

Caractérisation du frisson chez l'humain et ses effets sur les comportements sensorimoteurs

Marie-Andrée Imbeault, M.Sc.

Thèse soumise à la
Faculté des études supérieures et postdoctorales
dans le cadre des exigences
du programme de doctorat en philosophie en sciences de l'activité physique

Sciences de l'activité physique
Faculté des sciences de la santé
Université d'Ottawa

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VII
REMERCIEMENTS.....	VIII
CHAPITRE I – REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	1
1 INTRODUCTION GÉNÉRALE	2
2 MODULATION DU FRISSON.....	5
2.1 THERMORÉCEPTEURS	5
2.2 THERMOTRPS SENSIBLES AU CHAUD	7
2.3 THERMOTRPS SENSIBLES AU FROID	10
2.4 THERMORÉCEPTEUR NON TRP	12
2.5 DÉTECTION ET TRANSDUCTION DE LA TEMPÉRATURE SOUS 28°C	13
2.6 VOIES AFFÉRENTES DE LA THERMOSENSATION ET THERMORÉGULATION	14
2.7 THERMORÉCEPTION INTERESPÈCES	16
2.8 THERMORÉGULATION INTER-ESPÈCE.....	18
3 COHÉRENCE ET SYMÉTRIE	21
3.1 HYPOTHALAMUS	21
3.2 VOIE EFFÉRENTE DU FRISSON	25
4 EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR LE PATRON DE FRISSON	27
4.1 FRISSON.....	27
4.2 EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT.....	31
4.2.1 Entraînement en endurance	32
4.2.2 Entraînement en résistance.....	34
5 COMPORTEMENTS SENSORIMOTEURS	36
5.1 PRISE DE PRÉCISION.....	36
CHAPITRE II - ÉTUDES.....	40
6 ÉTUDE 1 - «SHIVERING MODULATION IN HUMANS: EFFECTS OF RAPID CHANGES IN ENVIRONMENT TEMPERATURE»	41
6.1 ABSTRACT	41
6.2 INTRODUCTION	42
6.3 METHODOLOGY	44
6.3.1 Ethical approval	44
6.3.2 Experimental protocol.....	44
6.3.3 Thermal response	45
6.3.4 Metabolic response.....	45
6.3.5 Electromyography (EMG)	45
6.3.6 Analysis.....	46

6.4	RESULTS.....	47
6.5	DISCUSSION.....	53
6.6	CONCLUSION	58
6.7	ACKNOWLEDGEMENT	58
6.8	ROLE OF FUNDING SOURCE	59
7	ÉTUDE 2 - «CHARACTERIZATION OF COLD-INDUCED SHIVERING NEURAL OUTPUT».....	60
7.1	ABSTRACT	60
7.2	INTRODUCTION.....	61
7.3	METHODS	63
7.3.1	Participants.....	63
7.3.2	Materials and Experimental protocol	63
7.3.3	Data analysis	64
7.4	RESULTS.....	65
7.4.1	Gender differences	65
7.4.2	Bilateral coherence.....	65
7.4.3	Top-down coherence	66
7.5	DISCUSSION.....	71
7.6	CONCLUSION	74
7.7	ACKNOWLEDGMENT	74
8	ÉTUDE 3 -« EFFECTS OF TRAINING MODALITY ON INTERINDIVIDUAL VARIATIONS IN SHIVERING PATTERN IN HUMANS ».....	75
8.1	ABSTRACT	75
8.2	INTRODUCTION.....	76
8.3	METHODS	78
8.3.1	Participants.....	78
8.3.2	experimental protocole.....	78
8.3.3	Electromyography (EMG)	79
8.3.4	Thermal response	80
8.3.5	Metabolic response.....	80
8.3.6	Statistical analysis	80
8.4	RESULTS.....	81
8.4.1	Pre-Tests	81
8.4.2	Thermal and metabolic responses	82
8.4.3	Shivering	83
8.5	DISCUSSION.....	84
8.6	CONCLUSION	87
8.7	ACKNOWLEDGEMENT	88
9	ÉTUDE 4 «SHIVERING EFFECTS ON PINCH GRIP»	89
9.1	ABSTRACT	89
9.2	INTRODUCTION.....	91
9.3	METHODS	93
9.3.1	Participants.....	93
9.3.2	Experimental protocole	93
9.3.3	Thermal response	94
9.3.4	Dexterity	95

9.3.5	Force and acceleration.....	95
9.3.6	Metabolic response.....	96
9.3.7	Electromyography	96
9.3.8	Statistical Analysis.....	98
9.4	RESULTS.....	99
9.5	DISCUSSION.....	108
9.6	CONCLUSION	113
9.7	ACKNOWLEDGEMENT.....	113
CHAPITRE III –ANALYSE D’ENSEMBLE		114
10	DISCUSSION GÉNÉRALE.....	115
10.1	SOMMAIRE DES RÉSULTATS.....	115
10.2	DISCUSSION.....	116
10.3	LIMITATIONS DES ÉTUDES	123
10.4	IMPACT DE LA RECHERCHE	125
11	CONCLUSION	128
CHAPITRE IV		129
12	DESCRIPTION DE L’APPORT.....	130
12.1	ÉTUDE 1	130
12.2	ÉTUDE 2	131
12.3	ÉTUDE 3	132
12.4	ÉTUDE 4	133
RÉFÉRENCES		134

RÉSUMÉ

La présente thèse de doctorat caractérise le frisson chez l'humain en plus d'évaluer les effets d'une exposition au froid et du frisson sur le contrôle sensorimoteur. Quatre études ont été complétées : la première a déterminé l'influence de la périphérie dans la modulation du frisson lors de changements rapides de la température environnementale, la deuxième a caractérisé le signal efférent du frisson en s'attardant à la cohérence bilatérale et entre les muscles du même côté du corps, la troisième a évalué l'effet d'une modalité d'entraînement sur le patron de frisson et la quatrième a déterminé l'effet d'une exposition locale au froid et l'effet du frisson sur la dextérité manuelle et la prise de précision (pouce-index). La première étude a déterminé que les thermorécepteurs cutanés jouent un rôle majeur dans la modulation du frisson chez l'humain puisqu'une inhibition systématique du frisson lors des périodes des expositions à 33 °C a été observée et ce, malgré des températures de la peau bien en-dessous des températures observées en situation thermoneutres. Les résultats de la deuxième étude suggèrent que la voie réticulospinale est la voie efférente du frisson chez l'humain vue le parallèle entre son anatomie et la coordination des signaux musculaires au niveau des deux composantes du frisson. La troisième étude suggère que la modalité d'entraînement, endurance et résistance, n'affecte pas le patron de frisson et que l'origine de ce dernier semble inhérente au système neuromusculaire. La quatrième étude a observé que les effets néfastes du froid semblent être liés à la nature de la tâche. Somme toute, le frisson chez l'humain semble avoir un effet détériorant tant sur le contrôle sensorimoteur, dû aux tremblements, que sur le contrôle postural du tronc et des bras, dû à la généralisation des bouffées demandant une activation musculaire additionnelle.

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAUX

Tableau 7.1. Significant bilateral coherence.....	66
Tableau 7.2. Significant top-down coherence.....	66
Tableau 8.1. Morphological measures of the participants and pre-tests results.....	81
Tableau 9.1. Pre vs. post cold exposure muscle activity differences in both oscillatory and stationary task.....	105
Tableau 9.2. Post cold exposure vs. pre-shivering muscle activity in both oscillatory and stationary task.....	106

LISTE DES FIGURES

FIGURES

Figure 6.1. Thermal responses, metabolic response and shivering response during temperature oscillations.....	48
Figure 6.2. Superior trapezius activity during temperature oscillations.....	49
Figure 6.3. Relationship between shivering intensity and metabolic rate.....	50
Figure 6.4. Relationship between shivering intensity and environment temperature and skin temperature.....	51
Figure 6.5. Thermal Comfort scale.....	52
Figure 7.1. Ensemble average of bilateral coherence spectra.....	67
Figure 7.2. Rectified shivering activity (EMG) of two muscle pairs: (A) <i>latissimus dorsi</i> , (B) <i>pectoralis</i>	68
Figure 7.3. Top-down ensemble average coherence spectra of the latissimus dorsi versus the other six muscles.....	69
Figure 7.4. Top-down ensemble average coherence spectra of quadriceps muscles.....	70
Figure 8.1. Mean anaerobic power, peak anaerobic power, and peak oxygen consumption in endurance and resistance trained men.....	82
Figure 8.2. Thermal responses and heat production in endurance and resistance trained men....	83
Figure 8.3. Shivering pattern and shivering pattern variability in endurance and resistance trained men.....	84
Figure 9.1. Nano F/T multi-Axis force/torque transducer attached to the 250g object.....	96
Figure 9.2 Finger temperature, finger dexterity and grip force to load force ratio (GF/LF) in three local cold exposure.....	100
Figure 9.3 Average skin temperature, metabolic rate and finger temperature before and after a cold exposure.....	101
Figure 9.4 Average grip force to load force ratio for the oscillatory task and the stationary task before and after a cold exposure.....	102
Figure 9.5 Object acceleration in the oscillatory and the stationary tasks before and after a cold exposure.....	103
Figure 9.6 Illustration of the acceleration during the stationary and oscillatory tasks before and after a cold exposure.....	104

REMERCIEMENTS

Ayant la larme facile, je vais garder mes remerciements brefs...

J'aimerais remercier mon superviseur Martin Bilodeau. J'ai été privilégiée que tu prennes le relais pour que je puisse terminer ma thèse et je suis extrêmement reconnaissante. J'ai pu me rendre à bon port grâce à ta supervision et à ton implication. Je souhaite que tout étudiant gradué puisse avoir la chance d'avoir un superviseur de ta trempe.

J'aimerais remercier mes parents, Nicole et Marc, mes frères, Pascal et Jérôme, ma belle-soeur, Sylvie. Je vous remercie pour votre patience et votre support; mes études doctorales ont pris un temps fou! Vous avez toujours eu que de bons mots d'encouragement pour m'aider à continuer, à persévérer et à terminer cette aventure. Merci!

J'aimerais remercier mon amoureux, jeff. Je suis plus que chanceuse de t'avoir dans ma vie! Merci pour ton aide, ton écoute et ta patience :)

Heidi et Tony, je veux simplement vous merci. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir supportée dans les dernières étapes de mes études doctorales.

CHAPITRE I – REVUE DE LA LITTÉRATURE

1 INTRODUCTION GÉNÉRALE

«The science of physiology, which, during the last hundred years has exclusively concerned itself with the study of animals, has been occupied during the last decade with problems which are more specifically concerned with the physiology of man. From the physiology of rest and of basal function we now increasingly turn to the study of man in an active role... in situations in which enormous demands are made upon the subject's attention, will and adaptability.»

N. Bernstein (1967)

À ce jour, la majorité des connaissances sur la thermorégulation proviennent des études chez l'animal. Vue sa disponibilité et sa grande flexibilité au niveau technique, il est évident que le modèle animal apporte de nombreux avantages. Toutefois, les généralisations directes doivent être faites avec grandes précautions étant donné les différences considérables au niveau métabolique, anatomique, physiologique entre les humains et les autres mammifères. Il est donc essentiel d'étudier le modèle d'intérêt. Bien que les études chez l'animal doivent être généralisées avec précautions, elles ont apporté, apportent et continueront d'apporter des pistes d'exploration et des indices sur les équivalences chez l'humain.

L'humain est homéotherme et endotherme; il maintient une température centrale élevée relativement stable, et ce, indépendamment de la température environnementale. En condition thermoneutre, la thermogénèse obligatoire suffit à produire la chaleur nécessaire pour maintenir la température centrale à la température souhaitée. En condition où la thermogénèse obligatoire ne suffit plus à compenser pour la perte de chaleur, le comportement thermorégulateur et la thermogénèse facultative sont initiés. Le comportement thermorégulateur est assurément la réponse la plus importante pour assurer le maintien de l'homéostasie thermique. Néanmoins, il

ne fera pas l'objet de cette thèse. La thermogénèse facultative vient physiologiquement compenser pour la perte de chaleur en augmentant la production de chaleur (frisson, tissu adipeux brun) et en réduisant la perte de chaleur (vasoconstriction). Chez la majorité des mammifères, le frisson est le mécanisme thermogénique principal. La masse musculaire squelettique étant importante en plus d'être sous le contrôle précis du système nerveux en fait un effecteur thermogénique idéal (Hohtola, 2004). L'étude du frisson chez l'humain n'a pas été aussi exhaustive que chez le modèle animal. Ainsi, certains aspects tels que l'importance de l'information thermique en provenance de la périphérie dans la modulation du frisson, l'origine de l'activité bimodale observée chez l'humain et la caractérisation du signal efférent du frisson restent à être investigués.

L'utilisation des muscles squelettiques pour les mouvements volontaires et pour le frisson a poussé à s'interroger sur la possible coexistence ou si une compétition au niveau spinal pourrait survenir. La coexistence, voir même parfois la superposition des deux activités musculaires a été observée chez l'humain (Nadel *et al.*, 1973; Meigal *et al.*, 1998). Certaines de ces études ont étudiés des mouvements volontaires dans leur plus simple exécution, la contraction volontaire isométrique isolée, en plus de fournir une rétroaction visuelle (Meigal *et al.*, 1998, 2003). Pour faire avancer les connaissances dans le domaine de la thermorégulation et du contrôle moteur, il serait donc pertinent d'étudier l'impact du frisson sur des mouvements plus complexes qui nécessite un contrôle moteur fin tels que la dextérité et la prise de précision.

Les études constituant cette thèse doctorale apportent de nouvelles connaissances fondamentales sur la thermogénèse avec frisson et ses effets sur le contrôle moteur fin chez l'humain.

Étude 1 - Caractérisation de la modulation du frisson chez l'humain. Cette étude a évalué l'impact d'un changement de température périphérique sur la modulation du frisson.

Étude 2 - Caractérisation du signal efférent du frisson. Cette étude a évalué la cohérence de l'activité musculaire enregistrée durant le frisson pour mieux comprendre le signal efférent par les centres supraspinaux.

Étude 3 – Caractérisation de l'origine du patron de frisson. Cette étude observative a déterminé l'effet d'une modalité d'entraînement sur le patron de frisson.

Étude 4 – Caractérisation de l'effet du froid et du frisson sur le comportement sensorimoteur. Ces deux études apportent une nouvelle perspective en ce qui concerne l'effet du froid et du frisson sur le contrôle sensorimoteur par rapport à la nature de la tâche et au degré de contrôle moteur des doigts (fin ou grossier).

2 MODULATION DU FRISSON

2.1 THERMORÉCEPTEURS

Les comportements et les réponses physiologiques thermorégulatoires sont amorcés grâce à la thermosensation qui comprend la détection de la température, la transmission des informations thermiques et leur intégration par le système nerveux central (SNC). Bien que les mécanismes de défense contre le froid peuvent être activés par le refroidissement local des neurones de la région pré-optique de l'hypothalamus [«preoptic area», (POA)] ou par un refroidissement périphérique (Hammel *et al.*, 1960; Imai-Matsumura *et al.*, 1984), l'exposition au froid causant l'initiation de comportement et réponses physiologiques thermorégulatoires est causée par une baisse de température environnementale. Les thermorécepteurs procurent aux neurones somatosensoriels la capacité de détecter la température environnante ainsi que la température interne. Bien que plusieurs structures et mécanismes soient soupçonnés de jouer un rôle dans la thermosensation, les principaux candidats sont les canaux à récepteurs à potentiel transitoire [«transient receptor potential channel», (TRP)] sensibles à la température (thermoTRP).

Les thermoTRPs sont des canaux cationiques de la superfamille des TRP. Chez l'humain, 28 de ces canaux cationiques TRP ont été recensés (Pedersen *et al.*, 2005). Ils sont caractérisés par une vaste diversification quant à leurs mécanismes d'activation et leurs sélectivités ioniques. En dépit de cette diversité, les canaux cationiques TRP jouent tous un rôle essentiel dans la détection sensorielle au niveau de la vision, l'olfaction, le goût, l'audition, la thermosensation ou l'osmosensation. La superfamille des TRP est divisée en 7 sous-familles regroupées dans deux

grands groupes selon leur degré d'homologie au TRP fondateur (TRP Drosophile) (Montell & Rubin, 1989):

- Groupe 1
 - TRP canonical (TRPC)
 - TRP vanilloïde (TRPV)
 - TRP mélastatine (TRPM)
 - TRP (NOMPC) absent chez les mammifères
 - TRP ankyrin (TRPA)
- Groupe 2
 - TRP polycystin (TRPP)
 - TRP mucolipin (TRPML)

Tous les canaux cationiques TRP sont composés de 6 segments transmembranaires ayant différents degrés d'homologie et de perméabilité aux cations. De plus, certains TRP sont des récepteurs multimodaux pouvant être activés par plusieurs stimuli.

Chez l'humain, six thermoTRPs ont été identifiés grâce à de nombreuses études ayant utilisées des approches génétiques, pharmacologiques et physiologiques. Ces TRP sont retrouvés dans les terminaisons nerveuses libres, les extrémités sensorielles des neurones afférents qui innervent les tissus périphériques tels que le derme et l'épiderme (Hilliges *et al.*, 1995; Basbaum *et al.*, 2009). Chaque TRP est sensible à une étendue de température déterminée donnant lieu à la base moléculaire de la thermosensation. Les étendues des six thermoTRPs se chevauchent pour couvrir complètement le spectre des températures environnementales et physiologiques auxquelles l'organisme est exposé.

Les thermoTRPs sont divisés en deux sous-groupes: les thermoTRPs sensibles au chaud et les thermoTRPs sensibles au froid (Caterina and Julius 2001; Patapoutian et al. 2003). Quatre thermoTRPs sont sensibles au chaud: TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4 tandis que deux sont sensibles au froid: TRPM8 et TRPA1.

2.2 THERMOTRPS SENSIBLES AU CHAUD

Les quatre thermoTRPs sensibles au chaud répondent à des températures égales ou supérieures à 27°C; allant des températures chaudes, mais inoffensives (27-42 °C) aux températures très chaudes et potentiellement nocives (≥ 43 °C). La perception d'une température brûlante (potentiellement nocive) survient lorsque la température atteint le seuil de 43 °C.

Le TRPV1fût le premier thermoTRP à être identifié (Caterina *et al.*, 1997) suite à la recherche intensive sur les effets de la capsaïcine, une substance retrouvée dans les piments forts (Szolcsányi, 2004). TRPV1 est activé par des températures élevées pouvant être perçues comme douloureuses ($\geq 43^\circ\text{C}$) (Caterina *et al.*, 1997) et répond à plusieurs substances et composés :

- à la capsaïcine (Caterina *et al.*, 1997);
- aux endocannabinoïdes (Zygmunt *et al.*, 1999) ;
- à l'anandamide (Zygmunt *et al.*, 1999);
- au camphre (Xu *et al.*, 2005);
- au poivre (McNamara *et al.*, 2005);
- à l'ail (Macpherson *et al.*, 2005) ;
- au pH lorsque celui-ci est inférieur à 6.6 (Caterina *et al.*, 1997).

TRPV1 est impliqué dans la thermorégulation au niveau des mécanismes de défense contre l'hyperthermie, c'est-à-dire dans l'augmentation de la perte de chaleur. En effet, l'administration systémique de capsaïcine cause une hypothermie transitoire lorsqu'administré en situation thermoneutre (Szolcsányi, 2004). Cette hypothermie est causée par une vasodilatation et par une réduction du métabolisme, deux mécanismes normalement observés lors d'une exposition au chaud (Szolcsányi, 2004).

TRPV1 est aussi responsable de l'hypersensibilité à la température en contexte de réponse inflammatoire (Caterina *et al.*, 1997). Le rôle de TRPV1 dans la thermosensation et la thermorégulation a été confirmé par des études effectuées chez les souris (Caterina *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2000). Les souris déficientes en TRPV1 démontrent une détérioration dans leur capacité à détecter les températures supérieures à 43 °C, une absence de réponse douloureuse causée par les composés vanilloïdes et une absence (ou peu) d'hyperactivité à un stimulus thermique en présence d'inflammation (Caterina *et al.*, 2000; Davis *et al.*, 2000). Le TRPV2 est lui aussi activé par des températures élevées et potentiellement nocives ($\geq 52^{\circ}\text{C}$), mais contrairement au TRPV1, TRPV2 est insensible à la capsaïcine et au pH (Caterina *et al.*, 1999).

Les TRPV1 et TRPV2 sont exprimés dans de nombreuses structures dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). TRPV1 est retrouvé dans :

- les neurones des ganglions de la racine dorsale [«dorsal root ganglia», (DRG)] et du nerf trijumeau (TG) (Caterina *et al.*, 1997; Helliwell *et al.*, 1998; Tominaga *et al.*, 1998);
- dans le cerveau (Sasamura *et al.*, 1998; Mezey *et al.*, 2000; Tóth *et al.*, 2005) ;

- dans les kératinocytes (Denda *et al.*, 2001; Inoue *et al.*, 2002).

Il est intéressant de noter que malgré sa présence dans de nombreuses structures, TRPV1 est exprimé environ 30 fois plus dans les DRG comparativement aux autres (Sanchez *et al.*, 2001). L'expression du TRPV2 est encore plus vaste que celle du TRPV1 (Caterina, 2007). TRPV1 et TRPV2 ne sont pas co-exprimés dans les neurones des DRG. Ils sont retrouvés dans des populations distinctes de neurones nocicepteurs de tailles différentes [TRPV1 : petite taille (fibre C) et TRPV2 : taille moyenne à grande (fibre Aδ)] (Caterina *et al.*, 1999). Lorsque les températures atteignent les seuils d'activation des TRPV1 et TRPV2, des signaux de douleurs sont simultanément envoyés au SNC via ces mêmes neurones (Basbaum *et al.*, 2009).

Les deux autres thermoTRPs sensibles au chaud, TRPV3 et TRPV4, sont multimodaux et répondent à des températures chaudes, mais inoffensives. Activé à des températures entre 33-39 °C (Peier *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2002), TRPV3 répond aussi :

- aux acides gras polyinsaturés (Hu *et al.*, 2006);
- au menthol (Macpherson *et al.*, 2006);
- à certains composés retrouvés dans les épices telles que l'origan, le thym et le clou de girofle (Xu *et al.*, 2006).

TRPV4, quant à lui, est actif entre 27-34 °C (Güler *et al.*, 2002; Watanabe *et al.*, 2002; Montell, 2005) et lorsque que le milieu est hypotonique (Montell, 2005). Contrairement aux TRPV1 et

TRPV2, TRPV3 et TRPV4 sont peu exprimés dans les neurones somatosensoriels, mais sont présents dans les kératinocytes, les cellules stratifiées de l'épiderme (Peier *et al.*, 2002; Güler *et al.*, 2002). La localisation de ces thermoTRPs suggère que les cellules épithéliales de la peau pourraient agir comme thermorécepteurs. Ce rôle de cellules thermosensibles appuyé par des études effectuées chez des souris chez qui le gène de TRPV3 (Mojrich *et al.*, 2005) ou TRPV4 (Todaka *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2005) a été invalidé, démontre une détérioration dans leur capacité à discriminer la température. Les terminaisons nerveuses se terminent dans l'espace intercellulaire près des kératinocytes et parfois en apposition avec ces dernières. Vu l'absence de synapse, il a été suggéré que le mécanisme par lequel les kératinocytes transmettent l'information thermique aux neurones somatosensoriels n'est donc pas neuronal. Les kératinocytes ont toutefois la capacité de sécréter des substances paracrines. Ainsi, il a été suggéré que la sécrétion d'un composé chimique (ATP, ACh, opiacé, cytokines) en réponse à un stimulus thermique pourrait être le mécanisme de transduction de l'information thermique aux afférences somatosensorielles retrouvées dans le derme et l'épiderme (Grando *et al.*, 1993; Koizumi *et al.*, 2004). Bien que le rôle des kératinocytes dans la thermorégulation ait été démontré, le mécanisme d'interaction entre les cellules épithéliales et les neurones somatosensoriels doit être précisé (Lee & Caterina, 2005).

2.3 THERMOTRPS SENSIBLES AU FROID

Le TRPM8 est considéré comme étant le principal thermoTRP responsable de la détection du froid. Il est activé par des températures inférieures à 28 °C et son activité atteint une saturation à

8 °C (McKemy *et al.*, 2002; Peier *et al.*, 2002). C'est un TRP multimodal qui est aussi activé par le menthol et par l'agent super refroidissant iciline (Hensel & Zotterman, 1951a; McKemy *et al.*, 2002; Peier *et al.*, 2002). Son rôle dans la détection du froid a été confirmé par des études chez les rongeurs dans lesquelles les souris déficientes en TRPM8 démontraient une altération importante au niveau comportemental et au niveau cellulaire (Colburn *et al.*, 2007; Dhaka *et al.*, 2007; Bautista *et al.*, 2007; Knowlton *et al.*, 2010, 2011, 2013).

Contrairement aux thermoTRPs sensibles au chaud qui sont exprimés dans le SNC et SNP, le TRPM8 est retrouvé principalement dans les neurones primaires afférents du système somatosensoriel (McKemy *et al.*, 2002). Les neurones du DRG et du TG sensibles au froid sont de deux types: des fibres de type C non myélinisées ou des fibres finement myélinisées de type A δ (Hensel & Zotterman, 1951a; Bessou & Perl, 1969; Mackenzie *et al.*, 1975; Konietzny, 1984; Campero *et al.*, 2001; McKemy *et al.*, 2002). Les neurones primaires afférents représentent environ 10% de la population des neurones somatosensoriels (Jordt *et al.*, 2003). Tout comme les TRPV1 et TRPV2, le TRPM8 n'est pas co-exprimé avec d'autres thermoTRPs dans les neurones afférents primaires, le TRPM8 forment plutôt une sous-population distincte (Peier *et al.*, 2002; Knowlton *et al.*, 2013).

Le TRPA1 est le seul de la sous-famille TRPA exprimé chez l'humain et autres mammifères (Montell, 2005). En plus d'être sensible au froid potentiellement nocif (≤ 17 °C) (Story *et al.*, 2003; Bandell *et al.*, 2004), il est activé par des composés retrouvés dans le wasabi, le raifort, la moutarde, l'ail, la cannelle, la marijuana et l'acroléine (Jordt *et al.*, 2004; Bandell *et al.*, 2004;

Macpherson *et al.*, 2005; Bautista *et al.*, 2006). Le TRPA1 est hautement co-exprimé avec les TRPV1 dans un sous-groupe de neurones nocicepteurs (Story *et al.*, 2003; Jordt *et al.*, 2004). Bien que ce thermoTRP soit activé par les températures froides potentiellement néfastes, son rôle dans la thermosensation est encore à confirmer. En effet, les études avec les modèles animaux dont le gène TRPA1 a été invalidé sont plutôt controversées: certaines études démontrent un effet détériorant dans la détection de température en dessous de 17 °C et une altération de la thermorégulation comportementale chez les animaux n'exprimant pas le TRPA1 (Kwan *et al.*, 2006; Karashima *et al.*, 2009) tandis que d'autres n'observent qu'une altération très minime à savoir inexistante (Bautista *et al.*, 2006; Knowlton *et al.*, 2010). Ainsi, davantage d'études sont nécessaires pour déterminer le rôle du TRPA1 dans la thermosensation.

2.4 THERMORÉCEPTEUR NON TRP

D'autres mécanismes non lié au TRP sont soupçonnés d'être impliqués dans la détection et la transduction de la température. Parmi ces mécanismes potentiels, il y a :

- un canal ionique ATP-dépendant (P2X₃) (Souslova *et al.*, 2000; Shimizu *et al.*, 2005);
- un canal à potassium (K⁺) (la molécule TREK-1) (Maingret *et al.*, 2000; Reid & Flonta, 2001; Viana *et al.*, 2002);
- les pompes ATPase Na⁺/K⁺ (Pierau *et al.*, 1974);
- un courant lent à K⁺ (IK_D) hyperpolarisant à température ambiante, mais inhibé à basse température (Viana *et al.*, 2002; Munns *et al.*, 2007).

Toutefois, leurs contributions dans thermorégulation sont encore à déterminer.

2.5 DÉTECTION ET TRANSDUCTION DE LA TEMPÉRATURE SOUS 28°C

Chez l'humain, les terminaisons nerveuses libres sont retrouvées dans la majorité des tissus, dont le derme et l'épiderme (Hilliges *et al.*, 1995; Johansson *et al.*, 1999). Parmi les terminaisons nerveuses libres, les fibres C non myélinisées et les fibres A δ finement myélinisées sont en grande majorité associées à la détection de la température (Boulais & Misery, 2008). Au niveau de l'épiderme, la densité des terminaisons nerveuses libres suit des axes décroissants proximo-distal et rostro-caudal. La densité des terminaisons nerveuses libres au niveau du dos est 25 fois plus élevée que celle du bout des doigts (Johansson *et al.*, 1999) et l'innervation au niveau du visage est significativement plus élevée qu'au niveau de l'abdomen (Besné *et al.*, 2002). Une meilleure détection de la température au niveau axial s'aligne avec les principes de thermorégulation: maintenir une température interne stable pour assurer une activité cellulaire optimale. De plus, grâce à leur proximité avec l'environnement, moins d'un millimètre de profondeur dans l'épiderme, les terminaisons nerveuses libres assurent une détection de la température de première ligne.

Les thermoTRPs sont des canaux ioniques température-dépendants. Lorsque la température environnementale atteint le seuil thermique, valeur Q , d'un thermoTRP, une modification du seuil d'activation vers des potentiels membranaires est observée (Latorre *et al.*, 2007).

L'ouverture du canal ionique entraîne la dépolarisation des neurones somatosensoriels. Le TRPM8, le thermoTRP responsable de la détection du froid, est actif lorsque de la température environnementale est en dessous de 28°C (McKemy *et al.*, 2002). Ainsi à température ambiante, les neurones afférents exprimant le TRPM8 sont actifs, ils génèrent toniquement des potentiels

d'action à intervalles irréguliers (Hensel & Zotterman, 1951*b*; McKemy *et al.*, 2002). Lors d'une baisse de température, la décharge neuronale augmente de façon inversement proportionnelle à la diminution de température; les courants dépolarisants sont proportionnels à la température environnante, et ce, peu importe la directionnalité du changement (McKemy *et al.*, 2002). Le comportement de décharge des neurones thermosensibles démontrent une activité transitoire: une décharge de haute intensité survient lors d'un changement de température, mais une stabilisation et un ralentissement de leur activité neurale sont observés dès que la température se stabilise (Campero *et al.*, 2001). De plus, le seuil d'activation du TRPM8 reste inchangé indépendamment de la vitesse de la baisse de la température (McKemy *et al.*, 2002). Cependant, la présence du menthol influence le seuil d'activation du TRPM8 en le rendant plus sensible (i.e. activation observée à des températures plus élevées) (McKemy *et al.*, 2002; Peier *et al.*, 2002).

2.6 VOIES AFFÉRENTES DE LA THERMOSENSATION ET THERMOREGULATION

La transduction des températures en-dessous des 28°C par les TRPM8 active les neurones somatosensoriels qui transmettent l'information thermique via la lamina I de la moelle épinière. Leurs axones établissent des connexions avec les neurones de deuxième ordre dans le noyau parabrachial latéral (LPB) du mésencéphale (Bratincsák & Palkovits, 2004) tandis qu'une collatérale est envoyée au noyau paraventriculaire (PVL) du thalamus pour être relayée au cortex somatosensoriel (Craig *et al.*, 1994; Craig, 2002). Cette collatérale forme la voie spinothalamique qui permet la perception et la discrimination de la température (Craig *et al.*, 1994; Craig, 2002). La thermosensation consciente est impliquée dans l'initiation de

comportements thermorégulateurs et joue un rôle très importants dans la thermorégulation, mais elle n'est toutefois pas impliquée dans la thermorégulation initiée par le système nerveux autonome (Nakamura & Morrison, 2008a). La dichotomisation de la thermosensation et de la thermorégulation autonome a clairement été démontrée chez l'animal; les animaux ayant une lésion bilatérale de la voie spinothalamique démontrent une détérioration des comportements liés à la thermorégulation tandis qu'aucune différence entre les animaux intacts et lésés n'a été observée au niveau de la thermorégulation physiologique (Nakamura & Morrison, 2008a).

Les neurones afférents primaires responsables de la transduction de températures inférieures à 28 °C se rendent principalement dans la région latérale externe du noyau LPB (LPBel) (Bratincsák & Palkovits, 2004; Nakamura & Morrison, 2008a) tandis que les afférences sensibles au chaud se dirigent vers la région dorsale du LPB (Nakamura & Morrison, 2010). Cette voie spinohypothalamique est, telle que démontré chez l'animal, responsable du maintien de la thermorégulation autonome. En effet, une lésion bilatérale des noyaux LPB rend les animaux incapables de se thermoréguler (Kobayashi & Osaka, 2003). À l'exception d'un cas rapporté où un homme démontrait un frisson unilatéral suite à une lésion unilatérale de la médulla (Gilbert, 2007) de telles évidences n'ont pas été rapportées chez l'homme.

Les neurones de deuxième ordre du LPBel projettent leurs axones dans le noyau médian de la région préoptique de l'hypothalamus (MnPO) (Nakamura & Morrison, 2008a, 2010). En situation thermoneutre, la voie efférente pour la thermogénèse et la diminution de la perte de chaleur est toniquement inhibés par les neurones sensibles au chaud de la POA, et ce, malgré

l'état actif des neurones somatosensoriels sensibles au froid à ces températures. La baisse de température intensifie l'activité des neurones afférents exprimant le TRPM8 en périphérie et inhibe les neurones sensibles au chaud dans l'hypothalamus qui à leur tour cessent d'inhiber le signal efférent pour initier les mécanismes de défense contre le froid.

2.7 THERMORÉCEPTION INTERESPÈCES

Les circuits neuraux et les structures centrales impliqués dans la thermorégulation sont hautement conservés chez les mammifères (Ghysen, 2003). Similairement, les TRP ont été conservés au cours de l'évolution; les thermoTRPs impliqués dans la thermorégulation sont retrouvés chez les vertébrés (Clapham, 2003; Dhaka *et al.*, 2006; Venkatachalam & Montell, 2007) et chez les invertébrés (Clapham, 2003; Dhaka *et al.*, 2006; Venkatachalam & Montell, 2007) et même chez les levures.

Malgré la présence généralisée des thermoTRPs et leur homologie génétique, les propriétés thermiques d'un même thermoTRP peuvent différer d'une espèce à l'autre. Les pressions évolutives auxquelles sont soumises les espèces animales vont déterminer l'étendue de température à laquelle sont sensibles les thermoTRPs. Cette dernière est fortement associée à la température environnementale associées à leurs niches écologiques (Myers *et al.*, 2009). Plus précisément, chez les espèces poïkilothermes dont la température centrale varie vraisemblablement plus que celles des homéothermes, le seuil d'activation du TRPM8 se trouve

à des températures significativement plus basses (10 °C) que chez les homéothermes (Myers *et al.*, 2009). Ces différences au niveau du seuil d'activation du TRPM8 peuvent aussi être observées chez les homéothermes vivant dans des niches écologiques relativement semblables: 25°C chez le rat (Myers *et al.*, 2009) et 28 °C pour l'humain (McKemy *et al.*, 2002). Ces différences de seuil d'activation semblent être corrélées avec la température centrale en plus d'être influencé par la température environnementale dans laquelle l'espèce évolue (Myers *et al.*, 2009). Ce même phénomène a été rapporté pour le TRPV3 (Saito *et al.*, 2011). Ainsi, les caractéristiques biophysiques des thermoTRPs semblent être réglées selon l'étendue de température normale de repos pour chacune des espèces (Myers *et al.*, 2009). Par ailleurs, les gènes qui encodent pour les récepteurs somatosensoriels démontrent une capacité d'adaptation aux conditions environnementales correspondant à la niche écologique de l'espèce (Myers *et al.*, 2009). Ainsi, malgré la similitude d'un thermoTRP entre les espèces, il existe des différences considérables au niveau des propriétés thermiques d'activation.

