. Aerobic fitness and obesity: relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *Br J Sports Med.* 2011 Dec;45(15):1208–15.

67. Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, Morgan A, Telesford Q, Vechlekar CD, et al. Using Network Science to Evaluate Exercise-Associated Brain Changes in Older Adults. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2010 Jun 7 [cited 2016 Jan 13];2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893375/>
68. Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J, Nordenskjöld R, Burgos J, LeGrevès M, et al. Association between physical activity and brain health in older adults. *Neurobiol Aging*. 2013 Jan;34(1):83–90.
69. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, VanPatter M, Pontifex MB, et al. A functional MRI investigation of the association between childhood aerobic fitness and neurocognitive control. *Biological Psychology*. 2012 Enero;89(1):260–8.
70. Salthouse TA, Davis HP. Organization of cognitive abilities and neuropsychological variables across the lifespan. *Developmental Review*. 2006 Mar;26(1):31–54.
71. Scisco JL, Leynes PA, Kang J. Cardiovascular fitness and executive control during task-switching: an ERP study. *Int J Psychophysiol*. 2008 Jul;69(1):52–60.
72. Shay KA, Roth DL. Association between aerobic fitness and visuospatial performance in healthy older adults. *Psychol Aging*. 1992 Mar;7(1):15–24.
73. Pontifex MB, Hillman CH, Polich J. Age, physical fitness, and attention: P 3a and P 3b. *Psychophysiology*. 2009 Mar;46(2):379–87.
74. Kamijo K, O’Leary KC, Pontifex MB, Themanson JR, Hillman CH. The relation of aerobic fitness to neuroelectric indices of cognitive and motor task preparation. *Psychophysiology*. 2010 Sep;47(5):814–21.
75. Stroth S, Hille K, Spitzer M, Reinhardt R. Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychol Rehabil*. 2009 Apr;19(2):223–43.
76. Bunce D. Age differences in vigilance as a function of health-related physical fitness and task demands. *Neuropsychologia*. 2001;39(8):787–97.
77. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005381.

78. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis*. 2006 Apr;48(5):342–62.
79. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Eur Heart J*. 1996 Jan 3;17(3):354–81.
80. Winsley R. Acute and Chronic Effects of Exercise on Heart Rate Variability in Adults and Children: A Review. *Pediatric Exercise Science*. 2002;14(4):328–44.
81. Spinelli L, Petretta M, Marciano F, Testa G, Rao MA, Volpe M, et al. Cardiac autonomic responses to volume overload in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol*. 1999 Oct;277(4 Pt 2):H1361–8.
82. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997 Nov;34(6):623–48.
83. Batchinsky AI, Cancio LC, Salinas J, Kuusela T, Cooke WH, Wang JJ, et al. Prehospital loss of R-to-R interval complexity is associated with mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2007 Sep;63(3):512–8.
84. Gaydukova I, Rebrov A, Nikitina N, Poddubnyy D. Decreased heart rate variability in patients with psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2012;1–5.
85. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Proctor KG. Clinical Applications of Heart Rate Variability in the Triage and Assessment of Traumatically Injured Patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011.
86. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. *Curr Atheroscler Rep*. 2002 Mar;4(2):120–7.
87. Mukherjee S, Yadav R, Yung I, Zajdel DP, Oken BS. Sensitivity to mental effort and test-retest reliability of heart rate variability measures in healthy seniors. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(10):2059–66.
88. Shah AJ, Su S, Veledar E, Bremner JD, Goldstein FC, Lampert R, et al. Is heart rate variability related to memory performance in middle-aged men? *Psychosom Med*. 2011 Aug;73(6):475–82.

89. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *International Journal of Cardiology*. 2002 Jul;84(1):1–14.
90. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*. 1992 Aug;10(3):487–98.
91. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):180–5.
92. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol* [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2016 Jan 4];4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576706/>
93. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by  $\alpha$ -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *The Journal of Physiology*. 2001 Feb 1;531(1):235–44.
94. Fowler AC, McGuinness MJ. A delay recruitment model of the cardiovascular control system. *J Math Biol*. 2005 Jul 13;51(5):508–26.
95. Ottesen JT. Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol*. 1997 Nov;36(1):41–63.
96. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. *Neth Heart J*. 2013 Feb;21(2):58–60.
97. Melanson EL. Resting heart rate variability in men varying in habitual physical activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Nov;32(11):1894–901.
98. Hjortskov N, Rissén D, Blangsted AK, Fallentin N, Lundberg U, Søgaard K. The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *European Journal of Applied Physiology*. 2004;92(1-2):84–9.
99. Brooks GA, Fahey TD. *Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications*. McGraw-Hill Higher Education; 2005. 784 p.
100. Levy MN, Martin PJ. Neural Control of the Heart. In: Sperelakis PN, editor. *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. Springer US; 1984. p. 337–54.

