



HAL
open science

Détection des signaux faibles de la fatigue cognitive chez l'Homme à partir du suivi des régulations physiologiques, implication dans les techniques d'entraînement de bio- et neurofeedback

Pierre Bouny

► To cite this version:

Pierre Bouny. Détection des signaux faibles de la fatigue cognitive chez l'Homme à partir du suivi des régulations physiologiques, implication dans les techniques d'entraînement de bio- et neurofeedback. Automatique. Université de Bordeaux, 2023. Français. NNT : 2023BORD0184 . tel-04238398

HAL Id: tel-04238398

<https://theses.hal.science/tel-04238398v1>

Submitted on 12 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE des Sciences Physiques et de l'Ingénieur

SPÉCIALITÉ : Automatique, Productique, Signal et Image, Ingénierie Cognitive

Par Pierre BOUNY

**Détection des signaux faibles de la fatigue cognitive chez l'Homme
à partir du suivi des régulations physiologiques,
implication dans les techniques d'entraînement de bio- et neurofeedback**

Soutenue le 5 juillet 2023.

Membres du jury :

Mme. DESCHODT ARSAC, Véronique Professeure des Universités, Université de Bordeaux	Directeur de thèse
M. CEYTE, Hadrien Maître de conférences (HDR), Aix-Marseille Université	Rapporteur
M. PERREY, Stéphane Professeur des Universités, Université de Montpellier	Rapporteur
M. GRIVEL, Eric Professeur des Universités, ENSEIRB-MATMECA	Examinateur
Mme. POSTAL LE DORSE, Virginie Professeure des Universités, Université de Bordeaux	Présidente du jury
Mme. TROUSSELARD, Marion Professeure agrégée (HDR), Institut de recherche biomédicale des armées	Examinatrice
Mme. BOMBRUN, Bianca General Manager, URGOTECH	Invitée
Mr. LE LOUS, Guirec President, Urgo Medical & URGOTECH	Invité

Résumé

La cognition désigne un ensemble de fonctions qui permettent à l'Homme de s'adapter dans son environnement. Le recours prolongé et intense aux fonctions exécutives peut conduire à un épuisement des circuits neuronaux à l'origine de ces processus cognitifs de haut niveau. La personne entre alors dans un état dit de fatigue cognitive. Cet état neuro-psycho-physiologique singulier modifie le fonctionnement intégré des systèmes de contrôle. Ces systèmes en réseau, vastes et flexibles, se coordonnent selon plusieurs dimensions spatiales et temporelles. C'est le cas des systèmes nerveux autonome et central qui sont fonctionnellement interconnectés au sein d'un réseau central autonome. L'influence des modifications internes centrales expliquées par l'exécution prolongée de tâches cognitives ne se limite donc pas aux confins du cerveau, mais retentit jusqu'aux systèmes et fonctions périphériques comme le contrôle autonome. L'objectif du travail de thèse fut d'évaluer l'état de l'individu lors de la mise en place de la fatigue cognitive en analysant la structure des biosignaux centraux et périphériques. Ces biosignaux émergent d'architectures complexes et seraient eux-mêmes empreints de cette complexité. Dans un second temps, l'objectif du travail a été de mesurer le potentiel des outils de cohérence cardiaque en biofeedback et de neurofeedback SMR dans la remédiation de cet état de fatigue. Dans une première étude, nous avons évalué la capacité des indices non linéaires complexes mesurés sur le biosignal de variabilité du rythme cardiaque à discriminer des états cognitifs proches. Des analyses multi-échelles marquent spécifiquement des tâches cognitives d'inhibition, l'entropie et la multifractalité étant respectivement plus sensibles aux tâches d'inhibition d'interférence et d'annulation d'action. Dans un second travail, nous nous sommes intéressés aux effets d'une session de neurofeedback SMR sur la cognition. Nous avons démontré l'efficacité du procédé pour améliorer l'attention sélective chez de jeunes sujets sains. Le troisième travail expérimental de cette thèse s'est attaché à comparer différentes modalités de guidage pour l'entraînement en cohérence cardiaque par biofeedback dans deux environnements, réel et virtuel. Nous avons observé un guidage plus précis et un état de cohérence plus important avec une double modalité sensorielle, visuelle et haptique. L'état psychophysiologique des sujets n'est pas amélioré lorsque l'entraînement a été réalisé en réalité virtuelle, l'immersion dans ce type

d'environnement agréable permettrait d'optimiser l'état comme la cohérence cardiaque. Enfin dans un quatrième travail expérimental, un état de fatigue cognitive a été induit afin d'étudier l'influence d'un entraînement en cohérence cardiaque pour contrer ses effets grâce à l'analyse synchrone de biosignaux centraux cardiaques et oculométriques. Nous avons identifié que la cohérence cardiaque prévient l'apparition de la fatigue cognitive. L'ensemble de nos travaux mettent en lumière l'intérêt de l'utilisation du monitoring de l'état cognitif pour détecter les modulations d'état d'une personne à la suite d'une induction de fatigue. L'apport des analyses de complexité appliquées aux biosignaux centraux et périphériques est d'un intérêt majeur dans ce travail, les indices issus de ces analyses se révélant spécifiques pour discriminer les fluctuations et le type d'état. Enfin, ce travail de thèse met en lumière les techniques d'entraînement en bio- et neurofeedback dans l'optimisation de fonctions exécutives ainsi que dans la remédiation d'un état de fatigue cognitive. Ce travail a permis de finaliser le transfert des connaissances du travail de thèse vers des applications pour l'entreprise URGOTECH.

Mots clés : biosignal, complexité, fatigue cognitive, biofeedback, neurofeedback

IMS, groupe cognitique, équipe PMH-DySCo

[Université de Bordeaux, IMS – CNRS UMR 5218, Talence, France]

Abstract

Cognition refers to a set of functions that allow humans to adapt to their environment. Prolonged and intense use of executive functions can lead to the exhaustion of the neuronal circuits involved in these high-level cognitive processes. The person then enters a state called cognitive fatigue. This singular neuro-psycho-physiological state modifies the integrated functioning of the control systems. These networked systems, which are vast and flexible, are coordinated along several spatial and temporal scales. This is the case of the autonomic and central nervous systems which are functionally interconnected within a central autonomic network. The influence of central internal changes caused by prolonged performance of cognitive tasks is therefore not limited to the confines of the brain, but extends to peripheral systems and functions such as the autonomic control. The objective of the thesis work was to evaluate the state of the individual during the onset of cognitive fatigue by analyzing the structure of central and peripheral biosignals. These biosignals emerge from complex architectures and would be themselves complex. In a second step, the objective of the work was to measure the potential of the heart rate variability biofeedback and SMR neurofeedback in the remediation of this fatigue state. In a first study, we evaluated the ability of complex nonlinear indices measured on the heart rate variability biosignal to discriminate cognitive states. Multiscale analyses specifically mark inhibition cognitive tasks, with entropy and multifractality being more sensitive to interference inhibition and action cancellation tasks respectively. In a second work, we investigated the effects of an SMR neurofeedback session on cognition. We demonstrated the effectiveness of the procedure in improving selective attention in young healthy subjects. The third experimental work of this thesis focused on comparing different guidance modalities for heart rate variability biofeedback training in two environments, real and virtual. We observed a more precise guidance and a more important state of cardiac coherence with a double sensory modality, visual and haptic. The psychophysiological state of the subjects was not improved when the training was carried out in virtual reality; the immersion in this type of pleasant environment would allow optimizing the state as the cardiac coherence. Finally, in a fourth experimental work, a state of cognitive fatigue was induced in order to study the influence of cardiac coherence training to counter its effects through the synchronous analysis of central cardiac and oculometric biosignals.

We have identified that cardiac coherence prevents the onset of cognitive fatigue. All our work highlights the interest of using cognitive state monitoring to detect modulations of a person's state following the induction of fatigue. The contribution of complexity analyses applied to central and peripheral biosignals is of major interest in this work, as the indices resulting from these analyses are specific for discriminating fluctuations and the type of states. Finally, this thesis work highlights bio- and neurofeedback training techniques in the optimization of executive functions as well as in the remediation of cognitive fatigue. This work allowed to finalize the transfer of the knowledge of the thesis work towards applications for the company URGOTECH.

Keywords: biosignal, complexity, mental fatigue, biofeedback, neurofeedback

Remerciements

Je tiens à témoigner ma reconnaissance à celles et ceux qui m'ont accompagné pendant ces trois années et plus généralement tout au long de ce cursus universitaire. Votre présence, votre soutien, vos connaissances et votre savoir-faire m'ont permis de mener à bien ce projet de recherche.

Je remercie tout d'abord Véronique Arzac de m'avoir fait confiance et de m'avoir encouragé dans l'accomplissement de ce travail de recherche scientifique. Je la remercie aussi pour son encadrement juste et bienveillant tout au long de cet exercice. Je remercie Laurent Arzac de m'avoir accueilli au sein de PMH-DySCo. Je le remercie également pour ses conseils sur le plan scientifique et technique comme pour les barbecues de haute qualité organisés pour l'équipe.

Je remercie URGOTECH d'avoir cru au potentiel de cette collaboration scientifique. Je remercie mes collaborateurs au sein de l'entreprise, particulièrement Emma Touré-Cuq, Antoine Guérin, Julia Ohana, Anne-Elise Timsit et Bianca Bombrun.

Je remercie Charles Verdonk qui m'a accompagné dans mon stage de fin d'études et m'a fait découvrir avec enthousiasme la recherche en neurosciences.

Je remercie les étudiants de l'UF STAPS de l'Université de Bordeaux. Je les remercie pour leur participation active aux protocoles de recherche de l'équipe.

Je souhaite remercier les étudiants du master EOPS que j'ai eu la chance d'encadrer dans le cadre de leur stage, une pensée pour Ugo, Guillam et Youenn.

J'adresse également mes remerciements à mes collègues et néanmoins amis du feu Bureau 024 et du nouveau Bureau S209 avec qui se fut un plaisir de partager quelques vortex. Merci Alexis, mon fidèle colocataire pour sa sagacité, merci au Dr Pratviel pour son expertise précieuse dans de nombreux domaines (de la multifractalité au quizz Miss France). Merci Antoine. Merci Alix. Merci Floriane, Merci Gabriel. Merci Théodore.

Je remercie Hélène pour sa bonne humeur contagieuse et son soutien indéfectible au cours de ces derniers mois.

Je remercie du fond du cœur ma famille et mes amis pour leur présence et leur soutien sans faille dans l'accomplissement de ce beau projet.

Je tiens aussi à remercier les membres de mon jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Soyez assurés de mon profond respect.

Sommaire

RESUME	- 3 -
ABSTRACT	- 5 -
REMERCIEMENTS	- 7 -
LISTE DES COMMUNICATIONS	- 11 -
LISTE DES FIGURES	- 13 -
LISTE DES TABLEAUX	- 17 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 19 -
PREAMBULE	- 21 -
INTRODUCTION GENERALE	- 23 -
PARTIE 1 : COMPRENDRE LES INTERCONNEXIONS ENTRE SYSTEME CENTRAL & SYSTEME PERIPHERIQUE	- 25 -
<i>i.1 — Description des interconnexions entre régulations centrales et périphériques sur la base des modèles décrits dans la littérature</i>	- 25 -
<i>i.2 — Régulations autonomes cardiaques</i>	- 32 -
i.2.a Fonctionnement du cœur	- 32 -
i.2.b Système nerveux autonome cardiaque	- 34 -
i.2.c Variabilité du rythme cardiaque (VRC).....	- 38 -
i.2.d Analyses de séries temporelles d'intervalles RR.....	- 39 -
PARTIE 2 : COMPLEXITE DES SYSTEMES ANALYSEE A PARTIR DE LA COMPLEXITE DES BIOSIGNAUX	- 47 -
<i>ii.1 — Complexité d'un signal neurophysiologique humain, introduction</i>	- 47 -
<i>ii.2 — Indices issus de méthodes d'analyses non linéaires</i>	- 49 -
ii.2.a Indice d'entropie multi-échelles	- 50 -
ii.2.b Indice de fractalité	- 53 -
<i>ii.3 — Signatures complexes de la VRC</i>	- 55 -
<i>ii.4 — Signatures complexes des séries temporelles centrales</i>	- 57 -
ii.4.a Indices issus de l'analyse du signal EEG	- 59 -
ii.4.b Indices issus d'analyses de signaux fNIRS	- 62 -
PARTIE 3 : FATIGUE COGNITIVE, DEFINITION ET EFFETS SUR LA COMPLEXITE DES SYSTEMES ET DE LEURS INTERCONNEXIONS ...	- 65 -
<i>iii.1 — Définition</i>	- 65 -
iii.1.a Fatigue objective (musculaire).....	- 65 -
iii.1.b Fatigue mentale/cognitive/subjective	- 65 -
<i>iii.2 — Induction d'une charge mentale amenant à un état de fatigue cognitive</i>	- 66 -
<i>iii.3 — Aspects psychologiques de la fatigue cognitive</i>	- 67 -
<i>iii.4 — Retentissement central de cette fatigue, réseaux impliqués</i>	- 68 -
<i>iii.5 — Retentissement périphérique de la fatigue, implication pour sa détection</i>	- 72 -
PARTIE 4 : METHODES DE REMEDIATION PAR BIO- ET NEURO-FEEDBACKS	- 75 -
<i>iv.1 — Biofeedback HRV (HRVB) et cohérence cardiaque</i>	- 75 -
iv.1.a Cohérence cardiaque, définition	- 76 -
iv.1.b Entraînement en HRVB	- 77 -
<i>iv.2 — Neurofeedback (NFb) des rythmes sensorimoteurs NFb SMR</i>	- 79 -
PROBLEMATIQUE & OBJECTIFS DE LA THESE	- 83 -
ÉTUDE N°1 – LES INDICES MULTI-EHELLES D'ENTROPIE ET DE MULTIFRACTALITE, CALCULES SUR LA VRC COMME REFLET DU FONCTIONNEMENT COGNITIF	- 89 -
<i>Introduction</i>	- 89 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 90 -
<i>Résultats</i>	- 102 -
<i>Discussion</i>	- 108 -
<i>Conclusion</i>	- 111 -
ÉTUDE N°2 – LES EFFETS AIGUS D'UNE SEANCE DE NEUROFEEDBACK SMR POUR OPTIMISER L'ATTENTION DE JEUNES SUJETS SAINS	- 113 -

<i>Introduction</i>	- 113 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 114 -
<i>Résultats</i>	- 120 -
<i>Discussion</i>	- 127 -
<i>Conclusion</i>	- 131 -
ÉTUDE N°3A – GUIDER LA FREQUENCE DE RESPIRATION DU SUJET AVEC UNE MODALITE SENSORIELLE ADAPTEE POUR ATTEINDRE UN ETAT OPTIMAL DE COHERENCE CARDIAQUE.....	- 133 -
<i>Introduction</i>	- 133 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 134 -
<i>Résultats</i>	- 139 -
<i>Discussion</i>	- 143 -
<i>Conclusion</i>	- 145 -
ÉTUDE N°3B – APPORT DE LA REALITE VIRTUELLE POUR LA COHERENCE CARDIAQUE ASSISTEE PAR BIOFEEDBACK.....	- 147 -
<i>Introduction</i>	- 147 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 149 -
<i>Résultats</i>	- 153 -
<i>Discussion</i>	- 157 -
<i>Conclusion</i>	- 159 -
ÉTUDE N°4 – INFLUENCE PRECOCE DE LA FATIGUE COGNITIVE OBSERVEE A PARTIR D’ENREGISTREMENTS SIMULTANES DE L’ACTIVITE AUTONOME ET CENTRALE	- 161 -
<i>Protocole expérimental</i>	- 162 -
<i>Résultats préliminaires</i>	- 164 -
<i>Conclusion</i>	- 170 -
ÉTUDE N°5 – UNE SESSION DE RESPIRATION GUIDEE MULTISENSORIELLE POUR PREVENIR LE DECLIN DU RESEAU CENTRAL AUTONOME AU COURS D’UN PROTOCOLE DE FATIGUE.....	- 173 -
<i>Protocole expérimental</i>	- 173 -
<i>Résultats préliminaires et conclusion</i>	- 174 -
ÉTUDES D’APPLICATIONS EN COLLABORATIONS NATIONALES ET INTERNATIONALES.....	- 177 -
ÉTUDE N°6A – VALIDATION DE L’OUTIL URGONIGHT DANS LE TRAITEMENT DE L’INSOMNIE	- 179 -
<i>Introduction</i>	- 179 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 181 -
<i>Résultats</i>	- 184 -
<i>Discussion</i>	- 188 -
<i>Conclusion</i>	- 190 -
ÉTUDE N°6B – RETENTISSEMENTS COGNITIFS D’UNE AMELIORATION DU SOMMEIL A LA SUITE D’UN ENTRAINEMENT EN NEUROFEEDBACK SMR	- 191 -
<i>Introduction</i>	- 191 -
<i>Matériel et méthodes</i>	- 193 -
<i>Résultats</i>	- 194 -
<i>Discussion</i>	- 197 -
<i>Conclusion</i>	- 198 -
EXPERIMENTATIONS CONNEXES SUR LE DISPOSITIF URGOFEEL PREMIERE GENERATION.....	- 199 -
DISCUSSION GENERALE	- 203 -
CONCLUSION.....	- 213 -
REFERENCES	- 215 -
ANNEXES.....	- 247 -

Liste des communications

Publications

- **Bouny, P.**, Arzac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy*, 23(6), 663. <https://doi.org/10.3390/e23060663>
- **Bouny, P.**, Arzac, L. M., Pratviel, Y., Boffet, A., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2022). A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay. *Brain Sciences*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060794>
- **Bouny, P.**, Arzac, L. M., Guérin, A., Nerincx, G., & Deschodt-Arsac, V. (2023). Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence. *Sensors*, 23(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/s23094494>
- Krepel, N., Egtberts, T., Touré-Cuq, E., **Bouny, P.**, & Arns, M. (2022). Evaluation of the URGOnight Tele-neurofeedback Device : An Open-label Feasibility Study with Follow-up. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(1), 43-51. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09525-z>
- Kolken, Y., **Bouny, P.**, & Arns, M. (2022). Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems : A Tele-neurofeedback Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09560-4>

Publication annexe (cf. Annexe 7)

- **Bouny, P.**, Trousselard, M., Jacob, S., Vialatte, F., & Verdonk, C. (2022). Environment and body-brain interplay affect inhibition and decision-making. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08280-3>

Communication orale

- **Bouny, P.**, Arzac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and multifractality in heart rate dynamics as markers of specific brain-heart coordinations when adapting to cognitive tasks. 19e Congrès International de l'ACAPS – Montpellier, France.

Communication affichée

- **Bouny, P.**, Arzac, L. M., Guérin, A., & Deschodt-Arsac, V. (2022). HRV-Biofeedback to Optimize Athlete Emotional State: Benefits of Visuo-Haptic Guidance. Annual Congress of the European College of Sport Science, Seville, Spain.

Liste des figures

FIGURE 1 – ORGANISATION ANATOMIQUE DU RESEAU CENTRAL AUTONOME ET REPRESENTATION DETAILLEE DES STRUCTURES CENTRALES ET PERIPHERIQUES IMPLIQUEES. TIREE DE (BENARROCH, 2012).	- 26 -
FIGURE 2 – ORGANISATION SCHEMATIQUE DU RESEAU CENTRAL AUTONOME. TIREE DE (THAYER ET AL., 2009).	- 27 -
FIGURE 3 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU SYSTEME « D'ENGAGEMENT SOCIAL » DECRIT PAR PORGES. TIREE DE (PORGES, 2003).	- 30 -
FIGURE 4 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES MECANISMES DE CONSTRICTION ET DE DILATATION DE LA PUPILLE. TIREE DE (JOSHI & GOLD, 2020).	- 31 -
FIGURE 5 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU CYCLE DE CONTRACTION DU MYOCARDE PAR PROPAGATION DE L'ACTIVITE CARDIONECTRICE. TIREE DE (FEDELE ET AL., 2023).	- 32 -
FIGURE 6 – TISSU CARDIONECTEUR PERMETTANT LA PROPAGATION DU SIGNAL ELECTRIQUE A LA SURFACE DU MYOCARDE. TIREE DE (SHAFFER ET AL., 2014).	- 33 -
FIGURE 7 – TRACE ECG RENSEIGNANT SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE DU CŒUR. UN BATTEMENT CARDIAQUE EST REPRESENTE. TIREE DE (SHAFFER ET AL., 2014).	- 33 -
FIGURE 8 – ILLUSTRATION DU CONTROLE AUTONOME CARDIAQUE PAR LES BRANCHES SYMPATHIQUE ET PARASYMPATHIQUE. TIREE DE (NEDEREND ET AL., 2016).	- 36 -
FIGURE 9 – EXEMPLE TYPE D'UNE SERIE TEMPORELLE D'INTERVALLES RR (SERIE AUTREMENT APPELEE TACHOGRAMME). DANS LE CADRE DE CE TRAVAIL DE THESE, LE TERME 'INTERVALLES RR' SERA UTILISE ET CORRESPONDRA A LA SUCCESSION DES INTERVALLES NN, INTERVALLES « NORMAUX » EXEMPTS D'ARYTHMIES OU DE PROBLEMES D'ACQUISITION QUI SERONT CORRIGES OU NON ANALYSES (VOIR LES CHAPITRES « MATERIEL ET METHODES » DANS LES ARTICLES CITES DE CE MANUSCRIT).	- 39 -
FIGURE 10 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ARYTHMIE SINUSALE RESPIRATOIRE. TIREE DE (BERNTSON ET AL., 1993).	- 40 -
FIGURE 11 – ILLUSTRATION D'UNE DECOMPOSITION FREQUENTIELLE EN ONDELETTES D'UNE SERIE TEMPORELLE D'INTERVALLES RR. TIREE DE (PICHOT ET AL., 1999).	- 43 -
FIGURE 12 – ILLUSTRATION D'UNE DECOMPOSITION EN INTRINSIC MODE FUNCTIONS PAR LA METHODE EMPIRICAL MODE DECOMPOSITION DE LA SERIE TEMPORELLE D'INTERVALLES RR PRESENTEE EN FIGURE 9 .	- 44 -
FIGURE 13 ILLUSTRATION DES CARACTERISTIQUES MULTI-NIVEAUX D'UN SYSTEME COMPLEXE. TIREE DE (SLEIMEN-MALKOUN ET AL., 2014).	- 48 -
FIGURE 14 ILLUSTRATION DE LA PROCEDURE DE CALCUL DE L'ENTROPIE MULTI-ECHELLES. TIREE DE (COSTA ET AL., 2002). LES SUJETS INSUFFISANTS CARDIAQUES (CHF) PRESENTENT UN NIVEAU D'ENTROPIE SIMILAIRE AU GROUPE DE SUJETS SAINS A LA PREMIERE ECHELLE TEMPORELLE DE MESURE.	- 51 -
FIGURE 15 – EXEMPLE DE SERIES TEMPORELLES RR <i>EN HAUT</i> – BRUTE ET <i>EN BAS</i> – FILTREE AVEC LA METHODE DECRITE PAR TARVAINEN EN UTILISANT $\lambda = 300$ (TARVAINEN ET AL., 2002).	- 52 -
FIGURE 16 – EXEMPLE DE STRUCTURES FRACTALES PRESENTES DANS LA NATURE. SUR CES IMAGES, <i>A DROITE</i> – LE RESEAU DE VEINES QUI FAIT CIRCULER LES FLUIDES A L'INTERIEUR D'UNE FEUILLE PRESENTE UNE STRUCTURE FRACTALE COMME <i>A GAUCHE</i> – LES CANAUX FLUVIAUX GLACIAIRES DES ALPES DU SUD DE LA NOUVELLE-ZELANDE. CREDIT : PAUL OOMEN & DAVID CLAPP / GETTY. ...	- 53 -
FIGURE 17 – <i>A GAUCHE</i> – EXEMPLE D'UN INDICE MONOFRACTAL CALCULE AVEC DFA SUR DES SERIES TEMPORELLES D'INTERVALLES INTER-RESPIRATIONS CHEZ DES SUJETS JEUNES ET AGES. TIREE DE (GOLDBERGER, 2006). <i>A DROITE</i> – EXEMPLE D'UN SPECTRE D'EXPOSANT CALCULE SELON PLUSIEURS ECHELLE TEMPORELLES ET PLUSIEURS MOMENTS STATISTIQUES Q AVEC LA METHODE MULTISCALE-MULTIFRACTAL DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS SUR DES SERIES TEMPORELLES RR.	- 55 -
FIGURE 18 – SIGNAL ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUE MESURE SUR DIFFERENTES REGIONS CORTICALES DE REFERENCE DU SYSTEME 10–20.	- 58 -
FIGURE 19 – REPRESENTATION DU CONCEPT DE CONNECTIVITE CEREBRALE. TIREE DE (HONG ET AL., 2013).	- 61 -
FIGURE 20 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU FONCTIONNEMENT DU CIRCUIT RECOMPENSE-RENFORCEMENT ET DES INTERCONNEXIONS EN JEU ENTRE LES DIFFERENTES STRUCTURES CEREBRALES DU RESEAU. TIREE DE (BOKSEM & TOPS, 2008).	- 70 -
FIGURE 21 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU FONCTIONNEMENT DU SYSTEME DE DOUBLE REGULATION, ENGAGE PENDANT LA REALISATION DE TACHES COGNITIVES PROLONGEES. TIREE DE (ISHII ET AL., 2014).	- 71 -
FIGURE 22 – DISTRIBUTION DES ETUDES MENEES SUR LE HRVB CHAQUE ANNEE DEPUIS 1990. AU COURS DE CETTE DERNIERE DECENNIE, LA POPULARITE DE LA TECHNIQUE CROIT FORTEMENT. ISSUE DE <i>PUBMED</i> .	- 76 -
FIGURE 23 – EXEMPLE DE SERIES TEMPORELLES DE VRC <i>EN BAS</i> – POUR UN INDIVIDU AU REPOS RESPIRANT A UNE FREQUENCE SPONTANEE ET <i>EN HAUT</i> – POUR LE MEME INDIVIDU DONT LA FREQUENCE RESPIRATOIRE EST GUIDEE A 0,1 Hz VERS UN ETAT DE COHERENCE CARDIAQUE.	- 77 -
FIGURE 24 – ONDES CEREBRALES OBSERVABLES CHEZ L'HOMME. LES RYTHMES SENSORIMOTEURS A L'INTERFACE DES ONDES A ET B NE SONT PAS REPRESENTES ICI. TIREE DE (CHATTERJEE ET AL., 2019).	- 80 -

FIGURE 25 – SEQUENCE D’AFFICHAGE DE LA TACHE DE STROOP.	- 92 -
FIGURE 26 – SEQUENCE D’AFFICHAGE DE LA TACHE DE GO/NO-GO.	- 93 -
FIGURE 27 – SEQUENCE D’AFFICHAGE DE LA TACHE DE SIGNAL STOP.	- 94 -
FIGURE 28 – POURCENTAGE DE SERIES TEMPORELLES STATIONNAIRES DANS CHACUNE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES.	- 96 -
FIGURE 29 – CINETIQUE DE L’ENTROPIE CARDIAQUE MESUREE SUR LES SERIES EXPERIMENTALES ORIGINALES OU SUR LES SERIES MELANGEES ALEATOIREMENT. LES PROFILS SONT BIEN DISTINCTS, TEMOIN D’UNE ENTROPIE RENSEIGNANT SUR UNE COMPLEXITE FONCTIONNELLE DANS LES BIOSIGNALS ORIGINAUX.	- 96 -
FIGURE 30 – POURCENTAGE DE SERIES TEMPORELLES CONTENANT DES COMPOSANTES NON LINEAIRES SIGNIFICATIVES DANS CHACUNE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES DANS LE CALCUL DE L’ENTROPIE MULTI-EHELLES.	- 97 -
FIGURE 31 – EXEMPLE DE SURFACES DE MULTIFRACTALITE MOYENNEES SELON TOUS LES PARTICIPANTS DANS LA CONDITION GNGT. SURFACES CALCULEE AVEC A GAUCHE – LA METHODE DECRITE DANS (CASTIGLIONI ET AL., 2018) OU A DROITE – AVEC LA METHODE RAPIDE DECRITE DANS (CASTIGLIONI, 2019).	- 99 -
FIGURE 32 – INDICE MULTIFRACTAL (MFI) CALCULE EN FONCTION DES ECHELLES D’OBSERVATION n AVEC A GAUCHE – LA METHODE DECRITE DANS (CASTIGLIONI ET AL., 2018) OU A DROITE – AVEC LA METHODE RAPIDE DECRITE DANS (CASTIGLIONI, 2019). CALCUL POUR CHAQUE CONDITION EXPERIMENTALE, BASELINE, SCWT, SST ET GNGT.	- 100 -
FIGURE 33 – VALEUR DE SIGNIFICATIVITE POUR UNE ANOVA SUR MESURES REPETEES MENEES SUR LE PARAMETRE MFI SELON CHAQUE ECHELLE D’OBSERVATION. LA LIGNE BLEUE INDIQUE LA FIN DE LA PLAGE D’ECHELLES OU LA MULTIFRACTALITE DIFFERE SIGNIFICATIVEMENT SELON LA SITUATION, ENTRE $n = 10s$ ET $n = 17s$	- 100 -
FIGURE 34 – POURCENTAGE DE SERIES TEMPORELLES CONTENANT DES COMPOSANTES NON LINEAIRES SIGNIFICATIVES DANS CHACUNE DES CONDITIONS EXPERIMENTALES DANS LE CALCUL DE L’INDICE DE MULTIFRACTALITE MULTI-EHELLE.	- 101 -
FIGURE 35 – EFFET DE LA CONDITION SUR LA VALEUR DE L’INDICE D’ENTROPIE (E_i).	- 105 -
FIGURE 36 – EFFET DE LA CONDITION SUR L’INDICE DE MULTIFRACTALITE MULTI-EHELLES (MFI).	- 106 -
FIGURE 37 – COURBES ROC POUR LES INDICES MESURES SUR LES SERIES TEMPORELLES D’INTERVALLES RR. CLASSIFICATION BINAIRE ENTRE LA TACHE SCWT ET LA BASELINE (A), LA TACHE SST ET LA BASELINE (B) ET LA TACHE GNGT ET LA BASELINE (C). . .	- 107 -
FIGURE 38 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROCEDURE EXPERIMENTALE DE L’ETUDE N°2.	- 115 -
FIGURE 39 – URGONIGHT, LE DISPOSITIF DE NEUROFEEDBACK SMR UTILISE POUR CETTE ETUDE N°2. A GAUCHE – LE BANDEAU ET A DROITE – L’APPLICATION DEDIEE POUR L’ENTRAINEMENT.	- 116 -
FIGURE 40 – DEUX EXEMPLES DE QUANTIFICATION DE L’EFFICACITE INDIVIDUELLE OU LES AJUSTEMENTS LINEAIRES DE LA PUISSANCE RELATIVE DU SMR EN FONCTION DES CINQ EXERCICES SUCCESSIFS MONTRENT UNE MEILLEURE EFFICACITE CHEZ LE PARTICIPANT A GAUCHE QUE CHEZ LE PARTICIPANT A DROITE.	- 117 -
FIGURE 41 – EFFET DE L’INTERVENTION SUR LA FATIGUE SUBJECTIVE MESUREE PAR UNE ECHELLE EN 10 POINTS POUR LES GROUPES CTRL ET NFB. LES LIGNES EN POINTILLES INDIQUENT UNE DIMINUTION DE LA FATIGUE RESSENTIE.	- 120 -
FIGURE 42 – PROPORTION DE REPONSES CORRECTES DONNEES PAR CHAQUE PARTICIPANT LORS DES TESTS SCWT AVANT ET APRES L’ENTRAINEMENT POUR TOUS LES ESSAIS (A), UNIQUEMENT LES ESSAIS INCONGRUENTS (B) ET UNIQUEMENT LES ESSAIS CONGRUENTS (C).	- 122 -
FIGURE 43 – DECOMPOSITION DE SIGNAUX C4-EEG EN 6 IMF PAR LA METHODE EMD (EXEMPLE AVEC UNE FENETRE DE 10 S). SIGNAL ENREGISTRE A GAUCHE – AVANT ET A DROITE – APRES EN HAUT – UN CONTROLE VIDEO POUR UN SUJET DU GROUPE CTRL ET EN BAS – UNE SESSION DE NFB-SMR POUR UN SUJET DU GROUPE NFB.	- 124 -
FIGURE 44 – ÉVOLUTION DES CARACTERISTIQUES PSYCHOLOGIQUES ET NEUROPHYSIOLOGIQUES AVANT ET APRES UN ENTRAINEMENT AU NFB OU UN DOCUMENTAIRE CONTROLE.	- 126 -
FIGURE 45 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROCEDURE EXPERIMENTALE DE L’ETUDE N°3A.	- 135 -
FIGURE 46 – DISPOSITIF URGOFEEEL UTILISE POUR GUIDER LA FREQUENCE RESPIRATOIRE DES SUJETS A 0,1 Hz SELON DIFFERENTES MODALITES SENSORIELLES.	- 136 -
FIGURE 47 – DUREE DES CYCLES CARDIAQUES SUCCESSIFS AU COURS DE LA SEQUENCE DE RESPIRATION GUIDEE DE 5 MINUTES DANS CHAQUE MODALITE DE GUIDAGE. LA LIGNE ROUGE INDIQUE LA DUREE CIBLE DE 10 S, AFIN DE POUVOIR VISUALISER LES ECARTS PAR RAPPORT AU GUIDAGE.	- 139 -
FIGURE 48 – ERREUR QUADRATIQUE MOYENNE OBTENUE A PARTIR DES VALEURS ILLUSTREES DANS LA FIGURE 47.	- 140 -
FIGURE 49 – DENSITES SPECTRALES DE PUISSANCE TYPIQUES OBTENUES PENDANT LA PHASE DE RESPIRATION GUIDEE A PARTIR DE L’ANALYSE DE LA VRC POUR UN INDIVIDU REPRESENTATIF DE CHAQUE SOUS-GROUPE.	- 141 -
FIGURE 50 – PUISSANCE RELATIVE SOUS LE PIC DE RESONANCE A 0,1 Hz (APPELEE P0,1) POUR CHAQUE SOUS-GROUPE, ILLUSTRANT LA FAÇON DONT LES OSCILLATIONS DE LA VRC DISTRIBUEES DANS LA GAMME DE FREQUENCES 0,04-0,4 Hz PENDANT LA RESPIRATION SPONTANEE SONT ACCUMULEES A 0,1 Hz PENDANT LA RESPIRATION GUIDEE.	- 142 -
FIGURE 51 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA PROCEDURE EXPERIMENTALE DE L’ETUDE N°3B.	- 150 -
FIGURE 52 – VUES DE L’ENVIRONNEMENT VIRTUEL. EN HAUT – ENVIRONNEMENT VU DANS LA CONDITION « IMMERSION ». EN BAS – ENVIRONNEMENT AVEC LA SPHERE UTILISEE POUR LA RESPIRATION GUIDEE.	- 151 -

FIGURE 53 – ÉVOLUTION DES SCORES A GAUCHE – DES EVA STRESS ET A DROITE – DU STAI-Y. LES RESULTATS SONT PRESENTES EN MOYENNES ± ECARTS-TYPES. LIGNES BLEUES : PROTOCOLE REEL. LIGNES ROUGES : PROTOCOLE RV. LIGNES CONTINUES : GROUPE A HAUT NIVEAU DE STRESS ET D'ANXIETE. LIGNES EN POINTILLE : GROUPE A FAIBLE NIVEAU DE STRESS ET D'ANXIETE.	155 -
FIGURE 54 – ÉVOLUTION A GAUCHE – DU RMSSD ET A DROITE – DE LA PUISSANCE TOTALE. LES RESULTATS SONT PRESENTES EN MOYENNES ± ECARTS-TYPES. LIGNES BLEUES : PROTOCOLE REEL. LIGNES ROUGES : PROTOCOLE RV.....	156 -
FIGURE 55 – EXEMPLE D'INTERVALLES RR ENREGISTRES PENDANT LA CONDITION A GAUCHE – BASELINE ET A DROITE – DE RESPIRATION GUIDEE, AVEC LEUR DENSITE SPECTRALE DE PUISSANCE CORRESPONDANTE. LA DSP PENDANT LA COHERENCE CARDIAQUE PRESENTE UN PIC CLAIR A 0,1 Hz.....	157 -
FIGURE 56 – POSITIONNEMENT DES ELECTRODES EEG DE SURFACE SUR 12 POSITIONS DE REFERENCE DU SYSTEME INTERNATIONAL 10-20.	162 -
FIGURE 57 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL DE L'ETUDE N°4.....	164 -
FIGURE 58 – EVOLUTION DES SCORES AUTO-RAPPORTES AUX EVA PANNEAU (A) – DE FATIGUE ET PANNEAU (B) – DE STRESS ET PANNEAU (C) – AU NASA-TLX COMPLET OU PANNEAU (D) – POUR LA DIMENSION CHARGE MENTALE ISOLEE, AU COURS DES TROIS PHASES DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL.	165 -
FIGURE 59 – EVOLUTION DES INDICES HRV ISSUS D'ANALYSES TEMPORELLE, FREQUENTIELLE ET NON LINEAIRE ENTRE LA BASELINE PRE ET LA BASELINE POST TACHE DE VIGILANCE CONTINUE. PANNEAU (A) – RR MOYEN, PANNEAU (B) – RMSSD PANNEAU (C) – PUISSANCE TOTALE [0,04 0,4 Hz] PANNEAU (D) – INDICE D'ENTROPIE MULTI-ECHELLES.	167 -
FIGURE 60 – PANNEAU (A) – EVOLUTION DU DIAMETRE PUPILLAIRE ENTRE LES BASELINE PRE ET POST TACHE DE VIGILANCE CONTINUE. PANNEAU (B) – EVOLUTION DE LA LUMINANCE DU DOCUMENTAIRE VISIONNE PENDANT LES DEUX BASELINE.	168 -
FIGURE 61 – CARTES DE CHALEUR, PANNEAU (A) – EVOLUTION DES PUISSANCES ((POST-PRE)/PRE) DE L'IMF1 (HAUTES FREQUENCES – PROCHE DES RYTHMES GAMMA) ET PANNEAU (B) – DE L'IMF6 (BASSES FREQUENCES – PROCHE DES RYTHMES DELTA).	169 -
FIGURE 62 – CARTES DE CHALEUR DE LA MULTIFRACTALITE DE LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DES DIFFERENTS SITES DE MESURE EEG DE SURFACE. PANNEAU (A) – BASELINE PRE ET PANNEAU (B) – BASELINE POST TACHE DE VIGILANCE CONTINUE. LES VALEURS CORRESPONDENT AUX $\Delta H15$ (LA LARGEUR DU SPECTRE DE SINGULARITE OBTENU POUR DES MOMENTS STATISTIQUES Q COMPRIS ENTRE -15 ET 15) ISSUES DE L'ANALYSE MULTIFRACTALE DES SIGNAUX DE SYNCHRONISATION.....	170 -
FIGURE 63 – REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL DE L'ETUDE N°5.....	174 -
FIGURE 64 – (A-D) : EFFETS DU GROUPE (40 VS 60 SESSIONS) SUR LE SCORE PSQI TOTAL (A), LE SCORE PSQI DUREE DU SOMMEIL (B), LE SCORE HSDQ TOTAL (C) ET LE SCORE HSDQ D'INSOMNIE (D) AU COURS DU TRAITEMENT.....	185 -
FIGURE 65 – PENTES DE REGRESSION MOYENNES DE L'ANALYSE DE L'APPRENTISSAGE (Z-SCORE DE LA PUISSANCE RELATIVE SMR AU COURS DES SESSIONS, MOYENNE SUR TOUTES LES SESSIONS, BARRES D'ERREUR = ± ET) POUR (A) LES SUJETS APPRENANTS (N = 11) QUI PRESENTENT UNE PENTE POSITIVE (B) ET LES SUJETS NON APPRENANTS (N = 21) QUI PRESENTENT UNE PENTE NEGATIVE. -	187 -
FIGURE 66 – VISUALISATION DES EFFETS SIGNIFICATIFS DU TEMPS POUR LE GROUPE APPRENANT UNIQUEMENT SUR LE CPT/WM DEMONSTRANT A GAUCHE – DES TEMPS DE REACTION PLUS RAPIDES ET A DROITE – MOINS D'ERREURS D'INATTENTION APRES LE TRAITEMENT. LES BARRES D'ERREUR REPRESENTENT L'ERREUR STANDARD DE MESURE.	195 -
FIGURE 67 – LE PANNEAU (A) MONTRE L'EFFET SIGNIFICATIF SUR LE TEMPS DE REPONSE MOYEN DE LA PARTIE B DU TRAILMAKING TEST, IL CONVIENT DE NOTER QUE POUR LA PARTIE A (CONDITION DE CONTROLE), AUCUNE DIFFERENCE N'A ETE CONSTATEE, CE QUI SUGGERE UNIQUEMENT UN EFFET POUR LA COMPOSANTE DE LA TACHE (PARTIE B) COMPRENANT UNE COMPOSANTE DE MEMOIRE DE TRAVAIL. LE PANNEAU (B) PERMET UNE VISUALISATION DES RESULTATS DU TEST DE STROOP POUR LES APPRENANTS ET LES NON-APPRENANTS. A GAUCHE – LE SCORE DE STROOP INCONGRUENT ET A DROITE – LE SCORE D'INTERFERENCE DE STROOP.	196 -
FIGURE 68 – DISPOSITIF URGOFEEL PREMIERE GENERATION. C'EST UN OXYMETRE DE POULS MODIFIE. CONNECTE EN BLUETOOTH A UN SMARTPHONE, IL PERMET DE REALISER UN ENTRAINEMENT DE HRVB AVEC UNE APPLICATION DEDIEE.	199 -

Liste des tableaux

TABLEAU 1 – DONNEES DESCRIPTIVES DES VARIABLES COMPORTEMENTALES DE PERFORMANCE MESUREES PENDANT LES TROIS TESTS COGNITIFS.	- 103 -
TABLEAU 2 – DONNEES DESCRIPTIVES DES METRIQUES CLASSIQUES MESUREES SUR LES SERIES TEMPORELLES RR DANS LES QUATRE CONDITIONS EXPERIMENTALES.	- 103 -
TABLEAU 3 – MESURES DE SENSIBILITE ET DE SPECIFICITE DES INDICES MESURES SUR LES SERIES TEMPORELLES D'INTERVALLES RR, AIRE SOUS LA COURBE ROC (ASC) ET INDICE DE YODEN (Y _i).	- 108 -
TABLEAU 4 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES (MOYENNES ± ECARTS-TYPES) DES TEMPS DE REPONSE AU SCWT.	- 123 -
TABLEAU 5 – MOYENNES (± ECARTS-TYPES) DES VALEURS DE FREQUENCE ET D'ENERGIE DES SIX IMF ISSUES DE LA DECOMPOSITION EMD APPLIQUEE SUR L'ACTIVITE ELECTRIQUE CEREBRALE DANS LE CORTEX SENSORI-MOTEUR (C4). LES IMFs ONT ETE CALCULEES POUR CHAQUE GROUPE DE SUJETS AVANT ET APRES L'ENTRAINEMENT A LA NFB OU LE VISIONNAGE D'UN FILM.	- 124 -
TABLEAU 6 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES (MOYENNES ± ECARTS-TYPES) DES INDICES TEMPORELS, FREQUENTIELS ET NON LINEAIRES CALCULEES A PARTIR DES SERIES TEMPORELLES RR.	- 125 -
TABLEAU 7 – DONNEES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION EXPERIMENTALE.	- 134 -
TABLEAU 8 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES CARACTERISTIQUES DU PIC MAXIMAL TROUVE DANS LA DSP CARDIAQUE PENDANT LA RESPIRATION GUIDEE POUR CHAQUE SOUS-GROUPE. L'EMPLACEMENT DU PIC ET LA PUISSANCE CORRESPONDANTE ONT ETE CALCULES. LA LARGEUR DE DU PIC A MI-HAUTEUR A EGALEMENT ETE MESUREE EN TANT QU'INDICE DE LA DISPERSION AUTOUR DE LA FREQUENCE CIBLE DE 0,1 Hz.	- 141 -
TABLEAU 9 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'EMPLACEMENT DU PIC MAXIMAL TROUVE DANS LA DSP RESPIRATOIRE PENDANT LA RESPIRATION GUIDEE POUR CHAQUE SOUS-GROUPE ET LE PARAMETRE D'ERREUR RMSEERREUR MESURE SELON LE SUR LE SIGNAL RESPIRATOIRE.	- 143 -
TABLEAU 10 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES SCORES OBTENUS AUX QUESTIONNAIRES ET AUX EVA DANS LES DEUX PROTOCOLES DANS TOUTES LES CONDITIONS.	- 153 -
TABLEAU 11 – STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'EVOLUTION DES SCORES AUX QUESTIONNAIRES ET DE L'ACTIGRAPHIE AVANT ET APRES L'INTERVENTION ET PENDANT LE SUIVI (SUIVI MOYEN = 5,3 MOIS).	- 186 -

Liste des abréviations

ASC	<i>aire sous la courbe</i>
AX-CPT	<i>AX-continuous performance test</i>
CAN	<i>central autonomic network</i>
CCA	<i>cortex cingulaire antérieur</i>
CPT/WM	<i>continuous performance test/working memory</i>
DFA	<i>detrending fluctuation analysis</i>
DSP	<i>densité spectrale de puissance</i>
ECG	<i>électrocardiographie/électrocardiogramme</i>
EEG	<i>électroencéphalographie/électroencéphalogramme</i>
EEMD	<i>ensemble empirical mode decomposition</i>
Ei	<i>entropie index</i>
EMD	<i>empirical mode decomposition</i>
ET	<i>écart-type</i>
EVA	<i>échelle visuelle analogique</i>
FFT	<i>fast Fourier transform</i>
fNIRS	<i>functional near-infrared spectroscopy</i>
GNGT	<i>go/no-go task</i>
HF	<i>high frequencies</i>
HMD	<i>head-mounted display</i>
HRVB	<i>heart rate variability biofeedback</i>
HTA	<i>hypertension artérielle</i>
IPQ	<i>iGroup Presence Questionnaire</i>
LF	<i>low frequencies</i>
MFI	<i>multiscale multifractal index</i>
MFi	<i>multifractal index</i>
MINI	<i>mini international neuropsychiatric interview</i>
MM-DFA	<i>multiscale multifractal DFA</i>
MSE	<i>multiscale entropy</i>
NA	<i>noyaux accumbens</i>
NASA-TLX	<i>national aeronautics and space administration task load index</i>
RCMSE	<i>refined composite multiscale entropy</i>
RMSSD	<i>root mean square of successive differences</i>
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
RSA	<i>respiratory sinus arrhythmia</i>
RV	<i>réalité virtuelle</i>
RWS	<i>restricted weak stationarity</i>
SCWT	<i>stroop color and word test</i>
SMR	<i>rythmes sensorimoteurs</i>
SNA	<i>système nerveux autonome</i>
SNC	<i>système nerveux central</i>
SOL	<i>sleep onset latency</i>
SSQ	<i>Simulator Sickness Questionnaire</i>
SST	<i>stop-signal task</i>
STAI-Y	<i>state-trait anxiety inventory form Y</i>
TA	<i>tension artérielle</i>
VIF	<i>facteur d'inflation de la variance</i>
VRC	<i>variabilité du rythme cardiaque</i>
Yi	<i>indice de Youden</i>

Préambule

La fatigue mentale est un état communément décrit dans la société contemporaine. Chez les sujets sains, la fatigue est caractérisée sur la base d'un modèle coût-bénéfice résultant d'un déséquilibre entre l'investissement requis pour réaliser la tâche cognitive et les résultats obtenus à cette tâche en matière de satisfaction de réussite. La mise en place d'un état de fatigue cognitive peut amener différents types de réponses individuelles allant d'un désengagement progressif à la tâche accompagné souvent d'une détérioration des performances cognitives, comportementales, voire motrices, à une (sur)activation des systèmes suffisante pour lutter contre les effets néfastes de la fatigue et maintenir l'état de l'individu.

Les systèmes de régulation physiologique chez l'Homme sont en constante interaction avec l'environnement afin de maintenir au mieux ce que Claude Bernard définissait dès 1865 comme « *l'état stable du milieu intérieur* ». Cet état peut être défini comme un équilibre dynamique qui permet de répondre aux différents stimuli de la vie quotidienne. Lorsque l'individu ne parvient pas à maintenir cet équilibre, un certain nombre de structures de l'organisme réagissent à plusieurs échelles structurelles et temporelles, entraînant l'activation de réactions physiologiques dans le but de retrouver rapidement un état stable. Pour de nombreux auteurs actuellement, l'analyse du fonctionnement imbriqué de ces structures amène plus d'informations que l'étude des valeurs du seul indicateur « moyen » de l'état homéostatique. En résumé, un système ne peut être décrit uniquement sur la base des propriétés de chacun de ses composants, mais en analysant les propriétés émergentes qui résultent de l'interaction entre ces différents composants (West, 2006). Miguel Benasayag, dans son ouvrage « *L'émergence dans le monde du vivant* » écrit « *Les théories du chaos et des fractales, la théorie de la complexité, etc., ont permis de comprendre sur des bases non réductionnistes comment des formes pouvaient émerger et s'auto-organiser stablement à l'échelle macroscopique comme conséquence causale d'interactions complexes à l'échelle microscopique.* » (Benasayag, 2010), ouvrant le champ de la « biologie des systèmes » et de fait, la possibilité d'accéder à des outils quantitatifs renseignant de l'état et de la modification d'état des systèmes. Les propriétés d'adaptation, d'adaptabilité et de flexibilité des systèmes peuvent donc être étudiées à partir des biosignaux (macroscopiques) qu'ils émettent.

Différents systèmes physiologiques, cognitifs et moteurs sont actuellement décrits sur la base de ces principes et les applications maintenant bien établies dans des contextes tels que le vieillissement, la pathologie, ou pour étudier l'influence de différents stimuli, comme notamment ceux liés directement ou indirectement au stress.

Les fonctionnements des systèmes cardiaque et nerveux central et leurs biosignaux respectifs sont depuis quelques années étudiés sur la base de la biologie des systèmes complexes. Des modèles sont proposés afin de mettre en évidence leur fonctionnement isolé, mais surtout leur fonctionnement en interconnexion. Ces « interactions cerveau-cœur » sont particulièrement étudiées puisqu'elles permettent de mettre en exergue la possibilité d'utiliser les biosignaux cardiaques afin d'étudier le fonctionnement intégré du système central. Une des applications de ces études repose sur l'analyse de techniques de remédiation visant à pallier les altérations de l'état de l'individu en agissant sur l'un des systèmes dans le but d'induire des feedbacks sur tout ou partie de l'autre système. Ces techniques sont actuellement décrites dans des méthodes incluant des bio- et neuro-feedbacks, et souvent associées au concept de « *human monitoring* » et au développement des objets connectés.

Cette thèse a pour objectif d'analyser les effets précoces de la fatigue cognitive en étudiant les régulations du système nerveux central et celles des systèmes périphériques plus particulièrement à partir des caractéristiques structurales de leurs biosignaux. Elle s'inscrit donc dans la compréhension de la complexité des systèmes par l'étude de biosignaux enregistrés à l'état de repos et de fatigue cognitive.

Dans la continuité de cet objectif, la thèse propose d'étudier différentes méthodes de remédiation à la fatigue cognitive par bio- et neuro-feedbacks. Ce deuxième objectif s'inscrit dans un contexte de transfert des résultats scientifiques de la thèse vers une utilisation par la société URGOTECH dans un but de développement d'objets connectés pour le bien-être et la santé des personnes tout au long de la vie.

Introduction générale

Les connexions entre les fonctionnements du système nerveux central et du cœur ont été décrites pour la première fois par Claude Bernard dès 1865 (Bernard, 1865). Les travaux de ce « père de la physiologie » reposaient sur le postulat que le nerf vague connectait le cerveau et le cœur. Les structures finement impliquées dans ce lien et les facteurs émergents de leurs effets font toujours l'objet d'études actuellement, en particulier sur la base des interconnexions entre régions centrales (corticales) et régulations périphériques, notamment au niveau du système nerveux autonome cardiaque. Il est actuellement clair que les systèmes central et autonome cardiaque interagissent, s'influençant mutuellement en fonction des stimuli de l'environnement et des modifications d'état psychophysiologiques de la personne. En 1996, une étude a proposé d'analyser certains indices de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) afin d'en répertorier les marqueurs standards d'intérêt (Task Force, 1996). Le but était de comprendre les mécanismes de régulations cardiaques issus de réseaux centraux et périphériques. D'un point de vue électrophysiologique, la durée des intervalles entre chaque battement cardiaque (durée entre deux ondes R ou intervalles RR) dépend des activités des deux branches sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. Ces durées entre deux ondes R varient au cours du temps rendant les analyses temporelles, fréquentielles et non linéaires des durées successives, d'un grand intérêt lorsqu'il s'agit de suivre l'état physiologique d'une personne voire d'en détecter des altérations issues de différents stimuli ou de pathologies (Marsac, 2013). Sur la base de ce constat, étudier les biosignaux périphériques cardiaques apparaît actuellement comme particulièrement pertinent afin d'interpréter le fonctionnement du système de manière « intégrée » à un système à plus grande échelle impliquant également des boucles de régulations centrales.

C'est sur ce postulat que repose ce travail de thèse afin d'avancer dans la compréhension des effets de la **mise en place de la fatigue cognitive sur l'état psychophysiologique de l'individu.**

C'est également sur ce **principe d'interconnexions entre systèmes complexes** incluant des boucles de régulations top-down et bottom-up que s'appuient nos travaux pour étudier des **techniques de remédiation** d'états utilisant des méthodologies de **bio- et de neurofeedbacks.**

Dans le premier chapitre de ce document de thèse, différents modèles classiquement utilisés dans la littérature pour décrire les interactions entre régulations centrales et régulations périphériques cardiaques seront présentés. Ces modèles illustrent la capacité des indices issus de l'enregistrement de biosignaux périphériques tels que ceux de la VRC ou de la pupillométrie à décrire de manière fiable le fonctionnement des systèmes centraux.

Le second chapitre développera les méthodes d'analyses des biosignaux notamment cardiaques et centraux sur la base des concepts de la complexité des systèmes. Il s'agira alors de caractériser à partir de ces analyses la complexité des systèmes et de leurs interactions en situation de repos ou de modulation psychophysiologique.

Enfin, **le troisième chapitre** détaillera les données récentes de la littérature portant sur la définition de la fatigue cognitive et de ses effets en particulier sur la structure des signaux neurophysiologiques. Cette présentation permettra **dans la dernière partie de cette introduction générale** d'évoquer les principales méthodes de remédiation par biofeedback des effets de ces impacts.

PARTIE 1 : Comprendre les interconnexions entre système central & système périphérique

i.1 — Description des interconnexions entre régulations centrales et périphériques sur la base des modèles décrits dans la littérature

« Claude Bernard insiste .../..., sur le fait que le cœur, .../... agit sur le système nerveux central qui agit à son tour par l'intermédiaire du nerf pneumogastrique sur le cœur ; de sorte qu'en cas d'excitation, il y aura de nombreuses interactions entre ces deux organes » (Darwin, 1872), considérés comme « les deux rouages les plus parfaits de la machine vivante » (Bernard, 1865). Ce réseau fonctionnel impliquerait selon Claude Bernard des circuits corticaux et sous-corticaux régulant à la fois la cognition, les émotions et l'activité autonome cardiaque.

Dans les années 1990, des descriptions plus précises de ce réseau ont été proposées chez l'animal puis chez l'Homme. Benarroch en 1993 a décrit le « réseau central autonome » (CAN pour « central autonomic network » - **Figure 1**) (Benarroch, 1993; Saper, 2002; Verberne & Owens, 1998; Yasui et al., 1990) dans lequel certaines zones du cortex jouent un rôle majeur pour les régulations « centrales » du contrôle autonome, incluant des répercussions sur les régulations périphériques imbriquées telles que celles du contrôle autonome.

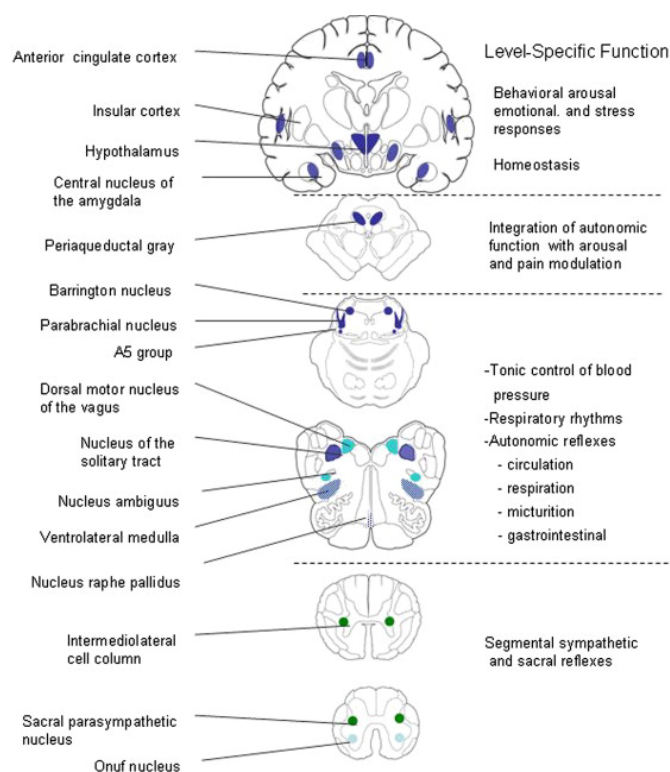


Figure 1 – Organisation anatomique du réseau central autonome et représentation détaillée des structures centrales et périphériques impliquées. Tirée de (Benarroch, 2012).

Dans ce modèle, le système nerveux central (SNC) et le système nerveux autonome cardiaque (SNA) seraient étroitement et dynamiquement interconnectés par des voies anatomiques, fonctionnelles et hormonales (Allen et al., 2015; Beissner et al., 2013; Sclocco, Beissner, et al., 2016; Sclocco, Kim, et al., 2016; Thayer et al., 2012). Plus précisément, les cortex insulaire et préfrontal, le noyau central de l'amygdale (structure bilatérale du lobe temporal), le noyau du lit de la stria terminalis, l'hypothalamus, la substance grise périaqueducule, le noyau sous-parabrachial, le noyau de tractus solitaire et la zone réticulée intermédiaire médullaire sont les structures identifiées comme à la base du fonctionnement du CAN (Benarroch, 1993). Elles participent aux fonctions d'adaptation de l'Homme en concourant au maintien de l'homéostasie des variables régulées de la viscéromotricité, du contrôle autonome de haut niveau, de l'expression autonome des états émotionnels, des réponses neuroendocriniennes, comportementales et motrices au stress, à la douleur, à l'agressivité et à la violence (Arango et al., 1988; Bandler et al., 1991; Cechetto, 1987; Cechetto & Saper, 1988; Coote & Spyer, 2018; Feldman, 1986; Guyenet et al., 1989; LeDoux, 1992; McAllen & Dampney, 1990).

Chez l'individu sain, le fonctionnement du CAN repose sur les activités parallèles de voies efférentes et afférentes et représente donc une unité fonctionnelle qui permet à l'individu de s'adapter à son environnement interne et externe par un certain nombre de boucles, de régulations et de rétroactions. Les travaux de Thayer et collaborateurs dès le début des années 2000 (Thayer et al., 2012; Thayer & Lane, 2000, 2009) ont permis de poser les grandes lignes d'un modèle d'intégration neuro viscérale où l'architecture du CAN est étendue à l'activité autonome cardiaque par l'intermédiaire du bulbe rachidien (**Figures 1 et 2**). Ce modèle, en intégrant les systèmes autonomes, attentionnels et affectifs dans un même réseau fonctionnel et structurel, permet d'interpréter les états de santé physique et mentale.

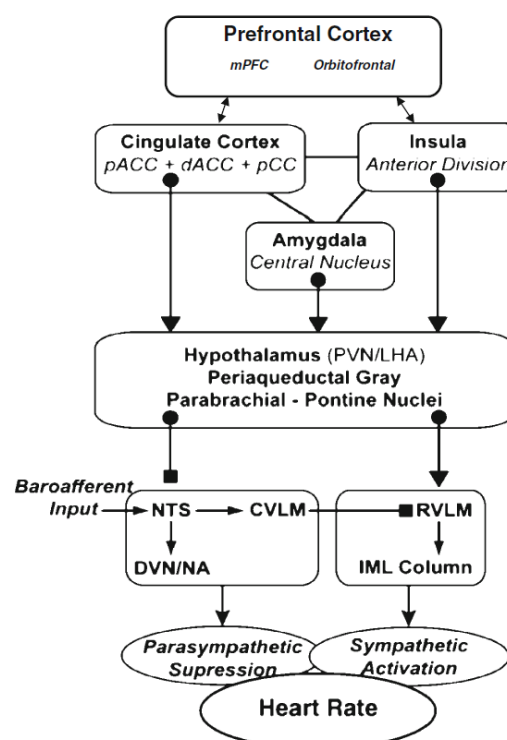


Figure 2 – Organisation schématique du réseau central autonome. Tirée de (Thayer et al., 2009).

Plus précisément, le modèle d'intégration neuroviscérale postule que les structures neuronales du CAN sont réciproquement connectées. Le cortex préfrontal exerce notamment un contrôle inhibiteur sur les régions sous-corticales telles que l'amygdale, l'hypothalamus, l'insula et les noyaux du tronc cérébral) (Thayer & Lane, 2009). Ce contrôle inhibiteur, notamment sur l'amygdale, est essentiel pour contrôler les réactions inappropriées en réponse à de faux positifs, situations où les stimuli menaçants ne sont pas évalués comme réellement dangereux (Barbas et al., 2003;

Barbas & Zikopoulos, 2007; Shekhar et al., 2003). En effet, l'amygdale (**Figures 1 et 2**) est connue comme étant une structure fondamentale pour la régulation des émotions. Elle intervient dans la détection rapide des stimuli jugés potentiellement menaçants et dans la genèse des réponses physiologiques et comportementales à ces stimuli (Appelhans & Luecken, 2006; Lane et al., 2009; LeDoux, 1992; Steinfurth et al., 2018; Thayer & Lane, 2000; Whalen et al., 2009). Une hypoactivité du cortex préfrontal a ainsi pu être associée à une hyperactivité de l'amygdale chez des sujets marqués de troubles anxieux ou de stress post-traumatique, impliquant chez ces sujets une capacité moindre d'adaptation associée à des réactions comportementales inadaptées (Bishop et al., 2004, 2007; Etkin & Wager, 2007; M. J. Kim et al., 2011; Shook et al., 2007; Thayer et al., 2012).

Parallèlement, le modèle d'intégration neuroviscérale décrit par Thayer démontre que la variabilité du rythme cardiaque reflèterait la qualité du fonctionnement du circuit neuronal cortico-sous-cortical (Thayer et al., 2012; Thayer & Lane, 2009). De récentes études utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle chez des sujets au repos associées à des techniques d'analyse de connectivité cérébrale (voir [ii.4.a](#)) ont en effet démontré que la modulation de la VRC était en relation avec la qualité des connexions fonctionnelles entre régions corticales préfrontales et amygdale (Chang et al., 2013; Sakaki et al., 2016), soutenant l'idée selon laquelle la voie préfrontale-amygdale pourrait être associée au fonctionnement autonome cardiaque et donc évaluée à partir de l'analyse du signal de la VRC. Plusieurs auteurs ont également constaté que les modulations transitoires de la connectivité fonctionnelle entre amygdale et cortex cingulaire antérieur étaient accompagnées de variations transitoires de la VRC (Chang et al., 2013; Critchley, 2009; Critchley et al., 2003). Sakaki et al. (2016) ont montré qu'une valeur de VRC de repos élevée était liée à une connectivité fonctionnelle plus forte entre amygdale et cortex préfrontal médian. Enfin, plus récemment, des sujets spécifiquement atteints de stress post-traumatique ont été étudiés. Leurs valeurs de VRC étaient plus faibles que celles observées pour un groupe contrôle sain, mais leur connectivité fonctionnelle plus élevée dans les zones spécifiques du CAN, marquant l'absence de covariance entre le marqueur autonome cardiaque et le fonctionnement du réseau central (Thome et al., 2017). Ce résultat illustre chez ces sujets les difficultés à réguler leurs émotions du fait d'une altération au niveau des interconnexions entre les structures centrales et périphériques.

Puisque le biosignal de VRC reflète selon la littérature le fonctionnement complexe des réseaux centraux, de nombreuses études se sont attachées à décrire des marqueurs spécifiques de ce biosignal qui permettrait d'analyser l'état cognitif des individus. Les travaux de Thayer et d'autres équipes de recherche ont largement décrit le rôle du tonus parasympathique chez des sujets au repos dans la caractérisation et le suivi de l'état psychophysologique (Ahern et al., 2001; Ahs et al., 2009; Allen et al., 2015; Critchley et al., 2003; de la Cruz et al., 2019; Gianaros et al., 2004; Lane et al., 2009; Matthews et al., 2004; Thayer et al., 2012; Wei et al., 2018; Yoo et al., 2018).

Ce type de liens entre fonctionnement cérébral et fonctionnement cardiaque parasympathique a été également reporté et modélisé par S.W. Porges (Porges, 1995, 2007, 2009) dans son modèle connu sous le nom de « théorie polyvagale ». Sur des bases neurophysiologique et neuroanatomique, cette théorie distingue deux branches du nerf vague lesquelles supporteraient des stratégies d'adaptation comportementale différentes (**Figure 3**). Le système « d'engagement social » décrit par Porges (**Figure 3**) dépend des fonctions du nerf vague myélinisé favorisant le maintien d'états calmes en inhibant les influences sympathiques sur le cœur. Avec l'augmentation de la complexité neuronale liée au développement phylogénétique, l'étendue des stratégies comportementales s'est enrichie. Les noyaux du tronc cérébral qui régulent le nerf vague myélinisé se sont intégrés aux noyaux régulant les muscles de la tête et du visage décrivant alors le lien bidirectionnel entre engagement social et états corporels. La théorie polyvagale de Porges, bien que basée sur le même postulat d'interconnexions entre système nerveux central et système autonome que les modèles de Benarroch et Thayer, permet de comprendre l'évolution du système autonome en rapport aux différents types de comportements humains tels que la gestion des émotions, les contractions faciales, la communication vocale et plus largement le comportement social.

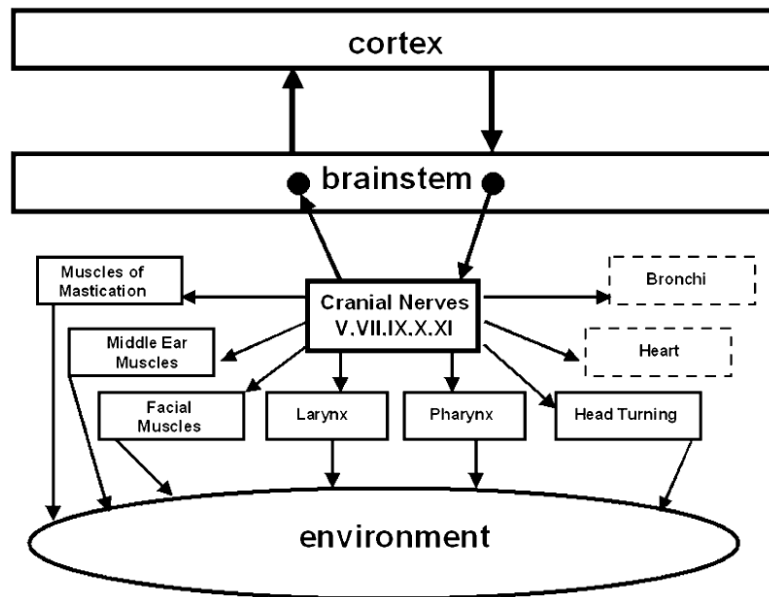


Figure 3 – Représentation schématique du système « d'engagement social » décrit par Porges. Tirée de (Porges, 2003).

Les interconnexions entre système central et système autonome ont également été étudiées à partir de l'analyse d'un autre signal périphérique relié au système autonome : le signal de pupillométrie, le couple dilatation-constriction de la pupille étant également considéré comme le reflet de la balance sympatho-vagale. En appui des modèles présentés ci-dessus, des études ont récemment proposé que le signal de variation de taille de la pupille pouvait fournir un aperçu intéressant des processus cognitifs (Ferencova et al., 2021; Hamrakova et al., 2020; Sekaninová et al., 2019) (**Figure 4**).

i.2 — Régulations autonomes cardiaques

i.2.a Fonctionnement du cœur

Le cœur assure par la circulation systémique (grande circulation) l'alimentation des organes et tissus en oxygène et nutriments et l'évacuation des déchets métaboliques. Son fonctionnement « de pompe » intègre deux circuits, la circulation systémique (grande circulation) et la circulation pulmonaire (petite circulation) fonctionnant alternativement sur des cycles de contraction-relâchement (systole-diastole). Temporellement, le cycle débute par une phase de diastole auriculaire (relâchement des oreillettes) suivie de l'ouverture des valves tricuspide et mitrale permettant au sang de circuler des oreillettes vers les ventricules (systole auriculaire et diastole ventriculaire, **Figure 5**). La systole ventriculaire débute suite à l'augmentation de la pression intraventriculaire imposée par la fermeture des valves tricuspide et mitrale. Une phase isovolumétrique apparaît. Lorsque la pression est suffisamment élevée dans les ventricules, les valves aortique et pulmonaire s'ouvrent, laissant le sang être éjecté vers les circulations systémique et pulmonaire.