La diversité naturelle du seuil d'activation et de l'étendue de température des thermoTRP supportent la notion de prudence en ce qui concerne les généralisations d'une espèce à une autre. Ainsi, elle renforce l'importance d'étudier les processus dans le modèle d'intérêt pour éviter des généralisations erronées. Pour des questions éthiques et des raisons évidentes, les modèles animaux ont été les sujets de choix dans le domaine de la thermorégulation. Bien que l'avancement des connaissances soit incontestablement grâce à ces études, il est important d'être prudent lors des généralisations entre le rat et l'humain. Des points de vue systémique, physiologique et neurologique, nous sommes deux espèces différentes.

2.8 THERMORÉGULATION INTER-ESPÈCE

Lors d'une exposition au froid, la thermorégulation autonome et les comportements thermorégulateurs sont observés bien avant un changement de température au niveau central. Les mécanismes de thermogénèse et de diminution de perte de chaleur sont actifs et leur activité s'intensifie avec le prolongement et/ou l'intensification de l'exposition. Tous les mécanismes de défense contre le froid sont modulés par les afférences périphériques et centrales. Toutefois, la contribution respective des afférences cutanées et centrales dans la modulation des mécanismes de protection contre le froid n'est pas uniforme. Bien qu'ils soient tous initiés par les mêmes afférences, la contribution des divers signaux afférents dans la modulation diffère d'un mécanisme à un autre (McAllen *et al.*, 2009). Plus précisément, suite à une série de refroidissement et de réchauffement de la peau causant une baisse graduelle de la température de la peau et centrale, il a été démontré chez l'animal que les principaux mécanismes de diminution de la perte de chaleur (vasoconstriction de la peau et de la queue du rat) et mécanismes de thermogénèse avec frisson et sans frisson (tissu adipeux brun) possèdent une sensibilité hétérogène aux signaux afférents en provenance de la peau et des tissus profonds (McAllen *et al.*, 2009). Plus précisément, le frisson est principalement modulé par la périphérie (Tanaka *et al.*, 2006). En effet, le réchauffement de la peau inhibe l'activité fusimotrice et ce, même si la température centrale diminue (Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). À l'inverse, lorsqu'une baisse de la température centrale est observée, le réchauffement de la périphérie n'a plus aucun effet modulateur sur l'activité de la vasoconstriction au niveau de la queue (Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). L'activation de la vasoconstriction de la peau et l'activité du tissu adipeux brun [«brown adipose tissue», (BAT)] sont diminués lors du réchauffement de la périphérie, mais la diminution est amoindrie lorsque la température centrale baisse. Somme toute, non seulement

le seuil d'activation varie pour les différents mécanismes, mais l'influence des signaux afférents n'est pas homogène.

La contribution des mécanismes de défense contre le froid est aussi distincte d'une espèce à l'autre. En général, la thermogénèse avec frisson est le mécanisme principal bien qu'il engendre des coûts métaboliques considérables. Chez les espèces de plus petite taille (par exemple rat, souris), le BAT prend le relais et devient le mécanisme primaire de défense contre le froid suite à une exposition prolongée au froid (Cannon & Nedergaard, J., 2004). Le BAT a récemment été redécouvert chez l'humain (Nedergaard *et al.*, 2007; Cypess *et al.*, 2009; Virtanen *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2009; Ouellet *et al.*, 2012). Malgré sa présence, les études d'acclimatation n'ont pas démontré une substitution de la thermogénèse avec frisson par la thermogénèse sans frisson chez l'humain. Généralement, une habitude au froid, une meilleure isolation sont observées suite à des expositions répétées au froid (Sawka *et al.*, 2002). En d'autres mots, une tolérance plus prononcée à la baisse de la température cutanée et parfois, centrale est observée (Makinen, 2010). En outre, le frisson est toujours le mécanisme principal autonome chez les espèces de plus grande taille (Korhonen *et al.*, 1985). Démontrant la variété de la contribution des mécanismes thermogéniques, les espèces aviaires ne possèdent pas de tissu adipeux brun ainsi le frisson est le mécanisme fondamental (Hohtola, 2004).

Malgré la conservation des structures neurales impliquées dans la thermorégulation autonome, il est important de noter que la contribution des mécanismes de défense contre le froid diffère d'une espèce à l'autre. Il est donc important pour l'avancement des connaissances et une

meilleure compréhension de la thermorégulation chez l'homme d'évaluer la contribution de la périphérie dans la modulation du frisson. Ceci résume l'objectif de la première étude de la présente thèse.

3 COHÉRENCE ET SYMÉTRIE

3.1 HYPOTHALAMUS

L'hypothalamus est le siège de plusieurs mécanismes de contrôle de l'homéostasie. Composé de plusieurs noyaux, l'hypothalamus joue un rôle dans le contrôle du système endocrinien, système sympathique et somatomoteur tous impliqués dans le maintien de l'homéostasie. Pour la thermorégulation, la POA de l'hypothalamus a été identifiée comme étant essentielle à l'intégration de l'information thermique locale et périphérique pour le maintien de la température centrale. Outre les comportements thermorégulateurs, tous les mécanismes sympathiques, endocriniens et somatomoteurs de défense contre le froid sont contrôlés par la POA.

Dans les modèles animaux, quatre types de cellules nerveuses ont été identifiés dans la POA: neurones sensibles au froid (~ 5% de la population neuronale), neurones sensibles au chaud (~ 20-30 %), neurones insensibles à la température et neurones inactifs. Ces derniers sont nommés ainsi puisque contrairement aux neurones sensibles au chaud et aux neurones insensibles à la température, les neurones inactifs ne déchargent pas spontanément (Chen *et al.*, 1998). Dans des conditions thermoneutres, les neurones hypothalamiques sensibles au chaud et les neurones insensibles à la température sont reconnus par leur décharge spontanée à intervalles réguliers. La décharge des neurones sensibles au chaud est augmentée linéairement (coefficient thermique positif d'au moins 0.8 impulse / s / °C) (Kelso & Boulant, 1982; Dean & Boulant, 1989; Griffin & Boulant, 1995; Zhao & Boulant, 2005) lors d'une augmentation de la température hypothalamique tandis que celle des neurones insensibles à la température reste inchangée (Nakayama *et al.*, 1961, 1963; Griffin *et al.*, 1996). Inversement, la décharge neuronale des

neurones sensibles au froid augmente aussi linéairement (coefficient thermique négatif d'au moins 0.6 impulse / s / °C) lors d'une baisse de température au niveau de l'hypothalamus (Kelso & Boulant, 1982; Dean & Boulant, 1989; Griffin & Boulant, 1995). L'augmentation de la décharge des neurones sensibles au chaud est due à la thermosensation qui est intrinsèque aux neurones puisque leur sensibilité thermique est maintenue suite à un blocage synaptique (Hori *et al.*, 1980; Kelso & Boulant, 1982; Dean & Boulant, 1989). Le ou les mécanismes (s) procurant la thermosensibilité aux cellules nerveuses de la POA sont toujours à identifier.

Deux mécanismes sont considérés comme étant potentiellement responsables de la thermosensibilité et du patron de décharge de type «pacemaker»: la thermosensibilité du courant potassium transitoire (courant I_A) influençant les prépotentiels dépolarisants des neurones sensibles au chaud (Griffin *et al.*, 1996) et la dépolarisation membranaire induite par la chaleur (Kobayashi *et al.*, 2006). Les prépotentiels dépolarisants sont observés tant chez les neurones sensibles à la chaleur que chez les neurones insensibles à la température. À température thermoneutre, la pente des prépotentiels est identique chez les deux types de cellules. Lors d'une baisse ou d'une augmentation de température locale, la pente des prépotentiels des neurones sensibles à la chaleur diminue ou augmente, respectivement, tandis qu'aucun changement n'est observé au niveau de la pente des prépotentiels des neurones insensibles (Griffin *et al.*, 1996). Les prépotentiels dépolarisants peuvent être dus à une augmentation de la conductance dépolarisante (Na^+ et Ca^{2+}) ou à une diminution de la conductance hyperpolarisante (K^+). Ces mécanismes peuvent, séparément ou simultanément, contribuer à la thermosensibilité des neurones de la POA. Il a été observé que la résistance entre deux potentiels d'action reste inchangée pour les neurones insensibles tandis qu'une diminution progressive de la conductance

hyperpolarisante (courant potassium sortant) a été observée dans les neurones sensibles à la chaleur (Griffin *et al.*, 1996). Le courant I_A est connu pour jouer un rôle important dans la détermination du taux de décharge neuronal (Hille, 1992). De plus, il est affecté par la température; son taux d'inactivation est atteint plus rapidement lorsque la température environnante augmente (Pahapill & Schlichter, 1990; Forsythe *et al.*, 1992; Griffin *et al.*, 1996). Ces deux caractéristiques font de lui un candidat potentiel pour expliquer la thermosensibilité et le taux de décharge des neurones sensibles à la chaleur dans la POA. En effet, il a été démontré que lors d'une augmentation de température de la région hypothalamique, les prépotentiels des neurones sensibles au chaud devenaient plus abrupts, l'intervalle entre les potentiels d'action diminuait et qu'ainsi le taux de décharge augmentait (Griffin *et al.*, 1996).

L'autre mécanisme serait la dépolarisation membranaire induite par la chaleur (Kobayashi *et al.*, 2006). Les neurones sensibles au chaud démontrent selon les études chez l'animal le même seuil d'activation que les thermoTRPs TRPV3 et TRPV4. Ils pourraient donc être responsables de la thermosensibilité intrinsèque des neurones dans la POA. Par contre, les neurones hypothalamiques ne démontrent pas de sensibilisation ou de désensibilisation (Dean & Boulant, 1989) contrairement aux neurones exprimant les TRPV3-4.

La majorité des neurones de la POA inhibent les populations neuronales à qui elles envoient leurs fibres GABAergiques (Okamura *et al.*, 1990). En situation d'équilibre thermique, la décharge spontanée des neurones sensibles au chaud de la POA est suffisante pour inhiber les mécanismes sympathiques et somatomoteur thermogéniques et ce malgré l'activité observée des

TRPM8. En effet, une section transverse du cerveau caudale à la POA, soulevant l'inhibition de la POA, cause une augmentation de la thermogénèse avec et sans frisson (Chen *et al.*, 1998; Rathner *et al.*, 2008). Lors d'une exposition au froid, les neurones somatosensoriels sensibles au froid transmettent l'information thermique au LPBel via la lamina I. Ces neurones de deuxième ordre dont la décharge est corrélée à la baisse de température (Nakamura & Morrison, 2008a), projettent leur axones dans la partie médiane de la POA (MnPOA) pour y établir des synapses excitatrices (Nakamura & Morrison, 2008b). La MnPOA est une région essentielle dans l'initiation des mécanismes thermogéniques puisqu'un blocage des récepteurs glutamates de ces neurones inhibe les réponses sympathétiques et la thermogénèse avec frisson observées normalement lors d'une exposition au froid (Nakamura & Morrison, 2008b). Ainsi, la stimulation des neurones MnPOA cause l'activation des mécanismes de défense contre le froid tandis que la stimulation des neurones dans la POA cause l'inhibition de ces derniers (Nakamura & Morrison, 2008b). Les neurone inhibiteurs de la POA projette des fibres vers le DMH et le noyau raphé pallidus rostral (rRPa) (Nakamura *et al.*, 2005). La POA a été identifiée comme étant la région contenant le plus de neurones marqués de façon rétrograde suite à une injection dans le DMH (Thompson & Swanson, 1998; Nakamura *et al.*, 2005). Ainsi, le DMH joue un rôle important dans la voie efférente de la thermorégulation (Zaretskaia *et al.*, 2002) (McKittrick, 2000) tout comme rRPa (Cao *et al.*, 2004; Cao & Morrison, 2006). Ces deux structures sont impliquées dans l'envoi du signal efférent des mécanismes de défense contre le froid dont le frisson. Le rRPa situé dans la formation réticulée dans le tronc cérébral fait parties intégrantes de plusieurs voies efférentes donc la voie réticulospinale et rubrospinale qui sont impliqués dans le frisson.

En plus d'être modulée par les projections inhibitrices de la POA, l'activité des neurones du rRPa peut aussi être influencée par l'activation des récepteurs sérotoninergiques de la portion somatodendritiques (Nakamura & Morrison, 2008b, 2010). Bien que la provenance de ces projections restent à être identifiée, il a été démontré que l'exposition des neurones du rRPa à un agoniste des récepteurs de la sérotonine, plus précisément le récepteur 5-HT_{1A}, cause une baisse de l'activité des neurones du rRPa diminuant ainsi l'activation des mécanismes de défense contre le froid (Blier *et al.*, 2002; Morrison, 2004; Brown *et al.*, 2008; Nakamura & Morrison, 2011; Ray *et al.*, 2011; Voronova *et al.*, 2011).

3.2 VOIE EFFÉRENTE DU FRISSON

Caractérisé chez l'animal, le signal efférent du frisson n'est pas regroupé en bouffée et ne présente pas de rythmicité, mais est plutôt caractérisé par une série continue de potentiels d'action ayant une fréquence variant entre 6-26 impulsions par seconde (Birzis & Hemingway, 1957).

La voie efférente ventromédiale du tronc cérébral comprend la voie interstitiospinale et la voie tectospinale provenant du mésencéphale, les voies vestibulospinales latérale et médiale (Sugiuchi *et al.*, 2004) et les voies bulbospinale et réticulospinales provenant des ponts et de la formation réticulée médullaire (Matsuyama *et al.*, 1997, 1999). Chez l'humain, la voie réticulospinale n'est pas organisée en colonne de fibres distinctes, mais les fibres descendantes sont plutôt entremêlées avec d'autres fibres descendantes. Les neurones de la voie réticulospinale font des

connexions monosynaptiques et des connexions polysynaptiques avec les MN (Peterson *et al.*, 1979). Ces dernières se terminent bilatéralement dans la partie médiale de la zone intermédiaire de la moelle épinière où se trouve la musculature axiale et proximale des membres (Nathan *et al.*, 1996). La voie réticulospinale est considérée comme étant la voie de contrôle postural bilatérale de la musculature du cou, du tronc et de la musculature proximale (Lawrence & Kuypers, 1968; Kuypers, 1981). Le système réticulospinal est responsable du contrôle de la locomotion et du contrôle postural anticipatoire lié aux mouvements locomoteurs (Drew *et al.*, 2004). Les fibres réticulospinales peuvent aussi être retrouvées dans la partie latérale de la zone intermédiaire (Holstege & Kuypers, 1982; Alstermark *et al.*, 1987). Dans la partie latérale de la zone intermédiaire, elles chevauchent les fibres de la voie rubrospinale et de la voie corticospinale qui font des connexions avec les motoneurones de la main et des doigts. Toutefois, la force de ces connexions est plus faible que celles dans la zone intermédiaire médiale (Riddle *et al.*, 2009).

La voie réticulospinale et la voie rubrospinale ont été identifiées comme étant les voies efférentes pour le frisson (Hemingway, 1963). Mentionné précédemment, les études chez l'animal ont apporté une vaste connaissance physiologique et anatomique au niveau de la thermogénèse avec frisson. Toutefois, il est important de caractériser le signal efférent du frisson chez l'humain puisque, comparativement aux modèles animaux, la voie rubrospinale est beaucoup plus petite et joue un rôle minime chez l'humain (Nathan *et al.*, 1996). Ainsi, la deuxième étude de la présente thèse a pour but d'évaluer la cohérence de l'activité musculaire enregistrée durant le frisson pour mieux caractériser le signal efférent envoyé par les centres supraspinaux.

4 EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR LE PATRON DE FRISSON

4.1 FRISSON

Outre le tissu adipeux brun, les mécanismes thermogéniques ne sont pas spécifiques au maintien de l'homéostasie thermique. En effet, les muscles squelettiques généralement sous le contrôle du système sensorimoteur sont recrutés comme effecteurs thermogéniques lorsque la thermorégulation obligatoire ne suffit pas à maintenir l'homéostasie thermique. Toutefois leur masse (40% de la masse chez l'humain), leur capacité à augmenter leur métabolisme, jusqu'à 20 fois lors d'exercice et 5 fois pour le frisson, font des muscles squelettiques un effecteur thermogénique universel chez les mammifères. La thermogénèse par le frisson comprend le tonus musculaire thermorégulateur (tonus musculaire augmenté) et le frisson (Burton & Bronk, 1937). La thermogénèse par contraction musculaire est due à l'inefficacité de l'utilisation de l'énergie (ATP) causant une perte d'énergie sous forme de chaleur. Lors d'un cycle de contraction-relaxation, deux systèmes utilisent principalement les sources d'ATP: l'enzyme actomyosine ATPase et la pompe ATPase à calcium (Ca^{2+}) du réticulum sarcoplasmique (SR) (~70% et ~30%, respectivement). La contraction musculaire volontaire produit non seulement de la chaleur (perte d'énergie), mais un mouvement (travail externe) en résulte. Lors d'un mouvement volontaire, le recrutement relativement synchrone des fibres musculaires permet une contraction partiellement ou complètement fusionnées déployant suffisamment de force pour bouger les membres impliqués dans le mouvement. Contrairement au mouvement volontaire, aucun ou très peu travail externe (contraction isométrique) découle des contractions asynchrones des fibres musculaires lors du frisson. Les contractions non-fusionnées augmentent l'inefficacité

de la contraction musculaire favorisant ainsi la perte de chaleur et ainsi, le pouvoir thermogénique du frisson.

Malgré l'importante distinction au niveau de la contraction des fibres musculaires (asynchrone vs. synchrone), les même MN, habituellement sous le contrôle sensorimoteur, sont recrutés dans la zone intermédiaire de la moelle épinière (Schäfer & Schäfer, 1973; Tanaka *et al.*, 2001) par le système nerveux autonome via les voies rubro- et réticulospinale lors du frisson (Hemingway, 1963; Kleinbeckel & Klusmann, 1990). Chacune des populations de MN recrutés est composée des MN α et des MN γ (innervation motrice des fuseaux neuromusculaires). Effectivement, une stimulation électrique de la portion postérieure de l'hypothalamus démontre un effet excitateur direct sur les populations de MN γ et α chez l'animal (Ishikawa *et al.*, 1967). Lors d'une stimulation électrique graduelle de l'hypothalamus, les MN γ sont les premiers à initier ou à augmenter leur décharge et le même effet activateur est observé chez les MN α avec l'intensification de stimulation (Ishikawa *et al.*, 1967). Lorsque la stimulation est suffisante pour exciter les MN α , les MN γ ne sont habituellement plus actifs (Klusmann *et al.*, 1969; Sato, 1981; Lupandin, 1983).

Au niveau de la moelle épinière, la boucle fusimotrice est considérée comme étant le siège d'initiation du frisson via l'activation des MN γ (Lupandin, 1983). La boucle fusimotrice est composée d'un MN γ et des afférences fusimotrices (afférence Ia et II) qui innervent la population de MN α . La grande majorité des fibres afférentes Ia ont des connexions excitatrices monosynaptiques avec les MN α (Mendell & Henneman, 1971). Le rôle des MN γ est de

maintenir le tonus musculaire à une tension appropriée et d'assurer une tension optimale au niveau des fuseaux neuromusculaires pour transmettre les informations proprioceptives.

L'augmentation progressive de l'activité musculaire ainsi que le recrutement ordonné des MN lors d'une exposition au froid supportent, comme pour les mouvements volontaires, le principe de taille d'Hennemann (Carpenter & Henneman, 1966). Ce principe est basé sur la géométrie des neurones: les neurones de plus petites tailles présentent une résistance plus grande et sont donc plus facilement dépolarisés (Carpenter & Henneman, 1966). Ainsi, due à l'hétérogénéité de la taille des MN composant la population neuronales, les MN de petite taille sont recrutés en premier et le recrutement se poursuit avec les MN de plus grande taille avec le temps (atteinte plus lente du seuil d'activation) ou avec un signal afférent plus intense (Carpenter & Henneman, 1966). Les MN γ étant les neurones les plus petits, ils sont donc facilement dépolarisables comparativement aux MN α de plus grande taille. De plus, les MN α de petite taille innervent les fibres musculaires de type I formant les unités motrices (MU) oxidatives lentes tandis que les MN de plus grand diamètre innervent les fibres musculaires de type IIa (oxidative glycolytique) et IIb (glycolytique) formant les MU rapides. La majorité des muscles squelettiques chez l'humain sont mixtes, c'est-à-dire qu'ils sont composés d'un mélange de fibres musculaires de type I et de type II. La proportion précise de chacune des fibres est liée à la fonction du muscle. Ainsi, la composition en fibres des musculaires a été modelée par les pressions évolutives et apporte ainsi une confirmation que la composition est fortement dirigée par une composante génétique (Johnson *et al.*, 1973).

De façon intéressante, le principe de taille s'applique aussi au recrutement des afférences Ia des fuseaux neuromusculaires tandis que les afférences de type II ne suivent pas le principe de taille (Carpenter & Henneman, 1966). En effet, la taille des axones des afférences Ia des fuseaux neuromusculaires jouent un rôle dans la séquence de recrutement (Carpenter & Henneman, 1966). Lors d'un stimulus mécanique linéaire (étirement), les afférences de petit diamètre sont activées en premier et sont suivies par les afférences possédant des axones de plus grand diamètre. Conséquemment, les neurones de grande taille sont les premiers à cesser leur décharge lorsque l'intensité du signal dépolarisant (étirement) diminue (Carpenter & Henneman, 1966). De plus, les axones de plus petit diamètre déchargent à des fréquences plus élevées comparativement aux axones de plus grand diamètre et font préférentiellement des connexions monosynaptiques avec des neurones de petites tailles (MU lentes) (Carpenter & Henneman, 1966). En bref, tout comme pour les mouvements volontaires, le recrutement des MN suit le principe de taille d'Hennemann et ce recrutement ordonné est reflété dans la progression du frisson: augmentation du tonus, frisson de faible intensité et frisson de grande intensité.

Lorsque le frisson est bien établi, l'activité électromyographique (EMG) est bimodale chez l'humain: l'activité musculaire continue de faible amplitude (4-16 Hz), et les bouffées d'activité musculaire (BAM) de grande amplitude (0.03-0.2 Hz) (Petajan & Williams, 1972; Israel & Pozos, 1989). L'activité continue est attribuée à la contraction des MU lentes et résistantes à la fatigue tandis que le recrutement des MU rapides non-résistantes à la fatigue correspond aux BAM. Une importante différence interindividuelle dans le patron de frisson chez l'humain (nombre de BAM par minute) a été observée chez des hommes exposés au même stress thermique (même taux métabolique) et possédant les mêmes caractéristiques morphologiques

(taille, masse, pourcentage de graisse). Comme les différences au niveau du patron de frisson ne proviennent pas d'une différence dans l'exposition ou dans la morphologie des individus, la cause ou l'origine de cette variabilité demeure toujours à identifier.

4.2 EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT

Dans l'optique d'identifier les variations inter-individuelles dans le frisson et sachant que l'entraînement physique amène des changements anatomiques, physiologiques, neurologiques et métaboliques, nous avons décidé d'investiguer les effets de l'entraînement sur le patron de frisson.

Les effets immédiats observés après une session d'entraînement sont qualifiés de réponses aiguës tandis que les changements persistents qui sont observés suite à un entraînement à plus long terme sont appelés adaptations chroniques (Booth & Thomason, 1991). Non seulement les adaptations sont spécifiques au type d'entraînement, mais l'entraînement lui-même est spécifique; les muscles actifs durant l'exercice encoureront des modifications tandis que les muscles sans implication directe subiront très peu ou pas de modifications (Gollnick *et al.*, 1972; Saltin *et al.*, 1976; Booth & Thomason, 1991; Aronson *et al.*, 1997; Widegren *et al.*, 1998). Il est ainsi suggéré que les mécanismes responsables des adaptations liées à l'exercice sont locaux plutôt que systémique (Gollnick *et al.*, 1972; Saltin *et al.*, 1976; Booth & Thomason, 1991; Aronson *et al.*, 1997; Widegren *et al.*, 1998). Les adaptations liées à l'entraînement sont

hautelement dépendantes du type, de l'intensité, de la durée, et de la fréquence d'exercice (Widegren *et al.*, 2001). Vue la complexité des adaptations, deux types d'entraînement ont été sélectionnés pour évaluer l'effet des modalités d'entraînement (adaptations chroniques) sur le patron de frisson: l'entraînement en endurance (ET) et l'entraînement en résistance (RT).

Pour l'entraînement en endurance, les mécanismes potentiellement responsables des adaptations au niveau de la musculature squelettique sont: l'exposition accentuée aux facteurs hormonaux due à l'augmentation du flux sanguin et l'activation de la signalisation cellulaire (Armstrong & Laughlin, 1984), le relâchement autocrine et paracrine des facteurs musculaires activant les récepteurs cellulaires et par conséquent, les cascades cellulaires (Stebbins *et al.*, 1990), la contraction musculaire (concentrique ou eccentric). D'autres facteurs indirects, tels que la déplétion énergétique, l'élévation de la concentration de lactate, la baisse du pH musculaire et sanguin et le manque d'oxygène, sont pressentis de jouer un rôle dans l'induction des adaptations liées à l'entraînement en endurance (Hawley, 2002).

4.2.1 *ENTRAÎNEMENT EN ENDURANCE*

L'ET a pour effet d'améliorer la performance aérobie en induisant des adaptations physiologiques et métaboliques telles que l'augmentation de la production d'énergie par les voies aérobies et anaérobies, assurer un contrôle métabolique très serré entre la production d'ATP et son hydrolyse, minimiser la perturbation cellulaire, augmenter l'efficacité mécanique du mouvement, améliorer la résistance à la fatigue des muscles actifs (Hawley, 2002). En effet, les

fibres musculaires des athlètes entraînés en endurance démontrent une capacité oxidative musculaire augmentée rendant l'utilisation des lipides comme carburant plus efficace (Coggan & Williams, 1995). Pour suffir à cette capacité oxidative améliorée, l'angiogénèse est observée ainsi qu'une augmentation de la concentration mitochondriale et de l'activité des enzymes de la chaîne de transport des électrons mitochondriale (Saltin & Gollnick, 2010). Il y aurait d'ailleurs une corrélation entre le $\text{VO}_{2\text{ max}}$ et la densité des capillaires (Saltin *et al.*, 1977). Logiquement, une meilleure vascularisation des fibres musculaires diminue la distance de diffusion améliorant ainsi l'accès au substrat et les échanges gazeux. L'ET diminue l'activité maximale des enzymes glycolitiques et favorisant l'utilisation des lipides (Baldwin *et al.*, 1973). Cette utilisation préférentielle des lipides est même observée à haute intensité et intensité modérée (Coggan *et al.*, 1990, 1995). Ainsi, les athlètes hautement entraînés en endurance vont réduire leur réserve de glycogène intra-musculaire beaucoup plus lentement que des gens sédentaires (Hermansen *et al.*, 1967).

Finalement, d'un point de vue de la thermorégulation, les individus entraînés en endurance pourraient maintenir un frisson de faible à moyenne intensité sur une longue période de temps non seulement grâce aux fibres de type I qui sont résistantes à la fatigue, mais aussi par leur utilisation préférentielle des lipides comme carburant énergétique.

4.2.2 ENTRAÎNEMENT EN RÉSISTANCE

L'augmentation de la force musculaire, augmentation de la coupe transversale (cross section area) du muscle, suite à un RT est très bien documentée (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Folland & Williams, 2007; Christie & Kamen, 2009). L'amélioration de la force musculaire peut être observée très tôt lors d'un programme d'entraînement et peut se maintenir sur une période allant jusqu'à une année (Morganti *et al.*, 1995). Comme l'augmentation de la force musculaire est habituellement négligable suite à un ET, cette adaptation est spécifique à RT. L'hypertrophie musculaire est principalement causée par l'hypertrophie des fibres musculaires, préférentiellement les fibres de type II (Tesch, 1988; Staron *et al.*, 1990; Campos *et al.*, 2002). Il est intéressant de noter que l'effet hypertrophique du RT est plus marqué au niveau de la musculature du haut du corps comparativement à celle du bas du corps (Wilmore, 1974; Abe *et al.*, 2000). Cet effet différentiel est possiblement dû à la fonction antigravitaire des muscles des jambes. Comme ils sont constamment recrutés pour soutenir le poids du corps et le stabiliser, il est possible que la musculature soit plus développée comparativement à celle du haut du corps qui ne remplit pas (ou peu) de fonction antigravitaire (Cureton *et al.*, 1988). De plus, il a été démontré que la densité des récepteurs des androgènes est plus importante dans la musculature du haut du corps (Kadi *et al.*, 2000). Une augmentation de la décharge neuronale est observée suite à un entraînement en RT (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Christie & Kamen, 2009) tandis qu'une diminution de la décharge neuronale est observée suite à un entraînement ET (Vila-Cha *et al.*, 2010).

D'un point de vue de la thermorégulation, les individus entraînés en résistance pourraient grâce à l'augmentation de la force musculaire accompagné d'une augmentation de la décharge neuronale produire un frisson de plus grande intensité et possiblement, avoir un patron de frisson plus élevé.

Vu les effets spécifiques et opposés de chacun des types d'entraînement, ET et RT, sur le système neuromusculaire, il est donc intéressant et important d'évaluer leurs effets sur le patron de frisson.

5 COMPORTEMENTS SENSORIMOTEURS

5.1 PRISE DE PRÉCISION

La dextérité peut se définir comme étant l'habileté, l'adresse et la précision avec laquelle nous accomplissons les mouvements manuels. L'intégration du contrôle prédictif et du contrôle sensorimoteur résulte en une remarquable dextérité chez l'humain. Le contrôle anticipatoire se base sur des modèles internes qui codent pour des commandes motrices précises basées sur les propriétés physiques de l'objet en plus d'anticiper les conséquences sensorielles de nos mouvements. Les informations tactiles, spécialement celles en provenance des moments de contact, sont essentielles pour les aptitudes manuelles et la dextérité (Johansson & Westling, 1984; Jenmalm & Johansson, 1997; Jenmalm *et al.*, 2000; Augurelle *et al.*, 2003; Nowak *et al.*, 2004; Hermsdörfer *et al.*, 2004; Nowak & Hermsdörfer, 2006; Flanagan *et al.*, 2006). Le contrôle sensorimoteur assure une intégration rapide des informations sensorielles et ainsi, détecte et de corrige les erreurs de prédiction qui surviennent lors de la manipulation (Johansson & Westling, 1984; Jenmalm & Johansson, 1997; Jenmalm *et al.*, 2000; Augurelle *et al.*, 2003; Nowak *et al.*, 2004; Hermsdörfer *et al.*, 2004; Nowak & Hermsdörfer, 2006; Flanagan *et al.*, 2006). Ces informations sensorielles permettent l'établissement d'une force de préhension (FP) à l'intérieur de 70 ms (Johansson & Birznieks, 2004). Flanagan et Wing (1995) ont démontré que la FP et le poids apparent (PA) de l'objet sont hautement couplés au niveau temporel et au niveau de la magnitude lors de mouvements volontaires. En effet, la FP est ajustée de façon précise pour être légèrement supérieure au PA de l'objet manipulé (Flanagan & Wing, 1995). Des études ont démontré que les afférences cutanées sont responsables de la coordination entre la FP et le PA de l'objet manipulé puisqu'une force excessive était observée suite à une anesthésie

locale (Johansson & Westling, 1984; Nowak *et al.*, 2001; Augurelle *et al.*, 2003; Monzée *et al.*, 2003) ou un refroidissement local (Nowak & Hermsdörfer, 2003) des doigts.

Bien que le couplage temporel entre la force de préhension et le poids apparent soit conservé (Johansson & Westling, 1984; Nowak *et al.*, 2001; Augurelle *et al.*, 2003; Monzée *et al.*, 2003), il a été démontré que l'absence des afférences cutanées mène à une altération dans la détection d'erreurs causant l'apparition de glissement et d'échappées de l'objet (Basbaum, 1973).

Johansson et Cole (1994) ont suggéré que les afférences cutanées sont utilisées de façon intermittente agissant comme des signaux d'erreurs (Johansson & Westling, 1987; Johansson & Cole, 1994; Augurelle *et al.*, 2003). Ces informations assurent un ajustement de la force de préhension permettant le maintien de la FP au dessus du seuil minimal en plus de corriger les modèles internes qui constitue la prédiction (Johansson & Westling, 1987; Augurelle *et al.*, 2003). En l'absence de ces afférences cutanées, les ajustements en réponse à un glissement accidentel et la réponse compensatoire de la force de préhension à une modification imprévisible du poids apparent sont retardées, atténuées et même complètement abolies (Johansson *et al.*, 1992; Augurelle *et al.*, 2003). Sans les informations sensorielles, dû à l'anesthésie locale (Nowak *et al.*, 2001; Augurelle *et al.*, 2003; Monzée *et al.*, 2003; Nowak & Hermsdörfer, 2003) ou chez les patients désafférentés (Nowak *et al.*, 2004; Hermsdörfer *et al.*, 2004), les modèles internes prédictifs ne sont plus mis à jour menant à une anticipation moins précise du PA résultant en une accumulation d'erreur qui peuvent pousser à échapper l'objet manipulé (Augurelle *et al.*, 2003).

Contrairement à l'anesthésie et au refroidissement local exercé dans les études mentionnées précédemment où les afférences cutanées sont complètement bloquées, une exposition au froid entraîne une perte progressive du contrôle sensorimoteur de la dextérité manuelle. En effet, nombreuses études ont démontré une altération légère et graduelle dans la dextérité manuelle lorsque la température des doigts passe de la température neutre à 20°C tandis qu'une diminution drastique dans la dextérité manuelle survient lorsque la température des doigts tombe sous les 15-16°C (McCleary, 1933; Dusek, 1953; Clark, 1961; Riley & Cochran, 1984; Schiefer *et al.*, 1984; Daanen *et al.*, 1993). Une baisse de température de la peau et éventuellement, des structures plus profondes viennent affecter le système nerveux diminuant la vitesse de conduction nerveuse. La vitesse de conduction nerveuse diminue linéairement lorsque la température du nerf passe de 36 à 23°C lorsque la température tombe sous les 23°C, cette diminution est fortement accentuée (De Jong *et al.*, 1966; Heus *et al.*, 1995). Si la température neurale tombe en-dessous de 10°C, la dextérité manuelle est impossible due à un blocage nerveux (Paintal, 1965; De Jong *et al.*, 1966; Vanggaard, 1975; Bell *et al.*, 1992). D'un point de vue mécanique, la baisse de température peut rendre le liquide synovial plus visqueux dans les articulations. L'épaississement du liquide synovial rend les mouvements plus lents dus à une rigidité articulaire (Hunter *et al.*, 1952; Havenith *et al.*, 1995) diminuant la dextérité manuelle. La dextérité manuelle est contrôlée centralement, mais est exécutée en périphérie laissant plusieurs niveaux pouvant être affectés directement (établissement de la force de préhension basée sur le contact initial de l'objet, maintien du ratio FP/PA optimal, détection de glissement de l'objet) ou indirectement (absence de correction du modèle interne prédictif) par le froid.