101. O'Sullivan SE, Bell C. The effects of exercise and training on human cardiovascular reflex control. *Journal of the Autonomic Nervous System*. 2000 Jul 3;81(1-3):16-24.
102. Carter JB, Banister EW, Blaber AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1333-40.
103. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998 Feb;274(2 Pt 2):H424-9.
104. Rosenwinkel ET, Bloomfield DM, Arwady MA, Goldsmith RL. Exercise and autonomic function in health and cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2001 Aug;19(3):369-87.
105. Buchheit M, Gindre C. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2006 Jul 1;291(1):H451-8.
106. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol*. 2003 Jul 15;158(2):135-43.
107. Ueno LM, Hamada T, Moritani T. Cardiac autonomic nervous activities and cardiorespiratory fitness in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Sep;57(9):M605-10.
108. Melanson EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in sedentary adult males. *Eur J Appl Physiol*. 2001 Sep;85(5):442-9.
109. Hautala AJ, Mäkikallio TH, Kiviniemi A, Laukkanen RT, Nissilä S, Huikuri HV, et al. Heart rate dynamics after controlled training followed by a home-based exercise program. *Eur J Appl Physiol*. 2004 Jul;92(3):289-97.
110. Kiviniemi AM, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Seppänen T, Huikuri HV, Tulppo MP. Cardiac vagal outflow after aerobic training by a analysis of high-frequency oscillation of the R-R interval. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Apr;96(6):686-92.
111. Tulppo MP, Hautala AJ, Mäkikallio TH, Laukkanen RT, Nissilä S, Hughson RL, et al. Effects of aerobic training on heart rate dynamics in sedentary subjects. *J Appl Physiol*. 2003 Jul;95(1):364-72.

112. Sandercock GRH, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Mar;37(3):433–9.
113. Lucini D, Cerchiello M, Pagani M. Selective reductions of cardiac autonomic responses to light bicycle exercise with aging in healthy humans. *Auton Neurosci.* 2004 Jan 30;110(1):55–63.
114. Hautala AJ, Kiviniemi AM, Tulppo MP. Individual responses to aerobic exercise: The role of the autonomic nervous system. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2009 Feb;33(2):107–15.
115. Billman GE. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *Journal of Applied Physiology.* 2002 Feb 1;92(2):446–54.
116. Galbreath MM, Shibata S, VanGundy TB, Okazaki K, Fu Q, Levine BD. Effects of exercise training on arterial-cardiac baroreflex function in POTS. *Clin Auton Res.* 2011 Apr;21(2):73–80.
117. Fagard R, Aubert A, Lysens R, Staessen J, Vanhees L, Amery A. Noninvasive assessment of seasonal variations in cardiac structure and function in cyclists. *Circulation.* 1983 Apr;67(4):896–901.
118. Fagard R, Aubert A, Staessen J, Eynde EV, Vanhees L, Amery A. Cardiac structure and function in cyclists and runners. Comparative echocardiographic study. *Br Heart J.* 1984 Aug;52(2):124–9.
119. Lewis SF, Nylander E, Gad P, Areskog NH. Non-autonomic component in bradycardia of endurance trained men at rest and during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1980 Jul;109(3):297–305.
120. Smith ML, Hudson DL, Graitzer HM, Raven PB. Exercise training bradycardia: the role of autonomic balance. *Med Sci Sports Exerc.* 1989 Feb;21(1):40–4.
121. Katona PG, McLean M, Dighton DH, Guz A. Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1982 Jun;52(6):1652–7.
122. Hughson RL, Sutton JR, Fitzgerald JD, Jones NL. Reduction of intrinsic sinoatrial frequency and norepinephrine response of the exercised rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1977 Aug;55(4):813–20.

123. Hagberg DJM, Park J-J, Brown MD. The Role of Exercise Training in the Treatment of Hypertension. *Sports Med.* 2012 Sep 23;30(3):193–206.
124. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of Endurance Training on Blood Pressure, Blood Pressure–Regulating Mechanisms, and Cardiovascular Risk Factors. *Hypertension.* 2005 Oct 1;46(4):667–75.
125. Kingwell B A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000 Sep;14(12):1685–96.
126. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001 Jun;14(6 Pt 2):103S – 115S.
127. Snell PG, Martin WH, Buckley JC, Blomqvist CG. Maximal vascular leg conductance in trained and untrained men. *J Appl Physiol.* 1987 Feb;62(2):606–10.
128. Brown MD, Dengel DR, Hogikyan RV, Supiano MA. Sympathetic activity and the heterogeneous blood pressure response to exercise training in hypertensives. *J Appl Physiol.* 2002 Apr;92(4):1434–42.
129. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 22;55(25):2858–68.
130. Grassi G, Seravalle G, Calhoun D, Bolla GB, Mancia G. Physical exercise in essential hypertension. *Chest.* 1992 May 1;101(5\_Supplement):312S – 314S.
131. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a Residential Exercise Training on Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized, Controlled Study. *Circulation.* 2000 Nov 21;102(21):2588–92.
132. Niemelä TH, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Salmi JA, Linnamo V, Tulppo MP. Recovery pattern of baroreflex sensitivity after exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 May;40(5):864–70.
133. Tanaka H, DiRenno FA, Monahan KD, Cleveland CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, Habitual Exercise, and Dynamic Arterial Compliance. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):1270–5.