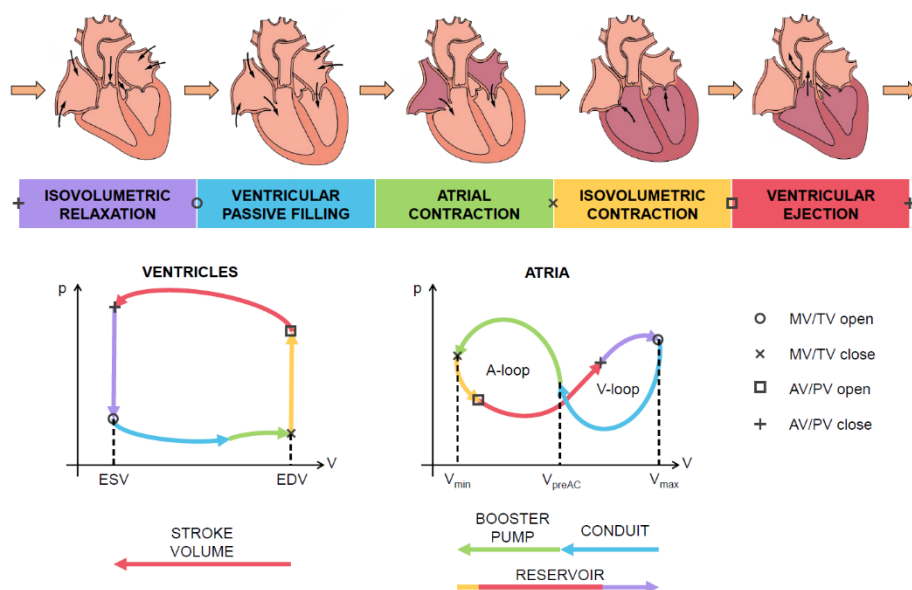


Figure 5 – Représentation schématique du cycle de contraction du myocarde par propagation de l'activité cardionectrice. Tirée de (Fedele et al., 2023).

La fermeture des valves sigmoïdes coordonnée avec le remplissage des oreillettes démarre le cycle cardiaque suivant (**Figure 5**).

Les contractions cardiaques dépendent de l'activité électrophysiologique du myocarde (**Figure 6**). Des cellules cardionectrices situées au niveau de l'embouchure de l'artère pulmonaire et de l'oreillette droite se contractent spontanément et séquentiellement permettant la propagation de potentiels d'action au niveau des oreillettes puis des ventricules cardiaques (**Figure 6**).

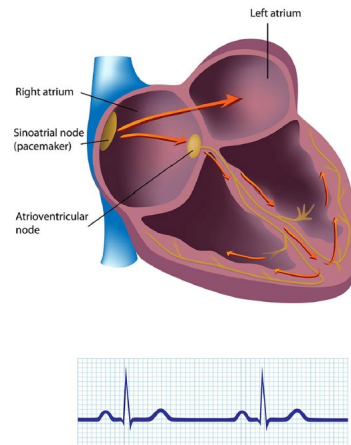


Figure 6 – Tissu cardionecteur permettant la propagation du signal électrique à la surface du myocarde. Tirée de (Shaffer et al., 2014).

Un tracé électrocardiogramme (ECG) permet une exploration fonctionnelle de ce mécanisme (**Figure 7**).

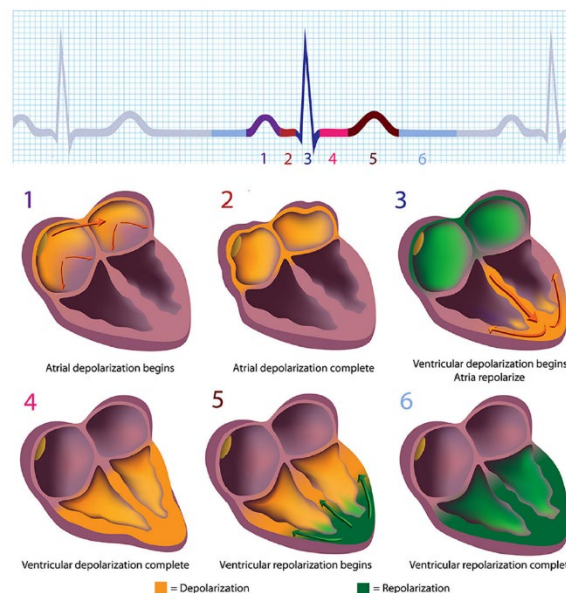


Figure 7 – Tracé ECG renseignant sur l'activité électrique du cœur. Un battement cardiaque est représenté. Tirée de (Shaffer et al., 2014).

Le tissu cardionecteur imprime un rythme régulier de contractions au myocarde (valeur intrinsèque comprise entre 100 et 110 battements par minute chez l'Homme). Le nœud sinusal ou sinoauriculaire transmet ses impulsions au nœud auriculo-ventriculaire puis le long du faisceau de His, et enfin aux fibres de Purkinje afin de produire une contraction ventriculaire.

L'activité intrinsèque du pacemaker cardiaque est continuellement régulée par des interventions extrinsèques hormonales et nerveuses sous l'action du SNA.

i.2.b Système nerveux autonome cardiaque

La modulation du rythme cardiaque intrinsèque issu des cellules cardionectrices est possible grâce à de multiples régulations nerveuses et hormonales qui maintiennent une activité cardiaque faible au repos chez les sujets sains, mais permettent une augmentation (très) importante au besoin, lors d'une activité physique par exemple. Ces (multiples) régulations sont issues de l'activité du SNA composé de deux branches antagonistes : (ortho)sympathique et parasympathique. La branche sympathique assure des activités inotrope et chronotrope positives et la branche parasympathique assure une activité chronotrope négative. Dans la vie quotidienne, le système sympathique est particulièrement activé dans des situations de stress et d'urgence illustrées par la réponse « Fight or flight » décrite par Walter Bradford Cannon en 1929. Le système parasympathique est plus principalement activé pour répondre aux besoins du métabolisme, de la régénération et de la constitution de réserves corporelles en phase de repos et de récupération post-exercice (Arai et al., 1989; Malik, 1998), des actions reflétées par le mécanisme « Rest and digest ». Lorsque le sujet est au repos, l'activité cardiaque est ainsi sous contrôle tonique inhibiteur par la branche parasympathique.

Situé dans le tronc cérébral, le bulbe rachidien joue un rôle majeur dans la régulation des deux branches du SNA cardiaque (**Figure 8**).

Les neurones du système sympathique descendent le long de la moelle épinière et forment des synapses avec les neurones sympathiques pré-ganglionnaires au niveau de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière dans la région thoracique supérieure et du noyau ventrolatéral rostrale du bulbe rachidien. L'innervation sympathique alimente toutes les régions du cœur, le pacemaker, le tissu conducteur ainsi que le myocarde auriculaire et ventriculaire. L'augmentation du tonus

sympathique accroît la fréquence cardiaque, effet chronotrope positif en augmentant la vitesse de dépolarisation des cellules du pacemaker. Les réponses à la stimulation sympathique diffèrent de celles de la stimulation vagale en ce qui concerne la latence de la réponse. Les réponses sympathiques se développent et s'atténuent plus lentement. Les réactions aiguës apparaissent 5 secondes après une stimulation sympathique et les réponses maximales ne se produisent qu'après 20 à 30 secondes. Cela n'est pas dû à la latence de la décharge neuronale efférente sympathique, mais plutôt à la lenteur de la réponse du cœur (Malik, 1998). La stimulation sympathique présente également des effets inotrope et dromotrope positifs augmentant respectivement la contractilité et la conduction.

Les neurones pré-ganglionnaires parasympathiques quittent le bulbe rachidien pour faire synapse avec les neurones post-ganglionnaires parasympathiques au niveau des oreillettes, des nœuds sinusal et atrio-ventriculaire et partiellement les ventricules (faible contrôle inotropique ventriculaire). L'activité vagale efférente ralentit la fréquence cardiaque intrinsèque par une hyperpolarisation du pacemaker qui diminue le taux de dépolarisation spontanée de ses cellules, effet chronotrope négatif (Berntson et al., 1997). L'activité vagale a également un effet inotrope négatif en ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire, la contraction ventriculaire et par voie de conséquence, le volume d'éjection. Le cœur est ainsi sous contrôle tonique inhibiteur par la branche parasympathique (Levy, 1990; Thayer & Siegle, 2002; Uijtdehaage & Thayer, 2000).

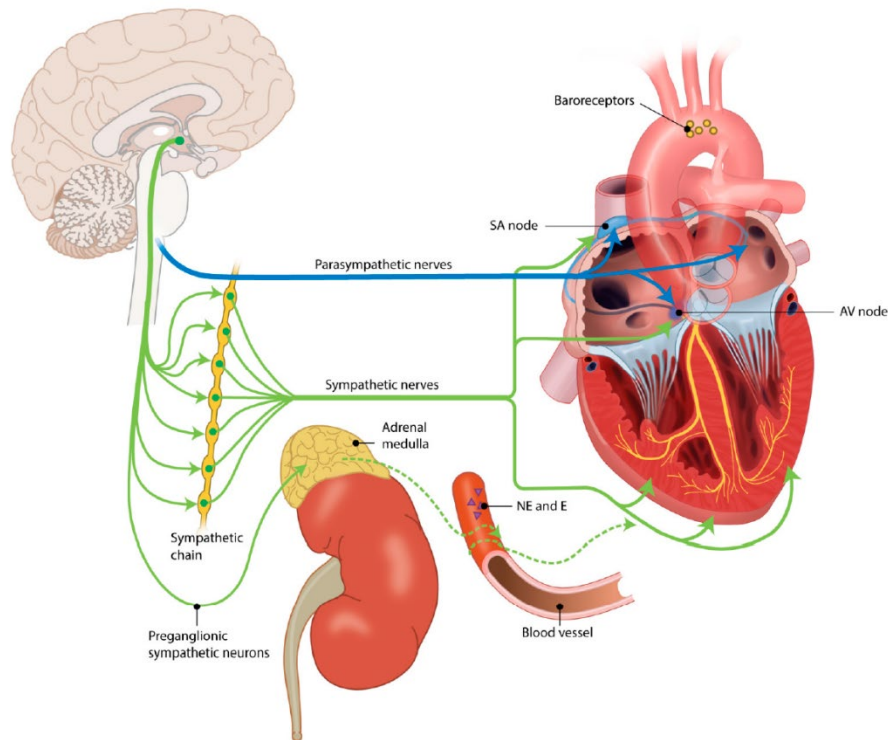


Figure 8 – Illustration du contrôle autonome cardiaque par les branches sympathique et parasympathique. Tirée de (Nederend et al., 2016).

La transmission synaptique du SNA dépend de deux neurotransmetteurs, la noradrénaline et l'acétylcholine respectivement pour les branches sympathique (toutes les fibres postganglionnaires du système excepté celles qui innervent les glandes sudoripares) et parasympathique. Au niveau cardiaque, ces neurotransmetteurs vont se fixer sur des récepteurs membranaires, principalement adrénergiques de type 1 pour la noradrénaline et muscariniques de type M2 pour l'acétylcholine. Le fonctionnement des neurotransmetteurs et de récepteurs associés à chacune des branches du SNA peut expliquer la différence de latence de réponse entre celles-ci. En effet, la noradrénaline est réabsorbée et métabolisée plus lentement que l'acétylcholine. L'action des récepteurs à la noradrénaline est aussi moins rapide que celle des récepteurs à l'acétylcholine ; les récepteurs 1 font intervenir une voie de signalisation indirecte et plus lente que les récepteurs M2. La fréquence cardiaque dépend donc à tout moment de l'équilibre entre les activités vagales et sympathiques. Une fréquence inférieure à la valeur intrinsèque indique que les effets vagaux prédominent et inversement, une augmentation de la fréquence cardiaque au-dessus de la valeur intrinsèque implique une activité des nerfs sympathiques supérieure. Cette double régulation est à l'origine de la variabilité de la fréquence cardiaque (Saul, 1990).

Des études ont d'ailleurs démontré ce mécanisme de régulation par double blocage pharmacologique, employant atropine et propranolol pour inhiber respectivement les activités parasympathiques et sympathiques (Jose & Collison, 1970; Malliani et al., 1991; Pagani et al., 1986; Pomeranz et al., 1985).

Les barorécepteurs et les chémorécepteurs jouent un rôle important dans les régulations autonomes cardiaques. Les barorécepteurs présents dans le tissu élastique des parois des principales artères, les sinus carotidiens, l'arc aortique et les artères coronaires sont des récepteurs sensibles à l'étirement. Le baroréflexe désigne le mécanisme de réaction aux variations du débit cardiaque et donc de pression artérielle, comme cela se produit, par exemple, lors de changements posturaux. Ils permettent au système cardiovasculaire de fournir un flux sanguin adéquat aux tissus et aux organes. Si le niveau de base de la pression artérielle change, les barorécepteurs se réinitialisent de manière à ce que leur champ d'action englobe le niveau de pression artérielle actuel. Cette réinitialisation précoce caractérisée par une diminution de la sensibilité du réflexe (valeur seuil) se produit dans les minutes qui suivent le changement de position. Le phénomène de réinitialisation implique que les barorécepteurs s'attachent probablement plus à stabiliser les fluctuations de la pression artérielle plutôt que d'en déterminer le niveau absolu. Cette stimulation des barorécepteurs régule l'activité cardiaque et la vasomotricité par une médiation du couple sympatho-vagal. Une augmentation de la pression artérielle induit une stimulation du noyau du tractus solitaire dont les projections provoquent alors une inhibition de l'activité sympathique cardiaque et une augmentation de l'activité parasympathique. L'activité sympathique vasomotrice est également réduite, ce qui entraîne une dilatation de la paroi des vaisseaux sanguins. En cas de diminution de la pression sanguine, ces processus sont inversés. Le baroréflexe est à l'origine de la résonance observée au niveau des basses fréquences du spectre fréquentiel de la VRC (voir chapitre suivant). La latence de la médiation vagale est très courte à l'inverse des effets sympathiques qui se produisent plus lentement. La modification de la pression artérielle suit la variation de la fréquence cardiaque avec un déphasage de 5 secondes (Saul, 1990; E. Vaschillo et al., 2002, 2010). Cette boucle rétroactive oscille à une fréquence dont la période est égale au double de l'amplitude de ce retard (Grodin, 1964; Hammer & Saul, 2005; E. Vaschillo et al., 2010), soit une période de 10 secondes (0,1 Hz). Des oscillations lentes de la pression artérielle, également connues sous le nom d'ondes de Traube-Hering-Mayer (THM) (Julien, 2006, 2020)

présentent une rythmicité caractéristique proche de cette oscillation sympathique et sont également centrées sur 0,1 Hz. Bien que les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents sont encore pour partie inconnus, l'amplitude de ces oscillations a été proposée comme mesure de substitution de l'activité sympathique (Julien, 2006).

Les chémorécepteurs périphériques se trouvent dans les sinus carotidiens et dans les corps aortiques. Les chémorécepteurs centraux se situent dans le plancher de la moelle épinière. Les chémorécepteurs périphériques présentent un faible niveau d'activité en situation basale, mais sont fortement stimulés en cas d'hypoxie (diminution de la concentration sanguine en oxygène), d'hypercapnie (augmentation de la concentration sanguine en dioxyde de carbone) ou d'acidose (diminution du pH sanguin). La fonction principale des chémorécepteurs est de contrôler la respiration, mais ils influencent également le système cardiovasculaire. Ainsi, la stimulation des chémorécepteurs centraux augmente l'activité sympathique et potentialise le baroréflexe (Hainsworth et al., 1984). La stimulation des chémorécepteurs carotidiens induit une bradycardie et un effet inotrope négatif. La stimulation des chémorécepteurs aortiques semble également provoquer une augmentation de l'activité sympathique (Karim et al., 1980).

i.2.c Variabilité du rythme cardiaque (VRC)

Le recueil au cours du temps des séries temporelles d'intervalles RR (**Figure 9**), définies par les intervalles de temps entre chaque battement cardiaque permet d'accéder à la variabilité du rythme cardiaque (VRC), succession au cours du temps de ces intervalles. Comme évoqué dans le chapitre sur la description des modèles décrivant les interconnexions centrales-périphériques, l'analyse de la VRC est un biosignal d'intérêt afin d'accéder à la compréhension des mécanismes de régulation centraux. La difficulté réside sur le fait de déterminer les indices les plus pertinents pour décrire voire anticiper l'état et les modulations d'état psychophysiologiques.

En 1996, la Task Force a proposé plusieurs indices à partir de l'analyse temporelle fréquentielle ou non linéaire de la VRC (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American & Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Dans le cadre de cette thèse, seuls certains indices des temporels et fréquentiels ont été utilisés.

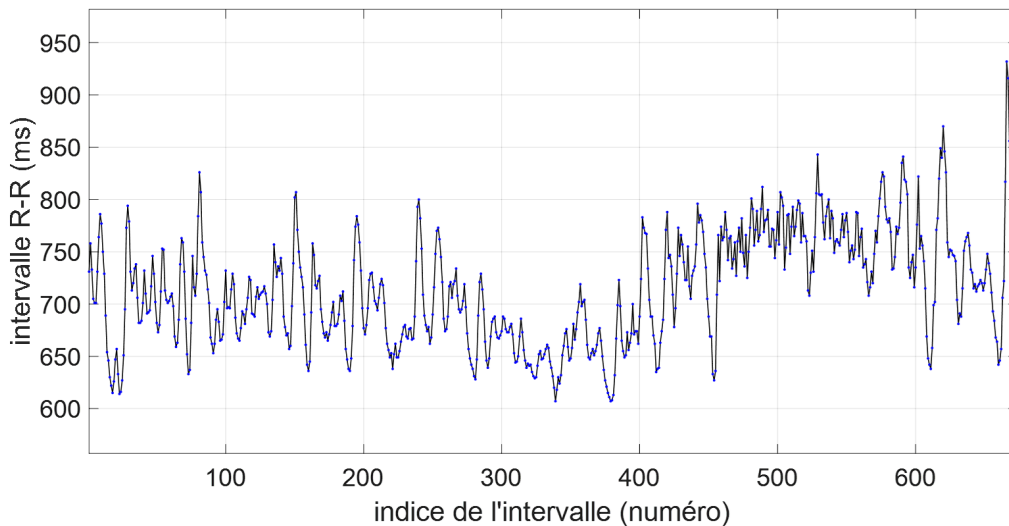


Figure 9 – Exemple type d’une série temporelle d’intervalles RR (série autrement appelée tachogramme). Dans le cadre de ce travail de thèse, le terme ‘intervalles RR’ sera utilisé et correspondra à la succession des intervalles NN, intervalles « normaux » exempts d’arythmies ou de problèmes d’acquisition qui seront corrigés ou non analysés (*voir les chapitres « Matériel et Méthodes » dans les articles cités de ce manuscrit*).

i.2.d Analyses de séries temporelles d’intervalles RR

De nombreux indices ont été décrits et utilisés dans la littérature afin de rendre compte des fluctuations de la VRC dans les analyses temporelles et fréquentielles. Seuls ceux utilisés dans le cadre de cette thèse sont explicités ci-après.

Indice issu d’analyses temporelles : RMSSD (root mean square of successive RR interval differences)

Cet indice RMSSD (ms) calcule la moyenne quadratique des différences successives d’intervalles RR (équation (1)). En d’autres termes, c’est un indicateur fiable des variations rapides de la VRC et reflète donc majoritairement l’activité parasympathique.

équation (1)
$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}$$

Indices issus d'analyses fréquentielles : LF, HF, LF/HF

Ces indices permettent d'étudier les puissances des branches autonomes cardiaques, sympathique (low frequencies, LF) et parasympathique (high frequencies, HF).

Comme cela a été décrit dans le chapitre précédent, les fréquences des activités sympathique et parasympathique sont sensiblement différentes, respectivement proches de 0,1Hz pour l'activité sympathique et en moyenne au repos, proches de 0,2Hz en respiration non contrôlée pour l'activité parasympathique. Ces oscillations de hautes fréquences, phénomène dénommé arythmie sinusale respiratoire (RSA) reflètent la modulation de l'activité autonome par la respiration. Lors de l'inspiration, une levée temporaire de l'influence parasympathique est décrite provoquant une augmentation de la fréquence cardiaque (diminution de la VRC). Lors de l'expiration, l'activité parasympathique est augmentée ce qui induit une diminution de celle-ci. Ce mécanisme a été expliqué par des interactions entre facteurs centraux et périphériques ((Berntson et al., 1993) ; **Figure 10**).

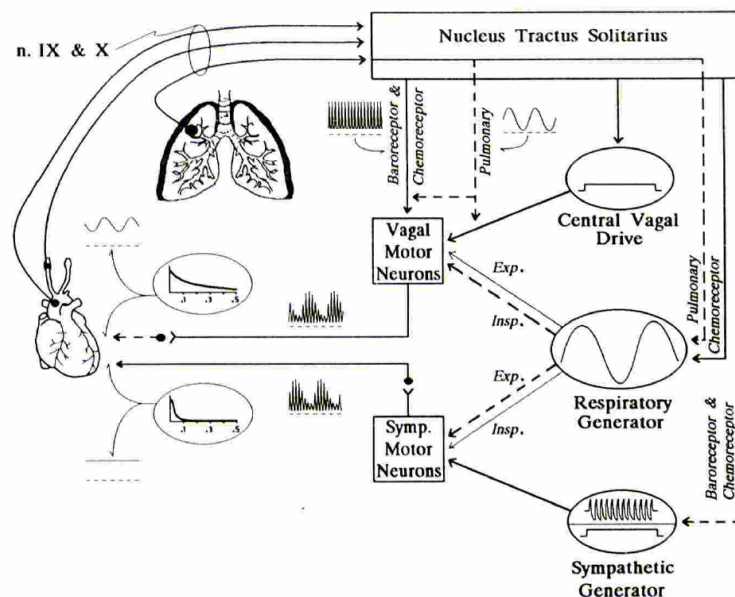


Figure 10 – Représentation schématique de l'arythmie sinusale respiratoire. Tirée de (Berntson et al., 1993).

Plusieurs méthodes d'analyse sont proposées dans la littérature afin de calculer les puissances des activités sympathique et parasympathique. Classiquement, la méthode de Fourier peut être appliquée aux séries d'intervalles RR. Le principe de

l'analyse de Fourier est d'exprimer le signal à partir d'exponentielles complexes, chacune caractérisée par une fréquence particulière.

Un signal $x(t)$, à temps continu, peut s'exprimer à partir d'exponentielles complexes $e^{j2\pi ft}$ associées à la fréquence f comme suit :

$$\text{équation (2.1)} \quad x(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} X(f)e^{j2\pi ft} df$$

où la transformée de Fourier $X(f)$ du signal $x(t)$ correspond au produit scalaire entre $x(t)$ et $e^{j2\pi ft}$. Si le signal $x(t)$ est à énergie finie, elle s'exprime alors de la manière suivante :

$$\text{équation (2.2)} \quad X(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-j2\pi ft} dt$$

Dans la pratique, les signaux analysés sont à temps discret. Si le signal est échantillonné à la période $Tech$, la transformée de Fourier se ramène à :

$$\text{équation (2.3)} \quad X(f) = \sum_n x(nTech)e^{-j2\pi n \frac{f}{f_{ech}}} = \sum_n x(n)e^{-j2\pi n \frac{f}{f_{ech}}}$$

où $x(nTech)$ correspond au signal $x(t)$ pris à l'instant $nTech$, et $x(n)$ désigne le $n^{\text{ème}}$ échantillon du signal.

Notons qu'initialement une série temporelle d'intervalles RR n'est pas échantillonnée à pas constant, puisque la période entre deux intervalles RR successifs dépend de la durée du second intervalle. De ce fait, l'utilisation d'une transformée de Fourier nécessite un rééchantillonnage de la série temporelle, le plus couramment effectué à une fréquence de 4 Hz (Chen et al., 2018).

De plus, les séries temporelles d'intervalles RR étant composées d'un nombre fini d'échantillons, tel que $0 < n < N - 1$, et la fréquence f étant une grandeur continue, la transformée de Fourier discrète est utilisée en pratique. Elle est définie comme suit:

$$\text{équation (2.4)} \quad X(fk) = \sum_{n=0}^{N-1} x(nTech)e^{-j2\pi n \frac{k}{N}}$$

pour laquelle N fréquences sont considérées, telles que $f_k = \frac{k f_{ech}}{N}$ avec $k = 0, \dots, N - 1$. Afin de réduire la complexité calculatoire, une transformée de Fourier rapide (FFT : « fast Fourier transform ») peut être considérée lorsque le signal est composé de $N = 2^\infty$ échantillons. Le spectre de puissance est obtenu en représentant le module et l'argument des valeurs $X(f_k)$ obtenues.

On distingue dans la densité spectrale de puissance du signal, deux bandes de fréquences permettant de calculer les puissances sympathique et parasympathique : les basses fréquences (LF) sont comprises entre 0,04Hz et 0,15Hz et les hautes fréquences (HF) sont comprises entre 0,15Hz et 0,4Hz. Ces échelles ont été définies à partir d'études pharmacologiques utilisant des inhibiteurs spécifiques de chacun des systèmes (Pagani et al., 1986; Task Force of The European Society of Cardiology and The North American & Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Bien que ces études aient montré une modulation cardiaque sympathique dans la puissance des basses fréquences (LF), il est prudent de considérer les modulations de la puissance LF par rapport à celles de la puissance HF (rapport LF/HF). En effet, la puissance LF est contrôlée à la fois par l'activité sympathique et parasympathique, notamment lorsque le sujet adopte un rythme respiratoire inférieur à 0,15 Hz. Le rapport LF/HF est alors couramment utilisé pour estimer la balance sympatho-vagale (Pagani et al., 1984 ; Billman, 2013). D'autres méthodes pour appréhender les puissances autonomes sympathique et parasympathique sont proposées dans la littérature. Ces méthodes, telles que la méthode de décomposition par ondelettes ou la procédure par mode de décomposition empirique (EMD, « empirical mode decomposition ») n'imposent aucune hypothèse sur la nature ou la longueur du biosignal et ne définissent pas ou peu de restrictions sur les bandes de fréquence. Ces analyses fréquentielles sont dites analyses temps-fréquence puisqu'elles permettent d'analyser les fluctuations de VRC et des activations des deux branches autonomes au cours du temps.

Rapidement, alors que la transformée de Fourier compare la forme du signal à la forme d'une fonction sinusoïdale (toute forme analysée est toujours interprétée comme une combinaison de plusieurs fonctions sinusoïdales portant des fréquences différentes), la transformée en ondelettes permet de choisir une forme appropriée de la fonction d'analyse pour s'adapter à un signal particulier. Cette différence a été

notamment vérifiée lors d'expérimentations imposant différentes doses d'inhibiteurs pharmacologiques (Pichot et al., 1999).

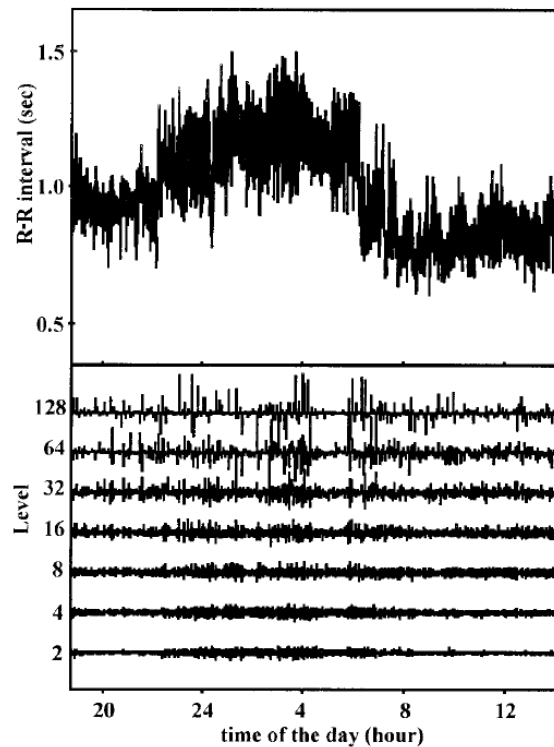


Figure 11 – Illustration d'une décomposition fréquentielle en ondelettes d'une série temporelle d'intervalles RR. Tirée de (Pichot et al., 1999).

La procédure par EMD propose une décomposition par IMF (« intrinsic mode functions », (Huang et al., 1998)), chaque IMF étant identifiée à partir des minima et maxima locaux du signal, une déduction des enveloppes supérieure et inférieure étant ensuite calculée par interpolation. En appliquant la transformée de Hilbert sur chaque IMF, il est possible de calculer les fréquences instantanées en fonction du temps et donc d'analyser les modulations de chaque branche autonome cardiaque au cours du temps.

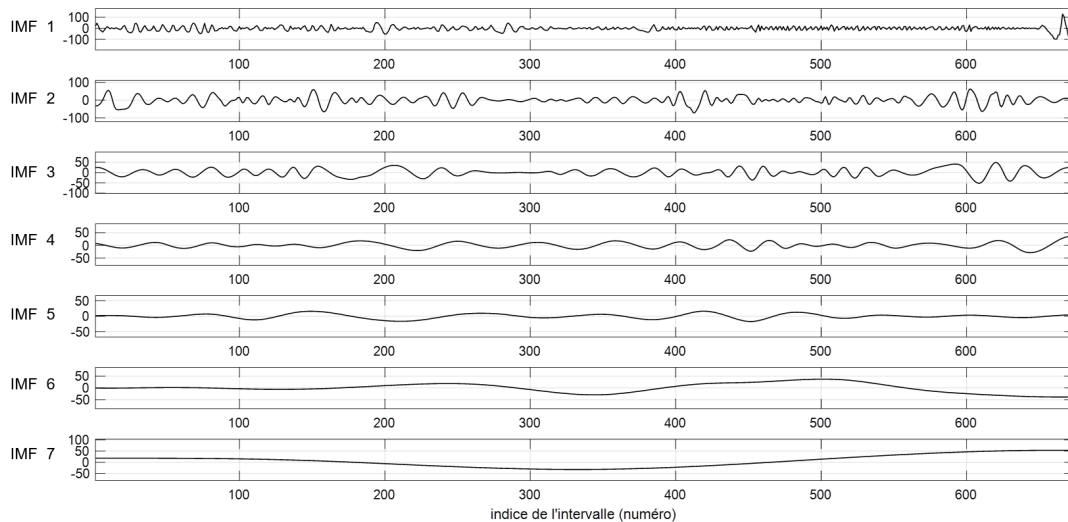


Figure 12 – Illustration d’une décomposition en intrinsic mode functions par la méthode empirical mode decomposition de la série temporelle d’intervalles RR présentée en **Figure 9**.

Les indices issus de l’analyse temporelle et fréquentielle de la VRC pointent assez clairement une augmentation de l’activité sympathique et une moindre activité parasympathique en situation de stress induit (Berntson & Cacioppo, 2004), avec notamment une diminution des indices décrivant l’activité parasympathique (SDNN, NN50, pNN50, RMSSD, HF, HFnu) et une augmentation des valeurs des indices associés à l’activité sympathique (LF, LFnu, LF/HF) (Berntson et al., 1994; Berntson & Cacioppo, 2004; Chandola et al., 2008; Clays et al., 2011; Delaney & Brodie, 2000; Filaire et al., 2010; Friedman et al., 1996; Hintsanen et al., 2007; Hughes & Stoney, 2000; Kang et al., 2004; H.-G. Kim et al., 2018; Lucini et al., 2002; Punita et al., 2016; Sin et al., 2016; Vrijkotte et al., 2000). Les indices RMSSD et HF ont été couramment utilisés pour évaluer l’adaptation d’individus confrontés à des tâches cognitives ou émotionnelles (Hansen et al., 2007; Kamath & Fallen, 1993). Une activité parasympathique de repos élevée (VRC plus importante) est corrélée à de meilleures performances cognitives et à un maintien des performances en présence de facteurs menaçants (Hansen et al., 2003, 2009; Johnsen et al., 2003; Lane et al., 2009). Une puissance parasympathique de repos élevée induirait donc de meilleures coordinations entre régulations centrales et périphériques, soit un système plus à même de performer lors d’une tâche cognitive, et ce même en présence de facteurs stressants.

Sur la base des modèles décrivant les interconnexions entre régulations centrales et périphériques :

- La **modulation des puissances autonomes sympathique et parasympathique**, notamment en **état de repos**, **renseigne sur l'état psychophysiologique des individus**.
- Des **analyses temps-fréquence** peuvent être utilisées afin de suivre les **modulations d'états au cours du temps**, notamment en présence de stimuli divers.
- Le **signal de VRC** comme l'**analyse du biosignal de pupillométrie** en sortie de ce système complexe, sont le **reflet de ces multiples interactions opérant à différents niveaux d'échelles spatiales et temporelles**, et donc empreint d'un certain niveau de complexité.

En résumé, la complexité des biosignaux est d'un intérêt majeur afin d'évaluer le caractère adaptable du système et traduire, au-delà de l'état « moyen » des individus, les capacités d'adaptation ou d'adaptabilité de ceux-ci face à un changement d'état cognitif.

PARTIE 2 : Complexité des systèmes analysée à partir de la complexité des biosignaux

ii.1 — Complexité d'un signal neurophysiologique humain, introduction

Les interactions permanentes entre l'Homme et son environnement sont guidées par des systèmes de contrôle physiologique comprenant de nombreuses structures centrales et périphériques, qui organisent les réponses autonomes (p. ex. cardiovasculaires) et volontaires (motricité) de l'organisme humain. Un organisme peut être décrit comme un réseau intégré dont les systèmes sont des structures coordonnées de manière dynamique. Ces réseaux régissent les fonctions de l'organisme et sous-entendent des interdépendances entre le cerveau, les organes corporels et l'environnement. Ils se réorganisent continuellement en intégrant des informations sensorielles intéroceptives, extéroceptives pour réagir aux perturbations externes ou internes (stress, émotions, charge cognitive...). Le tout s'organise dans un ensemble cohérent permettant à l'organisme de répondre de manière efficiente en toutes circonstances. Ces systèmes dont la valeur de sortie ne peut pas être facilement prédite à partir des fluctuations des valeurs d'entrée et d'une fonction de transfert sont dits complexes.

Ces systèmes complexes présentent généralement un comportement dit « chaotique » caractérisé par son imprévisibilité et ses irrégularités souvent le fruit d'une multitude d'interactions non linéaires (Faure & Korn, 2001). De petits changements dans le système peuvent entraîner des changements exponentiels (une propriété popularisée sous le nom d' « effet papillon »). Plutôt que de définir des entités encapsulées indépendantes, les travaux récents sur les systèmes complexes s'intéressent aux interactions régies par des processus non linéaires à l'intérieur de ces architectures élaborées. Ce paradigme interaction-dominant postule que les interdépendances entre les composants du système sont plus importantes que les composants eux-mêmes (Delignieres & Marmelat, 2012; Fernández et al., 2013; Van Orden et al., 2003; Wijnants, 2014). Les interactions ainsi étudiées couvrent plusieurs dimensions spatiales associées aux multiples structures microscopiques (neurones) comme macroscopiques (effecteurs) imbriquées et plusieurs dimensions temporelles (de la milliseconde à la minute). Une diminution du nombre de composants ou de leurs interactions dans le système sera suivie d'une diminution de son niveau de complexité

(Lipsitz, 2002; Sleimen-Malkoun et al., 2014) (**Figure 13**), modification du fonctionnement du système qui se répercutera jusqu'aux signaux qu'il émet.

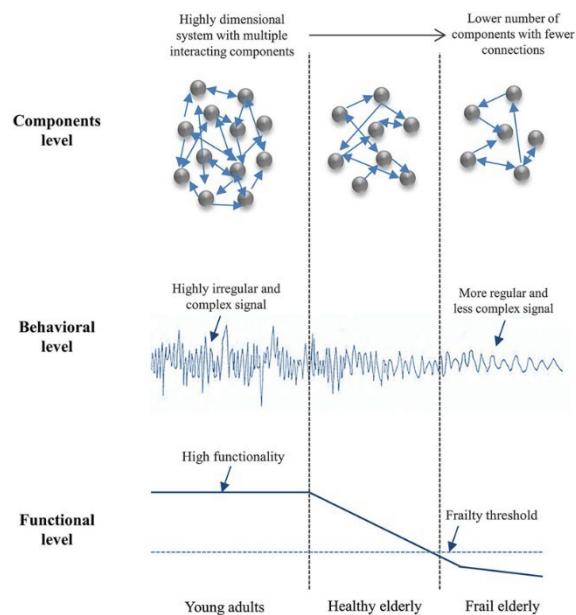


Figure 13 Illustration des caractéristiques multi-niveaux d'un système complexe. Tirée de (Sleimen-Malkoun et al., 2014).

La science de la complexité se propose de mesurer les adaptations d'un individu dans son environnement. Par la nature des interactions en jeu dans ces réseaux, les auteurs suggèrent l'utilisation de métriques issues d'analyses non linéaires multi-échelles pour explorer la complexité des systèmes physiologiques. Face à tout défi pour l'esprit ou le corps, une réponse adéquate implique nécessairement une réorganisation du système qui pourrait se refléter dans la dynamique du signal de sortie et être capturée par ces marqueurs calculés sur les biosignaux (Goldberger et al., 1990). Ces biosignaux affichent un comportement dynamique très irrégulier, empreint d'une complexité qui traduit les processus de régulation agissant sur l'effecteur selon des échelles de temps multiples (Costa et al., 2002; Goldberger et al., 1990). La capture non invasive de biosignaux chez l'Homme au repos, soumis à des tâches cognitives ou à des états émotionnels particuliers puis l'étude des séries temporelles associées, constitue une partie active de la recherche autour de ces systèmes complexes. Certains indices de cette complexité ont ainsi été utilisés pour analyser des biosignaux tels que la variabilité du rythme cardiaque (Castiglioni et al., 2018; Costa et al., 2002, 2005; Ivanov et al., 1999; Iyengar et al., 1996), les oscillations posturales (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019;

Gilfriche et al., 2018; Jiang et al., 2013; Ko & Newell, 2016; Wayne et al., 2014), la variabilité du rythme de la locomotion (Afsar et al., 2016; Hausdorff et al., 1997, 1999; Iosa et al., 2016) ou encore les mouvements rythmiques des membres (Torre et al., 2019; Yoshinaga et al., 2000). Des individus jeunes et en bonne santé avec un haut niveau de complexité répondent avec une flexibilité importante aux différents stimuli de l'environnement (Costa et al., 2005; Goldberger, 1996, 2006; Hausdorff et al., 1997; Lipsitz, 2002; Lipsitz & Goldberger, 1992; Wayne et al., 2013). Des perturbations chroniques, associées au vieillissement biologique ou à la pathologie, affectent le fonctionnement de ces réseaux en faisant évoluer leur caractère complexe vers un état plus aléatoire ou plus déterministe (Hausdorff et al., 1997; Lipsitz & Goldberger, 1992; Rey-Robert et al., 2011; Sleimen-Malkoun et al., 2014). La variation de ces indices peut alors permettre de prédire des pertes de fonctionnalité et une plus grande fragilité. Ces analyses sont également susceptibles de renseigner sur l'adaptation d'un individu fatigué, soumis à une charge cognitive ou à un niveau de stress (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Blons, Arsac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019). Utilisées dans des protocoles faisant intervenir des tâches cognitives, les mesures de complexité de biosignaux périphériques étaient améliorées lorsque les sujets étaient confrontés à une tâche cognitive qu'ils dominaient (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019), mais également fortement affectés en état de fatigue objective ou de stress (Blons, Arsac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019).

ii.2 — Indices issus de méthodes d'analyses non linéaires

Pour accéder au niveau de complexité des biosignaux et rendre compte du fonctionnement intégré d'un système, le champ de la biologie des systèmes complexes fournit des méthodes quantitatives d'analyse. L'entropie et la fractalité sont des indices dérivés des domaines des dynamiques non linéaires et de la physique statistique (Goldberger, 2006; Wayne et al., 2013) communément utilisés à cette fin.

Dans le cadre de ce travail de thèse, les indices d'entropie et de fractalité ont été utilisés en application des thématiques spécifiques de chacune de nos études. Aussi, les méthodes de calcul de ces indices seront plus largement détaillées dans chacun des chapitres en appui des études. Seuls les grands concepts, principes et applications à la complexité des systèmes biologiques sont détaillés dans cette introduction générale.

ii.2.a Indice d'entropie multi-échelles

Concept introduit par Clausius en 1865 et étendu par Shannon dans les années 1940 aux systèmes d'information, l'entropie caractérise la complexité à partir de l'information contenue dans un signal. Elle mesure son degré de régularité ou d'imprédictibilité. En s'adaptant aux contraintes, un système physiologique, génère sous forme de séries temporelles, un biosignal qui crée de l'information (Costa et al., 2005, 2005; Manor et al., 2010; Richman & Moorman, 2000). Appliquée à l'analyse de biosignaux physiologiques, l'entropie dite multi-échelles est un indice couramment utilisé depuis sa description et son application pour distinguer des patients cardiaques de sujets sains par Costa M dès 2002 (Costa et al., 2002, 2005). À chaque échelle de temps, le signal est reconstruit selon une procédure de coarse-graining (Costa et al., 2002) puis son irrégularité est mesurée par le paramètre « sample entropy » (Richman & Moorman, 2000). Ce calcul définit la probabilité que des patterns de m points consécutifs répétés dans le signal en considérant une certaine tolérance r , soient toujours identiques en considérant le point suivant ($m + 1$).

L'indice « sample entropy » (SampEn) représente le taux de génération de nouvelles informations et quantifie l'imprédictibilité d'un signal. Une valeur élevée de SampEn n'est cependant pas toujours témoin d'une grande complexité (**Figure 14**). L'impossibilité de discriminer les signaux strictement aléatoires (proches du bruit blanc) des signaux complexes au sens fonctionnel est la principale limite de la méthode que l'entropie multi-échelles permet de mieux adresser. La valeur de l'entropie multi-échelles correspond à l'intégration des valeurs de SampEn sur les échelles de temps considérées. L'entropie d'un bruit blanc (dont les fréquences véhiculent la même puissance) décroît rapidement en fonction de l'échelle temporelle d'observation, cela permet de marquer spécifiquement un signal physiologique complexe (Costa et al., 2002, 2005; Gow et al., 2015). En effet, un bruit dont la densité spectrale est en $1/f$ (décroît avec les fréquences), omniprésent dans la nature (Musha & Yamamoto, 1997; Szendro et al., 2001), conserve des dynamiques complexes à toutes les échelles. Plusieurs travaux récents ont repris l'algorithme de Costa et al., (2002) dans le but d'améliorer les performances et la précision de la méthode MSE (Humeau-Heurtier, 2015; Wu et al., 2014).

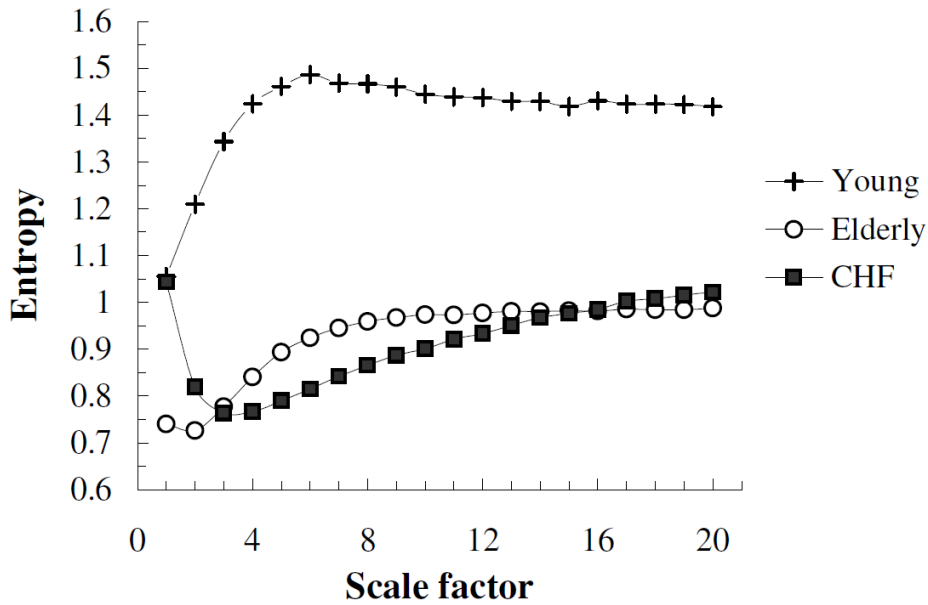


Figure 14 Illustration de la procédure de calcul de l'entropie multi-échelles. Tirée de (Costa et al., 2002). Les sujets insuffisants cardiaques (CHF) présentent un niveau d'entropie similaire au groupe de sujets sains à la première échelle temporelle de mesure.

Plusieurs critiques ont été formulées vis-à-vis de ces méthodes d'analyses de l'entropie.

Tout d'abord, le calcul des échelles de temps dans la méthode MSE peut poser question, notamment dans le cas de signaux courts, car la procédure de « coarse-graining » réduit la taille du signal original et le nombre de points considérés pour le calcul SampEn. Le nombre de points aux grandes échelles peut alors devenir insuffisant (Gow et al., 2015; Richman & Moorman, 2000). La méthode d'analyse de l'entropie multiéchelle composite recomposée (RCMSE), décrite par Wu et al. en 2014 permet de gagner en précision et de remédier à ce problème (Wu et al., 2014). Pour chaque échelle, plusieurs nouvelles séries sont définies depuis la série originale, en considérant tous les points de départ possibles.

De plus, les dérives de basses fréquences peuvent entraîner une diminution de l'appariement entre les schémas de points consécutifs. C'est pourquoi une estimation précise de l'entropie multi-échelles requiert un signal stationnaire. Le filtrage du biosignal est un élément critique (Gow et al., 2015). Des méthodes de filtrage sont utilisées pour retrancher ces dérives de basses fréquences aux séries des biosignaux (Huang et al., 1998; Tarvainen et al., 2002) (**Figure 15**). Parmi ces

méthodes, l'« empirical mode decomposition » (EMD, voir partie i.2.d) (Huang et al., 1998) est recommandée pour la décomposition de signaux physiologiques non stationnaires comme ceux de la VRC puisqu'elle ne fait aucune hypothèse a priori sur la nature du biosignal. L'entropie alors mesurée en soustrayant la tendance retranscrit fidèlement la richesse du flux d'informations présent dans le biosignal (Gow et al., 2015; Magagnin et al., 2011) et serait suffisamment sensible pour capturer l'évolution des interactions entre les systèmes centraux et périphériques (Blons, Arzac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019).

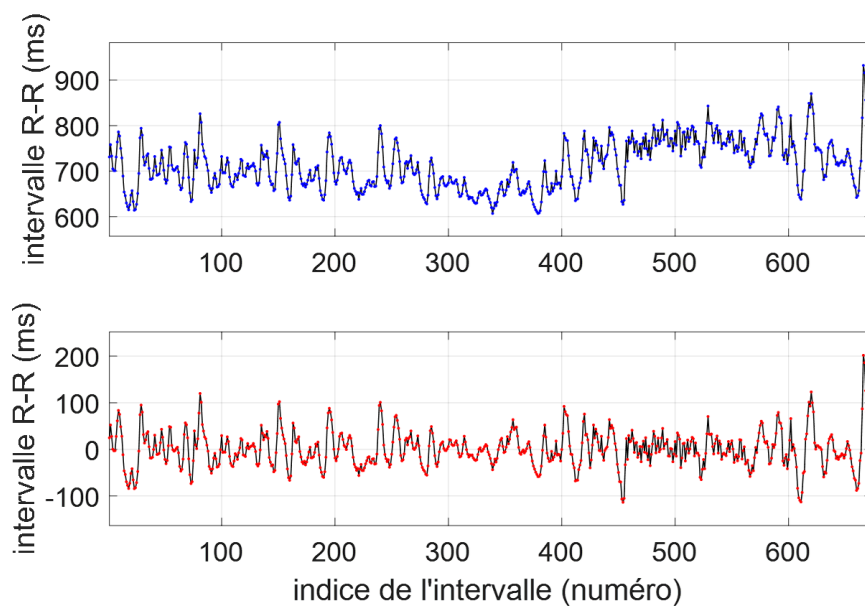


Figure 15 – Exemple de séries temporelles RR *en haut* – brute et *en bas* – filtrée avec la méthode décrite par Tarvainen en utilisant $\lambda = 300$ (Tarvainen et al., 2002).

D'autres méthodes de calcul de l'entropie d'un biosignal ont également été proposées dans la littérature dans le but d'améliorer et d'éviter les biais dans le calcul de SampEn. Ainsi, Fuzzy Entropy (Azami et al., 2019; W. Chen et al., 2009; Xie et al., 2008) ou Distribution Entropy (Karmakar et al., 2017; P. Li et al., 2015) sont présentées comme des approches alternatives qui distinguent également le caractère aléatoire des séries temporelles et la complexité du système en se basant sur la structure spatiale des distances vectorielles plutôt que sur la structure temporelle étudiée par l'entropie multi-échelles (Castiglioni et al., 2023).

ii.2.b Indice de fractalité

Les fractales géométriques décrites par Benoît Mandelbrot correspondent à la répétition de formes, que l'on regarde tout ou partie de l'objet considéré. Ces formes particulières sont présentes dans la nature. Certaines montagnes, certains nuages, le tracé d'un éclair, les flocons de neige, les réseaux de rivières ou le chou romanesco en sont autant d'exemples (**Figure 16**). Dans l'organisme humain, l'organisation microscopique des vaisseaux sanguins est une structure fractale.



Figure 16 – Exemple de structures fractales présentes dans la nature. Sur ces images, à *gauche* – le réseau de veines qui fait circuler les fluides à l'intérieur d'une feuille présente une structure fractale comme à *droite* – les canaux fluviaux glaciaires des Alpes du sud de la Nouvelle-Zélande. *Crédit : Paul Oomen & David Clapp / Getty.*

Le caractère fractal d'un biosignal définit son degré d'autosimilarité statistique sur plusieurs échelles de temps (Peng et al., 1995). Il est caractéristique des biosignaux complexes et témoigne d'un haut niveau de fonctionnalité du système à l'origine du biosignal. Des autocorrélations à court et long termes régies par une loi de puissance expliquent ce phénomène. Elles reflètent le caractère flexible du système pour répondre aux challenges environnementaux et aux modifications internes de l'organisme (Costa et al., 2002; Peng et al., 1998).

DFA pour « detrended fluctuation analysis » (Peng et al., 1995) est la méthode de référence pour mesurer la fractalité d'un signal. Cette méthode observe la relation affine qui lie dans l'analyse d'un signal, une échelle d'observation n à une mesure des fluctuations $F(n)$ à cette échelle. Si un phénomène d'échelle est présent, $F(n)$ augmente avec n et la puissance spectrale de la série temporelle peut s'écrire sous la forme d'une loi puissance : $F(n) = n^\alpha$ (**Figure 17**). L'exposant d'échelle peut être identifié comme la pente d'une approximation linéaire entre $F(n)$ et n sur une échelle

logarithmique. Le coefficient α ainsi calculé, prend une valeur entre 0,5 et 1,5 au sein d'un continuum qui va du bruit blanc, parfaitement aléatoire aussi appelé bruits fractionnaires gaussiens aux mouvements fractionnaires browniens persistants. Une valeur α comprise entre 0,75 et 1,25 traduit les caractéristiques fractales d'un signal (Mandelbrot, 1975; Tatom, 1995). Un signal fractal parfait ou bruit rose dont la densité spectrale est en $1/f$ possède une valeur α égale à 1. Cette méthode peut permettre de distinguer des biosignaux complexes de biosignaux pathologiques et de mesurer les phénomènes d'apprentissage ou d'adaptation. Chez des personnes jeunes et en bonne santé, les biosignaux issus des systèmes de contrôle autonome (Kobayashi & Musha, 1982; Pilgram & Kaplan, 1999) et moteur (Hausdorff et al., 1997; Yoshinaga et al., 2000) sont en $1/f$, et correspondent à un fonctionnement sain. Chez des personnes vieillissantes ou malades, le caractère fractal de ces systèmes diminue (Bartsch et al., 2007; Hausdorff et al., 1997; Ivanov et al., 1999; Lamoth et al., 2011; Peng et al., 1995; Warlop et al., 2016). Très intéressante pour mesurer l'adaptabilité, la méthode DFA présente cependant des limites. Le coefficient α peut être dépendant des échelles temporelles considérées et peut varier au cours de l'exécution d'une tâche motrice ou cognitive. Un exposant monofractal ne capturera pas ces adaptations fines du système (Granger & Joyeux, 1980; Torre et al., 2007).

La multifractalité (Ivanov et al., 1999; Kantelhardt et al., 2002) a été proposée pour adresser cette limite et analyser de façon plus précise la structure statistique de séries temporelles (Delignieres & Marmelat, 2012). Les méthodes multifractales calculent un spectre d'exposants d'échelle plutôt qu'une valeur unique moyenne (**Figure 17**). Elles permettent d'estimer à quel point des séries temporelles montrent des variations non linéaires au cours du temps plus qu'une non-linéarité dans son ensemble. Alors que la monofractalité semble correspondre à la capacité d'un système à s'adapter, soit un trait, peu sensible aux adaptations aiguës imposées par l'exécution d'une tâche ; la multifractalité par une modification de la largeur du spectre de singularité, marque les adaptations du système pour répondre aux contraintes exercées par la tâche et l'environnement sur celui-ci (Anastas et al., 2014; Arsac, 2021; Pratviel et al., 2021; Torre et al., 2019). La multifractalité serait alors un marqueur des interactions non linéaires entre les différents composants d'un système biologique.

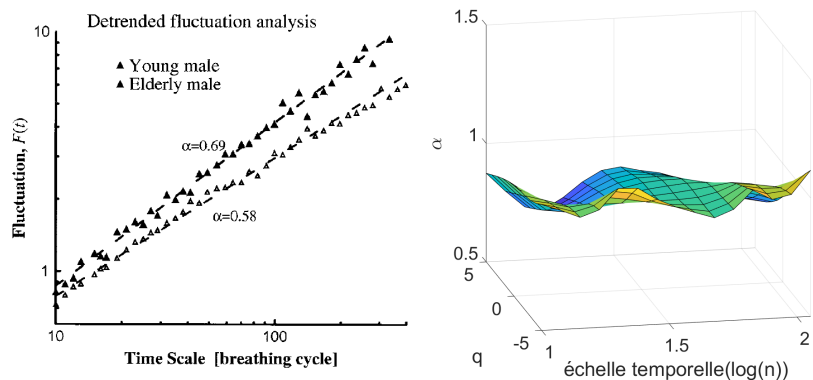


Figure 17 – à gauche – Exemple d'un indice monofractal calculé avec DFA sur des séries temporelles d'intervalles inter-respirations chez des sujets jeunes et âgés. Tirée de (Goldberger, 2006). à droite – Exemple d'un spectre d'exposant calculé selon plusieurs échelle temporelles et plusieurs moments statistiques q avec la méthode multiscale-multifractal detrended fluctuation analysis sur des séries temporelles RR.

Les analyses de complexité des signaux sur la base de **mesures d'adaptabilité ou d'adaptation** offrent des perspectives très intéressantes **dans le suivi d'états neuropsychophysiologiques d'un individu** avec des applications possibles dans les domaines de la santé et du bien-être.

Il est important de s'intéresser à ce stade à la manière dont ces analyses peuvent être appliquées à des séries temporelles périphériques interconnectées à des structures du CAN. Ceci **dans le but d'évaluer, voire de détecter les modifications de complexité de ces biosignaux lors de modulations d'états cognitifs.**

ii.3 — Signatures complexes de la VRC

Le CAN et plus largement les autres modèles décrits précédemment sont constitués de réseaux intégrés vastes et flexibles interconnectant les processus de la cognition et les interactions périphériques, notamment cardiaques. Le fonctionnement de ces modèles est basé sur des interdépendances multi-échelles entre le système nerveux central, le système nerveux périphérique et l'environnement. L'étude des systèmes complexes semble donc adaptée pour appréhender ce réseau à partir d'études de la complexité des dynamiques de biosignaux périphériques (Hausdorff et al., 1997; Wayne et al., 2014; Young & Benton, 2015). Les indices d'intérêt principalement décrits dans la littérature se basent sur l'utilisation des indices d'entropie et de fractalité, étant maintenant reconnu que l'utilisation de ces indices

apporte une plus-value non négligeable en comparaison des indices issus d'analyses temporelles et fréquentielles pour décrire l'état et le changement d'état d'individus (Arzeno et al., 2007; Beckers et al., 2006; Costa et al., 2002, 2005; Ho et al., 1997; Huikuri et al., 2000; Iyengar et al., 1996; D. T. Kaplan et al., 1991; Lake et al., 2002; Lipsitz & Goldberger, 1992; Mäkikallio et al., 1999; Marwaha et al., 2021; Marwaha & Sunkaria, 2017; Norris et al., 2008; Pikkujämsä et al., 1999; Valencia et al., 2009). En effet, l'irrégularité des séries temporelles observée dans le signal de la VRC peut être associée à la richesse des interactions entre les composants de ce système.

Les travaux récents utilisant l'indice d'entropie multiéchelle (MSE) (ou ses variantes notamment l'entropie multiéchelle composite recomposée, RCMSE) postulent que cet indice serait approprié s'agissant de la compréhension des fonctionnements des processus cognitifs et psychologiques (Hung & Jiang, 2009; Valenza et al., 2014; Young & Benton, 2015). À titre d'exemple, les travaux de Blons et al., (2019) montrent que les entropies cardiaque et posturale augmentent chez des sujets confrontés à une tâche cognitive (Blons, Arzac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019) et diminuent lors de l'induction de stress (Blons, Arzac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019). De façon similaire, une diminution de complexité cardiaque, objectivée par une diminution des valeurs d'entropie a été observée chez des sujets en situation de stress ou de peur induite (Bornas et al., 2006; Chanwimalueang et al., 2016; Dimitriev et al., 2016; Vuksanović & Gal, 2007; Williamon et al., 2013). Récemment, suite à la crise sanitaire COVID 19, un certain nombre d'études ont mis en évidence l'utilisation de cet indice pour marquer l'état psychophysiologique détérioré des personnels soignants et administratifs hospitaliers (Deschodt-Arsac et al., 2022), mais également pour mesurer les dégradations autonomes post-COVID-19 (Kurtoğlu et al., 2022) ou détecter la maladie (Aliani et al., 2023).

Des changements subtils dans la complexité cardiovasculaire ont également été abordés sur la base de formalismes fractals et multifractals. Le comportement monofractal du signal cardiaque a été montré comme discriminant pour la détection de certains diagnostics (Chiu et al., 2017; Lin et al., 2015; Tsai et al., 2020), mais présente néanmoins l'inconvénient de nécessiter des échantillons de données très longs pour obtenir des résultats statistiques fiables. En effet, l'application de la méthode DFA et le calcul d'un exposant monofractal sur des signaux plus courts (10 minutes – soit environ 600 intervalles RR pour un individu au repos) aurait pour conséquence une (sur)simplification d'un phénomène plus complexe. Cette analyse

peut également présenter un biais donnant lieu à une modification de la pente qui relie $F(n)$ à n (Berthelot et al., 2020; Berthelot, Grivel, Legrand, André, et al., 2019; Berthelot, Grivel, Legrand, Donias, et al., 2019; Kantelhardt et al., 2002). Cette mesure monofractale ne serait donc pas ou peu adaptée pour capturer les adaptations fines du système, puisque les caractéristiques fractales du cœur apparaissent comme dépendantes de l'échelle temporelle d'observation (Castiglioni et al., 2018). Des approches multi-échelles comme pour l'entropie ont ainsi été décrites afin de mesurer la fractalité du signal cardiaque selon plusieurs échelles de temps (Ivanov et al., 1999; Loiseau et al., 2012). La combinaison récente d'une approche multifractale et multiéchelle offre des perspectives encore plus intéressantes. Cette nouvelle méthode traduit plus finement la richesse dans les structures d'autosimilarité de la VRC (Castiglioni, 2019; Castiglioni et al., 2018) et pourrait permettre la détection ou le suivi d'états cognitifs dans différentes conditions environnementales.

Les méthodes d'analyses de complexité de la VRC sont multiples et apportent chacune des informations différentes, mais certainement complémentaires sur la complexité de ce biosignal. Les indices issus de ces méthodes d'analyses non linéaires ne renseignent pas significativement sur les puissances émises par chacun des (sous)systèmes, notamment autonomes cardiaques, mais sont capables de distinguer de manière intégrative, les modulations à l'intérieur d'un système complexe comme le CAN, propriété que n'ont pas les indices issus de méthodes plus classiques telles que les analyses temporelles et fréquentielles.

ii.4 — Signatures complexes des séries temporelles centrales

Bien que les analyses issues de l'enregistrement de biosignaux périphériques permettent d'accéder à la complexité du système « dans son ensemble », certains auteurs se sont également intéressés à la structure des signaux issus du système nerveux central dans l'objectif de tendre vers une description exhaustive du fonctionnement du CAN. Ces études sont également très intéressantes dans le sens où elles permettent de compléter les informations périphériques.

Les techniques d'imagerie cérébrale non invasives utilisables chez l'homme se répartissent en deux grandes familles : les techniques métaboliques (p. ex. imagerie par résonance magnétique fonctionnelle — IRMf ou spectroscopie proche infrarouge

fonctionnelle — fNIRS) et les techniques électrophysiologiques (principalement l'électro- et magnéto-encéphalographie).

Les techniques électrophysiologiques comme l'électroencéphalographie (EEG) sont classiquement considérées comme ayant une excellente résolution temporelle, mais sont spatialement bien moins résolues que les techniques métaboliques (Babiloni et al., 2001; Makeig et al., 1995; Nunez et al., 1994; Srinivasan et al., 1996). Le biosignal EEG issu de chacune des électrodes de mesure correspond au signal de sortie associé à l'activité cérébrale au niveau de cette zone de référence. En effet, l'activité électrophysiologique recueillie à la surface du cerveau est en relation directe avec l'activité synaptique des cellules corticales (J. H. Schwartz, 1985) (**Figure 18**), l'action des neurotransmetteurs engendrant des inversions de polarité qui génèrent un flux de courant extracellulaire amplifié et recueilli par l'électrode au travers des différentes couches (les méninges, le crâne, l'aponévrose épicroticienne et la peau) qui la sépare des neurones.

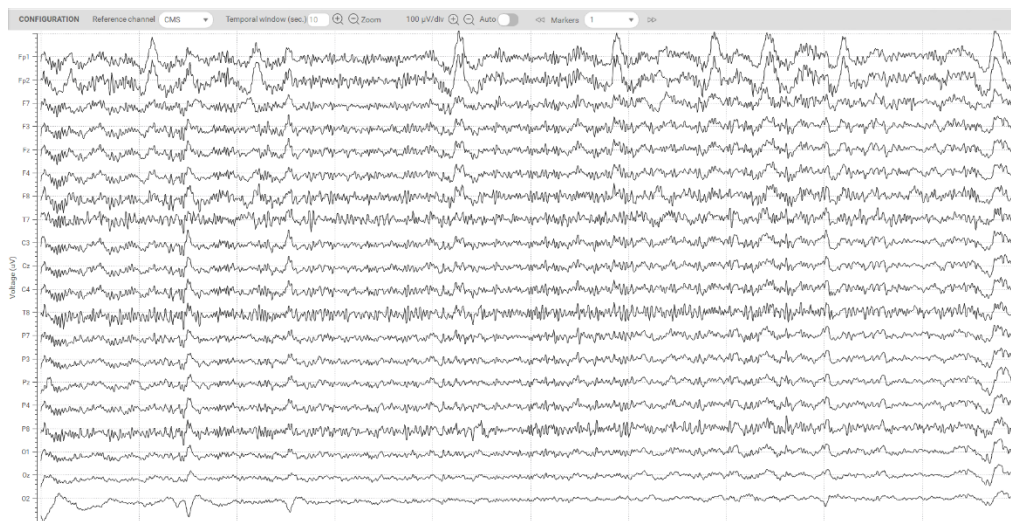


Figure 18 – Signal électroencéphalographique mesuré sur différentes régions corticales de référence du système 10–20.

Les signaux électrophysiologiques ont été largement utilisés par la science de la complexité (Goldberger et al., 1985), les signaux recueillis confèrent une résolution temporelle suffisamment élevée pour une caractérisation sensible de la nature chaotique de l'activité neurologique (Fernández et al., 2013; Torre Luque & Bornas, 2017). Dans une vision intégrée des systèmes de contrôle, l'activité cérébrale mesurée par électroencéphalographie peut être considérée comme une mesure des coordinations entre structures périphériques et centrales au sein du CAN.

ii.4.a Indices issus de l'analyse du signal EEG

Comme pour le biosignal de VRC, des analyses temporelles peuvent être réalisées sur le signal EEG pour explorer les différents potentiels biologiques spontanés ou évoqués (endogènes ou exogènes). La durée, l'amplitude, la forme de ces tracés renseignent sur le fonctionnement des modalités sensorielles ou sur des états psychophysiologiques particuliers comme le stress ou la fatigue cognitive (Attias et al., 1996; Granovsky et al., 1998; Käthner et al., 2014; Kato et al., 2009; Murata et al., 2005).

Puisque ces phénomènes électrophysiologiques sont répétitifs, ils peuvent être également décrits par leur fréquence d'apparition dans la série temporelle. Une transformée fréquentielle (méthodes présentées dans le chapitre i.2.d) appliquée au signal EEG permet d'observer ces rythmes cérébraux (Schomer & Silva, 2012). Dans la recherche électrophysiologique cognitive, les bandes de fréquence classiquement considérées sont delta (δ) [1-3 Hz], thêta (θ) [4-7 Hz], alpha (α) [8-12], SMR [12-15 Hz], bêta (β) [13-30 Hz] et gamma (γ) [>30 Hz]. Ces rythmes sont caractéristiques de communications singulières entre différents groupes de neurones qui traduisent le fonctionnement du cerveau (Lopes da Silva, 1991). L'analyse de ces rythmes permet d'observer des anomalies neuronales associées à un fonctionnement pathologique du cerveau comme chez des sujets atteints de troubles de l'attention/hyperactivité (Clarke & Barry, 2005). Des paramètres cognitifs comme l'attention, le contrôle cognitif et la fatigue peuvent être évalués en observant l'évolution de la puissance de ces rythmes cérébraux (Gratton, 2018; Lal & Craig, 2002; Makeig & Jung, 1995; O'Connell et al., 2009; Wascher et al., 2014). Des études récentes comme celle de Cortese et al. (2002), cherchent à associer les analyses de VRC et des analyses EEG pour investiguer les liens bidirectionnels entre le fonctionnement cérébral et le fonctionnement cardiaque. Dans cette étude par exemple, les auteurs montrent une corrélation entre les paramètres fréquentiels de la VRC et les paramètres fréquentiels de l'EEG pendant l'exécution d'une tâche d'inhibition motrice (Cortese et al., 2022).

Les avancées dans les domaines mathématique et statistique associées à des optimisations en termes de traitement du signal EEG ont permis d'analyser plus récemment la complexité de signaux multicanaux comme l'EEG. Les propriétés « chaotiques » du fonctionnement cérébral ont été démontrées, les fonctions du cerveau émergent en effet des interactions dynamiques entre des réseaux neuronaux

complexes (Chialvo, 2010; Werner, 2010). Comme pour l'analyse des signaux de la VRC, les analyses non linéaires appliquées aux signaux EEG présentent des indices plus sensibles que les indices conventionnels plus classiques pour détecter les changements d'état (Sohn et al., 2010). Plus largement, dans ce cadre, plusieurs types de problématiques ont été abordés chez le sujet sain telles que l'évaluation de la qualité du sommeil (Chouvarda et al., 2010; Y. Ma et al., 2018), les phénomènes de réponses aux stimuli émotionnels (Aftanas et al., 1997) ou les adaptations consécutives à l'exécution de tâches cognitives (Mohammadi et al., 2016; Parbat & Chakraborty, 2021). Appliquées à la pathologie et notamment dans le domaine de la psychiatrie, des troubles neurodéveloppementaux ou des troubles émotionnels, les mesures de la complexité centrale révèlent une altération de l'adaptabilité du système expliquée par une modification du caractère complexe de l'EEG (Catarino et al., 2011; H. Chen et al., 2019; de Aguiar Neto & Rosa, 2019; Fernández et al., 2009, 2013; Hadoush et al., 2019; Khoshnoud et al., 2018; Sohn et al., 2010; Sun et al., 2020; Yang et al., 2013). Enfin, le niveau de conscience peut également être évalué par l'intermédiaire d'indices non linéaires. Les interactions neuronales lorsque le sujet est en état d'alerte seraient plus complexes que lors d'activités périodiques en état de conscience réduite (Hou et al., 2021).

Les travaux de la dernière décennie portant sur l'étude de la complexité centrale se sont intéressés plus spécifiquement à la connectivité entre les structures du cerveau pour mieux en évaluer leur fonctionnement intégré (Racz et al., 2018). Ce terme de « connectivité » fait référence au champ des neurosciences qui décrit le fonctionnement cérébral par sa connectivité anatomique et fonctionnelle (Biswal et al., 1995; Friston, 2011; Friston, Frith, & Frackowiak, 1993; Friston, Frith, Liddle, et al., 1993; Sporns et al., 2005). La connectivité anatomique détaille les interconnexions anatomiques entre les différentes structures cérébrales. La connectivité fonctionnelle sous-entend une interdépendance statistique généralement estimée par des méthodes statistiques bivariées telles que la corrélation de Pearson (Hutchison, Womelsdorf, Gati, et al., 2013) entre différentes régions anatomiquement éloignées de l'encéphale, proportionnelle à leur degré de coopération (Friston, Frith, Liddle, et al., 1993) (**Figure 19**). La connectivité fonctionnelle explique comment les activités cérébrales se coordonnent de manière intégrée en fonction de l'espace et du temps. Certains auteurs définissent également la connectivité effective. Ce type de connectivité, proche de la connectivité fonctionnelle en termes de complexité des

biosignaux, est basée sur un modèle « neurobiologique » construit *a priori* à partir des interactions des structures neuronales. Ces études sur la connectivité ont révélé l'existence de modes de fonctionnement généraux du cerveau comme le « Default mode network » et le « Task-positive network », deux modes de fonctionnement antagonistes associés à une connectivité fonctionnelle singulière entre des régions cérébrales respectivement au repos ou pendant l'exécution d'une tâche (Fox et al., 2005; Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). Ces études ont été notamment appliquées au sommeil (Horowitz et al., 2009; K. K. L. Liu et al., 2015), au fonctionnement cognitif (Esposito et al., 2006; Racz et al., 2017) ou à la pathologie (Cader et al., 2006; Y. Liu et al., 2008; Pievani et al., 2011).