La baisse de température de la peau et des tissus plus profonds cause l'activation des mécanismes de conservation de la chaleur et de production de chaleur dont le frisson. La contraction musculaire involontaire des muscles squelettiques cause des tremblements qui sont accentués en périphérie (Stuart *et al.*, 1966). Comme les BAM correspondent à la contraction musculaire des MU rapide, la contraction de ces dernières produit plus de force donc un tremblement plus important comparativement au frisson continu produit par la contraction des fibres de type I. Il est pertinent d'étudier l'effet du frisson sur le contrôle moteur au niveau des doigts. De plus, une différence interindividuelle réside au niveau du patron de frisson (nombre de bouffées d'activité musculaire), il est possible que la prévalence des BAM augmente la perte du contrôle sensorimoteur.

CHAPITRE II - ÉTUDES

6 ÉTUDE 1 - «SHIVERING MODULATION IN HUMANS: EFFECTS OF RAPID CHANGES IN ENVIRONMENT TEMPERATURE»

Imbeault, MA, Mantha O. L., Haman F. (2013) Journal of Thermal Biology.
Volume 38, Issue 8: pages 582-587

6.1 ABSTRACT

During cold exposure, increase in heat production is produced via the activation of shivering thermogenesis and nonshivering thermogenesis, the former being the main contributor to compensatory heat production in non-acclimatized humans. In rats, it has been demonstrated that shivering thermogenesis is modulated solely by skin thermoreceptors but this modulation has yet to be investigated in humans. The aim of this study was to determine if cold-induced shivering in humans can be modulated by cutaneous thermoreceptors in conditions where increases in heat loss can be adequately compensated by increases in thermogenic rate. Using a liquid-conditioned suit, six non-acclimatized men were exposed to cold (6°C) for four 30 min periods, each of them separated by 15 min of heat exposure (33 °C). Core temperature remained stable throughout exposures whereas skin temperatures significantly decreased by 12% in average during the sequential cold/heat exposures compared to baseline ($p < 0.0001$). Shivering intensity and metabolic rate increased significantly during 6°C exposures (3.3 ± 0.7 % MVC, 0.40 ± 0.0 LO2/min, respectively) and were significantly reduced during 33 °C exposure (0.5 ± 0.1 % MVC, 0.25 ± 0.0 LO2/min; $p < 0.005$ for both). Most importantly, shivering could be quickly and strongly inhibited during 33 °C exposure although skin temperature often remained below baseline values. In conclusion, under compensatory conditions, cutaneous thermoreceptors appear to be a major modulator of the shivering response in humans and seem to react rapidly to changes in the microclimate right next to the skin and to skin temperature.

6.2 INTRODUCTION

In mammals, a decrease in environmental temperature initiates cold-defense mechanisms that prevent heat loss and increase heat production. Endogenously produced heat, triggered by the autonomic nervous system, comes from two sources, namely: shivering (ST) and non-shivering thermogenesis (NST). In the peripheral nervous system, thermoreceptors play a crucial role in the detection of changes in environmental temperature (via thermoTRP channels) and initiate appropriate responses through thermoregulatory pathways (Dhaka *et al.*, 2006; Caterina, 2007). In rodents, it has been shown that cold-defense mechanisms (i.e. ST, brown adipose tissue, skin and tail vasoconstriction) are modulated to a large extent by cutaneous thermoreceptors (Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). More specifically, it was observed that fusimotor activity is systematically inhibited by skin warming, even when core temperature is below normal values (Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). It was concluded from these observation that ST is modulated solely by skin temperature (Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). Brown and Brengelmann (1968) did investigate the effects of rapid changes of temperature on metabolic rate in humans. They found that rapid change in skin temperature do have a direct effect on the metabolic rate in humans. Nonetheless, shivering activity was not documented. This peripheral modulation of the shivering response has yet to be investigated in humans.

Even though facultative thermoregulatory processes are highly conserved in mammals (Ghysen, 2003), diversity of metabolic rate, body mass, body size, core temperature (T_{core}) and average skin temperature ($\bar{T}_{\text{skin}}$) are found among mammals. This suggests that thermogenic mechanism modulations are also likely to diverge between species. In line with this assumption, the relative

contribution of central and peripheral temperatures to initiate thermoregulatory responses has been found different between species (Jessen, 1981; Tanaka *et al.*, 2006; McAllen *et al.*, 2009). Additionally, in rats and other small mammals, NST [mainly brown adipose tissue (BAT)] can replace ST as the main heat generating system after cold-acclimation (Cannon & Nedergaard, J., 2004). On the other hand, despite the recent rediscovery of active BAT in adult humans (Nedergaard *et al.*, 2007; Cypess *et al.*, 2009; Virtanen *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2009; Ouellet *et al.*, 2012), there is, to our knowledge, no evidence of metabolic adaptation after cold acclimation (Hammel, 1960). In fact, habituation, reduced shivering response and blunted vasoconstriction causing greater fall in skin and core temperature, seems to be the most common adaptation in cold acclimated humans (see Sawka *et al.*, 2002 for review). These differences suggest that the modulation of thermogenic mechanisms could vary substantially between species.

The aim of this study was to determine if cold-induced shivering in humans can be modulated by cutaneous thermoreceptors in cold conditions where increases in heat loss are compensated by increases in thermogenic rate. We hypothesized that oscillation of water temperature perfused in a liquid-conditioned suit (LCS) would result in the fast activation (6°C water) and fast inhibition (33°C water) of ST.

6.3 METHODOLOGY

6.3.1 ETHICAL APPROVAL

Six healthy (24 ± 4 y) non- acclimatized men volunteered for this study. Informed written consent was obtained from all participants in accordance with the *Declaration of Helsinki* and the protocol received approval from by the Health Sciences Ethics Committee of the University of Ottawa.

6.3.2 EXPERIMENTAL PROTOCOL

On the evening of the experiment, subjects ate a standardized meal (3220 kJ or 770 kcal, with 42% of energy from CHO) and then reported to the laboratory at 7:30am after a 12h fast . Upon their arrival, participants were fitted with a liquid-conditioned suit (LCS: Three Piece, Allen Vangard, Ottawa, ON, Canada), surface electrodes, thermocouples and ingested a telemetric pill. Following baseline measurements (45 min) at ambient temperature (25°C, ~ 30% relative humidity), temperature oscillations started; 30 min of cold exposure were followed by 15 min of heat exposure and this 45 min sequence was repeated four times for a total duration of 3h. Water temperature perfused through the LCS was at 6°C and 33°C during cold exposure and heat exposure, respectively. Metabolic and thermal responses as well as muscle activity were monitored continuously during baseline and exposure periods. Thermal comfort, using the thermal comfort scale, was obtained during each temperature oscillation. The thermal comfort scale goes from -5 to +5; -5 meaning the coolest the participant has ever been and +5 the hottest the participant has ever been.

6.3.3 THERMAL RESPONSE

Mean skin temperature ($\bar{T}_{\text{skin}}$) was calculated from 12 sites weighted in the following proportions: head 7%, hand 4%, upper back 9.5%, chest 9.5%, lower back 9.5%, abdomen 9.5%, bicep 9%, forearm 7%, quadriceps 9.5%, hamstring 9.5%, front calf 8.5%, and back calf 7.5% (Hardy & DuBois, 1938). Core temperature (T_{core}) was obtained by ingestible capsule. Water temperature entering the LCS (T_{in}) and exiting (T_{out}) of the LCS was measured for 4 out of 6 participants.

6.3.4 METABOLIC RESPONSE

Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) were measured using a calibrated metabolic system (SABLE systems, Las Vegas NV, USA) and expressed in STPD.

6.3.5 ELECTROMYOGRAPHY (EMG)

EMG activity was recorded from 12 muscles on the right side of the body: superior *trapezius* (TRs), inferior *trapezius* (TRi), *latissimus dorsi* (LA), *pectoralis major* (PE), *deltoid* - anterior fibers (DE), *biceps brachii* – short head (BI), *triceps brachii* – lateral head (TI), *rectus abdominis* (AB), *vastus lateralis* (VL), *rectus femoris* (RF), *vastus medialis* (VM), *biceps femoris* (BF). The skin sites were prepared with abrasive tape and cleaned with alcohol swabs. The surface electrodes (Delsys, Boston, MA, 02215, USA) were taped on the belly of the muscles using medical tape. EMG data was collected at 1000Hz and the signal amplified by 1000. EMG signals

were band-pass filtered to remove spectral components below 20 Hz and above 500 Hz, as well as 60-Hz contamination and related harmonics. A custom-designed MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA) was used to analyze EMG signals. Root-mean-square values (RMS) were calculated from raw EMG signals using a 50-ms overlapping window (50%). Shivering intensity of individual muscles was calculated as follows: baseline RMS values ($RMS_{baseline}$) were subtracted from shivering RMS (RMS_{shiv}) values and from RMS values obtained from the maximal voluntary contractions (MVC) of individual muscles (RMS_{mvc}). Shivering intensity was normalized to RMS_{mvc} by using the following equation:

$$\text{Shivering Intensity (\%MVC)} = \frac{RMS_{shiv} - RMS_{baseline}}{RMS_{mvc} - RMS_{baseline}} \times 100 \quad (1)$$

Whole body shivering intensity ($\%MVC_{wb}$) was determined by averaging the shivering intensity from each muscle (for more details see Haman et al. 2004).

6.3.6 ANALYSIS

Data are presented as means $\pm$ standard error. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$, unless indicated otherwise. Analysis of variance (ANOVA) for repeated measures were performed to seek differences between cold and heat oscillations for shivering intensity, thermal measurements, and metabolic rate. For ANOVAs, data collected during the whole duration of each temperature wave (30min of cold exposure or 15min of heat exposure) was averaged for

each variable. Pearson correlations were calculated to determine the relationship between whole-body shivering intensity (%MVC_{wb}) and environmental temperature (T_{in}), $\bar{T}_{skin}$, and $\dot{V}O_2$.

6.4 RESULTS

Thermal, metabolic and shivering responses are illustrated in figure 6.1. $\bar{T}_{skin}$ was significantly cooler with time in both cold and warm temperature phases ($p < 0.0001$). However, $\bar{T}_{skin}$, on average, was not significantly different between cold and warm phases (30.3 ± 0.5 °C vs. 30.1 ± 0.4 °C, respectively) but both were significantly cooler than baseline values (34.2 ± 0.1 °C). Of note, $\bar{T}_{skin}$ were never stable but constantly changing accordingly with temperature of the water perfusing the LCS. While averaged skin temperature values during warm and cold waves were not statistically different, the directionality of the skin temperature changes was the opposite during cold and warm oscillations. T_{core} remained stable during cold and heat exposures compared to baseline (37.0 ± 0.1 °C vs. 36.8 ± 0.1 °C, respectively). $\dot{V}O_2$, in average, was significantly higher during cold exposures compared to heat exposures (393 ± 62 ml·min⁻¹ vs. 252 ± 14 ml·min⁻¹, respectively) ($p = 0.0003$).

Following the same pattern, shivering intensity (%MVC_{wb}) was significantly higher during cold exposures (3.3 ± 0.7 % MVC_{wb}) compared to heat exposures (0.5 ± 0.1 % MVC_{wb}) ($p = 0.004$). For example, a typical muscle response (sTR) is illustrated in Figure 2. We investigated the strength of the relation between oxygen consumption [$\dot{V}O_2$ (ml/min)] and the shivering activity

(% MVC_{wb}) and a strong correlation was found between these two variables for all subjects ($r = 0.87 \pm 0.03$) ($p < 0.0001$) (Figure 6.3).

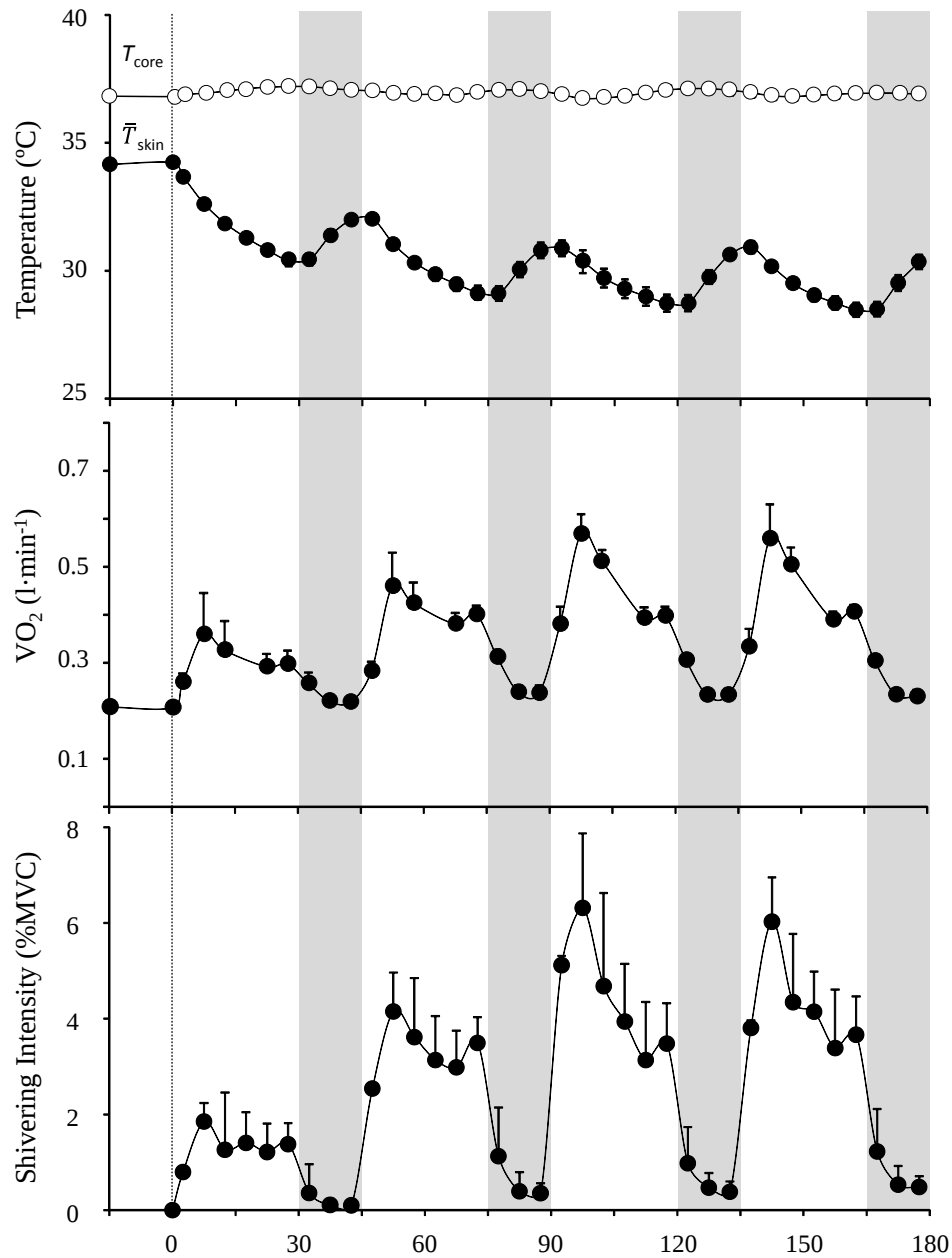


Figure 6.1. Thermal [T_{core} ($\circ$) and $\bar{T}_{skin}$ ($\bullet$)] responses (top graph), metabolic response (middle graph) and shivering response (bottom graph) in non-acclimatized men exposed to four 30min of cold exposure (5°C water in the LCS) each of them followed by 15 min of heat exposure (33°C water in the LCS) for a total duration of 180 min. Vertical dashed line represents the start of the temperature oscillations and grey shaded area are the heat exposures.

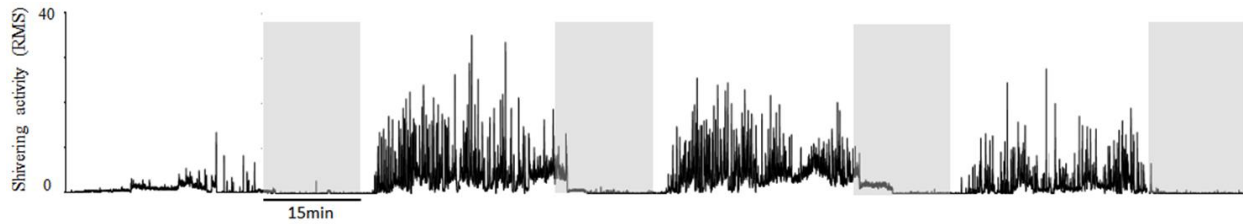


Figure 6.2. Superior trapezius activity (RMS) in a non-acclimatized man exposed to four 30 min of cold exposure (5°C water in the LCS) each of them followed by 15 min of heat exposure (33°C water in the LCS) for a total duration of 180 min.

To distinguish the influence of measured skin temperature and environmental temperature (T_{in}), the relationship between shivering activity and the different temperature measurements was investigated. No correlation was found between the shivering activity (% MVC_{wb}) and the average $\bar{T}_{skin}$ was found to be non-significant in most of the participants ($r = -0.27 \pm 0.11$; $p = 0.2$) (Figure 6.4, bottom graph). On the other hand, the shivering activity (% MVC_{wb}) and the environmental temperature (T_{in}) were found to be systematically and inversely correlated ($r = -0.56 \pm 0.04$; $p = 0.006$). Because the relationship between the shivering activity (% MVC_{wb}) and the environmental temperature (T_{in}) appeared stronger once the shivering threshold has been reached (dashed line in Figure 6.4); a second correlation analysis was performed between these two variables but excluding data from the first cold wave (cluster of points in the dashed circle). A stronger correlation coefficient was indeed obtained excluding these data points ($p = -0.77 \pm 0.03$; $p < 0.0001$).

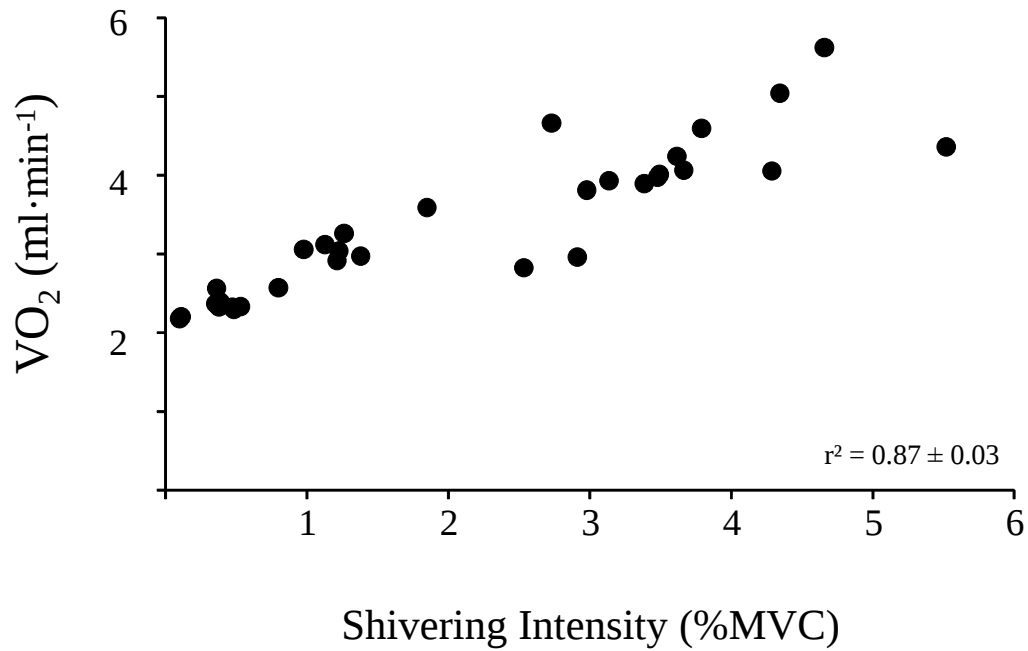


Figure 6.3. Relationship ($r^2 = 0.9$) between shivering intensity (%MVC) and metabolic rate (VO_2 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)) in non-acclimatized men exposed to four 30 min of cold exposure (5°C water in the LCS) each of them followed by 15 min of heat exposure (33°C water in the LCS) for a total duration of 180 min.

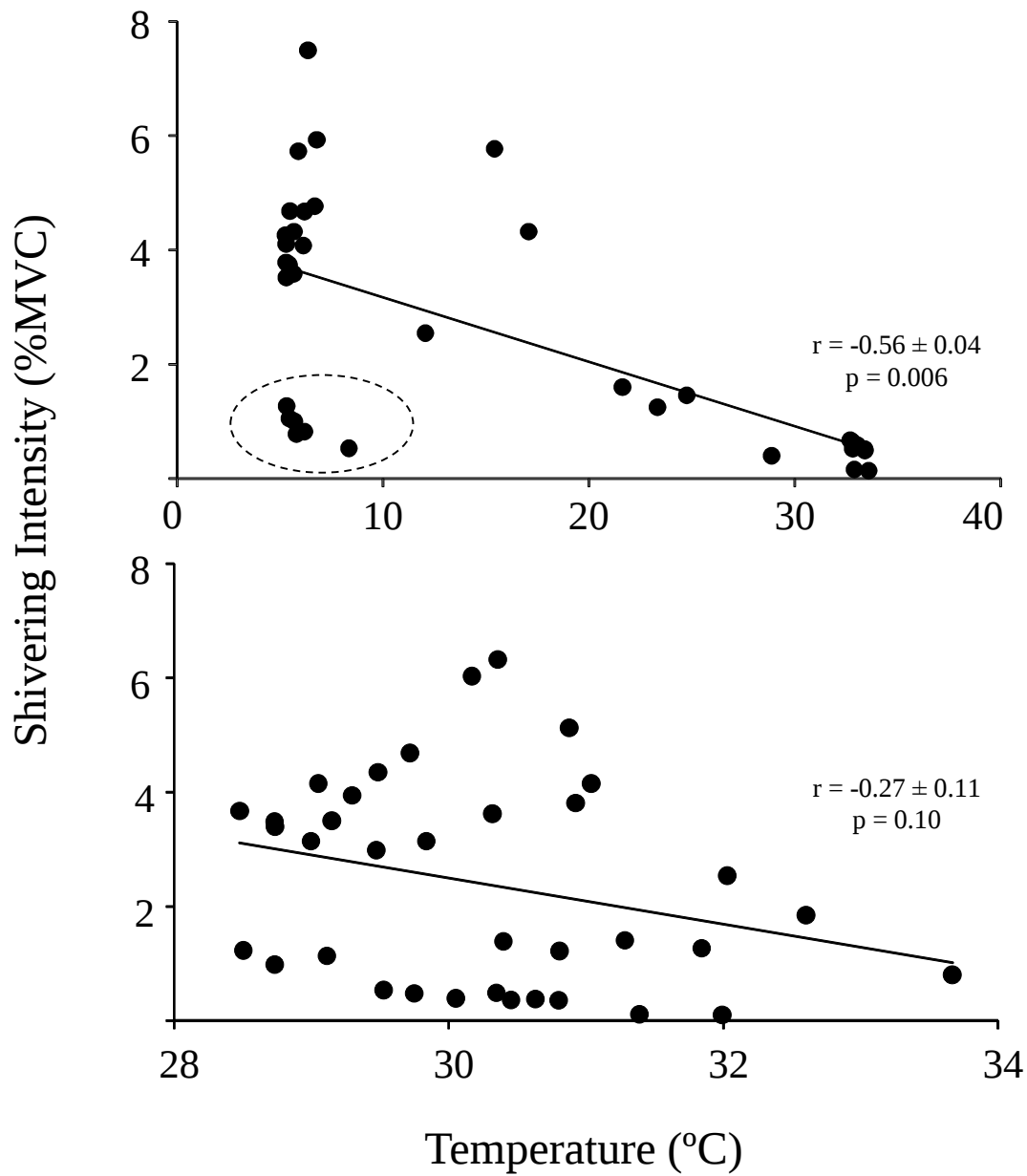


Figure 6.4. Relationship between shivering intensity (% MVC) and environment temperature (water in the LCS) (top graph) and skin temperature (bottom graph) in non-acclimatized men exposed to four 30 min of cold exposure (5°C water in the LCS) each of them followed by 15 min of heat exposure (33°C water in the LCS) for a total duration of 180 min.

Figure 6.5 illustrates the thermal comfort during baseline, cold exposures and heat exposures. Thermal comfort was significantly lower during cold exposure, meaning subjects felt cooler during cold exposures (-3.5 ± 0.2) compared to heat exposure (0.2 ± 0.2) ($p < 0.0001$) and baseline (0.8 ± 0.2) ($p = 0.0005$). Subjects' thermal comfort was the same during heat exposure compared to baseline.

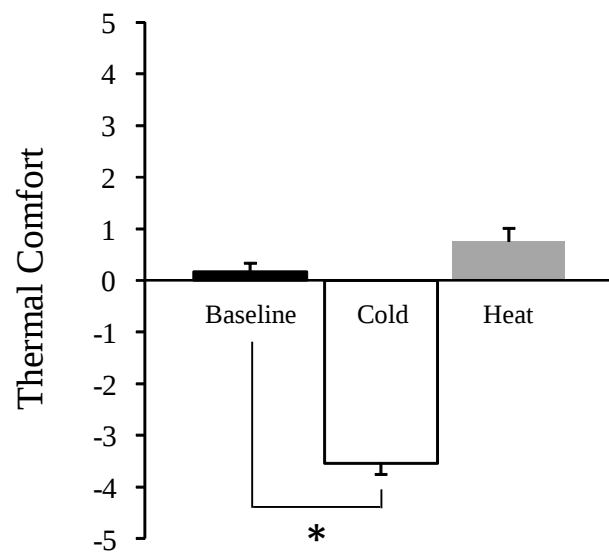


Figure 6.5. Thermal Comfort scale in non-acclimatized men exposed to four 30min of cold exposure (5°C water in the LCS) each of them followed by 15min of heat exposure (33°C water in the LCS) for a total duration of 180 min. The feeling scale goes from -5 to 5; where -5 means coolest I've ever been and 5 means hottest I've ever been.

6.5 DISCUSSION

The aim of this study was to determine if cold-induced shivering is principally modulated by skin thermoreceptors in humans during intermittent, thermally compensable cold exposure. As hypothesized, drastic inhibition of cold-induced shivering was observed in all 33°C exposures despite the fact that average skin temperature, although increasing very subtly during these phases, remained well below baseline values whereas all 6°C caused shivering thermogenesis. Additionally, the shivering response was found to be negatively correlated to the environmental temperature (water in the LCS) whereas the negative relation with skin temperature was not systematically observed. These findings support the concept that cutaneous thermoreceptors may be the major modulator of the shivering response in humans and emphasize, once more, that thermoregulatory pathways are highly conserved in mammals (Ghysen, 2003; Tanaka *et al.*, 2006; Clarke & Pörtner, 2010).

It is important to note that because core temperature could not be manipulated independently of skin temperature using our methodology, we can only assume that cutaneous thermoreceptor activation has an important role in modulating shivering in humans. With this said, the rapid changes in environmental temperature induced by the LCS thermal transfer [temperature of the water entering the LCS minus the temperature of the water coming out ($T_{in}-T_{out}$)] was on average -8.61 ± 0.51 °C compared to 3.23 ± 0.25 °C during warm oscillations. Thus, heat transfer was almost 3 times higher during cold periods and these cold periods were twice the duration of the warm periods causing a progressive decrease of $\bar{T}_{skin}$ throughout the whole exposure. Hence, it is fair to assume that the subcutaneous tissues were still below thermoneutral values when the first

and the following warm oscillations occurred. The rapid changes in environmental temperature allowed little time for significant changes in T_{core} but subcutaneous and deeper tissue temperature might have progressively decreased with each additional cold exposure. Despite the progressive fall in $\bar{T}_{\text{skin}}$ and, although not measured, subcutaneous tissue temperature decrease, the shivering response did get systematically inhibited within the first 5 min of each warm oscillation.

Additionally, although we did not measure the activity of the thermoTRP in the present study, it is known that each thermoTRP is sensitive to a specific range of temperature and will only respond to the temperature within their range. Thus, the 6°C and 33 °C exposures induce antagonistic skin temperature changes (the former inducing a decrease in skin temperature and the latter inducing an increase) and, consequently, activate distinct thermoTRPs (cold vs warm-sensitive thermoreceptors, respectively) (see Figure 6.1).

Our results support the findings of Tanaka et al. (2006) in rats that cutaneous thermoTRPs play an important role in shivering modulation in humans and stress the difference between the measured skin temperature ($\bar{T}_{\text{skin}}$) and cutaneous thermoTRPs activation in shivering response modulation. Indeed, for a same average $\bar{T}_{\text{skin}}$ but opposite directionality of change, either a strong activation or a strong inhibition of the shivering response was observed depending on the environmental temperature (6°C or 33°C water perfused in the LCS) (Figure 6.1 and 6.2). We hypothesize that this observation could be explained by the fact that cold- or warm-sensitive thermoTRPs were activated by temperature changes in the micro-environment of the skin and in the skin before $\bar{T}_{\text{skin}}$ changes could be measured. ThermoTRPs are expressed in free nerve endings found in the epidermis and dermis (Wang *et al.*, 1990; Hilliges *et al.*, 1995) and are also expressed in keratinocytes (Peier *et al.*, 2002). Their proximity with the environment allows the

rapid activation of specific thermoTRPs which trigger adequate responses through feedforward thermoregulatory pathways even before a significant change in $\bar{T}_{\text{skin}}$ is measured. In fact, it has been observed in a study characterizing thermoreceptors that they detect temperature changes in the environment well before the temperature probe is in contact with the skin (Hensel *et al.*, 1974). This observation is supported by the significant negative correlation between the shivering activity (% MVC_{wb}) and the environment temperature (T_{in}) ($r = -0.56 \pm 0.04$; $p = 0.006$) and the inconsistent relation between average $\bar{T}_{\text{skin}}$ and the shivering activity (% MVC_{wb}). The lack of correlation between the average $\bar{T}_{\text{skin}}$ and the shivering activity (% MVC_{wb}) could also be interpreted as indicating that the activation of the cutaneous thermoreceptors and the initiation of the appropriate thermoregulatory mechanisms is rapid and occurs before we could measure significant changes in average $\bar{T}_{\text{skin}}$ (feedforward mechanism). It is possible, however, that the skin temperature measurement might not have been optimal. In the present study, skin temperature was measured with heat flux discs which may have led to the skin at the sites of measurement not being cooled or warmed at the same rate as the skin directly exposed to the perfusing water. This may have produced an underestimation of the variation in $\bar{T}_{\text{skin}}$ (lower cooling and warming rate) and ultimately, to the absence of correlation between average $\bar{T}_{\text{skin}}$ and the shivering activity (% MVC_{wb}). However, given the systematic, almost instantaneous inhibition of muscle shivering activity observed at the beginning of warming phases, it can be assumed that most of the time during the present study, complete inhibition of shivering occurred with only a small increase in skin temperature and while measured $\bar{T}_{\text{skin}}$ was most likely still well below ambient values (Figure 6.1). Temperature is the adequate stimulus for the thermoreceptors whereas it is the environmental temperature and/or tissue temperature (Hensel, 1952; Vendrik & Vos, 1958).

Cold-defence mechanisms are initiated to prevent, rather than to react to a decrease in core temperature. In humans, this feedforward control has been observed in the discharge behavior of cold-sensitive afferent (Campero *et al.*, 2001). In response to a temperature fall, these afferent display a characteristic discharge pattern characterized by an initial phasic discharge (high discharge frequency) followed by a steady state discharge as the temperature changes stabilize (Campero *et al.*, 2001). Interestingly, in the present study, for each cold exposure phase, ST followed a similar pattern as that described for cold afferent firing pattern; a large peak of shivering activity is initially observed followed by a small decrease to finally reach plateau-like activity (Figure 6.1). Additionally, suppression of cold-sensitive afferent discharge is observed when temperature rises (Campero *et al.*, 2001). Once again, a similar response was evidenced in our study by the fast inhibition of ST in each warm exposure. Although thermosensitive afferent activity was not measured in the present study, our data reflect the discharge pattern theoretically expected from their activation.

Metabolic measurements were also characterized by intensity peaks followed by a plateau-like activity. Correlation analysis showed that nearly 90% ($r^2=0.87 \pm 0.03$) of the variation in oxygen consumption (VO_2) could be explained by variations in shivering intensity (Figure 6.3). It is important to note, however, that in the current study, the shivering response is based on 12 superficial muscles. Since the reticulospinal and rubrospinal tracts are the possible efferent pathways responsible for the initiation of ST (Hemingway, 1963) and that the reticulospinal tract innervate postural muscles, it is likely that deep postural muscles may as well have contributed to

ST in response to cold exposure. However, the shivering activity of deep muscles cannot be measured by surface EMG, making their contribution to shivering thermogenesis impossible to estimate with our current experimental setting. Whether adding deep postural muscle activity would strengthen our correlation observed between muscle shivering activity and oxygen consumption or the residual variability in oxygen consumption is related to factors other than muscle thermogenesis remain elusive.

We hypothesize that the remaining 10% of unexplained variability in VO_2 could be attributed to various NST mechanisms which have been shown by McAllen *et al.* (2009) to also be initiated by the activation of cutaneous thermoreceptors. Several studies confirm the presence, in variable amount, of BAT in adult humans (Cypess *et al.*, 2009; Virtanen *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2009). Additionally, an inverse relation between low intensity shivering response and BAT volume has been recently reported in a small group of 6 men exposed to mild cold for three hours (Ouellet *et al.*, 2012). Along with deeper postural muscle activity, NST could explain, at least part of the residual variation between oxygen consumption and shivering activity.

Interestingly, the 33°C exposures were perceived as neutral (neither warm nor cold) by the participants (Figure 6.5). Under normal conditions, 33°C air temperature is sensed as hot while a 33°C skin temperature is perceived as neutral. Thermal sensation can be influenced by previous encountered temperature (Stevens & Stevens, 1960). For instance, cold will be perceived as cool if heat is previously experienced and cold will be sensed as extremely cold if the body is already cooled down. In the present study, all the participants' exposures followed the same sequence,

starting with the 6°C exposure (30 min) followed by the 33°C exposure (15 min), and this sequence being repeated 4 times. Since the sequence was systematically initiated with the 6°C exposure, the skin temperature was constantly below neutral values even during the 33°C exposure. Thus, it might be possible that the thermal sensation was shifted. In other words, it is possible that 33°C usually perceived as hot is perceived as neutral since the body is cold.

6.6 CONCLUSION

Our present observation suggests that shivering response in humans is modulated by cutaneous thermosensitive afferents (most likely thermoTRPs). For a given skin temperature, temperature changes in the environment can be detected by the thermoTRPs which initiate appropriate core temperature defence mechanisms. Furthermore, the robust pattern of the shivering response followed the known firing behavior of cold-sensitive afferents (Campero *et al.*, 2001) which suggest that cold-sensitive afferent discharge frequency may be responsible for the fluctuation of shivering intensity. Further research allowing investigation of deep muscle activity during shivering is needed to evaluate the contribution of those muscles to the shivering response.