134. Joyner M J, Green D J. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009 Dec 1;587(Pt 23):5551–8.
135. Green DJ, Maiorana A, O’Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of Physiology*. 2004 Nov 1;561(1):1–25.
136. Billman GE, Kukielka M. Effect of endurance exercise training on heart rate onset and heart rate recovery responses to submaximal exercise in animals susceptible to ventricular fibrillation. *J Appl Physiol*. 2007 Jan;102(1):231–40.
137. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Dell’Oro R, Stella ML, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens*. 2000 May;18(5):587–93.
138. Fraga R, Franco FG, Roveda F, de Matos LNJ, Braga AMFW, Rondon MUPB, et al. Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail*. 2007 Jul;9(6-7):630–6.
139. Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol*. 1994 Oct;267(4 Pt 2):H1272–8.
140. Orizio C, Perini R, Comandè A, Castellano M, Beschi M, Vicsteinas A. Plasma catecholamines and heart rate at the beginning of muscular exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(5):644–51.
141. Thayer JF. What the Heart Says to the Brain (and vice versa) and Why We Should Listen. *Psihologijske teme*. 2007;16(2):241–50.
142. Durantin G, Gagnon J-F, Tremblay S, Dehais F. Using near infrared spectroscopy and heart rate variability to detect mental overload. *Behav Brain Res*. 2014 Feb 1;259:16–23.
143. Cinaz B, La Marca R, Arnrich B, Tröster G. Monitoring of mental workload levels. In: *Proceedings of the IADIS International Conference e-Health 2010, EH, Part of the IADIS Multi Conference on Computer Science and Information Systems 2010, MCCSIS 2010*. 2010. p. 189–93.



144. Taelman J, Vandepuut S, Vlemincx E, Spaepen A, Van Huffel S. Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work. *European Journal of Applied Physiology*. 2011;111(7):1497–505.
145. Wanyan X, Zhang D, Zhang H. Improving pilot mental workload evaluation with combined measures. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(6):2283–90.
146. Fallahi M, Motamedzade M, Haidarimoghadam R, Soltanian AR, Miyake S. Effects of mental workload on physiological and subjective responses during traffic density monitoring: A field study. *Appl Ergon*. 2016 Jan;52:95–103.
147. Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJ-A, Kemp AH. Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2014;5:80.
148. Chen FC, Tsai CL, Biltz GR, Stoffregen TA, Wade MG. Variations in cognitive demand affect heart rate in typically developing children and children at risk for developmental coordination disorder. *Res Dev Disabil*. 2015 Mar;38:362–71.
149. Backs RW, Seljos KA. Metabolic and cardiorespiratory measures of mental effort: the effects of level of difficulty in a working memory task. *International Journal of Psychophysiology*. 1994 Feb;16(1):57–68.
150. Duschek S, Muckenthaler M, Werner N, del Paso GAR. Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biol Psychol*. 2009 May;81(2):110–7.
151. Backs RW, Ryan AM, Wilson GF. Psychophysiological measures of workload during continuous manual performance. *Human Factors*. 1994;36(3):514–31.
152. Redondo M, Del Valle-Inclán F. Decrements in heart rate variability during memory search. *International Journal of Psychophysiology*. 1992 Jul 1;13(1):29–35.
153. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009 Feb;33(2):81–8.
154. Beauchaine T. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Development and Psychopathology*. 2001 Jun (02):183–214.
155. Porges SW. Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*. 1995 Jul 1;32(4):301–18.

156. Appelhans B M, L uecken L J. H eart r ate v ariability a s a n i ndex of r egulated e motional responding. *Review of General Psychology*. 2006;10(3):229–40.
157. Butler EA, Wilhelm FH, Gross JJ. Respiratory sinus arrhythmia, emotion, and emotion regulation during social interaction. *Psychophysiology*. 2006 Nov;43(6):612–22.
158. Smith TW, Cribbet MR, Nealey-Moore JB, Uchino BN, Williams PG, MacKenzie J, et al. Matters of the variable heart: Respiratory sinus arrhythmia response to marital interaction and associations with marital quality. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2011;100(1):103–19.
159. Johnsen BH, Thayer JF, Laberg JC, Wormnes B, Raadal M, Skaret E, et al. Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. *J Anxiety Disord*. 2003;17(1):75–87.
160. Park G, Thayer JF. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front Psychol*. 2014;5:278.
161. Mathewson KJ, Dywan J, Snyder PJ, Tays WJ, Segalowitz SJ. Autonomic regulation and maze-learning performance in older and younger adults. *Biological Psychology*. 2011 Sep;88(1):20–7.
162. Frith C, Dolan R. The role of the prefrontal cortex in higher cognitive functions. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Dec;5(1-2):175–81.
163. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993 Oct;68(10):988–1001.
164. Saul JP. Beat-To-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow. *Physiology*. 1990 Feb 1;5(1):32–7.
165. Thayer JF, Fischer JE. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine, and plasma cholesterol in apparently healthy human adults. *International Journal of Cardiology*. 2013 Enero;162(3):240–4.
166. Thayer JF, Loeberbroks A, Sternberg EM. Inflammation and cardiorespiratory control: The role of the vagus nerve. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2011 Sep 30;178(3):387–94.
167. Thayer JF, Sternberg EM. Neural concomitants of immunity—Focus on the vagus nerve. *NeuroImage*. 2009 Sep;47(3):908–10.