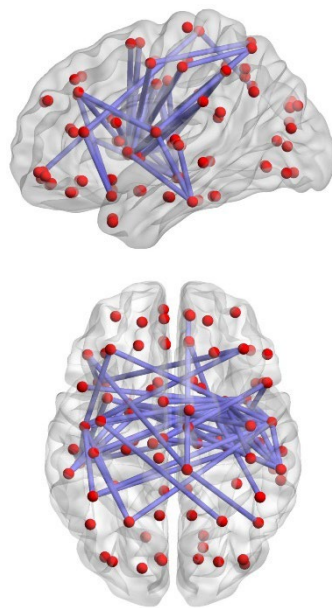


Figure 19 – Représentation du concept de connectivité cérébrale. Tirée de (Hong et al., 2013).

Au repos et pendant l'exécution d'une tâche, la connectivité fonctionnelle présente un caractère dynamique non linéaire (Chang & Glover, 2010; Hutchison, Womelsdorf, Allen, et al., 2013; Sakoğlu et al., 2010; Stam et al., 2003; Stam & van Dijk, 2002). La combinaison d'analyses de la connectivité fonctionnelle associées à des analyses non linéaires des signaux de connectivité permet d'accéder à la complexité du système central de manière plus intégrée. Des études récentes ont expérimenté en ce sens en proposant par exemple de calculer la variabilité de la connectivité dans le temps et en fonction des interdépendances entre les paires d'électrodes EEG (Alba et al., 2019). Racz et al. proposent une approche reposant sur

l'analyse des aspects multi-échelles de la dynamique de la connectivité permettant de détecter la structuration temporelle complexe des fluctuations de connectivité qui, à date restait souvent non détectée par la plupart des approches antérieures (Racz et al., 2018). Appliqués au suivi des symptômes de la schizophrénie, les résultats de cette équipe confirment non seulement que la multifractalité est une propriété inhérente à la dynamique des biosignaux, mais également que les propriétés multifractales combinées à l'analyse de la connectivité fonctionnelle des signaux EEG pourraient avoir un potentiel clinique significatif.

ii.4.b Indices issus d'analyses de signaux fNIRS

Une autre méthode d'analyse des signaux centraux, non invasive, portable, relativement robuste aux artéfacts de mouvements (Balardin et al., 2017) et dotée d'une résolution temporelle élevée est également utilisée. Cette méthode d'analyse, la spectroscopie fonctionnelle dans le proche infrarouge (fNIRS), mesure de manière non invasive le changement de concentrations d'oxyhémoglobine (ΔHbO) et de désoxyhémoglobine (ΔHb) résultant du couplage neurovasculaire secondaire à l'activation neuronale à partir du proche infrarouge (ondes 650-1000 nm). Les résultats de plusieurs études sur la dernière décennie montrent que la fNIRS peut être utilisée afin d'explorer différents états cognitifs (Zhang & Zhu, 2020) comme des modulations de charge mentale à partir des fluctuations de connectivité fonctionnelle au cours du temps (Fishburn et al., 2014).

En ce qui concerne la dynamique des signaux fNIRS, les oscillations de l'hémodynamique cérébrale ont été caractérisées sur un modèle monofractal dans les travaux de Eke et Herman (Eke & Hermán, 1999). Les propriétés multifractales furent démontrées plus récemment (Khoa et al., 2012) et sont utilisées pour notamment différencier les fluctuations de l'hémodynamique cérébrale à l'état de repos vs. de charge cognitive élevée (Kubota & Zouridakis, 2022) chez des sujets jeunes vs. âgés ou chez des hommes vs. femmes (Mukli et al., 2018). Peu d'études, et souvent uniquement exploratoires ont été menées à notre connaissance sur la caractérisation d'états de fatigue cognitive à partir de signaux fNIRS (Dehais et al., 2018). L'objectif majeur de celles-ci était de détecter automatiquement l'état de fatigue cognitive à l'aide d'algorithmes d'apprentissage automatique (Varandas et al., 2022).

Comme pour la VRC, **des analyses non linéaires appliquées aux signaux centraux (EEG ou fNIRS) semblent constituer un outil précieux** pour extraire des informations sur le fonctionnement neurophysiologique d'individus dans des conditions expérimentales comme dans l'exploration du phénomène de fatigue cognitive.

PARTIE 3 : Fatigue cognitive, définition et effets sur la complexité des systèmes et de leurs interconnexions

iii.1 — Définition

Un grand nombre de tâches fonctionnelles effectuées quotidiennement imposent de la fatigue à l'individu qui les réalise. Cette notion très générale de « fatigue » peut être définie comme une difficulté à initier ou à maintenir des activités volontaires (Chaudhuri & Behan, 2004). Phénomène très étudié dans la littérature, l'étiologie du syndrome de fatigue reste cependant complexe à déterminer allant de dysfonctionnements physiologiques ou cognitifs systémiques à des douleurs physiques. La fatigue peut être classée comme objective ou subjective, en fonction de sa nature.

iii.1.a Fatigue objective (musculaire)

La fatigue objective est un phénomène physique, non seulement dans ses origines, mais aussi dans les effets qu'elle produit. Générant une incapacité à maintenir un travail mécanique donné (Edwards, 1981), elle est liée à une diminution de la capacité du muscle à développer de la force (Bigland-Ritchie & Woods, 1984). Cette fatigue objective est ainsi fonction du type d'exercice proposé, de son intensité, de sa durée comme du régime de contraction musculaire engagé. Elle impacte l'ensemble du système neuromusculaire, autant la composante supra spinale que les structures périphériques (Boyas & Guével, 2011). On distinguera la fatigue centrale qui affecte l'efficacité des commandes centrales (au niveau du cortex moteur) et de la moelle épinière, de la fatigue périphérique qui a trait aux modifications d'excitation et de contractilité des structures cellulaires du muscle (Boyas & Guével, 2011).

Cette fatigue objective ne sera pas étudiée plus spécifiquement dans le cadre de ce travail de thèse.

iii.1.b Fatigue mentale/cognitive/subjective

La fatigue subjective serait directement causée par l'exécution de tâches cognitives intenses, prolongées ou non. Elle peut être catalysée directement par l'ajout de stimuli par exemple stressants de l'environnement et indirectement par des activités

physiques. Les conséquences de cette fatigue dite cognitive rassemblent des « signatures » neuro-psychophysiologiques liées à un état exprimé de « fatigué » par l'individu (Boksem & Tops, 2008; S. M. Marcora et al., 2009; Rozand & Lepers, 2017). La problématique majeure actuellement dans les travaux de recherche est de décoder les cibles et mécanismes amenant et perpétuant un tel état. Cet objectif s'avère majeur puisque cette fatigue cognitive peut être à l'origine de souffrances qui se traduisent par une prise de risque plus, voire trop importante (Ackerman, 2011), une diminution du rendement au travail, une altération de la qualité du sommeil, de la performance cognitive et comportementale (Boksem et al., 2005; Lim et al., 2010; Lorist et al., 2000, 2005; van der Linden et al., 2003; van der Linden & Eling, 2006) voire l'établissement d'un stress chronique ou de pathologies diverses.

Ce type de fatigue a été décrit en milieu écologique dans le cas de conduite prolongée ou chez des pilotes devant répondre simultanément à plusieurs tâches sollicitant de manière prolongée l'attention, la mémoire de travail et plus généralement les fonctions exécutives du système nerveux central (Goode, 2003; Lal & Craig, 2002; Rozand & Lepers, 2017).

iii.2 — Induction d'une charge mentale amenant à un état de fatigue cognitive

Des tâches exigeantes avec des durées variables, allant généralement de 10 min à 2 h 40 min ont été utilisées dans la littérature afin d'induire expérimentalement une fatigue cognitive (Lorist et al., 2000; S. M. Marcora et al., 2009; K. Martin et al., 2015; Tanaka et al., 2014). Les auteurs recommandent un minimum de 30 minutes de tests ou d'activités cognitives pour arriver à un état de fatigue significatif, même si cet état n'est pas toujours décrit comme proportionnel à la durée de la tâche (Boksem & Tops, 2008). Parmi les tâches cognitives utilisées dans la littérature, l'AX-Continuous Performance Test (AX-CPT) et la tâche de Stroop sont les plus utilisées. Ces tâches permettent d'induire de la fatigue, mais aussi d'évaluer le fonctionnement cognitif puisqu'elles font appel à de l'attention soutenue, de la mémoire de travail et de l'inhibition, des fonctions exécutives centrales dans l'adaptation de l'Homme face à son environnement. Il est à noter que d'autres conditions expérimentales permettent d'induire un état de fatigue mentale comme la privation de sommeil (J. Ma et al., 2009) ou la simulation de pilotage aéronautique (J. Ma et al., 2014) ou automobile (Zhao et al., 2012). La description d'indices quantifiant ce type

de fatigue ainsi que ses conséquences sur les systèmes de régulation sont encore en débat et au cœur des travaux actuels sur le sujet. Si les effets systémiques de cette fatigue sur la précision des réponses et le temps de réponse sur des tâches cognitives sont maintenant reconnus (Head et al., 2017; S. M. Marcora et al., 2009; C. Wang et al., 2016), les mécanismes impliquant des adaptations des systèmes de régulation neurophysiologique sont encore mal décrits, car difficilement identifiables en amont de leurs altérations (p. ex. durant les premières dizaines de minutes d'effort cognitif). Ce type de fatigue revêt des aspects objectifs et subjectifs (Ackerman, 2011) qui doivent être considérés pour approcher son fonctionnement et appréhender la complexité du phénomène.

iii.3 — Aspects psychologiques de la fatigue cognitive

L'état de fatigue cognitive est caractérisé par des différences interindividuelles importantes notamment s'agissant de l'apparition et de la gestion de cet état au cours du temps. Le ressenti de l'individu impacte fortement le niveau d'aptitude cognitive dans lequel il se trouve et pour une même tâche, l'exigence perçue peut fortement varier (C. Martin et al., 2013). D'un point de vue expérimental, l'objectif est ainsi d'induire un réel état de fatigue cognitive en évitant la surcharge ou l'endormissement, deux phénomènes qui pourraient conduire à un désengagement rapide et des réponses comportementales, cognitives et physiologiques inadaptées (Hart & Staveland, 1988; C. Martin et al., 2013). L'évaluation subjective de l'état de fatigue cognitive est souvent effectuée à l'aide de questionnaires permettant de mesurer le ressenti de l'individu exposé au contexte expérimental. Parmi ces outils psychologiques, le Brunel Mood Scale et le Profile of Mood States évaluent des états d'humeurs dont la fatigue (S. M. Marcora et al., 2009; McNair et al., 1971; Terry et al., 1999, 2003). Les échelles visuelles analogiques sont également très utilisées pour mesurer ces états psychoémotionnels aigus (Penna et al., 2018). Pour évaluer la perception d'un effort, l'outil le plus précis est le National Aeronautics and Space Administration Task Load Index (NASA-TLX). Imaginé par Hart et Staveland (Hart & Staveland, 1988), il s'agit d'une échelle multi dimensionnelle qui évalue la charge perçue d'un travail selon six dimensions. Une dimension est spécifique à la charge mentale et donc aux ressources cognitives mobilisées par le sujet dans la réalisation de la tâche. Le NASA-TLX a déjà été utilisé de nombreuses fois dans le contexte de

la fatigue cognitive (Head et al., 2017; Le Mansec et al., 2018; K. Martin et al., 2016; Pageaux et al., 2015; Rozand et al., 2014). Les résultats permettent de montrer que le niveau de charge mental mesuré par le NASA-TLX est souvent corrélé au niveau de fatigue mentale ressenti par les sujets.

iii.4 — Retentissement central de cette fatigue, réseaux impliqués

Deux modèles neuropsychologiques sont fréquemment utilisés pour expliquer l'apparition de la fatigue cognitive. Selon ces modèles, l'exécution de toute tâche cognitive impliquerait le recours au circuit dopaminergique de récompense-renforcement (Boksem & Tops, 2008) et à un système de double régulation (Ishii et al., 2014). Une sollicitation intense des ressources cognitives entraînerait des dysrégulations au sein de ces systèmes et des structures cérébrales impliquées.

Le circuit récompense-renforcement (**Figure 20**) décrit par Boksem et Tops, postule que la déclaration d'un état « fatigué », traduirait le ressenti d'un individu faisant face à une tâche requérant un effort évalué comme dépassant un seuil de tolérance propre à cet individu (Boksem & Tops, 2008). La valence négative attribuée au maintien de la tâche est alors plus importante en comparaison des retours positifs attendus. La performance, la motivation et le désengagement sont autant de facteurs comportementaux et psychologiques en lien avec cette évaluation permanente des bénéfices et des préjudices associés à la réalisation d'une tâche. À mesure que la tâche dure dans le temps, l'énergie investie est d'autant plus grande pour maintenir un haut niveau de performance. Les ressources cognitives engagées par le sujet semblent disproportionnées en regard des gratifications obtenues (Loriol, 2003). Si cette exécution prolongée perdure, l'énergie demandée est telle qu'une fatigue cognitive s'installe jusqu'au déclin de la performance entraînant une baisse de la motivation, une plus grande destructibilité (Boksem et al., 2005, 2006; van der Linden & Eling, 2006), un changement de stratégie (Boksem et al., 2006) voire un abandon. La fatigue cognitive est un phénomène complexe qui induit des adaptations centrales dans les régulations de ce circuit récompense/renforcement qui est sous contrôle dopaminergique (Boksem & Tops, 2008). L'Homme adapte continuellement son comportement en réponse à un environnement changeant et challengeant. Le cortex cingulaire antérieur (CCA) reçoit des afférences pondérées en provenance du cortex orbitofrontal et de l'insula pour orienter le comportement vers le plus grand bénéfice

attendu. Le CCA détecte également les conditions dans lesquelles des erreurs peuvent survenir pour assurer la supervision de la performance (Carter et al., 1998; Gillies et al., 2019). Les informations traitées par le CCA sont ensuite transmises au noyau accumbens (NA) par les connexions corticostriatales, permettant à ce dernier d'établir le comportement approprié (Boksem & Tops, 2008). Le résultat de l'action est évalué en comparant la valeur appétitive qui suit son exécution aux bénéfices attendus. Cette information transmise au cortex préfrontal et au CCA va renforcer ou au contraire inhiber le comportement évalué et les connexions neuronales associées (Boksem & Tops, 2008). Le comportement est guidé par cette comparaison continue entre l'état obtenu et l'état prévu en termes de récompense et d'effort consentis. Le mécanisme de fatigue cognitive serait associé à une accumulation d'adénosine dans le CCA et modifierait la fonction du système dopaminergique jusqu'à sa libération dans le NA avec pour conséquence finale, une diminution de la libération d'acétylcholine dans le cortex préfrontal induisant une diminution de la capacité attentionnelle et du contrôle cognitif (Boksem & Tops, 2008; Smith et al., 2018). L'activité du cortex frontal comme celles des structures corticales et sous-corticales interconnectées comprises notamment dans le modèle du CAN, sont donc considérées comme des indices fiables reflétant des changements d'activité cognitive à mesure que la fatigue mentale augmente (Roussey et al., 2018; Wascher et al., 2014). Des études utilisant des mesures électrophysiologiques ou métaboliques chez des sujets réalisant des tâches de vigilance continue ont mis en évidence cette modification de l'activité corticale et sous-corticale avec par exemple une réorientation du flux sanguin au sein des circuits attentionnels, témoin d'un moindre état de vigilance ou d'un changement dans la stratégie de réponse (Paus et al., 1997).

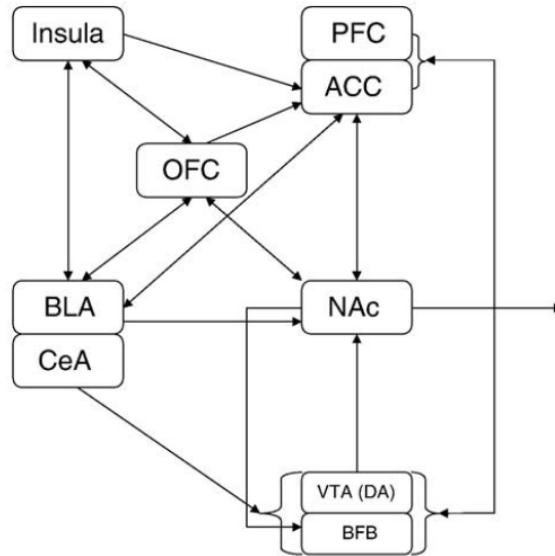


Figure 20 – Représentation schématique du fonctionnement du circuit récompense-renforcement et des interconnexions en jeu entre les différentes structures cérébrales du réseau. Tirée de (Boksem & Tops, 2008).

En parallèle du circuit récompense-renforcement, lorsqu'un individu effectue une tâche de longue durée, deux systèmes antagonistes fonctionnent de manière synchrone (Ishii et al., 2014) : (i) Un système facilitateur permettant de maintenir un haut niveau de performance dans la tâche en présence d'une charge mentale importante, son action est catalysée par le facteur motivationnel ; et (ii) un système inhibiteur dégradant la performance pour éviter des réponses physiologiques excessives au phénomène de fatigue pouvant amener à des dysfonctionnements des systèmes de contrôle (Ishii et al., 2014) (**Figure 21**).

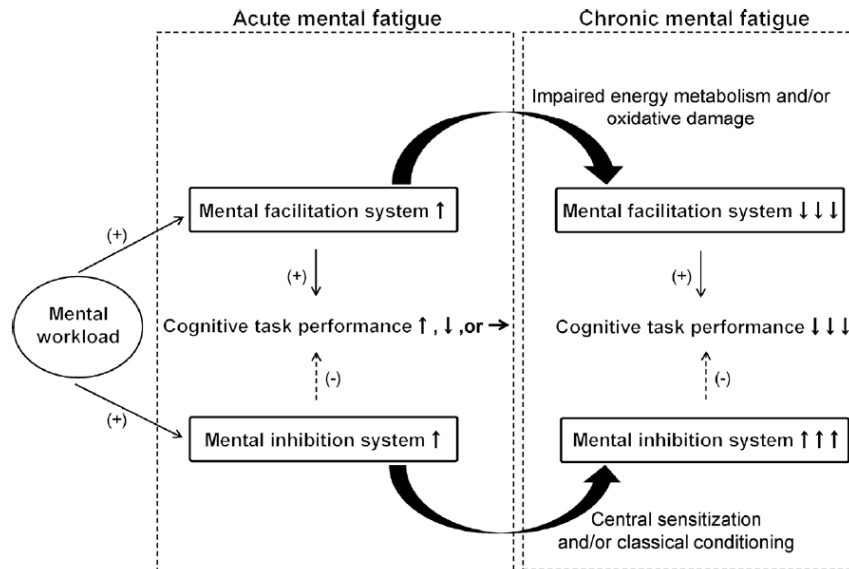


Figure 21 – Représentation schématique du fonctionnement du système de double régulation, engagé pendant la réalisation de tâches cognitives prolongées. Tirée de (Ishii et al., 2014).

La fatigue cognitive ne se limite donc pas à une modification de l'activité corticale spécifique à la tâche réalisée, mais dépend de réseaux plus vastes qui modulent de manière intégrée cette activité (Ishii et al., 2014). L'installation de la fatigue va résulter d'un dysfonctionnement du système facilitateur par une dysrégulation métabolique et d'une suractivation concomitante du système inhibiteur par conditionnement. Le déséquilibre entre les deux systèmes va alors engendrer une diminution de la performance cognitive et par voie de conséquence une baisse de la motivation, un abandon voire une dégradation de l'état psychophysique (Grandjean, 1979).

La mise en place progressive d'un état de fatigue cognitive entraîne des modulations au niveau d'un certain nombre de structures appartenant à un système complexe décrit par exemple dans les modèles tels que le CAN.

Les interconnexions entre les structures de ce système vont être modulées, voire altérées entraînant potentiellement progressivement une diminution de la performance à la tâche et/ou plus globalement une altération de l'état psychophysique.

iii.5 — Retentissement périphérique de la fatigue, implication pour sa détection

Afin de prévenir ces conséquences, il est important d'être en capacité de détecter cette fatigue non seulement lorsqu'elle affecte l'individu de manière significative, mais également, et c'est là tout l'enjeu de cette thèse, avant même qu'il ne puisse en déterminer les effets, on parle alors de détection des « signaux faibles de la fatigue ».

Les recherches sur la fatigue cognitive s'étendent au-delà des aspects strictement cognitifs ou psychologiques. Des études récentes dans le domaine observent ses effets néfastes sur les performances physiques (Pageaux & Lepers, 2018; Rozand & Lepers, 2017) ou sur le contrôle postural (Deschamps et al., 2013; Hachard, 2019). Mesurer son influence au-delà du cerveau, sur les systèmes de contrôle périphériques permet de mieux comprendre le phénomène et présente un fort potentiel quant à sa détection avec des outils de mesures écologiques. Puisqu'un effort mental prolongé affecte progressivement les structures cognitives directement associées au « travail » effectué, comme les zones corticales et sous-corticales du circuit de la récompense et du système de double régulation, il est possible de se demander si les systèmes de régulation physiologiques périphériques en interconnexion au sein du CAN sont également altérés. L'impact d'une charge mentale chronique sur le système cardiovasculaire a souvent été étudié dans un contexte pathologique en l'associant au risque de maladie coronarienne (Bosma et al., 1997; Kivimäki et al., 2002, 2012; Netterstrøm et al., 2006), ou à l'hypertension (Markovitz et al., 1993; J. E. Schwartz et al., 1996). Des modifications cardiovasculaires plus subtiles dans le contexte d'une fatigue cognitive aiguë ont aussi été décrites sur la base d'analyses temporelles et fréquentielles de la VRC. Une diminution de la VRC est généralement associée à un effort cognitif soutenu (Hjortskov et al., 2004; Mulder & Mulder, 1981) expliquée par une activation sympathique plus importante et un relatif retrait parasympathique (Collins et al., 2005; Grossman, 1992; Grossman & Svebak, 1987; Hatch et al., 1986; Hjortskov et al., 2004; Taelman et al., 2011). Une diminution de la sensibilité du baroréflexe (Mulder & Mulder, 1981), des changements de conductance cutanée (Gergelyfi et al., 2015) et des modifications du diamètre pupillaire ont également permis de retranscrire l'influence de la fatigue cognitive sur le système nerveux autonome (McGarrigle et al., 2017). Ces observations sont appuyées par des études plus récentes utilisant des mesures non linéaires ou multivariées pour

évaluer l'influence d'efforts cognitifs sur le caractère complexe du contrôle autonome (Faes et al., 2016; Melillo et al., 2011; Mukherjee et al., 2011; Vuksanović & Gal, 2007; Widjaja et al., 2015). La fatigue cognitive conduirait les individus vers une perte progressive de fonctionnalité et d'adaptabilité que les métriques non linéaires multiéchelles pourraient capturer (Delliaux et al., 2019).

L'objectif de ce travail de thèse est d'**étudier les signaux faibles de la fatigue cognitive, témoins de changements fonctionnels au sein du CAN** à partir d'analyses non linéaires et de connectivité des biosignaux périphériques et centraux.

PARTIE 4 : Méthodes de remédiation par bio- et neuro- feedbacks

Le biofeedback est défini sur la base de retours d'informations apportées à un individu afin de lui permettre d'autoréguler certaines de ses fonctions neurophysiologiques (Kotozaki et al., 2014). L'idée générale est donc d'enregistrer des biosignaux et d'en informer l'individu au cours du temps. Cela implique de pouvoir : (i) connaître les biosignaux d'intérêt, (ii) d'être capable de les capturer et de les analyser rapidement de manière fiable et (iii) de les retranscrire correctement auprès des personnes afin que celles-ci puissent les traiter et envoyer une réponse modératrice. Les applications les plus courantes de cette technique utilisent soit les signaux de VRC, cette méthode est connue sous le nom de « biofeedback HRV », soit les signaux de l'activité cérébrale, le terme employé est alors : « neurofeedback ». Les travaux récents sur les biofeedbacks chez l'Homme ont souligné le potentiel de ces techniques d'autorégulation pour améliorer l'état psycho émotionnel (Deschodt-Arsac et al., 2020; Goessl et al., 2017) et potentialiser le fonctionnement cognitif (Enriquez-Geppert et al., 2017; Prinsloo et al., 2011; Sutarto et al., 2013).

iv.1 — Biofeedback HRV (HRVB) et cohérence cardiaque

Historiquement, c'est très certainement à Evgeny Vaschillo que l'on doit la crédibilité de la méthode HRVB auprès de la communauté internationale. Ce scientifique a en effet réalisé les premiers travaux tendant à caractériser les mécanismes par lesquels le HRVB produit des oscillations de haute amplitude dans les signaux de VRC (E. Vaschillo et al., 2002).

Parallèlement aux travaux de Vaschillo, Paul Lehrer s'est également intéressé aux signaux de VRC dans le but de comprendre la relation entre puissance parasympathique et déclenchement de l'asthme par le stress. En appui des travaux de Stephen Porges sur l'arythmie sinusale respiratoire (RSA), l'idée selon laquelle une modulation de la respiration pourrait impacter les puissances des branches autonomes cardiaques s'est développée.

Ces scientifiques ont collaboré et réalisé un certain nombre d'études sur la base de ces problématiques. Une autre collaboration entre Lehrer et Gervitz a également appliqué ces problématiques aux traitements de différentes pathologies (P. M. Lehrer

& Gevirtz, 2014). Depuis lors, de nombreux travaux ont proposé l'utilisation de la technique HRVB sur la base de séances successives de cohérence cardiaque.

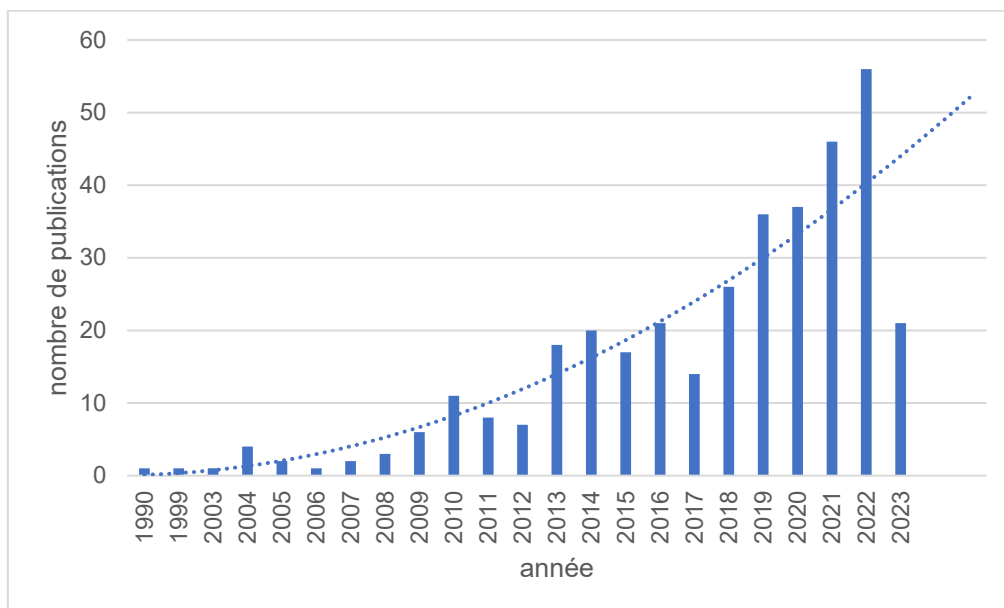


Figure 22 – Distribution des études menées sur le HRVB chaque année depuis 1990. Au cours de cette dernière décennie, la popularité de la technique croît fortement. Issue de *PubMed*.

iv.1.a Cohérence cardiaque, définition

La technique HRVB consiste à ralentir la fréquence respiratoire spontanée afin d'amener l'activité vagale vers la même fréquence que celle du contrôle cardiovasculaire sympathique (E. Vaschillo et al., 2002). Ce phénomène décrit une résonance entre les boucles de contrôle du baroréflexe (activité autonome sympathique) et l'activité parasympathique permettant l'atteinte d'un état dit « de cohérence cardiaque » (**Figure 23**). Le but physiologique est d'augmenter le gain du baroréflexe, ce qui induit une amélioration du trafic afférent vagal et des stimulations « bottom-up » cérébrales dont la finalité est de rétablir un état psychophysiologique dégradé (McCraty & Zayas, 2014), et d'améliorer la défense contre les événements stressants épisodiques (Dimitriev et al., 2019).

Par définition, la résonance implique une variation de plus grande amplitude autour d'une seule fréquence lorsque deux des composants d'un système fonctionnent de manière synchrone (Başar, 1998). Au niveau autonome cardiaque, les fluctuations de plus hautes fréquences de la VRC sont assujetties par la fréquence respiratoire

(voir chapitre i.2.c, notion d'arythmie respiratoire, RSA ; (Berntson et al., 1997)). En ralentissant la fréquence respiratoire à 6 respirations par minute, soit des cycles de 10 secondes, le RSA décale la fréquence de décharge de la branche parasympathique vers les basses fréquences associées au baroréflexe. Une relation de phase 0° entre la fréquence cardiaque et la respiration s'installe et dans ces conditions, les deux composantes sympathique et parasympathique régulent la VRC à la même fréquence, de 0,1 occurrence par seconde. La VRC passe alors d'un contrôle majoritairement bimodal complexe à un régime sinusoïdal ample (une amplitude jusqu'à plusieurs fois l'amplitude au repos) et régulier (**Figure 23**). Concrètement, pendant un entraînement guidé de cohérence cardiaque, l'outil de biofeedback contrôle si les régulations cardiaques du sujet sont caractéristiques d'un état de cohérence (par une analyse temporelle ou fréquentielle). Cette cohérence autour d'une fréquence de résonance de 0,1Hz entraîne de façon transitoire une augmentation importante du tonus sympathovagale (P. M. Lehrer et al., 2000).

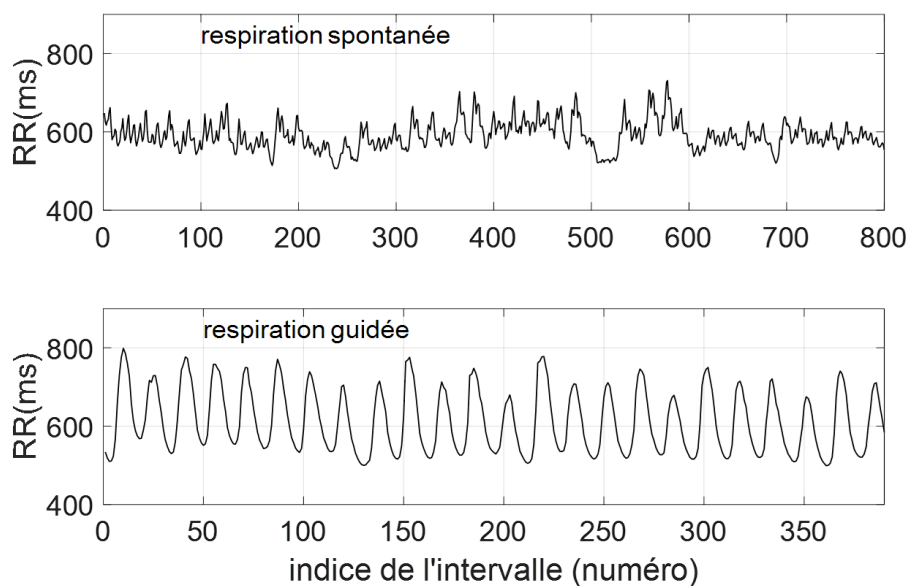


Figure 23 – Exemple de séries temporelles de VRC *en haut* – pour un individu au repos respirant à une fréquence spontanée et *en bas* – pour le même individu dont la fréquence respiratoire est guidée à 0,1 Hz vers un état de cohérence cardiaque.

iv.1.b Entraînement en HRVB

L'entraînement « en cohérence cardiaque » optimisé par l'ajout d'informations en biofeedback sur la VRC a gagné en popularité sur les dernières décennies. Au début des années 2000, les travaux de Lehrer, Vaschillo et Gervitz avaient déjà décrit

cette pratique (P. M. Lehrer et al., 2000, 2003; P. M. Lehrer & Gevirtz, 2014) en montrant qu'une respiration lente guidée était efficace dans le traitement de certaines pathologies comme l'asthme, l'hypertension et plus généralement, les maladies impliquant un dysfonctionnement de l'homéostasie cardiorespiratoire. Gevirtz a proposé en ce sens une méta analyse en 2013 recensant les effets du BFB sur la VRC dans bon nombre de domaines (Gevirtz, 2013). Cet entraînement en biofeedback dont le spectre d'application est très large, présente des avantages évidents non seulement sur la santé, mais plus généralement sur le bien-être (Blase et al., 2016; S. Chen et al., 2016; Deschodt-Arsac et al., 2020; Goessl et al., 2017; P. Lehrer et al., 2020; McCraty & Zayas, 2014). Les bénéfices psychologiques et physiologiques sont principalement attribués à deux facteurs, (i) un renforcement du baroréflexe qui présente une neuroplasticité importante (P. M. Lehrer et al., 2003; E. Vaschillo et al., 2002; Vaschillo et al., 2006) et, (ii) une optimisation de l'information vagale ascendante vers les zones corticales et sous-corticales interconnectées. Ces communications « bottom-up » favoriseraient un remodelage central pour une meilleure adaptation cognitive et émotionnelle (Deschodt-Arsac et al., 2018; Jester et al., 2019; Jiménez Morgan & Molina Mora, 2017; P. M. Lehrer & Gevirtz, 2014; Mather & Thayer, 2018; Prinsloo et al., 2013; Rosaura Polak et al., 2015; Thayer et al., 2009). Ces hypothèses sont appuyées par des travaux qui ont associé une diminution des symptômes dépressifs consécutive à une stimulation électrique du nerf vague (Cristancho et al., 2011; Daban et al., 2008; Nahas et al., 2005, 2007; Sackeim, Keilp, et al., 2001; Sackeim, Rush, et al., 2001). Ce phénomène est également soutenu par les modèles théoriques présentés dans le premier chapitre (PARTIE 1) de cette introduction ; la théorie polyvagale (Porges, 2007), le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000) et le réseau central autonome (Benarroch, 1993), selon lesquels le système nerveux central et le système nerveux autonome sont étroitement interconnectés.

Dans le contexte expérimental de la fatigue cognitive, l'utilisation de **techniques de biofeedback sur la VRC pourrait donc améliorer la flexibilité du réseau central autonome dans sa capacité d'adaptation** face à une charge cognitive intense et continue.

iv.2 — Neurofeedback (NFb) des rythmes sensorimoteurs NFb SMR

Le neurofeedback (NFb) correspond au processus qui permet à un individu d'apprendre à moduler son fonctionnement cérébral pour améliorer son état de santé et ses performances cognitives (Enriquez-Geppert et al., 2017; Gruzelier, 2014). Une information sur l'activité cérébrale est donnée au pratiquant en temps réel avec des outils de mesure métaboliques ou électrophysiologiques. Cette activité neuromodulatrice est en relation avec des changements d'états, de pensées et de comportements. L'objectif est de diriger l'individu vers les modifications neurophysiologiques souhaitées par des processus de conditionnement classique (Pavlov (1927), 2010) ou opérant (Skinner, 1938; Thorndike, 1898).

Dans le cadre de ces travaux de thèse, seul le NFb pratiqué à partir de dispositifs EEG sur la modification de rythmes cérébraux (ou ondes cérébrales) ciblés sera utilisé et détaillé.

Les ondes cérébrales (**Figure 24**) sont le reflet de l'état psychologique, cognitif et plus globalement de l'activité d'un individu. Il a été démontré que l'activité de ces ondes répond aux techniques de conditionnement (Sherlin et al., 2011) qui, lorsqu'elles sont appliquées, conduit à l'émergence de nouveaux comportements avec comme médiateur le circuit récompense-renforcement. Les ondes cérébrales peuvent être modulées par un conditionnement classique, comme cela a été montré dès les années 1940 par les travaux précurseurs de Jasper et Shagass sur le blocage des rythmes alpha (Jasper & Shagass, 1941). Dans les années 1960, les études sur le modèle animal démocratisent ce type de conditionnement opérant de l'activité cérébrale (Howe & Serman, 1972; Serman & Wyrwicka, 1967; Wyrwicka & Serman, 1968). Joseph Kamiya, en 1958 fut le premier à entraîner un volontaire à émettre des ondes alpha (α) [8-12 Hz], confirmant ainsi la capacité de l'Homme à contrôler par un mécanisme opérant, ses propres ondes cérébrales. De nombreuses études ont depuis appliqué cette technique dans le contexte pathologique et pour optimiser le fonctionnement humain en entraînant une personne à générer ou à inhiber la production de certaines ondes cérébrales (Angioletti, 2019; Enriquez-Geppert et al., 2017; Gruzelier, 2014).

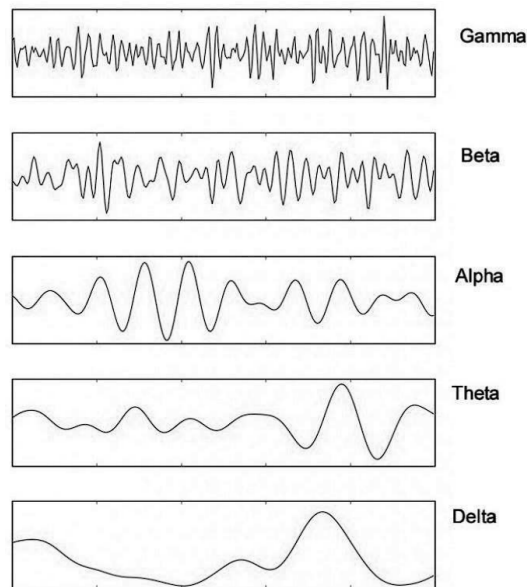


Figure 24 – Ondes cérébrales observables chez l'Homme. Les rythmes sensorimoteurs à l'interface des ondes α et β ne sont pas représentés ici. Tirée de (Chatterjee et al., 2019).

Dans les années 70, Serman a pu mettre en évidence dans un premier temps chez le chat puis chez l'Homme l'existence des rythmes sensorimoteurs ou ondes SMR [12-15 Hz] en mesurant en temps réel cette bande de fréquence jusqu'alors inconnue lui permettant ainsi d'initier des techniques de NFb en se focalisant sur cette bande de fréquence. Les substrats anatomiques et processus neurologiques à l'origine des rythmes SMR sont connus et très bien décrits dans la littérature (Howe & Serman, 1972, 1973). Synthétiquement, ils proviennent des noyaux ventraux du thalamus, impliqués dans le traitement et la transmission d'afférentes sensorimotrices à destination des structures corticales interconnectées (Howe & Serman, 1972). Pendant la production conditionnée d'ondes SMR, les noyaux ventraux présentent un motif de décharge rythmique associé à la suppression de comportements sensorimoteurs et du passage des afférentes associées (Howe & Serman, 1972). Plus exhaustivement, le réseau à l'origine de ces rythmes comprend les noyaux ventraux du thalamus, le noyau réticulaire thalamique et le cortex sensorimoteur. Les techniques de NFb SMR entraînent une potentialisation à long terme qui augmente la force synaptique au sein de ce réseau et augmente la probabilité de son activation future (Arns, Feddema, et al., 2014; Serman & Egner, 2006). Aujourd'hui considéré comme un des "protocoles de neurofeedback standard" (Arns, Feddema, et al., 2014)

le NFb SMR a démontré des effets bénéfiques dans différents domaines thérapeutiques. Cette technique d'entraînement apparaît comme une alternative pour des individus épileptiques en cas de résistance ou de non-réponse médicamenteuse (Serman & Egner, 2006). Du fait de la proximité structurelle des ondes SMR avec les *spindles* (grandes ondes lentes, diphasiques, marqueurs de synchronisations neuronales résultants de l'activation du réseau thalamoréticulaire et impliqués dans différents mécanismes, dont l'inhibition des processus sensoriels) observées dans le stade du sommeil lent léger (De Gennaro & Ferrara, 2003; Sinha, 2011), l'utilisation du NFb SMR dans l'optique d'améliorer le sommeil est explorée par de nombreux auteurs. Récemment, les travaux de Arns et al. (Arns, Feddema, et al., 2014), (Hoedlmoser et al., 2008), Cortoos et al. (Cortoos et al., 2010) et Schabus (Schabus, 2014) soulignent les effets positifs d'un entraînement en NFb SMR sur le sommeil, notamment sur des sujets insomniaques. Une amélioration de la qualité et de la quantité de sommeil pourrait avoir des effets bénéfiques sur la cognition puisqu'un manque de sommeil entraîne des déficits cognitifs importants (Astill et al., 2012; Belenky et al., 2003; Fallone et al., 2001; Lim et al., 2010; Van Dongen et al., 2003). D'autres auteurs se sont questionnés sur les effets que peut avoir un entraînement en NFb SMR sur le fonctionnement cognitif en mesurant son influence sur différentes fonctions exécutives. Parmi les fonctions explorées, un entraînement en NFb SMR améliorerait l'attention sélective chez des sujets présentant un déficit attentionnel (Arns, Heinrich, et al., 2014; Fuchs et al., 2003; Shouse & Lubar, 1979), ou non (Egner & Gruzelier, 2001; Vernon et al., 2003). Une diminution des interférences sensorimotrices thalamo-corticales, résultat de l'entraînement en NFb SMR faciliterait le traitement attentionnel. Un phénomène qui pourrait aussi expliquer une amélioration de la mémoire de travail après un conditionnement en NFb SMR (Campos da Paz et al., 2018; S. E. Kober et al., 2015; Vernon et al., 2003; Z. Wang, 2017). De façon intéressante, la mémoire de travail implique des boucles neuronales fonctionnant dans une bande fréquence proche de celle des rythmes SMR [10-14 Hz] (Haarmann & Cameron, 2005), une autre observation pouvant soutenir cette amélioration des capacités mnésiques. D'autres auteurs ont exploré l'influence du NFb SMR sur le temps de réaction de sujets sains (Doppelmayr & Weber, 2011) ou vieillissants (Parsaei et al., 2017) confrontés à différentes tâches de temps de réaction (simple ou impliquant une prise de décision). Une amélioration du temps de réaction serait associée à une augmentation de la production et de l'amplitude des ondes SMR.

Cette production serait corrélée à un meilleur contrôle des voies somatosensorielles et sensorimotrices pour un traitement plus précis et rapide d'un stimulus.

Le neurofeedback SMR présente ainsi de nombreux avantages et un potentiel certain dans la gestion du fonctionnement cognitif, une caractéristique intéressante pour ce travail de thèse qui s'attache à comprendre l'apparition de la fatigue cognitive et à proposer des solutions pour remédier aux altérations cognitives consécutives.

Les données disponibles dans la littérature suggèrent qu'un entraînement en neurofeedback SMR comme un entraînement en biofeedback sur la VRC influencent certains processus cognitifs par des mécanismes neurophysiologiques distincts.

L'état de **cohérence cardiaque guidé par un biofeedback** retentit jusqu'aux structures centrales interconnectées au sein du CAN, associées au traitement cognitif et émotionnel.

Le **neurofeedback SMR** améliore certaines fonctions exécutives comme l'attention, la mémoire de travail et la prise de décision, trois fonctions centrales pour l'Homme en interaction avec son environnement.

L'utilisation de ces techniques d'entraînement pourrait donc améliorer le fonctionnement cognitif et retarder le déclin associé à l'apparition d'une fatigue mentale.

Problématique & Objectifs de la thèse

Au regard des éléments apportés dans l'introduction générale, plusieurs constats peuvent être établis :

La biologie des systèmes est un domaine de plus en plus couramment étudié pour analyser les systèmes de contrôle physiologique à partir d'analyses de biosignaux enregistrés pour certains en milieu écologique et donc de manière non invasive. Ces analyses, bien qu'encore couramment axées sur des méthodes classiques (analyses temporelles et fréquentielles (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American & Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)), sont de plus en plus souvent orientées vers des analyses de complexité permettant d'accéder aux structures des biosignaux sur plusieurs échelles de temps et d'espace allant expérimenter de manière intégrée les interactions entre les systèmes. Des recherches restent cependant encore nécessaires afin d'affiner les connaissances quant aux interconnexions fines susceptibles d'être modifiées lors de modulations telles que l'apparition de fatigue cognitive affectant potentiellement plusieurs structures simultanément.

Plusieurs problématiques restent ainsi à approfondir voire à développer :

Est-ce que les indices issus d'analyses non linéaires de biosignaux périphériques reflètent effectivement la complexité d'un système intégré ? En d'autres termes, alors que des études proposent un large nombre d'indices pour évaluer la complexité d'un système et les modulations de celle-ci en présence de stimuli, est-ce que chaque indice est capable d'informer spécifiquement sur le fonctionnement structural du système dans des situations cognitives précises ?

Les effets de la fatigue cognitive peuvent-ils être détectés à partir d'analyses de la complexité des biosignaux cardiaques alors même que les auteurs désignent plutôt des marqueurs centraux ou des questionnaires auto-déclaratifs pour caractériser cet état ?

Peut-on envisager de remédier les effets de la fatigue cognitive en proposant des exercices de biofeedbacks cardiaques et/ou de neuro-feedbacks spécifiques basés sur la compréhension de la biologie des systèmes complexes et de leurs

interactions ? Le cas échéant, est-il possible de développer des outils connectés afin de proposer des méthodes de remédiation « écologiques » transférables au « grand public » ?

Cette thèse propose d'avancer sur ces différentes questions. Elle **vise à étudier les signaux annonciateurs de la fatigue cognitive chez l'Homme à partir du suivi des régulations neurophysiologiques complexes et de leurs interconnexions et à proposer des méthodes de remédiation à cette installation de l'état de fatigue.**

Le **transfert industriel** en relation avec les travaux scientifiques de la thèse vise à développer des **applications d'innovations de santé connectée en bio- et neurofeedback** dans une visée de commercialisation, notamment pour offrir à un large public des techniques abordables en termes de **gestion de l'état psychophysologique au quotidien.**

Les hypothèses que nous émettons reposent sur une modification spécifique de certains indices de complexité cardiaque lors de l'altération de l'état psychophysologique concomitant à la mise en place de la fatigue cognitive. Ces évolutions devraient coïncider avec les variations d'indices issus des biosignaux périphériques et centraux reflétant d'une modification de la qualité des interconnexions entre ces réseaux.

Le travail de thèse consiste à vérifier ces hypothèses sur plusieurs études :

ÉTUDE n°1 – Bouny, P., Arsac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy*, **23(6)**, 663.

Les indices issus d'analyses non linéaires du biosignal cardiaque sont depuis plusieurs années utilisées dans la littérature pour capturer le comportement émergent de la coordination du réseau cerveau-cœur. En particulier, l'entropie (multi-échelles) et la (multi)fractalité calculées dans les séries temporelles cardiaques semblent particulièrement appropriées. Cette étude s'intéresse aux informations précises que peuvent apporter ces indices en termes de complexité du réseau cognitif-autonome

(cardiaque) en posant l'hypothèse que chacun d'entre eux pourrait « marquer » plus spécifiquement certains réseaux et, de fait, renseigner plus particulièrement sur l'adaptation des sujets réalisant différentes tâches cognitives.

ÉTUDE n°2 – Bouny, P., Arzac, L. M., Pratviel, Y., Boffet, A., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2022). A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay. *Brain Sciences*, **12(6)**, Article 6.

Les recherches sur l'utilisation des rythmes sensorimoteurs (SMR) dans des techniques d'entraînement de neurofeedback à long terme permettent de conclure à des améliorations potentielles de l'attention sélective, mais pose la question de l'acceptabilité de ces techniques. Nous émettons l'hypothèse dans cette étude qu'une seule séance de neurofeedback SMR pourrait amener des changements d'attention sélective expliqués par des modifications dans l'interaction cerveau-cœur, reflétées dans la multifractalité de la dynamique cardiaque.

ÉTUDES n°3 – Optimisation d'un entraînement en cohérence cardiaque assisté par biofeedback.

L'entraînement en cohérence cardiaque a pour objectif d'améliorer l'état psychophysiologique des personnes, en visant plus particulièrement une diminution du stress et une amélioration du bien-être. Pour s'entraîner en cohérence, les sujets doivent suivre un rythme respiratoire fixé sur la fréquence du baroréflexe (fréquence de résonance) dans le but d'optimiser la puissance autonome cardiaque durant la durée de l'exercice et en post-exercice. Dans le cadre de ces études n°3, nous investiguons plusieurs techniques permettant d'optimiser l'entraînement en cohérence cardiaque.

ÉTUDE n°3 – application 1

Bouny, P., Arzac, L. M., Guérin, A., Nerincx, G., & Deschodt-Arsac, V. (2023). Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence. *Sensors*, **23(9)**, Article 9.

Bouny, P., Arsac, L. M., Guérin, A., & Deschodt-Arsac, V. (2022). HRV-Biofeedback to Optimize Athlete Emotional State: Benefits of Visuo-Haptic Guidance. **Annual Congress of the European College of Sport Science, Seville, Spain.**

Dans une première étude, nous avons évalué l'effet de différentes modalités sensorielles de guidage permettant d'atteindre la fréquence de résonance physiologique. Cette étude a également été appliquée sur un public d'étudiants sportifs entraînés. L'objectif était double. Il s'agissait dans un premier temps d'évaluer l'état de cohérence de sujets guidés par un dispositif visuel, haptique ou combinant les deux informations ; et dans un second temps de vérifier que les modalités du biofeedback testées fonctionnaient de la même manière chez des sujets sportifs habitués à réaliser des entraînements de type « relaxation ». Nous émettons l'hypothèse que l'apport de l'outil « haptique » permettrait de déclencher voire d'optimiser la réponse autonome sur un temps court d'entraînement en biofeedback.

ÉTUDE n° 3 – application 2

Pratviel, Y., Bouny, P., Arsac, L. M. & Deschodt-Arsac, V. Immersion in a relaxing virtual reality environment is associated with similar effects on stress and anxiety as heart rate variability biofeedback. **En cours d'écriture pour *Virtual Reality – Springer*.**

Pratviel, Y., Bouny, P. & Deschodt-Arsac, V. Effects of heart rate variability biofeedback performed in virtual reality or with a real device on stress and anxiety. **Soumis pour une communication orale au 20e Congrès International de l'ACAPS – Reims, France.**

La pratique de la respiration guidée à 0,1 Hz par biofeedback a été très peu testée en dehors de conditions d'environnement réel écologique. Dans cette étude, nous avons cherché à caractériser les effets de ce type d'entraînement en condition d'immersion en réalité virtuelle. L'objectif était de déterminer si les bénéfices psychologiques post entraînement en cohérence cardiaque étaient expliqués par la

session de respiration guidée *per se* ou par le fait que le sujet était immergé dans un environnement jugé « agréable » en réalité virtuelle.

ÉTUDE n°4 – Bouny, P., Arsac, L. M. & Deschodt-Arsac, V. Early Effects of Mental Fatigue on Central Autonomic Network Reflected in Autonomic Control Dynamic and Central Connectivity. **En cours d'écriture pour *Scientific Reports – Nature Research*.**

Cette quatrième étude investigate les mécanismes neurophysiologiques de la fatigue cognitive par un enregistrement synchrone de trois biosignaux de sortie du CAN. Cet enregistrement de données autonomes (VRC et pupillométrie) et centrales (EEG) est effectué chez des sujets jeunes et sains en amont, pendant et après la réalisation d'une tâche de vigilance continue de 40 minutes. Des analyses de complexité et de connectivité ont été menées pour décrire les « signaux faibles », témoins de l'apparition d'une fatigue mentale après 40 minutes d'effort cognitif.

ÉTUDE n°5 – Bouny, P., Martin, Y. & Deschodt-Arsac, V. An HRV-Biofeedback Session Integrating Visuo-Haptic Cues to Prevent the Decline of Central Autonomic Network During a Fatigue Protocol. **En cours d'écriture pour *Frontiers in Physiology – Frontiers*.**

L'étude n°4 a permis d'identifier des indicateurs autonomes d'un état de fatigue cognitive. Cette étude prend pour contexte les résultats de l'étude n°3 et de l'étude n°4 pour évaluer les effets d'une stimulation préventive du CAN avec un entraînement en HRVB sur les conséquences délétères de la fatigue cognitive. Une cohorte de sujets a réalisé une tâche de vigilance continue en pratiquant en amont de cette tâche une session de HRVB par guidage multisensoriel. Notre hypothèse est que les stimulations « bottom-up » au sein de l'intégration neuroviscérale permettent un meilleur fonctionnement intégré du CAN pour répondre à l'exigence de la tâche sans affecter significativement les interconnexions du réseau.

ÉTUDES en collaborations internationales sur le dispositif URGOnight

ÉTUDE n°6a – Krepel, N., Egtberts, T., Touré-Cuq, E., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Evaluation of the URGOnight Télé-neurofeedback Device : An Open-label Feasibility Study with Follow-up. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, **47(1)**, 43-51.

L'objectif général de cette étude menée en collaboration avec la Brainclinics, est d'évaluer l'efficacité clinique du dispositif URGOnight auprès d'un public d'insomniaques. Des indicateurs subjectifs et objectifs de qualité du sommeil sont récoltés pour mesurer son évolution tout au long de l'entraînement (40 à 60 sessions de NFb SMR).

ÉTUDE n°6b – Kolken, Y., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems : A Télé-neurofeedback Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, **48**, 27–33.

Dans la poursuite du travail précédent, il s'agit ici de mesurer l'influence de l'entraînement URGOnight sur plusieurs fonctions exécutives comme l'attention ou la mémoire de travail. Nous émettons l'hypothèse que les améliorations subjectives du sommeil observées dans l'étude n° 6b pourraient être associées à un meilleur fonctionnement cognitif.

ÉTUDES en collaborations nationales sur le dispositif URGOfeel

Ces études collaboratives avec des institutions française éprouvent le HRVB pratiqué avec URGOfeel dans le traitement de l'hypertension artérielle légère ou intègrent le dispositif dans un programme de prévention primaire du trouble de stress post-traumatique.

Étude n°1 – Les indices multi-échelles d'entropie et de multifractalité, calculés sur la VRC comme reflet du fonctionnement cognitif

Cette étude a fait l'objet d'une publication et d'une communication orale lors d'un congrès national :

- Bouny, P., Arsac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy*, 23(6), 663 (cf. **Annexe 1**).
- Bouny, P., Arsac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and multifractality in heart rate dynamics as markers of specific brain-heart coordinations when adapting to cognitive tasks. 19e Congrès International de l'ACAPS – Montpellier, France.

Introduction

La conception des systèmes de contrôle physiologique en tant que réseaux coordonnés dynamiques a permis d'approfondir la compréhension des fonctions essentielles qui émergent des interdépendances entre le cerveau, les systèmes périphériques et l'environnement. Les théories sur les systèmes complexes les conçoivent comme des architectures élaborées où les interdépendances entre composants, régies par des processus non linéaires, sont plus importantes que les composants eux-mêmes, pour réaliser des actions efficaces. Les analyses non linéaires des biosignaux de VRC appliquées aux notions de (multi)fractalité (Castiglioni, 2019; Castiglioni et al., 2018) et d'entropie multi-échelles (Dimitriev et al., 2016; Young & Benton, 2015) permettent de retranscrire la richesse de ce flux d'informations.

L'objectif principal de cette première étude vise à explorer la fiabilité des mesures d'entropie multiéchelles et de multifractalité pour comprendre les adaptations cognitivo-autonomiques lorsque des sujets sont exposés à des tâches cognitives.

Trois tâches ont été choisies pour solliciter des circuits cognitifs distincts, une tâche d'interférence, une tâche d'annulation d'action et une tâche de retenue d'action. Nous avons émis l'hypothèse sur la base de travaux antérieurs (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019) que l'interférence cognitive pourrait être associée à une augmentation de l'entropie multi-échelles. Les tâches de réaction plus simples devraient moins influencer cet indice. Cependant, la retenue d'action diffère de l'annulation d'action par la nécessité de biaiser le système sensorimoteur, le degré de multifractalité du système pourrait être l'indice pertinent de cette adaptation.

Matériel et méthodes

Population

Trente-sept étudiants de l'université de Bordeaux (19 hommes, 18 femmes, âgés de 22 ± 2 ans) ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude, passée dans le cadre de leur cursus universitaire. En raison de données corrompues dans les enregistrements de la VRC, trois participants ont été écartés. Tous ont déclaré ne pas avoir d'antécédents de troubles neurologiques ou physiologiques, et avoir une vision normale ou corrigée. Il a été demandé aux participants de ne pas consommer d'alcool, de caféine et de s'abstenir de toute activité physique intense, pendant les 12 heures précédant l'expérience.

Plan d'expérience

Pendant toute la durée de l'expérience, soit environ 40 minutes, les participants sont restés assis sur une chaise à une distance d'environ 0,6 m d'un écran d'ordinateur portable de 15 pouces dont le clavier était utilisé pour répondre aux stimuli affichés à l'écran. Les participants portaient une ceinture Polar H10 (Polar Electro, Finlande) autour de leur poitrine et connectée à un smartphone par Bluetooth. Les intervalles de temps entre les battements cardiaques étaient enregistrés pendant chacune des phases de l'expérience. L'expérience s'est déroulée en quatre phases successives. Une première phase de repos « Baseline » au cours de laquelle ils ont regardé un documentaire animalier neutre pendant 10 minutes. Ensuite, trois tâches cognitives ont été exécutées successivement dans un ordre pseudo-aléatoire (environ 8 minutes par tâche et 1 minute de pause entre chaque tâche) à savoir le Stroop Color and Word Test (SCWT), la tâche go/no-go (GNGT) et la tâche de signal stop (SST).

Tâches cognitives

Les tâches cognitives ont été développées à l'aide du logiciel PsyToolkit (Stoet, 2010, 2017). Tous les stimuli ont été présentés au centre de l'écran sur fond noir. Quelle que soit la tâche, chaque essai commençait par la présentation d'une croix de fixation qui était remplacée par le stimulus spécifique à la tâche (voir ci-dessous pour chaque tâche) après 250 ms. Avant chaque tâche, des explications claires ont été fournies ; un essai a été effectué pour que le participant prenne connaissance des instructions et trouve une manière confortable d'atteindre les touches du clavier spécifiées aussi rapidement que possible.

Tâche de Stroop (SCWT)

Cette tâche évalue la capacité du sujet à gérer une interférence cognitive qui se produit lorsque le traitement d'une caractéristique d'un stimulus affecte le traitement simultané d'un autre attribut du même stimulus (Stroop, 1935). Au cours de la tâche SCWT, un mot désignant une couleur parmi "bleu", "vert", "rouge" ou "jaune" apparaissait de manière imprévisible au centre de l'écran, soit dans une couleur congruente (similaire), soit dans une couleur incongruente (différente) (bleu, vert, rouge ou jaune). Pour obtenir des réponses non verbales de la part des participants, quatre touches du clavier ont été marquées avec des autocollants de couleur. Les participants devaient appuyer sur la touche du clavier correspondant à la couleur de l'"encre", et non au mot, le plus précisément possible. Un stimulus restait affiché à l'écran pendant une durée maximale de 2000 ms (**Figure 25**). Le délai entre deux stimuli successifs était de 250 ms. La tâche était composée de 400 essais successifs.

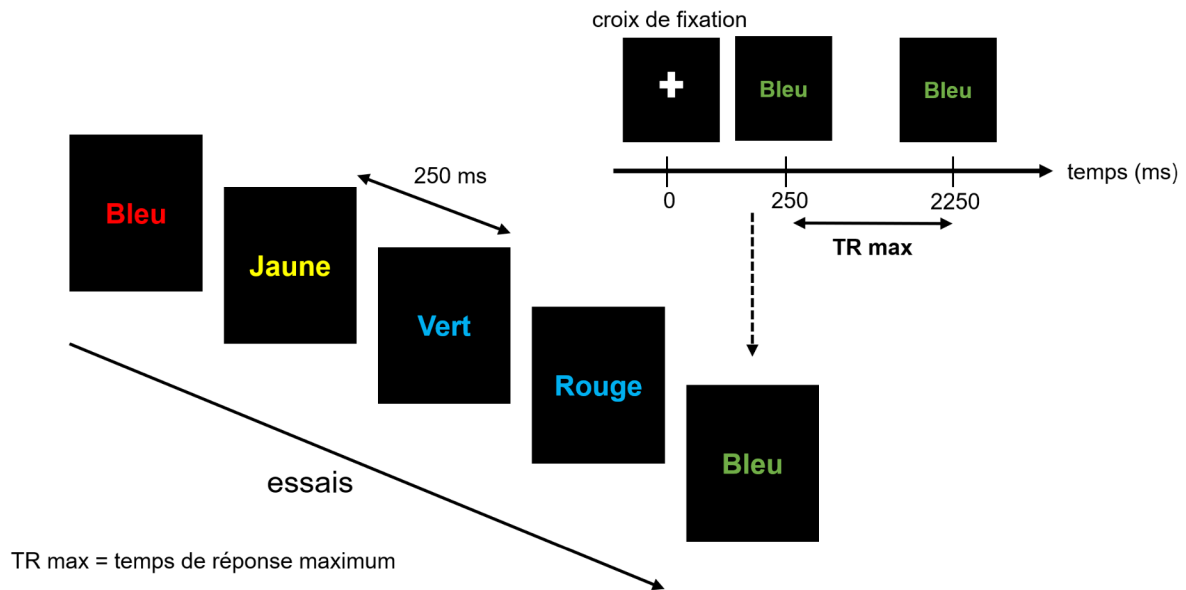


Figure 25 – Séquence d’affichage de la tâche de Stroop.

Tâche Go/No-Go (GNGT)

La tâche go/no-go (GNGT) mesure la capacité des participants à maintenir leur attention et à contrôler leur réponse. Elle rend compte de la retenue de l'action grâce aux quantités relatives de signaux no-go (ici 30%) apparaissant à la place de signaux go. Les sujets se voient présenter une série de stimuli et il leur est demandé de répondre lorsqu'un stimulus go est présenté et de s'abstenir de répondre lorsqu'un stimulus no-go est présenté. La tâche a été organisée comme suit (**Figure 26**) : une ellipse apparaissait au centre de l'écran comme stimulus, soit de couleur verte avec l'instruction « appuyez sur la barre espace » (go) ou de couleur rouge avec l'instruction « n'appuyez pas sur la barre espace » (no-go). Les participants devaient répondre le plus rapidement possible au signal go en appuyant sur la barre espace pendant une durée maximale de 1000ms. Après la réponse du participant ou un temps d'affichage écoulé, le stimulus suivant apparaissait 250 ms plus tard. La tâche consistait en 600 stimuli successifs, dont 70 % de go et 30 % de no-go, présentés de manière aléatoire.

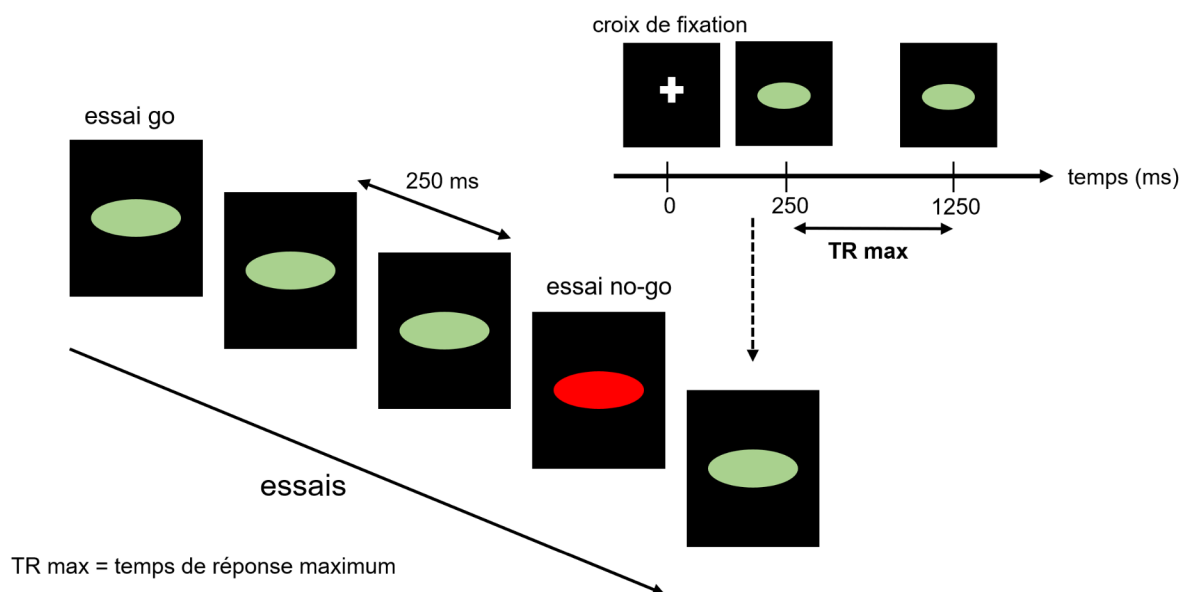


Figure 26 – Séquence d’affichage de la tâche de go/no-go.

Tâche de signal stop (SST)

La tâche du signal stop (SST) est un test d'inhibition motrice. Par rapport à la tâche go/no-go (voir ci-dessous) où le signal no-go est présenté dans la même temporalité que le signal go, le signal stop est présenté après le stimulus go, de sorte que la réponse est déjà en cours d'achèvement. Le SST requiert alors de l'annulation d'action, c'est-à-dire qu'il impose la suppression de la réponse motrice déjà initiée (Littman & Takács, 2017; Raud et al., 2020). Ici, la tâche consistait en un stimulus « flèche verte » pointant soit vers la droite, soit vers la gauche, invitant le participant à appuyer sur la flèche droite ou gauche sur le clavier le plus rapidement possible (**Figure 27**). Dans certains cas (30%), un cercle rouge apparaissait autour de la flèche affichée après un délai variant de 50 à 400 ms (pas de 50 ms) de manière imprévisible. Les participants ont été informés que le cercle rouge représentait un signal d'arrêt les invitant à ne pas répondre (Logan et al., 1997; Logan & Cowan, 1984; Verbruggen & Logan, 2009). Cette tâche comprenait 400 stimuli successifs. Dans tous les cas, les flèches (stimulus) restaient affichées pendant une durée maximale de 1000 ms. Le stimulus suivant apparaissait 250 ms après la réponse du participant ou un temps d'affichage écoulé. La latence associée au processus d'inhibition engagé dans les essais avec signal d'arrêt n'est pas directement mesurable. Cet indice est calculé en estimant le temps de réaction au signal d'arrêt (SSRT) à partir de la distribution des

temps de réaction dans les essais avec signal go uniquement (Band et al., 2003; Logan et al., 1997; Logan & Cowan, 1984; Verbruggen & Logan, 2009).

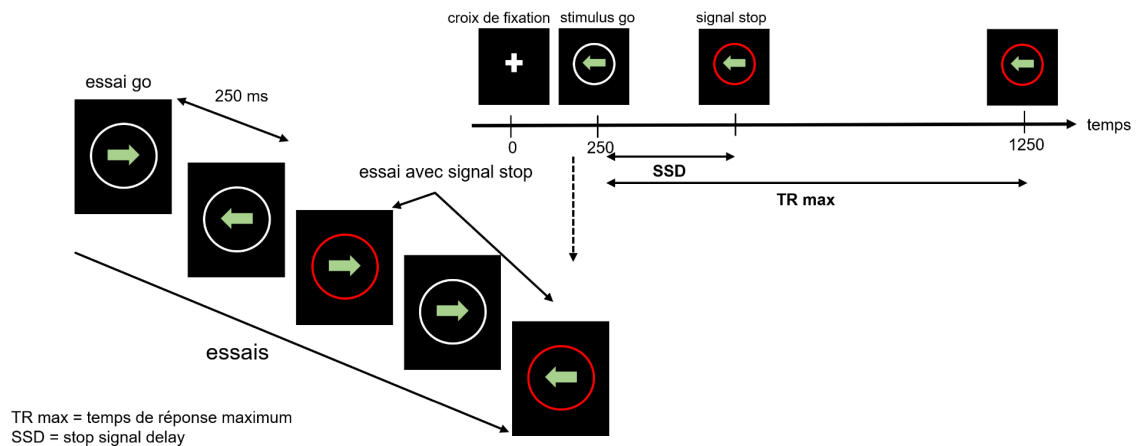


Figure 27 – Séquence d’affichage de la tâche de signal stop.

Analyse des séries temporelles RR

Une ceinture Polar H10 (Polar Electro, Finlande) a été utilisée pour récolter la VRC avec une précision de l’ordre de la milliseconde sur la base du signal ECG. Les séries temporelles RR enregistrées avec cette ceinture ont été comparées avec des dispositifs ECG traditionnels et ont démontré une très bonne précision (Gilgen-Ammann et al., 2019; Pasadyn et al., 2019). Le biosignal de VRC comprenait entre 500 et 700 échantillons pendant la Baseline et entre 400 et 600 échantillons pendant les tâches cognitives en fonction de la fréquence cardiaque des sujets. Les séries temporelles ont été importées dans Matlab (Matlab Release 2020a, Mathworks, Natick, MA, USA) pour analyse à l’aide de fonctions Matlab et d’algorithmes personnalisés. Les séries RR ont été inspectées visuellement pour identifier les artefacts ou les battements irréguliers puis remplacés par des valeurs adjacentes interpolées. Moins de 1% des intervalles ont été remplacés dans les séries analysées.