6.7 ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thanks the subjects of the present study for their participation. The present work benefited from the input of Jean-François Mauger who provided valuable

comments to the writing of the research presented here. The authors have no conflict of interest in relation to the present study.

6.8 ROLE OF FUNDING SOURCE

This study was funded by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC Canada). The funding agency had no involvement in the research preparation or in writing the report.

7 ÉTUDE 2 - «CHARACTERIZATION OF COLD-INDUCED SHIVERING NEURAL OUTPUT»

7.1 ABSTRACT

Shivering thermogenesis efferent pathways are believed to be the reticulospinal and the rubrospinal tracts in mammals (Hemingway, 1963). In humans, however, the rubrospinal tract is relatively small (Nathan *et al.*, 1996), leaving the reticulospinal tract as the most probable principal efferent pathway. In parallel with the reticulospinal tract anatomy, correlations of the burst-like activity between shivering muscles on the same side of the body have been reported previously suggesting a common neural input to the motor neuron pools of shivering muscles (Israel & Pozos, 1989). Additionally, symmetry of the shivering pattern in men and women has been reported (Haman *et al.*, 2010). However, the continuous component of shivering (4-16 Hz band) was not examined in either study. Therefore, a thorough analysis of the shivering activity across homologous muscles and muscles on the same side of the body has yet to be carried out and would provide a more detailed characterization of the shivering efferent signal. Eleven participants (5 men and 6 women) were exposed to cold for 120 min. Muscle activity was measured bilaterally from 7 muscles: *trapezius*, *latissimus dorsi*, *pectoralis major*, *rectus abdominis*, *vastus lateralis*, *rectus femoris*, and *vastus medialis*. Two frequency bands were examined (0.03-0.06 Hz and 5-20 Hz), corresponding to the continuous low intensity (4-16 Hz) and burst-like activity (0.03-0.2 Hz) components of shivering. Coherence strength was consistently high in the burst-like activity band for all muscles pairs and between muscles on the same side of the body. In contrast, the strength of the coherence in the frequency band corresponding to continuous shivering activity was found to be lower compared to the coherence in the low frequency band. Briefly, the shivering efferent signal seems to be a common neural

input to the motor neuron pools in which the strength of the coherence is higher in the burst-like activity band.

7.2 INTRODUCTION

Cold-induced shivering is initiated by the detection of cold environmental temperature and is centrally regulated by the hypothalamus. Although the thermoregulatory afferents and the central pathways of shivering thermogenesis are well documented (see Morisson 2011), details on the efferent pathway and the mechanisms and structures responsible for the initiation of shivering are still scarce in humans. Shivering thermogenesis efferent pathways are believed to be the reticulospinal and the rubrospinal tracts in mammals (Hemingway, 1963). In humans, however, the rubrospinal tract is relatively small (Nathan *et al.*, 1996), leaving the reticulospinal tract as the most probable principal efferent pathway. The reticulospinal fibres innervate axial muscles as well as proximal muscles of the limbs through monosynaptic connections to alpha-motoneurons (Shapovalov, 1972; Peterson *et al.*, 1979; Kuypers, 1981; Holstege & Kuypers, 1982, 1987; Martin *et al.*, 1985; Jones & Yang, 1985). Therefore, the reticulospinal tract plays a role in whole-body postural control and postural adjustments (Kuypers, 1981), and gross hand movements (Riddle *et al.*, 2009). Anatomically, the reticulospinal fibres are present bilaterally although ipsilateral fibres are predominant (Nathan *et al.*, 1996). Finally, a recent case study of a man displaying absence of shivering of the left side of his body following a unilateral lesion of the left lateral medullary tract supports the involvement of the reticulospinal tract in shivering initiation in humans (Gilbert, 2007).

Cold-induced shivering in humans is characterized by two types of muscle activity: continuous low intensity activity and high intensity burst-like activity (Israel & Pozos, 1989). The continuous low intensity activity is the result of slow-twitch motor unit (MU) discharges and is found in 4-16 Hz frequency band (Petajan & Williams, 1972), whereas the burst-like activity likely involves the fast-twitch MUs which activity is modulated at lower frequencies (0.03-0.2 Hz) (Petajan & Williams, 1972; Israel & Pozos, 1989). Correlations of the burst activity between shivering muscles on the same side of the body have been reported previously suggesting a common neural input to the motor neuron pools of shivering muscles (Israel & Pozos, 1989). However, the continuous component was not examined. Additionally, as the reticulospinal tract sends projections bilaterally, it would be fair to assume that the same efferent drive would be sent to muscle pairs resulting in symmetrical shivering activity. The general qualitative symmetry of the shivering pattern in men and women has been reported without further investigation on its significance or origin (Haman *et al.*, 2010), but a thorough analysis of the shivering activity coherence across homologous muscles and muscles on the same side of the body has yet to be carried out and would provide a more detailed characterization of the shivering efferent signal. In fact, EMG-EMG coherence could provide an indication of such muscle coordination by a common neural input as it calculates the strength of common oscillations and the frequency band distribution between a muscle pair (Rosenberg *et al.*, 1989; Farmer *et al.*, 1993; Farmer, 1998; Grosse *et al.*, 2002).

The aim of the study was thus to characterize efferent signal coherence between muscle pairs (bilateral coherence) and between different muscles on the same side of the body (top-down

coherence) in the continuous low intensity (4-16 Hz) and burst-like (0.03-0.2 Hz) components of shivering activity.

7.3 METHODS

7.3.1 PARTICIPANTS

EMG signals from eleven individual were analyzed for this study; five healthy non-cold acclimatized men (22.7 ± 0.9 years) and six women (23 ± 2 years). All individuals volunteered for this study approved by the Health Sciences Ethical Committee of the University of Ottawa with the written consent of all participants. Although all individuals were exposed to the same experimental conditions, the EMG signals from the six women are from a previous study (see Blondin *et al.*, 2011).

7.3.2 MATERIALS AND EXPERIMENTAL PROTOCOL

Experiments were conducted between 0800 and 1300 h, following 24-h without heavy physical activity. Participants were fitted with a three piece liquid-conditioned suit (LCS: Three Piece, Allen Vangard, Ottawa, ON, Canada) and equipped with surface electrodes (Delsys, Boston, MA). Skin sites were prepared with abrasive tape and cleaned with alcohol swabs, and electrodes were secured on the belly of the muscles with medical tape. Following 60 min in ambient conditions (25°C , $\sim 30\%$ RH), cold exposure was initiated by perfusing 4°C water through the

LCS for 120 min. EMG activity was obtained bilaterally from 7 muscles: *trapezius* (TR), *latissimus dorsi* (LA), *pectoralis major* (PE), *rectus abdominis* (RA), *vastus lateralis* (VL), *rectus femoris* (RF), and *vastus medialis* (VM). Electrode placement for TR, VL, RF and VM followed the recommended SENIAM standards. For the LA, PE, and RA, the electrode was placed on the most prominent part of the muscle belly.

During the 60 min baseline and 120 min cold exposure, participants were in a semi-seated position and asked to refrain from voluntary movement.

7.3.3 DATA ANALYSIS

EMG signals were collected at baseline and throughout 120 min cold exposure. However, only the last 5 min of the cold exposure were used for analysis as shivering was constant and maximal for all participants. EMG signals were collected at 1000 Hz with a gain of 1000. Signals were filtered using a low-pass filter (5 Hz) and analyzed using a MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA). For each muscle pair of interest, a coherence spectrum was calculated with a single 32768 point long EMG window giving a frequency resolution of 0.03 Hz. Coherence was documented for each homologous muscle pairs (bilateral) and between muscles on the same side (top-down). Ensemble averages were obtained from the coherence spectra of all participants (men and women). Coherence values can range from 0 (no coherence) to 1 (perfect coherence) but were considered significant when power in the coherence function was above two standard deviations (SD) from the average power within a given muscle pair's coherence spectra. Two frequency bands were examined, corresponding to the continuous low intensity (4-16 Hz) and

burst-like (0.03-0.2 Hz) components of shivering activity. An average of the significant coherence values was calculated within each region of interest.

7.4 RESULTS

7.4.1 GENDER DIFFERENCES

Shivering coherence was found similar between men and women as no gender differences were observed for bilateral and top-down coherence except for the top-down coherence between quadriceps muscles for women. Thus, data from men and women were pooled.

7.4.2 BILATERAL COHERENCE

For all muscle pairs, systematic significant high coherence was found in the low frequency range (0.03-0.06 Hz) corresponding to burst-like shivering activity (average coherence 0.99 ± 0.02) (Table 7.1). Interestingly, significant but lower coherence (0.33 ± 0.05) was also found in the frequency band corresponding to the continuous shivering (5 and 20 Hz). The latter coherence, however, was only observed in the upper body muscle pairs (Figure 7.1). Figure 7.2 illustrates the coherence in the low frequency range in the rectified shivering activity of two muscle pairs [*latissimus dorsi* (A) and *pectoralis* (B)].

Table 7.1. Significant bilateral coherence averages in the burst-like activity and the continuous shivering activity components.

Hz	TR	LA	PE	RA	VL	RF	VM	AVE
0.03-0.06	0.999	0.999	0.950	0.992	0.999	0.999	1.000	0.991
5-20	0.148	0.269	0.450	0.443	---	---	---	0.330

--- means no significant coherence between the muscles

7.4.3 TOP-DOWN COHERENCE

Significant coherence in the low frequency range (0.03-0.06 Hz) was found between all muscles on both sides of the body (0.99 ± 0.01) (Figure 7.3 shows results for LA). The coherence was again found to be lower in the continuous shivering activity range (5-20 Hz) for the top-down muscle pairs (Table 7.2). Interestingly, among all upper body muscles (*trapezius*, *latissimus dorsi*, *pectoralis*, *rectus abdominis*), only the *rectus abdominis* showed significant coherence with the quadriceps muscles. The coherence between the quadriceps muscles was significant for the entire frequency range of interest (Figure 7.4).

Table 7.2. Significant Top-down coherence averages in the continuous shivering activity (5-20 Hz) of the right and left side combined.

	TR	LA	PE	RA	VL	RF	VM
TR		0.15	0.15	0.14	---	---	---
LA	0.15		0.30	0.35	---	---	---
PE	0.15	0.30		0.36	---	---	---
RA	0.14	0.35	0.36		0.21	0.15	0.14
VL	---	---	---	0.21		0.16	0.16
RF	---	---	---	0.15	0.16		0.18
VM	---	---	---	0.14	0.16	0.18	

Shaded numbers represent significant coherence from 0 Hz to 20 Hz

--- means no significant coherence between the muscles

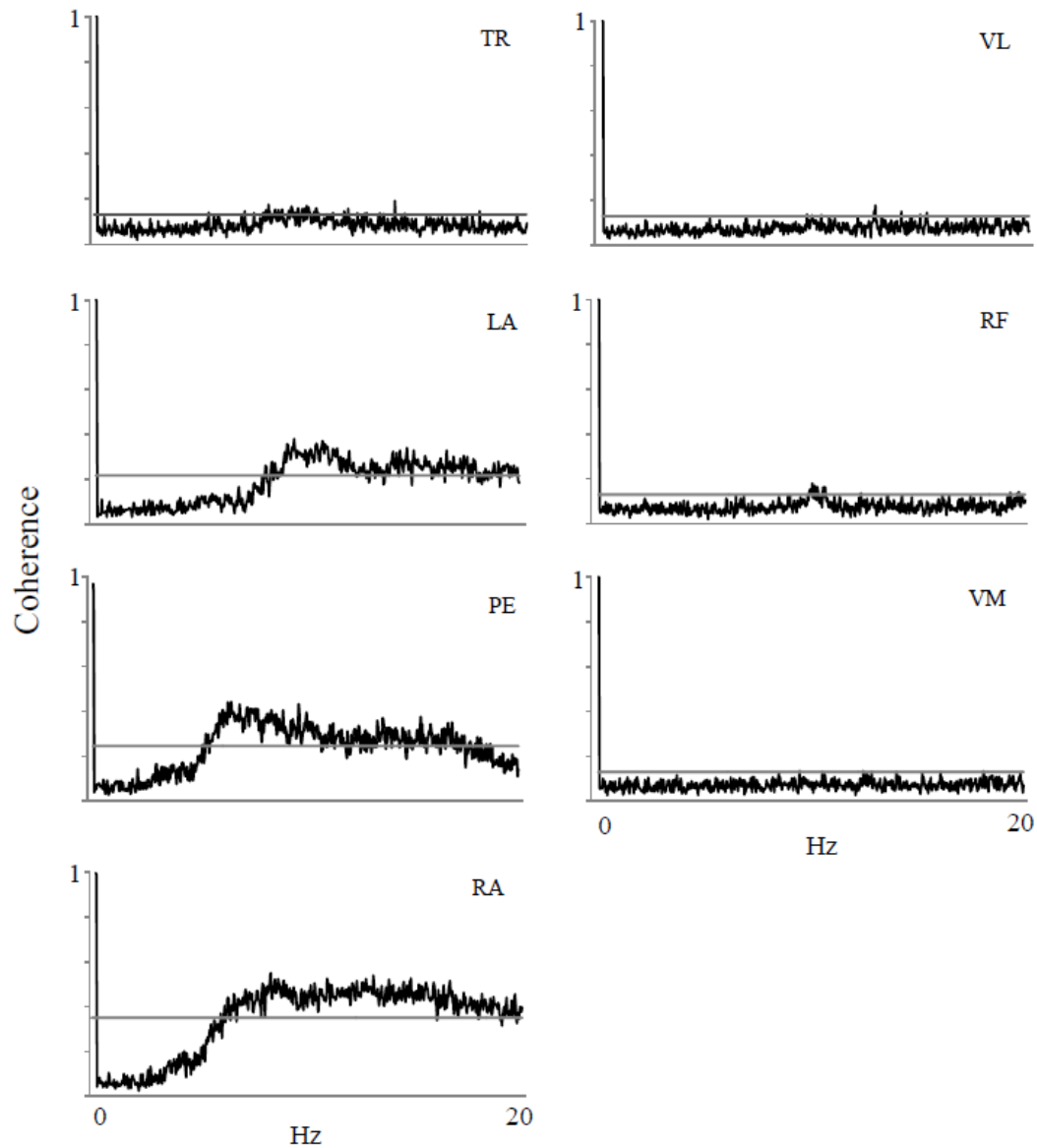


Figure 7.1. Ensemble average (pooled data from both men and women) of bilateral coherence spectra (0 and 20 Hz) of the seven muscle pairs during the last 5 min of the 120 min cold exposure. The grey line represents the significance level. TR : *trapezius*, LA : *latissimus dorsi*, PE : *pectoralis*, RA : *rectus abdominis*, VL : *vastus lateralis*, RF : *rectus femoris*, VM : *vastus medialis*.

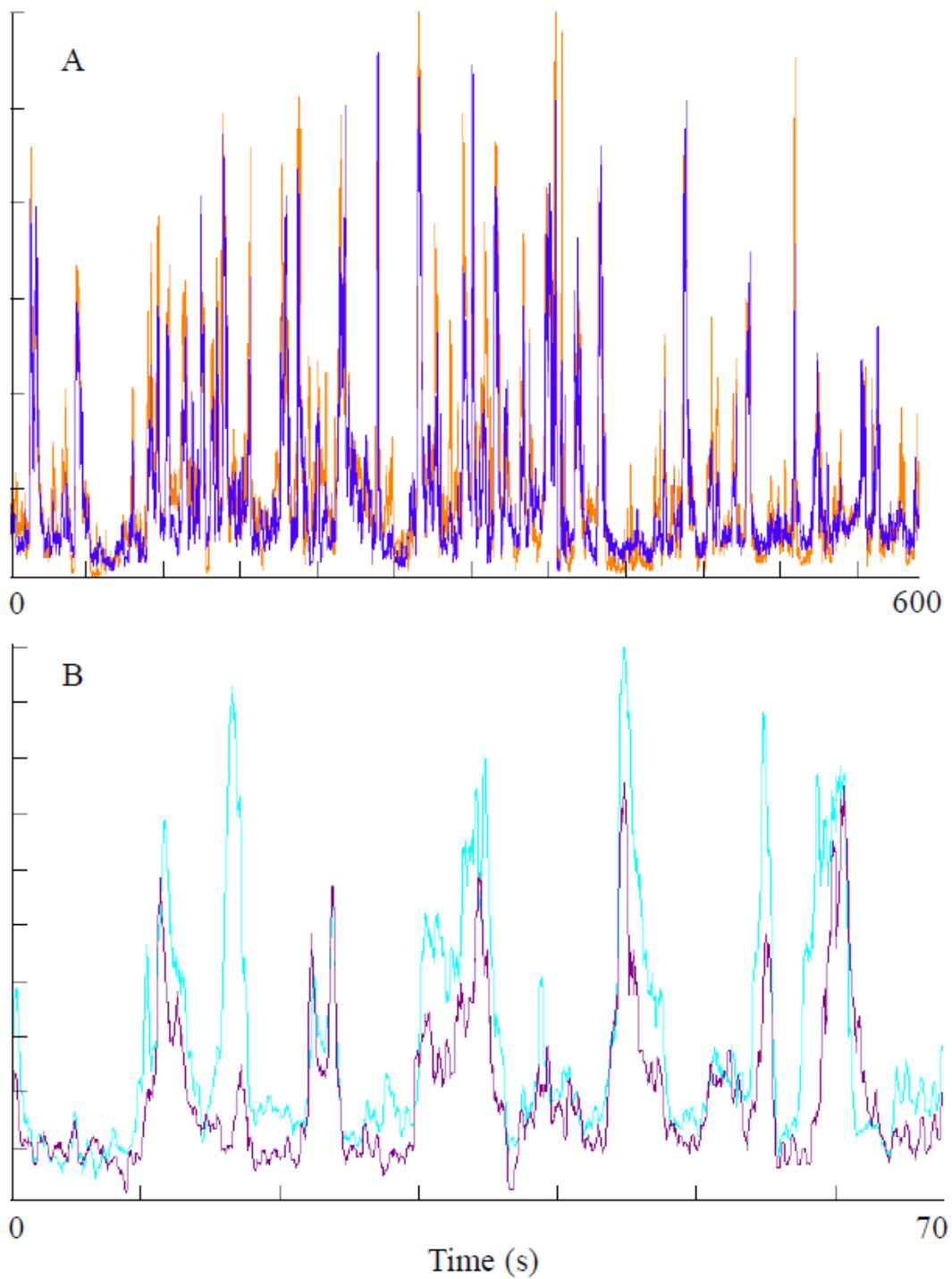


Figure 7.2. Rectified shivering activity (EMG) of two muscle pairs: (A) *latissimus dorsi*, (B) *pectoralis* of a particular participant during cold exposure. Note the different time scales in the two panels allowing the depiction of the strong association between the signals from bilateral muscles over different time windows.

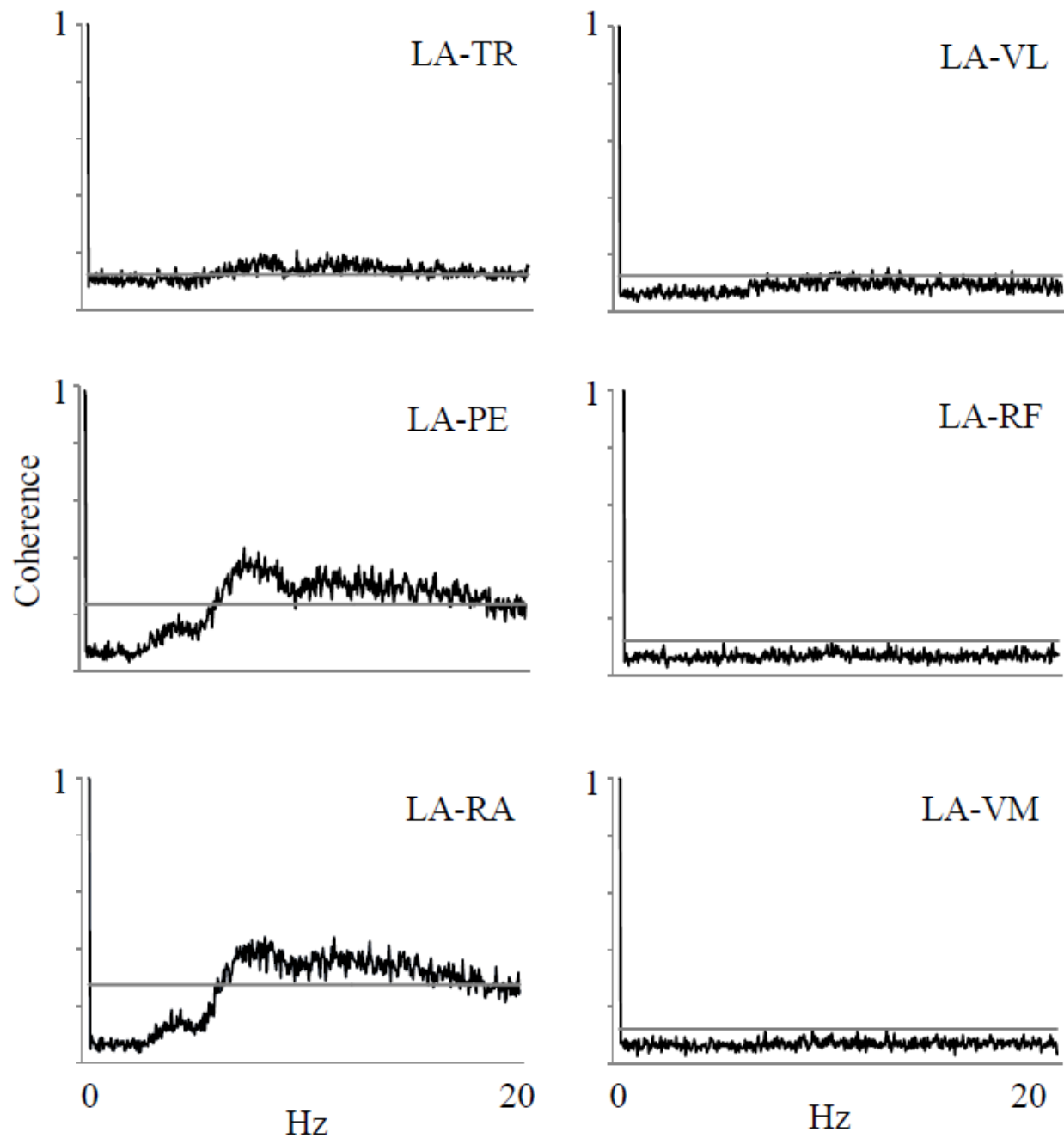


Figure 7.3. Top-down ensemble average coherence spectra (0 and 20 Hz) of the latissimus dorsi versus the other six muscles during the last 5 min of the 120 min cold exposure. The grey line represents the significance level. TR : *trapezius*, LA : *latissimus dorsi*, PE : *pectoralis*, RA : *rectus abdominis*, VL : *vastus lateralis*, RF : *rectus femoris*, VM : *vastus medialis*.

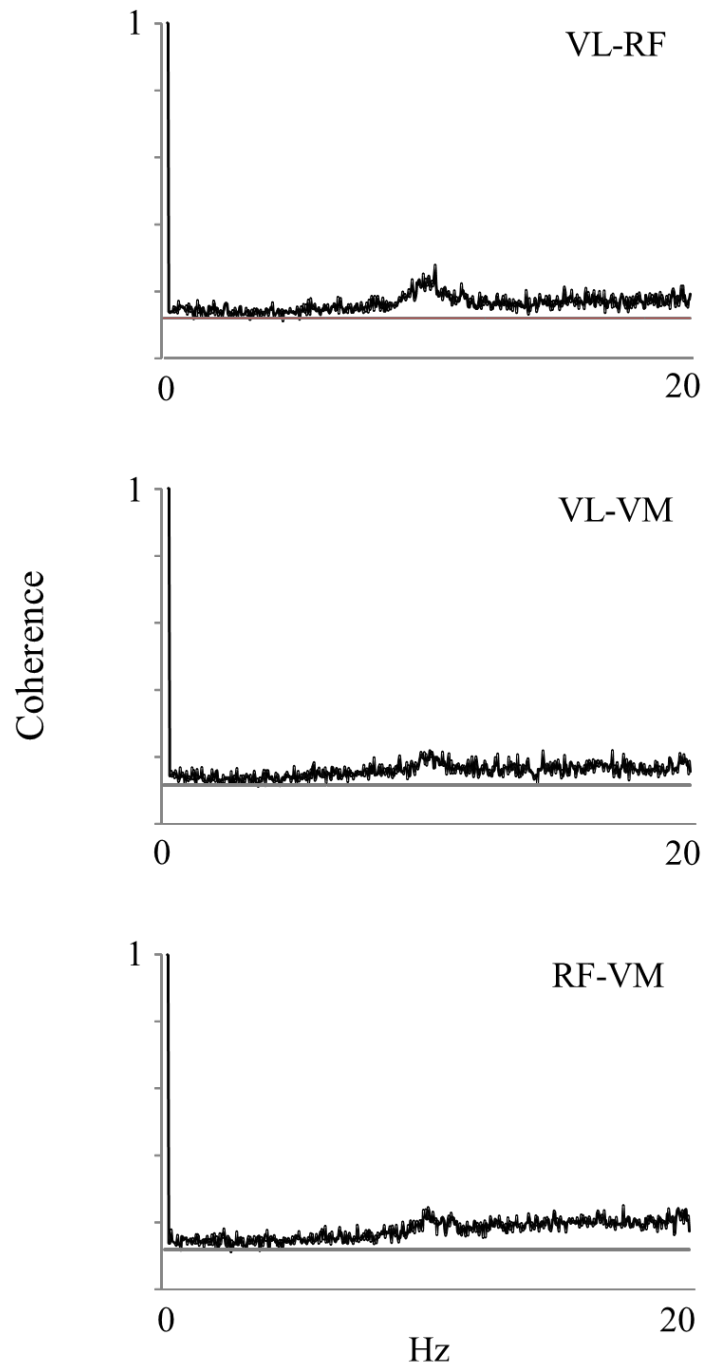


Figure 7.4. Top-down ensemble average coherence spectra (0 and 20 Hz) of quadriceps muscles during the last 5 min of the 120 min cold exposure. The grey line represents the significance level. VL : *vastus lateralis*, RF : *rectus femoris*, VM : *vastus medialis*.

7.5 DISCUSSION

In order to characterize the efferent shivering signals in humans, the aim of the study was to evaluate the EMG-EMG coherence between muscle pairs (bilateral coherence) and between muscles on the same body side (top-down coherence). Coherence strength was consistently high in the burst-like shivering activity range (0.03-0.06 Hz) for all muscles pairs and between muscles on the same side of the body. In contrast, the strength of the coherence in the frequency band corresponding to continuous shivering activity (5-20 Hz) was found to be lower compared to the coherence in the low frequency band (0.03-0.06 Hz). Interestingly, the top-down coherence was higher among muscles close to each other. Briefly, the shivering efferent signal seems to be a common neural input to the motor neuron pools within the spinal cord in which the strength of the coherence is higher in the burst-like activity band.

Corticomuscular coherence has been observed in the 15-30 Hz band in both monkeys and humans during voluntary tasks (Tiihonen *et al.*, 1989; Murthy & Fetz, 1992; Salmelin & Hari, 1994; Witham *et al.*, 2011). Coherence in this band was partially found in the coherence spectra corresponding to the continuous shivering ranging from 5 Hz to 20 Hz. Hence, it is possible that as a behavioral response the participants contracted voluntarily, even though, they were asked otherwise. Nevertheless, the corticomuscular coherence can not explain the coherence found between 5-15 Hz. Corticomuscular coherence around 10 Hz is usually really low compared to the coherence found in 15-30 Hz and it has been suggested that descending 10 Hz are attenuated to avoid the amplification of the physiological tremor that occurs around those frequencies (Baker *et al.*, 2003). As a matter of fact, based on its alteration in response to loading and on the

similitude found in the tremor patterns between shivering and physiological tremor within an individual, shivering has been suggested to be an exaggerated form of physiological tremor (Stuart *et al.*, 1966). The peak in the coherence spectra in the 5-15 Hz band observed in the present study supports this assumption. Taken together, the source of coherence in the 5-20 Hz band could be origin from the peripheral component of the physiological tremor, possibly the fusimotor loop, and from subcortical input (hypothalamus) and less likely, by cortical output onto the motor neuron pools of the shivering muscles.

The consistent, high bilateral coherence in the burst-like activity band could be a reflection of the bilateral nature of the human reticulospinal fibers (Nathan *et al.*, 1996). Further support of the bilaterality of the reticulospinal tract comes from animal studies as bilateral activity is evoked with stimulation of the reticular formation in mammals (Davidson & Buford, 2006; Davidson *et al.*, 2007). Based on those anatomic characteristics, it is fair to assume that the same efferent signal would be sent bilaterally to all motoneuron pools within the spinal cord. This hypothesis is also supported by previous results from our laboratory related to shivering pattern symmetry (Haman *et al.*, 2010) and the correlations between burst-like activity between muscles on the same side of the body reported by Israel and Pozos (1989). Similarly, the consistent, high top-down coherence in the burst-like activity range might also be explained by the reticulospinal tract anatomy as it has numerous collaterals within the spinal cord. In fact, one particular fiber can reach several motoneuron pools at many different levels in the spinal cord (Peterson *et al.*, 1975; Matsuyama *et al.*, 1997, 1999). Such a collateralization could possibly explain the systematic strong coherence observed between muscles on the same side of the body. Briefly, the bilateral organization of the reticulospinal tract as well as its extensive collateral distribution within the

spinal cord and the high intensity of the burst-like activity might explain the universality of the coherence strength in both bilateral and ipsilateral shivering muscles in the low frequencies. On the other hand, the lower and non systematic coherence observed between muscles that are physically distant compared to adjacent muscles could possibly be explained by a change in the efferent signal due to the low signal intensity and extensive collateral distribution of reticulospinal fibers within the spinal cord (Figure 7.3). Strength connection could decline with distance or excitatory postsynaptic potential could differ between collateral fibers.

In humans, cold-induced shivering is characterized by two types of muscle activity: continuous low intensity activity and high intensity burst-like activity (Israel & Pozos, 1989). The burst-like activity, the high intensity shivering component that occurs at low frequency (0.03-0.2 Hz), arises from type II muscle fiber contractions (Israel & Pozos, 1989). On the other hand, the continuous low intensity activity ranging between 4-16 Hz results from type I muscle fiber contraction (Petajan & Williams, 1972). In the present study, coherence was found consistently high in the burst-like shivering activity range (0.03-0.06 Hz) in all muscle pairs and between muscles on the same side of the body. In contrast, strength of coherence in the continuous shivering frequency band suggested a lower level of muscle coordination, and was mostly observed between upper body muscles. Moreover, the strength of coherence in that band was found to be higher between closer muscles (Figure 7.3). The strength of coherence discrepancy between the two shivering activity components could be explained by the difference in muscle activity intensity; type II muscle fiber contraction produces more powerful contractions than type I muscle fibers. Consequently, the low intensity of the continuous shivering component may generate a noisier signal which could potentially cause the inconsistent lower coherence.

7.6 CONCLUSION

The shivering efferent signal seems to be a common neural input to the motor neuron pools within the spinal cord as the coherence spectra of the shivering muscle activity was found to be significant between muscle pairs (bilaterally) and between muscles on the same side of the body (ipsilaterally). Although both components of shivering activity (continuous low intensity and burst-like activity) showed coherence, the strength of the coherence was higher in the burst-like activity. Further investigations are needed to determine the cause of the coherence discrepancy between the two shivering activity components.

7.7 ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thanks the participants of the present study for their participation. The present work benefited from the input of Jean-François Mauger who provided valuable comments to the writing of the research presented here. The authors have no conflict of interest in relation to the present study.

8 ÉTUDE 3 -« EFFECTS OF TRAINING MODALITY ON INTERINDIVIDUAL VARIATIONS IN SHIVERING PATTERN IN HUMANS »

8.1 ABSTRACT

Shivering electromyography in humans is characterized by two distinct types of myoelectric activity: continuous (4-16 Hz) and burst-like (6-12 times/min), the latter displaying large inter-individual differences in men. The physiological reasons for this variation remain unclear. Training exercise can change muscle morphology (hypertrophy of type II muscle fibers) and neural input (higher discharge rate). If training adaptations can modify motor performance, those training specific adaptations could potentially cause the inter-individual differences observed in shivering pattern (bursts/min). This study investigated the impact of two training modalities on shivering pattern. Two groups, endurance (ET) and resistance (RT) trained, were exposed to cold for 90 min using a liquid-conditioned suit. The ET trained group showed higher VO_2 peak and lower anaerobic capacity compared to the RT trained group (ET: $72.1 \pm 2.9 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$ vs. RT: $60.8 \pm 1.4 \text{ mlO}_2/\text{kg}/\text{min}$, $p=0.007$; Peak power RT: $1277 \pm 67 \text{ W}$ vs. ET: $949 \pm 62 \text{ W}$, $p=0.004$). Core temperature was maintained throughout cold exposure in both groups. Skin temperature significantly decreased in both groups during cold exposure compared to baseline with no difference observed between groups ($p < 0.0001$). No difference was found between groups for heat production and shivering pattern during cold exposure. The variance of burst frequency was similar within each group, i.e. a similar inter-individual variation was observed in both groups despite their respective training modality. In conclusion, the results suggest that training modalities, endurance and resistance, do not alter shivering pattern in men.

8.2 INTRODUCTION

In humans, shivering electromyography (EMG) is characterized by two distinct types of myoelectric activity: continuous shivering (4-16 Hz) and burst-like shivering (0.03-0.2 Hz) (Petajan & Williams, 1972; Israel & Pozos, 1989). Large inter-individual differences in burst EMG activity were found in men with similar morphology (similar height, weight, % of fat) after a 90 min cold exposure (Haman et al. 2004). Under the same environmental stress, some individuals show a high burst rate (8 bursts/min), whereas others displayed a low burst rate (2 bursts/min). Although these inter-individual differences in shivering burst rate are known, the physiological reasons for the large variations in shivering pattern even in morphologically similar individuals remain unclear.

Continuous shivering has been associated with the activity of type I muscle fibers, whereas burst-like shivering is related to the contraction of type II muscle fibers (Petajan & Williams, 1972). Interestingly, the shivering pattern, continuous or bursting, seems to be genetically programmed (Hohtola & Stevens, 1986) and has the potential to change from burst-like to continuous in birds (Marjoniemi & Hohtola, 1999). The origin of the shivering pattern as well as potential modification of this pattern has not yet been investigated in humans.

It is well documented that skeletal muscles show anatomical, physiological and neural adaptations following training. Additionally, it is well known that those adaptations can modify motor performance. Training-induced adaptations are highly specific to the type of training and

can be specific to the exercised muscles or systemic. Resistance training (RT) increases muscular strength (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Folland & Williams, 2007; Christie & Kamen, 2009), increases muscle cross-section area (CSA) mainly by type II muscle fiber hypertrophy (see review Folland & Williams, 2007), increases MN discharge rate (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Christie & Kamen, 2009) and although inconsistent, increases H-reflex amplitude (Aagaard *et al.*, 2002). On the other hand, endurance training (ET) mainly increases oxidative muscle potential (Hawley, 2002), increases mitochondria numbers and size, increases cardiovascular capacity, lowers motor unit discharge (Vila-Cha *et al.*, 2010) but does not significantly change the muscle fiber size (Carter *et al.*, 2001). If training adaptations can modify motor performance, those specific training adaptations could potentially have an effect on shivering pattern, and could contribute to the inter-individual differences observed in shivering pattern. For example, an increase in neuronal discharge or an increase in H-reflex amplitude might affect muscle fiber contraction pattern and ultimately, the shivering intensity and/or the shivering pattern.