168. Aron AR. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *Neuroscientist*. 2007 Jun 1;13(3):214–28.
169. Blasi G, Goldberg TE, Weickert T, Das S, Kohn P, Zolnick B, et al. Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Mar 1;23(6):1658–64.
170. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004 Diciembre;8(12):539–46.
171. Miller EK. The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci*. 2000 Oct;1(1):59–65.
172. Thayer JF, Lane RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*. 2000 Diciembre;61(3):201–16.
173. Amat J, Baratta MV, Paul E, Bland ST, Watkins LR, Maier SF. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat Neurosci*. 2005 Mar;8(3):365–71.
174. Thayer JF. On the Importance of Inhibition: Central and Peripheral Manifestations of Nonlinear Inhibitory Processes in Neural Systems. *Dose-Response*. 2006 Jan 1;4(1):dose – response.004.01.002.
175. Ahern GL, Sollers JJ, Lane RD, Labiner DM, Herring AM, Weinand ME, et al. Heart Rate and Heart Rate Variability Changes in the Intracarotid Sodium Amobarbital Test. *Epilepsia*. 2001 Jul 7;42(7):912–21.
176. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2004 Abril;8(4):170–7.
177. Kalisch R, Wiech K, Critchley HD, Seymour B, O’Doherty JP, Oakley DA, et al. Anxiety Reduction through Detachment: Subjective, Physiological, and Neural Effects. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2005 Jun 1;17(6):874–83.
178. Johnstone T, Reekum CM van, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to Regulate: Counterproductive Recruitment of Top-Down Prefrontal-Subcortical Circuitry in Major Depression. *J Neurosci*. 2007 Aug 15;27(33):8877–84.
179. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:545–74.

180. Kim MJ, Whalen PJ. The Structural Integrity of an Amygdala–Prefrontal Pathway Predicts Trait Anxiety. *J Neurosci*. 2009 Sep 16;29(37):11614–8.
181. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Abril;6(4):312–24.
182. Hansen AL, Johnsen BH, Sollers JJ, Stenvik K, Thayer JF. Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and de-training. *European Journal of Applied Physiology*. 2004;93(3):263–72.
183. Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Jul;109(4):617–24.
184. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 2006 Mar;16(1):17–42.
185. Berntson GG, Cacioppo JT, Binkley PF, Uchino BN, Quigley KS, Fieldstone A. Autonomic cardiac control. I II. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology*. 1994 Nov 1;31(6):599–608.
186. Cacioppo JT, Uchino BN, Berntson GG. Individual differences in the autonomic origins of heart rate reactivity: The psychometrics of respiratory sinus arrhythmia and pre-ejection period. *Psychophysiology*. 1994 Jul 1;31(4):412–9.
187. Alderman BL, Olson RL. The relation of aerobic fitness to cognitive control and heart rate variability: A neurovisceral integration study. *Biol Psychol*. 2014;99:26–33.
188. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002 Mar;8(03):448–60.
189. Kwan MY, Cairney J, Faulkner GE, Pullenayegum EE. Physical activity and other health-risk behaviors during the transition into early adulthood: a longitudinal cohort study. *Am J Prev Med*. 2012 Jan;42(1):14–20.
190. Macar F, Coull J, Vidal F. The supplementary motor area in motor and perceptual time processing: fMRI studies. *Cognitive Processing*. 2006 Jan 18;7(2):89–94.
191. Ivry RB, Spencer RM. The neural representation of time. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004 Apr;14(2):225–32.