Analyses temporelles et fréquentielles

La fréquence cardiaque moyenne et le RMSSD ont été calculés. Comme décrit précédemment, RMSSD reflète l’ampleur des fluctuations à court terme et est généralement associé au tonus vagal (Task Force of The European Society of Cardiology and The North American & Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). La transformée de Fourier rapide a été calculée à partir de séries temporelles RR rééchantillonnées à 4 Hz en utilisant une interpolation par spline cubique. Les

puissances associées aux basses fréquences (LF) entre 0,04 Hz et 0,15 Hz et aux hautes fréquences (HF) entre 0,15 Hz et 0,4 Hz ont été extraites de la densité spectrale de puissance (DSP) de la VRC. Le ratio entre ces deux indices a également été calculé (LF/HF).

Entropie dans les séries temporelles RR

Les mécanismes de régulation complexes dans les systèmes biologiques ont été étudiés par des mesures d'entropie calculée sur plusieurs échelles de temps (Costa et al., 2005). Cette entropie multi-échelles MSE a été améliorée pour prendre en compte la non-stationnarité et la durée contenue des enregistrements dans le contexte expérimental (ici 10 minutes et 8 minutes respectivement pour la Baseline et les tâches cognitives) (Gow et al., 2015; Magagnin et al., 2011; Porta et al., 2004).

Dans ce travail, la méthode RCMSE – équation (3) (Wu et al., 2014) a permis de calculer l'entropie en considérant quatre échelles de temps après avoir retiré la tendance dans les séries RR par la méthode EMD (Huang et al., 1998). La stationnarité a ensuite été vérifiée par la méthode restricted weak stationarity (RWS) (Porta et al., 2004). Le pourcentage de séries temporelles RR stationnaires dans chacune des conditions expérimentales est présenté en **Figure 28**. L'uniformisation de la longueur du signal est essentielle pour une détermination fiable de l'entropie, la longueur de chaque série temporelle analysée a été déterminée sur la base de la série la plus courte parmi les quatre de chaque individu. L'indice d'entropie E_i ainsi mesurée a été utilisé pour caractériser l'entropie d'une série en calculant l'aire sous la courbe de RCMSE par rapport aux échelles de temps en utilisant la méthode des trapèzes (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Deschodt-Arsac et al., 2020).

équation (3)
$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m} \right)$$

où x est la série temporelle d'intervalles RR, τ le facteur d'échelle, m la dimension intégrée (ici $m = 2$) et r le facteur de tolérance fixé ici à 0,15 (Costa et al., 2005). La valeur RCMSE à un facteur d'échelle τ est définie comme le logarithme naturel du ratio entre les moyennes du nombre de vecteurs appariés dimensionnels $n_{k,\tau}^m$ et $n_{k,\tau}^{m+1}$ calculés à partir de la k -ième série temporelle générée par coarse-graining.

Afin de mesurer la spécificité de la complexité des séries temporelles RR, chaque série expérimentale a été randomisée (n = 50 séries randomisées) et la méthode RCMSE a été appliquée sur ces séries nouvellement créées. Un profil distinct d'entropie entre les séries expérimentales et les séries de substitution est une condition préalable pour considérer que la mesure n'est pas la conséquence d'un bruit de fond, mais bien des adaptations en lien avec les conditions expérimentales (voir la **Figure 29**).

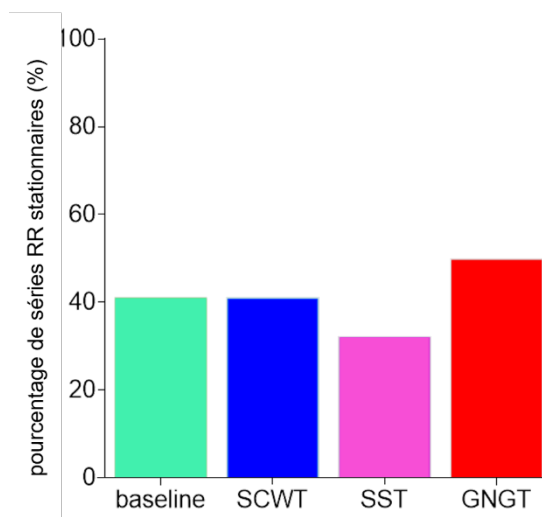


Figure 28 – Pourcentage de séries temporelles stationnaires dans chacune des conditions expérimentales.

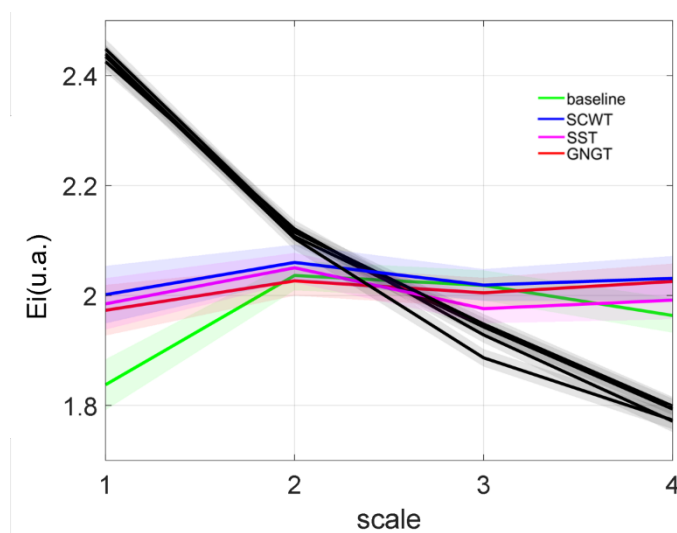


Figure 29 – Cinétique de l'entropie cardiaque mesurée sur les séries expérimentales originales ou sur les séries mélangées aléatoirement. Les profils sont bien distincts, témoin d'une entropie renseignant sur une complexité fonctionnelle dans les biosignaux originaux.

En plus des séries randomisées aléatoirement, 50 séries temporelles randomisées par phases ont été générées par une méthode appelée Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transformed (IAAFT) (Schreiber & Schmitz, 1996). Étant donné que la transformée de Fourier déforme la distribution de l'amplitude de la série originale lorsque la distribution de l'échantillon n'est pas gaussienne, la méthode IAAFT a mis en œuvre une procédure itérative (ici, le nombre d'itérations était de 200) qui contraint alternativement la série de substitution à avoir le même spectre de puissance et la même distribution d'amplitude (par une procédure de classement) que la série originale. Cette procédure, en accord avec les analyses récentes sur les biais méthodologiques des séries de VRC courtes (Faes et al., 2019; Porta et al., 2019), permet de détecter et de quantifier les composantes non linéaires présentes dans nos séries temporelles RR. La détection de ces composantes non linéaires a consisté à observer si les valeurs expérimentales d' E_i étaient inférieures au 2,5^e percentile de l' E_i calculé sur chacune des séries randomisées par phases (Porta et al., 2019). Le pourcentage de séries temporelles présentant une E_i inférieure au 2,5^e percentile des séries randomisées par phases dans les quatre conditions expérimentales est présenté sur la **Figure 30**.

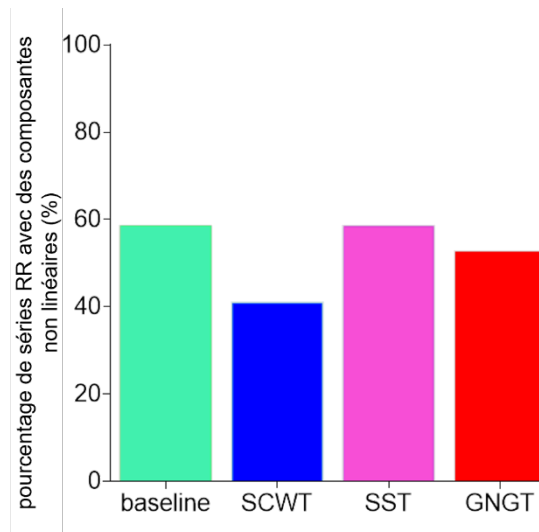


Figure 30 – Pourcentage de séries temporelles contenant des composantes non linéaires significatives dans chacune des conditions expérimentales dans le calcul de l'entropie multi-échelles.

Propriétés multifractales des séries temporelles RR

Les séries temporelles RR étant par nature échantillonnées de manière irrégulière, il est nécessaire de transformer une échelle d'observation (un nombre

d'échantillons) en une échelle de temps (Castiglioni et al., 2009, 2018). Les séries temporelles RR ont donc été rééchantillonnées à 1 Hz avant l'exécution de la méthode MM-DFA.

Pour chaque série temporelle RR rééchantillonnée à 1 Hz, l'exposant α a été calculé en fonction de l'échelle n et de l'ordre multifractal q en appliquant DFA comme décrit dans les travaux de Castiglioni et al. (Castiglioni, 2019; Castiglioni et al., 2018). La fonction de variabilité est ici calculée pour des tailles de blocs n comprises entre 10 et 128 points et la multifractalité calculée pour des q compris entre -5 et 5. En bref, les séries temporelles RR sont d'abord intégrées par somme cumulative après soustraction de la moyenne.

équation (4.1)
$$y(k) = \sum_{j=1}^i x(j) - \bar{x},$$

La somme cumulée est divisée en M blocs de taille n en utilisant des blocs se chevauchant au maximum. La variance des résidus dans le k -ième bloc ($1 \leq k \leq M$) après un retrait de la tendance à l'aide d'un polynôme d'ordre 1 par la méthode des moindres carrés $p(i)$ est :

équation (4.2)
$$\sigma_n^2(k) = \frac{1}{2} \sum (y(i) - p(i))^2,$$

de sorte que la fonction de variabilité de DFA est :

équation (4.3)
$$Fq(n) = \left(\frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (\sigma_n^2(k))^{\frac{q}{2}} \right)^{\frac{1}{q}} \text{ pour } q \neq 0,$$

équation (4.4)
$$Fq(n) = e^{\frac{1}{2M} \sum_{k=1}^M \ln(\sigma_n^2(k))} \text{ pour } q = 0$$

La méthode utilisée dans la présente étude pour obtenir la pente locale de $\log Fq(n)$ en fonction de $\log n$ mérite d'être détaillée, car nous avons utilisé à la fois la dérivée en 5 points, utilisée dans (Castiglioni et al., 2018) (équation (5) et équations connexes pour les extrema) et dans (Castiglioni, 2019) (équation (22)). La différence est que, dans ce dernier cas, les valeurs $\log n$ exactement équidistantes sont calculées par interpolation à partir de splines cubiques des échantillons $\log Fq(n)$. La raison pour laquelle les incréments ne sont pas exactement équidistants réside dans

le fait que n est un nombre entier arrondi, de sorte que les incréments successifs dus à l'erreur résiduelle sont sous-estimés puis surestimés et inversement. Il en résulte un schéma en "zig-zag", comme l'illustrent les **Figures 31** et **32**. L'interpolation permet d'obtenir un profil plus lisse. Des exemples de coefficients multifractals multi-échelles $\alpha(q, n)$ obtenus avec les deux méthodes sont fournis et présentés en **Figure 31**.

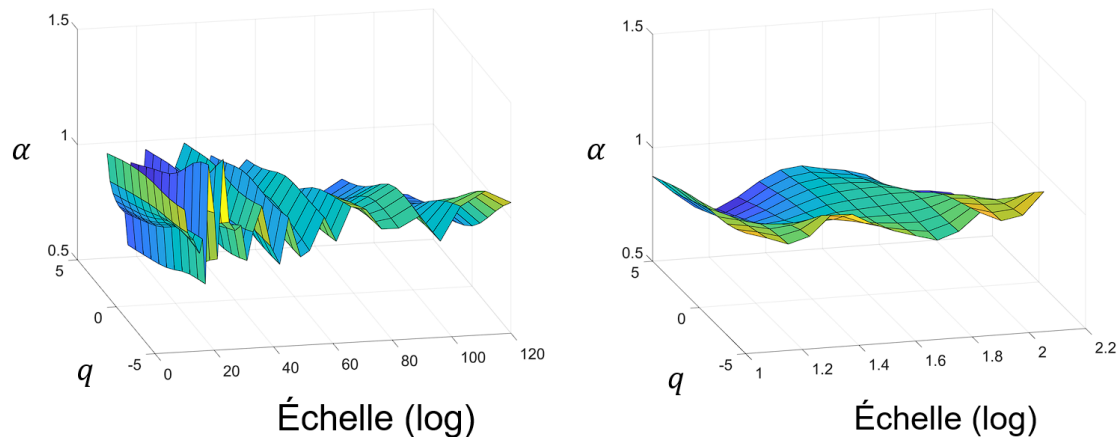


Figure 31 – Exemple de surfaces de multifractalité moyennées selon tous les participants dans la condition GNGT. Surfaces calculée avec à *gauche* – la méthode décrite dans (Castiglioni et al., 2018) ou à *droite* – avec la méthode rapide décrite dans (Castiglioni, 2019).

Afin de définir un indice multifractal en fonction de l'échelle d'observation n , le $MFi(n)$ a été obtenu en calculant l'écart-type de tous les $\alpha(q, n)$. Dans la **Figure 32**, le MFi a été tracé en fonction des échelles d'observation n . Pour comparer les tâches cognitives, nous avons finalement obtenu un indice multifractal concis appelé MFI en calculant l'aire sous la courbe (règle des trapèzes) obtenue avec la méthode rapide de MM-DFA (Castiglioni, 2019) entre l'échelle $n = 10 s$ et l'échelle $n = 17 s$ **Figure 32**. Dans cette gamme particulière d'échelles, l'analyse de la variance à mesures répétées (ANOVA) a montré une différence significative entre les conditions expérimentales (**Figure 33**).

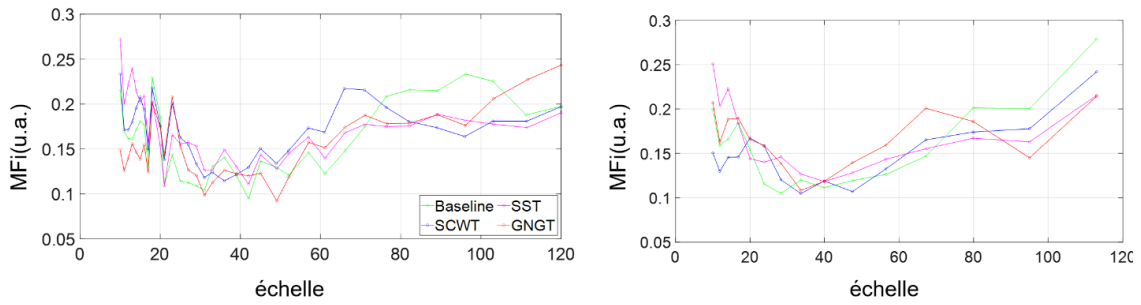


Figure 32 – Indice multifractal (MFI) calculé en fonction des échelles d'observation n avec à gauche – la méthode décrite dans (Castiglioni et al., 2018) ou à droite – avec la méthode rapide décrite dans (Castiglioni, 2019). Calcul pour chaque condition expérimentale, Baseline, SCWT, SST et GNGT.

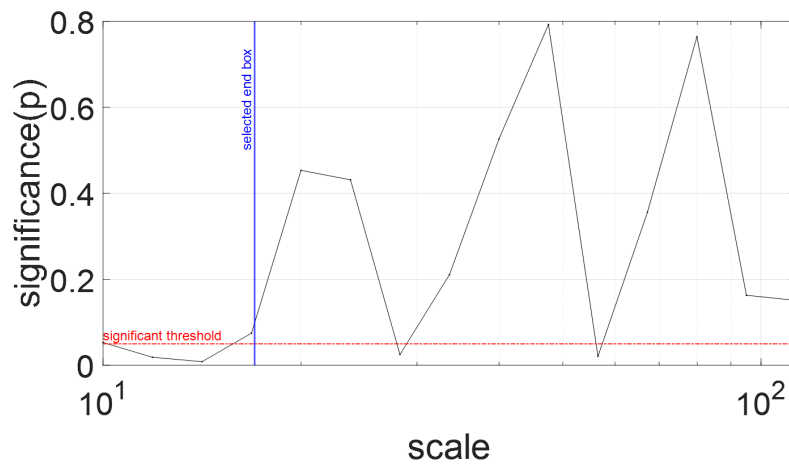


Figure 33 – valeur de significativité pour une ANOVA sur mesures répétées menée sur le paramètre MFI selon chaque échelle d'observation. La ligne bleue indique la fin de la plage d'échelles où la multifractalité diffère significativement selon la situation, entre $n = 10s$ et $n = 17s$.

À partir des séries temporelles RR expérimentales rééchantillonnées à 1 Hz, nous avons généré, comme pour l'entropie, 50 séries de substitution à l'aide de IAAFT, pour détecter et quantifier les composantes non linéaires. La détection a consisté à observer si les valeurs de MFI, pour les échelles de calcul du paramètre MFI, se situent à l'intérieur ou à l'extérieur de l'intervalle de confiance à 95 % de la distribution des valeurs calculées sur les séries randomisées par phases. Pour chaque situation, le nombre de participants présentant des séries RR avec des valeurs de MFI à l'intérieur ou à l'extérieur de l'intervalle de confiance à 95 % est présenté (**Figure 34**).

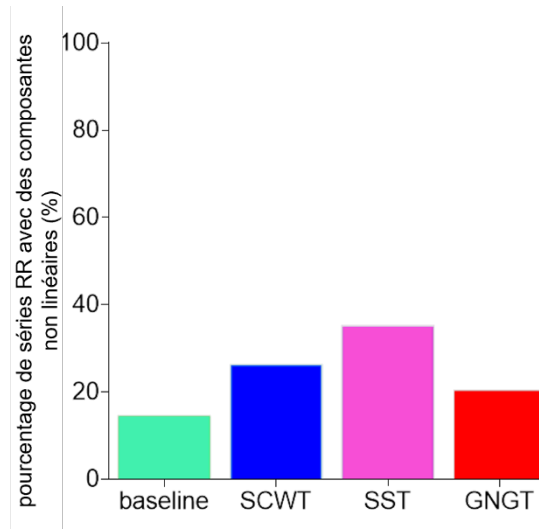


Figure 34 – Pourcentage de séries temporelles contenant des composantes non linéaires significatives dans chacune des conditions expérimentales dans le calcul de l'indice de multifractalité multi-échelle.

Analyse statistique

Les résultats ont été soumis à un test de normalité (test de Shapiro-Wilk) et d'homogénéité des variances (test de Levene). Les valeurs sont exprimées en moyenne et en écarts-types par rapport à la moyenne. Les valeurs aberrantes ont été identifiées à l'aide de la méthode de l'intervalle interquartile décrite par Tukey (Tukey, 1977). Ces valeurs ont été remplacées par la valeur moyenne de l'échantillon considéré.

Pour tester les effets de la tâche sur les dynamiques cardiaques, nous avons utilisé à la fois des tests statistiques standards et des équivalents bayésiens afin d'approfondir la compréhension et de guider l'interprétation de la signification. Cette approche bayésienne permet de mesurer la probabilité de l'hypothèse alternative par rapport à l'hypothèse nulle (Keysers et al., 2020; Rouder et al., 2009). L'un des inconvénients des tests fréquentistes sur l'hypothèse nulle est qu'une p value non significative (p. ex., lorsqu'il n'y a pas d'effet de la condition sur les mesures expérimentales) ne peut être interprétée comme un soutien à l'hypothèse nulle (Rouder et al., 2009; Wagenmakers, 2018). Pour adresser ce problème et confirmer si les résultats non significatifs apportent un soutien potentiel à l'hypothèse nulle, nous avons calculé le facteur de Bayes (BF) : plus précisément, nous avons calculé la valeur logarithmique du paramètre BF_{10} (facteur de Bayes donnant des preuves pour l'hypothèse alternative H_1 par rapport à l'hypothèse nulle H_0) notée $\log(BF_{10})$. Cet

indicateur peut facilement être interprété de telle sorte qu'une valeur négative indique un soutien à l'hypothèse nulle tandis qu'une valeur positive indique une preuve en faveur de l'hypothèse alternative (voir le tableau **annexe 8** pour une échelle d'interprétation du $\log(BF10)$ (Jeffreys, 1961).

Pour les analyses standards, nous avons effectué des ANOVAS sur mesures répétées ou son équivalent non paramétrique, le test de Friedmann. Pour les tests post-hoc standards, nous avons appliqué la correction de Holm pour les comparaisons multiples. Pour les analyses bayésiennes, nous avons utilisé les a priori par défaut de JASP et notre modèle a été comparé au modèle nul pour l'ANOVA bayésienne sur mesures répétées (Wagenmakers, 2018). Les analyses standards et bayésiennes ont été réalisées avec la tâche (effet de la tâche) comme facteur intra-participant. Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été utilisées pour mesurer la sensibilité et la spécificité des indices calculés (Metz, 1978). L'aire sous la courbe ROC (ASC) a été calculée pour chaque indice. Cette aire représente la précision de l'indice dans un paradigme de classification binaire (Hanley & McNeil, 1982). Y_i correspond à une mesure de la capacité d'un test diagnostique à équilibrer la sensibilité et la spécificité ($Y_i = sensitivity + specificity - 1$). Les données ont été analysées dans JASP (version 0.14.1.0, <https://jasp-stats.org>).

Dans les **Figures 35** et **36**, les résultats ont été produits à l'aide de la fonction NotBoxPlot (1.31.0.0 <https://github.com/raacampbell/notBoxPlot>) développée dans MatLab. Ces figures montrent la moyenne (ligne rouge), 1 ET (zone gris foncé) et l'intervalle de confiance à 95% pour la moyenne de chaque groupe (zone gris clair). Les valeurs individuelles sont également affichées.

Résultats

Performance cognitive

Un ensemble de mesures comprenant le temps de réponse individuel et la précision a été obtenu pour quantifier la performance des tâches cognitives (**Tableau 1**). Le temps de réponse (TR) le plus élevé a été observé pour le SCWT avec une valeur moyenne de 879 ± 119 ms. Le SCWT impose un compromis entre la vitesse et la précision de la réponse. La faible variabilité du temps de réponse peut s'expliquer par les instructions données aux participants encourageant la précision plutôt que la vitesse. Le temps de réponse dans le SST, comparé au GNGT, nous renseigne sur le

temps nécessaire pour initier et biaiser la réponse sensorimotrice dans le SST, mais pas dans le GNGT. Ainsi, comme attendu, un temps de réponse plus long a été observé dans SST, 496 ± 69 ms, par rapport à GNGT, 405 ± 64 ms ($p < 0,001$, $\log(\text{BF}10) = 18,3$).

Tableau 1 – Données descriptives des variables comportementales de performance mesurées pendant les trois tests cognitifs.

Variable (unité)	SCWT	SST	GNGT
TR (ms)	879 ± 119^c	496 ± 69^c	$405 \pm 64^*$
perf (%)	97.0 ± 2.25	99.3 ± 0.83	97.6 ± 1.80
SSRT (ms)		308 ± 32.4	
inhib perf (%)		60.4 ± 22.7	

TR = temps de réponse ; perf = performance ; SSRT = stop signal reaction time ; inhib perf = performance d'inhibition. * indique une différence significative de la condition avec les conditions comparées (c).

Métriques classiques des séries temporelles RR

La dynamique de la fréquence cardiaque a été décrite à partir de marqueurs classiques d'analyses temporelles ou fréquentielles. Les statistiques descriptives de ces indices sont résumées dans le **Tableau 2**. L'absence de changement dans la durée moyenne de l'intervalle RR (entre SST et GNGT par rapport à la Baseline) indique que la fréquence cardiaque en soi n'était pas adéquate comme marqueur spécifique de la tâche, ce qui est également vrai pour les autres indices traditionnels, RMSSD, LF, HF et LF/HF. En outre, ces marqueurs autonomes ont fait preuve d'une faible sensibilité, comme le montre l'analyse des courbes ROC. Ils n'ont jamais atteint la valeur la plus élevée de l'ASC ou de l'indice de Youden (Y_i), à l'exception d'un avantage marginal pour l'ASC de l'indice LF pour la tâche GNGT (**Tableau 3**).

Tableau 2 – Données descriptives des métriques classiques mesurées sur les séries temporelles RR dans les quatre conditions expérimentales.

Variable (unité)	Baseline	SCWT	SST	GNGT
RRmoyen (ms)	841 ± 131^c	$812 \pm 131^*$	836 ± 131^c	832 ± 135^c
RMSSD (ms)	43.3 ± 18.9	42.0 ± 18.1	45.3 ± 21.1	44.7 ± 21.7
LF (ms^2/Hz)	1471 ± 927	1165 ± 462	1291 ± 643	1064 ± 463
HF (ms^2/Hz)	886 ± 630	685 ± 515	862 ± 777	862 ± 761
LF/HF	2.25 ± 1.69	2.62 ± 1.95	2.23 ± 1.19	2.23 ± 1.51
E_i (a.u.)	5.96 ± 0.35^c	$6.20 \pm 0.22^*$	6.01 ± 0.34^c	6.03 ± 0.37^c
MFI (a.u.)	0.46 ± 0.20^c	0.48 ± 0.24	$0.64 \pm 0.44^*$	0.39 ± 0.18^c

* indique une différence significative de la condition avec les conditions comparées (c).

Entropie multi-échelles dans les séries temporelles RR

Comme indiqué dans les méthodes, étant donné que la non-stationnarité peut affecter la mesure de l'entropie, un test RWS a été réalisé sur les séries temporelles RR. Le pourcentage de séries temporelles stationnaires dans nos phases expérimentales a atteint environ 40 % (**Figure 28**). Plus important, ce pourcentage n'était pas significativement différent selon les conditions expérimentales ($p = 0,49$), ce qui indique que les différences dans l'entropie spécifique à la tâche peuvent difficilement résulter d'un biais dû à une singularité dans la non-stationnarité. Comme expliqué dans les méthodes, l'entropie multi-échelles calculée sur nos séries temporelles expérimentales a été comparée à l'entropie des séries randomisées aléatoirement. La **Figure 29** indique que les séries randomisées présentent un profil typique d'un bruit blanc, complètement imprédictible. Cela diffère nettement des profils d'entropie dans les séries temporelles expérimentales. En ce qui concerne les tests de non-linéarité avec les séries randomisées par phases, la **Figure 30** illustre le pourcentage de sujets dont la multifractalité provient effectivement de processus non linéaires agissant sur plusieurs échelles, ce qui représente 40 à 60 % des participants dans nos conditions.

Contrairement aux résultats obtenus avec les marqueurs classiques, l'indice E_i , est influencé par la tâche, comme le montre l'ANOVA sur mesures répétées ($F(3,99) = 4,67$, $p < 0,01$, $\log(\text{BF}10) = 2,20$). L'analyse post-hoc a montré que l' E_i atteignait une valeur plus élevée pendant le SCWT par rapport à la Baseline ($p < 0,01$, $\log(\text{BF}10) = 2,76$), au SST ($p < 0,05$, $\log(\text{BF}10) = 2,29$) et au GNGT selon l'analyse bayésienne ($p = 0,06$, $\log(\text{BF}10) = 1,43$) (**Figure 35**). En d'autres termes, l'entropie de la série temporelle RR a spécifiquement augmenté dans le test d'inhibition qui impliquait une interférence cognitive. En accord avec ces résultats, E_i était le marqueur le plus sensible permettant de distinguer le SWCT de la ligne de base (**Figure 37** et **Tableau 3**).

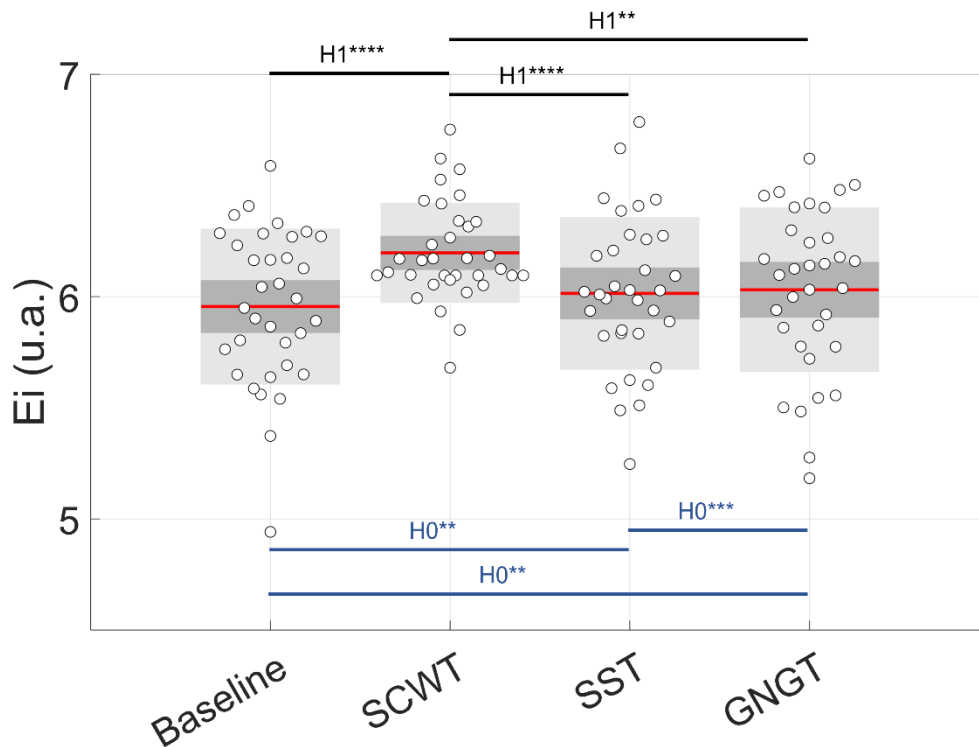


Figure 35 – Effet de la condition sur la valeur de l'indice d'entropie (E_i).

$H1^{****}$, $H1^{**}$, $H0^{***}$ et $H0^{**}$ représentent, respectivement, des évidences extrême et forte pour l'hypothèse alternative et des évidences très forte et forte pour l'hypothèse nulle.

Multifractalité dans les séries temporelles RR

La **Figure 34** montre le pourcentage de sujets qui ont démontré des non-linéarités provenant effectivement de processus non linéaires agissant sur plusieurs échelles dans la dynamique RR multifractale. Ces non-linéarités ont été observées chez 20 à 35 % des participants, dans chaque tâche cognitive, alors qu'elles ne l'ont été que dans 14 % des cas dans la Baseline.

L'indice MFI obtenu à partir de l'aire sous la courbe de MFi entre les échelles $n = 10s$ et $n = 17s$ était significativement différent entre les situations expérimentales ($F(3,99) = 11,4$, $p < 0,01$, $\log(\text{BF}10) = 3,71$). L'analyse post-hoc a montré que l'indice MFI était significativement plus élevé dans la tâche SST par rapport à la Baseline, comme l'indique l'analyse bayésienne ($p = 0,08$, $\log(\text{BF}10) = 1,03$) et par rapport à la tâche GNGT ($p < 0,01$, $\log(\text{BF}10) = 3,46$) (**Figure 36**).

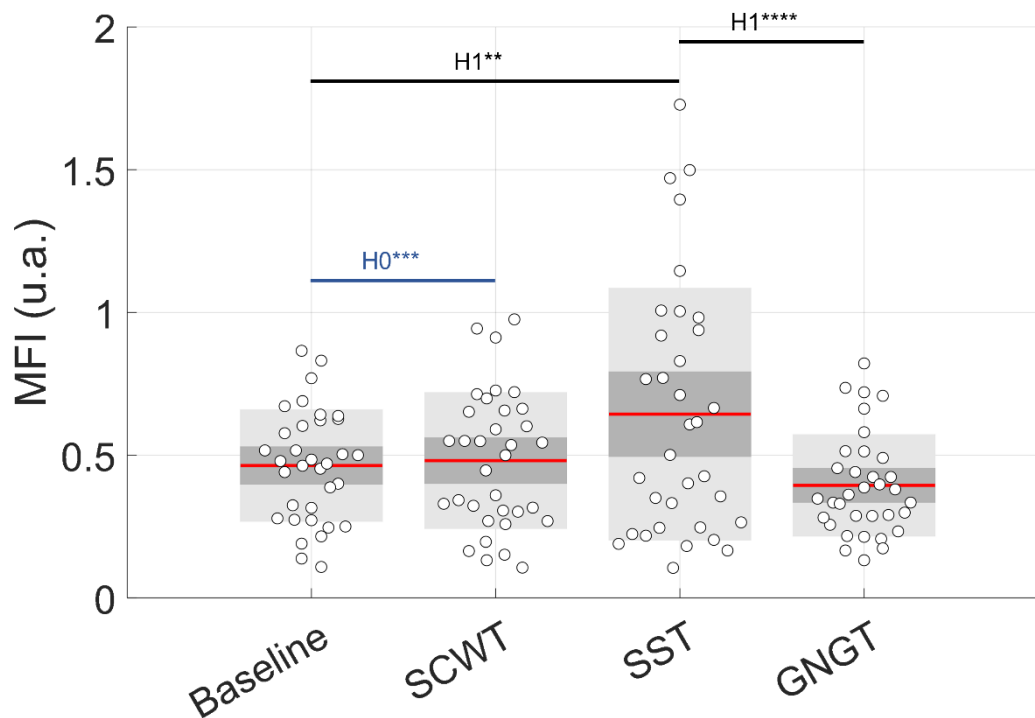


Figure 36 – Effet de la condition sur l'indice de multifractalité multi-échelles (MFI).

H1****, H1** et H0*** représentent, respectivement, des évidences extrême et forte pour l'hypothèse alternative et une évidence très forte pour l'hypothèse nulle.

Analyse de sensibilité :

L'analyse des courbes ROC incluant tous les indices mesurés sur la VRC est présentée dans la **Figure 37**. L'aire sous la courbe (ASC) et les indices de Youden (Yi) correspondants sont présentés dans le **Tableau 3**. Dans chacune des trois tâches (SCWT, SST, GNGT), l'aire sous la courbe la plus élevée ou l'indice de Youden le plus élevé ont été obtenus soit pour Ei, soit pour MFI. Cela démontre que ces indices non linéaires multi-échelles ont surpassé les marqueurs cardiaques autonomes classiques. C'était principalement le cas pour l'entropie dans le SCWT (**Figure 37** et **Tableau 3**).

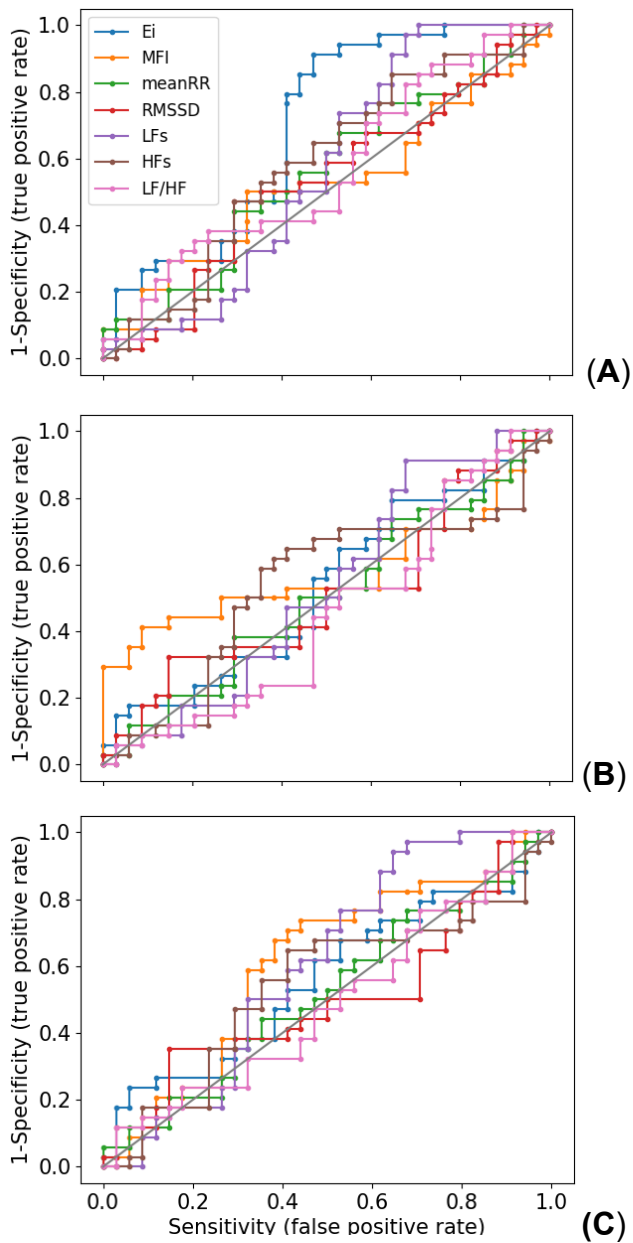


Figure 37 – Courbes ROC pour les indices mesurés sur les séries temporelles d'intervalles RR. Classification binaire entre la tâche SCWT et la Baseline **(A)**, la tâche SST et la Baseline **(B)** et la tâche GNGT et la Baseline **(C)**.

Tableau 3 – Mesures de sensibilité et de spécificité des indices mesurés sur les séries temporelles d'intervalles RR, aire sous la courbe ROC (ASC) et indice de Youden (Y_i).

Indices	SCWT/baseline		SST/baseline		GNGT/baseline	
	ASC	Y_i	ASC	Y_i	ASC	Y_i
RRmoyen	0.55	0.15	0.51	0.09	0.52	0.08
RMSSD	0.53	0.18	0.51	0.18	0.50	0.21
LF	0.56	0.29	0.53	0.24	0.60	0.29
HF	0.58	0.21	0.53	0.24	0.54	0.24
LF/HF	0.56	0.15	0.45	0.08	0.49	0.08
E_i	0.69	0.44	0.53	0.15	0.56	0.18
MFI	0.52	0.18	0.58	0.32	0.61	0.29

Discussion

Basée sur les interactions cognitivo-autonomiques et les interdépendances qui en résultent dans le CAN, la présente analyse de la complexité des séries temporelles RR permet de tirer trois conclusions principales en accord avec les hypothèses initiales :

(i) Les métriques non linéaires multi-échelles, ici l'entropie et la multifractalité, sont les outils de mesure de la VRC qui distinguent le mieux les architectures cognitivo-autonomiques associées à différentes tâches.

(ii) Bien que l'inhibition de la réponse soit un concept commun à toutes les tâches, l'entropie, un marqueur connu des interactions complexes (Blons, Arzac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019), a augmenté spécifiquement en présence d'interférences cognitives (tâche de Stroop).

(iii) La multifractalité, marqueur d'une adaptation efficace associée à un plus grand nombre de réseaux cérébraux en interaction (Torre et al., 2019; Vergotte et al., 2018), a augmenté sur plusieurs échelles, en particulier lors de l'annulation d'action, dont on sait qu'elle nécessite de biaiser un réseau sensorimoteur initialement recruté.

Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour fournir des preuves directes de l'organisation des réseaux cérébraux, l'intuition que des interdépendances cognitivo-autonomiques spécifiques pourraient être déduites d'un comportement non linéaire au-delà des limites du cerveau, semble être en adéquation avec nos conclusions basées sur la dynamique de la fréquence cardiaque.

Des tâches cognitives proches impliquant la fonction exécutive d'inhibition ont parfois été utilisées de manière interchangeable. Cependant il a été démontré qu'elles

introduisaient une coordination hiérarchique différente et une spécificité fine dans la dynamique neuronale (Littman & Takács, 2017; Raud et al., 2020). Dans le présent travail, nous postulons que ces dynamiques neuronales peuvent avoir des conséquences directes sur la structure temporelle du rythme cardiaque d'un individu, étant donné les interdépendances entre les circuits cognitifs et autonomes (Luque-Casado et al., 2016).

L'intuition essentielle est que, dans le paradigme interaction-dominant, le fonctionnement cognitif est une propriété émergente qui découle des interactions entre les réseaux de systèmes (Ihlen & Vereijken, 2010; Stephen et al., 2009; Van Orden et al., 2003). La cognition s'incarne dans ces réseaux dynamiques complexes où les processus non linéaires sont omniprésents et où l'architecture de contrôle s'étend sur plusieurs échelles temporelles. En admettant que la dynamique neuronale spécifique à une tâche et la complexité du réseau vont de pair, on pourrait concevoir que les métriques non linéaires pourraient être bien indiquées pour rendre compte de la coordination subtile entre le cerveau et le cœur. Ces dernières années, de telles mesures de la variabilité du rythme cardiaque ont montré une interprétation plus fine des interactions cognitivo-autonomiques (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Blons, Arsac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019; Dimitriev et al., 2016; Young & Benton, 2015). Dans cette veine et en tant que résultat critique de ce travail, l'entropie et la multifractalité ont surpassé les marqueurs classiques des modulations autonomes cardiaques pour distinguer des réponses individuelles à certaines tâches cognitives (**Tableau 1**). Ces marqueurs peuvent rendre compte de la spécificité du fonctionnement cognitif dans une tâche d'inhibition d'interférence et dans une tâche d'annulation d'action.

Comme l'illustre la **Figure 35**, notre étude met en évidence une réponse singulière de l'entropie (E_i) dans la tâche de Stroop. Tâche qui nécessite la résolution d'interférences cognitives tandis que la réponse globale est également influencée par l'historique des essais récents, comme le montrent les effets de séquence (C. Kim et al., 2014). Les études de neuro-imagerie ont associé l'implication causale du cortex préfrontal et ont mis en évidence une dynamique neuronale critique dans cette structure pour le contrôle cognitif adaptatif (Friebs et al., 2020). Le contrôle émergent est mis en œuvre après avoir reçu des informations du cortex cingulaire antérieur, ce qui suggère que le réseau entre le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur peut maintenir ou réinitialiser de manière flexible des stimuli précédemment

expérimentés au service de la performance (C. Kim et al., 2014). Il est intéressant de noter que ces structures corticales sont communes au réseau CAN (Benarroch, 1993; Thayer et al., 2009; Thayer & Lane, 2000). Une précédente étude de l'équipe a suggéré que l'organisation fonctionnelle du CAN se reflète dans la dynamique des battements du cœur (Blons, Arzac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019). La présente étude confirme que l'entropie calculée avec RCMSE peut capturer les principales caractéristiques des interactions cognitives. Notre hypothèse principale – un lien causal entre une architecture cognitive-autonome spécifique et la dynamique non linéaire dans les séries temporelles RR – semble être vérifiée par l'amélioration de l'entropie lors d'une interférence cognitive. Ce résultat apporte une nouvelle facette à l'utilisation de l'entropie dans le contrôle autonome périphérique en tant que marqueur fiable pour saisir les structures cognitives individuelles au-delà des limites du cerveau.

Le contrôle inhibiteur est généralement considéré comme une fonction exécutive multiréseaux qui est essentielle pour une réactivité flexible aux exigences changeantes de l'environnement. Les tâches cognitives connues sous le nom de tâche de signal stop (SST) et de tâche go/no-go (GNGT) ont été conçues pour mesurer les performances individuelles en matière d'inhibition de la réponse. Tout d'abord, elles se distinguent de la SCWT par l'absence d'interférence cognitive. Dans notre contexte expérimental, c'est un argument pour expliquer les différentes signatures reflétées dans l'entropie, comme nous l'avons vu plus haut. Deuxièmement, l'exécution d'une inhibition telle que proposée par des tâches SST ou GNGT repose sur des cascades de processus neuronaux différents. Le GNGT fait appel à une retenue d'action "simple" tandis que le SST implique une annulation d'action plus "compliquée" après avoir engagé une dynamique neuronale sensorimotrice (Raud et al., 2020). Ce dernier scénario exige que les participants adaptent une architecture cognitive qui mobilise des réseaux cérébraux spécifiques associés aux processus sensorimoteurs. La signature multifractale supposée de ces interdépendances cognitivo-autonomiques, reflétée par la VRC, est une découverte essentielle. Récemment, le degré de multifractalité dans le signal de sortie d'un système sensorimoteur s'est avéré être un marqueur d'une adaptation efficace (Torre et al., 2019), reflétant un plus grand nombre de réseaux cérébraux en interaction (Vergotte et al., 2018). En accord avec ce qui précède, une hypothèse interprétative a été formulée ici. Le réseau coordonné plus riche opérant dans le SST en raison de la réponse motrice et du biais intentionnel pourrait être la cause d'une plus grande multifractalité. En l'absence de mesures

directes supplémentaires de la connectivité du réseau cérébral, cette suggestion reste spéculative.

Conclusion

La façon dont les architectures cognitives spécifiques à une tâche influencent la coordination dynamique des réseaux cérébraux et cardiaques se reflète au-delà des limites du cerveau, dans la dynamique non linéaire du rythme cardiaque.

Cette constatation a des implications intéressantes pour le monitoring de l'Humain pour lequel il est difficile d'effectuer des mesures directes de l'activité cérébrale.

Nos résultats suggèrent que **l'entropie est un marqueur fiable pour révéler des adaptations de réseaux spécifiques**. En outre, la façon dont le réseau cognitif-autonome agrège les activités de réseaux parallèles comme le réseau sensorimoteur pourrait être **finement appréhendée grâce aux développements récents de méthodes multifractales multi-échelles**. Cette étude appuie le potentiel des métriques d'entropie et de multifractalité pour capturer la complexité des biosignaux et les réorganisations centrales et périphériques sous-jacentes.

Étude n°2 – Les effets aigus d’une séance de neurofeedback SMR pour optimiser l’attention de jeunes sujets sains

Cette étude a fait l’objet d’une publication : Bouny, P., Arzac, L. M., Pratiel, Y., Boffet, A., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2022). A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay. *Brain Sciences*, 12(6), Article 6 (cf. **Annexe 2**).

Introduction

L’objectif de cette seconde étude est d’évaluer les effets d’une session de neurofeedback SMR sur la cognition.

L’entraînement par neurofeedback (NFb) s’est développé ces dernières années comme une pratique mentale dans laquelle le sujet est guidé pour apprendre à générer des ondes cérébrales. De nombreux travaux ont pointé l’efficacité du neurofeedback SMR dans la gestion du sommeil et dans le traitement de maladies comme l’épilepsie. Des travaux plus récents ont souligné l’influence d’un tel entraînement sur différentes fonctions cognitives. Cependant, ces études longitudinales utilisent le neurofeedback selon des protocoles d’entraînement longs de plusieurs dizaines de sessions.

Dans la perspective de cette thèse reposant sur la description de techniques de remédiation à un état de fatigue cognitive, l’objectif est d’évaluer les effets à court terme du neurofeedback SMR. Le but de cette seconde étude est ainsi de **mesurer l’influence d’une unique session sur l’attention, fonction exécutive majeure de l’Homme impliquant des structures corticales particulièrement affectées par le mécanisme de la fatigue cognitive.**

Dans l’étude n°1, la multifractalité multi-échelles a été utilisée pour discriminer les conditions dans lesquelles des cascades plus importantes de processus neuronaux dominant dans les interactions entre le cerveau et le cœur. Les mesures d’entropie multi-échelles ont quant à elles permis de caractériser l’importance du flux d’informations au sein du réseau autonome central (CAN) (Blons, Arzac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Blons, Arzac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019; Wu et al., 2014). L’évolution des coordinations entre le cerveau et le cœur pendant une tâche d’attention

sélective pourrait très certainement être modélisée de manière plus complète sur la base de l'utilisation de ces indices.

À notre connaissance, le lien entre les bénéfices possibles d'une séance unique de NFb-SMR et l'intégration neuroviscérale lors d'une tâche nécessitant une attention sélective n'a pas été exploré. Nous avons donc cherché à montrer que l'amélioration de l'attention, résultant d'une seule séance de NFb-SMR, se reflète de manière fiable dans la multifractalité à plusieurs échelles de la dynamique de la VRC en raison de la structuration particulière de l'interaction cerveau-cœur résultant du neurofeedback. L'utilisation de la tâche de Stroop (SCWT) a permis de quantifier la qualité de l'attention sélective. Un groupe témoin (Ctrl) a été comparé au groupe de neurofeedback (NFb) (NFb-SMR). La multifractalité multi-échelles (Castiglioni, 2019) et l'entropie multi-échelles RCMSE (Wu et al., 2014) ont été calculées à partir de la VRC recueillie pendant le SCWT.

Matériel et méthodes

Participants

Trente-cinq étudiants en sciences du sport en bonne santé (20 femmes, 15 hommes, âgés de 21 ± 3 ans) ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette seconde étude. Tous les participants ont déclaré ne pas avoir d'antécédents de troubles neurologiques ou physiologiques et avoir une vision normale ou corrigée. Aucun d'entre eux n'avait jamais suivi d'entraînement en NFb. Il a été demandé aux participants d'éviter l'alcool et la caféine et de s'abstenir de toute activité physique intense pendant les 24 heures précédant l'expérience. Les participants ont été répartis au hasard en deux groupes. Le groupe NFb ($n = 17$, âge 21 ± 1 ans, 10 femmes) a suivi une seule séance de NFb pendant 20 minutes (comme décrit ci-dessous). Le groupe Ctrl ($n = 18$, âge 21 ± 4 ans, 10 femmes) a quant à lui regardé un documentaire animalier neutre pendant cette période.

Procédure

Avant et après l'intervention (NFb ou regarder un documentaire), les participants ont effectué un test de Stroop (SCWT) pendant 8 minutes, tandis que la variabilité de leur fréquence cardiaque était mesurée. Pour cela, ils étaient tranquillement assis sur une chaise à une distance d'environ 0,5 m de l'écran de 15,6 pouces d'un ordinateur

portable dont le clavier était utilisé pour répondre aux stimuli du SCWT affichés à l'écran. Afin de se familiariser avec la tâche, les participants ont effectué un premier SCWT pendant 8 min, guidés par l'expérimentateur pour comprendre parfaitement la tâche, principalement la consigne de répondre le plus précisément possible. Ensuite, chaque participant a effectué deux blocs de SCWT, de 8 minutes chacun, l'un avant et l'autre après l'intervention : une seule session de 20 min de SMR-NFb dans le groupe NFb et le visionnage d'un documentaire animalier neutre pour le groupe Ctrl (**Figure 38**). Le protocole complet a duré environ 40 minutes. Afin d'écarter un biais potentiel associé à un état de fatigue cognitive, les participants ont été invités à faire part de leur sentiment de fatigue au début et à la fin de la procédure (**Figure 38**).

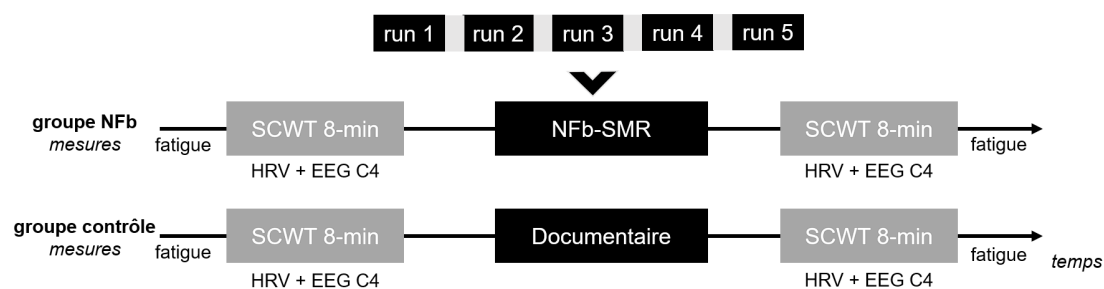


Figure 38 – Représentation schématique de la procédure expérimentale de l'étude n°2.

Test de Stroop (SCWT)

Le SCWT peut être utilisé pour explorer différentes fonctions cognitives suivant la manière dont l'expérimentateur conçoit le test. L'attention sélective était au centre de la présente étude, qui impliquait que le sujet choisisse les informations à traiter et à ignorer pendant le SCWT. La « théorie de l'attention sélective » soutient que la reconnaissance des couleurs requiert plus d'attention que la lecture de mots. Par conséquent, dans nos conditions, les participants devaient faire attention à nommer correctement la couleur « encre » d'un mot qui désignait une couleur, l'« encre » et le mot désignant parfois la même couleur (essai dit congruent) ou des couleurs différentes (incongruent). Un rapport entre les temps de réponse aux essais incongruents et congruents a été proposé comme indice pour déduire que l'attention sélective a été un processus dominant pendant la tâche.

Le SCWT a été mis en œuvre à l'aide du logiciel PsyToolkit (Stoet, 2010, 2017) selon la même procédure que celle décrite dans l'étude n°1.

Session unique de Neurofeedback

La session de NFb-SMR a duré 20 minutes, au cours de laquelle cinq exercices de 3 minutes ont été utilisés pour guider l'amplification des rythmes sensorimoteurs, entrecoupés de périodes de repos de 1 minute. Le participant portait un bandeau (**Figure 39**) (URGOnight, Urgotech, Paris, France) équipé de deux électrodes situées sur le cortex sensorimoteur en positions C3 et C4 du système international 10-20 et de deux électrodes de référence situées sur les mastoïdes. Pour optimiser la production d'ondes SMR, aucune instruction spécifique n'a été donnée, si ce n'est de se détendre (S. E. Kober et al., 2015; Reichert et al., 2015). Pendant les séances de neurofeedback, les participants voyaient une barre correspondant à leur puissance SMR en temps réel [12-15 Hz] associée à un niveau de seuil (1, 2, 3, 4 ou 5) et à un fond d'écran animé. Un personnage supplémentaire (représenté sous la forme d'un robot) apparaissait à l'écran lorsque la puissance de la bande EMG dépassait 70 μV sur l'une des électrodes. Dans ce cas, le participant était invité à se détendre. Aucune récompense n'était accordée lorsque la valeur de la puissance de la bande EMG dépassait le seuil défini. L'animation du fond d'écran, couplée à un feedback auditif envoyait des récompenses à chaque fois que la puissance dans la bande de fréquences SMR augmentait pendant 400 ms consécutives. Les participants atteignaient un niveau supérieur dans l'application (à la manière d'un jeu vidéo) chaque fois que la puissance associée à l'activité SMR était maintenue pendant 2 s. Inversement, ils étaient informés visuellement de l'absence de production de SMR pendant 7 s consécutives par un retour au niveau inférieur. Ce type de « gamification » favorise généralement des progrès rapides, qui ont été soigneusement quantifiés ici pour évaluer l'efficacité de la session. L'environnement sonore et visuel de l'entraînement pouvait être personnalisé.



Figure 39 – URGOnight, le dispositif de neurofeedback SMR utilisé pour cette étude n°2. à *gauche* – le bandeau et à *droite* – l'application dédiée pour l'entraînement.

Puisqu'il existe un risque que les participants ne parviennent pas à obtenir une majoration significative de leur production SMR au cours de l'entraînement, une évaluation de l'efficacité s'imposait. Conformément aux directives de Ros et al (Ros et al., 2020), la dynamique intrasession, c'est-à-dire la dynamique de la production de SMR au cours des exercices successifs, a été quantifiée. Pour cela, nous avons utilisé la méthode proposée par Reichert et al. (Reichert et al., 2015) qui consiste à calculer la pente d'une régression linéaire sur la production relative d'ondes SMR en fonction de l'exercice (**Figure 40**). Reichert et al. suggèrent qu'une meilleure efficacité peut être déduite d'une pente plus élevée, ce qui est logique avec notre conception de « gamification » pendant l'entraînement NFb guidé. Plus précisément, l'indice d'efficacité correspond au coefficient d'ajustement linéaire, calculé comme suit : premièrement, pour chaque série, la puissance SMR relative a été calculée comme puissance SMR [8-12 Hz]/puissance totale [8-40 Hz]. Ensuite, le rapport ci-dessus a été moyenné parmi les signaux C3 et C4 recueillis et calculé pour chacun des cinq exercices (au sein d'une session) ; ensuite, ces rapports moyens ont été exprimés en fonction de la moyenne de la session (Z-score, **Figure 40**). L'efficacité du NFb correspond donc à la pente de cette approximation linéaire calculée sur les valeurs du Z-score des cinq exercices, comme le montre la **Figure 40**. Plus la pente est grande, meilleure est l'efficacité.

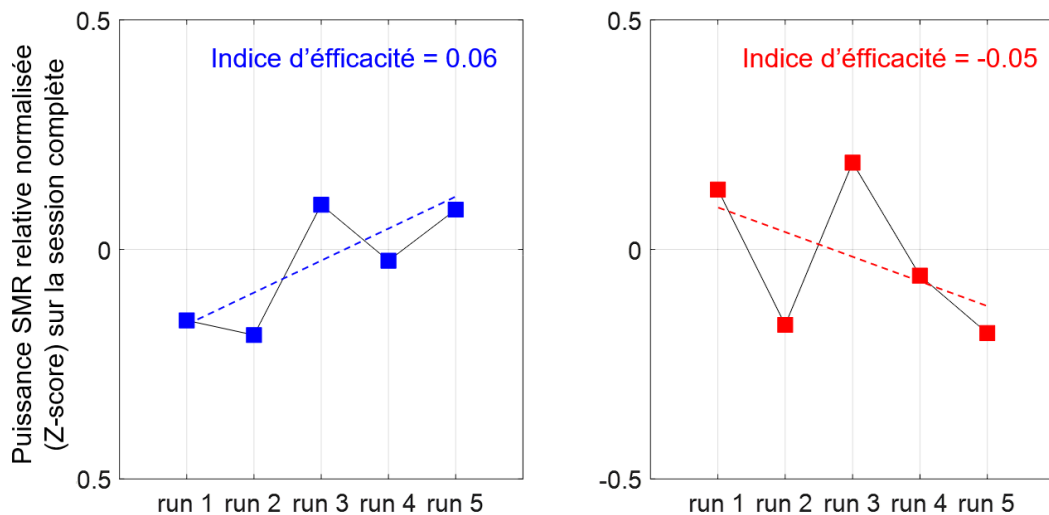


Figure 40 – Deux exemples de quantification de l'efficacité individuelle où les ajustements linéaires de la puissance relative du SMR en fonction des cinq exercices successifs montrent une meilleure efficacité chez le participant à *gauche* que chez le participant à *droite*.

Analyses fréquentielles des séries temporelles C4-EEG

Pendant les blocs de SCWT, les données EEG en position de référence C4 ont été recueillies à l'aide du bandeau URGOnight à une fréquence d'échantillonnage de 200 Hz. Cet appareil portable a été préféré à un appareil EEG conventionnel pour des raisons pratiques. Les séries temporelles C4-EEG prétraitées ont été analysées à l'aide de la méthode ensemble EMD (EEMD) adaptée de la méthode EMD de Huang (Huang et al., 1998). La méthode EEMD ajoute un bruit blanc au signal original pour faciliter sa décomposition (dans la présente étude, un bruit blanc présentant un écart-type de 0,1 a été ajouté, 10 réalisations et 200 itérations maximum ont été choisies pour obtenir une décomposition optimale). Cette méthode résout le problème de mélange de modes décrit par Huang (Huang et al., 1998). Après la décomposition du signal C4-EEG en IMF, une transformée de Hilbert-Huang a été utilisée pour calculer la fréquence et l'énergie instantanées de chaque IMF pour les participants des deux groupes et pendant les deux blocs de SCWT (SCWT-pre et SCWT-post).

VRC : analyse des séries temporelles RR

Les séries temporelles RR ont été recueillies au cours de chaque bloc de SCWT dans les groupes NFb et Ctrl (**Figure 38**) à l'aide d'une ceinture Polar H10 (Polar Electro, Finlande). Les séries ont ensuite été importées dans Matlab (Matlab Release 2021a, Mathworks, Natick, MA, USA) et traitées avec des fonctions Matlab existantes et des algorithmes conçus sur mesure. Les battements ectopiques occasionnels et les artefacts ont été identifiés visuellement et remplacés manuellement par des valeurs adjacentes interpolées.

Les indices suivants ont été calculés pour chaque série temporelle d'intervalles RR : RRmoyen, RMSSD, LF, HF, LF/HF, indice d'entropie (Ei), indice de multifractalité (MFI). Les quatre premières échelles de temps ont été considérées pour le calcul de l'indice d'entropie avec la méthode RCMSE. Au préalable, la dérive a été retranchée par la méthode EMD (Huang et al., 1998), la stationnarité testée par la méthode RWS (Porta et al., 2004), enfin la longueur des séries des deux blocs SCWT a été uniformisée pour chaque participant. 50 séries randomisées aléatoirement (imitant le bruit blanc) ont été générées pour s'assurer que l'entropie mesurée dans la série originale est différente de celle des substituts.

Nous avons évalué la multifractalité pour des q entre [-5 ; 5] et des tailles de blocs, t , entre 10 s et $N/4$ s (N étant la longueur de la série rééchantillonnée à 1 Hz

par une interpolation par splines cubiques). L'indice MFI a été calculé pour $t = 10 s$ à $t = 17 s$. La proportion de composantes non linéaires dans les séries temporelles multifractales a été calculée en générant 50 séries randomisées par phases par la méthode IAAFT (Schreiber & Schmitz, 1996) à partir des biosignaux de VRC rééchantillonnés à 1 Hz.

Analyse statistique

Les données descriptives sont exprimées sous forme de moyennes et d'écart-types. Les valeurs aberrantes ont été identifiées à l'aide de la méthode de l'intervalle interquartile (Tukey, 1977) et remplacées par la valeur moyenne de l'échantillon considéré. Les conditions préalables aux tests paramétriques ont été vérifiées à l'aide du test de Shapiro-Wilk (normalité) et du test de Levene (homogénéité de la variance dans les échantillons).

Pour tester l'effet de l'entraînement NFb-SMR sur l'attention, les dynamiques cardiaques et les caractéristiques fréquentielles de l'EEG, une ANOVA à mesures répétées à deux facteurs selon un design 2*2 (un facteur groupe (Ctrl et NFb) et un facteur intra-participant (avant et après l'entraînement ou le documentaire animalier) a été calculé. La correction de Holm pour les comparaisons multiples a été utilisée dans les tests post hoc standards pour neutraliser l'augmentation potentielle de l'erreur de type I. Des tests bayésiens ($\log(\text{BF}_{10})$) ont été calculés pour approfondir la compréhension des résultats statistiques.

Une analyse de régression multiple utilisant la technique de l'élimination descendante a été utilisée pour prédire les performances obtenues au SCWT. L'élimination descendante commence avec toutes les variables du modèle. À chaque étape, les variables qui contribuent le moins au pouvoir discriminatoire du modèle sont éliminées. Si toutes les variables restantes répondent aux critères restants du modèle, le processus est arrêté. En outre, nous nous sommes rigoureusement conformés aux hypothèses préalables au modèle de régression : linéarité, indépendance, continuité, normalité, homoscedasticité, autocorrélation et valeurs aberrantes. La signification du modèle a été vérifiée à l'aide du test F pour chaque modèle de régression multiple. Les coefficients de détermination (R^2), les coefficients de détermination ajustés (R^2 ajusté) et l'erreur standard d'estimation ont été calculés. La solution du modèle de régression devenant instable en présence de multicollinéarité, le facteur d'inflation de

la variance (VIF) a été calculé. Le VIF mesure à quel point la variance d'un coefficient de régression est surestimée en raison d'une multicolinéarité.

Les données ont été analysées à l'aide de JASP (version 0.16.2.0, <https://jasp-stats.org>) et de R (version 4.2.0, R : The R Project for Statistical Computing (<https://r-project.org>)).

Résultats

Indice d'efficacité du NFb-SMR

Une pente positive reliant la puissance SMR relative aux exercices a été observée chez 60 % des participants, qui ont donc démontré une grande capacité à améliorer leur production de SMR au cours de la session. L'hétérogénéité observée dans la réponse individuelle au NFb-SMR a permis de tester la spécificité du NFb dans sa relation avec les gains de performance du SCWT (Régression linéaire multiple).

Sentiment de fatigue auto-déclaré

Une ANOVA à deux facteurs (pré vs post x NFb vs Ctrl) a indiqué des niveaux plus importants de fatigue auto-déclarée dans chaque groupe à la fin de la procédure expérimentale (**Figure 41**) (effet principal du facteur temps - $F = 50,68$, $p < 0,001$; $\log(\text{BF}10) = 12,76$). Cette augmentation n'est pas spécifique au groupe (effet d'interaction - $F = 0,36$, $p = 0,55$; $\log(\text{BF}10) = -0,59$).

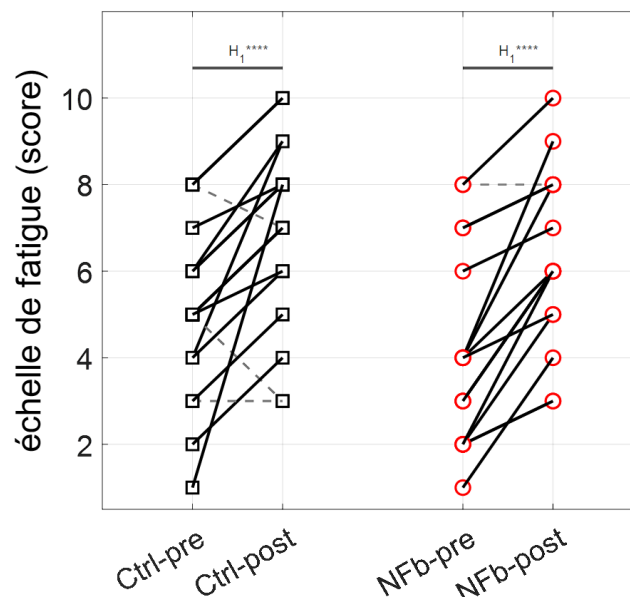


Figure 41 – Effet de l'intervention sur la fatigue subjective mesurée par une échelle en 10 points pour les groupes Ctrl et NFb. Les lignes en pointillés indiquent une diminution de la fatigue ressentie.

H1**** indique une évidence extrême pour l'hypothèse alternative.

Performance dans le SCWT

Nous avons distingué deux dimensions dans la performance obtenue au SCWT dans les essais congruents et incongruents : le ratio de réponses correctes et les temps de réponse correspondants.

Le ratio de réponses correctes a été significativement amélioré après la NFb, avec un effet d'interaction groupe (Ctrl/NFb) x temps (pré-/post-entraînement) ($F = 5,22$, $p < 0,05$; $\log(\text{BF}10) = 0,39$) (**Figure 42**). L'analyse post hoc indique que les sujets du groupe NFb ont significativement amélioré leur ratio après l'entraînement NFb par rapport au groupe Ctrl ($t = -3.24$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 3.33$). En allant plus loin et en se concentrant sur les essais congruents et incongruents, il est intéressant de noter que seul le ratio des essais incongruents a été amélioré après la NFb, avec un effet d'interaction temps x groupe ($F = 6,77$, $p < 0,05$; $\log(\text{BF}10) = 0,56$) (**Figure 42**). Les sujets du groupe NFb ont significativement amélioré le ratio de réponses incongrues après l'entraînement NFb par rapport au groupe Ctrl ($t = -3.32$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 3.48$).

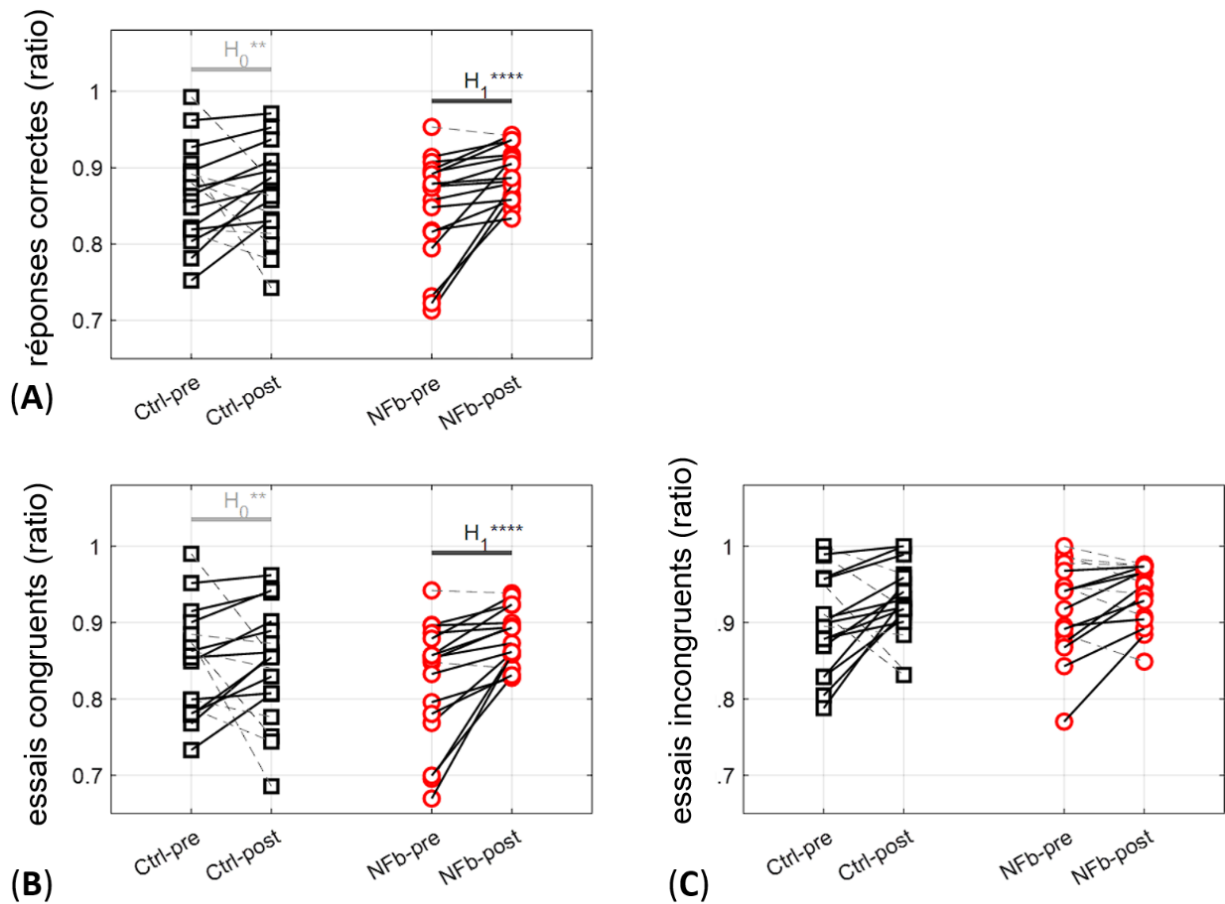


Figure 42 – Proportion de réponses correctes données par chaque participant lors des tests SCWT avant et après l'entraînement pour tous les essais (A), uniquement les essais incongruents (B) et uniquement les essais congruents (C). Dans les panneaux (A) et (B), H_1^{****} et H_0^{**} représentent, respectivement, une évidence extrême pour l'hypothèse alternative et une évidence forte pour l'hypothèse nulle. Aucune preuve dans le panneau (C).