This observational study aims to provide potential information on the origin of shivering pattern (defined here as the average shivering burst rate) variation in humans. The purpose of the study was to determine the effect of two training modalities, resistance and endurance, on shivering patterns. Since resistance and endurance training modalities likely lead to distinct anatomical, physiological and neural skeletal muscle adaptations, it was hypothesized that individuals following a resistance training regimen would have a greater shivering pattern compared to individuals following an endurance training regimen.

8.3 METHODS

8.3.1 PARTICIPANTS

Fourteen healthy, non-cold acclimatized men (23 ± 1 yrs) volunteered for this study approved by the Health Sciences Ethical Committee of the University of Ottawa with the written consent of all participants (Table 8.1). Participants were divided in two groups, ET and RT, based on self-reported training modality. Additionally, peak oxygen consumption (VO_2 peak), peak anaerobic power and mean anaerobic power were estimated 5-7 days before the experiment. On one occasion, VO_2 peak was quantified using an incremental treadmill exercise test to volitional fatigue. During a second pre-test, leg peak anaerobic power was quantified using a standard Wingate 30 s test (Figure 8.1).

8.3.2 EXPERIMENTAL PROTOCOL

Experiments were conducted between 0800 and 1300 h, following 24-h without heavy physical activity. Upon their arrival, body composition was determined using dual energy x-ray absorptiometry (DXA; GE-LUNAR Prodigy module; GE Medical Systems, Madison, WI). Participants were then fitted with a three piece liquid-conditioned suit (LCS: Three Piece, Allen Vangard, Ottawa, ON, Canada) and equipped with surface electrodes (Delsys, Boston, MA), heat flux thermocouples (Concept Engineering, Old Saybrook, CT) and a rectal probe (Mon-a-therm Tympanic, Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO) or an ingestible capsule (Vital Sense, Philips

Healthcare, Andover, MA). Following 60 min in ambient conditions (25°C, ~ 30% RH), cold exposure was initiated by perfusing 4°C water through the LCS for 90 min.

8.3.3 *ELECTROMYOGRAPHY (EMG)*

EMG activity was obtained from four muscles on the right side of the body: *trapezius* (TR), *pectoralis major* (PE), *rectus femoris* (RF), and *vastus medialis* (VM). Skin sites were prepared and electrodes were secured on the belly of the muscles with medical tape. EMG signals were collected at baseline and throughout the cold exposure. However, only the last 15 min of the cold exposure were used for the analysis as shivering was constant and maximal for all participants. EMG signals were collected at 1000 Hz at a gain of 1000. EMG signals were filtered using a band-pass filter (below 20 Hz and above 500 Hz) and 60Hz contamination was removed and related harmonics. A custom-designed MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA) was used to analyze EMG signals. Root-mean-square values (RMS) were calculated from raw EMG signals using a 50-ms overlapping window (50%). The shivering pattern (bursts/min) of individual muscle was quantified as follows and obtained with a custom-designed MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA): an average of the entire interval (last 15 min of the cold exposure) was calculated and then subtracted from the signal, a second average was calculated with the remaining signal and set as burst threshold. Bursts were arbitrarily defined as a shivering activity interval higher than the calculated burst threshold, of longer duration than 0.2s and separated by more than 0.75s (Haman *et al.*, 2004). Whole body shivering pattern was calculated as the average of the burst rate of individual muscles.

8.3.4 *THERMAL RESPONSE*

Mean skin temperature ($\bar{T}_{\text{skin}}$) was calculated from 12 sites weighted in the following proportions: head 7%, hand 4%, upper back 9.5%, chest 9.5%, lower back 9.5%, abdomen 9.5%, bicep 9%, forearm 7%, quadriceps 9.5%, hamstring 9.5%, front calf 8.5%, and back calf 7.5% (Hardy & DuBois, 1938). Core temperature (T_{core}) was obtained either by rectal probe or by ingestible capsule.

8.3.5 *METABOLIC RESPONSE*

Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) were measured during baseline and cold exposure using a calibrated metabolic system (MOXUS, Applied Electrochemistry Inc., Pittsburgh, PA, USA).

8.3.6 *STATISTICAL ANALYSIS*

Wilcoxon Signed-Rank tests were performed to seek differences between groups and between baseline and cold exposure values for thermal measurements ($\bar{T}_{\text{skin}}$ and T_{core}), and heat production. Wilcoxon Signed-Rank tests were performed to seek differences between groups only for pre-tests and shivering pattern (individual muscle and whole body). Brown-Foresythe test was performed to seek unequal variance in the shivering pattern.

8.4 RESULTS

8.4.1 PRE-TESTS

Significant differences were found between groups for the VO_2 peak (figure 8.1). As expected, the ET group showed a higher VO_2 peak compared to the RT group (72.1 ± 2.9 ml/kg·min vs. 60.8 ± 1.4 ml/kg·min, respectively) ($p=0.02$). On the other hand, the RT group demonstrated a higher anaerobic capacity compared to the ET group [Peak power (1276.9 ± 66.6 vs. 949.4 ± 62.5 W), $p=0.02$; Mean power (821.6 ± 50.3 watts vs. 647.1 ± 31.0 W, respectively), $p=0.02$]. These results confirmed that aerobic and anaerobic capacities were different between groups.

Table 8.1. Morphological measures of the participants (MEAN $\pm$ SE)

Groups	Subject #	Age (y)	Weight (kg)	Height (m)	%BF
Endurance	1	25	60.0	1.7	8.2
	2	29	74.5	1.8	18.1
	3	30	77.9	1.9	6.7
	4	20	53.3	1.7	6.2
	5	20	68.9	1.8	8.9
	6	22	71.8	1.8	9.9
	7	20	69.1	1.8	6.2
	MEAN	23.70 $\pm$ 1.6	67.9 $\pm$ 3.2 *	1.8 $\pm$ 0.0	9.2 $\pm$ 1.6
Resistance	1	26	83.6	1.8	12.5
	2	21	73.8	1.8	11.8
	3	21	75.5	1.7	14.8
	4	21	77.0	1.8	10.6
	5	22	79.0	1.8	10.7
	6	21	99.0	1.8	17.6
	7	20	97.7	1.9	14.4
	MEAN	21.7 $\pm$ 0.7	83.7 $\pm$ 4.0 *	1.8 $\pm$ 0.0	13.2 $\pm$ 1.0

* $p \leq 0.05$

8.4.2 THERMAL AND METABOLIC RESPONSES

Despite morphology differences between ET and RT groups thermal and metabolic responses were found similar under those particular cold exposure conditions. In fact, T_{core} remained stable during the 90 min of cold exposure for both groups ($p = 0.30$) (figure 8.2, top panel). $\bar{T}_{\text{skin}}$, however, showed a similar significant decrease between baseline and cold exposure in both groups ($p = 0.0001$) (Figure 8.2, top panel). Then again, heat production was also the same between groups and was significantly ($p = 0.0005$) higher during cold exposure than baseline measurements (Figure 8.2, bottom panel).

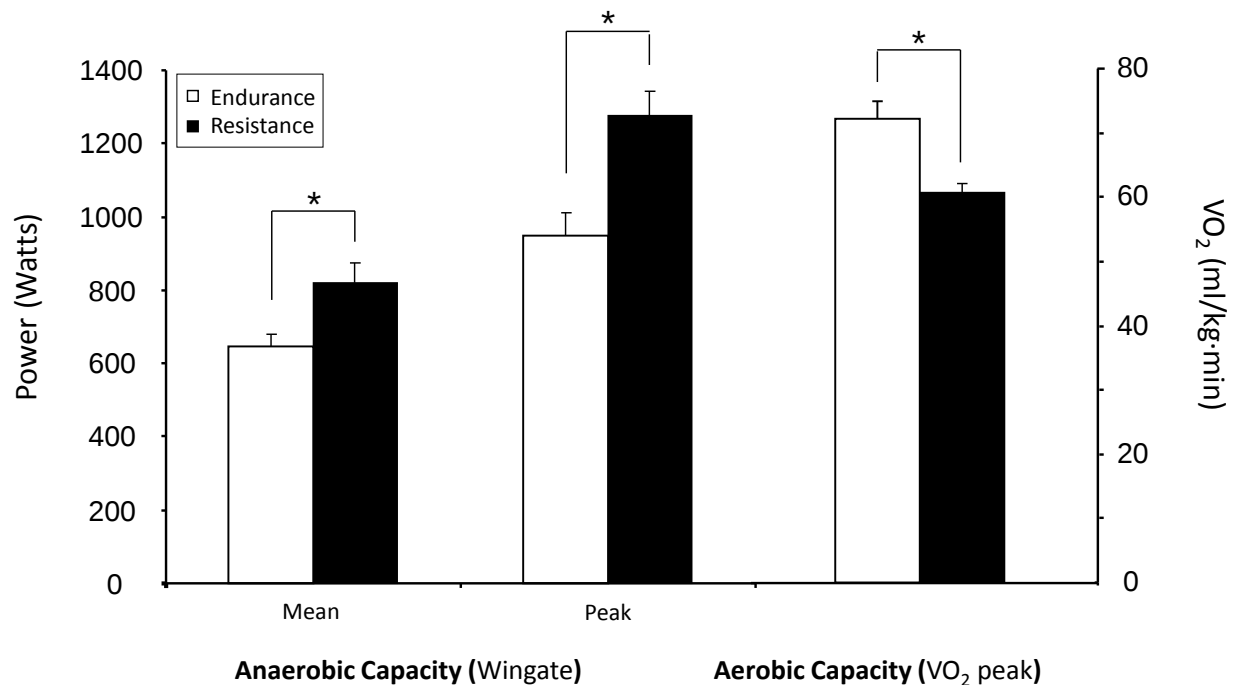


Figure 8.1. Mean anaerobic power, peak anaerobic power, and peak oxygen consumption (VO₂ peak) in endurance (□) and resistance (■) trained men. Values are MEAN ± SE. * $p \leq 0.05$.

8.4.3 SHIVERING

Surprisingly, no difference was found between groups for the shivering pattern for either individual muscle (not shown) and whole body shivering pattern after 90 min of cold exposure ($p=0.70$) (figure 8.3A) and the variance within each group was found equal ($p=0.76$) (figure 8.3B).

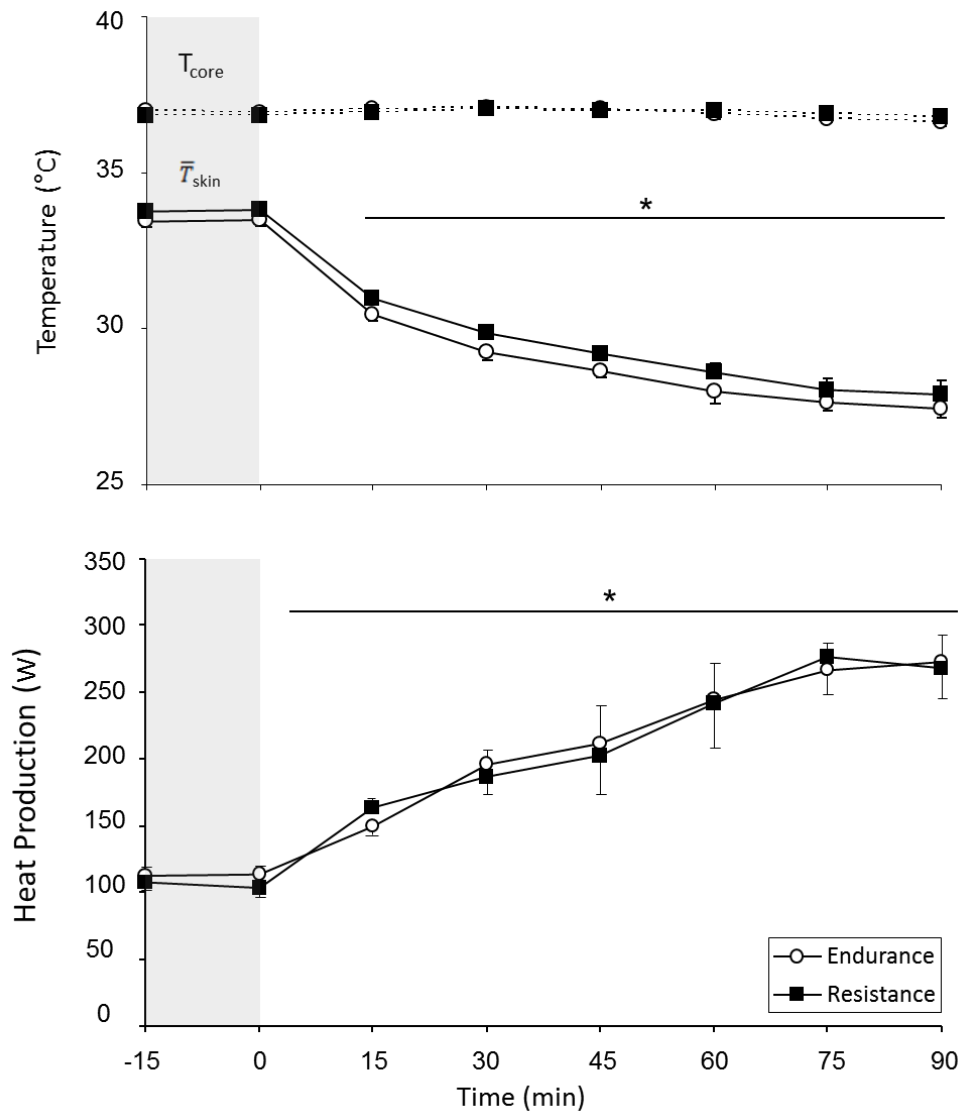


Figure 8.2. Thermal responses and heat production (W) in endurance (○) and resistance (■) trained men exposed to cold for 90 min. Top panel (T_{core} and $\bar{T}_{skin}$), bottom panel. Values are MEAN $\pm$ SE. * $p < 0.05$.

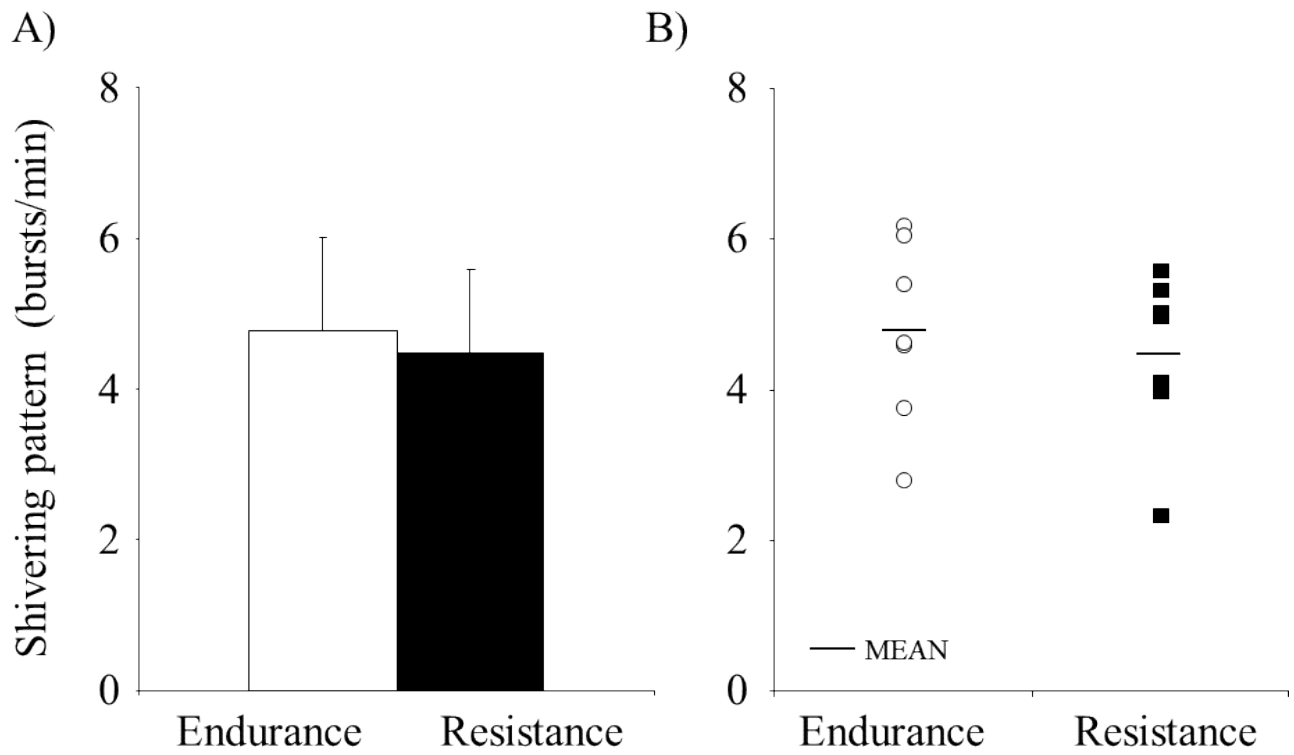


Figure 8.3. Shivering pattern (bursts/min) (A) and shivering pattern variability (B) in endurance (○) and resistance (■) trained men exposed to cold for 90 min.

8.5 DISCUSSION

The purpose of this study was to determine the effect of training modality (RT vs. ET) on the inter-individual differences in shivering pattern defined here as the average shivering burst rate (individual muscles and whole body). Despite their significant differences in aerobic and anaerobic capacities, no difference in shivering pattern was found between the two groups after 90 min of cold exposure. Interestingly, both RT and ET groups showed similar inter-individual variance in shivering pattern (individual muscles and whole body) within their group. In other

words, even though training adaptations likely led to observed differences in aerobic and anaerobic capacities, this did not influence the shivering pattern after a 90 min of cold exposure.

Morphology influences the shivering response (Tikuissis, 2003). In the present study, participants in each group were physically distinct (Table 8.1). In fact, the RT group had significant higher weight and, although not significantly, different % fat. These morphological differences could have caused a different cold stress between groups since higher body fat increases isolation and thus, reduces heat loss. However, it has been shown recently that shivering is initiated, in a feedforward manner, by peripheral afferents (Caterina, 2007; McAllen *et al.*, 2009; Nakamura & Morrison, 2011; Morrison, 2011). Since both groups had identical $\bar{T}_{\text{skin}}$ and heat production after 90 min of cold exposure, this suggests that they were under the same environmental stress, hence similar cold-induced shivering thermogenesis activation (Figure 8.2).

RT and ET adaptations can be anatomical, physiological or neural and usually are at the opposite end of the spectrum: increase in muscular strength (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Folland & Williams, 2007; Christie & Kamen, 2009) vs. no change in muscle strength; increase in MN discharge rate (Van Cutsem *et al.*, 1998; Patten *et al.*, 2001; Kamen & Knight, 2004; Pucci *et al.*, 2005; Christie & Kamen, 2009) vs. lower MN discharge (Vila-Cha *et al.*, 2010). The distinct motor performances, in the aerobic and anaerobic tests, observed between groups showed evidence of specific training adaptations. These training adaptations, however, were not observed in the shivering pattern. It is possible that the cold stress was not sufficient to distinguish the training adaptation. The large MNs are depolarized at

approximately 20% of maximal force production (Knuttgen, 2007). In both pre-tests, the intensity of the motor tasks was high enough that training adaptations were made apparent. Even though we did not measure shivering intensity, other studies using same cold exposure conditions have observed a low shivering intensity (10 %MVC) after 90 min of cold exposure (see study 4 of the present thesis). Hence, the efferent wave of excitation might not have been sufficiently strong to depolarize certain of the larger MNs and thus making the training adaptations in the larger MUs in the RT group unapparent. It might be possible that training adaptations would be observed in shivering pattern at higher shivering intensity. In fact, higher shivering intensity would, following the size principle, recruit more type II muscles fibers. Most RT training adaptations are related to type II muscle fibers, thus, specific training adaptations might be emphasized at higher shivering intensity.

Similar variance was found in each group. In fact, large inter-individual differences were found in the shivering pattern in both RT and ET groups. In other words, the training modality did not have an effect on the variability of the shivering pattern meaning that the origin of the pattern could be inherent to the neuromuscular system. Skeletal muscles, usually under voluntary control, are recruited as effectors in shivering thermogenesis. Under voluntary control, motoneurons (MNs) are recruited following the *size principle* (Henneman, 1957). Within the MN pool, small MNs innervating fatigue resistant slow-twitch muscle fibers are recruited first and larger MNs innervating fast-twitch muscle fibers are recruited as the efferent signal intensifies (Henneman, 1957). Training changes the performance as seen in the present results but it has never been shown to affect the recruitment order in voluntary tasks (see Bawa, 2002). When skeletal muscles shiver, under sympathetic activation, the muscle fibers are still recruited based

on the size principle in cats (Sato, 1981) and in birds (Hohtola, 1982). Although, it is still not clear in humans, there is some evidence that the recruitment order is preserved; increase of muscle tone, continuous low-amplitude muscle contractions to burst-like high-amplitude muscle contractions appear in this particular order. In birds and other mammals, skeletal muscles are either composed of one particular muscle fiber or mixed. Accordingly, EMG recording of shivering varies in function of muscle fiber composition; continuous shivering vs. phasic burst-like activity for type I muscles and type II muscles, respectively (Hohtola & Stevens, 1986). On the contrary, almost all human skeletal muscles have both types of muscle fibers (Johnson *et al.*, 1973). The proportion of each muscle fiber varies not only between muscles but also between individuals (Johnson *et al.*, 1973). Assuming that the size principle dictates the muscle fiber recruitment, this inherent, genetically determined, variability between individuals could be responsible of the inter-individual differences seen in shivering pattern. However, this assumption cannot be confirmed based on the results of the present study. Intra-muscular EMG and muscular biopsies at the site of recording would be necessary to confirm this hypothesis.

8.6 CONCLUSION

Shivering pattern, at low shivering intensity, was found not to be influenced by training modalities as endurance and resistance training despite significant differences in aerobic and anaerobic capacities between groups. A very interesting observation, however, is the equal variance in the shivering pattern found within groups. These results indicate that the variability

found in shivering pattern could be inherent to the neuromuscular system either from muscle fiber composition, neuronal firing behavior or both. Further studies are needed to elucidate the origin of the inter-individual differences in the shivering pattern.

8.7 ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thanks the participants of the present study for their participation. The authors have no conflict of interest in relation to the present study.

9 ÉTUDE 4 «SHIVERING EFFECTS ON PINCH GRIP»

9.1 ABSTRACT

Fine dexterity impairment is progressive and parallels finger temperature with a more pronounced linear alteration as finger skin temperature falls under 15 degrees (Daanen *et al.*, 1993; Daanen, 2009). However, whether such a progressive deterioration is also present in gross dexterity (pinch grip task) has not been investigated. Furthermore, involuntary tremors observed in cold-induced shivering could potentially perturbate motor control, but this has not been investigated for a pinch grip task. The aims of this study was: 1) to determine if local cold exposition has progressive deteriorating effect on gross dexterity (pinch grip) and 2) to determine whether cold-induced shivering has differential effects depending on the task (stationary vs. dynamic). Two cold exposures were investigated: local cold exposure experiments (ambient, 5°C, 18 °C and 30 °C) and full body cold exposure (120 min of cold exposure). Participants were asked to perform a fine dexterity task (Purdue Pegboard Test) and a gross dexterity task (pinch grip task). Differential effects of cold exposure on finger movement were found; fine dexterity (Purdue Pegboard Test) was deteriorated in parallel with the temperature fall whereas gross dexterity (pinch grip), although significantly impaired, did not show progressive alteration. A significantly greater grip force was applied to the object in oscillatory task whereas not differences were observed in the stationary task. Significantly higher muscle activation was needed to perform the tasks after 90 min of cold exposure. In the stationary task, the significant higher muscle activity measured seems to be the results of the sum of the shivering activity and the muscle activity required to perform the task. In the oscillatory task, however, the *deltoid* muscle activity was significantly higher than the sum of the shivering activity and the muscle

activity measured during the task in ambient conditions. Differential effects of local cold exposure and cold-induced shivering were observed and seem to be related to the degree of dexterity required to perform the task (fine vs. gross) and the nature of the task (stationary vs. dynamic).

9.2 INTRODUCTION

The loss or alteration of sensory information is known to impair fine motor control by precluding online adjustments and motor program update. In the context of manipulating small objects, to prevent a slip and/or drop, the loss/alteration of sensory information leads to compensations such as applying more force to manipulate the object and/or reduction of movement speed (Johansson & Westling, 1984; Heus *et al.*, 1995; Nowak *et al.*, 2001; Augurelle *et al.*, 2003; Monzée *et al.*, 2003; Nowak & Hermsdörfer, 2003; Daanen, 2009). Greater and excessive force could not only damage the object and/or cause injuries, but requires more energy causing the movement to be less efficient.

Most of the studies that have investigated the role of sensory information on fine motor control used local anesthesia (Johansson & Westling, 1984; Nowak *et al.*, 2001; Augurelle *et al.*, 2003; Monzée *et al.*, 2003) or extreme local cold exposure (Nowak & Hermsdörfer, 2003) to completely block sensory afferent signals. However, under real life conditions, cold exposure does not cause complete loss of sensory information. Even though the loss of sensory information is not complete, deterioration of fine and gross dexterity is observed (Cheung *et al.*, 2003, 2008; Chen *et al.*, 2010) and dexterity alterations remain after cold acclimation (Muller *et al.*, 2011, 2014). According to many studies, fine dexterity impairment is progressive and parallels finger temperature with a more pronounced linear alteration as finger skin temperature falls under 15 degrees (Daanen *et al.*, 1993; Daanen, 2009). However, whether such a progressive deterioration is also present in gross dexterity (pinch grip tasks; using only the tips of the index finger and the thumb) has not been investigated.

Cold exposure or cold-induced shivering does not prevent voluntary movements to be performed. The movements are, on the other hand, more variable especially when the required force is low (Meigal *et al.*, 2003) or when the task involves a proximal joint (Meigal *et al.*, 1998). In fact, Meigal *et al.* (1998) observed a higher variation in force output at the shoulder joint when the task was performed while shivering compared to a hand grip task and elbow joint flexion. A generalized higher muscle activity was observed for the same movement while shivering compared to ambient conditions (Meigal *et al.*, 1998, 2003). Furthermore, involuntary tremors observed in cold-induced shivering could potentially perturb motor control, but this has not been investigated for a pinch grip task. Since, the pinch grip task requires low force output; it is of interest to evaluate the effect of shivering on pinch grip force in tasks also involving the shoulder joint.

The aims of this study were: 1) to determine if local cold exposure has a progressive deteriorating effect on gross dexterity (pinch grip force) and 2) to determine whether cold-induced shivering has differential effects on gross dexterity (pinch grip force) depending on the stationary vs. dynamic nature of the task. We hypothesised that similarly to fine dexterity cold exposure would have a progressive deteriorating effect on gross dexterity (pinch grip), and that because of the stabilization needed at the shoulder joint, the stationary task would be deteriorated to a greater extent (i.e., higher pinch grip force) when performed while shivering.

9.3 METHODS

9.3.1 PARTICIPANTS

Sixteen healthy (26 ± 1 yrs) non-acclimatized men ($n = 12$) and women ($n = 4$) volunteered for this study; 6 men (27 ± 2 yrs) and 4 women (28 ± 2 yrs) participated in the local cold exposure and 6 (23 ± 3 yrs) men in the full body cold exposure. Informed written consent was obtained from all participants in accordance with the Declaration of Helsinki and the protocol received approval from by the Health Sciences Ethics Committee of the University of Ottawa.

9.3.2 EXPERIMENTAL PROTOCOLE

Local cold exposure. For local cold exposure experiments, four different conditions were tested. While seated, participants had to submerge their hand in water at either 5°C, 18 °C and 30 °C, while a condition without hand immersion (conducted at ambient temperature, condition A) was used to insure changes observed in dexterity were not due to water immersion. For conditions involving hand immersion, participants had to submerge their hand (either the right or the left) up to the wrist for 10 min (stabilization phase). After quickly drying their hand, participants were asked to lift a 250g object (Figure 9.1) using a pinch grip and to perform a 1 Hz self-paced vertical oscillatory movement for 20 s also using a pinch grip. For each condition, five repetitions were performed with each hand, each repetition being separated by a two-minute hand immersion. The Purdue Pegboard test was performed after the local exposures. Pinch grip force, acceleration of the object and finger skin temperature were measured continuously during each trial.

Full body cold exposure. Participants were fitted with a liquid-conditioned suit (LCS: Three Piece, Allen Vanguard, Ottawa, ON, Canada), surface electrodes, thermocouples and ingested a telemetric pill. While seated, participants then performed three dexterity tasks with both hands at ambient temperature: 1) the Purdue Pegboard Test, 2) a stationary task, consisting in lifting a 250g object (Figure 9.1) using a pinch grip and maintaining the object at the same height for 20 s, and 3) an oscillatory task, consisting in self-paced (at approximately 1 Hz) flexion-extension of the shoulder joint of approximately 30 cm amplitude for 20 s with the same 250g object using a pinch grip. Baseline measurements (metabolic and thermal responses) were then collected for 30 min at ambient temperature (25°C, ~ 30% relative humidity), after which a 90-min cold exposure was initiated by perfusing the LCS with 6°C water. After 90 minutes of cold exposure and with the LCS still perfused with 6 °C water, participants were asked to perform the same three tasks again. EMG, pinch grip force, acceleration of the object and finger skin temperature were measured continuously during each trial. Metabolic and thermal responses as well as muscle activity were monitored continuously during baseline and exposure periods.

9.3.3 THERMAL RESPONSE

For both local and full body cold exposure, thumb skin temperature (T_{thumb}) was measured with a thermocouple. For full body cold exposure, mean skin temperature ($\bar{T}_{\text{skin}}$) was calculated from 6 sites weighted in the following proportions: head 14%, hand 5%, chest 19%, lower back 19%, forearm 11%, quadriceps 32%, (Hardy & DuBois, 1938). Core temperature (T_{core}) was obtained with the ingestible capsule.

9.3.4 *DEXTERITY*

Fine dexterity was evaluated with the Purdue Pegboard Test (Lafayette Instrument, IN, USA).

The test consists of placing as many pegs as possible in holes in 30 sec. Participants performed the test with the right and the left hand and results were average. The fine dexterity performance is measured by the number of pegs placed during the time interval.

9.3.5 *FORCE AND ACCELERATION*

Gross dexterity was measured by grip force (GF) and load force (LF) with load cells (Nano F/T multi-Axis force/torque transducer ATI Industrial Automation) attached to the 250g object (Figure 9.1). To identify any changes in GF that were not solely due to decreased LF (voluntary slower movement by the participants) the GF/LF ratio was calculated. Object acceleration was measured with a tri-axial accelerometer (ACL300, Biometrics Ltd; sensitivity $\pm 100\text{mV} / \text{G}$; x axis (left-right), y axis (forward-backward), and z axis (up-down). For each trial, the acceleration was rectified then averaged over the whole duration and then all trial averages were average. This variable served as an estimate of the extent of the tremor amplitude.

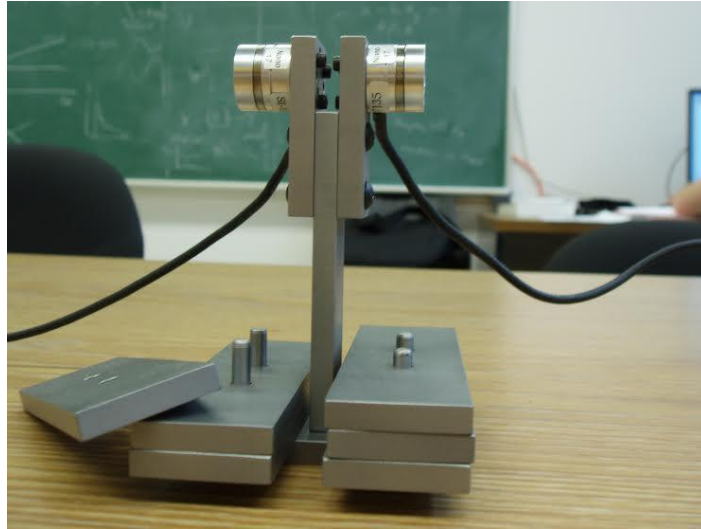


Figure 9.1. Nano F/T multi-Axis force/torque transducer attached to the 250g object

9.3.6 METABOLIC RESPONSE

During full body cold exposure, oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$) were measured using a calibrated metabolic system (SABLE systems, Las Vegas NV, USA).

9.3.7 ELECTROMYOGRAPHY

In the full body cold exposure, EMG activity was recorded from 9 muscles: *trapezius*, *latissimus dorsi*, *pectoralis major*, *rectus abdominis*, *vastus lateralis*, *rectus femoris*, *vastus medialis*, right and left *deltoid*. Except for the left deltoid, all the other electrodes were on the right side of the body. The skin sites were prepared with abrasive tape and cleaned with alcohol swabs. The surface electrodes (Delsys, Boston, MA, 02215, USA) were taped on the belly of the muscles using medical tape. For each muscle, maximal voluntary contraction (MVC) was obtained by averaging 3 isometric maximal voluntary contractions of approximately 4 sec duration

performed against manual resistance. Only the plateau portion of the EMG signal was used to calculate the MVC. EMG data was collected at 1000Hz and the signal amplified by a gain of 1000. EMG signals were band-pass filtered to remove spectral components below 20 Hz and above 500 Hz, as well as 60-Hz contamination and related harmonics. A custom-designed MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA) was used to analyze EMG signals. Root-mean-square values (RMS) were calculated from raw EMG signals using a 50-ms overlapping window (50%). Shivering intensity of individual muscles was calculated as follows : baseline RMS values ($RMS_{baseline}$) were subtracted from shivering RMS (RMS_{shiv}) values and from RMS values obtained from the maximal voluntary contractions (MVC) of individual muscles (RMS_{mvc}). Shivering intensity was normalized to RMS_{mvc} by using the following equation:

$$\text{Shivering Intensity (\%MVC)} = \frac{RMS_{shiv} - RMS_{baseline}}{RMS_{mvc} - RMS_{baseline}} \times 100 \quad (1)$$

Whole body shivering intensity ($\%MVC_{wb}$) was determined by averaging the shivering intensity from each muscle.

The shivering pattern of individual muscle was quantified as follows and obtained with a custom-designed MATLAB algorithm (Mathworks, Natick, MA): an average of the entire shivering interval was calculated and then subtracted from the signal, a second average was calculated with the remaining signal and set as burst threshold. Bursts were arbitrarily defined as a shivering activity interval higher than the calculated burst threshold, of longer duration than

0.2s and separated by more than 0.75s. Whole body shivering pattern was calculated as the average of the burst rate of individual muscles (Haman *et al.*, 2004).