192. Triviño M, Correa Á, Arnedo M, Lupiáñez J. Temporal orienting deficit after prefrontal damage. *Brain*. 2010 Jan 4;133(4):1173–85.
193. Koelega HS, Verbaten MN, van Leeuwen TH, Kenemans JL, Kemner C, Sjouw W. Time effects on event-related brain potentials and vigilance performance. *Biological Psychology*. 1992 Oct;34(1):59–86.
194. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCALLUM WC, Winter AL. Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*. 1964 Jul 25;203(4943):380–4.
195. Stroth S, Kubesch S, Dieterle K, Ruchow M, Heim R, Kiefer M. Physical fitness, but not acute exercise modulates event-related potential indices for executive control in healthy adolescents. *Brain Research*. 2009 May 7;1269:114–24.
196. Arito H, Oguri M. Contingent negative variation and reaction time of physically-trained subjects in simple and discriminative tasks. *Ind Health*. 1990;28(2):97–106.
197. Bickel S, Dias EC, Epstein ML, Javitt DC. Expectancy-related modulations of neural oscillations in continuous performance tasks. *Neuroimage*. 2012 Sep;62(3):1867–76.
198. Kamijo K, Pontifex MB, O’Leary KC, Scudder MR, Wu C-T, Castelli DM, et al. The effects of an afterschool physical activity program on working memory in preadolescent children. *Dev Sci*. 2011 Sep;14(5):1046–58.
199. Sokolov YN. *Perception and the Conditioned Reflex*. Pergamon Press; 1963. 309 p.
200. Graham FK, Clifton RK. Heart-rate change as a component of the orienting response. *Psychol Bull*. 1966 May;65(5):305–20.
201. Bradley MM. Natural selective attention: Orienting and emotion. *Psychophysiology*. 2009 Jan;46(1):1–11.
202. Sokolov EN. The Central Nervous System and Behavior. Brazier M AB, editor. *Josiah Macy, Jr. Found.*; 1960. 187-276 p.
203. Lang PJ, Simons RF, Balaban M. *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes*. Mahwah, N.J: Psychology Press; 1997. 510 p.
204. Campbell BA, Hayne H, Richardson R. *Attention and Information Processing in Infants and Adults: Perspectives from Human and Animal Research*. Psychology Press; 1992. 374 p.

205. Lim J, Wu W, Wang J, Detre JA, Dinges DF, Rao H. Imaging Brain Fatigue from Sustained Mental Workload: An ASL Perfusion Study of the Time-On-Task Effect. *Neuroimage*. 2010 Feb 15;49(4):3426–35.
206. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*. 2014 Enero;85, Part 3:909–17.
207. Posner MI. Timing the Brain: Mental Chronometry as a Tool in Neuroscience. *PLoS Biol*. 2005 Feb 15;3(2):e51.
208. Levy MN, Schwartz P. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. 1st ed. Futura Publishing Company; 1994. 644 p.
209. Acharya UR, Joseph KP, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput*. 2006 Dec 1;44(12):1031–51.
210. Mateo M, Blasco-Lafarga C, Martínez-Navarro I, Guzmán JF, Zabala M. Heart rate variability and pre-competitive anxiety in BMX discipline. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jan;112(1):113–23.
211. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*. 2001 Jul;108(3):624–52.
212. Norman D, Shallice T. Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior. In: *Consciousness and Self-Regulation: Advances in Research and Theory IV*. Plenum Press; 1986.
213. Chang Y-K, Etnier JL. Effects of an acute bout of localized resistance exercise on cognitive performance in middle-aged adults: A randomized controlled trial study. *Psychology of Sport and Exercise*. 2009;10(1):19–24.
214. Huertas F, Zahonero J, Sanabria D, Lupiáñez J. Functioning of the attentional networks at rest vs. during acute bouts of aerobic exercise. *J Sport Exerc Psychol*. 2011 Oct;33(5):649–65.
215. Sanabria D, Morales E, Luque A, Gálvez G, Huertas F, Lupiáñez J. Effects of acute aerobic exercise on exogenous spatial attention. *Psychology of Sport and Exercise*. 2011 Sep;12(5):570–4.

216. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7th. ed. Londres: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 366 p.
217. Chang YK, Labban JD, Gapin JI, Etnier JL. The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. *Brain Research*. 2012 May 9;1453(0):87–101.
218. Wilkinson RT, Houghton D. Field Test of Arousal: A Portable Reaction Timer with Data Storage. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*. 1982 Jan 8;24(4):487–93.
219. Basner M, Dinges DF. Maximizing Sensitivity of the Psychomotor Vigilance Test (PVT) to Sleep Loss. *Sleep*. 2011 May 1;34(5):581–91.
220. Loh S, Lamond N, Dorrian J, Roach G, Dawson D. The validity of psychomotor vigilance tasks of less than 10-minute duration. *Behav Res Methods Instrum Comput*. 2004 May;36(2):339–46.
221. Correa A, Lupiáñez J, Milliken B, Tudela P. Endogenous temporal orienting of attention in detection and discrimination tasks. *Percept Psychophys*. 2004 Feb;66(2):264–78.
222. Correa A, Sanabria D, Spenke C, Tudela P, Lupiáñez J. Selective temporal attention enhances the temporal resolution of visual perception: Evidence from a temporal order judgment task. *Brain Research*. 2006;1070(1):202–5.
223. Tarvainen MP, Niskanen J-P, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV — A Software for Advanced Heart Rate Variability Analysis. In: Sloten J, Verdonck P, Nyssen M, Haeuysen J, Magjarevic R, editors. *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*. Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 1022–5.
224. Malik M, Cripps T, Farrell T, Camm AJ. Prognostic value of heart rate variability after myocardial infarction. A comparison of different data-processing methods. *Med Biol Eng Comput*. 1989 Nov 1;27(6):603–11.
225. Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 2002 Feb;49(2):172–5.
226. Finney DJ. *Probit Analysis: A Statistical Treatment of the Sigmoid Response Curve*. 2nd ed. Cambridge University Press; 1964. 318 p.