Une ANOVA à deux facteurs (pré vs. post x NFb vs. Ctrl) appliquée au temps de réponse du SCWT a indiqué l'absence d'effet du NFb sur ces paramètres. La session de NFb-SMR n'a pas modifié les temps de réponse au SCWT pour tous les essais ou pour les essais congruents ou incongruents par rapport à la condition Ctrl (Tableau 4).

Tableau 4 – Statistiques descriptives (moyennes \pm écarts-types) des temps de réponse au SCWT.

Temps de réponse au SCWT (Unité)	Ctrl (N = 18)		NFb (N = 17)	
	Pre	Post	Pre	Post
TRtotal (ms)	616 \pm 55	606 \pm 64	640 \pm 34	611 \pm 36
TRcorrect (ms)	614 \pm 54	604 \pm 63	633 \pm 33	606 \pm 35
TRerreur (ms)	664 \pm 139	656 \pm 99	703 \pm 40	669 \pm 56
TRcongruent (ms)	584 \pm 51	571 \pm 53	597 \pm 42	575 \pm 38
TRincongruent (ms)	629 \pm 60	621 \pm 70	652 \pm 65	623 \pm 34

Fréquences et énergies des IMF C4-EEG pendant les blocs de SCWT

Les signaux C4-EEG, enregistrés pendant les blocs SCWT grâce à URGOnight, ont été décomposés en IMF (**Figure 43**). La fréquence instantanée et l'énergie instantanée des IMF ont été calculées à partir de la transformée de Hilbert-Huang pour chaque bloc de SCWT (SCWT-pre et SCWT-post) (**Tableau 5**). Les énergies instantanées de l'IMF1 et de l'IMF2 n'ont pas changé après la session pour le groupe NFb, mais ont augmenté de façon significative pour les sujets du groupe Ctrl, avec une interaction significative temps x groupe ($F = 10,70$, $p < 0,01$; $\log(\text{BF}10) = 1,68$ et $t = -3,71$, $p < 0,01$; $\log(\text{BF}10) = 1,75$ pour l'IMF1, $F = 9,66$, $p < 0,01$; $\log(\text{BF}10) = 1,68$ et $t = -3,31$, $p < 0,05$; $\log(\text{BF}10) = 1,84$ pour l'IMF2). Comme l'illustre le **Tableau 5**, les sujets du groupe NFb ont mieux maintenu l'activité C4-EEG dans les fréquences les plus élevées (50 Hz et 30 Hz) par rapport au groupe Ctrl. Ces bandes correspondent respectivement aux ondes cérébrales gamma et bêta, qui sont associées au traitement de l'information (gamma) et aux processus attentionnels (bêta) dans les tâches cognitives. Aucune différence n'a été constatée pour les autres IMF. Ce maintien de l'activité cérébrale de haute fréquence n'était pas corrélé avec l'indice d'efficacité du NFb-SMR, par conséquent, avec la capacité du sujet à produire des ondes SMR.

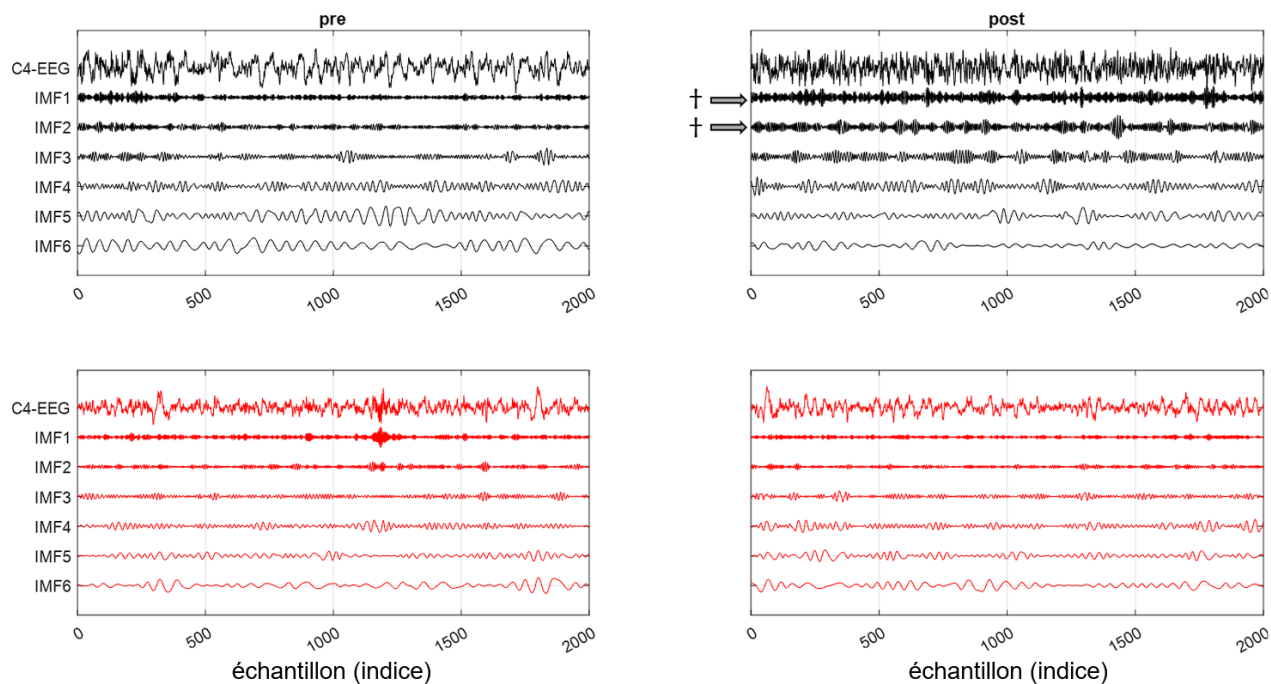


Figure 43 – Décomposition de signaux C4-EEG en 6 IMF par la méthode EMD (exemple avec une fenêtre de 10 s). Signal enregistré à *gauche* – avant et à *droite* – après *en haut* – un contrôle vidéo pour un sujet du groupe Ctrl et *en bas* – une session de NFb-SMR pour un sujet du groupe NFb.

Les flèches et les symboles † indiquent une évolution significative de l'énergie de l'IMF associée.

Tableau 5 – Moyennes (\pm écarts-types) des valeurs de fréquence et d'énergie des six IMF issues de la décomposition EMD appliquée sur l'activité électrique cérébrale dans le cortex sensori-moteur (C4). Les IMFs ont été calculées pour chaque groupe de sujets avant et après l'entraînement à la NFb ou le visionnage d'un film.

IMFs	Ctrl (N = 18)				NFb (N = 17)			
	Fréquence (Hz)		Energy		Fréquence (Hz)		Energy	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
IMF1	50.7 \pm 1.6	51.3 \pm 2.6	21.8 \pm 17.2	42.5 \pm 35.6 †	51.0 \pm 1.6	52.0 \pm 1.2	44.5 \pm 23.2	36.9 \pm 18.8
IMF2	30.0 \pm 1.1	30.6 \pm 1.8	18.3 \pm 10.5	27.9 \pm 16.2 †	31.4 \pm 1.5	31.6 \pm 1.0	23.8 \pm 13.8	20.0 \pm 6.8
IMF3	17.7 \pm 0.4	18.2 \pm 1.2	17.2 \pm 6.7	21.7 \pm 8.4	18.4 \pm 0.9	18.8 \pm 1.2	19.8 \pm 7.0	17.7 \pm 5.8
IMF4	10.3 \pm 0.6	10.6 \pm 0.9	18.6 \pm 5.0	20.0 \pm 5.3	10.8 \pm 0.6	10.8 \pm 0.4	18.5 \pm 3.1	18.1 \pm 5.7
IMF5	5.9 \pm 0.4	6.2 \pm 0.5	19.7 \pm 5.5	18.5 \pm 3.4	6.2 \pm 0.5	6.3 \pm 0.3	23.3 \pm 9.3	18.7 \pm 4.7
IMF6	3.5 \pm 0.2	3.6 \pm 0.2	16.5 \pm 4.6	14.8 \pm 3.4	3.6 \pm 0.2	3.8 \pm 0.3	19.2 \pm 3.5	19.5 \pm 4.1

† indique un effet significatif d'interaction entre le temps (pre vs post) et le groupe (Ctrl et NFb).

Dynamique de la fréquence cardiaque pendant le SCWT

Bien que les marqueurs vagues et sympathiques aient changé dans les conditions post vs. pré pour chaque groupe, une analyse de variance à deux facteurs (pré vs. post x NFb vs. Ctrl) n'a pas montré d'effet d'interaction pour ces marqueurs (**Tableau 6**). Dans l'ensemble, la puissance HF et la puissance LF (donc la puissance totale dans le spectre de la VRC) ont eu tendance à augmenter après avoir regardé un documentaire et après une session de NFb, sans changement dans le rapport LF/HF.

Tableau 6 – Statistiques descriptives (moyennes \pm écarts-types) des indices temporels, fréquentiels et non linéaires calculées à partir des séries temporelles RR.

Indices HRV (Unité)	Ctrl (N = 18)		NFb (N = 17)	
	Pre	Post	Pre	Post
RMSSD (ms)	51.4 \pm 24.0	62.8 \pm 27.2 *	47.2 \pm 20.2	54.7 \pm 17.0 *
LF (ms ² /Hz)	1399 \pm 764	2374 \pm 1660 *	1618 \pm 1103	1943 \pm 1351
HF (ms ² /Hz)	1041 \pm 795	1339 \pm 947 *	727 \pm 486	1097 \pm 711 *
LF/HF	1.50 \pm 0.62	1.68 \pm 0.72	2.28 \pm 0.85	1.97 \pm 0.85
Ei (u.a.)	5.98 \pm 0.62	6.02 \pm 0.21	6.11 \pm 0.31	6.13 \pm 0.47
MFI (u.a.)	0.65 \pm 0.40	0.42 \pm 0.17 †	0.48 \pm 0.23	0.50 \pm 0.19

* indique une différence significative sur le facteur temps, † indique un effet significatif de l'interaction entre le temps et le groupe.

La complexité a été quantifiée par l'entropie (méthode RCMSE, marqueur : Ei) et la multifractalité multi-échelles (méthode MM-DFA, marqueur : MFI) pendant le SCWT-pre et le SCWT-post. Le marqueur d'entropie (Ei) ne diffère pas entre les groupes ou les conditions expérimentales. Le facteur bayésien a confirmé ce résultat en soutenant des évidences fortes en faveur de l'hypothèse nulle pour l'effet principal du temps sur la mesure RCMSE ($\log(\text{BF}_{10}) = -1.34$) et des évidences très fortes pour l'effet d'interaction ($\log(\text{BF}_{10}) = -3.21$).

Le marqueur MFI, a quant à lui diminué de manière significative pour le groupe Ctrl alors qu'il est resté stable après la session de NFb ($t = -0,26$, $p = 1,00$; $\log(\text{BF}_{10}) = -1,08$), avec un effet d'interaction significatif entre le temps et le groupe ($t = 3,42$, $p < 0,01$; $\log(\text{BF}_{10}) = 2,23$). Afin de ne pas considérer le bruit de fond comme une explication possible de cet effet, nous avons effectué la même ANOVA sur les valeurs moyennes des 50 séries randomisées par phase de chaque série originale. Après la randomisation par phase, comme prévu, l'ANOVA a montré que l'effet spécifique du

NFb disparaissait ($F = 0,05$, $p = 0,83$; $\log(\text{BF}10) = 0,14$). L'effet observé n'est donc pas fortuit. L'évolution relative des paramètres neurophysiologiques (EEG et HRV) et psychologiques (fatigue) susceptibles d'expliquer les changements observés dans les performances cognitives est illustrée dans la **Figure 44**.

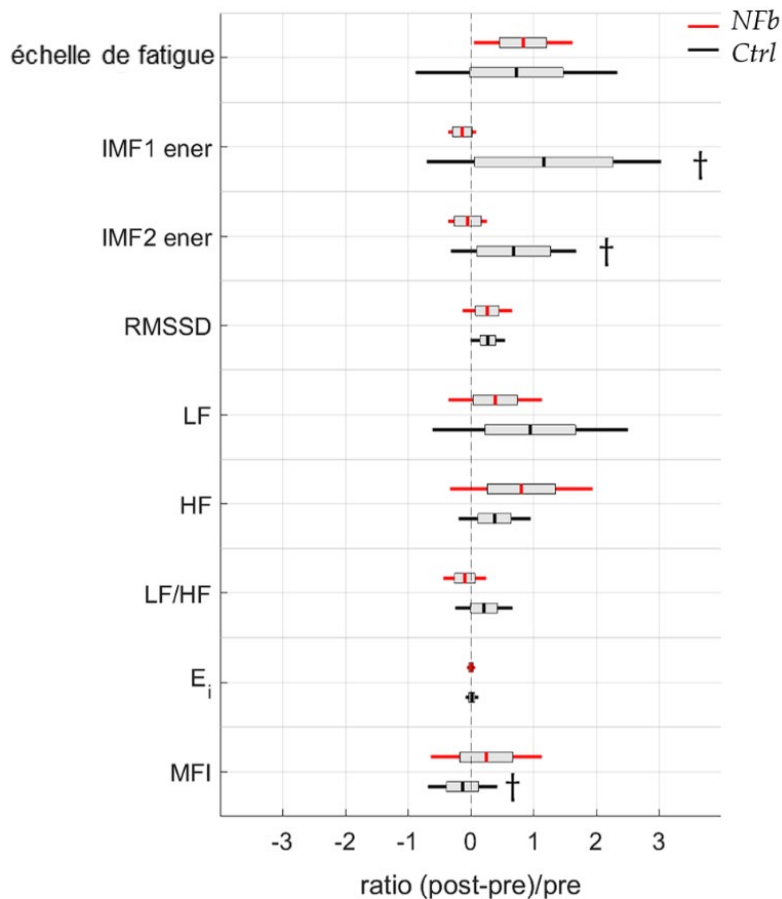


Figure 44 – Évolution des caractéristiques psychologiques et neurophysiologiques avant et après un entraînement au NFb ou un documentaire contrôle.

† indique une différence significative compte tenu de l'interaction entre le temps et le groupe.

Régression linéaire multiple

Ces paramètres ont été intégrés dans un modèle de régression linéaire multiple utilisant l'élimination descendante pour définir les meilleurs prédicteurs de l'amélioration des performances attentionnelles suite à une session de NFb-SMR. En considérant le ratio de réponses correctes parmi tous les essais, les changements dans la multifractalité ($\Delta\text{MFI} = \text{MFI}_{\text{pre}} - \text{MFI}_{\text{post}}$) étaient le prédicteur le plus fort, en association avec la capacité individuelle à générer des ondes SMR pendant

l'entraînement NFb, quantifié ici comme "efficacité" (équation (5), $F = 10,49$, $p < 0,05$). En tant que résultat majeur, il convient de noter que le Δ MFI seul était un prédicteur important de la performance lorsqu'on se concentre sur le ratio de réponses correctes lors d'essais incongruents (équation (6), $F = 18,663$, $p = 0 < 0,01$). Bien que nous ayons noté une colinéarité entre Δ MFI et le marqueur d'efficacité, elle est trop faible pour affecter la validité du modèle de l'équation (5) ($VIF = 1,96$), il nous a semblé intéressant de noter qu'une corrélation positive existait entre l'efficacité de l'entraînement et Δ MFI ($r = 0,70$, $p < 0,05$). Plus un participant est capable de produire des ondes SMR pendant la session, plus il maintient la complexité de sa VRC et, d'après l'équation (5), les performances obtenues au SCWT, mettant ainsi en évidence l'influence de ses deux paramètres sur l'attention sélective.

équation (5) $\Delta \text{perfSCWT}_{\text{total}} = 0.039 + (0.062 \times \Delta\text{MFI}) + (0.117 \times \text{efficacité du NFb})$

équation (6) $\Delta \text{perfSCWT}_{\text{Incongruents}} = 0.064 + (0.176 \times \Delta\text{MFI})$

Discussion

L'un des principaux résultats de cette seconde étude est qu'**une seule séance d'entraînement par neurofeedback (NFb) sur les ondes SMR a amélioré l'attention sélective**. Cette observation était étroitement corrélée à l'**émergence d'une nouvelle structure dynamique dans l'interaction entre le cerveau et le cœur**. Les liens que nous avons observés entre l'efficacité du NFb, dans l'optimisation du fonctionnement cognitif et le comportement multifractal de la VRC ajoutent une valeur significative pour conclure aux effets spécifiques du NFb dans nos conditions, au-delà d'un effet placebo. Bien que les études explorant comme ici, une seule séance de NFb-SMR soient rares à ce jour, nos résultats sont cohérents avec un travail récent (Gadea et al., 2020). Ces deux études font état de modifications centrales et vont au-delà de ces effets locaux pour plaider en faveur d'un remodelage du réseau neuroviscéral après une seule séance de NFb.

L'entraînement NFb-SMR a été associé dans la littérature à une atténuation du flux d'informations somatosensorielles pendant la production d'ondes SMR (Egner & Gruzelier, 2001; Gadea et al., 2020; Serman, 1996; Vernon et al., 2003), qui peut

persister et optimiser le fonctionnement cognitif et comportemental après l'entraînement (Viviani & Vallesi, 2021). Les mécanismes sous-jacents qui soutiennent un effet persistant sont encore peu décrits à ce jour en ce qui concerne une seule session de NFb. Des résultats incohérents dans la littérature peuvent rendre difficile l'exploration du mécanisme. Goncalves et al. (Gonçalves et al., 2018) n'ont par exemple observé aucun effet chez les participants en bonne santé effectuant une tâche sollicitant le réseau attentionnel. En revanche, une étude récente a mis en évidence un sentiment de calme et de réduction de l'anxiété, associé de manière cohérente à des améliorations persistantes de l'EEG dans la bande SMR et à une réduction des niveaux de cortisol salivaire (Gadea et al., 2020).

La diminution de l'accumulation de cortisol dans l'organisme, un processus modulé par l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien, indique que les effets positifs d'une seule séance de NFb ne sont pas limités à quelques zones du cerveau, mais reposent plutôt sur des processus qui se déroulent dans un réseau neuroviscéral dont les glandes surrénales représentent l'effecteur final.

Notre approche s'est également appuyée sur les conséquences du NFb-SMR par une intégration neuroviscérale, en utilisant le cœur comme effecteur final, et s'est concentrée sur la VRC comme source d'information principale. Bien qu'une partie de l'information puisse être appréhendée par la décomposition classique de la VRC, la manière dont les interactions dynamiques s'intègrent dans un réseau cognitif-autonome complexe a été mieux décrite par les métriques fractales et entropiques dans des études récentes (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Blons, Arsac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019; Castiglioni, 2019; Costa et al., 2002; Faes et al., 2017). Conformément à cette intuition, nous n'avons trouvé ici aucune information pertinente dans les analyses temporelles et fréquentielles de la VRC en réponse au NFb, mais plutôt dans la mesure du caractère multifractal de la VRC.

Ce raisonnement est appuyé par les liens récents établis entre l'activité cognitive, le contrôle autonome et la VRC (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Blons, Arsac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019). Le niveau d'irrégularité de la VRC est classiquement évalué par des mesures d'entropie (Costa et al., 2005). On pense que ce niveau d'irrégularité décrit l'activité du CAN et son interférence avec les modulations cognitives (Blons, Arsac, Gilfriche, & Deschodt-Arsac, 2019; Young & Benton, 2015). Une situation dans laquelle les changements de l'activité de l'amygdale provoqués par l'anxiété interfèrent avec les processus cognitifs conduit à une réduction

significative de l'irrégularité du VRC (Blons, Arzac, Gilfriche, McLeod, et al., 2019). Étant donné que, dans ce travail, l'entropie n'a pas changé après la session de NFb-SMR, la réduction de l'anxiété pourrait ne pas être le principal facteur expliquant des capacités attentionnelles accrues pendant le SCWT (**Figure 42**). Il n'y a pas de contradiction avec l'observation récente de Gadea et al. selon laquelle une réduction de l'anxiété peut résulter d'une seule séance de NFb (Gadea et al., 2020), car nos participants étaient cognitivement actifs pendant les mesures expérimentales, alors qu'ils ont été évalués dans des conditions de repos dans l'étude ultérieure. Ici, face aux exigences de la tâche, la réduction de l'anxiété peut ne pas représenter un effet dominant participant à la restructuration du système neuroviscéral, qui est associé à une meilleure attention sélective. Au contraire, en montrant des changements substantiels dans la multifractalité, d'autres mécanismes sont identifiés. Avec une multifractalité pendant le SCWT qui a été mieux maintenue chez les participants du groupe NFb, les effets positifs d'une seule session NFb concernent plus probablement la capacité du sujet à préserver ses interconnexions centrales impliquées dans l'attention sélective. En considérant le degré de multifractalité à différentes échelles temporelles, Castiglioni et al (Castiglioni, 2019; Castiglioni et al., 2018) ont affirmé avoir développé une méthode fine d'analyse de la multifractalité dans la dynamique de la fréquence cardiaque. Cette méthode a permis dans l'étude n°1 de dépendre avec précision des architectures cognitivo-autonomiques, en particulier dans la plage à court terme de la VRC. La restructuration de ce réseau semble opérer sur des échelles de 10 s à 17 s après la session de NFb, comme l'indiquent les niveaux de multifractalité (**Tableau 6**). La capacité des participants du groupe NFb à maintenir des niveaux stables de multifractalité pendant la tâche post-SWCT alors que ces niveaux chutaient dans le groupe Ctrl est apparue comme le principal facteur d'un gain de performance dans l'attention sélective (équation (5) et (6)).

Si l'on tient compte de l'efficacité de la session de NFb (capacité individuelle à produire de plus en plus d'ondes au cours des exercices), ces deux variables combinées étaient les deux plus puissants prédicteurs des gains en matière d'attention sélective sur la performance globale (tous essais confondus – équation (5)). Les propriétés multifractales du comportement des systèmes complexes ont été associées à l'adaptation (Torre et al., 2019).

Il convient de conclure que la session de NFb-SMR dans nos conditions, a permis un maintien d'une adaptation cognitive flexible, alors que cette capacité

particulière a été diminuée chez les sujets du groupe Ctrl. La perte d'adaptabilité dans le groupe Ctrl peut s'expliquer par l'apparition de fatigue, un sentiment qui a été observé pour les deux groupes (**Figure 42**). En maintenant la structuration complexe de l'intégration neuroviscérale chez les sujets du groupe NFb qui ont déclaré un niveau de fatigue similaire, la NFb pourrait faciliter l'optimisation de fonctions cognitives y compris l'attention sélective.

Un réseau spécifique a été identifié par des études de neuro-imagerie et appelé le réseau d'attention soutenue (SAN), comprenant des zones corticales (cortex préfrontal, insula antérieure et zones pariétales) et des structures sous-corticales (vermis du cervelet, thalamus, putamen et mésencéphale) (Langner & Eickhoff, 2013). En utilisant un biofeedback basé sur de la neuro-imagerie pour activer sélectivement ce réseau tout en désactivant le réseau du mode par défaut (DMN), cette méthode alternative au NFb-SMR a montré qu'il était possible d'améliorer l'attention soutenue (Pamplona et al., 2020).

Étant donné que le NFb-SMR facilite la modulation des réseaux thalamocorticaux (Serman, 1996), on pourrait postuler que cette technique de NFb améliore l'interaction entre le cerveau et le cœur, en particulier dans les parties du CAN consacrées à l'attention sélective. L'analyse fréquentielle sur les données C4-EEG pendant la tâche fournit des preuves supplémentaires du rôle du NFb dans la lutte contre l'apparition de la fatigue mentale. En particulier, les rythmes de haute fréquence sont affectés par la fatigue mentale (Borghini et al., 2014), et ces fréquences particulières ont été mieux maintenues en termes de puissance pendant les 8 minutes du SCWT dans le groupe NFb (**Tableau 5**).

Pour résumer, dans nos conditions, alors que la fatigue détériorait les capacités neuronales d'activation ainsi que la coordination neuroviscérale en réseau, une seule séance de pratique de la NFb a permis de contrecarrer ces effets au profit d'une structuration neuroviscérale qui favorise l'attention sélective. Dans l'ensemble, la présente étude a également permis d'évaluer la technique du NFb-SMR sur une seule session et sa spécificité. Elle pourra aider à formaliser de futures études dans le domaine. Malgré l'intérêt évident de l'entraînement en NFb pour la santé et le bien-être, la pratique peut paraître contraignante quand un nombre important de séances quotidiennes répétées est nécessaire. La capacité individuelle à générer des ondes SMR avec une propension suffisante pendant l'entraînement est une autre limite de l'intervention. Nos résultats pourraient ouvrir la voie à une pratique ponctuelle du NFb,

en appliquant un contrôle rigoureux de l'efficacité de l'entraînement. Grâce à l'entraînement « gammifié » proposé ici par un dispositif sans fil connecté en Bluetooth à un smartphone, 60 % des participants ont pu générer de plus en plus de SMR au cours de cinq courts essais successifs (**Figure 40**), bien qu'ils n'aient eu aucune expérience préalable. Cela signifie que la praticabilité du NFb peut être renforcée grâce au développement d'appareils connectés conviviaux comme URGOnight.

Conclusion

En utilisant un test de Stroop pour évaluer les effets d'un entraînement cérébral, notre étude a capturé les interactions cognitivo-autonomiques pour saisir les effets du NFb sur les capacités cognitives de jeunes sujets en bonne santé.

Nos résultats montrent que **l'attention sélective est effectivement améliorée après une session unique de NFb-SMR, mais dans un contexte expérimental où les sujets ont également auto-rapporté une fatigue mentale importante**. Nous pouvons supposer que **les mécanismes sous-jacents peuvent impliquer deux réseaux critiques connus sous le nom de réseau d'attention soutenue (SAN) et de CAN avec des structures communes qui sont stimulées conjointement par le SMR-NFb**. Cette hypothèse, soutenue par nos résultats, peut fournir une explication neurophysiologique à l'amélioration de l'attention sélective.

Cette étude présente néanmoins quelques limites ; dans la mesure où nous avons utilisé un appareil de télé-neurofeedback conçu pour un usage non clinique, il n'a pas été possible d'utiliser un groupe contrôle « sham », comme le recommandent les guides de bonnes pratiques autour du NFb. Nous avons ici testé un groupe contrôle composé de sujets regardant un documentaire neutre sur le plan cognitif et émotionnel. De meilleures preuves de l'effet du NFb pourraient être obtenues en reproduisant cette expérience avec un échantillon plus large de participants, ce qui renforcerait l'ampleur de l'effet observé.

Pour conclure, nous suggérons ici que **plusieurs mécanismes pourraient opérer afin de créer une nouvelle structuration** des coordinations cerveau-cœur pour aller vers une **potentialisation de l'attention sélective**. Ces « nouveaux » mécanismes pourraient être envisagés vers d'autres utilisations du NFb-SMR comme par exemple pour une **optimisation de la gestion d'un état qui se dégraderait en présence de fatigue mentale**.

L'objectif général de ce troisième travail de thèse est subdivisé en deux études qui visent à déterminer les conditions optimales de réalisation d'un entraînement en cohérence cardiaque guidé par biofeedback.

Étude n°3a – Guider la fréquence de respiration du sujet avec une modalité sensorielle adaptée pour atteindre un état optimal de cohérence cardiaque

Cette étude a fait l'objet d'une publication et d'une communication affichée lors d'un congrès international :

- i. Bouny, P., Arzac, L. M., Guérin, A., Nerincx, G., & Deschodt-Arsac, V. (2023). Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence. *Sensors*, 23(9), Article 9 (cf. **Annexe 3**).
- ii. Bouny, P., Arzac, L. M., Guérin, A., & Deschodt-Arsac, V. (2022). HRV-Biofeedback to Optimize Athlete Emotional State: Benefits of Visuo-Haptic Guidance. Annual Congress of the European College of Sport Science, Seville, Spain (cf. **Annexe 4**).

Introduction

Dans une première étude publiée récemment dans *Sensors*, nous avons évalué l'effet de différentes modalités sensorielles de guidage permettant d'atteindre la fréquence de résonance physiologique. Cette étude a également été appliquée sur un public d'étudiants sportifs entraînés. L'objectif ici était double. Tout d'abord vérifier que les modalités du biofeedback fonctionnaient de la même manière chez des sujets sportifs habitués à réaliser des entraînements de type « relaxation ». Ensuite de montrer qu'il était envisageable de pratiquer des sessions de HRVB avec ce type de population en obtenant des effets bénéfiques notamment pour la gestion du stress.

Grâce à un outil développé par la société URGOtech, des sessions uniques d'entraînement en biofeedback sur la VRC (HRVB) ont été réalisées avec différents types de guidage : visuel, haptique et combinant les deux modalités sensorielles. En

mesurant les paramètres de la VRC et les données respiratoires de sujets pendant l'exercice de cohérence, le but était d'identifier la modalité sensorielle permettant au sujet d'approcher au plus près la fréquence de résonance afin d'entrer en cohérence cardiaque.

Nous avons émis l'hypothèse que la combinaison des entrées sensorielles visuelles et haptiques permettrait de mieux atteindre l'état de cohérence recherché par un contrôle plus fin et adapté aux différents profils sensoriels de la fréquence respiratoire à 0,1 Hz.

Matériel et méthodes

Participants

Au total, 32 étudiants de la faculté des sciences du sport ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude. Les participants ont été répartis au hasard dans trois groupes expérimentaux, chacun effectuant une modalité spécifique de respiration guidée : visuelle, haptique ou visuo-haptique (**Tableau 7**). Tous ces étudiants en sport, jeunes et en bonne santé, ne souffraient d'aucune maladie cardiovasculaire antérieure, d'inflammation grave, d'aucun trouble psychologique et ne prenaient pas de médicaments (affectant leur régulation cardiaque). Ils n'avaient aucune expérience de la pratique de la cohérence cardiaque. La consommation d'alcool et de caféine comme la pratique d'une activité physique intense étaient interdites pendant les 24 heures précédant l'expérience.

Tableau 7 – Données descriptives de la population expérimentale.

	Visuel (N = 11)	Haptique (N = 8)	Visuo-Haptique (N = 13)
Age (années \pm ET)	22 \pm 4	21 \pm 1	20 \pm 2
Femmes (%)	45	25	69

Protocole

À leur arrivée au laboratoire, les participants ont rempli des questionnaires et ont été équipés d'électrodes thoraciques pour l'enregistrement de l'ECG. Ensuite, ils sont restés assis et détendus, face à un écran de 15,6 pouces d'un ordinateur posé sur une table (distance de vision \pm 0,5 m). Pour chaque groupe expérimental, l'exercice de cohérence consistait en 5 min de respiration guidée à 0,1 Hz selon une modalité sensorielle : visuelle, haptique ou visuo-haptique. Cette séquence était précédée du

visionnage d'un documentaire émotionnellement neutre pendant lequel les participants respiraient selon leur rythme spontané. Le protocole est illustré en **Figure 45**.

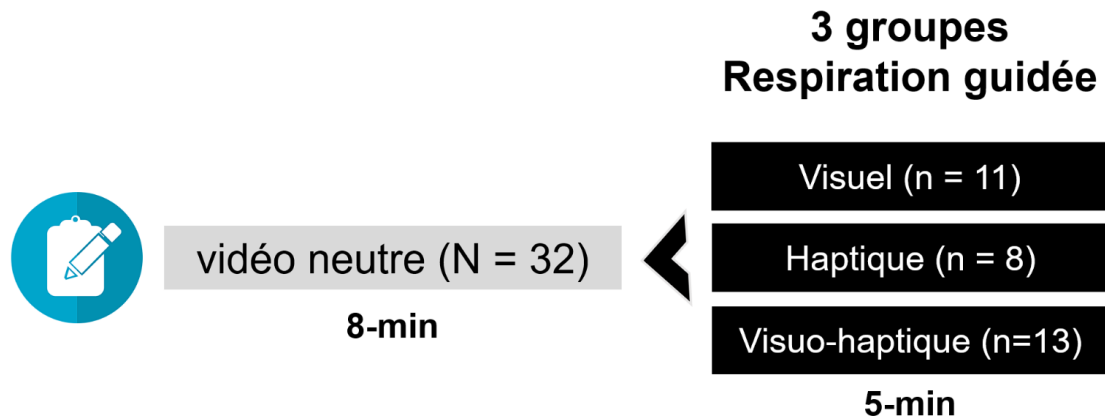


Figure 45 – Représentation schématique de la procédure expérimentale de l'étude n°3a.

URGOfeel, le dispositif de respiration guidée

Pour atteindre la fréquence de résonance, les sujets tenaient un dispositif spécialement conçu par URGOTECH dans la main dominante (**Figure 46**). L'appareil guidait la respiration des sujets vers une fréquence 0,1 Hz en fournissant des séquences chronométrées de 5 s d'inspiration et de 5 s d'expiration avec un guidage visuel, haptique ou visuo-haptique. La stimulation haptique consistait en des vibrations dont la fréquence augmentait pendant 5 s, puis diminuait pendant 5 s. Dans les conditions visuelle et visuo-haptique, le biofeedback sur VRC était fourni par un changement de couleur du guide visuel sur l'appareil. Ainsi, la lumière visible dans la fenêtre de l'appareil (**Figure 46**) passait du bleu à l'orange lorsque la VRC enregistré ne présentait pas un rythme régulier et inversement. La régularité de la VRC a été détectée par un capteur de PPG positionné sous le pouce du participant. Le signal ainsi mesuré a été comparé à une sinusoïde attendue de 0,1 Hz, par une vérification de la nature monotone des fluctuations de la FC sur des phases de 5 secondes (c.-à-d., une augmentation continue pendant l'inspiration et une diminution continue pendant l'expiration).



Figure 46 – Dispositif URGOfeel utilisé pour guider la fréquence respiratoire des sujets à 0,1 Hz selon différentes modalités sensorielles.

Mesure de la variabilité du rythme cardiaque

La fréquence cardiaque a été obtenue grâce à trois électrodes connectées à un PowerLab 26T (ADInstruments, Dunedin, Nouvelle-Zélande) couplé à un bioamplificateur dédié (FE132), qui a été utilisé pour effectuer un ECG échantillonné à 1 kHz. À partir du complexe QRS de cet ECG à 2 dérivations, la détection des intervalles RR a été réalisée dans Matlab (Matlab Release 2021a, Mathworks, Natick, MA, USA) à l'aide de routines personnalisées. La variabilité du rythme cardiaque (VRC) a été explorée sous la forme de séries RR inspectées visuellement pour enlever d'éventuels artefacts ou battements anormaux. Moins de 2 % des échantillons ont été remplacés dans les séries analysées.

Mesure de la fréquence respiratoire

La fréquence respiratoire a été obtenue en synchronisation (1 kHz) avec le signal ECG grâce à une ceinture respiratoire connectée à un autre canal du même PowerLab. Les séries temporelles respiratoires ont été importées dans Matlab pour des analyses ultérieures à l'aide de fonctions existantes et d'algorithmes conçus sur mesure.

Analyses de la dynamique du VRC

Afin de décrire quantitativement comment le guidage a aidé le participant à atteindre la cohérence cardiaque, nous avons calculé trois estimateurs principaux à

partir de la VRC. Nous avons calculé la durée des périodes dans le signal sinusoïdal de VRC. Elles ont ensuite été comparées à la période attendue de 10 s en calculant l'erreur quadratique moyenne (RMSErreur) comme suit :

$$\text{équation (7)} \quad \text{RMSErreur} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=n}^N |x_n - 10|^2}$$

où x_n indique la durée du cycle cardiaque en secondes et N le nombre de cycles dans la série.

Pour les analyses fréquentielles, une transformée de Fourier a été utilisée sur les séries temporelles d'intervalles RR après rééchantillonnage à 4 Hz de la série à l'aide d'une interpolation par splines cubiques. Toute tendance ainsi que les très basses fréquences de la VRC ont été retranchées à l'aide d'une procédure de filtrage spécifiquement développée pour l'analyse de la VRC (Tarvainen et al., 2002) en utilisant un coefficient $\lambda = 300$, ce qui correspond à une fréquence de coupure de 0,042 Hz. La DSP de la VRC a été utilisée pour vérifier que la puissance maximale était observée sous 0,1 Hz pendant la respiration guidée. En tant que troisième estimateur, la DSP obtenue pendant le visionnage de la vidéo a également été utilisée en comparaison avec la DSP obtenue pendant la respiration guidée. L'objectif était de quantifier comment la puissance autonome qui est distribuée à travers une large gamme de fréquences [0,04-0,4 Hz] pendant la respiration spontanée se concentre sous la fréquence attendue de 0,1 Hz pendant la respiration guidée. Pour chaque participant, l'indice appelé $P_{0.1}$ a donc été obtenu (équation (8)) en divisant la hauteur du pic de la DSP pendant la respiration guidée par la somme cumulative des hauteurs des pics dans la plage 0,04-0,4 Hz dans la DSP de la séquence vidéo. Une valeur de $P_{0.1}$ proche de 1 signifie que les oscillations de la VRC, distribuées dans la plage de fréquences 0,04 Hz-0,4 Hz pendant la respiration spontanée se sont regroupées sous la fréquence de résonance 0,1 Hz pendant la respiration guidée.

$$\text{équation (8)} \quad P_{0.1} = H_{\max_{\text{guide}}} / \sum_{f=0.04}^{f=0.4} H_{\text{video}}$$

Analyses de la fréquence respiratoire

Des analyses similaires ont été effectuées sur le signal respiratoire, à l'exception du paramètre $P_{0.1}$. La durée des périodes dans le signal respiratoire a été

obtenue à partir du signal de la ceinture thoracique rééchantillonné à 1 Hz. L'erreur RMSE a été calculée en utilisant les cycles respiratoires, comme dans l'équation (7). Les cycles respiratoires ont été déterminés comme étant la période du signal respiratoire, soit la distance entre deux pics successifs dans la sinusoïde (c'est-à-dire la fin de chaque inspiration). Des DSP individuels ont été obtenus pour confirmer la fréquence respiratoire de 0,1 Hz. Contrairement à l'analyse de la VRC, il faut préciser que certains participants (N = 11) ont été écartés de l'analyse respiratoire en raison d'un rapport signal/bruit insuffisant dans le signal obtenu avec la ceinture thoracique dans nos conditions expérimentales.

Analyse statistique

Les valeurs descriptives sont exprimées en moyenne et en écarts-types. Les valeurs aberrantes ont été identifiées et corrigées en utilisant la méthode de l'intervalle interquartile décrite par Tukey. Les conditions préalables aux tests paramétriques ont été vérifiées à l'aide du test de Shapiro-Wilk (normalité) et du test de Levene (homogénéité de la variance dans les échantillons). Pour tester les effets de la modalité de guidage de la respiration sur les paramètres cardiaques et respiratoires, nous avons utilisé des ANOVAS à un facteur sur des mesures indépendantes, selon un design 3 x 1 (facteur groupe (visuel, haptique, visuo-haptique)) ou son équivalent non paramétrique, le test de Kruskal-Wallis. Pour les tests post hoc, nous avons appliqué la correction de Holm. En outre, des tests bayésiens ont été utilisés pour approfondir la compréhension des résultats fréquentistes. Les données ont été analysées dans JASP (version 0.17.1.0, <https://jasp-stats.org>) et R (version 4.2.0, R : The R Project for Statistical Computing (<https://r-project.org>)). Dans les figures principales, les résultats ont été produits à l'aide de la fonction NotBoxPlot (1.31.0.0 <https://github.com/raacampbell/notBoxPlot>) développée dans MatLab. Ces figures montrent la moyenne (ligne rouge), 1 ET (zone gris foncé) et l'intervalle de confiance à 95% pour la moyenne de chaque groupe (zone gris clair). Les valeurs individuelles sont également affichées.

Résultats

Dynamique de la VRC pendant la respiration guidée

Les durées des périodes dans les oscillations des cycles cardiaques sont illustrées dans la **Figure 47** pour 20 cycles successifs, à l'exclusion des cinq premiers et des cinq derniers cycles (un total de 30 cycles a été obtenu pour un guidage à 0,1 Hz pendant 5 min). Ils peuvent être comparés visuellement à un comportement parfait attendu à 0,1 Hz (10 s), comme illustré par la ligne rouge. Les principales observations reposent sur l'absence de tendance dans l'évolution des erreurs successives, ainsi que sur une erreur minimale quand un guidage haptique est présent (respectivement, $1,84 \pm 0,85$ s pour le groupe visuel, $0,93 \pm 0,33$ s pour le groupe haptique et $0,86 \pm 0,29$ s pour le groupe visuo-haptique), ce qui a été quantifié avec le paramètre RMSErrreur obtenu pour chaque groupe (**Figure 48**).

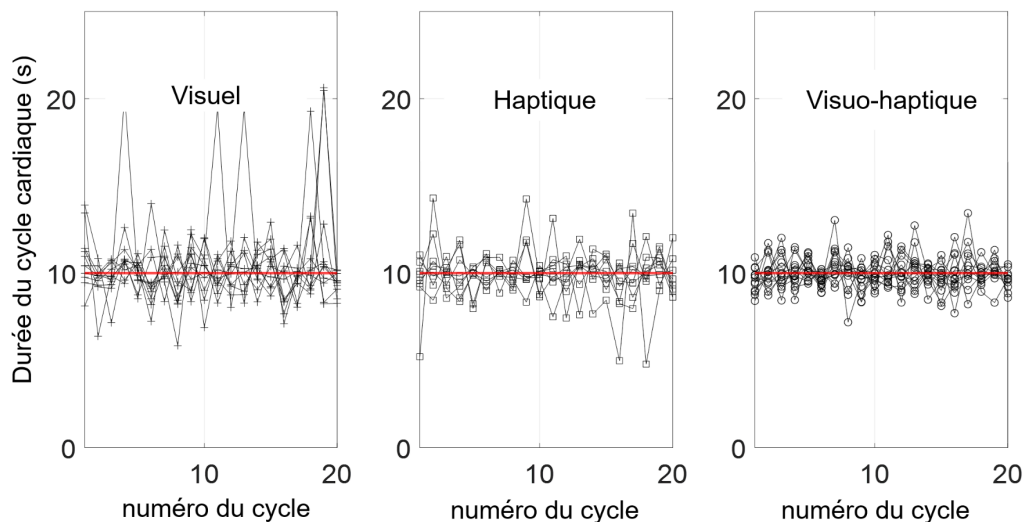


Figure 47 – Durée des cycles cardiaques successifs au cours de la séquence de respiration guidée de 5 minutes dans chaque modalité de guidage. La ligne rouge indique la durée cible de 10 s, afin de pouvoir visualiser les écarts par rapport au guidage.

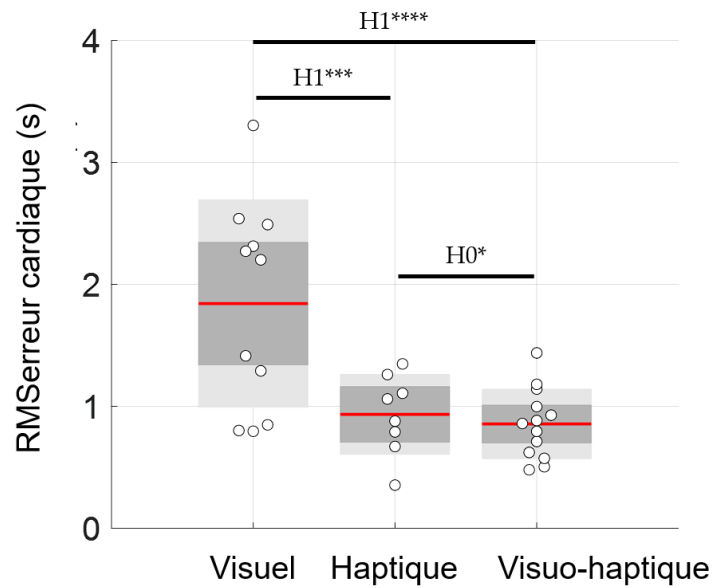


Figure 48 – Erreur quadratique moyenne obtenue à partir des valeurs illustrées dans la **Figure 47**.

H1****, H1*** et H0* représentent, respectivement, une évidence extrême et très forte pour l'hypothèse alternative et une évidence modérée pour l'hypothèse nulle.

Densité spectrale de puissance

En bon accord avec les analyses temporelles de la VRC, la densité spectrale de puissance a montré des pics clairs sous la fréquence de guidage 0,1 Hz, comme l'illustrent les exemples individuels de la **Figure 49**. Pour quantifier cette observation, trois caractéristiques principales du pic sont comparées dans le **Tableau 8** : la position du pic, la hauteur du pic et la largeur du pic à mi-hauteur.

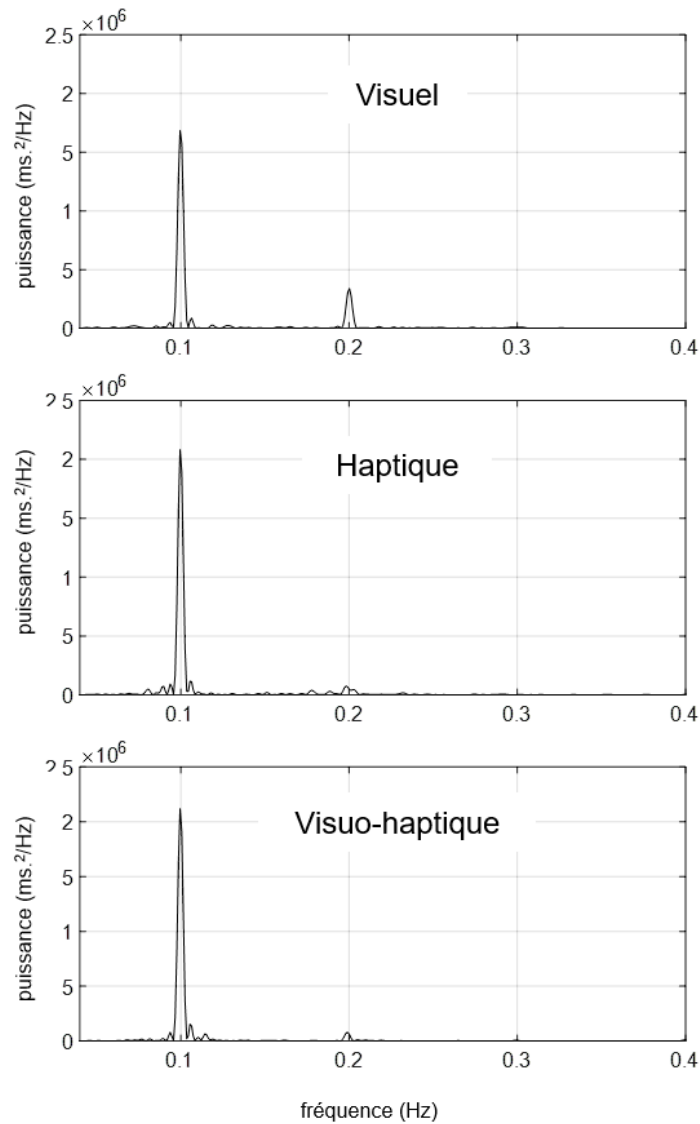


Figure 49 – Densités spectrales de puissance typiques obtenues pendant la phase de respiration guidée à partir de l'analyse de la VRC pour un individu représentatif de chaque sous-groupe.

Tableau 8 – Statistiques descriptives des caractéristiques du pic maximal trouvé dans la DSP cardiaque pendant la respiration guidée pour chaque sous-groupe. L'emplacement du pic et la puissance correspondante ont été calculés. La largeur de du pic à mi-hauteur a également été mesurée en tant qu'indice de la dispersion autour de la fréquence cible de 0,1 Hz.

Indice (unité)	Visuel (N = 11)	Haptique (N = 8)	Visuo-Haptique (N = 13)
Localisation du pic (Hz)	0.100 ± 0.001	0.100 ± 0.001	0.100 ± 0.001
Hauteur du pic (ms² × 10⁶)	1.97 ± 1.61	1.60 ± 0.48	2.31 ± 1.27
Largeur du pic à mi-hauteur (Hz)	0.0120 ± 0.0003	0.0121 ± 0.0002	0.0121 ± 0.0003

Cohérence cardiaque évaluée par P0.1

L'analyse de l'indice P0.1 a montré que la cohérence cardiaque était mieux atteinte pour le groupe visuo-haptique (**Figure 50**). Fait remarquable, dans ce groupe, le P0.1 était deux fois plus élevé que dans le groupe visuel ($0,55 \pm 0,20$ contre $0,28 \pm 0,14$). En outre, la **Figure 50** montre une variabilité interindividuelle plus élevée dans le groupe haptique ($0,34 \pm 0,31$) que dans les autres modalités de guidage. Cette observation indique que l'efficacité du guidage haptique pourrait potentiellement dépendre davantage de la sensibilité d'un individu à la perception des vibrations.

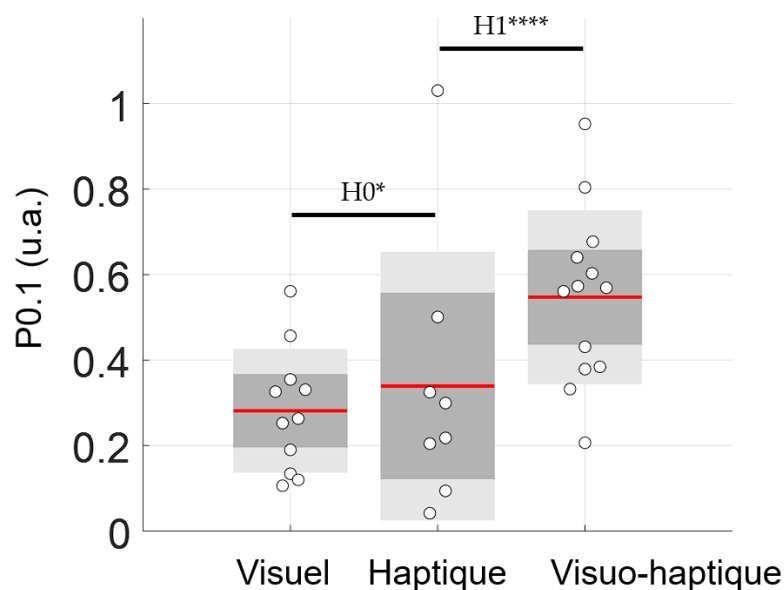


Figure 50 – Puissance relative sous le pic de résonance à 0,1 Hz (appelée P0,1) pour chaque sous-groupe, illustrant la façon dont les oscillations de la VRC distribuées dans la gamme de fréquences 0,04-0,4 Hz pendant la respiration spontanée sont accumulées à 0,1 Hz pendant la respiration guidée.

H1**** et H0* représentent, respectivement, une évidence extrême pour l'hypothèse alternative et une évidence modérée pour l'hypothèse nulle.

Contrôle du comportement respiratoire

Comme prévu, la respiration guidée a fourni une série de cycles respiratoires d'une durée de 10 s, caractérisés par une faible erreur RMSErrreur (**Tableau 9**), qui est également illustrée par des pics clairs sous 0,1 Hz dans la DSP de chaque groupe, sans différence dans l'emplacement du pic (**Tableau 9**).

Tableau 9 – Statistiques descriptives de l'emplacement du pic maximal trouvé dans la DSP respiratoire pendant la respiration guidée pour chaque sous-groupe et le paramètre d'erreur RMSErrreur mesuré selon le sur le signal respiratoire.

	Visuel (N = 8)	Haptique (N = 6)	Visuo-Haptique (N = 7)
Localisation du pic (Hz)	0.100 ± 0.000	0.100 ± 0.000	0.100 ± 0.000
RMSErrreur (s)	0.82 ± 0.19 *	0.34 ± 0.15 ^c	0.45 ± 0.17 ^c

Discussion

La cohérence cardiaque renforce les coordinations cerveau-cœur par l'obtention transitoire d'une puissance autonome accrue, dont il a été démontré qu'elle améliore les régulations émotionnelles et comportementales. Les chercheurs ont régulièrement exploré des moyens d'atteindre l'état de cohérence cardiaque par une respiration à la fréquence de résonance (P. Lehrer et al., 2020), parfois en se concentrant sur les conditions du biofeedback (Vaschillo et al., 2006). Il a été démontré que même une simple respiration rythmée (sans biofeedback) peut offrir des conditions suffisantes pour obtenir une augmentation de la VRC et des bénéfices associés (Tabor et al., 2022). La question centrale que nous avons abordée dans cette étude était de savoir si la combinaison d'un guidage respiratoire haptique avec des indices visuels aide les individus à atteindre une respiration à une fréquence fixe, facilitant la pratique de la cohérence cardiaque. Pour cela, nous avons analysé les oscillations de la fréquence cardiaque pendant une respiration guidée visuelle, haptique et visuo-haptique fournie par un nouveau dispositif/capteur développé par URGOTECH.

La cohérence cardiaque est efficace tant que la respiration à la fréquence de résonance peut être maintenue. À son tour, une respiration réussie se traduit par la dominance d'une seule onde de 0,1 Hz dans les oscillations de la VRC. Par le passé, les guidages visuels ont été très utilisés et ont démontré leur efficacité. Ils servaient également de biofeedback afin d'informer le sujet sur son état de cohérence. Nos résultats confirment l'efficacité du guidage visuel par une analyse des séries de VRC pendant la respiration guidée (**Figure 49**). Cependant, nous avons surtout constaté que l'utilisation d'informations haptiques apportait une valeur ajoutée significative. Tout d'abord, lorsque nos participants étaient guidés par la respiration haptique seule, une situation où le biofeedback visuel était absent, ils étaient capables d'atteindre la

cohérence cardiaque avec une facilité comparable à celle qu'ils avaient lorsqu'un biofeedback visuel était présent (**Figure 47**). Cette observation souligne l'efficacité de l'utilisation d'une entrée sensorielle haptique pour guider les humains dans un contrôle volontaire, ce qui a été mis en évidence dans d'autres domaines, comme l'apprentissage moteur par exemple (Basalp et al., 2021; W. Park et al., 2021). Cependant, il a été remarqué que l'utilisation de la modalité « haptique seule » du présent dispositif introduisait une plus grande hétérogénéité dans la performance de la cohérence cardiaque (**Figure 50**). Bien que l'interprétation de cette observation dépasse le cadre de la présente étude, il se peut que les entrées sensorielles des stimuli haptiques ne soient pas perçues avec la même acuité par tout le monde. Le caractère individu-dépendant de la perception haptique a été démontré dans d'autres études (Feygin et al., 2002; Reuter et al., 2012), où il est souligné que cette perception dépend de la motivation et des états cognitifs ou émotionnels. Étant donné qu'il est particulièrement intéressant d'atteindre un état de cohérence cardiaque lorsqu'on est confronté à une situation difficile, dans laquelle la cognition et les émotions sont mises à l'épreuve, l'interaction entre les stimulations haptiques et l'augmentation des oscillations de la VRC mérite d'être étudiée plus en détail. Dans nos conditions, le guidage visuel a montré une absence relative d'effet sur la fréquence respiratoire (RMSErrreur dans le **Tableau 9**). Cette observation pourrait expliquer pourquoi Tabor et al. (Tabor et al., 2022) ont montré que le biofeedback en soi n'apportait qu'un faible bénéfice pour l'amélioration des oscillations de la VRC. Ici, en ajoutant des indices haptiques aux indices visuels, nous avons montré la nette supériorité de la condition visuo-haptique sur la base d'un RMSErrreur plus faible (**Figure 48**) et, principalement, de notre indice P0.1 (**Figure 50**). Comme les bases neurophysiologiques de la cohérence cardiaque sont associées à des oscillations régulières et amples de la VRC lorsqu'elles sont maintenues pendant plusieurs minutes, on peut conclure que le guidage visuo-haptique représente la pratique la plus efficace lorsqu'il est comparé au guidage visuel ou haptique seul.

Les raisons pour lesquelles la stimulation visuo-haptique est plus efficace peuvent s'expliquer de différentes manières. Tout d'abord, il a été démontré que la fréquence de résonance n'est pas exactement de 0,1 Hz pour chaque personne (P. M. Lehrer et al., 2003; Vaschillo et al., 2006). L'activité du baroréflexe et la commande centrale des fréquences naturelles peuvent être légèrement décalées. En ce sens, une récente cartographie du cerveau utilisant des techniques BOLD indique que les

oscillations neuronales descendantes (commande centrale) et les oscillations vasculaires ascendantes peuvent entraîner des oscillations de la VRC légèrement supérieures à 0,1 Hz [0,1-0,14 Hz] et légèrement inférieures à 0,1 Hz [0,06-0,1 Hz], respectivement (Pfurtscheller et al., 2019). La combinaison des entrées sensorielles visuelle et haptique peut s'appuyer plus intensément sur l'intégration multisensorielle que le traitement visuel ou haptique seul. Le rôle de la commande centrale peut devenir prédominant en présence d'une intégration multisensorielle, ce qui réduit l'impact du baroréflexe sur la résonance et rend la cohérence cardiaque plus efficace grâce à une interaction spécifique entre le cœur et le cerveau. Comme nous n'avons pas les moyens de tester cette hypothèse dans nos conditions, une idée intéressante pourrait être de tester des personnes ayant une dominance baroréflexe plus ou moins importante, reflétée par une puissance VRC dominante de 0,06-0,1 Hz, lorsqu'elles font l'expérience d'une respiration guidée visuelle par rapport à une respiration guidée visuo-haptique.

Étant donné la variabilité des profils neurophysiologiques, tant au niveau du contrôle cardiovasculaire que des capacités perceptives, il est important de tenir compte du fait que les participants à la présente étude étaient tous des étudiants jeunes, en bonne santé et actifs, ce qui peut représenter une limite évidente. La généralisation des résultats est difficilement réalisable sans tester d'autres populations.

Conclusion

Cette étude a permis de montrer que **l'ajout d'un guidage haptique améliore significativement le niveau de cohérence cardiaque atteint par le sujet lors d'une séance unique de 5 min d'entraînement en HRVB.**

Bien que différentes façons de pratiquer le biofeedback sur la VRC aient été rapportées dans la littérature, le présent travail s'appuie sur la base neurophysiologique de l'interaction cerveau-cœur pour proposer que **les stimulations haptiques puissent potentialiser l'amplitude des oscillations dans la VRC et par voie de conséquences, les réponses vagales associées.**

La pratique du biofeedback sur la VRC avec un dispositif intégrant ces caractéristiques pourrait dans le contexte de la fatigue cognitive optimiser le fonctionnement neuroviscéral par une activité vagale ascendante plus élevée.

Étude n°3b – Apport de la réalité virtuelle pour la cohérence cardiaque assistée par biofeedback

Cette étude est en cours d'écriture pour être soumise au journal *Virtual Reality* de l'éditeur Springer.

Dans cette seconde partie du troisième travail expérimental de la thèse, nous comparons les **effets d'un entraînement en cohérence cardiaque assisté par biofeedback réalisé en environnement réel ou en environnement virtuel immersif**.

Introduction

En raison de sa capacité à afficher facilement des mondes aux caractéristiques visuelles particulières, la réalité virtuelle (RV) est un outil prometteur pour faire face au stress et à l'anxiété. Les paysages naturels virtuels ont démontré des effets bénéfiques sur la réduction du stress et la relaxation (Anderson et al., 2017; de Kort et al., 2006; Liszio et al., 2018; X. Wang et al., 2019; White et al., 2018; Yin et al., 2020), comparables aux résultats observés dans un environnement réel (Corazon et al., 2019; S.-A. Park et al., 2017). Ces effets peuvent s'expliquer par la théorie de la restauration de l'attention (S. Kaplan, 1995), selon laquelle le fait de passer du temps dans des environnements aux qualités « réparatrices », tels que les milieux naturels, permet de reconstituer les ressources attentionnelles, de soulager la fatigue mentale et le stress. La reproduction d'un environnement naturel présente donc des avantages évidents dans la mesure où l'environnement relaxant peut être amené directement à l'individu. Nous l'avons vu, la cohérence cardiaque assistée par un biofeedback sur la VRC a également été associée à divers avantages psychologiques et physiologiques.

Les dispositifs de réalité virtuelle devenant de plus en plus accessible, l'induction de la cohérence cardiaque par le biais de casques de RV a suscité un intérêt croissant au cours des dernières années. En particulier, l'environnement virtuel peut être modulé en temps réel et réagir en fonction des états physiologiques de l'utilisateur (Pratviel, 2022), fournissant un biofeedback dans l'environnement virtuel. En outre, comme les environnements virtuels induisent un sentiment de présence chez l'utilisateur, ils peuvent être utilisés pour influencer davantage les états émotionnels

(Riva et al., 2007). Comme les mécanismes de biofeedback sont engageants et génèrent un sentiment d'autonomie (Houzangbe et al., 2020), ils peuvent également améliorer la présence et, par conséquent, les effets réparateurs.

La mise en œuvre comparée d'une induction de cohérence cardiaque en RV ou hors RV face à un écran classique a été étudiée dans plusieurs travaux récents, mais les conclusions ne sont pas consistantes. L'utilisation de casque de RV donne parfois de meilleurs résultats qu'une visualisation 2D (Blum et al., 2019), améliorant la résilience face à une tâche de stress. Cependant, la plupart des études ne trouvent pas de différences significatives dans la réduction du stress et de l'anxiété entre les interventions immersives et celles basées sur la 2D (Rockstroh et al., 2019, 2020; Weibel et al., 2023). De même, si un système de RV peut conduire à une plus grande concentration de la puissance autonome sous la fréquence de résonance (Weibel et al., 2023), aucune autre différence dans les indices de VRC n'a été constatée. Comme l'ont examiné Lüddecke & Felnhofer, le biofeedback VRC en RV n'est pas plus efficace que la mise en œuvre classique (Lüddecke & Felnhofer, 2022) ; néanmoins, la RV conduit souvent à une meilleure motivation, expérience utilisateur, concentration attentionnelle et implication, ce qui peut aider les praticiens à limiter les abandons dans le contexte thérapeutique.

La justification de l'utilisation du biofeedback VRC dans la réalité virtuelle n'est donc toujours pas établie. Puisque le fait de voir des environnements relaxants réduit déjà le stress et l'anxiété, un exercice supplémentaire de respiration guidée améliore-t-il encore plus les états psychologiques ? Il a déjà été démontré que les interventions de respiration guidée effectuées avec et sans environnement sous-marin relaxant supplémentaire dans la RV sont tout aussi efficaces sur les plans physiologique et psychologique (Soyka et al., 2016). Cependant, nous ne savons pas encore si le même environnement virtuel, vu avec et sans biofeedback sur la VRC, conduit à des résultats similaires.

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé une expérience longitudinale au cours de laquelle les participants ont pris part à la fois à un protocole réel, au cours duquel ils ont effectué un biofeedback sur VRC à l'aide du dispositif URGOfeel, et à un protocole en réalité virtuelle, où ils ont été immergés deux fois dans un environnement relativement relaxant, d'abord sans aucune stimulation, puis en effectuant une respiration guidée avec les mêmes indices visuels et haptiques que ceux utilisés dans l'environnement réel.

Nous avons émis les hypothèses suivantes ;

- i. La respiration guidée dans les conditions réelles et de RV pourrait conduire à un même niveau de cohérence cardiaque, tel qu'évalué par les mesures physiologiques sur la VRC.
- ii. La visualisation d'un environnement virtuel "relaxant" seule, devrait conduire à une diminution du stress et de l'anxiété.
- iii. La respiration guidée réalisée en RV devrait avoir des effets encore plus importants sur les variables psychologiques.

Matériel et méthodes

Participants

36 étudiants en sciences du sport en bonne santé (9 femmes, 19 ± 1 ans) ont donné leur consentement éclairé pour participer à ce programme. Tous les participants avaient une vision normale ou corrigée. Les participants ont été invités à ne pas consommer de caféine ou d'alcool au moins 24 heures avant l'expérience. L'ordre du protocole (condition réelle ou RV) été déterminé au hasard par participant. Aucun d'entre eux n'avait d'expérience avec la tâche de RV utilisée ici, mais certains avaient déjà participé à des protocoles incluant du biofeedback sur la VRC. Tous les participants ont réussi les deux phases du protocole.

Protocole

À leur arrivée, l'expérimentateur a expliqué le protocole aux participants et les a équipés d'électrodes pour l'enregistrement ECG réalisé avec le même dispositif que dans l'étude n°3a. Les protocoles Réel et RV commençaient tous deux par 5 minutes de questionnaires, servant de référence pour les mesures de la variabilité du rythme cardiaque (VRC).

Au cours du protocole Réel, les participants ont effectué 5 minutes de respiration guidée à 0,1 Hz, à l'aide du dispositif URGOfeel présenté dans l'étude n°3a, puis ont répondu à une deuxième série de questionnaires.

Dans le protocole RV, les participants étaient équipés d'un casque HTC Vive Pro (HTC America, Inc., Seattle, WA, États-Unis) et étaient immergés dans l'environnement virtuel. Ils ont d'abord été invités à regarder devant eux, sans faire de mouvements brusques. Après 5 minutes d'immersion, ils ont rempli un questionnaire

en dehors de l'environnement virtuel. Ils ont ensuite été à nouveau immergés pour effectuer 5 minutes de respiration guidée. À la fin du protocole, ils ont rempli la dernière itération du questionnaire. La procédure expérimentale est présentée en **Figure 51**.

Pour effectuer la respiration guidée, les participants ont utilisé l'outil URGOfeel dans leur main dominante avec un double guidage visuo-haptique. Le rythme respiratoire était réglé sur 0,1 Hz, avec 5 secondes d'inspiration et 5 secondes d'expiration. Pendant le protocole Réel, les participants devaient garder les yeux sur l'appareil et se concentrer sur les indices visuels et haptiques. Dans le protocole RV, l'appareil était toujours tenu à la main, mais le guide visuel et biofeedback visuel étaient présentés dans l'environnement virtuel, comme décrit dans la section suivante.

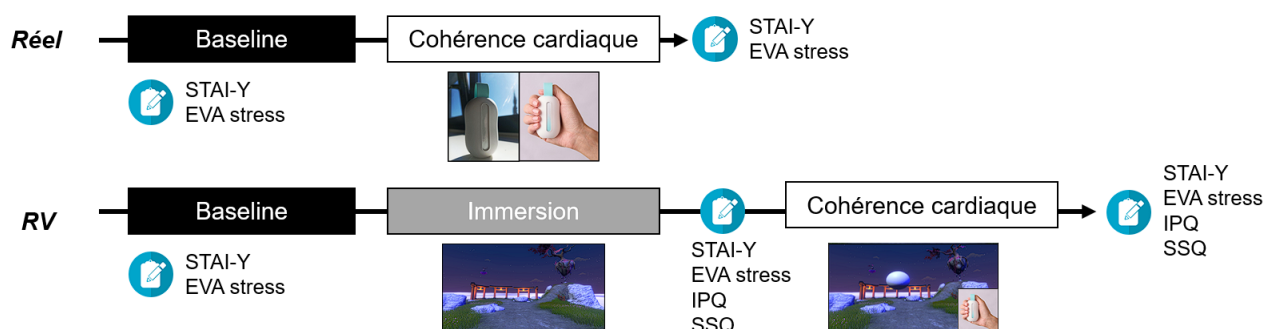


Figure 51 – Représentation schématique de la procédure expérimentale de l'étude n°3b.

Mesure du score de cohérence cardiaque

Un score de cohérence est calculé en temps réel selon la procédure décrite dans l'étude n°3a. L'environnement virtuel a été développé avec Unity (Unity Technologies, San Francisco, CA, États-Unis) et représente une île avec des éléments naturels (rochers, herbe, arbres) flottant dans une mer de nuages (**Figure 52**). Certains des éléments de la scène sont en mouvement, mais aucun ne l'est à une fréquence qui pourrait être utilisée comme guide respiratoire par l'utilisateur. Pendant la phase de respiration guidée du protocole RV, une sphère blanche placée au milieu du champ de vision de l'utilisateur a été ajoutée ; la taille de cet élément augmentait et diminuait pendant 5 secondes selon un schéma sigmoïdal pendant les phases d'inspiration et d'expiration, respectivement. En utilisant la même palette que l'appareil réel, le biofeedback HRV a été fourni en tant que couleur de la sphère.



Figure 52 – Vues de l'environnement virtuel. *en haut* – environnement vu dans la condition « Immersion ». *en bas* – environnement avec la sphère utilisée pour la respiration guidée.

Questionnaires psychologiques

Les niveaux de stress et d'anxiété ont été mesurés deux fois pendant le protocole réel et trois fois pendant le protocole RV. Les participants ont été invités à indiquer leur niveau de stress en déplaçant un curseur sur une échelle visuelle EVA allant de "Pas de stress" (0) à "Stress extrême" (100). La définition du stress donnée aux participants était la suivante : Le stress est une réaction normale de l'organisme à un événement extérieur ou à quelque chose perçu comme menaçant. Le niveau d'anxiété a été calculé à l'aide du questionnaire state-trait anxiety inventory forme Y (STAI-Y – **Annexe 9**, (Spielberger et al., 1983), version française – (Gauthier & Bouchard, 1993)), composé de 20 questions et donnant un score allant de 20 à 80.

Sentiment de présence et mal des simulateurs

Le sentiment de présence dans l'environnement virtuel a été mesuré à l'aide de l'igroup presence questionnaire (IPQ – **Annexe 12**, (Schubert et al., 2001)), et le cybermalaise a été évalué à l'aide du simulator sickness questionnaire

(SSQ – **Annexe 11**, version française – (Bouchard et al., 2009)). Les deux questionnaires ont été complétés dans le protocole RV après les phases d'immersion et de respiration guidée de 5 minutes.