9.3.8 STATISTICAL ANALYSIS

Data are presented as mean $\pm$ standard error. Statistical significance was set at $P \leq 0.05$. All dexterity tasks were performed with both the right and left hands and dexterity values (numbers of pegs or GL/LF ratios were averaged). *Local cold exposure.* Wilcoxon Sign-Rank tests followed by Holm-Bonferroni correction for multiple comparisons were performed to seek differences between the different conditions (no immersion, 5°C, 18 °C and 30 °C) in dexterity task measurements (Purdue Pegboard test and pinch grip tasks) and thermal measurements (finger). Statistical significance was set at $P \leq 0.10$ due to the severity. *Full body cold exposure.* Wilcoxon Sign-Rank tests were performed to seek differences between pre and post cold exposure values for dexterity task measurements (Purdue Pegboard test and pinch grip tasks), muscle activity during task, thermal measurements (finger skin, average skin, and core), and metabolic rate. Pearson correlations were calculated to determine the relationship between whole-body shivering pattern (bursts /min) and GF/LF ratio increase.

9.4 RESULTS

Local cold exposure. Thermal response and dexterity task results are illustrated in Figure 9.2. The condition without hand immersion is not illustrated and not used as comparisons with the cold exposures conditions because thumb skin temperature (T_{thumb}) was not significantly different between ambient conditions A and 30 °C (27.8 ± 0.3 °C; 25.4 ± 0.2 °C, respectively, $p = 0.06$). Additionally, no difference were found between ambient conditions A and 30 °C for both the fine and gross dexterity (Purdue Pegboard Test: 17 ± 0 pegs vs. 17 ± 0 pegs; GF/LF ratio: 4.6 ± 0.5 vs. 4.5 ± 0.5 , respectively) Local cold exposure caused a progressive significant T_{thumb} reduction in 18°C and 5 °C conditions compared to 30 °C (16.4 ± 0.2 °C; 9.6 ± 0.2 °C, respectively, $p \leq 0.006$) (Figure 9.2, top panel). In parallel, the fine dexterity measured by the Purdue Pegboard test performance was significantly and progressively deteriorated as T_{thumb} decreased (18°C condition: 15 ± 0 pegs; 5 °C condition: 11 ± 1 pegs) compared to 30 °C (17 ± 0 pegs, $p \leq 0.001$) (Figure 9.2, middle panel). On the other hand, although pinch grip (GF/LF ratio) was impaired ($p = 0.09$) during the oscillatory task, no progressive impairment was found between 18°C and 5 °C conditions as no significant difference was observed between the two conditions (18°C condition: 5.3 ± 0.8 ; 5 °C condition: 5.7 ± 0.6 , $p = 0.50$) (Figure 9.2, bottom panel).

Full body cold exposure. Thermal and metabolic responses are illustrated in Figure 9.3. Full body cold exposure significantly decreased $\bar{T}_{\text{skin}}$ (34.3 ± 0.2 °C vs. 26.6 ± 0.2 °C) ($p = 0.03$) and significantly increased $\dot{V}O_2$ twofold (258 ± 14 ml·min⁻¹ vs. 500 ± 33 ml·min⁻¹) ($p = 0.03$). Simultaneously, T_{thumb} decreased during cold exposure and was significantly lower compared to

baseline values (20.1 ± 0.4 °C vs. 30.2 ± 0.3 °C) ($p = 0.03$). Cold-induced shivering developed to a low intensity shivering (3.8 ± 0.6 % MVC_{wb}) with an average shivering pattern of 4.2 ± 0.1 bursts/min. No correlation between grip force and the shivering pattern were found (oscillatory task: $r = 0.5$, $p = 0.33$; stationary task: $r = 0.07$, $p = 0.89$).

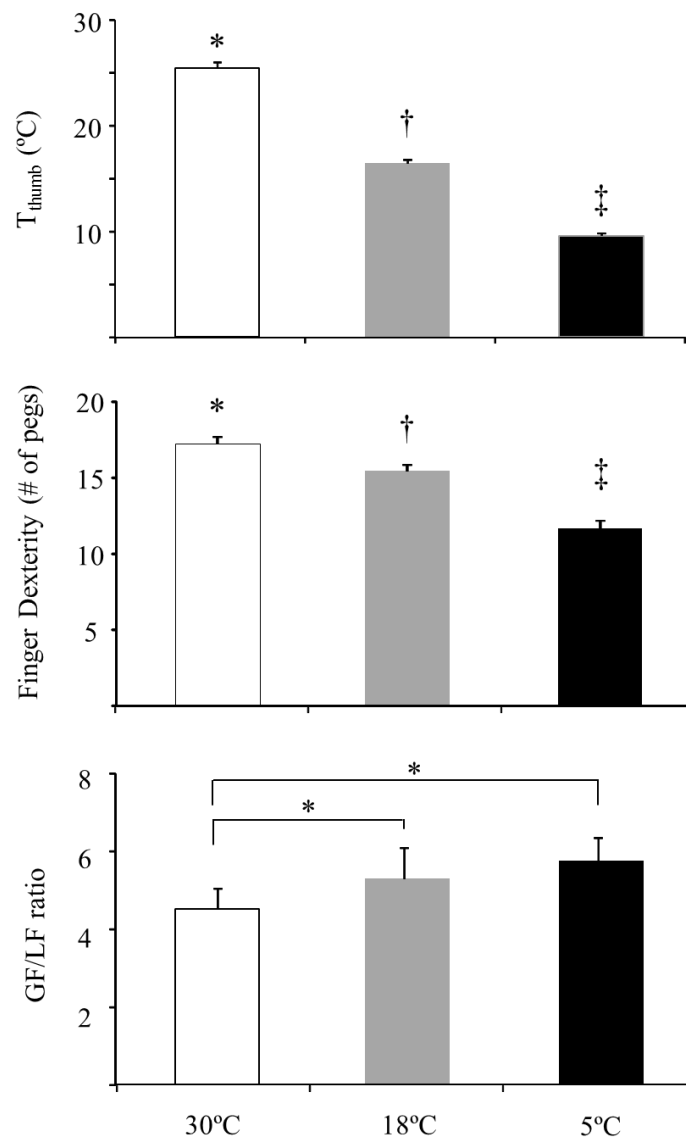


Figure 9.2. Finger temperature (top graph), finger dexterity (middle graph) and grip force to load force ratio (GF/LF) in three local cold exposure (30 °C, 18 °C, and 5 °C). Bars with different symbol are statistically different and $p \leq 0.10$.

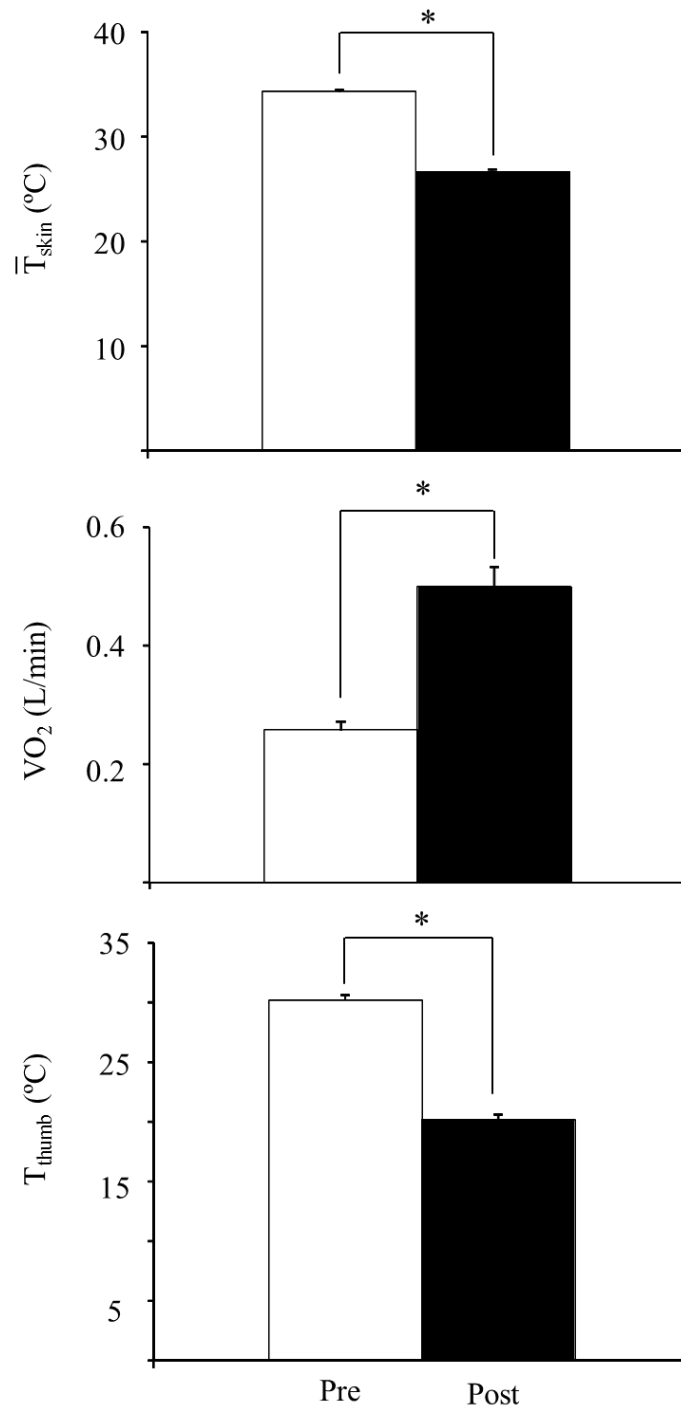


Figure 9.3. Average skin temperature ($\bar{T}_{skin}$) (top graph), metabolic rate (middle graph) and finger temperature (T_{thumb}) (bottom graph) before (pre) and after (post) 90 min cold exposure. * $p \leq 0.03$.

Figure 9.4 illustrates the results for two of the three fine motor control tasks [oscillatory and stationary manipulation tasks using a pinch grip] performed before and after 90 min of cold exposure. Gross dexterity (pinch grip) was impaired in the oscillatory task as a significant higher GF/LF was measured after the 90-min cold exposure [4.6 ± 0.8 vs. 6.4 ± 1.3 ($p = 0.03$)] but the increase of GF/LF ratio was not found to be significant for the stationary task [3.7 ± 0.5 vs. 6.4 ± 1.5 ($p = 0.09$)].

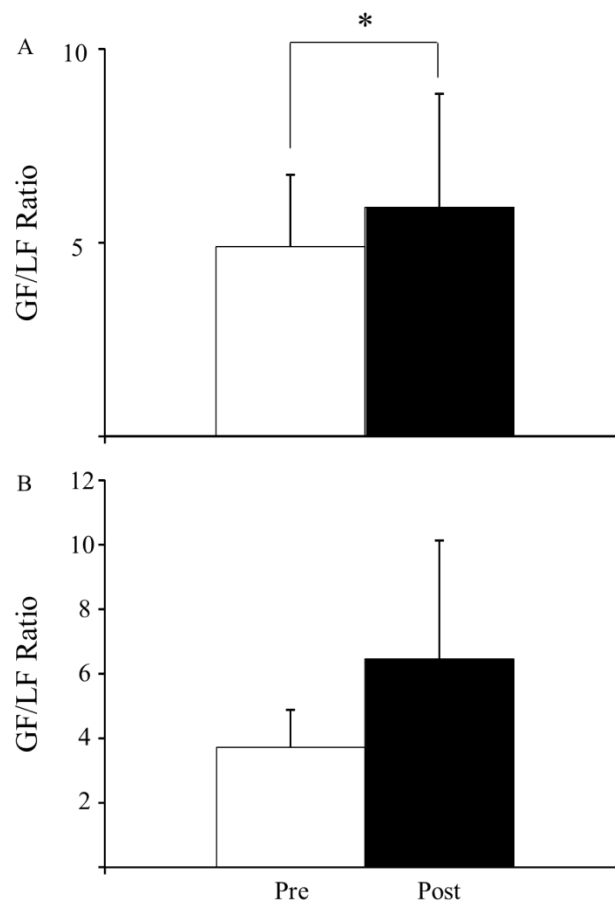


Figure 9.4. Average grip force to load force ratio (GF/LF ratio) for the oscillatory task (A) and the stationary task (B) before (pre) and after (post) 90 min cold exposure. * $p \leq 0.05$

The tremor amplitude was also affected by full body cold exposure as significant higher acceleration was observed in the stationary task but not in the oscillatory task (Figure 9.5 and 9.6). In fact, the stationary task acceleration was increased in both the x (left to right) and the z (up and down) axis (x axis: $0.1 \pm 0 \text{ m/s}^2$ vs. $0.5 \pm 0.1 \text{ m/s}^2$; z axis: $0.3 \pm 0 \text{ m/s}^2$ vs. $0.6 \pm 0.1 \text{ m/s}^2$) ($p= 0.03$). Figure 9.6 illustrates the raw acceleration signal in both the stationary (top panels) and the oscillatory task (bottom panels).

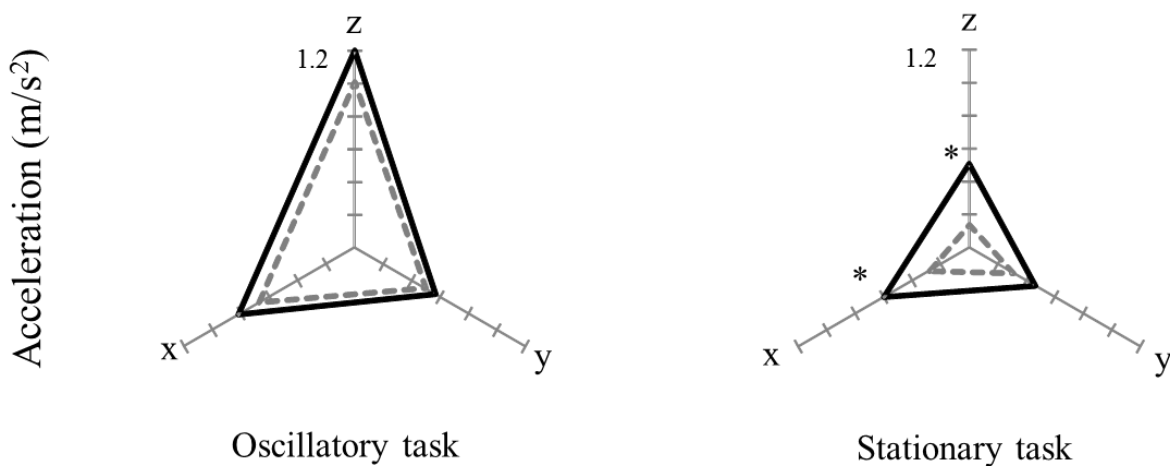


Figure 9.5. Tremor amplitude (m/s^2) in the oscillatory and the stationary task before (dashed grey line) and after (black line) 90 min of cold exposure. X = left to right, y = forward-backward, and z = up and down. $*p \leq 0.05$.

Oscillatory task. When the task was performed by the right hand, the average muscle activity was significantly higher when the task was performed after 90 min of cold exposure ($p= 0.03$).

Regarding individual muscles activity, only the *trapezius* did not increase its activity significantly (Table 9.1). When looking at the muscle activity when the left hand was performing the task, the activity of the muscles on the opposite side of the hand performing the task, all muscles augmented their activation significantly ($p= 0.03$) (Table 9.1).

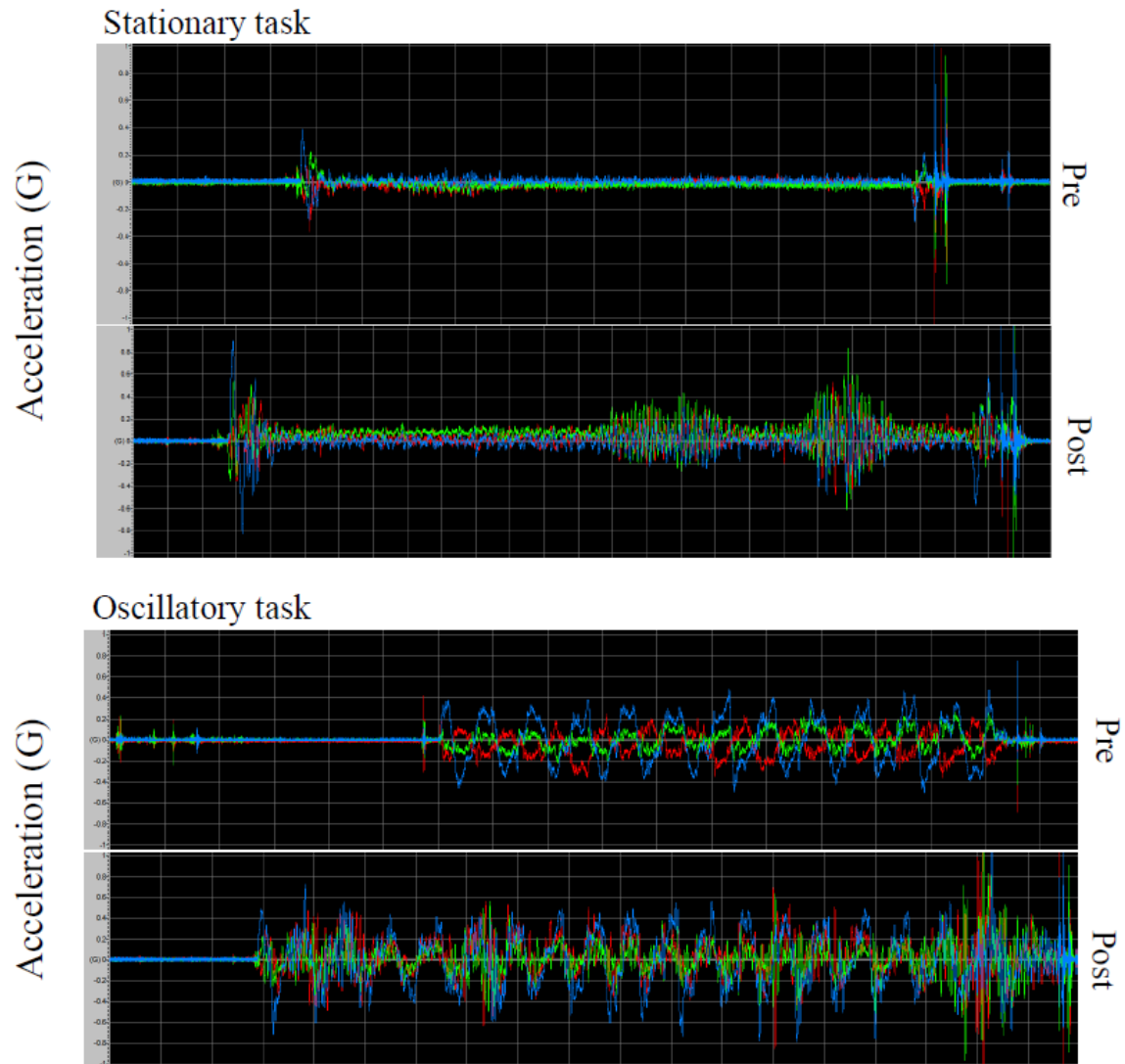


Figure 9.6. Illustration of the tremor amplitude of a particular participant during the stationary and oscillatory tasks before (pre) and after (post) 90 min cold exposure.

Stationary task. When the task was performed by the right hand, the average muscle activity on the right side was significantly higher after 90 min of cold exposure (Table 9.1) ($p= 0.03$).

However none of the individual muscles increased its activity significantly. For all averages and individual muscles, except for the *deltoid*, a significant increase in muscle activity was observed, when the task was performed by the left hand while shivering ($p= 0.03$) (Table 9.1).

Table 9.1. Pre vs. post cold exposure muscle activity differences in both oscillatory and stationary task.

OSCILLATORY TASK		
	Right hand Pre/post (% MVC)	Left hand Pre/post (% MVC)
All muscles	4.3 ± 0.3 / 7.7 ± 0.3*	2.5 ± 0.3 / 7.3 ± 0.7*
Upper body muscles	6.9 ± 0.4 / 9.9 ± 0.6*	4.0 ± 0.5 / 9.7 ± 1.1*
Lower body muscles	0.3 ± 0.1 / 3.4 ± 0.9*	0.3 ± 0.1 / 3.7 ± 0.9*
INDIVIDUAL MUSCLES		
<i>Trapezius</i>	17.4 ± 0.9 / 19.9 ± 0.9	2.4 ± 1.0 / 8.4 ± 1.2*
<i>Latissimus dorsi</i>	3.8 ± 0.7 / 5.5 ± 0.5*	0.4 ± 0.1 / 12.5 ± 3.5*
<i>Pectoralis</i>	0.8 ± 0.1 / 2.8 ± 0.5*	0.7 ± 0.3 / 6.0 ± 1.7*
<i>deltoid</i>	18.8 ± 2.0 / 29.3 ± 3.7*	19.6 ± 2.4 / 27.7 ± 3.7*
STATIONARY TASK		
	Right hand Pre/post (% MVC)	Left hand Pre/post (% MVC)
All muscles	3.2 ± 0.4 / 6.0 ± 0.6*	2.2 ± 0.2 / 6.6 ± 1.0*
Upper body muscles	5.2 ± 0.6 / 7.2 ± 0.7*	3.6 ± 0.3 / 8.2 ± 1.1*
Lower body muscles	0.2 ± 0.1 / 3.5 ± 1.1*	0.2 ± 0.1 / 4.1 ± 1.2*
INDIVIDUAL MUSCLES		
<i>Trapezius</i>	10.0 ± 1.0 / 13.1 ± 1.4	1.6 ± 0.6 / 6.9 ± 1.2*
<i>Latissimus dorsi</i>	2.7 ± 0.6 / 4.8 ± 0.7	0.5 ± 0.1 / 11.5 ± 3.0*
<i>Pectoralis</i>	0.8 ± 0.1 / 4.2 ± 0.9	1.1 ± 0.6 / 7.4 ± 1.9*
<i>deltoid</i>	17.0 ± 2.5 / 18.8 ± 2.6	17.2 ± 2.4 / 19.5 ± 3.4

*Significant increase of muscle activity during the task increased after cold exposure.

To further investigate the effect of shivering on voluntary movement, comparisons between muscle activity recorded during the task after 90 min of cold exposure (post) and the sum of muscle activity during the task before 90 min cold exposure and shivering activity measured during the last 15 min of the cold exposure (pre + shivering) were performed (Table 9.2). This analysis might help to identify whether the shivering activity is simply added to the voluntary activity during the task.

Table 9.2. Post cold exposure vs. pre-shivering muscle activity in both oscillatory and stationary task. In this table, «↑» indicates that muscle activity post exposure is significantly **higher** than the sum of pre + shivering activity, «↓» indicates that muscle activity post exposure is significantly **lower** than the sum of pre + shivering activity, «=» indicates that post and the sum of pre + shivering are **equal**.

OSCILLATORY TASK				
		Right hand Pre + shivering / post (% MVC)		Left hand Pre + shivering / post (% MVC)
All muscles	=	8.1 ± 0.4 / 7.7 ± 0.3	=	6.3 ± 0.6 / 7.3 ± 0.7
Upper body muscles	=	10.8 ± 0.6 / 9.9 ± 0.6	↑	7.9 ± 0.8 / 9.7 ± 1.1*
Lower body muscles	=	4.0 ± 0.6 / 3.4 ± 0.9	=	3.9 ± 0.6 / 3.7 ± 0.9
INDIVIDUAL MUSCLES				
<i>Trapezius</i>	↓	22.1 ± 1.0 / 19.9 ± 0.9*	=	7.0 ± 1.4 / 8.4 ± 1.2
<i>Latissimus dorsi</i>	↓	10.5 ± 1.8 / 5.5 ± 0.5*	=	7.2 ± 2.2 / 12.5 ± 3.5
<i>Pectoralis</i>	↓	5.0 ± 1.2 / 2.8 ± 0.5*	=	5.0 ± 1.1 / 6.0 ± 1.7
<i>deltoid</i>	↑	19.2 ± 2.0 / 29.3 ± 3.7*	↑	19.8 ± 2.4 / 27.7 ± 3.7*
STATIONARY TASK				
		Right hand Pre + shivering / post (% MVC)		Left hand Pre + shivering / post (% MVC)
All muscles	=	7.0 ± 0.4 / 6.0 ± 0.6	=	6.0 ± 0.7 / 6.6 ± 1.0
Upper body muscles	↓	9.1 ± 0.5 / 7.2 ± 0.7*	=	7.4 ± 0.9 / 8.2 ± 1.1
Lower body muscles	=	3.9 ± 0.6 / 3.5 ± 1.1	=	3.9 ± 0.6 / 4.1 ± 1.2
INDIVIDUAL MUSCLES				
<i>Trapezius</i>	=	14.6 ± 1.8 / 13.1 ± 1.4	=	6.3 ± 1.5 / 6.9 ± 1.2
<i>Latissimus dorsi</i>	↓	9.4 ± 1.8 / 4.8 ± 0.7 *	=	7.2 ± 2.2 / 11.5 ± 3.0
<i>Pectoralis</i>	=	5.0 ± 1.2 / 4.2 ± 0.9	=	5.4 ± 1.3 / 7.4 ± 1.9
<i>deltoid</i>	=	17.4 ± 2.4 / 18.8 ± 2.6	=	17.4 ± 2.4 / 19.5 ± 3.4

Oscillatory task. When the task was performed by the right hand, no difference was found in the average muscle activity (all, upper, lower) between post and pre+shivering (Table 9.2). Looking more closely at individual muscles, significantly lower activity was found in the post muscle activity compared to pre+shivering muscle activity for the *trapezius* (19.9 ± 1.0 % MVC vs. 22.1 ± 1.0 % MVC, respectively), the *latissimus dorsi* (5.5 ± 0.5 % MVC vs. 10.5 ± 1.8 % MVC, respectively), and the *pectoralis* (2.8 ± 0.5 % MVC vs. 5.0 ± 1.2 % MVC, respectively), whereas significantly higher post muscle activity than pre+shivering muscle activity was observed for the right *deltoid* (29.3 ± 3.7 % MVC vs. 19.2 ± 2.0 % MVC, respectively). Similarly, significantly higher post activity than pre+shivering activity was observed for the left *deltoid* (27.7 ± 3.7 % MVC vs. 19.8 ± 2.4 % MVC, respectively) when the task was performed by the left hand. The right *trapezius*, *latissimus dorsi* and *pectoralis* post activity were similar to pre+shivering activity (*trapezius*: 8.4 ± 1.2 % MVC vs. 7.0 ± 1.4 % MVC; *latissimus dorsi*: 7.2 ± 2.2 % MVC vs. 12.5 ± 3.5 % MVC; *pectoralis*: 6.0 ± 1.7 % MVC vs. 5.0 ± 1.1 % MVC, respectively).

Stationary task. When the stationary task was performed by the right hand, all the post muscle activity was equal to the pre+shivering activity except for the *latissimus dorsi* that showed lower post activity compared to pre+shivering activity (*trapezius*: 13.1 ± 1.4 % MVC vs. 14.6 ± 1.8 % MVC, *pectoralis*: 4.2 ± 0.9 % MVC vs. 5.0 ± 1.2 % MVC, right *deltoid*: 18.8 ± 2.6 % MVC vs. 17.4 ± 2.4 % MVC, *latissimus dorsi*: 4.8 ± 0.7 % MVC vs. 9.4 ± 1.8 % MVC, respectively). When the task was performed by the left hand, all post muscle activity was not different than pre+shivering activity (*trapezius*: 6.3 ± 1.5 % MVC vs. 6.9 ± 1.2 % MVC, *latissimus dorsi*: 11.5 ± 3.0 % MVC vs. 7.2 ± 2.2 % MVC, *pectoralis*: 7.4 ± 1.9 % MVC vs. 5.4 ± 1.3 % MVC, left *deltoid*: 19.5 ± 3.4 % MVC vs. 17.4 ± 2.4 % MVC).

9.5 DISCUSSION

The aims of this study were: 1) to determine if local cold exposure has a progressive deteriorating effect on gross dexterity (pinch grip) and 2) to determine if cold-induced shivering has a differential effect on gross dexterity (pinch grip force) and muscle activity based on task specifics (stationary vs. dynamic). Differential effects of cold exposure on finger movement were found; fine dexterity (Purdue Pegboard task) was deteriorated in parallel with the temperature fall, whereas gross dexterity (pinch grip task), although significantly impaired, did not show a progressive alteration. Shivering did not prevent the participants from performing the tasks, but a significantly greater grip force was applied to the object in the oscillatory task whereas no significant differences were found in the stationary task. Interestingly, the average movement acceleration reflecting the tremor amplitude was affected to a greater extent in the stationary task as the left-right and top-down average movement accelerations were higher, since no significant differences were observed in the oscillatory task. As expected, significantly higher muscle activation was needed to perform the tasks after 90 min of cold exposure. In the stationary task, the significant higher muscle activity measured seems to be the results of the sum of the shivering activity and the muscle activity required to perform the task. In the oscillatory task, however, the *deltoid* muscle activity was significantly higher than the sum of the shivering activity and the muscle activity measured during the task in ambient conditions. Potentially due to residual shivering (tremor), muscles on the opposite side of the hand performing the task may have had to be activated to a greater extent to stabilize the shoulder joint in order to perform the task.

We observed a differential effect of local cooling on fine and gross dexterity. Fine dexterity (Purdue Pegboard Test) was progressively impaired by cold exposure, whereas gross dexterity (pinch grip force) was affected but did not deteriorate gradually (Figure 9.1). The linearity of the fine dexterity alteration corresponding to a decrease in finger temperature is well documented (McCleary, 1933; Dusek, 1953; Clark, 1961; Riley & Cochran, 1984; Schiefer *et al.*, 1984; Daanen *et al.*, 1993), but the non-gradual decline in gross dexterity has never been reported to our knowledge. The degree of dexterity (fine vs. gross) might explain the discrepancy of the alteration in finger motor control. Although both tasks required a pinch grip to be performed, the Purdue Pegboard Test requires fine dexterity control whereas relatively gross dexterity of the finger (pinch grip task) and shoulder joint (stationary or self-paced oscillatory vertical movement) is needed to complete the object manipulation task.

Neuromuscular failure could explain the non-linear impairment of grip force. Heus *et al.* (1995) determined three thresholds; local skin temperature of 15 °C, nerve temperature of 20 °C, and muscle temperature of 28 °C. Below these temperature thresholds, the dexterity appears to be greatly affected (Heus *et al.*, 1995). In the 5 °C condition, finger temperature was on average 10 °C which is well below the critical threshold of dexterity loss (15 °C). The nerve and the muscle temperature were not measured in the present study, but based on the skin temperature, the water high thermal conductivity ($-0.6 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) and the surface area to volume ratio of the hand favoring heat loss, it can be assumed that the temperature of intrinsic hand muscles and their nerves was below their respective threshold of 28 °C and 20 °C. It is thus possible that the participants intended to increase their grip force without being able to do so as the muscle contraction could not be performed due to severe nerve conduction reduction causing reduced

activation of the muscles combined with the possible incapacity to contract muscles at their full potential due to temperature fall or complete blockage of sensory afferents. Finally, immersion of the hand in 5 °C water led to an intense painful burning sensation reported by most participants. It has been shown that pain can decrease voluntary muscle activity (Graven-Nielsen *et al.*, 2002; Farina *et al.*, 2005). Although, the pain sensation did get more bearable with time, it is possible that the pain sensation inhibited the voluntary contraction. In brief, the degree of dexterity combined with the amount of force, the possible neuromuscular failure due to low nerve and muscle temperature and the pain sensation could all have contributed to the non-progressive impairment of grip force in preventing further increase in force production.

Cold-induced shivering did impair finger motor control as both fine and gross dexterity were negatively affected. Interestingly, the dexterity alteration observed during full body cold exposure, although not statistically significant, was similar to the performance decrease observed in the local cold exposure conducted at 18 °C; both condition decreasing the performance by 2 pegs. Despite similar dexterity performance deterioration, finger skin temperature was different by 4 °C between these two conditions [local cold exposure (18 °C condition): 16.4 ± 0.2 °C and full body exposure: 20.1 ± 0.4 °C]. The nature of the cold exposure (direct vs. indirect), the duration and surface exposed, and the presence or absence of shivering could explain the comparable decrease in dexterity. In the local cold exposure, the hand was immersed in water whereas the entire body at the exception of the face, hands, and feet were exposed to cold in the full body cold exposure. The fact that the cold exposure was indirect in the full body exposure may explain the higher finger temperature. However, a higher finger temperature should lead to a better dexterity. In the local cold exposure, the hand was exposed intermittently for 20 min while

the full body exposure lasted 90 min. Furthermore, the entire body was exposed to cold compared to a localized skin temperature decrease. It is possible that the greater surface exposed combined with the longer duration could cause the same alteration despite a higher localized temperature (finger). Additionally, the tremors observed in shivering might add a degree of difficulty as the extremities are unstable. It is not possible in the present study to identify the contributing factor(s) that caused the same dexterity impairment despite a different finger skin temperature.

Pinch grip increased significantly in the oscillatory task but not in the stationary task following full body cold exposure. This difference may suggest that a stationary task is less affected by shivering than a dynamic one. As reported by Meigal et al. (1998), tasks involving a proximal joint compared to a distal joint are more influenced by shivering as proximal skeletal muscles shiver at higher intensity compared to distal muscles (Bell *et al.*, 1992). Additionally, postural control is affected by cold exposure (Mäkinen *et al.*, 2005). Although participants were seated while performing the tasks, thus reducing the postural demands, the tremors caused by shivering activity and the affected postural control could have caused an increase activation of the trunk muscles to stabilize the shoulder joint in order to perform the task. Supporting those results, the *deltoid* muscles showed, in the oscillatory task, an augmented activity when the task was performed while shivering. In fact, the *deltoid* muscle activity increase was greater than the sum of the shivering activity and the muscle activity required performing the task under ambient conditions suggesting the need of additional force to perform the task while shivering (Table 9.2). Despite the clear alteration in movement stability (burst of higher acceleration and noisier acceleration signal) caused by shivering in the average movement acceleration in the right-left

axis (Figure 9.5, top panels), the additional muscle activation was not seen in the stationary task. As a matter of fact, post muscle activity was equal to the sum of the shivering activity and the muscle activity required performing the task under ambient conditions. It is possible that different strategies were used, based on the task, to compensate for shivering alterations; higher muscle activation to stabilize the shoulder joint movement in the dynamic task, whereas a higher pinch grip was adopted in the stationary task.

The shivering intensity is higher in proximal muscles compared to distal muscle but the tremor amplitude is greater at the extremities. Accordingly, an increase in the average movement acceleration was observed in the left-right axis in the stationary task (Figure 9.5 and 9.6). As involuntary tremors were observed in both tasks and knowing that shivering pattern differences are found in the population (Haman *et al.*, 2010), the impact of the inter-individual shivering pattern, in bursts per min, on the grip force was evaluated. A more intense shivering pattern is characterized by a higher occurrence of burst-like activity corresponding to a more intense tremor and possibly higher perturbation at the extremities. However, no correlation between grip force and the shivering pattern were found in both tasks. The low shivering intensity and the narrow range of shivering pattern (3.8-4.6 bursts/min) of the present study could explain the absence of an association.

9.6 CONCLUSION

The present study has shown differential effects of cold exposure on dexterity. When the hands were locally exposed to cold, fine motor control (pegboard task) was deteriorated in parallel with the finger temperature fall whereas gross finger movements (pinch grip), although significantly impaired, did not show a progressive deterioration. In addition, cold-induced shivering did not prevent participants from performing the tasks but a higher grip force was applied to the object in the oscillatory task only suggesting that the cold exposure effects are different depending on dynamic nature (stationary vs. dynamic) of the task. Finally, although shivering pattern did not have a differential effect on the deterioration of the motor control, muscle activity measured during the task was significantly higher when the object was manipulated while shivering.