227. Correa Á, Lupiáñez J, Tudela P. The attentional mechanism of temporal orienting: Determinants and attributes. *Experimental Brain Research*. 2006;169(1):58–68.
228. Duschek S, Werner NS, Reyes del Paso GA. The behavioral impact of baroreflex function: A review. *Psychophysiol*. 2013 Diciembre;50(12):1183–93.
229. Reyes del Paso GA, González I, Hernández JA. Baroreceptor sensitivity and effectiveness varies differentially as a function of cognitive-attentional demands. *Biological Psychology*. 2004 Nov;67(3):385–95.
230. Mathewson KJ, Jetha MK, Drmic IE, Bryson SE, Goldberg JO, Hall GB, et al. Autonomic predictors of Stroop performance in young and middle-aged adults. *Int J Psychophysiol*. 2010 Jun;76(3):123–9.
231. Mulder G, Mulder LJM. Information processing and Cardiovascular Control. *Psychophysiology*. 1981 Jul 1;18(4):392–402.
232. Fairclough SH, Houston K. A metabolic measure of mental effort. *Biol Psychol*. 2004 Apr;66(2):177–90.
233. Egner T, Hirsch J. The neural correlates and functional integration of cognitive control in a Stroop task. *Neuroimage*. 2005 Jan 15;24(2):539–47.
234. Luque-Casado A, Zabala M, Morales E, Mateo-March M, Sanabria D. Cognitive Performance and Heart Rate Variability: The Influence of Fitness Level. *PLoS ONE*. 2013 Feb 20;8(2):e56935.
235. Kirchner WK. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of Experimental Psychology*. 1958;55(4):352–8.
236. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005 May;25(1):46–59.
237. Bush NR, Alkon A, Obradović J, Stamperdahl J, Boyce WT. Differentiating challenge reactivity from psychomotor activity in studies of children's psychophysiology: considerations for theory and measurement. *J Exp Child Psychol*. 2011 Sep;110(1):62–79.



238. Porges SW, Heilman KJ, Bazhenova OV, Bal E, Doussard-Roosevelt JA, Koledin M. Does motor activity during psychophysiological paradigms confound the quantification and interpretation of heart rate and heart rate variability measures in young children? *Dev Psychobiol.* 2007 Jul;49(5):485–94.
239. Hart SG, Saveland LE. Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In P. Hancock & N. Meshkati (Eds.), *Human mental workload*. Amsterdam: North Holland; 1988. p.139-183.
240. Karavidas MK, Lehrer PM, Lu S-E, Vaschillo E, Vaschillo B, Cheng A. The effects of workload on respiratory variables in simulated flight: A preliminary study. *Biological Psychology.* 2010 Abril;84(1):157–60.
241. Ma J, Ma R-M, Liu X-W, Bian K, Wen Z-H, Li X-J, et al. Workload Influence on Fatigue Related Psychological and Physiological Performance Changes of Aviators. *PLoS ONE.* 2014 Feb 5;9(2):e87121.
242. Brookings JB, Wilson GF, Swain CR. Psychophysiological responses to changes in workload during simulated air traffic control. *Biological Psychology.* 1996 Feb 5;42(3):361–77.
243. Zheng B, Jiang X, Tien G, Meneghetti A, Panton ONM, Atkins MS. Workload assessment of surgeons: correlation between NASA TLX and blinks. *Surg Endosc.* 2012 Oct 1;26(10):2746–50.
244. Muth ER, Moss JD, Rosopa PJ, Salley JN, Walker AD. Respiratory sinus arrhythmia as a measure of cognitive workload. *International Journal of Psychophysiology.* 2012 Enero;83(1):96–101.
245. Annett J. Subjective rating scales: science or art? *Ergonomics.* 2002 Nov 1;45(14):966–87.
246. Hart SG. Nasa-Task Load Index (NASA-TLX); 20 Years Later. *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting.* 2006 Oct 1;50(9):904–8.
247. Paul I, Wearden J, Bannier D, Gontier E, Le Dantec C, Rebaï M. Making decisions about time: Event-related potentials and judgements about the equality of durations. *Biological Psychology.* 2011 Sep;88(1):94–103.

248. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GRH, Brodie DA. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jan;41(1):243–50.
249. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res.* 2003 Apr;13(2):99–102.
250. Coren S, Ward LM, Enns JT. *Sensation and perception.* Fort Worth, TX: Harcourt Brace (5<sup>th</sup> Edition). 1999.
251. Allen JJB, Chambers AS, Towers DN. The many metrics of cardiac chronotropy: A pragmatic primer and a brief comparison of metrics. *Biological Psychology.* 2007 Feb;74(2):243–62.
252. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013 May;50(5):477–87.
253. Lanzetta TM, Deember WN, Warm JS, Berch DB. Effects of task type and stimulus heterogeneity on the event rate function in sustained attention. *Hum Factors.* 1987 Dec;29(6):625–33.
254. Parasuraman R, Giambra L. Skill development in vigilance: effects of event rate and age. *Psychol Aging.* 1991 Jun;6(2):155–69.
255. Eason RG, Dudley LM. Physiological and Behavioral Indicators of Activation. *Psychophysiology.* 1970;7(2):223–32.
256. Fruhstorfer H, Bergström RM. Human vigilance and auditory evoked responses. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1969 Oct;27(4):346–55.
257. Czisch M, Wehrle R, Harsay HA, Wetter TC, Holsboer F, Samann PG, et al. On the Need of Objective Vigilance Monitoring: Effects of Sleep Loss on Target Detection and Task-Negative Activity Using Combined EEG/fMRI. *Front Neurol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2014 Mar 14];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338067/>
258. Weber EJM, Van Der Molen MW, Molenaar PCM. Heart rate and sustained attention during childhood: Age changes in anticipatory heart rate, primary bradycardia, and respiratory sinus arrhythmia. *Psychophysiology.* 1994;31(2):164–74.

259. Middleton HC, Sharma A, Agouzoul D, Sahakian BJ, Robbins TW. Contrasts between the cardiovascular concomitants of tests of planning and attention. *Psychophysiology*. 1999 Sep;36(5):610–8.
260. Porges SW, Raskin DC. Respiratory and heart rate components of attention. *J Exp Psychol*. 1969 Sep;81(3):497–503.
261. Chua EC-P, Tan W-Q, Yeo S-C, Lau P, Lee I, Mien IH, et al. Heart Rate Variability Can Be Used to Estimate Sleepiness-related Decrements in Psychomotor Vigilance during Total Sleep Deprivation. *Sleep*. 2012 Mar 1;35(3):325–34.
262. Stuss DT, Shallice T, Alexander MP, Picton TW. A Multidisciplinary Approach to Anterior Attentional Functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995 Diciembre;769(1):191–212.
263. Ballester R, Huertas F, Yuste FJ, Llorens F, Sanabria D. The Relationship between Regular Sports Participation and Vigilance in Male and Female Adolescents. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123898.
264. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*. 1995 Oct;41(2):103–46.
265. Davis JA, Vodak P, Wilmore JH, Vodak J, Kurtz P. Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J Appl Physiol*. 1976 Oct;41(4):544–50.
266. Yeh M P, Gardner R M, Adams T D, Yanowitz F G, Crapo R O. “Anaerobic threshold”: problems of determination and validation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983 Oct;55(4):1178–86.
267. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2004 Mar 15;134(1):9–21.
268. Lopez-Calderon J, Luck SJ. ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014 Apr 14 [cited 2014 Dec 17];8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995046/>
269. Hoffmann S, Falkenstein M. The Correction of Eye Blink Artifacts in the EEG: A Comparison of Two Prominent Methods. *PLoS ONE*. 2008 Agosto;3(8):e3004.

270. Trillenberg P, Verleger R, Wascher E, Wauschkuhn B, Wessel K. Cerebral and temporal uncertainty with “ageing” and “non-ageing” S1–S2 intervals. *Clinical Neurophysiology*. 2000 Jul 1;111(7):1216–26.
271. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, Mass: The MIT Press; 2005. 376 p.
272. Ernst M D. Permutation Methods: A Basis for Exact Inference. *Statist Sci*. 2004 Nov;19(4):676–85.
273. Pesarin F, Salmaso L. The permutation testing approach: a review. *Statistica*. 2010. p. 481–509.
274. Good PI. *Permutation, Parametric, and Bootstrap Tests of Hypotheses*. Springer Science & Business Media; 2006. 331 p.
275. Jennings JR, van der Molen MW. Preparation for speeded action as a psychophysiological concept. *Psychol Bull*. 2005 May;131(3):434–59.
276. Warm JS, Parasuraman R, Matthews G. Vigilance Requires Hard Mental Work and Is Stressful. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*. 2008 Jun 1;50(3):433–41.
277. Boksem MAS, Meijman TF, Lorist MM. Effects of mental fatigue on attention: An ERP study. *Cognitive Brain Research*. 2005 Sep;25(1):107–16.
278. Lorist MM, Klein M, Nieuwenhuis S, De Jong R, Mulder G, Meijman TF. Mental fatigue and task control: planning and preparation. *Psychophysiology*. 2000 Sep;37(5):614–25.
279. Lorist MM. Impact of top-down control during mental fatigue. *Brain Research*. 2008 Sep 26;1232:113–23.
280. Suess PE, Porges SW, Plude DJ. Cardiac vagal tone and sustained attention in school-age children. *Psychophysiology*. 1994 Jan;31(1):17–22.
281. Londree BR. Effect of training on lactate/ventilatory thresholds: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 1997 Jun;29(6):837–43.
282. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Feb;129(2 Pt 2):S35–40.