Mesures ECG

Pendant toute la durée du protocole, l'ECG des participants a été enregistré avec trois électrodes à l'aide d'un appareil PowerLab 8/35 (ADInstruments, Dunedin, Nouvelle-Zélande) et d'un bioamplificateur dédié (FE132).

Dans le protocole RV, les intervalles RR ont été calculés en temps réel et transmis au logiciel de l'environnement virtuel pour calculer le score de cohérence cardiaque en utilisant le même algorithme que celui mis en œuvre dans l'appareil réel.

Calculs de la VRC

Les séries temporelles d'intervalles RR ont été exportées vers Matlab (Matlab 2021b, Mathworks, Natick, MA, USA), et plusieurs indicateurs de la VRC ont été calculés à l'aide d'algorithmes personnalisés. La fréquence cardiaque moyenne, le RMSSD ont été calculés. Un périodogramme de Lomb-Scargle a été utilisé pour calculer la DSP des séries RR rééchantillonnées à 4 Hz. À partir de la DSP, nous avons calculé la puissance totale du signal dans la plage 0,04 Hz - 0,4 Hz, la hauteur du pic de résonance situé autour de 0,1 Hz et l'indice P0,1. Rapport utilisé comme mesure de la performance de la cohérence cardiaque.

Analyse statistique

La distribution normale des données a été évaluée à l'aide d'un test de Shapiro-wilk. Les données des questionnaires ont été analysées indépendamment pour les conditions Réel et RV.

Comme il n'y a que deux mesures répétées dans la condition réelle, les analyses statistiques concernant cette partie du protocole ont été effectuées à l'aide d'un test des rangs signés de Wilcoxon ou d'un test T de Student pour échantillons appariés. Dans le protocole RV, des ANOVAS à un facteur ou des tests de Friedmann ont d'abord été effectués, suivis de test post-hoc si des différences significatives ont été trouvées. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de Matlab avec la boîte à outils de statistiques et d'apprentissage automatique.

Résultats

Présence et cybersickness

Un test T de Student sur échantillons appariés n'a pas montré de différence ($p = 0,15$, $t = -1,46$) entre les valeurs de l'IPQ recueillies après l'immersion ($52,0 \pm 7,4$) et après la respiration guidée en réalité virtuelle ($54,0 \pm 9,3$). Les données relatives au cybersickness n'étant pas normalement distribuées, un test des rangs signés de Wilcoxon a montré une différence significative ($p = 0,004$, $z = 2,88$) entre les valeurs du SSQ recueillies après l'immersion ($5,5 \pm 3,8$) et après la respiration guidée en réalité virtuelle ($7,1 \pm 4,5$). On ne sait pas encore si cette augmentation est liée à la pratique d'une respiration lente ou à un temps plus long passé dans la RV.

Tableau 10 – Statistiques descriptives des scores obtenus aux questionnaires et aux EVA dans les deux protocoles dans toutes les conditions.

Item	Réel		RV		
	Baseline	Cohérence cardiaque	Baseline	Immersion	Cohérence cardiaque
STAI-Y	27.6 ± 9.0	24.9 ± 6.8	27.6 ± 7.1	25.8 ± 6.3	26.1 ± 7.0
EVA Stress	23.4 ± 27.5	16.9 ± 21.3	19.5 ± 21.7	10.9 ± 14.0	8.9 ± 12.5
IPQ				52.0 ± 7.4	54 ± 9.3
SSQ				5.5 ± 3.8	7.0 ± 4.5

Stress et anxiété

En considérant l'ensemble des participants, on constate un effet significatif du protocole Réel sur le STAI-Y (test des rangs signés de Wilcoxon : $p = 0,001$, $Z = 3,68$) et sur les valeurs de stress EVA (test des rangs signés de Wilcoxon : $p = 0,01$, $Z = 2,48$). Un effet significatif du protocole RV a été constaté sur le STAI-Y (Friedman : $\chi^2(2) = 7,72$, $p = 0,02$) et les valeurs de stress EVA également (Friedman : $\chi^2(2) = 25,62$, $p = 2,7 \times 10^{-6}$).

Au début des protocoles, les scores STAI-Y (Réel : $27,6 \pm 9,0$; RV : $27,6 \pm 7,1$) et les valeurs de stress EVA (Réel : $23,4 \pm 27,5$; RV : $19,5 \pm 21,7$) étaient assez bas. Comme de nombreux participants n'étaient pour la plupart ni anxieux ni stressés au départ, les niveaux de stress et d'anxiété qu'ils ont rapportés n'ont pas diminué avec l'immersion dans la réalité virtuelle et la respiration guidée.

Afin d'explorer plus avant les effets des différentes situations sur les valeurs psychologiques, nous avons divisé la population en deux sous-groupes (élevé et

faible) en fonction des valeurs de base de l'EVA stress et du STAI-Y dans chaque protocole.

Les participants dont les scores EVA stress étaient supérieurs et inférieurs à la médiane de la condition de base pour les protocoles Réel (médiane = 9,5) et RF (médiane = 10) ont été placés respectivement dans les groupes stress élevé (n=18) et stress faible (n=18). Pour le groupe à stress faible, il n'y a pas eu de différences dans les valeurs de stress EVA dans les deux protocoles (Réel : test des rangs signés de Wilcoxon, $p = 0,86$, $Z = 0,18$; RV : Friedman, $\chi^2(2) = 2,32$, $p = 0,31$). Cependant, les scores de stress de l'EVA ont significativement baissé pour le groupe à stress élevé dans les deux protocoles (réel : test des rangs signés de Wilcoxon, $p = 0,005$, $Z = 2,79$; RV : ANOVA à un facteur sur mesures répétées, $F(2,34) = 19,88$, $p = 1,9 \times 10^{-6}$). Dans le protocole RV, un test Tukey post-hoc a montré des diminutions significatives entre les conditions Baseline et d'immersion ($p = 0,01$) et entre la Baseline et la cohérence cardiaque ($p = 2,0 \times 10^{-4}$), mais aucune différence entre l'immersion et la cohérence cardiaque ($p = 0,22$).

Les participants dont les scores STAI-Y étaient supérieurs et inférieurs à la médiane de la condition Baseline pour les protocoles Réel (médiane = 25) et RV (médiane = 25) ont été placés respectivement dans les groupes anxiété élevée (n=17) et anxiété faible (n=19). Pour le groupe anxiété faible, il n'y avait pas de différences dans les valeurs STAI-Y dans les deux protocoles (Réel : test des rangs signés de Wilcoxon, $p = 0,16$, $Z = 1,40$; RV : Friedman, $\chi^2(2) = 0,24$, $p = 0,89$). De la même manière que pour le stress, les scores STAI-Y ont significativement baissé pour le groupe à forte anxiété dans les deux protocoles (Réel : test des rangs signés de Wilcoxon, $p = 0,004$, $Z = 2,90$; RV : Friedman, $\chi^2(2) = 17,37$, $p = 1,6 \times 10^{-4}$). Dans le protocole RV, un test Tukey post-hoc a montré des différences entre les conditions Baseline et cohérence cardiaque ($p = 0,001$) et entre Baseline et l'immersion ($p = 0,001$), mais aucune différence entre l'immersion et la cohérence cardiaque ($p = 1,00$). La **Figure 53** illustre ces résultats.

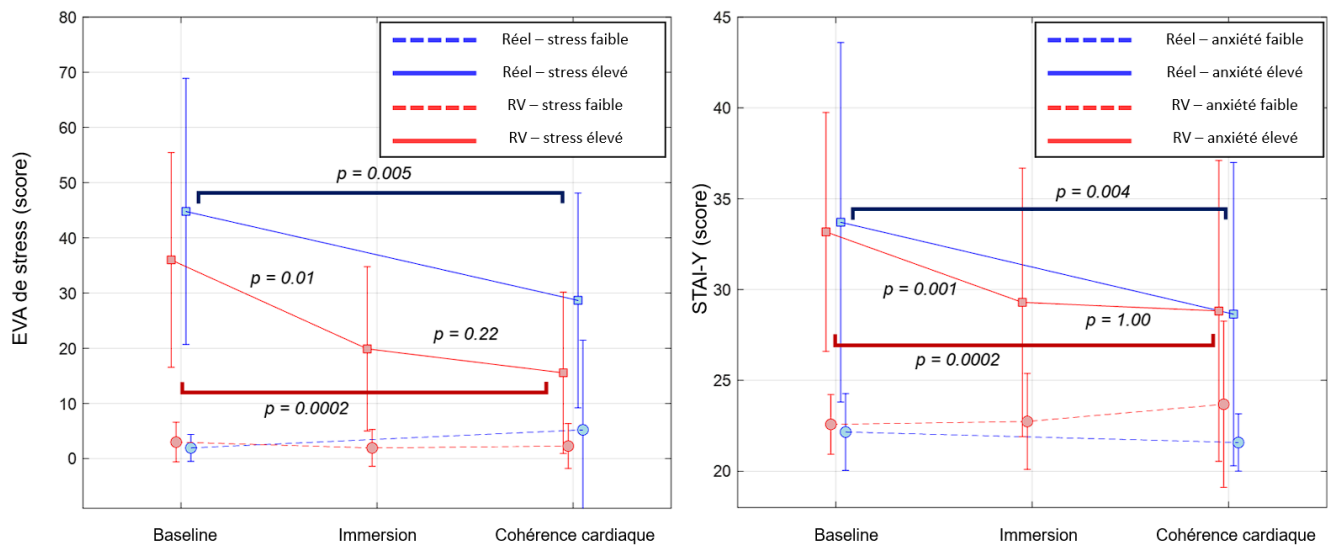


Figure 53 – Évolution des scores à gauche – des EVA stress et à droite – du STAI-Y. Les résultats sont présentés en moyennes \pm écarts-types. Lignes bleues : Protocole réel. Lignes rouges : Protocole RV. Lignes continues : Groupe à haut niveau de stress et d'anxiété. Lignes en pointillé : Groupe à faible niveau de stress et d'anxiété.

RMSSD et puissance totale

Le RMSSD a augmenté entre la Baseline et la cohérence cardiaque dans le protocole Réel (test des rangs signés de Wilcoxon : $p = 1,2 \times 10^{-4}$, $Z = -3,85$). Dans le protocole RV, nous avons trouvé un effet significatif des conditions (Friedman : $\chi^2(2)=41.06$, $p = 1.2 \times 10^{-9}$), avec un RMSSD plus grand entre la Baseline et la cohérence cardiaque ($p = 1.2 \times 10^{-9}$) et entre la l'immersion et la cohérence cardiaque ($p = 3.9 \times 10^{-5}$), mais aucune différence entre la Baseline et la condition d'immersion ($p = 0.14$).

Nous avons constaté la même évolution pour puissance totale. Elle a augmenté entre la Baseline et la cohérence cardiaque dans le protocole Réel (test des rangs signés de Wilcoxon : $p = 3,3 \times 10^{-7}$, $Z = -5,10$). Dans le protocole RV, un effet significatif des conditions a été trouvé (Friedman : $\chi^2(2) = 54,89$, $p = 1,2 \times 10^{-12}$), avec une augmentation de la puissance totale entre les conditions Baseline et cohérence cardiaque ($p = 2,3 \times 10^{-11}$) et les conditions immersion et cohérence cardiaque ($p = 1,1 \times 10^{-8}$), mais aucune différence entre les conditions Baseline et immersion ($p = 0,61$). La **Figure 54** illustre ces résultats.

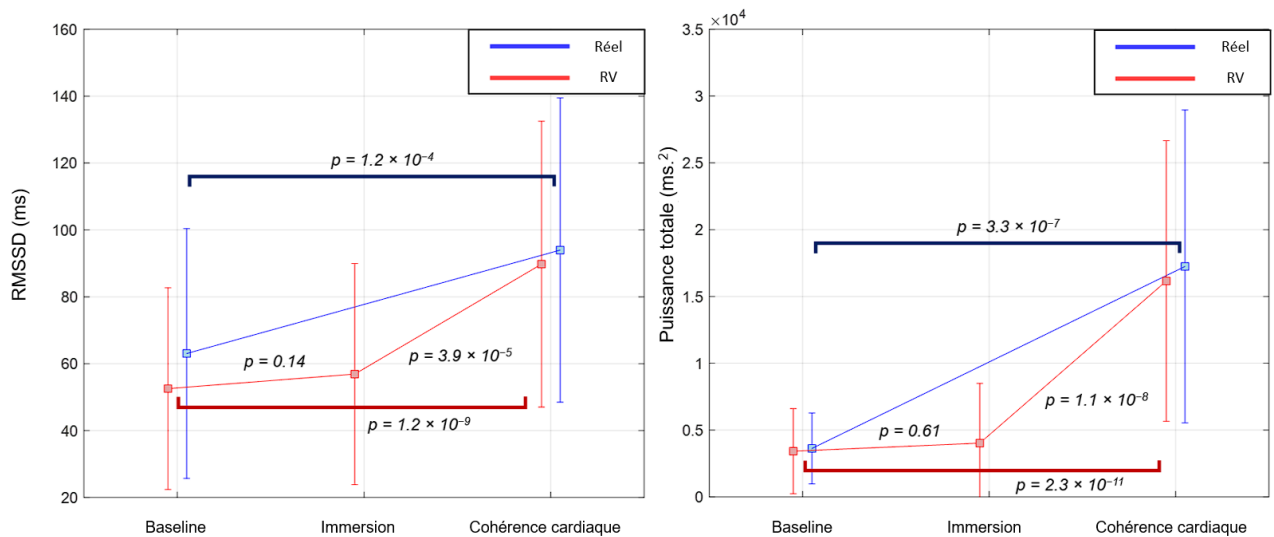


Figure 54 – Évolution à gauche – du RMSSD et à droite – de la puissance totale. Les résultats sont présentés en moyennes \pm écarts-types. Lignes bleues : Protocole réel. Lignes rouges : Protocole RV.

Score de cohérence cardiaque

Un test des rangs signés de Wilcoxon n'a pas montré de différences entre les scores obtenus pendant la phase de respiration guidée dans les protocoles Réel et RV ($p = 0,80$, $Z = 0,25$). Les scores obtenus dans le protocole Réel ($77,6 \pm 10,4$ %) et dans le protocole RV ($76,3 \pm 10,7$ %) étaient relativement bien corrélés (corrélation de Pearson : $r^2 = 0,43$).

Cohérence cardiaque évaluée par P0,1

Tout d'abord, nous n'avons pas observé de différences dans la hauteur maximale du pic dans la DSP (exemple de pic associé à un état de cohérence cardiaque sur la **Figure 55**) sous la fréquence de résonance, autour de 0,1 Hz (test des rangs signés de Wilcoxon : $p = 0,65$, $Z = 0,46$; Réel : $3,18 \pm 2,27$ s²/Hz ; RV : $3,06 \pm 2,07$ s²/Hz). Nous avons constaté une bonne corrélation entre les hauteurs des pics dans les deux protocoles (corrélation de Pearson : $r^2 = 0,67$).

Ensuite, un test des rangs signés de Wilcoxon ne montre pas de différences entre les valeurs de P0,1 obtenues pendant la phase de respiration guidée dans les protocoles Réel et RV ($p = 0,20$, $Z = -1,29$; Réel : 1190 ± 1080 Hz⁻¹ ; RV : 1211 ± 967 Hz⁻¹).

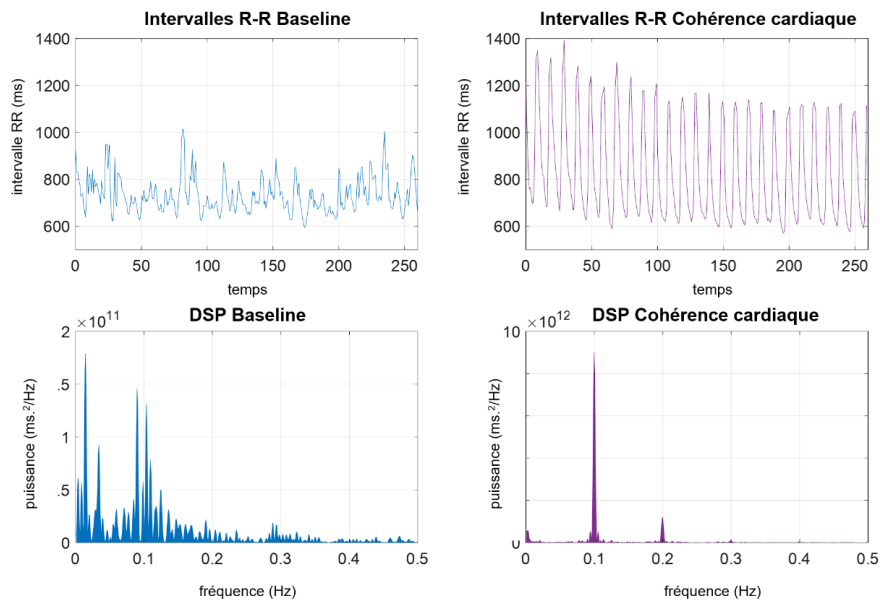


Figure 55 – Exemple d'intervalles RR enregistrés pendant la condition à *gauche* – Baseline et à *droite* – de respiration guidée, avec leur densité spectrale de puissance correspondante. La DSP pendant la cohérence cardiaque présente un pic clair à 0,1 Hz.

Discussion

Comme cela a déjà été démontré dans la littérature, la respiration guidée effectuée dans les deux protocoles (Réal et RV) conduit à des diminutions similaires du stress et de l'anxiété par rapport à la ligne de base. Comme nous avons constaté une diminution significative des valeurs STAI-Y et des scores de stress, L'hypothèse sur les effets psychologiques comparables de la respiration guidée dans les deux protocoles est donc confirmée.

En ce qui concerne la respiration guidée, étant donné que l'exécution du biofeedback sur la VRC en RV est censée limiter le vagabondage de l'esprit (Lüddecke & Felnhofner, 2022), il est possible que les participants soient plus concentrés pendant le protocole RV, et obtiennent donc des scores de cohérence cardiaque plus élevés et des valeurs de P0.1 plus grandes. Ensuite, comme l'a montré l'étude précédente la nature des stimuli a un impact sur la performance de la cohérence. Les entrées sensorielles n'étant pas nécessairement traitées de la même manière en réalité virtuelle, notamment en raison des conflits visuo-vestibulaires, certains participants peuvent être plus sensibles aux modalités Réel ou RV. Puisque nous obtenons les mêmes résultats en moyenne, et que nous avons trouvé une bonne corrélation entre

les scores de cohérence et les marqueurs physiologiques, il semble que les deux méthodes d'induction produisent des effets similaires, ce qui soutient la première hypothèse.

Enfin, le principal résultat de cet article concerne la comparaison des conditions d'immersion simple et de respiration guidée dans le protocole RV. Nous n'avons trouvé aucune différence entre les deux conditions, que ce soit pour l'ensemble de la population ou pour les participants des groupes ayant un score de stress ou d'anxiété plus important. Il semblerait que le fait de voir un environnement relaxant avec des éléments naturels pendant 5 minutes en réalité virtuelle soit suffisant pour induire des bénéfices psychologiques plafonnés, qui ne peuvent pas être améliorés par l'utilisation de la respiration guidée. Par conséquent, la troisième hypothèse n'est pas vérifiée. Il faut garder à l'esprit que ces résultats ont été obtenus pour de jeunes participants en bonne santé qui n'étaient généralement ni stressés ni anxieux au début du protocole (Réal : 27.6 ± 9.0 ; RV : 27.6 ± 7.1). Il serait intéressant de comparer ces résultats avec ceux d'une population pathologique ou stressée, en effectuant soit les conditions d'immersion, soit la respiration guidée en réalité virtuelle de manière indépendante, afin d'éviter un cumul des deux effets.

Enfin, nous avons utilisé une simple respiration rythmée, avec une fréquence respiratoire fixe de 0,1 Hz pour tout le monde. La fréquence de résonance pouvant varier d'un individu à l'autre (Vaschillo et al., 2006), la cohérence cardiaque peut être améliorée en utilisant une fréquence adaptée à l'individu. Cependant, il a été récemment démontré que les deux méthodes conduisent à des différences non statistiquement significatives dans les marqueurs physiologiques (Tabor et al., 2022). En outre, il convient de noter que le biofeedback n'est pas toujours bénéfique à la stimulation de la RV. Par exemple, dans une application de méditation utilisant une respiration contrôlée à 10 respirations par minute (Tinga et al., 2019), la réduction de l'anxiété était significativement meilleure lorsque les éléments de la scène se déplaçaient indépendamment de la respiration du participant. Enfin, nous nous sommes principalement concentrés sur les effets relatifs des situations d'immersion et de cohérence cardiaque dans la RV, et il n'est pas encore clair si les mêmes effets auraient été observés en dehors de l'environnement virtuel. À ce jour, il n'y a pas assez de preuves pour montrer qu'il y a des avantages à voir la nature dans la RV plutôt que sur un écran 2D (H. Li et al., 2021).

Conclusion

Cette expérience a démontré que dans une population jeune et en bonne santé, **5 minutes d'immersion dans un environnement virtuel relaxant conduisent à des bénéfices psychologiques similaires à la respiration guidée à une fréquence fixe de 0,1 Hz.**

Confirmant les résultats d'études antérieures, **la pratique de la respiration guidée dans des conditions de réalité réelle et virtuelle entraîne des bénéfices psychologiques et physiologiques similaires.** En outre, cette affirmation s'avère désormais exacte **même en cas d'utilisation d'une combinaison de signaux de guidage visuels et haptiques.**

Même si, à première vue, l'utilisation de la réalité virtuelle ne semble pas présenter d'avantages par rapport à un appareil portable, il faut garder à l'esprit que la RV offre d'autres avantages, notamment en ce qui concerne l'engagement et l'appréciation subjective des participants. Par conséquent, étant donné que la réalité virtuelle présente à la fois des avantages (plus amusante et engageante, capacité à simuler des environnements infinis...) et des inconvénients (plus chère qu'une application pour smartphone, cybermalaise...), le type de stimulation ainsi que leur méthode d'induction devraient être adaptés au public ciblé.

Étude n°4 – Influence précoce de la fatigue cognitive observée à partir d'enregistrements simultanés de l'activité autonome et centrale

Cette étude dont le traitement et l'analyse des données viennent d'être terminés est en cours d'écriture pour être soumise au journal *Scientific Reports* de l'éditeur *Nature Research*.

L'objectif de cette étude qui est à la fois la base et le bilan d'une partie majeure des travaux de la thèse repose sur la détermination des indices permettant de détecter l'apparition de la fatigue cognitive sur le système coordonné décrit par les modèles précédemment cités tel que le CAN ou le modèle d'intégration neuroviscérale.

Sur la base des travaux antérieurs de l'équipe de recherche PMH_DySCo du laboratoire IMS et des études précédemment proposées dans le cadre de cette thèse, nous avons mis en place un protocole (**Figure 56**) visant à fatiguer cognitivement des sujets sains au cours d'une tâche de vigilance visuelle. Comme présenté dans la partie état de l'art de ce document, il s'avère important de proposer pour ce type de tâche des caractéristiques évitant le désengagement progressif des sujets. Ici la tâche a donc été développée au laboratoire et consistait à détecter rapidement sur 40 minutes des bateaux rouges sur une ligne d'horizon en évitant de réagir lorsque des bateaux bleus apparaissaient. Des échelles visuelles analogiques et le questionnaire NASA-TLX (**Annexe 10**) ont été utilisés afin de tester les niveaux de stress, de fatigue et de charge perçue au cours du temps parallèlement à l'enregistrement des biosignaux de VRC, EEG et de pupillométrie.

Le protocole expérimental et les résultats préliminaires de cette étude sont présentés dans ce manuscrit. Ils seront décrits plus largement et discutés lors de la soutenance de cette thèse, l'article sera alors en soumission.

Protocole expérimental

Vingt-neuf étudiants de l'université de Bordeaux (14 hommes, 15 femmes, âgés de 20 ± 2 ans) ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude. Il a été demandé aux participants de ne pas consommer d'alcool, de caféine et de s'abstenir de toute activité physique intense, pendant les 12 heures précédant l'expérience. Tous ont déclaré ne pas avoir d'antécédents de troubles neurologiques ou physiologiques, et avoir une vision normale ou corrigée.

À leur arrivée, l'expérimentateur a expliqué le protocole aux participants et les a équipés pour l'enregistrement des données physiologiques autonomes cardiaques et pupillaires respectivement de trois électrodes connectées à un PowerLab 26T (ADInstruments, Dunedin, Nouvelle-Zélande) couplé à un d'un bioamplificateur dédié (FE132), utilisé pour effectuer un ECG échantillonné à 1 kHz et de lunettes d'oculométrie Pupil Core (Pupil Labs, Berlin, Allemagne). En parallèle, le dispositif EEG de surface sans fil Enobio (Neuroelectrics, Barcelone, Espagne) a permis d'enregistrer l'activité EEG du participant sur 12 positions de références du système international 10-20 (**Figure 56**) à une fréquence de 500Hz. Les données cardiaques, pupillaires et centrales ont été enregistrées tout au long du protocole expérimental et synchronisées selon l'horodatage des trois dispositifs.

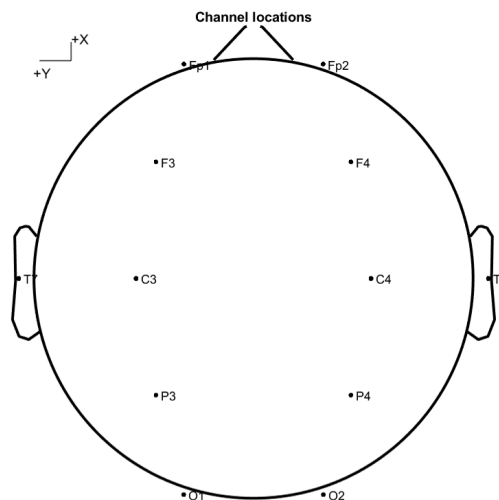


Figure 56 – Positionnement des électrodes EEG de surface sur 12 positions de référence du système international 10-20.

L'expérience s'est déroulée en trois phases successives (**Figure 57**). (i) Une phase de repos pré-fatigue « Baseline pré » pendant laquelle les participants ont regardé un documentaire animalier neutre pendant 10 minutes. (ii) Une tâche de vigilance continue de 40 minutes. (iii) Une phase de repos post-fatigue « Baseline post » pendant laquelle les participants ont regardé la suite du documentaire pendant 10 minutes. Au début de l'expérience et à chaque fin de phase, des questionnaires ont été dispensés aux sujets afin de mesurer leur état auto-rapportée de fatigue, de stress et d'anxiété, mais également de charge perçue à la fin de chacune des trois phases expérimentales.

Pendant toute la durée de l'expérience, soit environ 60 minutes, les participants sont restés assis sur une chaise à une distance d'environ 0,6 m d'un écran d'ordinateur de 24 pouces. La tâche de vigilance continue utilisée dans le cadre de ce travail pour fatiguer cognitivement les participants a été conçue et développée au sein l'équipe PMH-DySCo. La tâche dite des « Bateaux » fait appel à différentes fonctions exécutives comme l'attention, la prise de décision ou encore l'inhibition. Il s'agit de repérer sur une ligne d'horizon délimité par un océan et le ciel, des bateaux avec une voile de couleur rouge (ex. **Figure 57**) ou bleue. Si la voile est rouge le sujet doit couler le bateau en appuyant sur la barre espace du clavier situé sur une table en face de lui ; si la voile est bleue, il ne doit pas appuyer. Les bateaux apparaissent un à un et l'ordre d'apparition est aléatoire.

Des pré-expérimentations de l'équipe ont testé et validé cette tâche dans sa capacité à fatiguer rapidement les sujets (~30 minutes). Avant la tâche, des explications claires ont été fournies en indiquant au sujet de répondre aussi rapidement et précisément que possible.

N = 29



Figure 57 – Représentation schématique du protocole expérimental de l'étude n°4.

Résultats préliminaires

Sentiment de fatigue auto-rapportée et charge perçue

Des tests ANOVA sur mesures répétées ou équivalent non paramétrique ont révélé une évolution significative de la fatigue, pas d'évolution du stress, une évolution significative de la charge perçue (score total obtenu au NASA-TLX) et spécifiquement de la charge mentale perçue (dimension charge mentale du NASA-TLX) entre les phases expérimentales. La fatigue auto-rapportée par les sujets augmente lors de la tâche de vigilance, diminue en situation post tâche tout en restant plus élevée qu'en Baseline pré. Le niveau de stress auto-rapporté reste stable au cours du protocole expérimental. La charge perçue et la charge mentale (NASA-TLX) sont plus élevées pendant la tâche de vigilance (**Figure 58**).

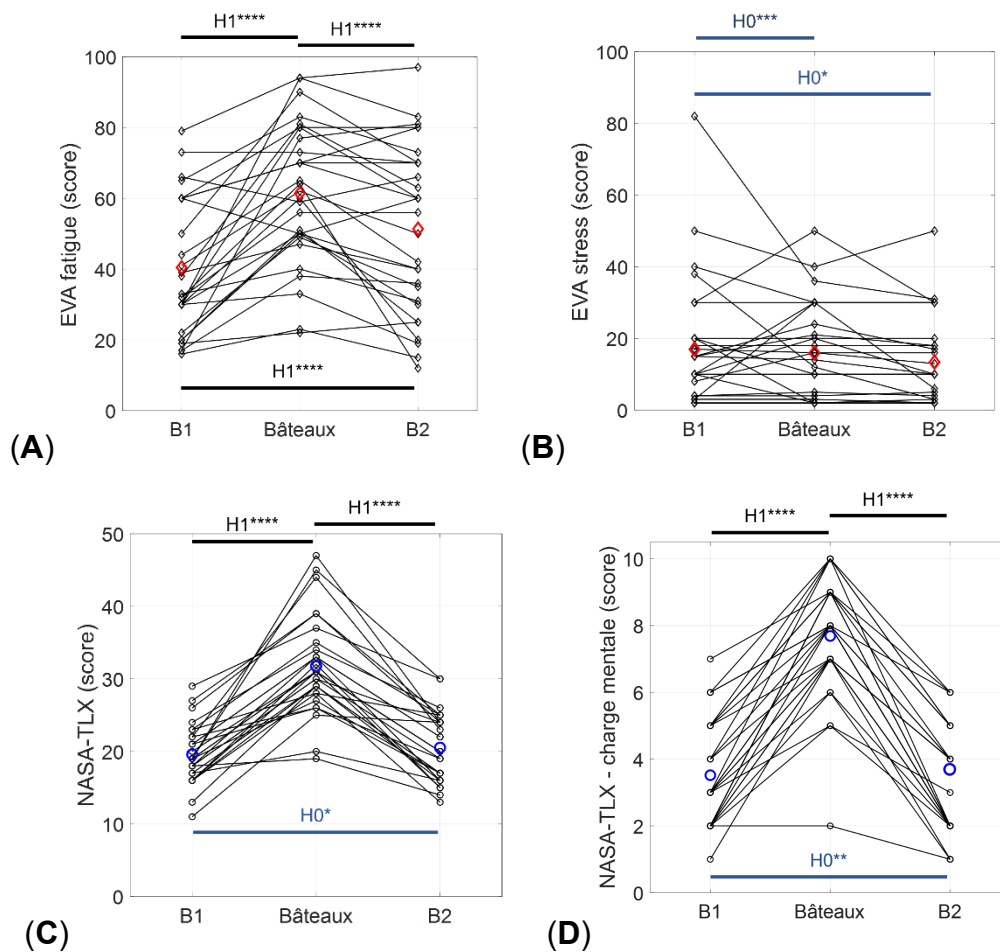


Figure 58 – évolution des scores auto-rapportés aux EVA *panneau* (A) – de fatigue et *panneau* (B) – de stress et *panneau* (C) – au NASA-TLX complet ou *panneau* (D) – pour la dimension charge mentale isolée, au cours des trois phases du protocole expérimental.

H1****, H0***, H0** et H0* représentent, respectivement, une évidence extrême pour l'hypothèse alternative et des évidences très forte, forte et modérée pour l'hypothèse nulle.

Contrôle autonome cardiaque et pupillaire

Les intervalles RR, le RMSSD et la puissance totale augmentent significativement entre la Baseline pré et la Baseline post tâche de vigilance. L'indice d'entropie (E_i) mesuré selon quatre échelles temporelles avec la méthode RCMSE a significativement diminué entre ces deux phases de l'expérience (**Figure 59**), ce qui correspond à une diminution du niveau de complexité du signal cardiaque, reflétant une moindre interconnectivité cerveau-cœur.

Le diamètre pupillaire augmente significativement après la tâche de vigilance (**Figure 60 (A)**). Cette augmentation n'est pas associée à une évolution significative de la luminance dans la seconde partie du documentaire comme le montre l'évolution de la luminance au cours des deux Baseline (**Figure 60 (B)**). Il est à noter que pour les analyses oculométriques, les données de 10 participants n'ont pu être analysées ($n = 19$) en raison de données corrompues ou inexploitables. L'augmentation du diamètre pupillaire dans ces conditions indiquerait une augmentation de l'activité sympathique suite à la tâche de vigilance.

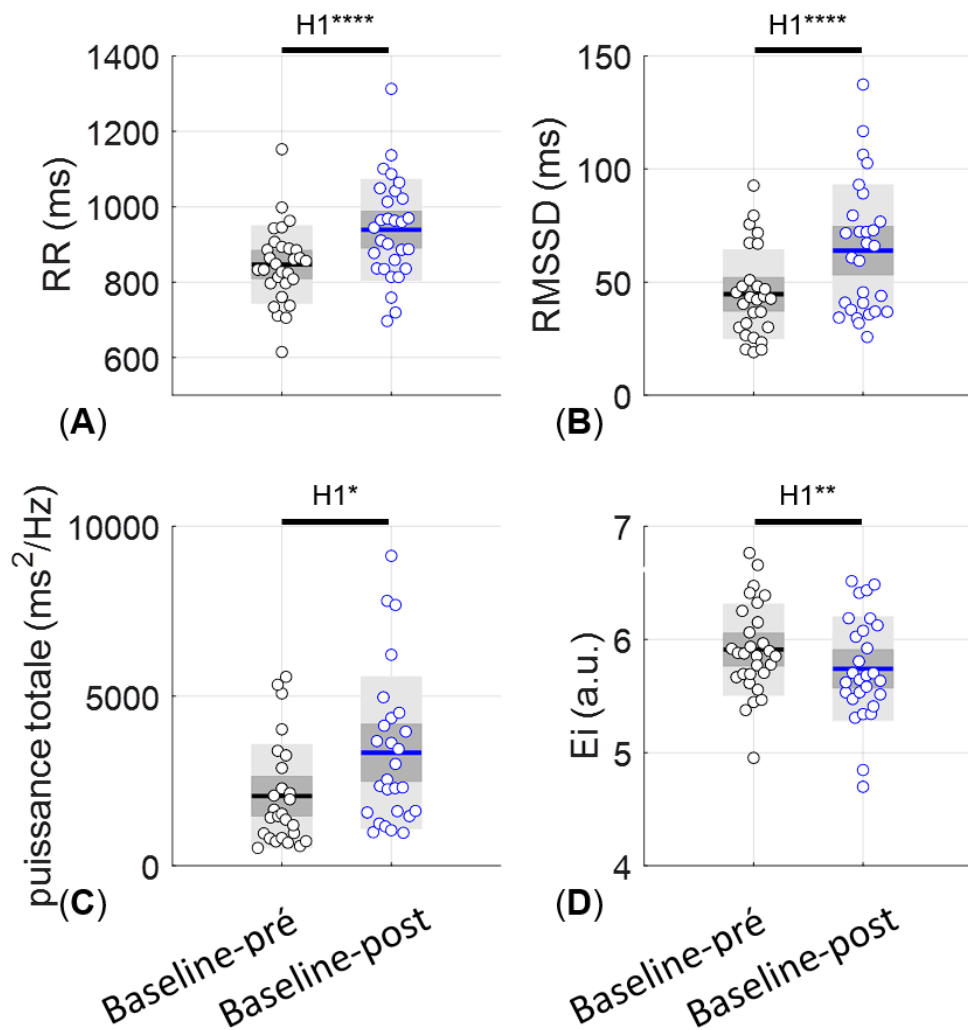


Figure 59 – évolution des indices HRV issus d’analyses temporelle, fréquentielle et non linéaire entre la Baseline pré et la Baseline post tâche de vigilance continue. *panneau (A)* – RR moyen, *panneau (B)* – RMSSD *panneau (C)* – puissance totale [0,04 0,4 Hz] *panneau (D)* – indice d’entropie multi-échelles.

H1****, H1**, H1* représentent, respectivement, des évidences extrême, forte et modérée pour l’hypothèse alternative.

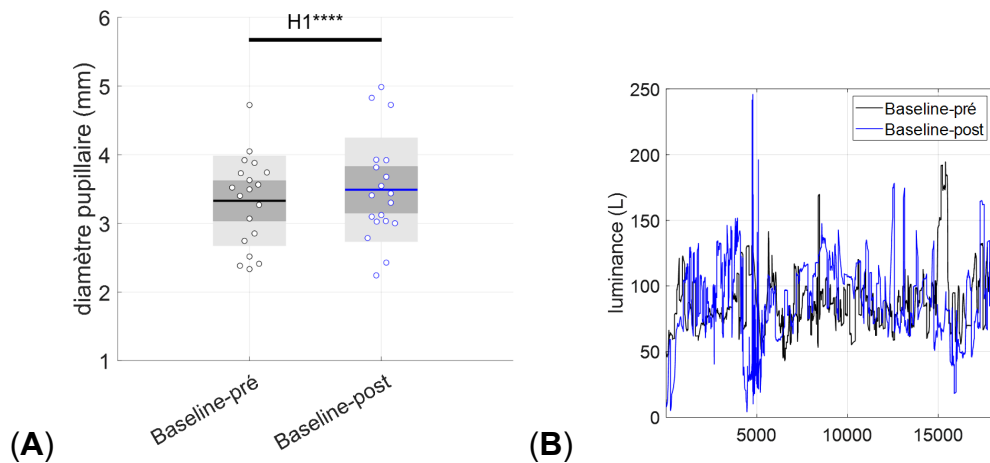


Figure 60 – *panneau (A)* – évolution du diamètre pupillaire entre les Baseline pré et post tâche de vigilance continue. *panneau (B)* – évolution de la luminance du documentaire visionné pendant les deux Baseline.

H1**** représente une évidence extrême pour l'hypothèse alternative.

Analyse fréquentielle de l'EEG

Une analyse similaire à celle décrite dans l'étude n°2 (Analyses fréquentielles des séries temporelles C4-EEG) a permis de mesurer l'évolution de la puissance dans les IMFs calculés par décomposition EEMD des signaux EEG, de hautes (rythmes gamma) et basses (rythmes delta) fréquences. La **Figure 61** présente les résultats de cette analyse avec l'évolution de la puissance de l'IMF1 (*panneau (A)*, proche des rythmes gamma) et de l'IMF6 (*panneau (B)*, proche des rythmes delta) entre les deux Baseline sur les 12 sites de mesures de l'EEG de surface (**Figure 56**). Une augmentation de la puissance de l'IMF1 est observée pour la majorité des électrodes, parallèlement à une diminution de la puissance de l'IMF6 principalement dans les régions pré-frontale et frontale. En résumé, ces résultats mettent en évidence une modification de l'activité cérébrale suite à une tâche de vigilance continue. Ils confirment les hypothèses formulées dans l'étude n°2 selon lesquelles un état de fatigue mentale impliquerait une évolution de l'activité fréquentielle centrale (*Discussion*).

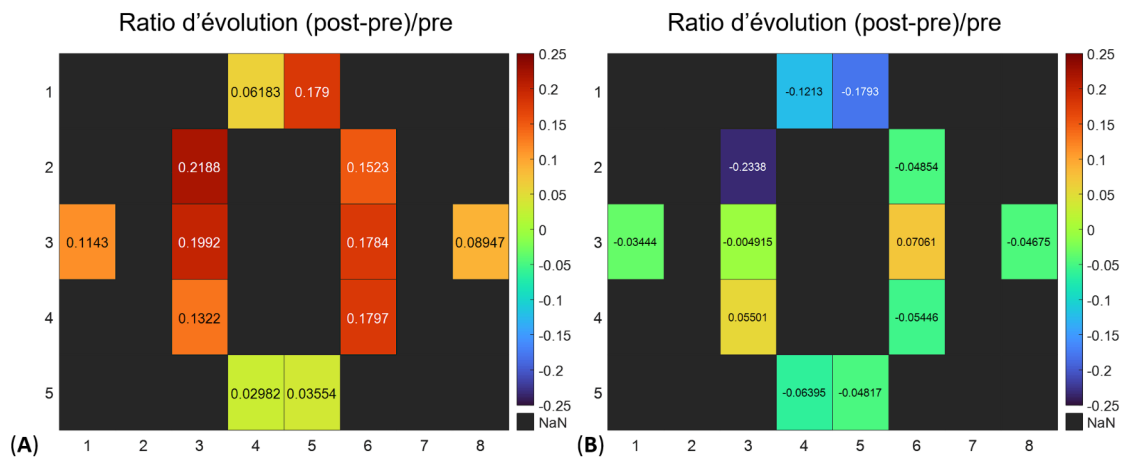


Figure 61 – Cartes de chaleur, panneau (A) – évolution des puissances ((post-pre)/pre) de l'IMF1 (hautes fréquences – proche des rythmes gamma) et panneau (B) – de l'IMF6 (basses fréquences – proche des rythmes delta).

Connectivité fonctionnelle

En parallèle de l'analyse fréquentielle présentée ci-dessus, une analyse multifractale de la connectivité fonctionnelle entre les sites de recueil du signal EEG a été réalisée sur la base des travaux récents de Racz (Racz et al., 2018). En résumé, la probabilité de synchronisation (Stam & van Dijk, 2002) est mesurée entre les IMFs des signaux EEG de chacune des électrodes. Puis le caractère multifractal de cette synchronisation est calculé par la méthode focus-based multifractal detrending fluctuation analysis (Mukli et al., 2015). La **Figure 62** présente les résultats préliminaires de cette analyse. Une évolution de la connectivité semble apparaître entre la Baseline pré et la Baseline post tâche de vigilance. Même si ces résultats doivent être confirmés statistiquement (étude en cours), l'augmentation de la multifractalité observée après la tâche de vigilance, pointe une réorganisation probable des réseaux centraux avec l'apparition de la fatigue cognitive. Ce résultat est novateur et permet d'avancer dans la compréhension des effets de la fatigue cognitive. En effet, les travaux antérieurs (Racz et al., 2018) démontraient le caractère multifractal de la connectivité fonctionnelle, mais ne formulaient pas d'hypothèse quant à son évolution selon différents états émotionnels ou cognitifs.

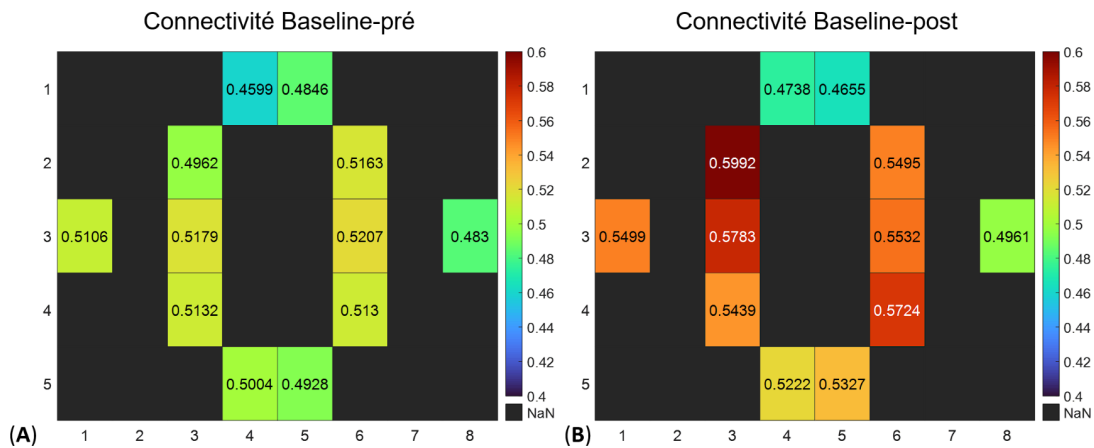


Figure 62 – Cartes de chaleur de la multifractalité de la connectivité fonctionnelle des différents sites de mesure EEG de surface. *panneau (A)* – Baseline pré et *panneau (B)* – Baseline post tâche de vigilance continue. Les valeurs correspondent aux ΔH_{15} (la largeur du spectre de singularité obtenu pour des moments statistiques q compris entre -15 et 15) issues de l'analyse multifractale des signaux de synchronisation.

Conclusion

Cette étude n°4 au cœur du travail de thèse visait la détection précoce d'un état de fatigue cognitive. À la suite de l'exécution d'une tâche de vigilance continue de 40 minutes, trois observations majeures sont formulées.

- i. La tâche de vigilance a **significativement fatigué les sujets** sans les stresser avec un **niveau important de charge perçue**.
- ii. Les **indices autonomes cardiaques et pupillaires marquent cet état de fatigue** en soulignant respectivement une activité autonome plus importante, des interconnexions cerveau-cœur moindres et une activité sympathique accrue.
- iii. Les analyses fréquentielles et de connectivité fonctionnelle, réalisées sur les signaux EEG témoignent d'une **évolution de l'activité cérébrale** et d'une **réorganisation centrale** en réponse à l'exécution de la tâche.

L'analyse de trois biosignaux de sortie du CAN dans un protocole d'induction de fatigue mentale a permis d'identifier des marqueurs sensibles à l'apparition de cette

fatigue, immédiatement après la réalisation d'une tâche de vigilance continue. En particulier, les signatures non linéaires d'entropie multi-échelles et de multifractalité ont signifié une altération des interconnexions cerveau-cœur et une réorganisation de la connectivité dynamique du réseau central.

Cette étude appuie le potentiel de ces enregistrements multisingnaux dans la détection précoce d'un état de fatigue cognitive et renforce l'intérêt du monitoring de l'état par un enregistrement de biosignaux périphériques plus facile d'accès en situations écologiques.

Dans la continuité de ce travail, il sera intéressant de croiser les trois biosignaux par des mesures de corrélation croisée ou de causalité (Barnett & Seth, 2014) et d'évaluer l'évolution des marqueurs centraux et périphériques pendant la réalisation de la tâche.

Étude n°5 – Une session de respiration guidée multisensorielle pour prévenir le déclin du réseau central autonome au cours d'un protocole de fatigue.

Cette étude dont le traitement et l'analyse des données sont partiellement terminés est en cours d'écriture pour être soumise au journal *Frontiers in Physiology* de l'éditeur *Frontiers*.

L'étude n°4 a permis d'identifier des marqueurs centraux et autonomes d'un état de fatigue cognitive. Cette étude prend pour contexte les observations formulées dans les études n°3 et l'étude n°4 pour évaluer les effets d'une stimulation préventive du CAN avec un entraînement en HRVB sur les conséquences délétères de la fatigue cognitive.

Une cohorte de sujets a réalisé une tâche de vigilance continue en pratiquant en amont de cette tâche une unique session de 5 minutes de HRVB avec un guidage multisensoriel.

Nous formulons l'hypothèse que les stimulations « bottom-up » au sein de l'intégration neuroviscérale permettront un meilleur fonctionnement intégré du CAN pour répondre à l'exigence de la tâche sans affecter significativement les interconnexions du réseau.

Comme pour l'étude n°5, le protocole expérimental et les résultats préliminaires de l'étude sont présentés dans ce manuscrit. Ils seront décrits plus largement et discutés lors de la soutenance de cette thèse, l'article sera alors en soumission.

Protocole expérimental

36 étudiants en sciences du sport, en bonne santé, (9 femmes, 19 ± 1 ans) ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude. Les participants ont été invités à ne pas consommer de caféine ou d'alcool au moins 24 heures avant l'expérience. Tous les participants avaient une vision normale ou corrigée. Certains avaient déjà participé à des protocoles incluant du HRVB.

À leur arrivée, l'expérimentateur a expliqué le protocole aux participants et les a équipés d'électrodes pour l'enregistrement ECG réalisé avec le même dispositif que dans l'étude n°3a (Mesure de la variabilité du rythme cardiaque).

Le protocole s'est déroulé en quatre phases successives (**Figure 63**). (i) Une phase de repos pré-fatigue « Baseline pré » de 5 minutes pendant laquelle les participants ont rempli des questionnaires et des échelles visuelles analogiques renseignant leur niveau d'anxiété, de fatigue et de stress. (ii) Une session de 5 minutes de HRVB avec l'outil URGOfeel (**Figure 46**), guidée à une fréquence de 0,1 Hz avec des indices visuels et haptiques. (iii) Une tâche de vigilance continue de 20 minutes (la même tâche que celle décrite dans l'étude n°4 – **Figure 57**). (iv) Une phase de repos post-fatigue « Baseline post » de 5 minutes pendant laquelle les participants ont rempli des questionnaires et des échelles visuelles analogiques renseignant leur niveau d'anxiété, de charge perçue, de fatigue et de stress.

Pendant les 40 minutes du protocole expérimental, les participants sont restés assis sur une chaise à une distance d'environ 0,6 m d'un écran d'ordinateur de 24 pouces.

N = 36

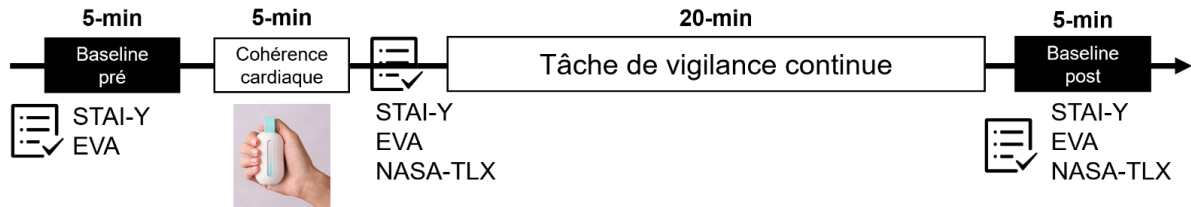


Figure 63 – Représentation schématique du protocole expérimental de l'étude n°5.

Résultats préliminaires et conclusion

Les premiers résultats montrent un maintien de l'indice d'entropie multi-échelles lorsque les sujets ont effectué une séance préventive de HRVB avant la tâche de vigilance continue.

Sur la base des travaux de l'étude n°4, nos résultats montraient une diminution de l'entropie cardiaque avec l'apparition de la fatigue, diminution qui semble ne pas apparaître lorsque le sujet a effectué une séance de HRVB.

En conclusion, la pratique d'une séance unique de cohérence cardiaque permettrait un maintien des interconnexions au sein du CAN, même en présence d'une

fatigue cognitive auto-rapportée, synonyme d'une meilleure capacité du sujet à résister à une charge cognitive importante.

En regard des résultats obtenus sur l'étude n°2 quant au potentiel du NFb SMR pour améliorer des fonctions exécutives, ce résultat ouvre des perspectives intéressantes sur **l'utilisation de biofeedback pour optimiser le fonctionnement cognitif** en particulier lorsque le sujet sollicite certaines fonctions exécutives de manière prolongée.

Cette observation sur l'entropie cardiaque renforce les résultats de l'étude n°1 concernant la **capacité de cet indice multi-échelles à marquer des états cognitifs**.

Études d'applications en collaborations nationales et internationales

Étude n°6a – Validation de l’outil URGOnight dans le traitement de l’insomnie chronique

Cette étude a fait l’objet d’une publication : Krepel, N., Egtberts, T., Touré-Cuq, E., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Evaluation of the URGOnight Télé-neurofeedback Device : An Open-label Feasibility Study with Follow-up. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(1), 43-51 (cf. **Annexe 5**).

Objectifs

L’objectif général de cette étude est de valider l’utilisabilité et l’efficacité du bandeau de neurofeedback URGOnight pensé et créé par URGOTECH. Cette étude a été réalisée en collaboration avec la Brainclinics, institut hollandais de recherche indépendante dirigé par le Dr Martijn Arns, spécialisé dans les neurosciences appliquées. Pensé avant tout pour résoudre les troubles du sommeil, l’entraînement avec URGOnight a ici été proposé à des sujets souffrant d’insomnie légère. Le but est de mesurer les effets de l’entraînement en NFb-SMR proposé par URGOnight sur ce trouble et les différents indicateurs associés.

Introduction

Les fuseaux de sommeil sont générés dans une boucle réticulo-thalamo-corticale. Provenant du noyau réticulaire thalamique, les neurones GABAergiques produisent une activité associée aux potentiels postsynaptiques inhibiteurs dans la voie thalamocorticale. Le rebond des potentiels postsynaptiques inhibiteurs génère des potentiels postsynaptiques excitateurs dans les cellules corticales, observés comme fuseau de sommeil (De Gennaro & Ferrara, 2003; Sinha, 2011). Il a été proposé que l’entraînement du réseau réticulo-thalamo-cortical à l’aide du NFb entraîne une potentialisation à long terme qui augmente la force synaptique au sein de ce réseau et la probabilité de son activation future (Arns, Feddema, et al., 2014; Serman & Egnér, 2006). Cela suggère que la régulation de l’activité SMR (ondes structurellement et fonctionnellement proches des fuseaux du sommeil) entraîne une augmentation de la densité de fuseaux et des changements associés dans les métriques du sommeil. Cependant, récemment, aucun effet d’un entraînement NFb-SMR bidirectionnel (c’est-à-dire, potentialisation et inhibition de la production) n’a été

observé sur les paramètres du sommeil (Binsch et al., 2018), ce qui suggère que les améliorations liées au sommeil sont liées à la potentialisation de la production d'ondes SMR uniquement.

Plusieurs études ont montré que le neurofeedback SMR modifie les paramètres du sommeil. Serman et al. l'ont d'abord démontré chez le chat, en utilisant un paradigme de conditionnement opérant (Serman et al., 1970). Des études sur l'Homme ont montré que le NFb-SMR entraînait des améliorations significatives du sommeil chez les personnes souffrant d'insomnie après une moyenne de 25 séances (P. Hauri, 1981; P. J. Hauri et al., 1982), ainsi qu'une augmentation de la densité des fuseaux du sommeil et une diminution de la latence d'endormissement chez les étudiants (Hoedlmoser et al., 2008). Dans le prolongement de cette dernière étude, Schabus et al. (2014) ont ensuite étudié les effets du NFb-SMR chez des patients souffrant d'insomnie primaire et ont rapporté une réduction du nombre de réveils et une diminution de la latence d'endormissement (Schabus, 2014). Cependant, une étude longitudinale en double aveugle avec groupe contrôle (sham) a démontré que la stimulation sham réduisait les problèmes de sommeil subjectifs de manière similaire à la stimulation active (suggérant des effets non spécifiques de l'entraînement) et un manque d'améliorations dans les mesures objectives du sommeil (Schabus, 2017). Cependant, l'intervention était limitée à 12 séances de NFb seulement, ce qui est généralement considéré comme un faible nombre de séances.

Une étude de télé-neurofeedback SMR à domicile chez des patients souffrant d'insomnie primaire, effectuant 20 séances, a entraîné une diminution du temps d'endormissement, une diminution du réveil après l'apparition du sommeil et une augmentation du temps de sommeil total mesuré à l'aide d'une polysomnographie (Cortoos et al., 2010). En conclusion, les études ont rapporté des améliorations substantielles du sommeil après un entraînement par NFb (similaire au rapport original de Serman et al. (1970)), mais le nombre de séances, en particulier chez les individus rapportant des symptômes d'insomnie primaire, pourrait être un facteur d'influence. De plus, la nature intensive du neurofeedback - qui nécessite souvent 30 à 40 séances - rend cette technique relativement onéreuse telle que pratiquée en clinique du sommeil. De même, bien que les premiers effets positifs du neurofeedback SMR à domicile aient été démontrés par Cortoos et al. (Cortoos et al., 2010), le télé-neurofeedback implique toujours la participation d'un thérapeute. Par conséquent, l'étude ouverte actuelle vise à étudier :

- i. la faisabilité d'un programme à domicile avec un casque EEG utilisant des électrodes sèches ;
- ii. l'effet différentiel possible de 40 par rapport à 60 séances de neurofeedback ;
- iii. l'efficacité aiguë et à long terme (3-6 mois de suivi post entraînement) de l'intervention et ;
- iv. si les évolutions observées sont spécifiques à la production conditionnée d'ondes SMR.

Matériel et méthodes

Participants

Au total, 37 participants ont été inclus (9 hommes ; moyenne de 48 ans), dont 21 ont reçu 40 séances et 16 ont reçu 60 séances de NFb-SMR. Il n'y avait pas de différences dans le pourcentage d'hommes et de femmes et dans l'âge entre les groupes 40 vs. 60 sessions. Sur les 37 participants, 10 n'étaient pas médicamenteux, 13 utilisaient des somnifères (principalement des benzodiazépines) et trois utilisaient d'autres médicaments psychoactifs. Cette étude étant un essai de faisabilité, seuls des patients présentant un problème de sommeil primaire et aucune comorbidité psychiatrique primaire pouvant potentiellement expliquer les problèmes de sommeil ont été inclus. Les patients âgés de 18 à 70 ans présentaient au moins un problème de sommeil primaire comme un problème d'endormissement (latence, sleep onset latency [SOL] \geq 30 min), un problème de maintien du sommeil (réveil après l'endormissement, wake after sleep onset [WASO] \geq 30 min), ou un problème de durée du sommeil (temps de sommeil \leq 6 h par nuit). Ces troubles du sommeil devaient survenir au moins trois fois par semaine depuis au moins six mois, telle que quantifiée par le Pittsburgh sleep quality index (PSQI). L'utilisation de médicaments était autorisée, mais devait rester stable pendant toute la durée de l'expérience. Les critères d'exclusion étaient les suivants : troubles médicaux ou comorbidités psychiatriques (évalués à l'aide du mini international neuropsychiatric interview) ; parentalité récente ; travail de nuit ; étudiants ; grossesse ; consommation excessive d'alcool et de caféine ; diagnostic d'un trouble du sommeil primaire autre que l'insomnie primaire.

Indices objectifs et subjectifs de la qualité du sommeil

Les questionnaires administrés étaient le questionnaire Holland sleep disorder questionnaire (HSDQ) et le PSQI.

Des données actigraphiques ont également été recueillies (à l'aide de l'ActTrust (Condor Instruments, São Paulo, Brésil)). Les sujets ont porté l'ActTrust pendant au moins sept jours consécutifs et ont appuyé sur le bouton d'événement lorsqu'ils avaient l'intention de s'endormir et lorsqu'ils avaient l'intention de sortir du lit. Les données actigraphiques ont été analysées dans le logiciel ActTrust avec les paramètres par défaut, et les corrections nécessaires ont été effectuées par le clinicien sur la base de l'agenda veille-sommeil et du retour d'information du patient.

Toutes les données ont été évaluées avant le traitement (T0), après 20 séances (T1), à la fin du traitement (T2) et à l'évaluation finale après 3 à 6 mois (T3, sauf pour l'actigraphie).

URGOnight

URGOnight (URGOTECH, Paris, France) (**Figure 39**) est un appareil de télé-neurofeedback conçu pour améliorer la qualité du sommeil à l'aide du NFb-SMR et d'un suivi de la qualité du sommeil dans l'application dédiée. En plus du programme de NFb, l'application mobile URGOnight fournit des conseils quotidiens pour améliorer le sommeil et l'hygiène de vie. Ces conseils sont dispensés par des experts du sommeil et sont basés sur la thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC). Une évaluation de la qualité du sommeil est proposée à l'aide d'un questionnaire (adapté de l'index de sévérité de l'insomnie (ISI)) au début du programme puis toutes les 10 sessions d'entraînement. L'application propose également un journal et un agenda du sommeil pour un monitoring complet.

Procédure de neurofeedback

L'enregistrement EEG du bandeau était réalisé à une fréquence d'échantillonnage de 100 Hz. À leur domicile, les participants se sont entraînés quatre fois par semaine, une séance sur cinq étant effectuée en clinique sous la supervision d'un spécialiste du NFb formé. Toutes les instructions pendant les séances étaient fournies par l'application mobile et les thérapeutes répondaient aux questions supplémentaires lors des visites hebdomadaires à la clinique. Les séances de neurofeedback duraient environ 20 minutes, dont une minute de mesure basale.

Ensuite, cinq séries de NFb-SMR de 3 minutes ont été effectuées. Les participants étaient libres de faire une pause d'une minute entre les séries ou de passer directement à la série suivante. Le fonctionnement du dispositif était comparable à celui décrit dans l'étude n°2. Les participants n'ont pas reçu d'instructions particulières, mais il leur a été demandé d'être alerte et physiquement détendus (S. Kober et al., 2013; Reichert et al., 2015). Il a été demandé aux participants d'élaborer eux-mêmes des stratégies pour produire un maximum de rythmes SMR, dont voici quelques exemples : « Je fais le vide dans ma tête et j'essaie de ne penser à rien », « Je fixe un point au loin », « Je m'imagine en train de nager », « Je compte ma respiration et je me concentre sur mes sentiments ».

Pour étudier l'effet du nombre de sessions requises pour atteindre des effets plafond potentiels, la moitié des participants a effectué 40 sessions et l'autre moitié 60 sessions.

Effets spécifiques du NFb-SMR

Comme expliqué dans l'introduction, nous nous attendons à ce que le NFb-SMR entraîne le réseau réticulo-thalamo-cortical, ce qui engendre des changements neurologiques augmentant la force synaptique au sein de ce réseau et la probabilité de son activation future (Arns, Feddema, et al., 2014; Sterman & Egner, 2006), observable par l'augmentation de la densité de fuseaux du sommeil (Hoedlmoser et al., 2008; Sterman et al., 1970). L'efficacité de l'entraînement a été évaluée comme dans l'étude n°2 selon les recommandations Reichert et al. (2015). Pour rappel, cette évaluation se concentre sur l'apprentissage au cours de la séance, supposé refléter la capacité de l'individu à activer et désactiver avec succès le réseau SMR. Les données de puissance EEG dans les bandes alpha [8 - 12 Hz], SMR [12 - 15 Hz], bêta [15 - 20 Hz] et EMG [20 - 40 Hz] ont été enregistrées pendant les sessions en positions C3 et C4. Les données ont été prétraitées et analysées à l'aide de Python (version 3.8, Welcome to Python.org). Si le participant réussit la tâche, une augmentation de la puissance SMR entre le premier run et le cinquième run moyenné sur l'ensemble des sessions est attendue (Reichert et al., 2015; Witte et al., 2013; Zoefel et al., 2011).

Les participants présentant un indice d'apprentissage positif ont été classés comme apprenants, et les participants présentant un indice négatif ont été classés comme non-apprenants.

Analyse statistique

Les valeurs descriptives sont exprimées sous forme de moyenne et d'écart-types. Les valeurs obtenues au PSQI (score total et durée du sommeil), au HSDQ (score total et score d'insomnie) ont été définies comme résultats primaires. Les résultats secondaires comprenaient les sous-échelles restantes du HSDQ (parasomnie, trouble des rythmes circadiens, hypersomnie, syndrome des jambes sans repos/ syndrome des mouvements périodiques des membres et trouble respiratoire du sommeil). Pour déterminer si le nombre de séances avait un impact sur les résultats primaires, des ANOVAS sur mesures répétées ont été réalisées selon un design factoriel 3x2 avec le facteur temps (avant traitement, séance n°20 et après traitement) comme facteur intra-sujet et le facteur groupe (40 vs. 60 séances) comme facteur inter-sujets. Si aucun effet d'interaction n'apparaît, les deux groupes sont combinés et des ANOVAS sur mesures répétées sont réalisées sur le facteur temps. Pour les effets du temps, un $p < 0,01$ a été utilisé pour tenir compte des corrections pour les tests multiples et un $p < 0,05$ plus conventionnel pour les effets d'interaction et les autres effets principaux. Les tailles d'effet de Cohen sont calculées et précisées. D'autres analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment des analyses sur les données actigraphiques et une analyse de spécificité ou le statut apprenant ou non du sujet a été ajouté en tant que facteur inter-sujets.

Résultats

Résultat primaire, effet du nombre de séances

Une ANOVA sur mesures répétées à deux facteurs a révélé un effet significatif du temps pour le score total obtenu au PSQI ($F(2,34) = 19,81$, $p < 0,001$; $d = 0,78$ avant-après traitement ; **Figure 64 (A)**), la durée du sommeil PSQI ($F(2,34) = 10,04$, $p < 0,001$; $d = 0,52$ avant-après traitement ; la durée du sommeil est passée de 5,3 h à 5,8 h ; **Figure 64 (B)**), le score total obtenu au HSDQ ($F(2,34) = 21,77$, $p < 0,001$; $d = 0,80$ avant-après traitement ; **Figure 64 (C)**) et le score d'insomnie du HSDQ ($F(2,34) = 13,19$, $p < 0,001$; $d = 0,79$ avant-après traitement ; **Figure 64 (D)**). Aucune interaction avec le groupe ($p > 0,285$) ni aucun effet principal de l'échantillon ($p > 0,628$) n'ont été observés, ce qui suggère que l'augmentation du nombre de séances à 60 n'a pas eu d'effet supplémentaire (**Figure 64**). Par conséquent, pour les analyses ultérieures, les participants des deux groupes (40 et 60 séances) sont combinés.

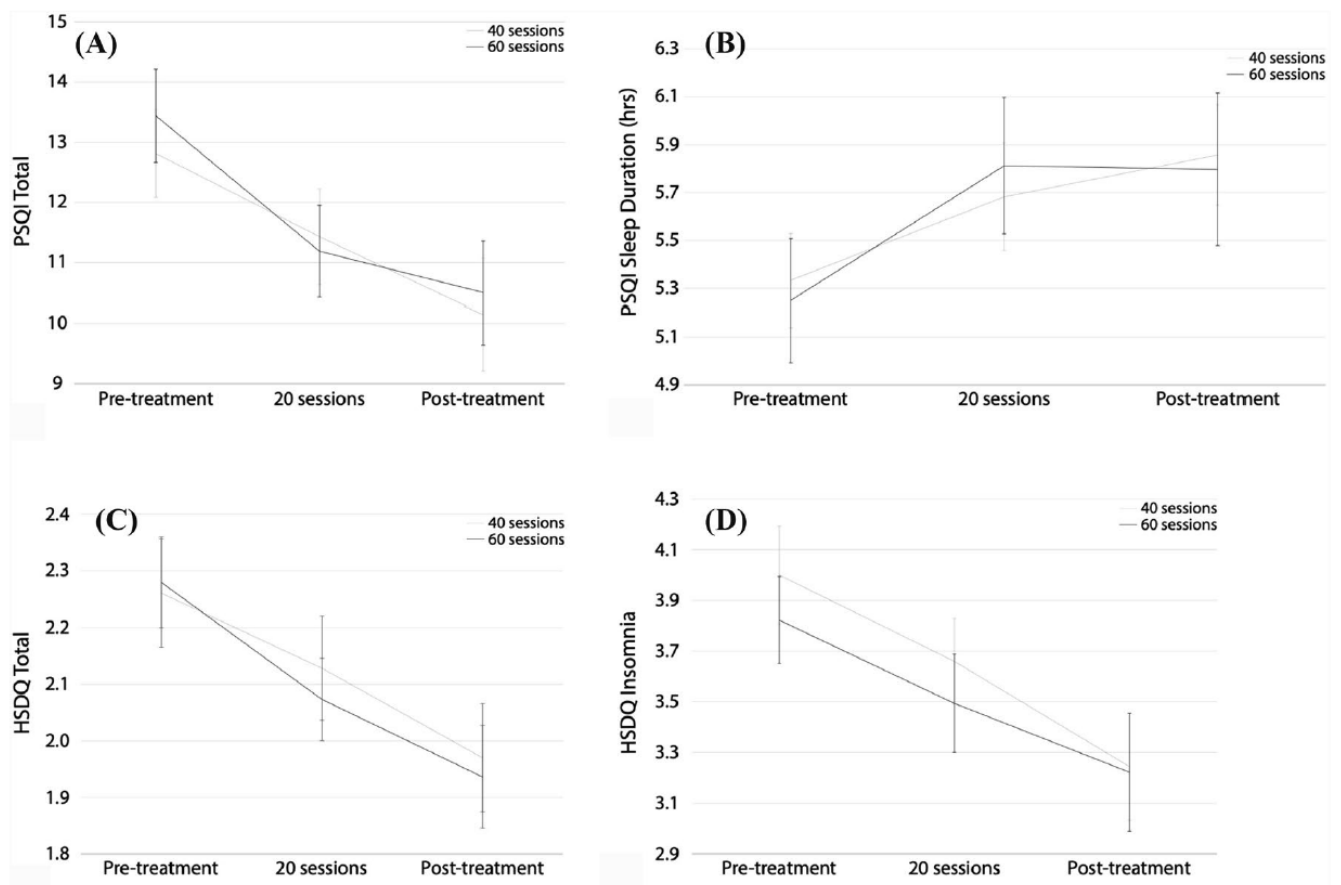


Figure 64 – (A-D) : effets du groupe (40 vs 60 sessions) sur le score PSQI total (A), le score PSQI durée du sommeil (B), le score HSDQ total (C) et le score HSDQ d'insomnie (D) au cours du traitement.

PSQI

Avant le traitement, tous les participants avaient un score PSQI total supérieur à 5 (catégorisés comme « mauvais dormeurs ») avec une moyenne de 13,1. Ce score est tombé à 10,3 après le traitement ($d = 0,78$) et 5 patients sur 35 (13,9 %) ont obtenu un score de 5 ou moins (catégorisés comme "bons dormeurs"). Le gain moyen en durée de sommeil était de 30 minutes. 13 participants (35,1 %) ont amélioré leur sommeil de 1 heure ou plus.