9.7 ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to thanks the participants of the present study for their participation. The present work benefited from the input of Jean-François Mauger who provided valuable comments to the writing of the research presented here. The authors have no conflict of interest in relation to the present study.

CHAPITRE III – ANALYSE D’ENSEMBLE

10 DISCUSSION GÉNÉRALE

10.1 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Les études de la présente thèse de doctorat ont caractérisé le frisson chez l'humain en plus d'évaluer les effets d'une exposition au froid et du frisson sur le contrôle sensorimoteur. La première étude suggère que les thermorécepteurs cutanés jouent un rôle dans la modulation du frisson chez l'humain vue l'inhibition systématique du frisson lors des périodes d'exposition à 33 °C et ce, en dépit d'une température de la peau bien en-dessous des températures observées en situation thermoneutres. La deuxième étude a établi un parallèle entre l'anatomie de la voie réticulospinale et le signal efférent envoyé aux muscles squelettiques par la cohérence observée au niveau bilatéral et ipsilatéral. La troisième étude suggère que la modalité d'entraînement, résistance ou endurance, n'influence pas le patron de frisson (défini comme étant la moyenne du taux de BAM) suggérant que l'origine du patron de frisson pourrait être inhérente au système neuromusculaire et/ou prédéterminée. La quatrième étude propose que le degré de contrôle moteur et la nature de la tâche peuvent influencer les effets néfastes du froid; les tâches requérant un contrôle moteur plus grossier ne semblent pas être altérées linéairement comparativement à celles qui demandent un plus grand degré de dextérité manuelle. Somme toute, le frisson chez l'humain semble avoir un effet détériorant tant sur le contrôle sensorimoteur, dû aux tremblements, que sur le contrôle postural du tronc et des bras, dû à la généralisation des bouffées demandant une activation musculaire additionnelle. Toutefois le type de tâche et le degré de contrôle moteur requis semble influencer le degré de détérioration.

10.2 DISCUSSION

Bien que l'activation involontaire des muscles squelettiques soit coûteuse du point de vue énergétique, le frisson est un mécanisme de défense contre le froid qui est essentiel dans certaines circonstances où le comportement thermorégulateur et l'isolation procurée par l'habillement ne suffisent pas à prévenir la perte de chaleur. Tel que démontré dans l'étude 4 et supporté par les études de Meigal et al. (1998, 2003), le frisson n'empêche pas l'initiation ni l'exécution des mouvements volontaires. Néanmoins, la baisse de température des doigts et le tremblement du frisson détériorent la capacité d'exécuter le mouvement, la dextérité manuelle et le contrôle moteur des doigts. Effectivement, des impacts négatifs tels que la détérioration de la dextérité manuelle fine (Figure 9.2), l'augmentation significative de la force de préhension (Figures 9.2 & 9.4) et de l'activité musculaire des muscles impliqués dans la tâche et aussi des muscles contralatéraux résultent en un contrôle moteur non-optimal dans ces conditions (Tableaux 9.1 et 9.2). Dans un contexte professionnel, récréatif ou lors d'une exposition prolongée, ces altérations et demandes additionnelles peuvent mener à une fatigue précoce, causer des blessures ou des bris au matériel en plus de diminuer la productivité et la performance (Thomas *et al.*, 1989; Mäkinen *et al.*, 2005, 2006; Mäkinen, 2007; Piedrahita *et al.*, 2008; Lieberman *et al.*, 2009). Également, les effets détériorant d'une exposition au froid observés au niveau cognitif peuvent persister jusqu'à 60 minutes après le retour des températures centrales et périphériques à des valeurs normales (Muller *et al.*, 2012). De surcroît, l'habituation au froid, qui est le type d'acclimatation la plus fréquente, ne semble pas avoir d'effet protecteur, réduisant les effets altérant du froid, étant donné que ces derniers sont systématiquement observés au niveau neuromusculaire et cognitif (Thomas *et al.*, 1989; Mäkinen *et al.*, 2006; Mäkinen, 2007). Par conséquent, une meilleure compréhension et une caractérisation plus complète des effets

détériorants du froid et du frisson seront essentielles pour être en mesure de développer des mesures préventives ou correctives.

Tel que démontré dans la première étude, le frisson est grandement modulé par la périphérie. Toutefois, comme la température centrale n'a pas été manipulée de façon indépendante, il n'est pas possible d'exclure avec certitude l'implication de celle-ci dans la modulation du frisson. Cependant, l'inhibition systématique du frisson lors des périodes d'exposition à 33 °C a été observée et ce, malgré des températures de la peau bien en-dessous des températures observées en situation thermoneutre. Ainsi, l'inhibition du frisson en anticipation, avant que les tissus reviennent à des températures normales, suggère un rôle négligeable de la température centrale chez l'humain. Cette hypothèse s'appuie sur les résultats de l'étude 1 et d'une étude de Frank et al. (1999) menée chez l'humain dans laquelle la température centrale a été manipulée indépendamment de la température de la peau. Bien que les auteurs suggèrent un rôle essentiel de la température centrale dans la modulation des mécanismes de défense contre le froid contrôlés par le système nerveux autonome, leurs résultats apportent des arguments contredisant cette hypothèse, du moins en ce qui concerne le frisson. Dans cette étude, l'impact d'une baisse de la température centrale a été mesurée dans trois conditions dans lesquelles la température de peau était maintenue à une température déterminée (30 °C, 33-34 °C et 36 °C) pour être ensuite, combinées à une baisse de température centrale via l'infusion de saline froide (Frank *et al.*, 1999). Dans la condition où la température de la peau était maintenue à 36 °C, aucune augmentation du métabolisme, mesuré par calorimétrie indirecte, n'a été observée et ce, malgré une baisse significative de la température centrale (Frank *et al.*, 1999). Bien qu'il soit important de noter que leur échelle de mesure du frisson était arbitraire, la forte corrélation entre l'activité

musculaire du frisson et le taux métabolique, rapporté dans la présente thèse, permet d'affirmer que l'absence d'augmentation du taux métabolique ne peut que se traduire par une absence de frisson. Un rôle de la température centrale dans la modulation du frisson chez l'humain se serait manifesté par une augmentation du métabolisme et du frisson malgré une température périphérique élevée telle qu'observée pour la vasoconstriction. Effectivement, à l'inverse du frisson, la vasoconstriction a été observée dans la condition où la température périphérique était maintenue à 36 °C suggérant ainsi une contribution de la température centrale dans le contrôle de ce mécanisme de défense contre le froid. Les observations de l'étude de Frank et al. (1999) combinées aux résultats de l'étude 1 viennent supporter les conclusions de McAllen et al. (2009) qui avançaient l'hypothèse d'une contribution différentielle de la périphérie et de la température centrale dans la modulation des différents mécanismes de défense contre le froid chez le rat. Chez l'humain, tout comme chez le rat, le frisson semble être modulé uniquement par la périphérie. Cependant, une étude combinant le protocole de Frank et al. (1999) et les oscillations de température de l'étude 1 pourrait confirmer sans équivoque le rôle secondaire de la température centrale dans la modulation du frisson chez l'humain.

Le rôle essentiel de la périphérie dans la modulation du frisson est supporté par la provenance du stimulus (environnemental ou interne). Lors d'une exposition à des températures environnementales basses, les organismes perdent leur chaleur vers l'environnement et sont ainsi refroidis par l'extérieur. À l'inverse, la production de chaleur due à l'activation des muscles squelettiques dans le cadre d'un exercice physique, par exemple, réchauffe l'organisme par l'intérieur. La densité des thermorécepteurs reflète cette réalité, les thermorécepteurs sensibles au froid sont plus abondants en périphérie tandis que les thermorécepteurs sensibles au chaud

sont plus nombreux dans les tissus plus profonds. En effet, les thermoTRPs sensibles au chaud sont exprimés à la fois dans le SNC et dans SNP tandis que le TRPM8 est retrouvé principalement dans les neurones primaires afférents du système somatosensoriel (McKemy *et al.*, 2002). Globalement, un contrôle périphérique de la thermogénèse avec frisson procure deux grands avantages : 1) une activation préventive de la production de la chaleur afin d'éviter une baisse de la température centrale et 2) une inhibition rapide de la thermogénèse lorsque les conditions environnementales se réchauffent. Le frisson, bien qu'il soit observé chez la majorité des mammifères, est un mécanisme de défense contre le froid qui est coûteux d'un point de vue énergétique. Ainsi, l'activation préventive de la thermogénèse avec frisson et son inhibition rapide par la périphérie assurent une modulation économique et précise qui s'aligne avec la vision parcimonieuse des mécanismes physiologiques.

Une hétérogénéité de l'effet d'une baisse de température sur différentes tâches de dextérité manuelle et de manipulation a été observée dans l'étude 4. En effet, le degré de contrôle moteur nécessaire et la nature de la tâche semblent avoir une certaine influence par rapport à l'altération observée. La dextérité manuelle fine est caractérisée par une précision et une indépendance du mouvement des doigts tandis que la manipulation d'un objet à l'aide d'une prise de précision demande un contrôle moteur plus grossier étant donné l'activation synergique des doigts et de leur musculature permettant de soulever l'objet. La détérioration linéaire de la dextérité manuelle fine lors d'une baisse de la température des doigts est bien connue (Daanen *et al.*, 1993) et a été confirmé dans l'étude 4 de la présente thèse (Figure 9.2). La non-linéarité de l'altération de la prise de précision est, quant à elle, rapportée pour la première fois (Figure 9.2). Sommairement, la dextérité manuelle fine est caractérisée par un ralentissement de l'exécution de la tâche qui se

manifeste en une dégradation de la performance tandis que la détérioration de la prise de précision est caractérisée par l'utilisation d'une force excessive mais sans effet au niveau de l'exécution. L'interaction de ses effets détériorants devraient être investiguée dans une tâche qui combine performance et manipulation d'un objet. La nature de la tâche semble aussi avoir un impact sur le degré de détérioration causé par le frisson. Dans les deux tâches de manipulation (dynamique vs. stationnaire), la force de préhension est augmentée significativement, mais seulement pour la tâche dynamique (oscillatoire) (Figure 9.4). La tâche stationnaire, contrairement à la tâche dynamique, nécessite principalement une stabilisation de l'épaule pour être effectuée. Bien que les contractions musculaires involontaires de la musculature axiale durant le frisson cause un tremblement généralisé, les perturbations causées par le tremblement sont de plus grande amplitude en périphérie (Stuart *et al.*, 1966). Ainsi, l'impact diminué des tremblements sur une articulation proximale pourrait expliquer l'absence d'une augmentation de la force de préhension dans la tâche stationnaire. Dans l'étude 2, il a été mis en évidence que la voie réticulospinale transmet le signal efférent du frisson aux populations de motoneurones dans la moelle épinière. Comme la voie réticulospinale innerve principalement la musculature responsable du contrôle postural, il est normal qu'une compensation soit observée (Table 7.2), mais cette dernière ne semble pas empêcher l'altération du frisson sur le contrôle moteur. Cette étude a aussi démontré avec des analyses de cohérence que les BAM sont observées simultanément dans tous les muscles qui frissonnent (Figure 7.1 & 7.3). En plus d'être généralisées, les BAM sont de plus grande intensité produisant une perturbation ressemblant à un spasme et ont ainsi le potentiel de détériorer considérablement l'exécution de mouvements demandant un certain degré de précision. Comme la fréquence d'apparition de ce tremblement intensifié est variable chez l'humain (Haman *et al.*, 2004), il serait possible que l'altération du

contrôle moteur soit différente d'un individu à l'autre; les personnes ayant un patron de frisson élevé étant les plus contraintes lors qu'elles frissonnent. Toutefois, aucune corrélation entre le patron de frisson et la détérioration de la prise de précision n'a été observée. Ce résultat peut potentiellement être expliqué par la basse intensité du frisson dans l'étude 4 et par la presque homogénéité du patron de frissonnement des participants (3.8 à 4.6 BAM/min). Ainsi, l'effet du patron de frisson sur le contrôle moteur devrait être réinvestigé à différentes intensités de frisson.

Dans l'étude 3, aucune influence d'une modalité d'entraînement n'a été observée et ce, malgré les différences marquées dans la performance motrice des deux groupes suggérant ainsi une origine intrinsèque au patron de frisson. Le patron de frisson est arbitrairement défini comme étant le nombre de BAM par minute (Haman *et al.*, 2004) résultant de la contraction des fibres de type II. Dans un mouvement volontaire, il est suggéré que les fibres de type II ne sont recrutées qu'à une intensité atteignant 20% MVC. Une intensité, rarement observée dans les études d'exposition au froid. En se basant sur ce seuil d'intensité, il serait donc possible que les BAM soient le résultat de la contraction synchrone de fibres de type I plutôt que les fibres de type II. Toutefois, une corrélation entre l'utilisation préférentielle de glucides et un patron de frisson élevé a été démontré (Haman *et al.*, 2004). Les fibres musculaires de type II étant mieux équipées pour l'utilisation des glucides comparativement aux lipides par les fibres de type I suggèrent que les BAM sont en effet le résultat de la contraction de fibres musculaires de type II. Il est donc possible que la nature de la contraction musculaire soit une cause d'erreur. L'intensité du frisson est rapportée en % MVC. La normalisation d'une contraction musculaire non-fusionnée par une activité musculaire fusionnée pourrait causer une sous-estimation de l'intensité

du frisson. Ainsi, il est possible, en raison du caractère non-fusionné des contractions musculaires du frisson, que les fibres de type II soient recrutées à des intensités de frisson en-dessous des intensités de contraction volontaire. Pour une confirmation de l'origine du patron de frisson et l'implication des fibres musculaires de type II dans le frisson, la mesure intra-musculaire du frisson suivi d'une biopsie au site de l'enregistrement permettrait d'établir le lien entre le type de fibre et l'activité mesurée dans le frisson (activité continue ou BAM).

La perturbation plus marquée du frisson dans une tâche requérant une certaine stabilité pourrait aussi provenir de la voie efférente du frisson. Dans l'étude 2, les analyses de cohérence suggèrent que le signal efférent du frisson est envoyé aux motoneurones via la voie réticulospinale chez l'humain. Cette voie innerve la musculature axiale et responsable de la posture et de la locomotion. L'activation de la musculature impliquée dans le contrôle postural cause une détérioration de ce dernier (Mäkinen *et al.*, 2005). Bien que les participants exécutent la tâche en position assise, la difficulté de maintenir la main stable due aux tremblements et la perturbation de la posture du tronc et des bras ont pu avoir un effet négatif additif se traduisant par une augmentation plus marquée de la force de préhension.

10.3 LIMITATIONS DES ÉTUDES

Les principales limitations des études présentées dans cette thèse de doctorat concernent : 1) la population étudiée, 2) la technique utilisée pour mesurer l'activité musculaire et l'intensité du frisson, 3) la technique utilisée pour mesurer la température de la peau dans l'étude 1 et, 4) le médium utilisé pour l'exposition locale au froid.

En ce qui a trait à la population étudiée, tous les participants ayant pris part aux quatre études présentées ici étaient relativement jeunes (âgés entre 18 et 40 ans), n'avaient pas d'historique de maladies neuromusculaires ou neurologiques et n'avaient pas été préalablement acclimatés au froid. Ainsi, les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés aux populations d'un différent groupe d'âge ou atteintes de maladies neuromusculaires ou neurologiques puisque les effets détériorants pourraient potentiellement être plus prononcés. De plus, il est important de souligner le petit échantillon (nombre de participants ≤ 14) pour chacune des études bien que les conditions expérimentales d'exposition au froid sur une longue durée ou à des températures basses et certaines mesures étaient invasives (sonde rectale pour la température centrale), le petit échantillon a pu entraîner une faible puissance statistique et n'est possiblement pas représentatif de la population générale.

En ce qui concerne la technique utilisée pour mesurer l'activité musculaire et l'intensité du frisson, l'électromyographie de surface ne permet pas de mesurer et de quantifier l'activité de la musculature plus profonde vraisemblablement impliquée dans le frisson. Toutefois, la nature

invasive de l'électromyographie intramusculaire et sa mesure plus localisée rend son utilisation plus difficile comparativement à l'électromyographie de surface.

Le frisson évoqué dans les présentes études était d'intensité basse à moyenne, induisant une augmentation du taux métabolique de l'ordre de 2 à 2.5 fois du taux métabolique de base. Comme il est généralement reconnu que le taux métabolique, dans certaines conditions d'exposition au froid, peut atteindre des valeurs jusqu'à cinq fois le taux métabolique de base, les observations obtenues lors des études 1, 3 et 4 devraient être interpréter avec prudence et toute généralisation devraient être évitées avant que ces observations n'aient été validées dans des conditions où le frisson atteint un niveau plus élevé/maximal.

Dans l'étude 1, la technique de mesure de la température de la peau a possiblement causée une sous-estimation des changements causés par l'environnement. En effet, les « heat flux » utilisés dans cette étude peuvent, en raison de leur forme en disque, protéger la peau des changements de température qui surviennent dans l'environnement, ralentissant ainsi les changements dus au contact indirect.

Finalement, différentes modalités d'exposition au froid ont été utilisées lors des études présentées ici. Lors de l'étude 4, particulièrement, l'eau a été utilisée comme médium pour abaisser la température des doigts. Bien que l'immersion de la main ait induit les baisses de température

voulues, les participants devaient retirer leur main de l'eau afin d'effectuer les tâches demandées. Il est logique de penser qu'une fois hors de l'eau et exposée à l'air ambiant (~22 °C), la température de la main était sujette à augmenter. Il est donc possible que l'instabilité et/ou l'augmentation de la température des doigts ait pu causer une sous-estimation de l'effet du froid sur le contrôle sensorimoteur.

10.4 IMPACT DE LA RECHERCHE

Les quatre études de la présente thèse de doctorat apportent une meilleure compréhension et caractérisation du frisson chez l'humain et des effets détériorants de celui-ci sur le contrôle sensorimoteur. Ainsi, les présents travaux contribuent à l'avancement des connaissances dans les domaines de la thermorégulation et du contrôle moteur chez l'humain. Ces études sont foncièrement fondamentales, ce qui rend leurs impacts directs plutôt difficile à définir sans tomber dans l'exagération. Toutefois, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la thermorégulation et le contrôle moteur chez l'humain peuvent, apporter des pistes de solutions quant aux causes de blessures associées au froid et aux changements de température environnementale causés par les changements climatiques.

Ces nouvelles connaissances sur les mécanismes de modulation du frisson, sur les voies neuronales impliquées dans ce mécanisme de défense contre le froid, sur la nature du signal efférent et sur les différentes altérations liées à la nature de la tâche peuvent potentiellement

servir à faire avancer la recherche dans le domaine des blessures causées par froid. Les blessures causées par le froid sont bien connues, qu'elles soient accidentelles ou résultantes d'une exposition prolongée au froid (Piedrahita *et al.*, 2008). Les blessures, dont les chutes, sont corrélées à la baisse de la température extérieure (Hassi *et al.*, 2000). Ainsi, des efforts devraient être déployés pour trouver des solutions visant à diminuer les blessures causées par le froid en automatisant les tâches nécessitant d'être exécutées au froid ou dans des conditions réfrigérées ou en développant des stratégies ayant pour but de diminuer l'impact de la température environnementale sur les travailleurs. Par exemple, une combinaison telle que celle utilisée dans la présente thèse pourrait permettre aux travailleurs de maintenir leur peau à des températures normales diminuant ainsi l'augmentation de l'activité musculaire généralisée observée lors du frisson ainsi que l'impact négatif du frisson sur la posture. De plus, un maintien artificiel de la température de la peau pourrait assurer une stabilité de la température des doigts évitant la détérioration du contrôle moteur et ultimement, la productivité.

Dans un tout autre spectre, il a été rapporté que les changements climatiques observés au niveau planétaire causent, entre autres, des variations accélérées de la température environnementale lorsque comparées aux variations naturelles observées dans le passé (IPCC 2007). Chez les endothermes, la température est un facteur primordial dans la survie des espèces puisque la température a le potentiel d'affecter la balance énergétique; les mécanismes de défense contre les écarts de température sont extrêmement coûteux d'un point de vue énergétique pour un organisme endotherme qui doit maintenir une température centrale stable afin de ne pas compromettre ses performances métaboliques et motrices (Boyles *et al.*, 2011). Les changements rapides de la température environnementale mettent une pression importante chez les espèces

animales puisque la température est un facteur des plus importants. Bien que plusieurs loisirs, occupations et professions nécessitent d'être exposés aux conditions météorologiques, l'humain est en mesure de se soustraire et, ultimement, de se protéger de cette pression évolutive par sa capacité à contrôler la température de son environnement via la climatisation et le chauffage. Cette adaptation de l'humain moderne engendre toutefois des coûts énergétiques pour maintenir la température de son environnement stable (Hill *et al.*, 2013). En effet, il a été démontré que les coûts énergétiques liés à cette thermorégulation environnementale excèdent de 30 à 50 fois les coûts métaboliques d'un endotherme de notre taille (Meehan, 2012). L'avancement des connaissances sur la modulation des comportements et des mécanismes thermorégulateurs chez l'humain pourraient éventuellement amener à repenser l'architecture des maisons dans le but d'optimiser les méthodes de climatisation ou de chauffage. Par exemple, les planchers chauffants pourraient offrir une modalité de chauffage donnant l'illusion d'un environnement thermoneutre tout en gardant la température de l'air à une température inférieure. En effet, la périphérie a été démontrée comme jouant un rôle majeur dans la thermorégulation et aussi dans la perception dans l'étude 1 de la thèse. L'inhibition du frisson et la perception d'être dans des conditions thermoneutres ont été observées lorsque la peau était en contact direct avec une température de 33 °C. Ces nouvelles stratégies pourraient diminuer le besoin de thermoréguler artificiellement l'environnement et ainsi, diminuer la consommation d'énergie liée à la thermorégulation environnementale.

11 CONCLUSION

Les études présentées dans cette thèse contribuent à l'avancement des connaissances sur la thermogénèse avec frisson et ses effets sur le contrôle moteur fin chez l'humain. Trois études ont permis de mieux caractériser le frisson en définissant sa modulation, l'origine du patron de frisson et le signal efférent. Une dernière étude apporte de nouvelles connaissances concernant l'effet du froid et du frisson sur la dextérité et le contrôle sensorimoteur du membre supérieur procurant ainsi de nouvelles pistes concernant les facteurs impliqués dans la dextérité, ou plutôt la détérioration de la dextérité.

CHAPITRE IV

12 DESCRIPTION DE L'APPORT

12.1 ÉTUDE 1

Article accepté pour publication dans le « Journal of Thermal Biology », sous presse.

AUTEURS	DESCRIPTION DE L'APPORT AU MANUSCRIT
Marie-Andrée Imbeault	• Conception & design de l'étude • Collecte des données • Analyse et interprétation des données • Écriture du manuscrit • Approbation finale de la version publiée
Olivier Landry Mantha	• Collecte des données
François Haman	• Conception & design de l'étude • Révision du manuscrit • Approbation finale de la version qui sera publiée

12.2 ÉTUDE 2

AUTEURS	DESCRIPTION DE L'APPORT AU MANUSCRIT
Marie-Andrée Imbeault	• Conception & design de l'étude • Collecte des données • Analyse et interprétation des données • Écriture du manuscrit • Approbation finale de la version publiée
Martin Bilodeau	• Interprétation des données • Révision critique du manuscrit • Approbation finale de la version qui sera publiée
Analie Maneshi	• Collecte des données • Analyse et interprétation des données • Révision du manuscrit
François Haman	• Conception & design de l'étude • Révision du manuscrit

12.3 ÉTUDE 3

AUTEURS	DESCRIPTION DE L'APPORT AU MANUSCRIT
Marie-Andrée Imbeault	• Conception & design de l'étude • Collecte des données • Analyse et interprétation des données • Écriture du manuscrit • Approbation finale de la version qui sera publiée
Paul Oneid	• Collecte d'une partie des données • Analyse et interprétation d'une partie des données
Darcy Worthylake	• Collecte d'une partie des données • Analyse et interprétation d'une partie des données
Denis Blondin	• Collecte d'une partie des données
Ollie Jay	• Révision du manuscrit
François Haman	• Conception & design de l'étude • Révision du manuscrit • Approbation finale de la version qui sera publiée

12.4 ÉTUDE 4

AUTEURS	DESCRIPTION DE L'APPORT AU MANUSCRIT
Marie-Andrée Imbeault	• Conception & design de l'étude • Collecte des données • Analyse et interprétation des données • Écriture du manuscrit • Approbation finale de la version publiée
Ramesh Balasubramaniam	• Révision du manuscrit • Conception & design de l'étude
Martin Bilodeau	• Révision du manuscrit • Approbation finale de la version publiée
François Haman	• Révision du manuscrit • Approbation finale de la version qui sera publiée

RÉFÉRENCES

- Aagaard P, Simonsen EB, Andersen JL, Magnusson P & Dyhre-Poulsen P (2002). Neural adaptation to resistance training: changes in evoked V-wave and H-reflex responses. *Journal of Applied Physiology* **92**, 2309–2318.
- Abe T, DeHoyos DV, Pollock ML & Garzarella L (2000). Time course for strength and muscle thickness changes following upper and lower body resistance training in men and women. *Eur J Appl Physiol* **81**, 174–180.
- Alstermark B, Kümmel H & Tantisira B (1987). Monosynaptic raphespinal and reticulospinal projection to forelimb motoneurons in cats. *Neurosci Lett* **74**, 286–290.
- Armstrong RB & Laughlin MH (1984). Exercise blood flow patterns within and among rat muscles after training. *Am J Physiol* **246**, H59–68.
- Aronson D, Violan MA, Dufresne SD, Zangen D, Fielding RA & Goodyear LJ (1997). Exercise stimulates the mitogen-activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* **99**, 1251–1257.
- Augurelle A-S, Smith AM, Lejeune T & Thonnard J-L (2003). Importance of cutaneous feedback in maintaining a secure grip during manipulation of hand-held objects. *J Neurophysiol* **89**, 665–671.
- Baker SN, Pinches EM & Lemon RN (2003). Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. II. effect of oscillatory activity on corticospinal output. *J Neurophysiol* **89**, 1941–1953.
- Baldwin KM, Winder WW, Terjung RL & Holloszy JO (1973). Glycolytic enzymes in different types of skeletal muscle: adaptation to exercise. *Am J Physiol* **225**, 962–966.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ & Patapoutian A (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* **41**, 849–857.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G & Julius D (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* **139**, 267–284.
- Basbaum CB (1973). Induced hypothermia in peripheral nerve: electron microscopic and electrophysiological observations. *J Neurocytol* **2**, 171–187.
- Bautista DM, Jordt S-E, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI & Julius D (2006). TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* **124**, 1269–1282.
- Bautista DM, Siemens J, Glazer JM, Tsuruda PR, Basbaum AI, Stucky CL, Jordt S-E & Julius D (2007). The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold. *Nature* **448**, 204–208.
- Bawa P (2002). Neural control of motor output: Can training change it? *Exercise and sport sciences reviews* **30**, 59.

- Bell DG, Tikuisis P & Jacobs I (1992). Relative intensity of muscular contraction during shivering. *Journal of Applied Physiology* **72**, 2336–2342.
- Bernshtein NA (1967). *The co-ordination and regulation of movements*. Pergamon Press.
- Besné I, Descombes C & Breton L (2002). Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis. *Arch Dermatol* **138**, 1445–1450.
- Bessou P & Perl ER (1969). Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* **32**, 1025–1043.
- Birzis L & Hemingway A (1957). Efferent Brain Discharge During Shivering. *J Neurophysiol* **20**, 156–166.
- Blier P, Seletti B, Gilbert F, Young SN & Benkelfat C (2002). Serotonin 1A receptor activation and hypothermia in humans: lack of evidence for a presynaptic mediation. *Neuropsychopharmacology* **27**, 301–308.
- Blondin DP, Maneshi A, Imbeault M-A & Haman F (2011). Effects of the menstrual cycle on muscle recruitment and oxidative fuel selection during cold exposure. *J Appl Physiol* **111**, 1014–1020.
- Booth FW & Thomason DB (1991). Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiol Rev* **71**, 541–585.
- Boulais N & Misery L (2008). The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol* **18**, 119–127.
- Boyles JG, Seebacher F, Smit B & McKechnie AE (2011). Adaptive thermoregulation in endotherms may alter responses to climate change. *Integr Comp Biol* **51**, 676–690.
- Bratincsák A & Palkovits M (2004). Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure. *Neuroscience* **127**, 385–397.
- Brown JW, Sirlin EA, Benoit AM, Hoffman JM & Darnall RA (2008). Activation of 5-HT_{1A} receptors in medullary raphe disrupts sleep and decreases shivering during cooling in the conscious piglet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**, R884–894.
- Burton A & Bronk D (1937). The motor mechanism of shivering and of thermal muscular tone. *American Journal of Physiology* **119**, 284.
- Campero M, Serra J, Bostock H & Ochoa JL (2001). Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. *The Journal of physiology* **535**, 855–865.
- Campos GER, Luecke TJ, Wendeln HK, Toma K, Hagerman FC, Murray TF, Ragg KE, Ratamess NA, Kraemer WJ & Staron RS (2002). Muscular adaptations in response to three different resistance-training regimens: specificity of repetition maximum training zones. *Eur J Appl Physiol* **88**, 50–60.
- Cannon B & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews* **84**, 277–359.
- Cao W-H, Fan W & Morrison SF (2004). Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. *Neuroscience* **126**, 229–240.

- Cao W-H & Morrison SF (2006). Glutamate receptors in the raphe pallidus mediate brown adipose tissue thermogenesis evoked by activation of dorsomedial hypothalamic neurons. *Neuropharmacology* **51**, 426–437.
- Carpenter DO & Henneman E (1966). A relation between the threshold of stretch receptors in skeletal muscle and the diameter of their axons. *Journal of Neurophysiology* **29**, 353–368.
- Carter SL, Rennie CD, Hamilton SJ & Tarnopolsky null (2001). Changes in skeletal muscle in males and females following endurance training. *Can J Physiol Pharmacol* **79**, 386–392.
- Caterina MJ (2007). Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **292**, R64–R76.
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI & Julius D (2000). Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* **288**, 306–313.
- Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ & Julius D (1999). A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* **398**, 436–441.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD & Julius D (1997). The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* **389**, 816–824.
- Chen W-L, Shih Y-C & Chi C-F (2010). Hand and finger dexterity as a function of skin temperature, EMG, and ambient condition. *Hum Factors* **52**, 426–440.
- Chen XM, Hosono T, Yoda T, Fukuda Y & Kanosue K (1998). Efferent projection from the preoptic area for the control of non-shivering thermogenesis in rats. *J Physiol (Lond)* **512** (Pt 3), 883–892.
- Cheung SS, Montie DL, White MD & Behm D (2003). Changes in manual dexterity following short-term hand and forearm immersion in 10 degrees C water. *Aviat Space Environ Med* **74**, 990–993.
- Cheung SS, Reynolds LF, Macdonald MAB, Tweedie CL, Urquhart RL & Westwood DA (2008). Effects of local and core body temperature on grip force modulation during movement-induced load force fluctuations. *Eur J Appl Physiol* **103**, 59–69.
- Christie A & Kamen G (2009). Short-term training adaptations in maximal motor unit firing rates and afterhyperpolarization duration. *Muscle & Nerve* NA–NA.
- Clapham DE (2003). TRP channels as cellular sensors. *Nature* **426**, 517–524.
- Clark R (1961). The limiting hand skin temperature for unaffected manual performance in the cold. *Journal of Applied Psychology* **45**, 193–194.
- Clarke A & Pörtner H-O (2010). Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy. *Biological Reviews* no–no.
- Coggan AR, Kohrt WM, Spina RJ, Bier DM & Holloszy JO (1990). Endurance training decreases plasma glucose turnover and oxidation during moderate-intensity exercise in men. *J Appl Physiol* **68**, 990–996.

- Coggan AR, Raguso CA, Williams BD, Sidossis LS & Gastaldelli A (1995). Glucose kinetics during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained humans. *J Appl Physiol* **78**, 1203–1207.
- Coggan & Williams (1995). *Metabolic adaptations to endurance training: substrate metabolism during exercise*. In: Hargreaves M, ed. *Exercise Metabolism*. Champaign, IL: Human Kinetics, 177–210. Available at: http://www.academia.edu/240353/Coggan_AR_Williams_BD._Metabolic_adaptations_to_endurance_training_substrate_metabolism_during_exercise._In_Hargreaves_M_ed._Exercise_Metabolism._Champaign_IL_Human_Kinetics_1995_177-210 [Accessed April 16, 2013].
- Colburn RW, Lubin ML, Stone DJ, Wang Y, Lawrence D, D'Andrea MR, Brandt MR, Liu Y, Flores CM & Qin N (2007). Attenuated Cold Sensitivity in TRPM8 Null Mice. *Neuron* **54**, 379–386.
- Craig AD (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* **3**, 655–666.
- Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET & Blomqvist A (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* **372**, 770–773.
- Cureton KJ, Collins MA, Hill DW & McElhannon FM Jr (1988). Muscle hypertrophy in men and women. *Med Sci Sports Exerc* **20**, 338–344.
- Van Cutsem M, Duchateau J & Hainaut K (1998). Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *The Journal of physiology* **513**, 295–305.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A & others (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England Journal of Medicine* **360**, 1509–1517.
- Daanen HAM (2009). Manual performance deterioration in the cold estimated using the wind chill equivalent temperature. *Ind Health* **47**, 262–270.
- Daanen, Wammes, LJA & Vrijlkotte, TGM (1993). *Wind-Chill en Handvaardigheid (Wind chill and dexterity)*.
- Davidson AG & Buford JA (2006). Bilateral actions of the reticulospinal tract on arm and shoulder muscles in the monkey: stimulus triggered averaging. *Exp Brain Res* **173**, 25–39.
- Davidson AG, Schieber MH & Buford JA (2007). Bilateral spike-triggered average effects in arm and shoulder muscles from the monkey pontomedullary reticular formation. *J Neurosci* **27**, 8053–8058.
- Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham C, Atkinson K, Hughes SA, Rance K, Grau E, Harper AJ, Pugh PL, Rogers DC, Bingham S, Randall A & Sheardown SA (2000). Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* **405**, 183–187.
- Dean JB & Boulant JA (1989). Effects of synaptic blockade on thermosensitive neurons in rat diencephalon in vitro. *Am J Physiol* **257**, R65–73.