283. de Carvalho JL., da Rocha A., de Oliveira Nascimento F., Neto JS, Junqueira JL.F. Development of a Matlab software for analysis of heart rate variability. In: 2002 6th International Conference on Signal Processing. 2002. p. 1488–91 vol.2.
284. Perakakis P, Joffily M, Taylor M, Guerra P, Vila J. KARDIA: A Matlab software for the analysis of cardiac interbeat intervals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2010 Abril;98(1):83–9.
285. Goldsmith RL, Bigger JT, Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992 Sep 1;20(3):552–8.
286. Rossy LA, Thayer JF. Fitness and gender-related differences in heart period variability. *Psychosom Med*. 1998 Dec;60(6):773–81.
287. Thayer JF, Brosschot JF. Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Nov;30(10):1050–8.
288. Barry RJ. Significance and components of the orienting response: effects of signal value versus vigilance. *International Journal of Psychophysiology*. 1988 Nov;6(4):343–6.
289. Tanaka M, Mizuno K, Tajima S, Sasabe T, Watanabe Y. Central nervous system fatigue alters autonomic nerve activity. *Life Sci*. 2009 Feb 13;84(7-8):235–9.
290. Mizuno K, Tajima K, Watanabe Y, Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. *Behav Brain Funct*. 2014;10:25.
291. Ciria L, Perakakis P, Morato C, Luque-Casado A, Sanabria D. Aerobic fitness and sustained attention in young adults. *PLoS One*. (under review)
292. Drummond SPA, Bischoff-Grethe A, Dinges DF, Ayalon L, Mednick SC, Meloy MJ. The neural basis of the psychomotor vigilance task. *Sleep*. 2005 Sep;28(9):1059–68.
293. Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, et al. Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp*. 1997;5(2):124–32.
294. Bischoff-Grethe A, Goedert KM, Willingham DT, Grafton ST. Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *J Cogn Neurosci*. 2004 Feb;16(1):127–38.

295. Knowlton B J, Mangels JA, Squire L R. A neostriatal habit learning system in humans. *Science*. 1996 Sep 6;273(5280):1399–402.
296. Toni I, Krams M, Turner R, Passingham RE. The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage*. 1998 Jul;8(1):50–61.
297. Toni I, Ramnani N, Josephs O, Ashburner J, Passingham RE. Learning arbitrary visuomotor associations: temporal dynamic of brain activity. *Neuroimage*. 2001 Nov;14(5):1048–57.
298. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002 Aug;53(2):647–54.
299. Boecker H, Hillman CH, Scheef L, Strüder HK. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences*. Springer Science & Business Media; 2012. 523 p.
300. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlack S, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in a healthy young adult population. *Brain Struct Funct*. 2016 Jan 22;1–8.
301. Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities. *Compr Physiol*. 2013 Jan;3(1):403–28.
302. Brown AD, McMorris CA, Longman RS, Leigh R, Hill MD, Friedenreich CM, et al. Effects of cardiorespiratory fitness and cerebral blood flow on cognitive outcomes in older women. *Neurobiology of Aging*. 2010; 31(12):2047–57.
303. Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schröck H, et al. Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Ann Neurol*. 2003 Nov 1;54(5):582–90.
304. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Feb;58(2):176–80.
305. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*. 2002 Jun 1;25(6):295–301.
306. Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. Harper Collins, London (1872/1999); 1999. 410 p.
307. Mann DTY, Williams AM, Ward P, Janelle CM. Perceptual-cognitive expertise in sport: a meta-analysis. *J Sport Exerc Psychol*. 2007 Aug;29(4):457–78.

308. Voss MW, Kramer AF, Basak C, Prakash RS, Roberts B. Are expert athletes “expert” in the cognitive laboratory? A meta-analytic review of cognition and sport expertise. *Appl Cognit Psychol.* 2010 Sep 1;24(6):812–26.
309. Pesce C, Bösel R. Focusing of Visuospatial Attention. *Journal of Psychophysiology.* 2001 Oct 1;15(4):256–74.
310. Moreau D, Conway ARA. Cognitive enhancement: a comparative review of computerized and athletic training programs. *International Review of Sport and Exercise Psychology.* 2013 Feb 27;6(1):155–83.
311. Etnier JL. Interrelationships of exercise, mediator variables, and cognition. In: *Exercise and its mediating effects on cognition.* Champaign, IL: Human Kinetics; 2008.
312. Benloucif S, Orbeta L, Ortiz R, Janssen I, Finkel SI, Bleiberg J, et al. Morning or evening activity improves neuropsychological performance and subjective sleep quality in older adults. *Sleep.* 2004 Dec 15;27(8):1542–51.
313. Youngstedt SD. Effects of Exercise on Sleep. *Clinics in Sports Medicine.* 2005 Abril;24(2):355–65.
314. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. DHA dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience.* 2008 Aug 26;155(3):751–9.
315. Gomez-Pinilla F. Collaborative effects of diet and exercise on cognitive enhancement. *Nutr Health.* 2011;20(3-4):165–9.