HSDQ

Avant le traitement, 28/37 participants dépassaient le seuil au score total du HSDQ ($> 2,02$) et 27/37 le seuil au score d'insomnie ($> 3,68$). À la fin de l'intervention, seuls 17/37 participants dépassaient le seuil au score total et 15/37 le seuil au score d'insomnie. Cela suggère une réduction en dessous des seuils pour le score total et le

score d'insomnie pour 11/37 (29,7%) et 12/37 (32,4%) des participants, respectivement. Une ANOVA sur mesures répétées a révélé un effet du temps pour la sous-échelle trouble des rythmes circadiens ($F(1,36) = 20,33$, $p < 0,001$; $d = 0,65$ avant et après) et syndrome des jambes sans repos ($F(1,36) = 10,69$, $p = 0,002$; $d = 0,37$ avant et après), démontrant une diminution des scores après le traitement. Aucun effet n'a été trouvé pour les sous-échelles parasomnie, hypersomnie et problèmes respiratoires ($p > 0,220$).

Tableau 11 – Statistiques descriptives de l'évolution des scores aux questionnaires et de l'actigraphie avant et après l'intervention et pendant le suivi (suivi moyen = 5,3 mois).

	Pre-treatment	Post-treatment	Follow-up
PSQI			
Global score	13.8 (3.3)	10.3 (3.9)	10.6 (4.2)
Subjective sleep duration (hrs.)	5.3 (0.9)	5.8 (1.1)	6.0 (1.1)
Sleep onset latency (m.)	43.7 (27.5)	44 (49.0)	54.1 (56.7)
HSDQ			
Global score	2.3 (0.4)	2.0 (0.4)	2.0 (0.6)
Insomnia	3.9 (0.8)	3.2 (0.9)	3.2 (1.1)
Actigraphy			
Objective sleep duration (hh:mm)	06:51	06:57	
Sleep onset latency (m)	12.6 (8.0)	11.8 (9.1)	
Sleep efficiency (%)	83.9 (9.1)	85.1 (8.9)	
Wakefulness after sleep onset (m)	58.6 (42.0)	56.4 (41.2)	

Effets sur l'apprenant

Onze participants ont été classés comme apprenants et 21 comme non-apprenants (voir la **Figure 65** pour une visualisation de l'apprentissage pour les deux groupes). Pour cinq participants, aucune classification n'a pu être effectuée en raison de données manquantes ou de problèmes de récupération des données. Une ANOVA sur mesures répétées avec le temps (avant et après le traitement) comme facteur intra-sujet et le caractère apprenant comme facteur inter-sujets a signifié un effet du temps sur la durée du sommeil PSQI ($F(1,30) = 20,30$, $p < 0,001$) et une interaction temps x apprenant ($F(1,30) = 5,00$, $p = 0,033$). En répétant l'analyse séparément pour les non-apprenants, on a obtenu un effet non significatif du temps ($p = 0,057$; 5,4 à 5,75 h) et, pour les apprenants, un effet significatif du temps ($F(1,10) = 14,90$, $p = 0,003$; $d = 0,86$), où la durée du sommeil a augmenté de 5. 0 h à 6 h. La même analyse pour le

score PSQI total, le score HSDQ total et le score d'insomnie HSDQ n'a pas révélé d'interaction significative entre le temps et le caractère apprenant ($p = 0,288$; $p = 0,332$; $p = 0,396$ respectivement), ce qui suggère que ces effets n'étaient pas liés au degré d'apprentissage.

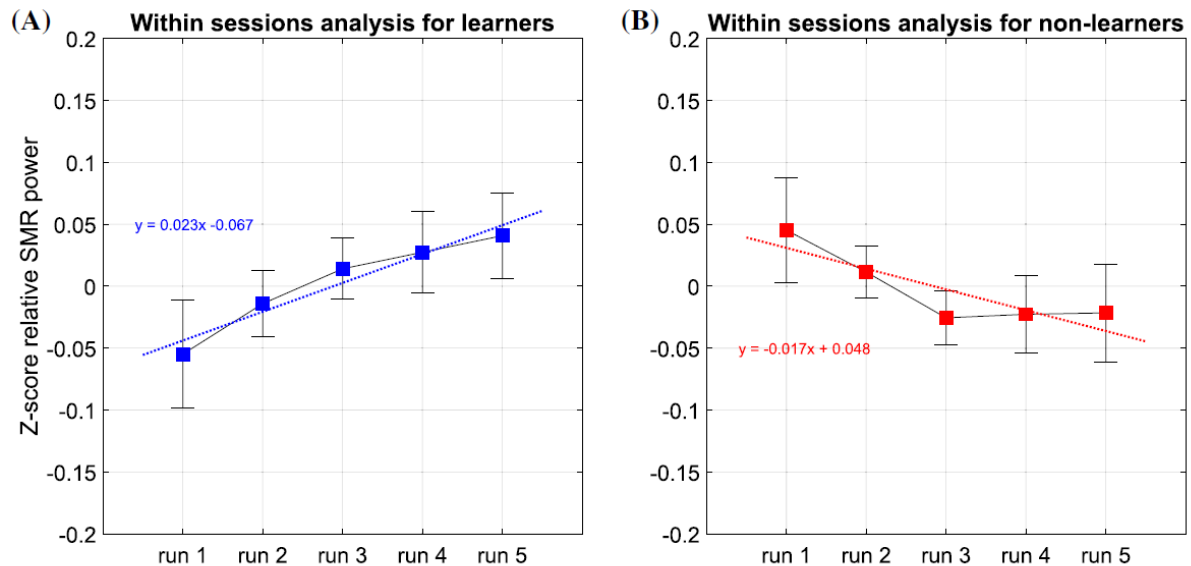


Figure 65 – Pentes de régression moyennes de l'analyse de l'apprentissage (Z-score de la puissance relative SMR au cours des sessions, moyenné sur toutes les sessions, barres d'erreur = \pm ET) pour (A) les sujets apprenants (N = 11) qui présentent une pente positive (B) et les sujets non apprenants (N = 21) qui présentent une pente négative.

Effets de suivi

Pour le suivi post entraînement des patients (T3), les données de 31 (PSQI) et 32 participants (HSDQ) étaient disponibles 3 à 6 mois après l'arrêt de l'entraînement URGO Night (durée moyenne du suivi : 5,3 mois). Une ANOVA sur mesures répétées avec le temps (pré-traitement et suivi) a révélé un effet du temps pour le score PSQI total ($F(1,30) = 30,40$, $p < 0,001$; $d = 0,83$ pré-suivi), la durée du sommeil mesurée par le PSQI ($F(1,29) = 10,56$, $p = 0,003$; $d = 0,57$ pré-suivi), le score HSDQ total ($F(1,31) = 56,452$, $p < 0,016$; $d = 0,46$ pré-suivi) et le score d'insomnie HSDQ ($F(1,31) = 15,47$, $p < 0,001$; $d = 0,81$ pré-suivi).

Actigraphie

Les données actigraphiques de deux participants étaient inutilisables, les résultats suivants sont donc basés sur 35 participants. Avant le traitement, les patients dormaient en moyenne 6h51, ce qui a augmenté de six minutes en moyenne pour atteindre 6h57 ($d = 0,1$). Aucun effet principal du temps n'a été trouvé pour le temps de sommeil total ($p = 0,632$), le SOL ($p = 0,495$), l'efficacité du sommeil ($p = 0,156$) et le WASO ($p = 0,492$).

Discussion

Ce travail a démontré que le programme URGOnight réduisait efficacement les problèmes de sommeil. Avant le traitement, tous les participants étaient considérés comme de mauvais dormeurs (sur la base des scores totaux PSQI autodéclarés), alors que 14 % d'entre eux étaient considérés comme de "bons dormeurs" après le traitement. Des effets similaires ont été observés pour le score HSDQ ou plus de 78 % des participants dépassaient les seuils du HSDQ total et du HSDQ insomnie avant l'intervention, alors qu'à la fin du traitement, 30 à 32 % des personnes ont réduit leurs scores en dessous des seuils, ce qui suggère que des réductions des problèmes de sommeil ont été observées chez environ un tiers des participants. En outre, la durée du sommeil a augmenté de manière significative (mesurée par l'indice PSQI), avec un gain d'une demi-heure dans la durée du sommeil au niveau de l'échantillon complet. Après une moyenne de 5,3 mois, les résultats du suivi ont indiqué un maintien des effets positifs de l'entraînement (**Tableau 11**) où la durée déclarée de sommeil a encore augmenté numériquement (de 5,8 h après le traitement à 6,0 h pendant le suivi). Les analyses de spécificité ont démontré que les gains en termes de durée du sommeil semblaient confinés au groupe d'apprenants (avec une augmentation moyenne de la durée du sommeil de 1 heure), tandis que le groupe de non-apprenants a montré une amélioration non significative de 15 minutes. Ces effets sur les apprenants suggèrent que les gains plus importants en termes de durée du sommeil peuvent être attribués spécifiquement au NFb-SMR. Enfin, les données actigraphiques ont appuyé numériquement ces améliorations subjectives, bien que ces effets ne soient pas significatifs. Le neurofeedback SMR a déjà été associé à une diminution de la SOL et à une durée de sommeil plus longue (Arns, Feddema, et al., 2014; Arns, Heinrich, et al., 2014; Cortoos et al., 2010; Hoedlmoser et al., 2008; Schabus, 2014),

ce qui correspond en partie aux résultats rapportés ici. Une étude n'a pas réussi à mettre en évidence de tels effets (Schabus, 2017), peut-être en raison du faible nombre de sessions (12). Dans la présente étude, l'augmentation du nombre de séances de 40 à 60 n'a pas eu d'effet significatif sur les résultats aigus ou à long terme. Cela suggère que 40 séances sont suffisantes pour obtenir des résultats cliniques et que les effets plafonds sont probablement atteints à la séance 40. Le nombre optimal de séances recommandées pour le NFb-SMR afin d'obtenir des améliorations de la durée du sommeil et du SOL s'étend donc de 20 (Cortoos et al., 2010) à 40 séances (cette étude). On suppose que le neurofeedback SMR agit via le réseau réticulo-thalamo-cortical.

En renforçant ce réseau, le neurofeedback SMR est supposé remédier aux problèmes de sommeil, remédiation exprimée par une réduction du SOL et une augmentation de la durée du sommeil. Conformément à cette hypothèse, les effets de la présente étude sont principalement observés sur les mesures liées à l'apparition ou à la durée du sommeil. Il est intéressant de noter qu'aucun effet significatif n'a été constaté pour d'autres troubles du sommeil (hypersomnie et parasomnie p. ex.). En tant que limite, les effets non spécifiques et placebo ne peuvent être exclus, de sorte que de futures études faisant appel à du sham-neurofeedback et des analyses polysomnographiques devraient permettre d'appuyer davantage la spécificité des effets et le mécanisme de fonctionnement proposé. Par rapport à Cortoos et al. (2010), la gravité des problèmes de sommeil dans le groupe de cette étude était légèrement plus élevée (PSQI Cortoos = 11,7 ; PSQI de cette étude = 13,4), bien que l'âge moyen de l'échantillon actuel fût également plus élevé (49,1 ans en moyenne contre 43 ans dans Cortoos et al. (2010)). Une autre différence importante est que dans cette étude, la procédure de NFb s'est focalisée sur l'augmentation de la production d'ondes SMR sans entraînements coordonnés de l'inhibition des rythmes thêta et bêta, comme cela a été fait dans des études antérieures, dont celle de Cortoos et al. (2010). Le gain moyen dans la durée reportée de sommeil dans l'étude de Cortoos et al. (2010) était de 44 min pour le groupe neurofeedback, un peu plus que le gain rapporté ici (en moyenne 30 minutes). De plus, l'amélioration objective mesurée par actigraphie dans cette étude est plus faible (6 min). La dissociation entre les mesures objectives et subjectives du sommeil est un problème connu en médecine du sommeil et a souvent été signalée chez les personnes souffrant de troubles du sommeil (Bianchi et al., 2013; Rezaie et al., 2018), ou en bonne santé (Baker et al., 1999). Pour aller plus loin, les

études futures devraient compléter ces résultats en utilisant de la polysomnographie, mesure de référence pour quantifier précisément le sommeil et suivre les changements dans la densité de fuseaux du sommeil en tant que médiateur de l'effet du traitement.

Les limites de l'étude comprennent l'absence d'un groupe contrôle, bien que cette étude ait été conçue comme une étude de faisabilité. Les résultats pourraient servir de base à de futurs travaux (randomisés et contrôlés), ainsi qu'à de futurs calculs de puissance pour les applications du télé-neurofeedback. Une autre limite est la taille relativement petite de l'échantillon concernant les analyses sur les apprenants (n = 11 apprenants).

Conclusion

En résumé, **cette étude démontre la faisabilité d'une intervention de télé-neurofeedback SMR à domicile avec l'outil URGOnight**. Le bandeau et le programme d'entraînement ont démontré **un potentiel certain pour réduire efficacement les problèmes de sommeil**. La spécificité du programme a également été mise en lumière, **les apprenants démontrant une amélioration significative de la durée de leur sommeil** (1 h de plus en moyenne) contrairement aux non-apprenants.

Étude n°6b – Retentissements cognitifs d'une amélioration du sommeil à la suite d'un entraînement en neurofeedback SMR

Cette étude a fait l'objet d'une publication : Kolken, Y., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems: A Télé-neurofeedback Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* (cf. **Annexe 6**).

Objectifs

Cette étude fait directement suite au travail précédent puisqu'elle s'inscrit dans le même contexte expérimental. L'objectif est ici de mesurer l'influence d'un entraînement en NFb-SMR sur différentes fonctions cognitives évaluées par la batterie de tests IntegNeuro. Le but est de mesurer l'influence d'une optimisation de la qualité et de la durée du sommeil reportées dans l'étude n°6a sur le fonctionnement cognitif de cette même population.

Introduction

Un manque de sommeil entraîne des déficits cognitifs tels que des troubles de l'attention soutenue et plus généralement des troubles des fonctions exécutives (Astill et al., 2012; Axelsson et al., 2008; Belenky et al., 2003; Fallone et al., 2001; Lim et al., 2010; Van Dongen et al., 2003). Un déficit chronique de sommeil est un facteur prédictif significatif de mauvaises notes chez les adolescents et d'une baisse de la concentration, même après prise en compte des covariables (van der Heijden et al., 2018). Par ailleurs, Van Dongen et al. (2003) ont montré qu'une restriction de sommeil de 6 heures pendant 14 jours durant avait les mêmes effets que deux nuits de privation totale de sommeil sur les mesures de l'attention soutenue, sans que les participants soient conscients de leurs déficits cognitifs (Van Dongen et al., 2003). Cela suggère que la privation chronique de sommeil entraîne des déficits cognitifs dont les personnes ne sont pas conscientes. Outre le fait que ces déficits cognitifs passent inaperçus, les déficiences (l'inattention en particulier) prennent plus de jours de sommeil normal pour disparaître que le nombre de jours avec restriction de sommeil. Une méta-analyse plus récente d'Alfonsi et al. (2020) a mis en évidence les effets

néfastes d'un déficit de sommeil, notamment son impact sur les fonctions exécutives d'attention et de mémoire (Alfonsi et al., 2020). Le NFb-SMR s'est avéré efficace dans la gestion des troubles du sommeil en entraînant le circuit réticulo-thalamo-cortical, impliqué dans la génération de fuseaux de sommeil (Arns, Feddema, et al., 2014). En outre, des études ont également rapporté que le NFb-SMR améliorait les symptômes d'inattention et d'impulsivité du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (Arns et al., 2020; Krepel et al., 2020).

Ce travail est la suite directe de la précédente étude dans laquelle nous avons étudié l'efficacité d'un programme de télé-neurofeedback avec le dispositif URGOnight chez des adultes souffrant d'un trouble primaire du sommeil. Nous avons constaté une augmentation significative de la durée du sommeil et une amélioration de la qualité du sommeil avec des tailles d'effet moyennes à grandes, qui ont été maintenues après une moyenne de 5,3 mois de suivi. Les sujets classés comme "apprenants" (participants ayant montré une pente de régression positive de la puissance relative SMR entre les exercices des sessions de NFb) ont spécifiquement démontré une durée de sommeil plus longue (de 1,0 h), sans aucun effet de ce type pour les non-apprenants. Étant donné que le NFb-SMR a démontré son efficacité pour améliorer les symptômes du TDAH (Arns et al., 2020; Krepel et al., 2020), nous avons ici exploré plus en détail des changements cognitifs avant et après le NFb-SMR. Étant donné que la durée du sommeil s'est améliorée significativement pour le groupe des apprenants, nous nous attendons à voir le même contraste entre apprenants et non-apprenants dans les résultats cognitifs. L'attention soutenue et la mémoire de travail (évaluées à l'aide d'un test de performance continue/de mémoire de travail, CPT/WM) ont été considérées comme critère d'évaluation principale, car elles sont les plus susceptibles d'être affectées par la restriction de sommeil. Nous avons spécifiquement analysé le temps de réponse (TR) et les erreurs d'omission, car ils reflètent l'inattention (Weafer et al., 2013). Pour mesurer la mémoire de travail et l'attention sélective, nous avons utilisé respectivement les tests de Trail making et de Stroop. Sur la base du lien bien établi entre le sommeil et le fonctionnement cognitif (Astill et al., 2012; Axelsson et al., 2008; Belenky et al., 2003; Fallone et al., 2001; Lim et al., 2010; Van Dongen et al., 2003), les études antérieures de NFb-SMR à destination d'un public TDAH (Arns et al., 2013; Arns, Heinrich, et al., 2014), et les résultats de la première étude (n°6a) sur URGOnight nous émettons l'hypothèse que le neurofeedback SMR améliore non seulement les paramètres du sommeil, mais aussi le fonctionnement cognitif.

Matériel et méthodes

Participants

L'étude a été menée à l'institut de recherche Brainclinics situé à Nimègue aux Pays-Bas. La même cohorte que pour l'étude n°6a a été considérée, soit 37 participants inclus (9 hommes ; moyenne de 48,2 ans), dont 32 pouvaient être classés comme apprenants ou non-apprenants, et 30 avaient des données neuropsychologiques complètes.

Procédure expérimentale

URGOnight a été utilisé dans l'étude en tant qu'appareil de télé- neurofeedback pour améliorer la qualité du sommeil. Les participants capables de contrôler leur rythme SMR ont été classés comme apprenants. Sur les 37 participants, 11 ont été classés comme apprenants et 21 comme non-apprenants.

En plus des données sur le sommeil mentionnées dans l'étude n°6a, les mesures cognitives ont été évaluées avant et après le traitement à l'aide de la batterie de tests cognitifs IntegNeuro.

L'inattention et la mémoire de travail, mesurées par le CPT/WM, ont été définies comme résultats primaires. Le test CPT/WM est un test n-back dans lequel une série de lettres est présentée à l'écran, une à la fois. Le sujet doit appuyer sur un bouton de réponse uniquement lorsque la même lettre apparaît deux fois de suite. Cette tâche reflète la mise à jour de la mémoire de travail et les erreurs d'omission sont le reflet de l'inattention (Gerrits et al., 2019).

Les tests de Stroop et de Trail Making forme A et B, qui évaluent tous deux la mémoire de travail et l'attention sélective, ont été étudiés en tant que résultats secondaires. Dans la partie A du test de Trail Making, le sujet est confronté à un affichage de 25 chiffres et doit les relier dans l'ordre numérique croissant (1, 2, 3...). Dans la partie B, les sujets se voient présenter un modèle de 13 chiffres (1-13) et 12 lettres (A-L) à l'écran. Ils doivent appuyer sur les chiffres et les lettres dans un ordre alterné et croissant (1-A-2-B et ainsi de suite). Une tentative erronée est sanctionnée par un signal "faux" apparaissant brièvement à l'écran. Cela élimine le problème de la version papier-crayon où l'expérimentateur doit intervenir, ce qui introduit une variable difficile à normaliser.

Traitement : URGOnight

Selon la procédure décrite dans l'étude n°6a les sujets ont suivi 40 séances ou 60 séances de NFb-SMR avec le dispositif URGOnight. Cependant, aucune différence sur le sommeil n'a été constatée entre les groupes ayant réalisé 40 ou 60 séances, toutes les données ont donc été rassemblées en un seul échantillon. En moyenne, les participants ont fait 49 séances.

Analyse statistique

Pour étudier si le neurofeedback SMR a eu un impact sur les résultats primaires et secondaires, des ANOVAS sur mesures répétées ont été réalisées selon un design factoriel 2x2, avec le facteur temps (pré-traitement et post-traitement) comme facteur intra-sujet et la capacité d'apprendre à contrôler le rythme sensorimoteur (apprenant vs. non-apprenant) comme facteur inter-sujets. Pour étudier les corrélations entre les changements observés pour sommeil et les changements dans la cognition, une corrélation bivariée a été réalisée entre les différences de scores sur les paramètres du sommeil et les différences de scores sur les mesures cognitives. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'IBM SPSS Statistics (version 25, [SPSS Statistics | IBM](#)). Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Résultat primaire – Test CPT/WM

Pour le TR, une interaction temps x apprenant a été trouvée ($p = 0,018$; $DF = 1,24$; $F = 6,497$) et aucun effet temps ($p = 0,261$). En répétant l'analyse séparément, on a constaté une diminution significative du TR pour les apprenants ($p = 0,018$; $DF = 1,9$; $F = 8,398$; $d = 0,50$) et aucun effet pour les non-apprenants ($p = 0,321$). Les groupes ne différaient pas sur la TR avant le traitement ($p = 0,466$), mais après le traitement, une tendance à la différence a été trouvée ($p = 0,107$; $DF = 1,24$; $F = 2,807$; $d = 0,67$). Pour les erreurs d'inattention, aucun effet n'a été trouvé pour les erreurs de commission (Temps : $p = 0,973$; temps x apprenant $p = 0,240$). Pour les erreurs d'omission, il y avait une interaction significative entre le temps et le caractère apprenant ($p = 0,013$; $DF = 1,25$; $F = 7,08$), où les apprenants ont montré une tendance à la baisse sur les erreurs numériques ($p = 0,145$; $DF = 1,9$; $F = 2,548$; $d = 0,67$) et les non-apprenants ont augmenté leur nombre d'erreurs ($p = 0,049$; $DF =$

1,16 ; $F = 4,533$; $d = 0,70$). Les erreurs d'omission et de commission n'étaient pas différentes entre les groupes au départ ($p > 0,191$), alors qu'après le traitement, les groupes différaient significativement sur les erreurs d'omission ($p = 0,030$; $DF = 1,25$; $F = 5,310$; $d = 0,97$). Les résultats primaires ont été synthétisés dans la **Figure 66** ci-après.

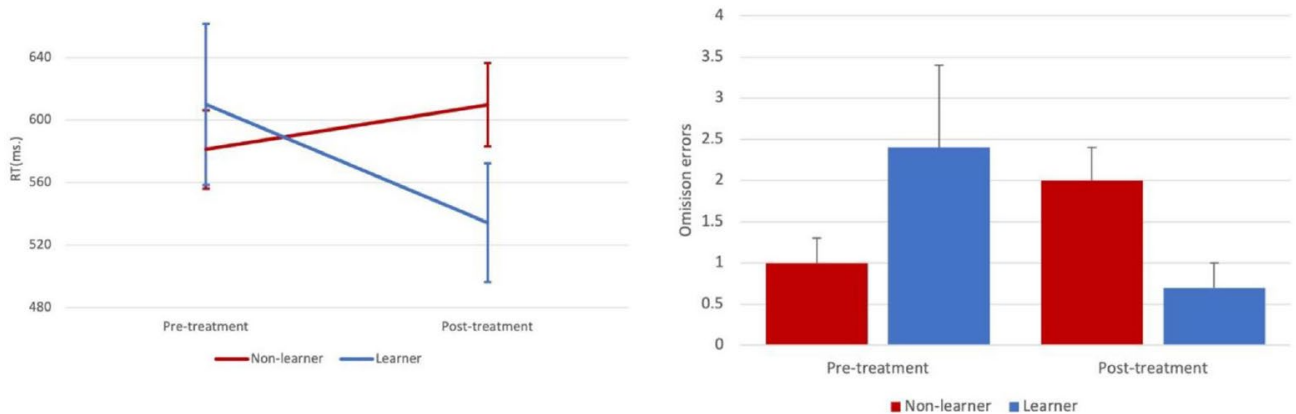


Figure 66 – Visualisation des effets significatifs du temps pour le groupe apprenant uniquement sur le CPT/WM démontrant à *gauche* – des temps de réaction plus rapides et à *droite* – moins d'erreurs d'inattention après le traitement. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard de mesure.

Résultats secondaires

Test de Trail Making

Pour la partie A du test (connexion de chiffres), aucun effet principal significatif ni aucune interaction n'ont été trouvés. Pour la partie B du test, il y a eu un effet significatif du temps pour le temps de réponse moyen ($p = 0,018$; $DF = 1,25$; $F = 6,473$; $d = 0,52$), présenté dans la **Figure 67 (A)**, mais pas d'effets d'interaction significatifs.

Test de Stroop

Il n'y a pas eu d'effets principaux ni d'interactions sur les essais congruents ($p > 0,124$), cependant, pour les essais incongruents, un effet significatif du temps ($p = 0,013$; $DF = 1,25$; $F = 7,195$) et un effet significatif d'interaction temps x apprenant ($p = 0,029$) a été reporté. La répétition de l'analyse pour les apprenants et les non-apprenants séparément a démontré un effet du temps pour les apprenants ($p = 0,011$; $DF = 1,10$; $F = 9,8$; $d = 0,72$) et aucun effet pour les non-apprenants ($p = 0,771$; $d = 0,06$) (**Figure 67 (B)**). Pour le score d'interférence, un effet du temps a été trouvé ($p = 0,003$; $DF = 1,25$; $F = 11,045$; $d = 0,55$), mais aucune interaction temps x apprenant

($p = 0,430$) (**Figure 67 (B)**), suggérant que les deux groupes se sont améliorés, mais pour les apprenants, principalement grâce à une forte amélioration pour les essais incongruents.

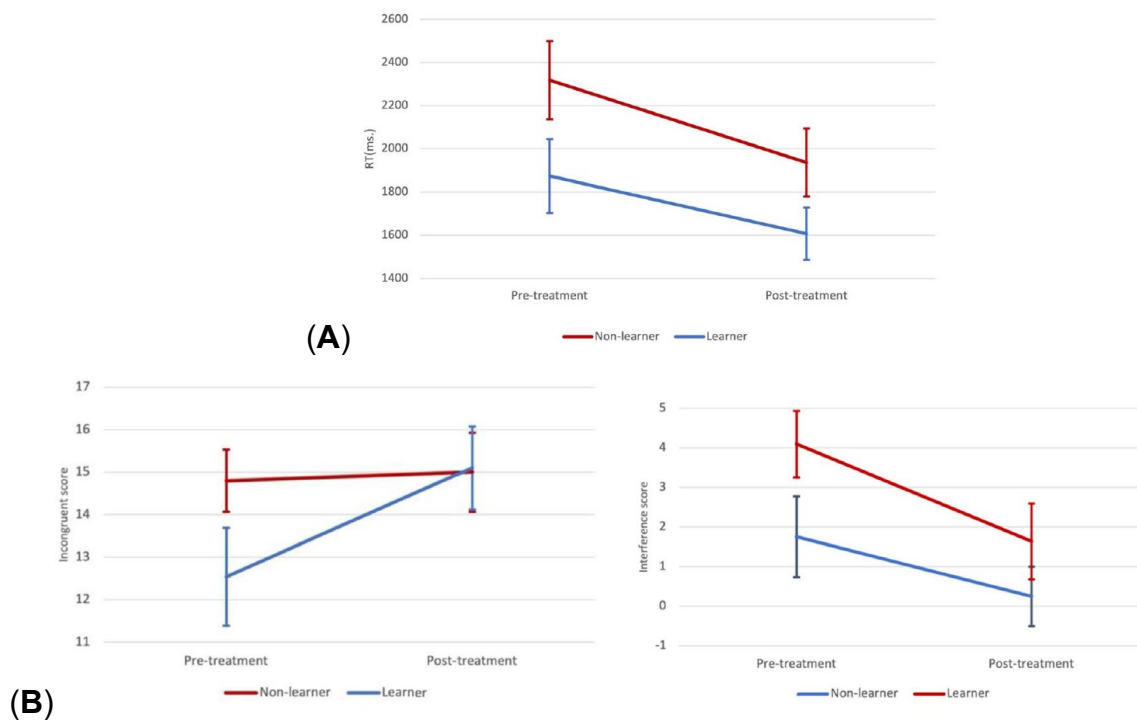


Figure 67 – Le panneau **(A)** montre l'effet significatif sur le temps de réponse moyen de la partie B du Trailmaking test, il convient de noter que pour la partie A (condition de contrôle), aucune différence n'a été constatée, ce qui suggère uniquement un effet pour la composante de la tâche (partie B) comprenant une composante de mémoire de travail. Le panneau **(B)** permet une visualisation des résultats du test de Stroop pour les apprenants et les non-apprenants. à *gauche* – le score de Stroop Incongruent et à *droite* – le score d'interférence de Stroop.

Association entre sommeil cognition

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'amélioration du sommeil et l'amélioration des résultats cognitifs.

Discussion

Après une moyenne de 49 séances de télé-neurofeedback SMR, les participants ont pu améliorer leur fonctionnement cognitif, plus particulièrement ceux qui ont réussi à contrôler leur SMR (apprenants). Onze participants ont été classés comme tels. Ces participants (apprenants) ont réduit leur temps de réponse aux tâches CPT/WM et ont également diminué leur nombre d'erreurs d'omission par rapport aux non-apprenants. Lorsque les tests de Trail Making impliquaient une composante de mémoire de travail (partie B), ces apprenants ont de nouveau réduit leur temps de réponse, ce qui suggère un effet direct du NFb-SMR sur les fonctions cognitives. Un effet significatif du temps a été trouvé dans les deux groupes pour le test de Trail Making partie A et le score global obtenu au Stroop, sans différence entre les apprenants et les non-apprenants, donc ces effets sont probablement non spécifiques ou reflètent des améliorations test-retest. Dans l'étude initiale n° 6a, le NFb-SMR avec URGOnight a montré qu'il réduisait de manière significative les troubles du sommeil basés sur les scores PSQI et HSDQ auto-déclarés. Ces gains semblaient plus fortement présents dans le groupe des apprenants. L'étude actuelle étend ces résultats et montre que non seulement les paramètres du sommeil, mais aussi le fonctionnement cognitif s'améliorent après le NFb-SMR, de façon plus prononcée dans le groupe des apprenants.

Il est intéressant de noter que les améliorations cognitives spécifiques constatées concernaient l'attention et la mémoire de travail confirmant que le neurofeedback SMR a le potentiel d'améliorer les domaines cognitifs spécifiques de ces fonctions exécutives. On suppose que le neurofeedback SMR agit par l'intermédiaire du réseau réticulo-thalamo-cortical. En renforçant ces réseaux, le neurofeedback SMR est censé remédier aux problèmes de sommeil, exprimés par une réduction de la SOL et une augmentation de la durée du sommeil. Le sommeil étant étroitement associé au fonctionnement cognitif, les effets de ce NFb-SMR ont non seulement amélioré les mesures liées à l'apparition ou à la durée du sommeil, mais aussi les fonctions cognitives telles que la mémoire de travail et l'attention. Dans cette étude, cependant, nous n'avons pas trouvé d'association significative entre l'amélioration du sommeil auto-rapportée et l'amélioration des variables cognitives, ce qui ne nous permet pas de confirmer ou d'infirmer que ces améliorations cognitives sont médiées par les améliorations du sommeil ou qu'elles sont un effet direct du NFb-

SMR. Cela pourrait être dû à la petite taille de l'échantillon, en particulier dans le groupe des apprenants (n = 11). Par conséquent, les recherches futures devraient inclure des échantillons de plus grande taille et des design expérimentaux avec groupe contrôle pour étudier plus en détail les effets du SMR sur la cognition en lien avec l'amélioration du sommeil.

Comme notre approche du traitement par NFb était assez intensive (grand nombre de sessions), les recherches futures devraient prendre en compte la motivation pendant le traitement. De plus, afin de mieux comprendre le fonctionnement exact des mécanismes impliquant une amélioration de la cognition consécutive d'un entraînement en NFb-SMR, les études futures devraient être accompagnées par l'utilisation de la polysomnographie et de mesures directes de l'activité cérébrale pendant la réalisation des tâches cognitives.

Conclusion

En résumé, cette étude complémentaire de l'étude 6a a souligné les bénéfices d'un entraînement en NFb-SMR avec URGOnight pour améliorer la cognition de sujets présentant des troubles du sommeil. La spécificité de ces effets est une nouvelle fois avancée avec un bénéfice plus important observé pour le groupe des apprenants. La question des mécanismes sous-jacents reste en suspens puisqu'ils pourraient être de deux natures :

- i. Directement **associé à l'amélioration auto-rapportée du sommeil** et à une **production plus importante de fuseaux du sommeil**.
- ii. Expliqué par un **remodelage direct des réseaux cognitifs** et à une **influence moins importante des interférences thalamo-corticales** qui favoriseraient les processus mnésiques et attentionnels. Explication soutenue par les résultats de l'étude n°2 ou les effets d'une seule session ont été explorés.

Expérimentations connexes sur le dispositif URGOfeel première génération

En relation avec la partie applicative de ce travail de thèse, deux études sur le dispositif de cohérence cardiaque en biofeedback URGOfeel première génération (**Figure 68** ; la seconde génération étant celle décrite et utilisée dans les études n°3a et n°3b) ont été menées pour explorer les effets du dispositif dans le traitement de l'hypertension artérielle légère et son intégration dans la prévention primaire du trouble de stress post-traumatique. Les résultats de la première étude sont compilés dans un rapport partagé sur demande, de plus un article est en cours de rédaction pour une soumission dans une revue indexée. La seconde étude a fait l'objet d'une prépublication : Implementation of a primary prevention program for post-traumatic stress disorder in a cohort of professional soldiers (PREPAR) : A randomized parallel group trial. (2023). *JMIR Preprints*.



Figure 68 – Dispositif URGOfeel première génération. C'est un oxymètre de pouls modifié. Connecté en Bluetooth à un smartphone, il permet de réaliser un entraînement de HRVB avec une application dédiée.

Contexte & objectifs

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble psychiatrique qui se manifeste suite au vécu d'un évènement traumatique, dans lequel l'individu a perçu une mise en danger de sa vie ou de celle d'autrui (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 2013). Sa prévalence en population européenne s'établit entre 0,7% et 1,9% (Alonso et al., 2004; Leray et al., 2011; Ogle et al., 2014). Selon le modèle « dose-réponse », les individus les plus exposés à des évènements traumatiques sont ceux qui sont le plus à risques de développer ce trouble (Berger et al., 2012; Dunn et

al., 2011; Ogle et al., 2014). C'est pourquoi il n'est pas surprenant d'observer en population militaire une prévalence plus importante de ce trouble, allant de 10% à 18% (Berger et al., 2012) voire 45% (Dunn et al., 2011), suivant les études. Un des objectifs majeurs dans le domaine est donc d'explorer les pistes d'actions de prévention primaire pour renforcer à court terme les capacités de résilience chez des professionnels à risques que sont les militaires, afin de prévenir à moyen et long terme la survenue du TSPT et d'en améliorer le pronostic. Les objectifs du projet PREPAR mené par l'institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) sont (i) de concevoir un programme de prévention primaire du TSPT spécifique de la population militaire étudiée et compatible avec les contraintes opérationnelles des militaires de terrain, (ii) de l'implémenter et valider son opérationnalisation auprès des opérationnels de la Brigade d'Infanterie de Montagne (BIM) en ciblant le court terme.

L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des troubles les plus courants, affectant environ un tiers de la population adulte dans le monde. La moitié des cardiopathies ischémiques et des accidents vasculaires cérébraux sont attribuables à l'hypertension (Kearney et al., 2005; Lawes et al., 2008). Le traitement de l'HTA comprend l'utilisation de traitements pharmacologiques et non pharmaceutiques. Le biofeedback sur la VRC et plus généralement les pratiques respiratoires sont des techniques non pharmaceutiques efficaces qui ont l'avantage d'avoir un faible coût et peu ou pas d'effets secondaires. Des études contrôlées randomisées ont été réalisées sur l'utilisation de ces méthodes non pharmacologiques pour aider à réduire la TA de patients hypertendus (Cernes & Zimlichman, 2017; Mahtani et al., 2012; Schein et al., 2001, 2009; Sharma et al., 2011). Une revue générale sur le traitement non pharmaceutique de l'hypertension est fournie dans la déclaration scientifique de l'American Heart Association (Brook et al., 2013). Cependant, ces recommandations ont été nuancées par une revue générale de 365 patients utilisant une respiration guidée par dispositif (van Hateren et al., 2014). Les auteurs constatent que des études ayant une qualité de méthodologie acceptable démontrent qu'il n'existe aucune preuve d'un effet significatif à court terme sur la TA en utilisant une respiration guidée avec dispositif. De plus, aucun bénéfice n'a pu être démontré dans un essai randomisé contrôlé à double aveugle initié par un investigateur indépendant (Landman et al., 2013). Cette étude pilote interventionnelle à risques minimales décrit l'usage du dispositif URGOfeel connecté par Bluetooth à un smartphone pour le guidage des patients dans la pratique de la respiration guidée à fréquence fixe. Cette étude a été

conçue dans le but d'obtenir une estimation des effets de la cohérence cardiaque pratiquée à fréquence fixe avec biofeedback sur une population d'adultes avec une HTA légère. Les résultats de cette étude permettront d'élaborer des hypothèses pour la mise en place de futures études comparatives.

En résumé

Le premier projet ambitionne d'éprouver un programme de recherche interventionnelle de prévention primaire du TSPT selon une approche la plus complète possible articulant de manière synergique les déterminants physiologiques, psychologiques et sociaux. Intégrer ces facteurs biopsychosociaux comme levier d'action dans des programmes de prévention primaire adaptés à la spécificité du cadre militaire viendrait alors renforcer l'efficacité des stratégies existantes. Ainsi, ce projet s'attache au mieux au respect des trois piliers de l'evidence based prevention (EBP) (Thyer & Pignotti, 2011): (i) s'interroger sur ce qui fait preuve ; (ii) considérer les connaissances issues de l'expérientiel ; et (iii) s'attacher à prendre en compte les valeurs, préférences et singularités des populations et personnes. Ce type d'intervention de prévention primaire offrirait par la suite un cadre d'interventions modifiable et adaptable aux caractéristiques du contexte professionnel. Les données de la transférabilité et de la faisabilité obtenues lors de l'étude auprès des militaires opérationnels que sont les membres de la BIM permettront d'ajuster au mieux le programme de prévention primaire pour pouvoir le proposer à d'autres corps de l'armée.

Dans le second travail présenté ici, il est à noter que la majorité des patients inclus avait une bonne observance de la pratique URGOfeel pendant l'étude. Ce premier point valide la facilité et la faisabilité de la pratique du biofeedback à fréquence fixe avec biofeedback pour ces patients avec une HTA légère. L'étude démontre une diminution statistiquement significative à 3 semaines et à 6 semaines de la pression artérielle systolique et de la pression pulsée, et une diminution non significative de la pression artérielle diastolique. Les résultats de l'analyse de questionnaires psychologique (PSS10) indiquent une gestion du stress identique à la fin de l'étude. Ces résultats devraient permettre d'élaborer des hypothèses pour la mise en place d'une future étude comparative.

Discussion générale

Le travail fondamental de cette thèse visait à étudier l'apparition précoce d'une fatigue cognitive à partir de la structure des biosignaux neurophysiologiques émis. Pour cela, une approche intégrant les dimensions neuro-physiologiques mais également psychologique et comportementale a été adoptée afin d'induire et mesurer des états cognitifs spécifiques chez un individu.

Le travail applicatif de cette thèse, soutenu par l'entreprise URGOTECH, a exploré l'utilisabilité et l'efficacité des techniques de neuro- et biofeedback permettant de faire face à l'apparition de cet état neuro-psycho-physiologique singulier.

Ce travail s'inscrit dans le domaine de la biologie des systèmes complexes qui postule que la compréhension du fonctionnement d'un système passe par une mesure des interactions entre les éléments qui le composent. Ces interactions dans les systèmes de contrôle physiologique humains couvrent plusieurs dimensions spatiales et temporelles, les propriétés émergentes de ces architectures complexes retentissant jusque dans la structure non linéaire des biosignaux, en sortie de ces systèmes.

La fatigue cognitive causée par l'exécution prolongée de tâches cognitives intenses implique chez les personnes, des « signatures » neuro-psycho-physiologiques individuelles liées à un état auto-déclaré de « fatigué » par l'individu (Boksem & Tops, 2008). Cette fatigue influence directement le fonctionnement cérébral par une médiation du circuit de la récompense (Boksem & Tops, 2008) et par l'activation d'un système dit de double régulation (Ishii et al., 2014). Au sein d'un réseau cognitivo--autonomique étendu, ces modifications du fonctionnement central ne se limitent pas aux confins du cerveau puisqu'il intègre, comme l'ont montré plusieurs modèles, des structures corticales, sous-corticales et autonomes (Benarroch, 1993; Porges, 2007; Thayer & Lane, 2000; Valenza et al., 2020). Ce type d'intégration « neuroviscérale » (Thayer & Lane, 2000) supporte le fonctionnement de ce réseau dans lequel le cerveau et le cœur se coordonnent dynamiquement. **Pour une exploration fine du phénomène de la fatigue cognitive, nous avons fait le choix d'associer à ces modèles la théorie des systèmes complexes.** Des analyses non linéaires multi-échelles associées à des mesures de connectivité ont permis d'identifier certains « signaux faibles » associés au fonctionnement ou plus largement à la modulation de réseaux cognitifs.

Deux aspects principaux ont été développés au cours de ce travail de thèse : (i) l'utilisation de marqueurs du contrôle autonome (VRC et dilatation de la pupille) et de l'activité centrale (EEG) pour identifier la réorganisation du CAN en présence de fatigue cognitive et pendant l'exécution de tâches faisant appel aux fonctions exécutives ; (ii) L'exploration puis l'optimisation des techniques de biofeedback pour améliorer le fonctionnement cognitif et remédier à un état de fatigue mentale, la finalité de ce travail de thèse consistant à étudier l'état de fatigue cognitive en explorant notamment les « signaux faibles » de son apparition pour remédier au plus tôt à ses effets en proposant des entraînements en neurofeedback ou en cohérence cardiaque assistée par biofeedback.

Pour répondre à ce double objectif, plusieurs études ont été mises en place pour observer le fonctionnement cognitif et éprouver les techniques d'analyse de biosignaux neurophysiologiques renseignant sur le fonctionnement du CAN.

L'étude n°1 de cette thèse a eu pour but de mesurer la capacité des indices calculés sur la VRC pour discriminer différents états cognitifs. Des indices issus d'analyses temporelles, fréquentielles et non linéaires ont été mesurés sur les séries temporelles cardiaques d'étudiants effectuant plusieurs tâches cognitives d'inhibition (interférence, rétention d'action et annulation d'action). Nos résultats montrent que la manière dont les architectures cognitives influencent la coordination des réseaux cérébraux se reflète dans la dynamique non linéaire de la dynamique des signaux cardiaques. Les indices d'entropie et de multifractalité multi-échelles sont les plus discriminants pour capturer la complexité de ces biosignaux ainsi que les réorganisations centrales et périphériques sous-jacentes. Ce résultat a des implications intéressantes pour le monitoring de l'Homme en milieu écologique où des mesures directes par neuroimagerie sont difficilement concevables.

L'étude n°2 portait sur l'influence du neurofeedback pratiqué sur les ondes sensorimotrices sur la cognition. L'originalité de ce travail a été d'évaluer les effets à très court terme de ce type d'entraînement cognitif, après seulement une session avec le dispositif URGOnight développé par URGOTECH. Cette étude a permis de renforcer les observations récentes de Gadea et al. sur les effets d'une pratique aiguë du neurofeedback sur des paramètres émotionnels (Gadea et al., 2020) en étendant ces résultats plus largement à la cognition. L'attention sélective a été spécifiquement améliorée par une plus grande production d'ondes SMR au cours de la session. Ce

résultat suggère que des mécanismes opèrent à travers une nouvelle structuration des coordinations cerveau-cœur vers une potentialisation du réseau cognitif de l'attention, réseau cognitif qui partage des structures avec le CAN et les systèmes impliqués dans l'apparition de la fatigue cognitive. Ces résultats pourraient être extrapolés vers une meilleure gestion de la fatigue cognitive. En effet, les résultats observés dans cette étude sur l'activité cérébrale (EEG) et les dynamiques cardiaques pointent par ailleurs une probable meilleure résistance face à un état de fatigue auto-rapporté pour les sujets ayant pratiqué une session de neurofeedback.

L'étude n°3 subdivisée en deux travaux a permis d'ouvrir des voies vers une optimisation de l'entraînement en cohérence cardiaque assistée par biofeedback. L'outil de cohérence utilisé dans ces deux études était le prototype URGOfeel mis à disposition par URGOTECH.

Dans le premier travail, nous avons d'abord évalué l'effet de différentes modalités sensorielles de guidage permettant aux sujets d'atteindre un état optimal de résonance cardiaque physiologique. Nous avons montré par des analyses de biosignaux cardiaque et respiratoire que l'ajout d'un guidage haptique améliorerait significativement l'état de cohérence cardiaque. La pratique du biofeedback sur la VRC avec un « outil » intégrant des informations haptique et visuelle pourrait dans le contexte de la fatigue cognitive optimiser l'intégration neuroviscérale grâce à des puissances vagales supérieures en bottom-up vers les réseaux centraux (Mather & Thayer, 2018).

Le second travail a permis la comparaison des effets d'une session de biofeedback sur la VRC entre une situation réelle et une situation en réalité virtuelle avec un dispositif « head-mounted display ». Confirmant les observations de recherches antérieures, la pratique de la respiration guidée dans des conditions réelles ou en réalité virtuelle amène des bénéfices équivalents au niveau psychologique et physiologique. De plus, chez une population jeune et en bonne santé, cinq minutes d'immersion dans un environnement virtuel relaxant conduisent à des bénéfices psychologiques similaires à une session de respiration guidée à fréquence de 0,1 Hz avec des indices sensoriels visuel et haptique. Ces résultats suggèrent que les deux types de stimulation (réel ou virtuel) peuvent être utilisés indifféremment, néanmoins il conviendrait d'adapter la méthode d'induction au public visé afin d'optimiser au mieux les effets de la pratique relaxante.

Ce travail de thèse avait pour objectif fondamental d'observer l'apparition de la fatigue cognitive. Dans cette perspective ***l'étude n°4*** a été mise en place afin d'enregistrer de manière synchrone trois biosignaux périphériques « de sortie » du CAN (EEG, VRC et pupillométrie) chez des sujets sains réalisant une tâche de vigilance continue. Nous montrons que l'analyse de ces biosignaux apporte des éléments complémentaires permettant d'identifier la présence de fatigue cognitive chez les sujets. Ces informations sont cohérentes avec les indicateurs subjectifs auto-rapportés de fatigue et de charge perçue. Trois résultats majeurs sont mis en évidence. L'activité autonome mesurée à partir d'analyses sur les séries de VRC et les signaux de pupillométrie est plus importante après la tâche de fatigue. L'activité corticale centrale est également modifiée avec une puissance plus importante des rythmes de haute fréquence relevée à partir des signaux l'EEG. Les indices de connectivité centrale mesurés sur la base des travaux récents de Racz et al. (Racz et al., 2018) et d'entropie multi-échelles appliqués aux signaux EEG suggèrent respectivement une évolution de la connectivité fonctionnelle et une détérioration des réseaux impliqués dans l'intégration neuroviscérale. Dans la continuité des travaux explorant la fatigue cognitive par des analyses multi signaux (Shi et al., 2022; Zhao et al., 2012), ces nouveaux éléments contribuent à mieux décrire le phénomène de fatigue cognitive. Ces résultats en complément des résultats de l'étude n°1 précisent le potentiel du suivi de l'état cognitif par l'enregistrement de différents biosignaux centraux et périphériques reflets d'un système complexe. La poursuite de cette étude s'attache actuellement à croiser les informations recueillies par ces différents indices. Pour cela, nous explorons des méthodes telles que la méthode de la causalité de Granger afin d'aller plus avant dans la compréhension des connexions « bi-directionnelles » top-down et bottom-up entre structures centrales et périphériques. Ce type d'études a été, pour l'instant à notre connaissance, appliqué autour de problématiques liées au sommeil, mais devrait se révéler également d'un intérêt majeur dans le cadre de notre travail. Enfin, il est également prévu que nous explorions les modulations complexes au cours du temps durant la tâche de vigilance amenant l'état de fatigue. Là encore, des analyses non linéaires seront réalisées sur les signaux de VRC, pupillométrie et EEG, mais à l'aide de méthodes d'analyse temps-fréquence afin de distinguer précisément les moments clés de restructuration des biosignaux.

En réinvestissant les résultats des précédentes études et dans la suite directe de ce quatrième travail, nous avons souhaité pour ***l'étude n°5***, mesurer le potentiel de

la cohérence cardiaque assistée par biofeedback avec le dispositif multisensoriel URGOfeel pour remédier à cet état identifié de fatigue. Une population de sujets jeunes en bonne santé a pratiqué un exercice de cohérence cardiaque avec URGOfeel en amont de la réalisation d'une tâche de vigilance continue. L'analyse non linéaire des données de VRC des sujets révèle un meilleur maintien des coordinations cerveau-cœur, objectivé par un indice d'entropie multi-échelles stable entre les conditions pré- et post-fatigue. Ce résultat majeur au regard de ceux obtenus à l'étude n°3a soutient l'intérêt des méthodes d'entraînement en biofeedback pour optimiser le fonctionnement intégré des systèmes de contrôle. Une observation en accord avec les études 2 et 6b qui soulignent des effets positifs du neurofeedback SMR dans l'amélioration de processus cognitifs de haut niveau. Nous pouvons donc conclure, sur la base de nos études, que des sessions d'entraînement en biofeedback sur la VRC et en neurofeedback SMR semblent être de bons moyens pour contrer la fatigue cognitive. Les mécanismes sous-jacents de ces actions de prévention et de remédiation passent respectivement par une meilleure intégration neuroviscérale et un entraînement du réseau réticulo-thalamo-corticale; des mécanismes qui au-delà de l'encéphale, intuitivement associé aux limites anatomiques de la fatigue mentale, améliorent les interactions au sein des systèmes complexes.

Les études suivantes dont les 6a et 6b s'inscrivent dans le cadre de collaborations nationales et internationales de la thèse et du transfert de connaissances de celle-ci avec l'entreprise URGOTECH. En effet, les travaux avec la Brainclinics (Brainclinics Foundation, Nimègue, Pays-Bas), l'IRBA et le centre Ellasanté ont permis de valider dans un contexte clinique l'utilisation des outils de neuro- et biofeedback développés par URGOTECH.

L'étude 6a a testé l'entraînement neurofeedback avec l'outil URGONight auprès d'une population insomniaque. Les résultats mettent en évidence une amélioration significative des données exprimées en termes de qualité globale et durée du sommeil.

L'étude 6b a permis d'étendre ces résultats au niveau d'une amélioration des fonctions exécutives d'attention et de mémoire de travail. Ces résultats ont été décelés comme spécifiques à l'entraînement en neurofeedback par une analyse de l'apprentissage.

Enfin, les études en partenariat avec l'IRBA et Ellasanté portant sur l'application des travaux sur l'outil URGOfeel ont signifié son efficacité dans le traitement de

l'hypertension artérielle légère et la faisabilité de son intégration dans la conception d'un programme de prévention primaire des troubles de stress post-traumatique.

Les avancées principales associées à ce travail de thèse portent sur deux aspects majeurs. **D'une part, les méthodes non linéaires multi-échelles** appliquées à la VRC ont été démontrées comme significativement discriminantes pour différencier des adaptations cognitivo-autonomiques et comprendre des adaptations cognitives spécifiques à une tâche ou consécutives à un état de fatigue. **D'autre part**, les résultats sur l'exploration des **effets d'entraînement en neuro-biofeedback** ont permis de mettre en lumière **l'intérêt de ces méthodes notamment dans le cadre d'applications en milieu écologique**. Les apports de nouvelles connaissances reposant sur l'influence de différents types de stimulations tels que la stimulation haptique sur le réseau central autonome devraient permettre à l'avenir de développer encore plus ce type d'outils/méthodes pour le maintien du bien-être et de la santé.

Il est important de noter que ce travail de thèse n'est pas sans limites, mais ouvre d'intéressantes perspectives.

Dans chacune des études, les participants étaient pour la plupart jeunes, actifs physiquement, non sédentaires et en bonne santé. Fait intéressant pour l'exploration fondamentale de la fatigue cognitive sans comorbidités associées, mais rendant pour l'instant les présents résultats peu généralisables à l'ensemble de la population.

Le choix méthodologique de ne pas utiliser de condition contrôle fictive (« sham » dans la littérature anglo-saxonne) pour vérifier la spécificité des effets des biofeedbacks constitue également une certaine limite de ce travail et pourra être discuté plus largement. Ce choix a été fait sur la base de considérations techniques (p. ex. impossibilité de régler les dispositifs de biofeedback pour donner des récompenses hors de la zone de fonctionnement normal prévue). Ce fait est expliqué du fait de la volonté tout au long de cette thèse de rester très largement en appui de la collaboration avec URGOTECH. L'étude d'apprentissage réalisée dans les études sur URGOnight adresse en partie cette limite en démontrant des effets d'interaction lorsqu'on considère le caractère apprenant ou non des sujets (p. ex. leur capacité à produire de plus en plus d'ondes SMR au cours de la session).

Des analyses multi capteurs comme celle proposée dans l'étude n°4 ont prouvé l'intérêt d'une telle approche dans l'exploration du fonctionnement émotionnel (Attar et

al., 2021; Teo et al., 2023) ou cognitif (Cortese et al., 2022). De futurs travaux dans le domaine devraient donc naturellement considérer ces approches multiples cross-corrélant plusieurs signaux. Il est cependant important de noter que dans un contexte opérationnel, il est plus facile de ne récolter qu'un seul biosignal comme la VRC, la pupillométrie voire l'activité électrodermale pour inférer sur le fonctionnement global du système. Les résultats de nos études n°1, n°3a et 3b et n°5 confirment que cela est tout à fait réalisable et permet d'interpréter, avec les indices de complexité choisis, le fonctionnement intégré d'un système tel que le CAN. Cela constitue l'originalité et l'aspect novateur des résultats formulés ici sur l'analyse de biosignaux et l'entraînement de structures périphériques.

Enfin, l'objet de ce travail de thèse reposait sur la fatigue cognitive, de son observation précoce par le traitement de signaux centraux ou autonome à sa remédiation par l'utilisation de biofeedbacks. Les effets de cette fatigue sur d'autres systèmes complexes en réseau sont connus et décrits dans la littérature (Hachard, 2019; Hachard et al., 2020). Il serait intéressant d'observer les caractéristiques de ces systèmes dans l'optique de décrire le plus précisément possible l'apparition de cette fatigue subjective. Comme précisé précédemment, effectuer une analyse pendant l'exécution même de la tâche de vigilance continue dans l'étude n°4 permettrait de décrire encore plus précisément les signaux faibles précurseurs de cette fatigue. Ces analyses sont actuellement réalisées dans la continuité du travail de thèse en collaboration avec d'autres chercheurs de l'équipe PMH-DySCo.

Conclusion

Comprendre l'apparition de la fatigue cognitive pour mieux la prévenir est un des enjeux majeurs de notre société où l'activité de l'Homme est passée au fil de l'évolution d'une prépondérance physique/motrice à une prépondérance intellectuelle. Nombre de tâches et d'actions réalisées au quotidien entraînent cet état de fatigue singulier qui intègre à la fois des dimensions neurophysiologiques, psychologiques et comportementales. En utilisant de grands principes empruntés à la physiologie, aux neurosciences, à la psychologie et au traitement du signal, les travaux présentés dans ce manuscrit démontrent la faisabilité de la détection de la fatigue cognitive par un monitoring de l'activité centrale et périphérique d'un individu. En particulier, en s'intégrant dans la mouvance de la science de la complexité, nos résultats montrent que les méthodes d'analyse non linéaires multi-échelles permettent de caractériser des adaptations cognitives fines. En outre, l'utilisation d'outils de neurofeedback et de cohérence cardiaque assistée par biofeedback a établi l'efficacité de ces pratiques pour améliorer le fonctionnement cognitif ou limiter les effets néfastes de la fatigue cognitive. Des observations encourageantes pour l'entreprise URGOTECH à l'initiative de ces outils.

Références

- Ackerman, P. L. (2011). *Cognitive fatigue : Multidisciplinary perspectives on current research and future applications* (p. xviii, 333). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/12343-000>
- Afsar, O., Tirnakli, U., & Kurths, J. (2016). Entropy-based complexity measures for gait data of patients with Parkinson's disease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 26(2), 023115. <https://doi.org/10.1063/1.4942352>
- Aftanas, L. I., Lotova, N. V., Koshkarov, V. I., Pokrovskaja, V. L., Popov, S. A., & Makhnev, V. P. (1997). Non-linear analysis of emotion EEG : Calculation of Kolmogorov entropy and the principal Lyapunov exponent. *Neuroscience Letters*, 226(1), 13-16. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00232-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00232-2)
- Ahern, G. L., Sollers, J. J., Lane, R. D., Labiner, D. M., Herring, A. M., Weinand, M. E., Hutzler, R., & Thayer, J. F. (2001). Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test. *Epilepsia*, 42(7), 912-921. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042007912.x>
- Ahs, F., Sollers, J. J., Furmark, T., Fredrikson, M., & Thayer, J. F. (2009). High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia. *NeuroImage*, 47(3), 815-820. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.091>
- Alba, G., Vila, J., Rey, B., Montoya, P., & Muñoz, M. Á. (2019). The Relationship Between Heart Rate Variability and Electroencephalography Functional Connectivity Variability Is Associated With Cognitive Flexibility. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2019.00064>
- Alfonsi, V., Scarpelli, S., D'Atri, A., Stella, G., & De Gennaro, L. (2020). Later School Start Time : The Impact of Sleep on Academic Performance and Health in the Adolescent Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072574>
- Aliani, C., Rossi, E., Luchini, M., Calamai, I., Deodati, R., Spina, R., Francia, P., Lanata, A., & Bocchi, L. (2023). Automatic COVID-19 severity assessment from HRV. *Scientific Reports*, 13(1), 1713. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28681-2>
- Allen, B., Jennings, J. R., Gianaros, P. J., Thayer, J. F., & Manuck, S. B. (2015). Resting high-frequency heart rate variability is related to resting brain perfusion. *Psychophysiology*, 52(2), 277-287. <https://doi.org/10.1111/psyp.12321>
- Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., de Girolamo, G., Graaf, R., Demyttenaere, K., Gasquet, I., Haro, J. M., Katz, S. J., Kessler, R. C., Kovess, V., Lépine, J. P., Ormel, J., Polidori, G., Russo, L. J., Vilagut, G., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe : Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 420, 21-27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>
- Anastas, J. R., Kelty-Stephen, D. G., & Dixon, J. A. (2014). Executive Function as an Interaction-Dominant Process. *Ecological Psychology*, 26(4), 262-282. <https://doi.org/10.1080/10407413.2014.957985>
- Anderson, A. P., Mayer, M. D., Fellows, A. M., Cowan, D. R., Hegel, M. T., & Buckley, J. C. (2017). Relaxation with Immersive Natural Scenes Presented Using Virtual Reality. *Aerospace Medicine and Human Performance*, 88(6), 520-526. <https://doi.org/10.3357/AMHP.4747.2017>
- Angioletti, L. (2019). Efficacy of a Neurofeedback Training on Attention and Driving Performance : Physiological and Behavioral Measures. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 9.
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, 10(3), 229-240. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>

- Arai, Y., Saul, J. P., Albrecht, P., Hartley, L. H., Lilly, L. S., Cohen, R. J., & Colucci, W. S. (1989). Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 256(1), H132-H141. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1989.256.1.H132>
- Arango, V., Ruggiero, D. A., Callaway, J. L., Anwar, M., Mann, J. J., & Reis, D. J. (1988). Catecholaminergic neurons in the ventrolateral medulla and nucleus of the solitary tract in the human. *Journal of Comparative Neurology*, 273(2), 224-240. <https://doi.org/10.1002/cne.902730207>
- Arns, M., Clark, C. R., Trullinger, M., deBeus, R., Mack, M., & Aniftos, M. (2020). Neurofeedback and Attention-Deficit/Hyperactivity-Disorder (ADHD) in Children : Rating the Evidence and Proposed Guidelines. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(2), 39-48. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09455-2>
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A Decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*, 17(5), 374-383. <https://doi.org/10.1177/1087054712460087>
- Arns, M., Feddema, I., & Kenemans, J. L. (2014). Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency. *Front Hum Neurosci*, 8, 1019. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01019>
- Arns, M., Heinrich, H., & Strehl, U. (2014). Evaluation of neurofeedback in ADHD: the long and winding road. *Biol Psychol*, 95, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.013>
- Arsac, L. M. (2021). Multifractal Dynamics in Executive Control When Adapting to Concurrent Motor Tasks. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.662076>
- Arzeno, N. M., Kearney, M. T., Eckberg, D. L., Nolan, J., & Poon, C.-S. (2007). Heart Rate Chaos as a Mortality Predictor in Mild to Moderate Heart Failure. *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 5051-5054. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4353475>
- Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van IJzendoorn, M. H., & Van Someren, E. J. W. (2012). Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychological Bulletin*, 138, 1109-1138. <https://doi.org/10.1037/a0028204>
- Attar, E. T., Balasubramanian, V., Subasi, E., & Kaya, M. (2021). Stress Analysis Based on Simultaneous Heart Rate Variability and EEG Monitoring. *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, 9, 1-7. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2021.3106803>
- Attias, J., Bleich, A., Furman, V., & Zinger, Y. (1996). Event-related potentials in post-traumatic stress disorder of combat origin. *Biological Psychiatry*, 40(5), 373-381. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00419-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00419-X)
- Axelsson, J., Kecklund, G., Åkerstedt, T., Donofrio, P., Lekander, M., & Ingre, M. (2008). Sleepiness and Performance in Response to Repeated Sleep Restriction and Subsequent Recovery during Semi-Laboratory Conditions. *Chronobiology International*, 25(2-3), 297-308. <https://doi.org/10.1080/07420520802107031>
- Azami, H., Li, P., Arnold, S. E., Escudero, J., & Humeau-Heurtier, A. (2019). Fuzzy Entropy Metrics for the Analysis of Biomedical Signals: Assessment and Comparison. *IEEE Access*, 7, 104833-104847. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2930625>
- Babiloni, F., Cincotti, F., Carducci, F., Rossini, P. M., & Babiloni, C. (2001). Spatial enhancement of EEG data by surface Laplacian estimation: The use of magnetic resonance imaging-based head models. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 724-727. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00494-1](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00494-1)
- Baker, F. C., Maloney, S., & Driver, H. S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *Journal of Psychosomatic Research*, 47(4), 335-341. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00017-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00017-3)
- Balardin, J. B., Zimeo Morais, G. A., Furucho, R. A., Trambaiolli, L., Vanzella, P., Biazoli, C., & Sato, J. R. (2017). Imaging Brain Function with Functional Near-Infrared Spectroscopy in Unconstrained

- Environments. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00258>
- Band, G. P. H., van der Molen, M. W., & Logan, G. D. (2003). Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Psychologica*, 112(2), 105-142. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(02\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(02)00079-3)
- Bandler, R., Carrive, P., & Zhang, S. P. (1991). Chapter 13 Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: Viscerotopic, somatotopic and functional organization. In G. Holstege (Éd.), *Progress in Brain Research* (Vol. 87, p. 269-305). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63056-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63056-3)
- Barbas, H., Saha, S., Rempel-Clower, N., & Ghashghaei, T. (2003). Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neuroscience*, 4(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-4-25>
- Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The Prefrontal Cortex and Flexible Behavior. *The Neuroscientist*, 13(5), 532-545. <https://doi.org/10.1177/1073858407301369>
- Barnett, L., & Seth, A. K. (2014). The MVGC multivariate Granger causality toolbox: A new approach to Granger-causal inference. *Journal of Neuroscience Methods*, 223, 50-68. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.018>
- Bartsch, R., Plotnik, M., Kantelhardt, J. W., Havlin, S., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2007). Fluctuation and synchronization of gait intervals and gait force profiles distinguish stages of Parkinson's disease. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 383(2), 455-465. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2007.04.120>
- Basalp, E., Wolf, P., & Marchal-Crespo, L. (2021). Haptic Training: Which Types Facilitate (re)Learning of Which Motor Task and for Whom? Answers by a Review. *IEEE Transactions on Haptics*, 14(4), 722-739. <https://doi.org/10.1109/TOH.2021.3104518>
- Başar, E. (1998). Resonance Phenomena in the Brain, Physical Systems, and Nature. In E. Başar (Éd.), *Brain Function and Oscillations: Brain Oscillations. Principles and Approaches* (p. 129-144). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-72192-2_8
- Beckers, F., Verheyden, B., Ramaekers, D., Swynghedauw, B., & Aubert, A. E. (2006). Effects of Autonomic Blockade on Non-Linear Cardiovascular Variability Indices in Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(5-6), 431-439. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04384.x>
- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K.-J., & Napadow, V. (2013). The Autonomic Brain: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis for Central Processing of Autonomic Function. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10503-10511. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., Russo, M. B., & Balkin, T. J. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: A sleep dose-response study. *Journal of Sleep Research*, 12(1), 1-12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00337.x>
- Benarroch, E. E. (1993). The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 68(10), 988-1001. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62272-1)
- Benarroch, E. E. (2012). Chapter 2—Central Autonomic Control. In D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock, P. A. Low, & J. F. R. Paton (Éds.), *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)* (p. 9-12). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00002-0>
- Benasayag, M. (2010). 6. L'émergence dans le monde du vivant. In *Organismes et artefacts* (p. 133-156). La Découverte. <https://www.cairn.info/organismes-et-artefacts--9782707159328-p-133.htm>
- Berger, W., Coutinho, E. S. F., Figueira, I., Marques-Portella, C., Luz, M. P., Neylan, T. C., Marmar, C. R., & Mendlowicz, M. V. (2012). Rescuers at risk: A systematic review and meta-regression analysis of the worldwide current prevalence and correlates of PTSD in rescue workers. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(6), 1001-1011. <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0408-2>

- Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Baillière.
- Berntson, G. G., & Cacioppo, J. T. (2004). Heart Rate Variability : Stress and Psychiatric Conditions. In *Dynamic Electrocardiography* (p. 57-64). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470987483.ch7>
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., Binkley, P. F., Uchino, B. N., Quigley, K. S., & Fieldstone, A. (1994). Autonomic cardiac control. III. Psychological stress and cardiac response in autonomic space as revealed by pharmacological blockades. *Psychophysiology*, *31*(6), 599-608. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb02352.x>
- Berntson, G. G., Cacioppo, J. T., & Quigley, K. S. (1993). Respiratory sinus arrhythmia : Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology*, *30*(2), 183-196. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb01731.x>
- Berntson, G. G., Thomas Bigger Jr., J., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H., & Van Der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability : Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., André, J.-M., & Mazoyer, P. (2020, août 24). *Regularized Dfa To Study The Gaze Position Of An Airline Pilot*. EUSIPCO 2020 - 28th European Signal Processing Conference. <https://hal.science/hal-02716136>
- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., André, J.-M., Mazoyer, P., & Ferreira, T. (2019). Filtering-based Analysis Comparing the DFA with the CDFA for Wide Sense Stationary Processes. *2019 27th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, 1-5. <https://doi.org/10.23919/EUSIPCO.2019.8902339>
- Berthelot, B., Grivel, E., Legrand, P., Donias, M., Andre, J.-M., Mazoyer, P., & Ferreira, T. (2019). 2D Fourier Transform Based Analysis Comparing the DFA with the DMA. *2019 27th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, 1-5. <https://doi.org/10.23919/EUSIPCO.2019.8902538>
- Bianchi, M. T., Williams, K. L., Mckinney, S., & Ellenbogen, J. M. (2013). The subjective-objective mismatch in sleep perception among those with insomnia and sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, *22*(5), 557-568. <https://doi.org/10.1111/jsr.12046>
- Bigland-Ritchie, B., & Woods, J. J. (1984). Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle & Nerve*, *7*(9), 691-699. <https://doi.org/10.1002/mus.880070902>
- Binsch, O., Wilschut, E. S., Arns, M., Bottenheft, C., Valk, P. J. L., & Vermetten, E. H. G. J. M. (2018). No Effects of Successful Bidirectional SMR Feedback Training on Objective and Subjective Sleep in Healthy Subjects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *43*(1), 37-47. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9384-y>
- Bishop, S. J., Duncan, J., & Lawrence, A. D. (2004). State Anxiety Modulation of the Amygdala Response to Unattended Threat-Related Stimuli. *Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10364-10368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2550-04.2004>
- Bishop, S. J., Jenkins, R., & Lawrence, A. D. (2007). Neural Processing of Fearful Faces : Effects of Anxiety are Gated by Perceptual Capacity Limitations. *Cerebral Cortex*, *17*(7), 1595-1603. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl070>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537-541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Blase, K. L., van Dijke, A., Cluitmans, P. J. M., & Vermetten, E. (2016). [Efficacy of HRV-biofeedback as additional treatment of depression and PTSD]. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, *58*(4), 292-300.
- Blons, E., Arzac, L., Gilfriche, P., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Multiscale Entropy of Cardiac and Postural Control Reflects a Flexible Adaptation to a Cognitive Task. *Entropy*, *21*(10), 1024. <https://doi.org/10.3390/e21101024>
- Blons, E., Arzac, L. M., Gilfriche, P., McLeod, H., Lespinet-Najib, V., Grivel, E., & Deschodt-Arsac, V. (2019). Alterations in heart-brain interactions under mild stress during a cognitive task are