- Denda M, Fuziwaru S, Inoue K, Denda S, Akamatsu H, Tomitaka A & Matsunaga K (2001). Immunoreactivity of VR1 on epidermal keratinocyte of human skin. *Biochem Biophys Res Commun* **285**, 1250–1252.
- Dhaka A, Murray AN, Mathur J, Earley TJ, Petrus MJ & Patapoutian A (2007). TRPM8 Is Required for Cold Sensation in Mice. *Neuron* **54**, 371–378.
- Dhaka A, Viswanath V & Patapoutian A (2006). TRP ion channels and temperature sensation. *Annu Rev Neurosci* **29**, 135–161.
- Drew T, Prentice S & Schepens B (2004). Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res* **143**, 251–261.
- Dusek (1953). *Manual performance and finger temperatures as a function of ambient temperature*. Head Quartermaster Research and Engineering Center, Environmental Protection Research Division.
- Farina D, Arendt-Nielsen L & Graven-Nielsen T (2005). Experimental muscle pain decreases voluntary EMG activity but does not affect the muscle potential evoked by transcutaneous electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* **116**, 1558–1565.
- Farmer SF (1998). Rhythmicity, synchronization and binding in human and primate motor systems. *J Physiol* **509**, 3–14.
- Farmer SF, Bremner FD, Halliday DM, Rosenberg JR & Stephens JA (1993). The frequency content of common synaptic inputs to motoneurons studied during voluntary isometric contraction in man. *J Physiol (Lond)* **470**, 127–155.
- Flanagan JR, Bowman MC & Johansson RS (2006). Control strategies in object manipulation tasks. *Curr Opin Neurobiol* **16**, 650–659.
- Flanagan JR & Wing AM (1995). The stability of precision grip forces during cyclic arm movements with a hand-held load. *Exp Brain Res* **105**, 455–464.
- Folland JP & Williams AG (2007). The adaptations to strength training: morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports medicine* **37**, 145–168.
- Forsythe ID, Linsdell P & Stanfield PR (1992). Unitary A-currents of rat locus coeruleus neurones grown in cell culture: rectification caused by internal Mg²⁺ and Na⁺. *J Physiol* **451**, 553–583.
- Frank SM, Raja SN, Bulcao CF & Goldstein DS (1999). Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* **86**, 1588–1593.
- Ghysen A (2003). The origin and evolution of the nervous system. *Int J Dev Biol* **47**, 555–562.
- Gilbert GJ (2007). Unilateral shivering: a result of lateral medullary infarction. *South Med J* **100**, 540–541.
- Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert CW 4th, Piehl K & Saltin B (1972). Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. *J Appl Physiol* **33**, 312–319.

- Grando SA, Kist DA, Qi M & Dahl MV (1993). Human keratinocytes synthesize, secrete, and degrade acetylcholine. *J Invest Dermatol* **101**, 32–36.
- Graven-Nielsen T, Lund H, Arendt-Nielsen L, Danneskiold-Samsøe B & Bliddal H (2002). Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: a centrally mediated mechanism. *Muscle Nerve* **26**, 708–712.
- Griffin JD & Boulant JA (1995). Temperature effects on membrane potential and input resistance in rat hypothalamic neurones. *J Physiol* **488**, 407–418.
- Griffin JD, Kaple ML, Chow AR & Boulant JA (1996). Cellular mechanisms for neuronal thermosensitivity in the rat hypothalamus. *J Physiol (Lond)* **492 (Pt 1)**, 231–242.
- Grosse P, Cassidy MJ & Brown P (2002). EEG-EMG, MEG-EMG and EMG-EMG frequency analysis: physiological principles and clinical applications. *Clin Neurophysiol* **113**, 1523–1531.
- Güler AD, Lee H, Iida T, Shimizu I, Tominaga M & Caterina M (2002). Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4. *J Neurosci* **22**, 6408–6414.
- Haman F, Blondin DP, Imbeault M-A & Maneshi A (2010). Metabolic requirements of shivering humans. *Front Biosci (Schol Ed)* **2**, 1155–1168.
- Haman F, Legault SR, Rakobowchuk M, Ducharme MB & Weber J-M (2004). Effects of carbohydrate availability on sustained shivering II. Relating muscle recruitment to fuel selection. *J Appl Physiol* **96**, 41–49.
- Hammel HT (1960). Thermal and metabolic responses of the Alacaluf Indians to moderate cold exposure. *WADC Tech Rep United States Air Force Wright Air Dev Cent Day Ohio* **60-633**, 1–44.
- Hammel HT, Hardy JD & Fusco MM (1960). Thermoregulatory responses to hypothalamic cooling in unanesthetized dogs. *Am J Physiol* **198**, 481–486.
- Hardy J & DuBois E (1938). The technic of measuring radiation and convection. *J Nutrition* **15**, 461–475.
- Hassi J, Gardner L, Hendricks S & Bell J (2000). Occupational injuries in the mining industry and their association with statewide cold ambient temperatures in the USA. *Am J Ind Med* **38**, 49–58.
- Havenith G, Heus R & Daanen HA (1995). The hand in the cold, performance and risk. *Arctic Med Res* **54 Suppl 2**, 37–47.
- Hawley JA (2002). Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* **29**, 218–222.
- Helliwell RJ, McLatchie LM, Clarke M, Winter J, Bevan S & McIntyre P (1998). Capsaicin sensitivity is associated with the expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neurosci Lett* **250**, 177–180.
- Hemingway A (1963). Shivering. *Physiological reviews* **43**, 397–422.
- Henneman E (1957). Relation between size of neurons and their susceptibility to discharge. *Science* **126**, 1345–1347.

- Hensel H (1952). Physiologie der Thermoreception. *Ergebnisse der Physiologie und exper Pharmakologie* **47**, 166–368.
- Hensel H, Andres KH & von Düring M (1974). Structure and function of cold receptors. *Pflugers Arch* **352**, 1–10.
- Hensel H & Zotterman Y (1951a). The effect of menthol on the thermoreceptors. *Acta Physiol Scand* **24**, 27–34.
- Hensel H & Zotterman Y (1951b). The response of the cold receptors to constant cooling. *Acta Physiol Scand* **22**, 96–105.
- Hermansen L, Hultman E & Saltin B (1967). Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol Scand* **71**, 129–139.
- Hermisdörfer J, Hagl E & Nowak DA (2004). Deficits of anticipatory grip force control after damage to peripheral and central sensorimotor systems. *Hum Mov Sci* **23**, 643–662.
- Heus R, Daanen HA & Havenith G (1995). Physiological criteria for functioning of hands in the cold: a review. *Appl Ergon* **26**, 5–13.
- Hill RW, Muhich TE & Humphries MM (2013). City-scale expansion of human thermoregulatory costs. *PLoS ONE* **8**, e76238.
- Hille B (1992). *Ionic channels in excitable membranes*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1473440/> [Accessed April 1, 2013].
- Hilliges M, Wang L & Johansson O (1995). Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis. *J Invest Dermatol* **104**, 134–137.
- Hohtola E (1982). Thermal and electromyographic correlates of shivering thermogenesis in the pigeon. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol* **73**, 159–166.
- Hohtola E (2004). Shivering thermogenesis in birds and mammals. In *Life in the Cold: Evolution, Mechanisms, Adaptation, and Application. 12th International Hibernation Symposium*, pp. 241–252. Available at: http://cc.oulu.fi/~ehohtola/Hohtola_LITC2004_shivering.pdf [Accessed June 27, 2012].
- Hohtola E & Stevens ED (1986). The relationship of muscle electrical activity, tremor and heat production to shivering thermogenesis in Japanese quail. *J Exp Biol* **125**, 119–135.
- Holstege G & Kuypers HG (1982). The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labeled amino acid tracing study. *Prog Brain Res* **57**, 145–175.
- Holstege JC & Kuypers HG (1987). Brainstem projections to spinal motoneurons: an update. *Neuroscience* **23**, 809–821.
- Hori T, Nakashima T, Kiyohara T, Shibata M & Hori N (1980). Effect of calcium removal on thermosensitivity of preoptic neurons in hypothalamic slices. *Neurosci Lett* **20**, 171–175.
- Hu H-Z, Xiao R, Wang C, Gao N, Colton CK, Wood JD & Zhu MX (2006). Potentiation of TRPV3 channel function by unsaturated fatty acids. *J Cell Physiol* **208**, 201–212.

- Hunter J, KERR EH & WHILLANS MG (1952). The relation between joint stiffness upon exposure to cold and the characteristics of synovial fluid. *Can J Med Sci* **30**, 367–377.
- Imai-Matsumura K, Matsumura K & Nakayama T (1984). Involvement of ventromedial hypothalamus in brown adipose tissue thermogenesis induced by preoptic cooling in rats. *Jpn J Physiol* **34**, 939–943.
- Inoue K, Koizumi S, Fuziwara S, Denda S, Inoue K & Denda M (2002). Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **291**, 124–129.
- Ishikawa K, Ott K, Eldred E & Stuart D (1967). Response of motoneurons to hypothalamic stimulation and its relation to thermoregulatory behavior. *Am J Phys Med* **46**, 1290–1301.
- Israel DJ & Pozos RS (1989). Synchronized slow-amplitude modulations in the electromyograms of shivering muscles. *Journal of Applied Physiology* **66**, 2358–2363.
- Jenmalm P, Dahlstedt S & Johansson RS (2000). Visual and tactile information about object-curvature control fingertip forces and grasp kinematics in human dexterous manipulation. *J Neurophysiol* **84**, 2984–2997.
- Jenmalm P & Johansson RS (1997). Visual and somatosensory information about object shape control manipulative fingertip forces. *J Neurosci* **17**, 4486–4499.
- Jessen C (1981). Independent clamps of peripheral and central temperatures and their effects on heat production in the goat. *The Journal of physiology* **311**, 11–22.
- Johansson O, Wang L, Hilliges M & Liang Y (1999). Intraepidermal nerves in human skin: PGP 9.5 immunohistochemistry with special reference to the nerve density in skin from different body regions. *J Peripher Nerv Syst* **4**, 43–52.
- Johansson RS & Birznieks I (2004). First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat Neurosci* **7**, 170–177.
- Johansson RS & Cole KJ (1994). Grasp stability during manipulative actions. *Can J Physiol Pharmacol* **72**, 511–524.
- Johansson RS, Hger C & Bäckström L (1992). Somatosensory control of precision grip during unpredictable pulling loads. III. Impairments during digital anesthesia. *Exp Brain Res* **89**, 204–213.
- Johansson RS & Westling G (1984). Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res* **56**, 550–564.
- Johansson RS & Westling G (1987). Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. *Exp Brain Res* **66**, 141–154.
- Johnson MA, Polgar J, Weightman D & Appleton D (1973). Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* **18**, 111–129.

- Jones BE & Yang TZ (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the rat. *J Comp Neurol* **242**, 56–92.
- De Jong RH, Hershey WN & Wagman IH (1966). Nerve conduction velocity during hypothermia in man. *Anesthesiology* **27**, 805–810.
- Jordt S-E, Bautista DM, Chuang H-H, McKemy DD, Zygmunt PM, Högestätt ED, Meng ID & Julius D (2004). Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* **427**, 260–265.
- Jordt S-E, McKemy DD & Julius D (2003). Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol* **13**, 487–492.
- Kadi F, Bonnerud P, Eriksson A & Thornell LE (2000). The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol* **113**, 25–29.
- Kamen G & Knight CA (2004). Training-related adaptations in motor unit discharge rate in young and older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* **59**, 1334–1338.
- Karashima Y, Talavera K, Everaerts W, Janssens A, Kwan KY, Vennekens R, Nilius B & Voets T (2009). TRPA1 acts as a cold sensor in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**, 1273–1278.
- Kelso SR & Boulant JA (1982). Effect of synaptic blockade on thermosensitive neurons in hypothalamic tissue slices. *Am J Physiol* **243**, R480–490.
- Kleinbeckel & Klussmann (1990). Shivering. In *Thermoregulation: Physiology and Biochemistry*, pp. 235–253. In Schönbaum E, Lomax P (eds), New York: Pergamon Press.
- Klussmann FW, Stelter WJ & Spaan G (1969). Temperature sensitivity of spinal motoneurons of the cat. *Fed Proc* **28**, 992–995.
- Knowlton WM, Bifulco-Fisher A, Bautista DM & McKemy DD (2010). TRPM8, but not TRPA1, is required for neural and behavioral responses to acute noxious cold temperatures and cold-mimetics in vivo. *PAIN* **150**, 340–350.
- Knowlton WM, Daniels RL, Palkar R, McCoy DD & McKemy DD (2011). Pharmacological Blockade of TRPM8 Ion Channels Alters Cold and Cold Pain Responses in Mice ed. Cymbalyuk G. *PLoS ONE* **6**, e25894.
- Knowlton WM, Palkar R, Lippoldt EK, McCoy DD, Baluch F, Chen J & McKemy DD (2013). A Sensory-Labeled Line for Cold: TRPM8-Expressing Sensory Neurons Define the Cellular Basis for Cold, Cold Pain, and Cooling-Mediated Analgesia. *Journal of Neuroscience* **33**, 2837–2848.
- Knuttgen HG (2007). Strength training and aerobic exercise: comparison and contrast. *J Strength Cond Res* **21**, 973–978.

- Kobayashi A & Osaka T (2003). Involvement of the parabrachial nucleus in thermogenesis induced by environmental cooling in the rat. *Pflugers Arch* **446**, 760–765.
- Kobayashi S, Hori A, Matsumura K & Hosokawa H (2006). Point: Heat-induced membrane depolarization of hypothalamic neurons: a putative mechanism of central thermosensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **290**, R1479–1480; discussion R1484.
- Koizumi S, Fujishita K, Inoue K, Shigemoto-Mogami Y, Tsuda M & Inoue K (2004). Ca²⁺ waves in keratinocytes are transmitted to sensory neurons: the involvement of extracellular ATP and P2Y₂ receptor activation. *Biochem J* **380**, 329–338.
- Konietzny F (1984). Peripheral neural correlates of temperature sensations in man. *Hum Neurobiol* **3**, 21–32.
- Korhonen H, Harri M & Hohtola E (1985). Response to cold in the blue fox and raccoon dog as evaluated by metabolism, heart rate and muscular shivering: a re-evaluation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Physiology* **82**, 959–964.
- Kuypers HGJM (1981). Anatomy of the Descending Pathways. In *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp010213/abstract> [Accessed April 7, 2013].
- Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, Christensen AP, Zhang D-S, Woolf CJ & Corey DP (2006). TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* **50**, 277–289.
- Latorre R, Vargas G, Orta G & Brauchi S (2007). Voltage and Temperature Gating of ThermoTRP Channels. In *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, ed. Liedtke WB & Heller S, Frontiers in Neuroscience. CRC Press, Boca Raton (FL). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5240/> [Accessed December 19, 2013].
- Lawrence DG & Kuypers HG (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* **91**, 15–36.
- Lee H & Caterina MJ (2005). TRPV channels as thermosensory receptors in epithelial cells. *Pflugers Arch* **451**, 160–167.
- Lee H, Iida T, Mizuno A, Suzuki M & Caterina MJ (2005). Altered thermal selection behavior in mice lacking transient receptor potential vanilloid 4. *J Neurosci* **25**, 1304–1310.
- Lieberman HR, Castellani JW & Young AJ (2009). Cognitive function and mood during acute cold stress after extended military training and recovery. *Aviat Space Environ Med* **80**, 629–636.
- Lupandin YV (1983). Regulation of gamma-and alpha-motoneuron function of antagonistic muscles during cold tremor in cats. *Neurophysiology* **15**, 172–177.
- Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF & Lethlean AK (1975). Fibre function and perception during cutaneous nerve block. *Proc Aust Assoc Neurol* **12**, 65–73.

- Macpherson LJ, Geierstanger BH, Viswanath V, Bandell M, Eid SR, Hwang S & Patapoutian A (2005). The pungency of garlic: activation of TRPA1 and TRPV1 in response to allicin. *Curr Biol* **15**, 929–934.
- Macpherson LJ, Hwang SW, Miyamoto T, Dubin AE, Patapoutian A & Story GM (2006). More than cool: promiscuous relationships of menthol and other sensory compounds. *Mol Cell Neurosci* **32**, 335–343.
- Maingret F, Lauritzen I, Patel AJ, Heurteaux C, Reyes R, Lesage F, Lazdunski M & Honoré E (2000). TREK-1 is a heat-activated background K(+) channel. *EMBO J* **19**, 2483–2491.
- Mäkinen TM (2010). Different types of cold adaptation in humans. *Front Biosci (Schol Ed)* **2**, 1047–1067.
- Mäkinen TM (2007). Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments. *Am J Hum Biol* **19**, 155–164.
- Mäkinen TM, Palinkas LA, Reeves DL, Pääkkönen T, Rintamäki H, Leppäluoto J & Hassi J (2006). Effect of repeated exposures to cold on cognitive performance in humans. *Physiol Behav* **87**, 166–176.
- Mäkinen TM, Rintamäki H, Korpelainen JT, Kampman V, Pääkkönen T, Oksa J, Palinkas LA, Leppäluoto J & Hassi J (2005). Postural sway during single and repeated cold exposures. *Aviat Space Environ Med* **76**, 947–953.
- Marjoniemi K & Hohtola E (1999). Shivering thermogenesis in leg and breast muscles of galliform chicks and nestlings of the domestic pigeon. *Physiol Biochem Zool* **72**, 484–492.
- Martin GF, Vertes RP & Waltzer R (1985). Spinal projections of the gigantocellular reticular formation in the rat. Evidence for projections from different areas to laminae I and II and lamina IX. *Exp Brain Res* **58**, 154–162.
- Matsuyama K, Mori F, Kuze B & Mori S (1999). Morphology of single pontine reticulospinal axons in the lumbar enlargement of the cat: a study using the anterograde tracer PHA-L. *J Comp Neurol* **410**, 413–430.
- Matsuyama K, Takakusaki K, Nakajima K & Mori S (1997). Multi-segmental innervation of single pontine reticulospinal axons in the cervico-thoracic region of the cat: anterograde PHA-L tracing study. *J Comp Neurol* **377**, 234–250.
- McAllen RM, Tanaka M, Ootsuka Y & McKinley MJ (2009). Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls. *European Journal of Applied Physiology* **109**, 27–33.
- McCleary (1933). *Psychophysiological effects of cold. The role of skin temperature and sensory sensitivity in manual performance decrement*. USAF, School of Aviation Medicine, Randolph Field, TX.
- McKemy DD, Neuhauser WM & Julius D (2002). Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* **416**, 52–58.

- McKittrick DJ (2000). Expression of fos in the hypothalamus of rats exposed to warm and cold temperatures. *Brain Res Bull* **53**, 307–315.
- McNamara FN, Randall A & Gunthorpe MJ (2005). Effects of piperine, the pungent component of black pepper, at the human vanilloid receptor (TRPV1). *Br J Pharmacol* **144**, 781–790.
- Meehan TD (2012). Energetics of thermoregulation by an industrious endotherm. *Am J Hum Biol* **24**, 713–715.
- Meigal AY, Oksa J, Gerasimova LI, Hohtola E, Lupandin YV & Rintamäki H (2003). Force control of isometric elbow flexion with visual feedback in cold with and without shivering. *Aviat Space Environ Med* **74**, 816–821.
- Meigal AY, Oksa J, Hohtola E, Lupandin YV & Rintamäki H (1998). Influence of cold shivering on fine motor control in the upper limb. *Acta Physiol Scand* **163**, 41–47.
- Mendell LM & Henneman E (1971). Terminals of single Ia fibers: location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. *J Neurophysiol* **34**, 171–187.
- Mezey E, Tóth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, Guo A, Blumberg PM & Szallasi A (2000). Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**, 3655–3660.
- Montell C (2005). The TRP superfamily of cation channels. *Sci STKE* **2005**, re3.
- Montell C & Rubin GM (1989). Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction. *Neuron* **2**, 1313–1323.
- Monzée J, Lamarre Y & Smith AM (2003). The effects of digital anesthesia on force control using a precision grip. *J Neurophysiol* **89**, 672–683.
- Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, Petrus MJ, Murray AN, Spencer KSR, Andahazy M, Story GM & Patapoutian A (2005). Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin. *Science* **307**, 1468–1472.
- Morganti CM, Nelson ME, Fiatarone MA, Dallal GE, Economos CD, Crawford BM & Evans WJ (1995). Strength improvements with 1 yr of progressive resistance training in older women. *Med Sci Sports Exerc* **27**, 906–912.
- Morrison SF (2004). Activation of 5-HT_{1A} receptors in raphe pallidus inhibits leptin-evoked increases in brown adipose tissue thermogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **286**, R832–R837.
- Morrison SF (2011). 2010 Carl Ludwig Distinguished Lectureship of the APS Neural Control and Autonomic Regulation Section: Central neural pathways for thermoregulatory cold defense. *Journal of Applied Physiology* **110**, 1137–1149.
- Muller MD, Gunstad J, Alosco ML, Miller LA, Updegraff J, Spitznagel MB & Glickman E (2012). Acute Cold Exposure and Cognitive Function: Evidence for Sustained Impairment. *Ergonomics* **55**, 792–798.

- Muller MD, Ryan EJ, Kim C-H, Muller SM & Glickman EL (2011). Test-retest reliability of Purdue Pegboard performance in thermoneutral and cold ambient conditions. *Ergonomics* **54**, 1081–1087.
- Muller MD, Seo Y, Kim C-H, Ryan EJ, Pollock BS, Burns KJ & Glickman EL (2014). Cold habituation does not improve manual dexterity during rest and exercise in 5 °C. *Int J Biometeorol* **58**, 383–394.
- Munns C, AlQatari M & Koltzenburg M (2007). Many cold sensitive peripheral neurons of the mouse do not express TRPM8 or TRPA1. *Cell Calcium* **41**, 331–342.
- Murthy VN & Fetz EE (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**, 5670–5674.
- Myers BR, Sigal YM & Julius D (2009). Evolution of thermal response properties in a cold-activated TRP channel. *PloS one* **4**, e5741.
- Nadel ER, Holmér I, Bergh U, Astrand PO & Stolwijk JA (1973). Thermoregulatory shivering during exercise. *Life Sci* **13**, 983–989.
- Nakamura K & Morrison SF (2008a). A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* **11**, 62–71.
- Nakamura K & Morrison SF (2008b). A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* **11**, 62–71.
- Nakamura K & Morrison SF (2010). A thermosensory pathway mediating heat-defense responses. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**, 8848–8853.
- Nakamura K & Morrison SF (2011). Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *The Journal of Physiology* **589**, 3641–3658.
- Nakamura Y, Nakamura K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T & Morrison SF (2005). Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *Eur J Neurosci* **22**, 3137–3146.
- Nakayama T, EISENMAN JS & HARDY JD (1961). Single unit activity of anterior hypothalamus during local heating. *Science* **134**, 560–561.
- Nakayama T, Hammel HT, Hardy JD & Eisenman JS (1963). Thermal stimulation of electrical activity of single units of the preoptic region. *Am J Physiol* **204**, 1122–1126.
- Nathan PW, Smith M & Deacon P (1996). Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* **119**, 1809–1833.
- Nedergaard J, Bengtsson T & Cannon B (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* **293**, E444–E452.
- Nowak DA, Glasauer S & Hermsdorfer J (2004). How predictive is grip force control in the complete absence of somatosensory feedback? *Brain* **127**, 182–192.

- Nowak DA & Hermsdörfer J (2003). Digit cooling influences grasp efficiency during manipulative tasks. *Eur J Appl Physiol* **89**, 127–133.
- Nowak DA & Hermsdörfer J (2006). Predictive and reactive control of grasping forces: on the role of the basal ganglia and sensory feedback. *Exp Brain Res* **173**, 650–660.
- Nowak DA, Hermsdörfer J, Glasauer S, Philipp J, Meyer L & Mai N (2001). The effects of digital anaesthesia on predictive grip force adjustments during vertical movements of a grasped object. *Eur J Neurosci* **14**, 756–762.
- Okamura H, Abitbol M, Julien JF, Dumas S, Béro d A, Geffard M, Kitahama K, Bobillier P, Mallet J & Wiklund L (1990). Neurons containing messenger RNA encoding glutamate decarboxylase in rat hypothalamus demonstrated by in situ hybridization, with special emphasis on cell groups in medial preoptic area, anterior hypothalamic area and dorsomedial hypothalamic nucleus. *Neuroscience* **39**, 675–699.
- Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, Phoenix S, Guérin B, Haman F, Turcotte EE, Richard D & Carpentier AC (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *Journal of Clinical Investigation* **122**, 545–552.
- Pahapill PA & Schlichter LC (1990). Modulation of potassium channels in human T lymphocytes: effects of temperature. *J Physiol* **422**, 103–126.
- Paintal AS (1965). Block of conduction in mammalian myelinated nerve fibres by low temperatures. *J Physiol (Lond)* **180**, 1–19.
- Patten C, Kamen G & Rowland DM (2001). Adaptations in maximal motor unit discharge rate to strength training in young and older adults. *Muscle & nerve* **24**, 542–550.
- Pedersen SF, Owsianik G & Nilius B (2005). TRP channels: an overview. *Cell Calcium* **38**, 233–252.
- Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, Story GM, Colley S, Hogenesch JB, McIntyre P, Bevan S & Patapoutian A (2002). A heat-sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science* **296**, 2046–2049.
- Petajan JH & Williams DD (1972). Behavior of single motor units during pre-shivering tone and shivering tremor. *Am J Phys Med* **51**, 16–22.
- Peterson BW, Maunz RA, Pitts NG & Mackel RG (1975). Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. *Exp Brain Res* **23**, 333–351.
- Peterson BW, Pitts NG & Fukushima K (1979). Reticulospinal connections with limb and axial motoneurons. *Exp Brain Res* **36**, 1–20.
- Piedrahita H, Oksa J, Malm C & Rintamäki H (2008). Health problems related to working in extreme cold conditions indoors. *Int J Circumpolar Health* **67**, 279–287.
- Pierau FK, Torrey P & Carpenter DO (1974). Mammalian cold receptor afferents: role of an electrogenic sodium pump in sensory transduction. *Brain Res* **73**, 156–160.

- Pucci, Griffin, L & Cafarelli, E (2005). Maximal motor unit firing rates during isometric resistance training in men. *Experimental Physiology* **91**, 171–178.
- Rathner JA, Madden CJ & Morrison SF (2008). Central pathway for spontaneous and prostaglandin E₂-evoked cutaneous vasoconstriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **295**, R343–354.
- Ray RS, Corcoran AE, Brust RD, Kim JC, Richerson GB, Nattie E & Dymecki SM (2011). Impaired respiratory and body temperature control upon acute serotonergic neuron inhibition. *Science* **333**, 637–642.
- Reid G & Flonta M (2001). Cold transduction by inhibition of a background potassium conductance in rat primary sensory neurones. *Neurosci Lett* **297**, 171–174.
- Riddle CN, Edgley SA & Baker SN (2009). Direct and Indirect Connections with Upper Limb Motoneurons from the Primate Reticulospinal Tract. *Journal of Neuroscience* **29**, 4993–4999.
- Riley MW & Cochran DJ (1984). Dexterity performance and reduced ambient temperature. *Hum Factors* **26**, 207–214.
- Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR & Halliday DM (1989). The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *Prog Biophys Mol Biol* **53**, 1–31.
- Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y & Tsujisaki M (2009). High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* **58**, 1526–1531.
- Saito S, Fukuta N, Shingai R & Tominaga M (2011). Evolution of vertebrate transient receptor potential vanilloid 3 channels: opposite temperature sensitivity between mammals and western clawed frogs. *PLoS Genet* **7**, e1002041.
- Salmelin R & Hari R (1994). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* **60**, 537–550.
- Saltin B & Gollnick PD (2010). Skeletal Muscle Adaptability: Significance for Metabolism and Performance. In *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.cp100119/abstract> [Accessed April 16, 2013].
- Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P & Jansson E (1977). Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* **301**, 3–29.
- Saltin B, Nazar K, Costill DL, Stein E, Jansson E, Essén B & Gollnick D (1976). The nature of the training response; peripheral and central adaptations of one-legged exercise. *Acta Physiol Scand* **96**, 289–305.
- Sanchez JF, Krause JE & Cortright DN (2001). The distribution and regulation of vanilloid receptor VR1 and VR1 5' splice variant RNA expression in rat. *Neuroscience* **107**, 373–381.
- Sasamura T, Sasaki M, Tohda C & Kuraishi Y (1998). Existence of capsaicin-sensitive glutamatergic terminals in rat hypothalamus. *Neuroreport* **9**, 2045–2048.

- Sato H (1981). Fusimotor modulation by spinal and skin temperature changes and its significance in cold shivering. *Experimental Neurology* **74**, 21–32.
- Sawka MN, Castellani JW, Pandolf KB & Young AJ (2002). *Human Adaptations to Heat and Cold Stress*. DTIC Document. Available at: <http://oai.dtic.mil/oai/oai?verb=getRecord&metadataPrefix=html&identifier=ADP012427> [Accessed August 15, 2012].
- Schäfer SS & Schäfer S (1973). The role of the primary afference in the generation of a cold shivering tremor. *Exp Brain Res* **17**, 381–393.
- Schiefer RE, Kok R, Lewis MI & Meese GB (1984). Finger skin temperature and manual dexterity - some inter-group differences. *Appl Ergon* **15**, 135–141.
- Shapovalov AI (1972). Extrapyramidal monosynaptic and disynaptic control of mammalian alpha-motoneurons. *Brain Res* **40**, 105–115.
- Shimizu I, Iida T, Guan Y, Zhao C, Raja SN, Jarvis MF, Cockayne DA & Caterina MJ (2005). Enhanced thermal avoidance in mice lacking the ATP receptor P2X3. *Pain* **116**, 96–108.
- Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, Hayes PD, Reilly P, Facer P, Wright JE, Jerman JC, Walhin J-P, Ooi L, Egerton J, Charles KJ, Smart D, Randall AD, Anand P & Davis JB (2002). TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature* **418**, 186–190.
- Souslova V, Cesare P, Ding Y, Akopian AN, Stanfa L, Suzuki R, Carpenter K, Dickenson A, Boyce S, Hill R, Nebunius-Oosthuizen D, Smith AJ, Kidd EJ & Wood JN (2000). Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors. *Nature* **407**, 1015–1017.
- Staron RS, Malicky ES, Leonardi MJ, Falkel JE, Hagerman FC & Dudley GA (1990). Muscle hypertrophy and fast fiber type conversions in heavy resistance-trained women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **60**, 71–79.
- Stebbins CL, Carretero OA, Mindroiu T & Longhurst JC (1990). Bradykinin release from contracting skeletal muscle of the cat. *J Appl Physiol* **69**, 1225–1230.
- Stevens JC & Stevens S (1960). Warmth and cold: Dynamics of sensory intensity. *Journal of Experimental Psychology* **60**, 183–192.
- Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S & Patapoutian A (2003). ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* **112**, 819–829.
- Stuart DG, Eldred E & Wild WO (1966). Comparisons between the physiological, shivering, and parkinsonian tremors. *J Appl Physiol* **21**, 1918–1924.
- Sugiuchi Y, Kakei S, Izawa Y & Shinoda Y (2004). Functional synergies among neck muscles revealed by branching patterns of single long descending motor-tract axons. *Prog Brain Res* **143**, 411–421.
- Szolcsányi J (2004). Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* **38**, 377–384.

- Tanaka M, Owens NC, Nagashima K, Kanosue K & McAllen RM (2006). Reflex activation of rat fusimotor neurons by body surface cooling, and its dependence on the medullary raphe. *The Journal of physiology* **572**, 569–583.
- Tanaka M, Tonouchi M, Hosono T, Nagashima K, Yanase-Fujiwara M & Kanosue K (2001). Hypothalamic region facilitating shivering in rats. *Jpn J Physiol* **51**, 625–629.
- Tesch PA (1988). Skeletal muscle adaptations consequent to long-term heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* **20**, S132–134.
- Thomas JR, Ahlers ST, House JF & Schrot J (1989). Repeated exposure to moderate cold impairs matching-to-sample performance. *Aviat Space Environ Med* **60**, 1063–1067.
- Thompson RH & Swanson LW (1998). Organization of inputs to the dorsomedial nucleus of the hypothalamus: a reexamination with Fluorogold and PHAL in the rat. *Brain Res Brain Res Rev* **27**, 89–118.
- Tiihonen J, Kajola M & Hari R (1989). Magnetic mu rhythm in man. *Neuroscience* **32**, 793–800.
- Tikuisis P (2003). Heat balance precedes stabilization of body temperatures during cold water immersion. *Journal of Applied Physiology* **95**, 89–96.
- Todaka H, Taniguchi J, Satoh J, Mizuno A & Suzuki M (2004). Warm temperature-sensitive transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) plays an essential role in thermal hyperalgesia. *J Biol Chem* **279**, 35133–35138.
- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI & Julius D (1998). The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* **21**, 531–543.
- Tóth A, Boczán J, Kedei N, Lizanecz E, Bagi Z, Papp Z, Edes I, Csiba L & Blumberg PM (2005). Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* **135**, 162–168.
- Vanggaard L (1975). Physiological reactions to wet-cold. *Aviat Space Environ Med* **46**, 33–36.
- Vendrik AJH & Vos JJ (1958). Comparison of the Stimulation of the Warmth Sense Organ by Microwave and Infrared. *J Appl Physiol* **13**, 435–444.
- Venkatachalam K & Montell C (2007). TRP channels. *Annu Rev Biochem* **76**, 387–417.
- Viana F, de la Peña E & Belmonte C (2002). Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nat Neurosci* **5**, 254–260.
- Vila-Cha C, Falla D & Farina D (2010). Motor unit behavior during submaximal contractions following six weeks of either endurance or strength training. *Journal of Applied Physiology* **109**, 1455–1466.
- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S & others (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine* **360**, 1518–1525.

- Voronova IP, Naumenko VS, Khramova GM, Kozyreva TV & Popova NK (2011). Central 5-HT₃ receptor-induced hypothermia is associated with reduced metabolic rate and increased heat loss. *Neurosci Lett* **504**, 209–214.
- Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edström D & Johansson O (1990). Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell and tissue research* **261**, 25–33.
- Watanabe H, Vriens J, Suh SH, Benham CD, Droogmans G & Nilius B (2002). Heat-evoked activation of TRPV4 channels in a HEK293 cell expression system and in native mouse aorta endothelial cells. *J Biol Chem* **277**, 47044–47051.
- Widegren U, Jiang XJ, Krook A, Chibalin AV, Björnholm M, Tally M, Roth RA, Henriksson J, Wallberg-henriksson H & Zierath JR (1998). Divergent effects of exercise on metabolic and mitogenic signaling pathways in human skeletal muscle. *FASEB J* **12**, 1379–1389.
- Widegren U, Ryder JW & Zierath JR (2001). Mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle: effects of exercise and muscle contraction. *Acta Physiol Scand* **172**, 227–238.
- Wilmore JH (1974). Alterations in strength, body composition and anthropometric measurements consequent to a 10-week weight training program. *Med Sci Sports* **6**, 133–138.
- Witham CL, Riddle CN, Baker MR & Baker SN (2011). Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *J Physiol (Lond)* **589**, 3789–3800.
- Xu H, Blair NT & Clapham DE (2005). Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *J Neurosci* **25**, 8924–8937.
- Xu H, Delling M, Jun JC & Clapham DE (2006). Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci* **9**, 628–635.
- Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, Moran MM, Chong JA, Lawson D, Ge P, Lilly J, Silos-Santiago I, Xie Y, DiStefano PS, Curtis R & Clapham DE (2002). TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel. *Nature* **418**, 181–186.
- Zaretskaia MV, Zaretsky DV, Shekhar A & DiMicco JA (2002). Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus evokes non-shivering thermogenesis in anesthetized rats. *Brain Res* **928**, 113–125.
- Zhao Y & Boulant JA (2005). Temperature effects on neuronal membrane potentials and inward currents in rat hypothalamic tissue slices. *J Physiol* **564**, 245–257.
- Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sörgård M, Di Marzo V, Julius D & Högestätt ED (1999). Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* **400**, 452–457.