- reflected in entropy of heart rate dynamics. *Scientific Reports*, 9(1), 18190. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54547-7>
- Blum, J., Rockstroh, C., & Göritz, A. S. (2019). Heart Rate Variability Biofeedback Based on Slow-Paced Breathing With Immersive Virtual Reality Nature Scenery. *Frontiers in Psychology*, 10, 2172. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02172>
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2005). Effects of mental fatigue on attention : An ERP study. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.04.011>
- Boksem, M. A. S., Meijman, T. F., & Lorist, M. M. (2006). Mental fatigue, motivation and action monitoring. *Biological Psychology*, 72(2), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.08.007>
- Boksem, M. A. S., & Tops, M. (2008). Mental fatigue : Costs and benefits. *Brain Research Reviews*, 59(1), 125-139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>
- Borghini, G., Astolfi, L., Vecchiato, G., Mattia, D., & Babiloni, F. (2014). Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 58-75. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003>
- Bornas, X., Llabrés, J., Noguera, M., López, A. M., Gelabert, J. M., & Vila, I. (2006). Fear induced complexity loss in the electrocardiogram of flight phobics : A multiscale entropy analysis. *Biological Psychology*, 73(3), 272-279. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.05.004>
- Bosma, H., Marmot, M. G., Hemingway, H., Nicholson, A. C., Brunner, E., & Stansfeld, S. A. (1997). Low job control and risk of coronary heart disease in whitehall ii (prospective cohort) study. *BMJ*, 314(7080), 558. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7080.558>
- Bouchard, S., St-Jacques, J., Renaud, P., & Wiederhold, B. K. (2009). *Side effectS of ImmerSlonS In virtual reallty for people SufferIng from anxiety dISorderS*.
- Boyas, S., & Guével, A. (2011). Neuromuscular fatigue in healthy muscle : Underlying factors and adaptation mechanisms. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 54(2), 88-108. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2011.01.001>
- Brook, R. D., Appel, L. J., Rubenfire, M., Ogedegbe, G., Bisognano, J. D., Elliott, W. J., Fuchs, F. D., Hughes, J. W., Lackland, D. T., Staffileno, B. A., Townsend, R. R., Rajagopalan, S., & American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity. (2013). Beyond medications and diet : Alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 61(6), 1360-1383. <https://doi.org/10.1161/HYP.0b013e318293645f>
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., & Matthews, P. M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*, 129(2), 527-537. <https://doi.org/10.1093/brain/awh670>
- Campos da Paz, V. K., Garcia, A., Campos da Paz Neto, A., & Tomaz, C. (2018). SMR Neurofeedback Training Facilitates Working Memory Performance in Healthy Older Adults : A Behavioral and EEG Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 321. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00321>
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science (New York, N. Y.)*, 280(5364), 747-749. <https://doi.org/10.1126/science.280.5364.747>
- Castiglioni, P. (2019). A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Frontiers in Physiology*, 10, 18.
- Castiglioni, P., Lazzeroni, D., Coruzzi, P., & Faini, A. (2018). Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals : A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity*, 2018, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2018/4801924>

- Castiglioni, P., Merati, G., Parati, G., & Faini, A. (2023). Sample, Fuzzy and Distribution Entropies of Heart Rate Variability : What Do They Tell Us on Cardiovascular Complexity? *Entropy*, 25(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/e25020281>
- Castiglioni, P., Parati, G., Civijian, A., Quintin, L., & Rienzo, M. D. (2009). Local Scale Exponents of Blood Pressure and Heart Rate Variability by Detrended Fluctuation Analysis: Effects of Posture, Exercise, and Aging. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, 56(3), 10.
- Catarino, A., Churches, O., Baron-Cohen, S., Andrade, A., & Ring, H. (2011). Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: A multiscale entropy analysis. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2375-2383. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.004>
- Cechetto, D. F. (1987). Central representation of visceral function. *Federation Proceedings*, 46(1), 17-23.
- Cechetto, D. F., & Saper, C. B. (1988). Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 272(4), 579-604. <https://doi.org/10.1002/cne.902720410>
- Cernes, R., & Zimlichman, R. (2017). Role of Paced Breathing for Treatment of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(6), 45. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0742-1>
- Chandola, T., Britton, A., Brunner, E., Hemingway, H., Malik, M., Kumari, M., Badrick, E., Kivimaki, M., & Marmot, M. (2008). Work stress and coronary heart disease : What are the mechanisms? *European Heart Journal*, 29(5), 640-648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm584>
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.011>
- Chang, C., Metzger, C. D., Glover, G. H., Duyn, J. H., Heinze, H.-J., & Walter, M. (2013). Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, 68, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.038>
- Chanwimalueang, T., Aufegger, L., von Rosenberg, W., & Mandic, D. P. (2016). Modelling stress in public speaking: Evolution of stress levels during conference presentations. *2016 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 814-818. <https://doi.org/10.1109/ICASSP.2016.7471788>
- Chatterjee, R., Datta, A., & Sanyal, D. K. (2019). Ensemble Learning Approach to Motor Imagery EEG Signal Classification. In *Machine Learning in Bio-Signal Analysis and Diagnostic Imaging* (p. 183-208). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816086-2.00008-4>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*, 363(9413), 978-988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- Chen, H., Chen, W., Song, Y., Sun, L., & Li, X. (2019). EEG characteristics of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience*, 406, 444-456. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.048>
- Chen, S., Sun, P., Wang, S., Lin, G., & Wang, T. (2016). Effects of heart rate variability biofeedback on cardiovascular responses and autonomic sympathovagal modulation following stressor tasks in prehypertensives. *Journal of Human Hypertension*, 30(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.27>
- Chen, W., Zhuang, J., Yu, W., & Wang, Z. (2009). Measuring complexity using FuzzyEn, ApEn, and SampEn. *Medical Engineering & Physics*, 31(1), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.04.005>
- Chialvo, D. R. (2010). Emergent complex neural dynamics. *Nature Physics*, 6(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nphys1803>
- Chiu, H.-C., Ma, H.-P., Lin, C., Lo, M.-T., Lin, L.-Y., Wu, C.-K., Chiang, J.-Y., Lee, J.-K., Hung, C.-S., Wang, T.-D., Daisy Liu, L.-Y., Ho, Y.-L., Lin, Y.-H., & Peng, C.-K. (2017). Serial heart rhythm complexity changes in patients with anterior wall ST segment elevation myocardial infarction. *Scientific Reports*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep43507>

- Chouvarda, I., Rosso, V., Mendez, M. O., Bianchi, A. M., Parrino, L., Grassi, A., Terzano, M., Cerutti, S., & Maglaveras, N. (2010). EEG Complexity during Sleep : On the effect of micro and macro sleep structure. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 5959-5962. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627567>
- Clarke, A. R., & Barry, R. J. (2005). EEG Activity in Subtypes of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Neurotherapy*, 8(4), 43-62. https://doi.org/10.1300/J184v08n04_04
- Clays, E., De Bacquer, D., Crasset, V., Kittel, F., de Smet, P., Kornitzer, M., Karasek, R., & De Backer, G. (2011). The perception of work stressors is related to reduced parasympathetic activity. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 84(2), 185-191. <https://doi.org/10.1007/s00420-010-0537-z>
- Collins, S. M., Karasek, R. A., & Costas, K. (2005). Job strain and autonomic indices of cardiovascular disease risk. *American Journal of Industrial Medicine*, 48(3), 182-193. <https://doi.org/10.1002/ajim.20204>
- Coote, J. H., & Spyer, K. M. (2018). Central control of autonomic function. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 2398212818812012. <https://doi.org/10.1177/2398212818812012>
- Corazon, S. S., Sidenius, U., Poulsen, D. V., Gramkow, M. C., & Stigsdotter, U. K. (2019). Psycho-Physiological Stress Recovery in Outdoor Nature-Based Interventions : A Systematic Review of the Past Eight Years of Research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(10), 1711. <https://doi.org/10.3390/ijerph16101711>
- Cortese, M. D., Vatrano, M., Tonin, P., Cerasa, A., & Riganello, F. (2022). Inhibitory Control and Brain–Heart Interaction : An HRV-EEG Study. *Brain Sciences*, 12(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060740>
- Cortoos, A., De Valck, E., Arns, M., Breteler, M. H. M., & Cluydts, R. (2010). An Exploratory Study on the Effects of Tele-neurofeedback and Tele-biofeedback on Objective and Subjective Sleep in Patients with Primary Insomnia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(2), 125-134. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9116-z>
- Costa, M., Goldberger, A. L., & Peng, C.-K. (2002). Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Physical Review Letters*, 89(6), 068102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.068102>
- Costa, M., Goldberger, A. L., & Peng, C.-K. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Physical Review E*, 71(2), 021906. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.021906>
- Cristancho, P., Cristancho, M. A., Baltuch, G. H., Thase, M. E., & O'Reardon, J. P. (2011). Effectiveness and Safety of Vagus Nerve Stimulation for Severe Treatment-Resistant Major Depression in Clinical Practice After FDA Approval : Outcomes at 1 Year. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(10), 5594. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05888blu>
- Critchley, H. D. (2009). Psychophysiology of neural, cognitive and affective integration : fMRI and autonomic indicants. *International Journal of Psychophysiology*, 73(2), 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2009.01.012>
- Critchley, H. D., Mathias, C. J., Josephs, O., O'Doherty, J., Zanini, S., Dewar, B., Cipolotti, L., Shallice, T., & Dolan, R. J. (2003). Human cingulate cortex and autonomic control : Converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*, 126(10), 2139-2152. <https://doi.org/10.1093/brain/awg216>
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 110(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.02.012>
- Darwin, C. (1872). *The expression of the emotions in man and animals* (p. vi, 374). John Murray. <https://doi.org/10.1037/10001-000>
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles : An overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7(5), 423-440. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0252>
- de la Cruz, F., Schumann, A., Köhler, S., Reichenbach, J. R., Wagner, G., & Bär, K.-J. (2019). The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in

- autonomic control. *NeuroImage*, 196, 318-328.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.014>
- de Aguiar Neto, F. S., & Rosa, J. L. G. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG : A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 83-93.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>
- Dehais, F., Dupres, A., Di Flumeri, G., Verdiere, K., Borghini, G., Babiloni, F., & Roy, R. (2018). Monitoring Pilot's Cognitive Fatigue with Engagement Features in Simulated and Actual Flight Conditions Using an Hybrid fNIRS-EEG Passive BCI. *2018 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC)*, 544-549. <https://doi.org/10.1109/SMC.2018.00102>
- de Kort, Y. A. W., Meijnders, A. L., Sponselee, A. A. G., & IJsselsteijn, W. A. (2006). What's wrong with virtual trees? Restoring from stress in a mediated environment. *Journal of Environmental Psychology*, 26(4), 309-320. <https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2006.09.001>
- Delaney, J. P. A., & Brodie, D. A. (2000). Effects of Short-Term Psychological Stress on the Time and Frequency Domains of Heart-Rate Variability. *Perceptual and Motor Skills*, 91(2), 515-524. <https://doi.org/10.2466/pms.2000.91.2.515>
- Delignieres, D., & Marmelat, V. (2012). Fractal Fluctuations and Complexity : Current Debates and Future Challenges. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 40(6), 485-500. <https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2013006727>
- Delliaux, S., Delaforge, A., Deharo, J.-C., & Chaumet, G. (2019). Mental Workload Alters Heart Rate Variability, Lowering Non-linear Dynamics. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00565>
- Deschamps, T., Magnard, J., & Cornu, C. (2013). Postural control as a function of time-of-day : Influence of a prior strenuous running exercise or demanding sustained-attention task. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 10(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-26>
- Deschodt-Arsac, V., Berger, V., Khoulouf, L., & Arsac, L. M. (2022). Degraded Psychophysiological Status in Caregivers and Human Resources Staff during a COVID-19 Peak Unveiled by Psychological and HRV Testing at Workplace. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031710>
- Deschodt-Arsac, V., Blons, E., Gilfriche, P., Spiluttini, B., & Arsac, L. M. (2020). Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions. *Entropy*, 22(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/e22030317>
- Deschodt-Arsac, V., Lalanne, R., Spiluttini, B., Bertin, C., & Arsac, L. M. (2018). Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. *PLoS One*, 13(7), e0201388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201388>
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5™, 5th ed* (p. xliiv, 947). (2013). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Dimitriev, D. A., Saperova, E. V., & Dimitriev, A. D. (2016). State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. *PLoS One*, 11(1), e0146131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146131>
- Dimitriev, D. A., Saperova, E. V., Dimitriev, A. D., Indeikina, O. S., & Remizova, N. M. (2019). The Effect of Breathing at the Resonant Frequency on the Nonlinear Dynamics of Heart Rate. *Human Physiology*, 45(1), 54-61. <https://doi.org/10.1134/S0362119719010067>
- Doppelmayr, M., & Weber, E. (2011). Effects of SMR and Theta/Beta Neurofeedback on Reaction Times, Spatial Abilities, and Creativity. *Journal of Neurotherapy*, 15(2), 115-129. <https://doi.org/10.1080/10874208.2011.570689>
- Dunn, A. S., Julian, T., Formolo, L. R., Green, B. N., & Chicoine, D. R. (2011). Preliminary analysis of posttraumatic stress disorder screening within specialty clinic setting for OIF/OEF veterans seeking care for neck or back pain. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 48(5), 493-502. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2010.05.0104>
- Edwards, R. H. (1981). Human muscle function and fatigue. *Ciba Foundation Symposium*, 82, 1-18. <https://doi.org/10.1002/9780470715420.ch1>

- Egner, T., & Gruzelier, J. H. (2001). Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*, 12(18), 4155-4159. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00058>
- Eke, A., & Hermán, P. (1999). Fractal Analysis of Spontaneous Fluctuations in Human Cerebral Hemoglobin Content and its Oxygenation Level Recorded by NIRS. In A. Eke & D. T. Delpy (Éds.), *Oxygen Transport to Tissue XXI* (p. 49-55). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4717-4_7
- Enriquez-Geppert, S., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2017). EEG-Neurofeedback as a Tool to Modulate Cognition and Behavior : A Review Tutorial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2017.00051>
- Esposito, Ph., Pinheiro-Franco, J. L., Froelich, S., & Maitrot, D. (2006). Predictive value of MRI vertebral end-plate signal changes (MODIC) on outcome of surgically treated degenerative disc disease : Results of a cohort study including 60 patients. *Neurochirurgie*, 52(4), 315-322. [https://doi.org/10.1016/S0028-3770\(06\)71225-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3770(06)71225-5)
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional Neuroimaging of Anxiety : A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
- Faes, L., Gómez-Extremera, M., Pernice, R., Carpena, P., Nollo, G., Porta, A., & Bernaola-Galván, P. (2019). Comparison of methods for the assessment of nonlinearity in short-term heart rate variability under different physiopathological states. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 29(12), 123114. <https://doi.org/10.1063/1.5115506>
- Faes, L., Marinazzo, D., Stramaglia, S., Jurysta, F., Porta, A., & Giandomenico, N. (2016). Predictability decomposition detects the impairment of brain–heart dynamical networks during sleep disorders and their recovery with treatment. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2067), 20150177. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0177>
- Faes, L., Porta, A., Javorka, M., & Nollo, G. (2017). Efficient Computation of Multiscale Entropy over Short Biomedical Time Series Based on Linear State-Space Models. *Complexity*, 2017, e1768264. <https://doi.org/10.1155/2017/1768264>
- Fallone, G., Acebo, C., Arnedt, J. T., Seifer, R., & Carskadon, M. A. (2001). Effects of Acute Sleep Restriction on Behavior, Sustained Attention, and Response Inhibition in Children. *Perceptual and Motor Skills*, 93(1), 213-229. <https://doi.org/10.2466/pms.2001.93.1.213>
- Faure, P., & Korn, H. (2001). Is there chaos in the brain? I. Concepts of nonlinear dynamics and methods of investigation. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences - Series III - Sciences de La Vie*, 324(9), 773-793. [https://doi.org/10.1016/S0764-4469\(01\)01377-4](https://doi.org/10.1016/S0764-4469(01)01377-4)
- Fedele, M., Piersanti, R., Regazzoni, F., Salvador, M., Africa, P. C., Bucelli, M., Zingaro, A., Dede', L., & Quarteroni, A. (2023). A comprehensive and biophysically detailed computational model of the whole human heart electromechanics. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 410, 115983. <https://doi.org/10.1016/j.cma.2023.115983>
- Feldman, J. L. (1986). Neurophysiology of Breathing in Mammals. In R. Terjung (Éd.), *Comprehensive Physiology* (1^{re} éd., p. 463-524). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010409>
- Ferencova, N., VISNOVCOVA, Z., BONA OLEXOVA, L., & TONHAJZEROVA, I. (2021). Eye Pupil – A Window into Central Autonomic Regulation via Emotional/Cognitive Processing. *Physiological Research*, 70(Suppl 4), S669-S682. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934749>
- Fernández, A., Gómez, C., Hornero, R., & López-Ibor, J. J. (2013). Complexity and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 45, 267-276. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.03.015>
- Fernández, A., Quintero, J., Hornero, R., Zuluaga, P., Navas, M., Gómez, C., Escudero, J., García-Campos, N., Biederman, J., & Ortiz, T. (2009). Complexity Analysis of Spontaneous Brain Activity in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnostic Implications. *Biological Psychiatry*, 65(7), 571-577. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.046>

- Feygin, D., Keehner, M., & Tendick, R. (2002). Haptic guidance : Experimental evaluation of a haptic training method for a perceptual motor skill. *Proceedings 10th Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems. HAPTICS 2002*, 40-47. <https://doi.org/10.1109/HAPTIC.2002.998939>
- Filaire, E., Portier, H., Massart, A., Ramat, L., & Teixeira, A. (2010). Effect of lecturing to 200 students on heart rate variability and alpha-amylase activity. *European Journal of Applied Physiology*, 108(5), 1035-1043. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1310-4>
- Fishburn, F. A., Norr, M. E., Medvedev, A. V., & Vaidya, C. J. (2014). Sensitivity of fNIRS to cognitive state and load. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 76. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00076>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673-9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Friedman, B. H., Thayer, J. F., & Tyrrell, R. A. (1996). Spectral characteristics of heart period variability during cold face stress and shock avoidance in normal subjects. *Clinical Autonomic Research*, 6(3), 147-152. <https://doi.org/10.1007/BF02281901>
- Friehs, M. A., Klaus, J., Singh, T., Frings, C., & Hartwigsen, G. (2020). Perturbation of the right prefrontal cortex disrupts interference control. *NeuroImage*, 222, 117279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117279>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity : A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. J., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Human Brain Mapping*, 1(1), 69-79. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010108>
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity : The principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), 5-14. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1993.4>
- Fuchs, T., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Gruzelier, J. H., & Kaiser, J. (2003). Neurofeedback Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children : A Comparison with Methylphenidate. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 28(1), 1-12. <https://doi.org/10.1023/A:1022353731579>
- Gadea, M., Aliño, M., Hidalgo, V., Espert, R., & Salvador, A. (2020). Effects of a single session of SMR neurofeedback training on anxiety and cortisol levels. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.03.001>
- Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. *Canadian Journal of Behavioural Science*, 25(4), 559-578. <https://doi.org/10.1037/h0078881>
- Gergelyfi, M., Jacob, B., Olivier, E., & Zénon, A. (2015). Dissociation between mental fatigue and motivational state during prolonged mental activity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2015.00176>
- Gerrits, B., Vollebregt, M. A., Olbrich, S., van Dijk, H., Palmer, D., Gordon, E., Pascual-Marqui, R., Kessels, R. P. C., & Arns, M. (2019). Probing the « Default Network Interference Hypothesis » With EEG : An RDoC Approach Focused on Attention. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50(6), 404-412. <https://doi.org/10.1177/1550059419864461>
- Gevirtz, R. (2013). The promise of heart rate variability biofeedback : Evidence-based application. *Biofeedback*, 41(3), 110-120. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.01>
- Gianaros, P. J., Van Der Veen, F. M., & Jennings, J. R. (2004). Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks : Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity. *Psychophysiology*, 41(4), 521-530. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.2004.00179.x>

- Gilfriche, P., Deschodt-Arsac, V., Blons, E., & Arsac, L. M. (2018). Frequency-Specific Fractal Analysis of Postural Control Accounts for Control Strategies. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00293>
- Gilgen-Ammann, R., Schweizer, T., & Wyss, T. (2019). RR interval signal quality of a heart rate monitor and an ECG Holter at rest and during exercise. *European Journal of Applied Physiology*, 119(7), 1525-1532. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04142-5>
- Gillies, M. J., Huang, Y., Hyam, J. A., Aziz, T. Z., & Green, A. L. (2019). Direct neurophysiological evidence for a role of the human anterior cingulate cortex in central command. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 216, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.09.004>
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), 2578-2586. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
- Goldberger, A. L. (1996). Non-linear dynamics for clinicians: Chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet (London, England)*, 347(9011), 1312-1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90948-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90948-4)
- Goldberger, A. L. (2006). Giles F. Filley Lecture. Complex Systems. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(6), 467-471. <https://doi.org/10.1513/pats.200603-028MS>
- Goldberger, A. L., Bhargava, V., West, B. J., & Mandell, A. J. (1985). On a mechanism of cardiac electrical stability. The fractal hypothesis. *Biophysical Journal*, 48(3), 525-528. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(85\)83808-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(85)83808-X)
- Goldberger, A. L., Rigney, D. R., & West, B. J. (1990). Chaos and Fractals in Human Physiology. *Scientific American*, 262(2), 42-49.
- Gonçalves, Ó. F., Carvalho, S., Mendes, A. J., Leite, J., & Boggio, P. S. (2018). Neuromodulating Attention and Mind-Wandering Processes with a Single Session Real Time EEG. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 43(2), 143-151. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9394-4>
- Goode, J. H. (2003). Are pilots at risk of accidents due to fatigue? *Journal of Safety Research*, 34(3), 309-313. [https://doi.org/10.1016/S0022-4375\(03\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0022-4375(03)00033-1)
- Gow, B., Peng, C.-K., Wayne, P., & Ahn, A. (2015). Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy*, 17(12), 7926-7947. <https://doi.org/10.3390/e17127849>
- Grandjean, E. (1979). Fatigue in industry. *Occupational and Environmental Medicine*, 36(3), 175-186. <https://doi.org/10.1136/oem.36.3.175>
- Granger, C. W. J., & Joyeux, R. (1980). An Introduction to Long-Memory Time Series Models and Fractional Differencing. *Journal of Time Series Analysis*, 1(1), 15-29. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9892.1980.tb00297.x>
- Granovsky, Y., Sprecher, E., Hemli, J., & Yarnitsky, D. (1998). P300 and stress in mild head injury patients. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(6), 554-559. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00036-7](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00036-7)
- Gratton, G. (2018). Brain reflections: A circuit-based framework for understanding information processing and cognitive control. *Psychophysiology*, 55(3), e13038. <https://doi.org/10.1111/psyp.13038>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253-258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Grodin, F. S. (1964). Control theory and biological systems. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 26(4), 389-390. <https://doi.org/10.1007/BF02484237>
- Grossman, P. (1992). Respiratory and cardiac rhythms as windows to central and autonomic biobehavioral regulation: Selection of window frames, keeping the panes clean and viewing the neural topography. *Biological Psychology*, 34(2), 131-161. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(92\)90013-K](https://doi.org/10.1016/0301-0511(92)90013-K)

- Grossman, P., & Svebak, S. (1987). Respiratory Sinus Arrhythmia as an Index of Parasympathetic Cardiac Control During Active Coping. *Psychophysiology*, 24(2), 228-235. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1987.tb00284.x>
- Gruzelier, J. H. (2014). EEG-neurofeedback for optimising performance. III: A review of methodological and theoretical considerations. *Neurosci Biobehav Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.015>
- Guyenet, P. G., Haselton, J. R., & Sun, M.-K. (1989). Chapter 7 Sympathoexcitatory neurons of the rostroventrolateral medulla and the origin of the sympathetic vasomotor tone. In J. Ciriello, M. M. Caverson, & C. Polosa (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 81, p. 105-116). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62002-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62002-6)
- Haarmann, H. J., & Cameron, K. A. (2005). Active maintenance of sentence meaning in working memory : Evidence from EEG coherences. *International Journal of Psychophysiology*, 57(2), 115-128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.03.017>
- Hachard, B. (2019). *Influence de la fatigue sur le contrôle postural : Spécificités des effets d'une fatigue musculaire volontaire ou électro-induite et impact d'une fatigue mentale occasionnée par une tâche cognitive prolongée*. [Thesis, Pau]. <http://www.theses.fr/2019PAUU3055>
- Hachard, B., Noé, F., Ceyte, H., Trajin, B., & Paillard, T. (2020). Balance control is impaired by mental fatigue due to the fulfilment of a continuous cognitive task or by the watching of a documentary. *Experimental Brain Research*, 238(4), 861-868. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05758-2>
- Hadoush, H., Alafeef, M., & Abdulhay, E. (2019). Brain Complexity in Children with Mild and Severe Autism Spectrum Disorders : Analysis of Multiscale Entropy in EEG. *Brain Topography*, 32(5), 914-921. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00711-1>
- Hainsworth, R., McGregor, K. H., Rankin, A. J., & Soladoye, A. O. (1984). Cardiac inotropic responses from changes in carbon dioxide tension in the cephalic circulation of anaesthetized dogs. *The Journal of Physiology*, 357, 23-35.
- Hammer, P. E., & Saul, J. P. (2005). Resonance in a mathematical model of baroreflex control : Arterial blood pressure waves accompanying postural stress. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(6), R1637-1648. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00050.2004>
- Hamrakova, A., ONDREJKA, I., SEKANINOVA, N., OLEXOVA, L. B., VISNOVCOVA, Z., CESNEKOVA, D., HRTANEK, I., OPPA, M., HUTKA, P., & TONHAJZEROVA, I. (2020). Central Autonomic Regulation Assessed by Pupillary Light Reflex is Impaired in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Physiological Research*, 69(Suppl 3), S513-S521. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934589>
- Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29-36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology*, 48(3), 263-274. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00073-4)
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2009). Relationship between heart rate variability and cognitive function during threat of shock. *Anxiety, Stress, & Coping*, 22(1), 77-89. <https://doi.org/10.1080/10615800802272251>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., Thornton, D., Waage, L., & Thayer, J. F. (2007). Facets of Psychopathy, Heart Rate Variability and Cognitive Function. *Journal of Personality Disorders*, 21(5), 568-582. <https://doi.org/10.1521/pedi.2007.21.5.568>
- Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index): Results of Empirical and Theoretical Research. In P. A. Hancock & N. Meshkati (Éds.), *Advances in Psychology* (Vol. 52, p. 139-183). North-Holland. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)62386-9](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)62386-9)
- Hatch, J. P., Klatt, K., Porges, S. W., Schroeder-Jasheway, L., & Supik, J. D. (1986). The relation between rhythmic cardiovascular variability and reactivity to orthostatic, cognitive, and cold

- pressor stress. *Psychophysiology*, 23(1), 48-56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1986.tb00592.x>
- Hauri, P. (1981). Treating Psychophysiologic Insomnia With Biofeedback. *Archives of General Psychiatry*, 38(7), 752-758. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320032002>
- Hauri, P. J., Percy, L., Hellekson, C., Hartmann, E., & Russ, D. (1982). The treatment of psychophysiologic insomnia with biofeedback: A replication study. *Biofeedback Self Regul*, 7(2), 223-235.
- Hausdorff, J. M., Mitchell, S. L., Firtion, R., Peng, C. K., Cudkovicz, M. E., Wei, J. Y., & Goldberger, A. L. (1997). Altered fractal dynamics of gait: Reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease. *Journal of Applied Physiology*, 82(1), 262-269. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.1.262>
- Hausdorff, J. M., Zeman, L., Peng, C.-K., & Goldberger, A. L. (1999). Maturation of gait dynamics: Stride-to-stride variability and its temporal organization in children. *Journal of Applied Physiology*, 86(3), 1040-1047. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.3.1040>
- Head, J., Tenan, M. S., Tweedell, A. J., LaFiandra, M. E., Morelli, F., Wilson, K. M., Ortega, S. V., & Helton, W. S. (2017). Prior Mental Fatigue Impairs Marksmanship Decision Performance. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00680>
- Hintsanen, M., Elovainio, M., Puttonen, S., Kivimäki, M., Koskinen, T., Raitakari, O. T., & Keltikangas-Järvinen, L. (2007). Effort—reward imbalance, heart rate, and heart rate variability: The cardiovascular risk in young finns study. *International Journal of Behavioral Medicine*, 14(4), 202-212. <https://doi.org/10.1007/BF03002994>
- Hjortskov, N., Rissén, D., Blangsted, A. K., Fallentin, N., Lundberg, U., & Søgaard, K. (2004). The effect of mental stress on heart rate variability and blood pressure during computer work. *European Journal of Applied Physiology*, 92(1), 84-89. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1055-z>
- Ho, K. K. L., Moody, G. B., Peng, C.-K., Mietus, J. E., Larson, M. G., Levy, D., & Goldberger, A. L. (1997). Predicting Survival in Heart Failure Case and Control Subjects by Use of Fully Automated Methods for Deriving Nonlinear and Conventional Indices of Heart Rate Dynamics. *Circulation*, 96(3), 842-848. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.842>
- Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Gruber, G., Anderer, P., Doppelmayr, M., Klimesch, W., & Schabus, M. (2008). Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12-15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep*, 31(10), 1401-1408.
- Hong, S.-B., Zalesky, A., Cocchi, L., Fornito, A., Choi, E.-J., Kim, H.-H., Suh, J.-E., Kim, C.-D., Kim, J.-W., & Yi, S.-H. (2013). Decreased Functional Brain Connectivity in Adolescents with Internet Addiction. *PLOS ONE*, 8(2), e57831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057831>
- Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., & Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(27), 11376-11381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106>
- Hou, F., Zhang, L., Qin, B., Gaggioni, G., Liu, X., & Vandewalle, G. (2021). Changes in EEG permutation entropy in the evening and in the transition from wake to sleep. *Sleep*, 44(4), zsa226. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa226>
- Houzangbe, S., Christmann, O., Gorisse, G., & Richir, S. (2020). Effects of voluntary heart rate control on user engagement and agency in a virtual reality game. *Virtual Reality*, 24(4), 665-681. <https://doi.org/10.1007/s10055-020-00429-7>
- Howe, R. C., & Serman, M. B. (1972). Cortical-subcortical EEG correlates of suppressed motor behavior during sleep and waking in the cat. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 32(6), 681-695. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90104-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90104-6)
- Howe, R. C., & Serman, M. B. (1973). Somatosensory system evoked potentials during waking behavior and sleep in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 34(6), 605-618. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90006-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90006-0)
- Huang, N., Shen, Z., Long, S., Wu, M. L. C., Shih, H., Zheng, Q., Yen, N.-C., Tung, C.-C., & Liu, H. (1998). The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A:*

- Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 454, 903-995.
<https://doi.org/10.1098/rspa.1998.0193>
- Hughes, J. W., & Stoney, C. M. (2000). Depressed Mood Is Related to High-Frequency Heart Rate Variability During Stressors. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 796.
- Huikuri, H. V., Mäkikallio, T. H., Peng, C. K., Goldberger, A. L., Hintze, U., & Møller, M. (2000). Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation*, 101(1), 47-53.
- Humeau-Heurtier, A. (2015). The Multiscale Entropy Algorithm and Its Variants : A Review. *Entropy*, 17(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/e17053110>
- Hung, C. H., & Jiang, B. C. (2009). Multiscale entropy approach to physiological fatigue during long-term Web browsing. *Human Factors and Ergonomics in Manufacturing & Service Industries*, 19(5), 478-493. <https://doi.org/10.1002/hfm.20146>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D. A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., & Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, 80, 360-378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Gati, J. S., Everling, S., & Menon, R. S. (2013). Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. *Human Brain Mapping*, 34(9), 2154-2177. <https://doi.org/10.1002/hbm.22058>
- Ihlen, E. A. F., & Vereijken, B. (2010). Interaction-dominant dynamics in human cognition : Beyond 1/f(α) fluctuation. *Journal of Experimental Psychology. General*, 139(3), 436-463. <https://doi.org/10.1037/a0019098>
- Iosa, M., Morone, G., Fusco, A., Marchetti, F., Caltagirone, C., Paolucci, S., & Peppe, A. (2016). Loss of fractal gait harmony in Parkinson's Disease. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1540-1546. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.016>
- Ishii, A., Tanaka, M., & Watanabe, Y. (2014). Neural mechanisms of mental fatigue. *Reviews in the Neurosciences*, 0(0). <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0028>
- Ivanov, P. Ch., Amaral, L. A. N., Goldberger, A. L., Havlin, S., Rosenblum, M. G., Struzik, Z. R., & Stanley, H. E. (1999). Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399(6735), 461-465. <https://doi.org/10.1038/20924>
- Iyengar, N., Peng, C. K., Morin, R., Goldberger, A. L., & Lipsitz, L. A. (1996). Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 271(4), R1078-R1084. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.4.R1078>
- Jasper, H., & Shagass, C. (1941). Conscious time judgments related to conditioned time intervals and voluntary control of the alpha rhythm. *Journal of Experimental Psychology*, 28, 503-508. <https://doi.org/10.1037/h0059201>
- Jeffreys, H. (1961). *Theory of probability*.
- Jester, D. J., Rozek, E. K., & McKelley, R. A. (2019). Heart rate variability biofeedback : Implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging & Mental Health*, 23(5), 574-580. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1432031>
- Jiang, B. C., Yang, W.-H., Shieh, J.-S., Fan, J. S.-Z., & Peng, C.-K. (2013). Entropy-based method for COP data analysis. *Theoretical Issues in Ergonomics Science*, 14(3), 227-246. <https://doi.org/10.1080/1463922X.2011.617109>
- Jiménez Morgan, S., & Molina Mora, J. A. (2017). Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 42(3), 235-245. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9364-2>
- Johnsen, B. H., Thayer, J. F., Laberg, J. C., Wormnes, B., Raadal, M., Skaret, E., Kvale, G., & Berg, E. (2003). Attentional and physiological characteristics of patients with dental anxiety. *Journal of Anxiety Disorders*, 17(1), 75-87. [https://doi.org/10.1016/S0887-6185\(02\)00178-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00178-0)

- Jose, A. D., & Collison, D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research*, 4(2), 160-167. <https://doi.org/10.1093/cvr/4.2.160>
- Joshi, S., & Gold, J. I. (2020). Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(6), 466-480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.005>
- Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves : Facts and models. *Cardiovascular Research*, 70(1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
- Julien, C. (2020). An update on the enigma of Mayer waves. *Cardiovascular Research*, 116(14), e210-e211. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz327>
- Kamath, M. V., & Fallen, E. L. (1993). Power spectral analysis of heart rate variability : A noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 21(3), 245-311.
- Kang, M. G., Koh, S. B., Cha, B. S., Park, J. K., Woo, J. M., & Chang, S. J. (2004). Association between job stress on heart rate variability and metabolic syndrome in shipyard male workers. *Yonsei Medical Journal*, 45(5), 838-846. <https://doi.org/10.3349/ymj.2004.45.5.838>
- Kantelhardt, J. W., Zschiegner, S. A., Koscielny-Bunde, E., Bunde, A., Havlin, S., & Stanley, H. E. (2002). Multifractal detrended fluctuation analysis of nonstationary time series. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 316(1-4), 87-114. [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(02\)01383-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(02)01383-3)
- Kaplan, D. T., Furman, M. I., Pincus, S. M., Ryan, S. M., Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1991). Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophysical Journal*, 59(4), 945-949. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(91\)82309-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(91)82309-8)
- Kaplan, S. (1995). The restorative benefits of nature : Toward an integrative framework. *Journal of Environmental Psychology*, 15(3), 169-182. [https://doi.org/10.1016/0272-4944\(95\)90001-2](https://doi.org/10.1016/0272-4944(95)90001-2)
- Karim, F., Hainsworth, R., Sofola, O. A., & Wood, L. M. (1980). Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. *Circulation Research*, 46(1), 77-83. <https://doi.org/10.1161/01.res.46.1.77>
- Karmakar, C., Udhayakumar, R. K., Li, P., Venkatesh, S., & Palaniswami, M. (2017). Stability, Consistency and Performance of Distribution Entropy in Analysing Short Length Heart Rate Variability (HRV) Signal. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00720>
- Käthner, I., Wriessnegger, S. C., Müller-Putz, G. R., Kübler, A., & Halder, S. (2014). Effects of mental workload and fatigue on the P300, alpha and theta band power during operation of an ERP (P300) brain-computer interface. *Biological Psychology*, 102, 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.07.014>
- Kato, Y., Endo, H., & Kizuka, T. (2009). Mental fatigue and impaired response processes : Event-related brain potentials in a Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 72(2), 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.008>
- Kearney, P. M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P. K., & He, J. (2005). Global burden of hypertension : Analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*, 365(9455), 217-223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1)
- Keysers, C., Gazzola, V., & Wagenmakers, E.-J. (2020). Using Bayes factor hypothesis testing in neuroscience to establish evidence of absence. *Nature Neuroscience*, 23(7), 788-799. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0660-4>
- Khoa, T. Q. D., Ha, V. Q., & Toi, V. V. (2012). Higuchi Fractal Properties of Onset Epilepsy Electroencephalogram. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2012, e461426. <https://doi.org/10.1155/2012/461426>
- Khoshnoud, S., Nazari, M. A., & Shamsi, M. (2018). Functional brain dynamic analysis of ADHD and control children using nonlinear dynamical features of EEG signals. *Journal of Integrative Neuroscience*, 17(1), 17-30. <https://doi.org/10.3233/JIN-170033>
- Kim, C., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2014). Conflict adaptation in prefrontal cortex : Now you see it, now you don't. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 50, 76-85. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.08.011>

- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H., & Koo, B.-H. (2018). Stress and Heart Rate Variability : A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investigation*, 15(3), 235-245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala : From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research*, 223(2), 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.025>
- Kivimäki, M., Leino-Arjas, P., Luukkonen, R., Riihimäi, H., Vahtera, J., & Kirjonen, J. (2002). Work stress and risk of cardiovascular mortality : Prospective cohort study of industrial employees. *BMJ*, 325(7369), 857. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7369.857>
- Kivimäki, M., Nyberg, S. T., Batty, G. D., Fransson, E. I., Heikkilä, K., Alfredsson, L., Bjorner, J. B., Borritz, M., Burr, H., Casini, A., Clays, E., Bacquer, D. D., Dragano, N., Ferrie, J. E., Geuskens, G. A., Goldberg, M., Hamer, M., Hooftman, W. E., Houtman, I. L., ... Theorell, T. (2012). Job strain as a risk factor for coronary heart disease : A collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*, 380(9852), 1491-1497. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60994-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60994-5)
- Ko, J.-H., & Newell, K. M. (2016). Aging and the complexity of center of pressure in static and dynamic postural tasks. *Neuroscience Letters*, 610, 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.10.069>
- Kobayashi, M., & Musha, T. (1982). 1/f Fluctuation of Heartbeat Period. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-29(6), 456-457. <https://doi.org/10.1109/TBME.1982.324972>
- Kober, S. E., Schweiger, D., Witte, M., Reichert, J. L., Grieshofer, P., Neuper, C., & Wood, G. (2015). Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 12(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0105-6>
- Kober, S., Witte, M., Ninaus, M., Neuper, C., & Wood, G. (2013). Learning to modulate one's own brain activity : The effect of spontaneous mental strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00695>
- Kotozaki, Y., Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Yamamoto, Y., Shinada, T., Araki, T., Takahashi, K., Taki, Y., Ogino, T., Kiguchi, M., & Kawashima, R. (2014). Biofeedback-based training for stress management in daily hassles : An intervention study. *Brain Behav*, 4(4), 566-579. <https://doi.org/10.1002/brb3.241>
- Krepel, N., Egtberts, T., Sack, A. T., Heinrich, H., Ryan, M., & Arns, M. (2020). A multicenter effectiveness trial of QEEG-informed neurofeedback in ADHD : Replication and treatment prediction. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102399. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102399>
- Kubota, M., & Zouridakis, G. (2022). Differentiation of task complexity in long-term memory retrieval using multifractal detrended fluctuation analysis of fNIRS recordings. *Experimental Brain Research*, 240(6), 1701-1711. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06365-z>
- Kurtoğlu, E., Afsin, A., Aktaş, İ., Aktürk, E., Kutlusoy, E., & Çağışar, Ö. (2022). Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 27(1), e12916. <https://doi.org/10.1111/anec.12916>
- Lake, D. E., Richman, J. S., Griffin, M. P., & Moorman, J. R. (2002). Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 283(3), R789-797. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00069.2002>
- Lal, S. K. L., & Craig, A. (2002). Driver fatigue : Electroencephalography and psychological assessment. *Psychophysiology*, 39(3), 313-321. <https://doi.org/10.1017/S0048577201393095>
- Lamoth, C. J., van Deudekom, F. J., van Campen, J. P., Appels, B. A., de Vries, O. J., & Pijnappels, M. (2011). Gait stability and variability measures show effects of impaired cognition and dual tasking in frail people. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-8-2>
- Landman, G. W. D., Drion, I., van Hateren, K. J. J., van Dijk, P. R., Logtenberg, S. J. J., Lambert, J., Groenier, K. H., Bilo, H. J. G., & Kleefstra, N. (2013). Device-guided breathing as treatment for

- hypertension in type 2 diabetes mellitus : A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *JAMA Internal Medicine*, 173(14), 1346-1350. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6883>
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, 44(1), 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>
- Langner, R., & Eickhoff, S. B. (2013). Sustaining attention to simple tasks : A meta-analytic review of the neural mechanisms of vigilant attention. *Psychological Bulletin*, 139(4), 870-900. <https://doi.org/10.1037/a0030694>
- Lawes, C. M. M., Vander Hoorn, S., Rodgers, A., & International Society of Hypertension. (2008). Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet (London, England)*, 371(9623), 1513-1518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)
- Le Mansec, Y., Pageaux, B., Nordez, A., Dorel, S., & Jubeau, M. (2018). Mental fatigue alters the speed and the accuracy of the ball in table tennis. *Journal of Sports Sciences*, 36(23), 2751-2759. <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1418647>
- LeDoux, J. E. (1992). Emotion and the amygdala. In *The amygdala : Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (p. 339-351). Wiley-Liss.
- Lehrer, P., Kaur, K., Sharma, A., Shah, K., Huseby, R., Bhavsar, J., Sgobba, P., & Zhang, Y. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance : A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), 109-129. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>
- Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback : How and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., & Vaschillo, B. (2000). Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability : Rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 25(3), 177-191.
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Eckberg, D. L., Edelberg, R., Shih, W. J., Lin, Y., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O., & Hamer, R. M. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med*, 65(5), 796-805.
- Leray, E., Camara, A., Drapier, D., Riou, F., Bougeant, N., Pelissolo, A., Lloyd, K. R., Bellamy, V., Roelandt, J. L., & Millet, B. (2011). Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France : Results from the « Mental Health in General Population » survey (MHGP). *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(6), 339-345. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.12.001>
- Levy, M. N. (1990). Autonomic interactions in cardiac control. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 601, 209-221. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x>
- Li, H., Zhang, X., Wang, H., Yang, Z., Liu, H., Cao, Y., & Zhang, G. (2021). Access to Nature via Virtual Reality : A Mini-Review. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.725288>
- Li, P., Liu, C., Li, K., Zheng, D., Liu, C., & Hou, Y. (2015). Assessing the complexity of short-term heartbeat interval series by distribution entropy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 53(1), 77-87. <https://doi.org/10.1007/s11517-014-1216-0>
- Lim, J., Wu, W., Wang, J., Detre, J. A., Dinges, D. F., & Rao, H. (2010). Imaging brain fatigue from sustained mental workload : An ASL perfusion study of the time-on-task effect. *NeuroImage*, 49(4), 3426-3435. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.020>
- Lin, Y.-H., Wu, V.-C., Lo, M.-T., Wu, X.-M., Hung, C.-S., Wu, K.-D., Lin, C., Ho, Y.-L., Stowasser, M., & Peng, C.-K. (2015). Reversible heart rhythm complexity impairment in patients with primary aldosteronism. *Scientific Reports*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep11249>
- Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability : The physiologic basis of functional health and frailty. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(3), B115-125. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.3.b115>

- Lipsitz, L. A., & Goldberger, A. L. (1992). Loss of « Complexity » and Aging : Potential Applications of Fractals and Chaos Theory to Senescence. *JAMA*, 267(13), 1806-1809. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480130122036>
- Liszio, S., Graf, L., & Masuch, M. (2018). The relaxing effect of virtual nature : Immersive technology provides relief in acute stress situations. *Annual Review of CyberTherapy and Telemedicine*, 16, 87-93.
- Littman, R., & Takács, Á. (2017). Do all inhibitions act alike? A study of go/no-go and stop-signal paradigms. *PLoS One*, 12(10), e0186774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186774>
- Liu, K. K. L., Bartsch, R. P., Lin, A., Mantegna, R. N., & Ivanov, P. Ch. (2015). Plasticity of brain wave network interactions and evolution across physiologic states. *Frontiers in Neural Circuits*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncir.2015.00062>
- Liu, Y., Wang, K., Yu, C., He, Y., Zhou, Y., Liang, M., Wang, L., & Jiang, T. (2008). Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease : A review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia*, 46(6), 1648-1656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.027>
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). *On the Ability to Inhibit Thought and Action : A Theory of an Act of Control*. 33.
- Logan, G. D., Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological Science*, 8(1), 60-64. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1997.tb00545.x>
- Loiseau, P., Médigue, C., Gonçalves, P., Attia, N., Seuret, S., Cottin, F., Chemla, D., Sorine, M., & Barral, J. (2012). Large deviations estimates for the multiscale analysis of heart rate variability. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 391(22), 5658-5671. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2012.05.069>
- Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves : From neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(2), 81-93. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90044-5)
- Loriot, M. (2003). Donner un sens à la plainte de fatigue au travail. *L'Année sociologique*, 53(2), 459-485. <https://doi.org/10.3917/anso.032.0459>
- Lorist, M. M., Boksem, M. A. S., & Ridderinkhof, K. R. (2005). Impaired cognitive control and reduced cingulate activity during mental fatigue. *Cognitive Brain Research*, 24(2), 199-205. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.018>
- Lorist, M. M., Klein, M., Nieuwenhuis, S., Jong, R. D., Mulder, G., & Meijman, T. F. (2000). Mental fatigue and task control: Planning and preparation. *Psychophysiology*, 37(5), 614-625. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3750614>
- Lucini, D., Norbiato, G., Clerici, M., & Pagani, M. (2002). Hemodynamic and Autonomic Adjustments to Real Life Stress Conditions in Humans. *Hypertension*, 39(1), 184-188. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100784>
- Lüddecke, R., & Felnhöfer, A. (2022). Virtual Reality Biofeedback in Health : A Scoping Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(1), 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09529-9>
- Luque-Casado, A., Perakakis, P., Ciria, L. F., & Sanabria, D. (2016). Transient autonomic responses during sustained attention in high and low fit young adults. *Scientific Reports*, 6(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep27556>
- Ma, J., Ma, R.-M., Liu, X.-W., Bian, K., Wen, Z.-H., Li, X.-J., Zhang, Z.-M., & Hu, W.-D. (2014). Workload Influence on Fatigue Related Psychological and Physiological Performance Changes of Aviators. *PLOS ONE*, 9(2), e87121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087121>
- Ma, J., Yao, Y.-J., Ma, R.-M., Li, J.-Q., Wang, T., Li, X.-J., Han, W.-Q., Hu, W.-D., & Zhang, Z.-M. (2009). Effects of sleep deprivation on human postural control, subjective fatigue assessment and psychomotor performance. *The Journal of International Medical Research*, 37(5), 1311-1320. <https://doi.org/10.1177/147323000903700506>
- Ma, Y., Shi, W., Peng, C.-K., & Yang, A. C. (2018). Nonlinear dynamical analysis of sleep electroencephalography using fractal and entropy approaches. *Sleep Medicine Reviews*, 37, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.01.003>

- Magagnin, V., Bassani, T., Bari, V., Turiel, M., Maestri, R., Pinna, G. D., & Porta, A. (2011). Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. *Physiological Measurement*, 32(11), 1775-1786. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/11/S05>
- Mahtani, K. R., Nunan, D., & Heneghan, C. J. (2012). Device-guided breathing exercises in the control of human blood pressure : Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 30(5), 852-860. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283520077>
- Makeig, S., Bell, A., Jung, T.-P., & Sejnowski, T. J. (1995). Independent Component Analysis of Electroencephalographic Data. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 8. <https://proceedings.neurips.cc/paper/1995/hash/754dda4b1ba34c6fa89716b85d68532b-Abstract.html>
- Makeig, S., & Jung, T. P. (1995). Changes in alertness are a principal component of variance in the EEG spectrum. *Neuroreport*, 7(1), 213-216.
- Mäkikallio, T. H., Koistinen, J., Jordaens, L., Tulppo, M. P., Wood, N., Golosarsky, B., Peng, C.-K., Goldberger, A. L., & Huikuri, H. V. (1999). Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *The American Journal of Cardiology*, 83(6), 880-884. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)01068-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)01068-6)
- Malik, M. (Éd.). (1998). *Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-017-1057-2>
- Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., & Cerutti, S. (1991). Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84(2), 482-492. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482>
- Mandelbrot, B. B. (1975). Stochastic models for the Earth's relief, the shape and the fractal dimension of the coastlines, and the number-area rule for islands. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 72(10), 3825-3828. <https://doi.org/10.1073/pnas.72.10.3825>
- Manor, B., Costa, M. D., Hu, K., Newton, E., Starobinets, O., Kang, H. G., Peng, C. K., Novak, V., & Lipsitz, L. A. (2010). Physiological complexity and system adaptability : Evidence from postural control dynamics of older adults. *Journal of Applied Physiology*, 109(6), 1786-1791. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00390.2010>
- Marcora, S. M., Staiano, W., & Manning, V. (2009). Mental fatigue impairs physical performance in humans. *Journal of Applied Physiology*, 106(3), 857-864. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91324.2008>
- Markovitz, J. H., Matthews, K. A., Kannel, W. B., Cobb, J. L., & D'Agostino, R. B. (1993). Psychological Predictors of Hypertension in the Framingham Study : Is There Tension in Hypertension? *JAMA*, 270(20), 2439-2443. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510200045030>
- Marsac, J. (2013). Variabilité de la fréquence cardiaque : Un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 197(1), 175-186. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31635-8](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31635-8)
- Martin, C., Hourlier, S., & Cegarra, J. (2013). La charge mentale de travail : Un concept qui reste indispensable, l'exemple de l'aéronautique. *Le travail humain*, 76(4), 285-308. <https://doi.org/10.3917/th.764.0285>
- Martin, K., Staiano, W., Menaspà, P., Hennessey, T., Marcora, S., Keegan, R., Thompson, K. G., Martin, D., Halson, S., & Rattray, B. (2016). Superior Inhibitory Control and Resistance to Mental Fatigue in Professional Road Cyclists. *PLOS ONE*, 11(7), e0159907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159907>
- Martin, K., Thompson, K. G., Keegan, R., Ball, N., & Rattray, B. (2015). Mental fatigue does not affect maximal anaerobic exercise performance. *European Journal of Applied Physiology*, 115(4), 715-725. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-3052-1>
- Marwaha, P., & Sunkaria, R. K. (2017). Exploring total cardiac variability in healthy and pathophysiological subjects using improved refined multiscale entropy. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 55(2), 191-205. <https://doi.org/10.1007/s11517-016-1476-y>
- Marwaha, P., Sunkaria, R. K., & Kumar, A. (2021). Suitability of multiscale entropy for complexity quantification of cardiac rhythms in chronic pathological conditions : A similarity patterns based

- investigation. *Multimedia Tools and Applications*, 80(5), 7675-7686. <https://doi.org/10.1007/s11042-020-10104-3>
- Mather, M., & Thayer, J. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.017>
- Matthews, S. C., Paulus, M. P., Simmons, A. N., Nelesen, R. A., & Dimsdale, J. E. (2004). Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *NeuroImage*, 22(3), 1151-1156. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.005>
- McAllen, R. M., & Dampney, R. A. L. (1990). Vasomotor neurons in the rostral ventrolateral medulla are organized topographically with respect to type of vascular bed but not body region. *Neuroscience Letters*, 110(1), 91-96. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(90\)90793-9](https://doi.org/10.1016/0304-3940(90)90793-9)
- McCraty, R., & Zayas, M. A. (2014). Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.01090>
- McGarrigle, R., Dawes, P., Stewart, A. J., Kuchinsky, S. E., & Munro, K. J. (2017). Measuring listening-related effort and fatigue in school-aged children using pupillometry. *Journal of Experimental Child Psychology*, 161, 95-112. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2017.04.006>
- McNair, D. M., Lorr, M., & Droppleman, L. F. (1971). *EITS Manual for the Profile of Mood States*. Educational and Industrial Testing Service.
- Melillo, P., Bracale, M., & Pecchia, L. (2011). Nonlinear Heart Rate Variability features for real-life stress detection. Case study: Students under stress due to university examination. *BioMedical Engineering OnLine*, 10(1), 96. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-10-96>
- Metz, C. E. (1978). Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*, 8(4), 283-298. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(78)80014-2)
- Mohammadi, M. R., Khaleghi, A., Nasrabadi, A. M., Rafieivand, S., Begol, M., & Zarafshan, H. (2016). EEG classification of ADHD and normal children using non-linear features and neural network. *Biomedical Engineering Letters*, 6(2), 66-73. <https://doi.org/10.1007/s13534-016-0218-2>
- Mukherjee, S., Yadav, R., Yung, I., Zajdel, D. P., & Oken, B. S. (2011). Sensitivity to mental effort and test-retest reliability of heart rate variability measures in healthy seniors. *Clinical Neurophysiology*, 122(10), 2059-2066. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.02.032>
- Mukli, P., Nagy, Z., & Eke, A. (2015). Multifractal formalism by enforcing the universal behavior of scaling functions. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 417, 150-167. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2014.09.002>
- Mukli, P., Nagy, Z., Racz, F. S., Herman, P., & Eke, A. (2018). Impact of Healthy Aging on Multifractal Hemodynamic Fluctuations in the Human Prefrontal Cortex. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01072>
- Mulder, G., & Mulder, L. J. M. (1981). Information Processing and Cardiovascular Control. *Psychophysiology*, 18(4), 392-402. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02470.x>
- Murata, A., Uetake, A., & Takasawa, Y. (2005). Evaluation of mental fatigue using feature parameter extracted from event-related potential. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 35(8), 761-770. <https://doi.org/10.1016/j.ergon.2004.12.003>
- Musha, T., & Yamamoto, M. (1997). 1/f fluctuations in biological systems. *Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. « Magnificent Milestones and Emerging Opportunities in Medical Engineering » (Cat. No.97CH36136)*, 6, 2692-2697 vol.6. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.1997.756890>
- Nahas, Z., Marangell, L. B., Husain, M. M., Rush, A. J., Sackeim, H. A., Lisanby, S. H., Martinez, J. M., & George, M. S. (2005). Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(9), 1097-1104. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0902>
- Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J.-H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F. A., Walker, J., Anderson, B., Koola, J., Kose, S., Lomarev, M., Bohning, D. E., & George, M. S. (2007). Serial Vagus Nerve

- Stimulation Functional MRI in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), Article 8. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301288>
- Nederend, I., Jongbloed, M., De Geus, E., Blom, N., & Ten Harkel, A. (2016). Postnatal Cardiac Autonomic Nervous Control in Pediatric Congenital Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 3(2), 16. <https://doi.org/10.3390/jcdd3020016>
- Netterstrøm, B., Kristensen, T. S., & Sjøel, A. (2006). Psychological job demands increase the risk of ischaemic heart disease : A 14-year cohort study of employed Danish men. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*, 13(3), 414-420. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000201512.05720.87>
- Norris, P. R., Anderson, S. M., Jenkins, J. M., Williams, A. E., & Morris, J. A. J. (2008). HEART RATE MULTISCALE ENTROPY AT THREE HOURS PREDICTS HOSPITAL MORTALITY IN 3,154 TRAUMA PATIENTS. *Shock*, 30(1), 17. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318164e4d0>
- Nunez, P. L., Silberstein, R. B., Cadusch, P. J., Wijesinghe, R. S., Westdorp, A. F., & Srinivasan, R. (1994). A theoretical and experimental study of high resolution EEG based on surface Laplacians and cortical imaging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 90(1), 40-57. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90112-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90112-0)
- O'Connell, R. G., Dockree, P. M., Robertson, I. H., Bellgrove, M. A., Foxe, J. J., & Kelly, S. P. (2009). Uncovering the Neural Signature of Lapsing Attention : Electrophysiological Signals Predict Errors up to 20 s before They Occur. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8604-8611. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5967-08.2009>
- Ogle, C. M., Rubin, D. C., & Siegler, I. C. (2014). Cumulative exposure to traumatic events in older adults. *Aging & Mental Health*, 18(3), 316-325. <https://doi.org/10.1080/13607863.2013.832730>
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S., & Piccaluga, E. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59(2), 178-193. <https://doi.org/10.1161/01.res.59.2.178>
- Pageaux, B., & Lepers, R. (2018). Chapter 16—The effects of mental fatigue on sport-related performance. In S. Marcora & M. Sarkar (Éds.), *Progress in Brain Research* (Vol. 240, p. 291-315). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.10.004>
- Pageaux, B., Marcora, S. M., Rozand, V., & Lepers, R. (2015). Mental fatigue induced by prolonged self-regulation does not exacerbate central fatigue during subsequent whole-body endurance exercise. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2015.00067>
- Pamplona, G. S. P., Heldner, J., Langner, R., Koush, Y., Michels, L., Ionta, S., Scharnowski, F., & Salmon, C. E. G. (2020). Network-based fMRI-neurofeedback training of sustained attention. *NeuroImage*, 221, 117194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117194>
- Parbat, D., & Chakraborty, M. (2021). A Novel Methodology to study the Cognitive Load Induced EEG Complexity Changes : Chaos, Fractal and Entropy based approach. *Biomedical Signal Processing and Control*, 64, 102277. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102277>
- Park, S.-A., Song, C., Oh, Y.-A., Miyazaki, Y., & Son, K.-C. (2017). Comparison of Physiological and Psychological Relaxation Using Measurements of Heart Rate Variability, Prefrontal Cortex Activity, and Subjective Indexes after Completing Tasks with and without Foliage Plants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(9), 1087. <https://doi.org/10.3390/ijerph14091087>
- Park, W., Babushkin, V., Tahir, S., & Eid, M. (2021). Haptic Guidance to Support Handwriting for Children With Cognitive and Fine Motor Delays. *IEEE Transactions on Haptics*, 14(3), 626-634. <https://doi.org/10.1109/TOH.2021.3068786>
- Parsaei, S., Shetab Bushehri, N., Alboghebish, S., Rezaeimanesh, S., & Barati, P. (2017). Effect of Neurofeedback Training on Improvement of Reaction Time in Elderly, Passive Males. *Salmand*, 11(4), 550-557. <https://doi.org/10.21859/sija-1104550>
- Pasady, S. R., Soudan, M., Gillinov, M., Houghtaling, P., Phelan, D., Gillinov, N., Bittel, B., & Desai, M. Y. (2019). Accuracy of commercially available heart rate monitors in athletes : A prospective

- study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 9(4), 379-385. <https://doi.org/10.21037/cdt.2019.06.05>
- Paus, T., Zatorre, R. J., Hofle, N., Caramanos, Z., Gotman, J., Petrides, M., & Evans, A. C. (1997). Time-related changes in neural systems underlying attention and arousal during the performance of an auditory vigilance task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(3), 392-408. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.3.392>
- Pavlov (1927), P. I. (2010). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of Neurosciences*, 17(3), 136-141. <https://doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Peng, C. K., Hausdorff, J. M., Havlin, S., Mietus, J. E., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1998). Multiple-time scales analysis of physiological time series under neural control. *Physica A*, 249, 491-500. [https://doi.org/10.1016/s0378-4371\(97\)00508-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4371(97)00508-6)
- Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5(1), 82-87. <https://doi.org/10.1063/1.166141>
- Penna, E. M., Filho, E., Wanner, S. P., Campos, B. T., Quinan, G. R., Mendes, T. T., Smith, M. R., & Prado, L. S. (2018). Mental Fatigue Impairs Physical Performance in Young Swimmers. *Pediatric Exercise Science*, 30(2), 208-215. <https://doi.org/10.1123/pes.2017-0128>
- Pfurtscheller, G., Ressler, B., Schwerdtfeger, A. R., Klimesch, W., Andrade, A., Schwarz, G., & Thayer, J. F. (2019). "Switch-Off" of Respiratory Sinus Arrhythmia May Be Associated With the Activation of an Oscillatory Source (Pacemaker) in the Brain Stem. *Frontiers in Physiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00939>
- Pichot, V., Gaspoz, J.-M., Molliex, S., Antoniadis, A., Busso, T., Roche, F., Costes, F., Quintin, L., Lacour, J.-R., & Barthélémy, J.-C. (1999). Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *Journal of Applied Physiology*, 86(3), 1081-1091. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.3.1081>
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *The Lancet Neurology*, 10(9), 829-843. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70158-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70158-2)
- Pikkujämsä, S. M., Mäkikallio, T. H., Sourander, L. B., Räihä, I. J., Puukka, P., Skyttä, J., Peng, C.-K., Goldberger, A. L., & Huikuri, H. V. (1999). Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence. *Circulation*, 100(4), 393-399. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.4.393>
- Pilgram, B., & Kaplan, D. T. (1999). Nonstationarity and 1/f noise characteristics in heart rate. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 276(1), R1-R9. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.1.R1>
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., & Cohen, R. J. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *The American Journal of Physiology*, 248(1 Pt 2), H151-153. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151>
- Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 32(4), 301-318. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x>
- Porges, S. W. (2003). Social Engagement and Attachment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008(1), 31-47. <https://doi.org/10.1196/annals.1301.004>
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116-143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>
- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 76(Suppl 2), S86-S90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Porta, A., Bari, V., De Maria, B., Cairo, B., Vaini, E., Malacarne, M., Pagani, M., & Lucini, D. (2019). On the Relevance of Computing a Local Version of Sample Entropy in Cardiovascular Control

- Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(3), 623-631. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2852713>
- Porta, A., D'Addio, G., Guzzetti, S., Lucini, D., & Pagani, M. (2004). Testing the presence of non stationarities in short heart rate variability series. *Computers in Cardiology*, 2004, 645-648. <https://doi.org/10.1109/CIC.2004.1443021>
- Pratviel, Y. (2022). *Technologies immersives enrichies par inductions / régulations physiologiques autonomes et somatosensorielles : Bénéfices pour l'Homme et ses interactions*.
- Pratviel, Y., Deschodt-Arsac, V., Larrue, F., & Arsac, L. M. (2021). Fast Hand Movements Unveil Multifractal Roots of Adaptation in the Visuomotor Cognitive System. *Frontiers in Physiology*, 12, 713076. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.713076>
- Prinsloo, G. E., Derman, W. E., Lambert, M. I., & Rauch, H. G. L. (2013). The effect of a single episode of short duration heart rate variability biofeedback on measures of anxiety and relaxation states. *International Journal of Stress Management*, 20(4), 391-411. <https://doi.org/10.1037/a0034777>
- Prinsloo, G. E., Rauch, H. G. L., Lambert, M. I., Muench, F., Noakes, T. D., & Derman, W. E. (2011). The effect of short duration heart rate variability (HRV) biofeedback on cognitive performance during laboratory induced cognitive stress. *Applied Cognitive Psychology*, 25(5), 792-801. <https://doi.org/10.1002/acp.1750>
- Punita, P., Saranya, K., & Kumar, S. (2016). Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6(5), 431. <https://doi.org/10.5455/njppp.2016.6.0102325042016>
- Racz, F. S., Mukli, P., Nagy, Z., & Eke, A. (2017). Increased prefrontal cortex connectivity during cognitive challenge assessed by fNIRS imaging. *Biomedical Optics Express*, 8(8), 3842-3855. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.003842>
- Racz, F. S., Stylianou, O., Mukli, P., & Eke, A. (2018). Multifractal Dynamic Functional Connectivity in the Resting-State Brain. *Frontiers in Physiology*, 9, 1704. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01704>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raud, L., Westerhausen, R., Dooley, N., & Huster, R. J. (2020). Differences in unity : The go/no-go and stop signal tasks rely on different mechanisms. *NeuroImage*, 210, 116582. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116582>
- Reichert, J. L., Kober, S. E., Neuper, C., & Wood, G. (2015). Resting-state sensorimotor rhythm (SMR) power predicts the ability to up-regulate SMR in an EEG-instrumental conditioning paradigm. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2068-2077. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.032>
- Reuter, E.-M., Voelcker-Rehage, C., Vieluf, S., & Godde, B. (2012). Touch perception throughout working life : Effects of age and expertise. *Experimental Brain Research*, 216(2), 287-297. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2931-5>
- Rey-Robert, B., Temprado, J.-J., & Berton, E. (2011). Aging and Changes in Complexity in the Neurobehavioral System. *Medicina*, 47(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/medicina47010001>
- Rezaie, L., Fobian, A. D., McCall, W. V., & Khazaie, H. (2018). Paradoxical insomnia and subjective-objective sleep discrepancy : A review. *Sleep Medicine Reviews*, 40, 196-202. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.01.002>
- Richman, J. S., & Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 278(6), H2039-2049. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>
- Riva, G., Mantovani, F., Capideville, C. S., Preziosa, A., Morganti, F., Villani, D., Gaggioli, A., Botella, C., & Alcañiz, M. (2007). Affective interactions using virtual reality : The link between presence and emotions. *Cyberpsychology & Behavior: The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society*, 10(1), 45-56. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9993>

- Rockstroh, C., Blum, J., & Göritz, A. S. (2019). Virtual reality in the application of heart rate variability biofeedback. *International Journal of Human-Computer Studies*, 130, 209-220. <https://doi.org/10.1016/j.ijhcs.2019.06.011>
- Rockstroh, C., Blum, J., & Göritz, A. S. (2020). Combining VR and biofeedback: The effects on perceived restorativeness and presence. *Journal of Media Psychology: Theories, Methods, and Applications*, 32, 176-186. <https://doi.org/10.1027/1864-1105/a000270>
- Ros, T., Enriquez-Geppert, S., Zotev, V., Young, K. D., Wood, G., Whitfield-Gabrieli, S., Wan, F., Vuilleumier, P., Vialatte, F., Van De Ville, D., Todder, D., Surmeli, T., Sulzer, J. S., Strehl, U., Sterman, M. B., Steiner, N. J., Sorger, B., Soekadar, S. R., Sitaram, R., ... Thibault, R. T. (2020). Consensus on the reporting and experimental design of clinical and cognitive-behavioural neurofeedback studies (CRED-nf checklist). *Brain*, 143(6), 1674-1685. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa009>
- Rosaura Polak, A., Witteveen, A. B., Denys, D., & Olf, M. (2015). Breathing biofeedback as an adjunct to exposure in cognitive behavioral therapy hastens the reduction of PTSD symptoms: A pilot study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 40(1), 25-31. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9268-y>
- Rouder, J. N., Speckman, P. L., Sun, D., Morey, R. D., & Iverson, G. (2009). Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16(2), 225-237. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.2.225>
- Roussey, G., Gruet, M., Vercruyssen, F., Louis, J., Vallier, J.-M., & Bernard, T. (2018). Interactions between perceived exertion and thermal perception in the heat in endurance athletes. *Journal of Thermal Biology*, 76, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2018.07.006>
- Rozand, V., & Lepers, R. (2017). Influence de la fatigue mentale sur les performances physiques. *Movement & Sport Sciences*, n° 95, 3. <https://doi.org/10.3917/sm.095.0003>
- Rozand, V., Pageaux, B., Marcora, S. M., Papaxanthis, C., & Lepers, R. (2014). Does mental exertion alter maximal muscle activation? *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00755>
- Sackeim, H. A., Keilp, J. G., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Dormer, J. S., Burt, T., Lisanby, S. H., Husain, M., Cullum, C. M., Oliver, N., & Zboyan, H. (2001). The Effects of Vagus Nerve Stimulation on Cognitive Performance in Patients With Treatment-Resistant Depression. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 14(1), 53.
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., Marangell, L. B., Husain, M. M., Nahas, Z., Johnson, C. R., Seidman, S., Giller, C., Haines, S., Simpson, R. K., & Goodman, R. R. (2001). Vagus Nerve Stimulation (VNS™) for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713-728. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8)
- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T.-H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *NeuroImage*, 139, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.076>
- Sakoğlu, Ü., Pearlson, G. D., Kiehl, K. A., Wang, Y. M., Michael, A. M., & Calhoun, V. D. (2010). A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: Application to schizophrenia. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 23(5), 351-366. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0197-8>
- Saper, C. B. (2002). The Central Autonomic Nervous System: Conscious Visceral Perception and Autonomic Pattern Generation. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 433-469. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311>
- Saul, J. (1990). Beat-To-Beat Variations of Heart Rate Reflect Modulation of Cardiac Autonomic Outflow. *Physiology*, 5(1), 32-37. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1990.5.1.32>
- Schabus, M. (2017). Reply: On assessing neurofeedback effects: should double-blind replace neurophysiological mechanisms? *Brain*, 140(10), e64. <https://doi.org/10.1093/brain/awx212>
- Schabus, M. (2014). Non-pharmacological treatment of primary insomnia using sensorimotor-rythm neurofeedback. *SAN/NIHC 2014 Meeting*.

- Schein, M. H., Gavish, B., Baevsky, T., Kaufman, M., Levine, S., Nessing, A., & Alter, A. (2009). Treating hypertension in type II diabetic patients with device-guided breathing : A randomized controlled trial. *Journal of Human Hypertension*, 23(5), 325-331. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.135>
- Schein, M. H., Gavish, B., Herz, M., Rosner-Kahana, D., Naveh, P., Knishkowsky, B., Zlotnikov, E., Ben-Zvi, N., & Melmed, R. N. (2001). Treating hypertension with a device that slows and regularises breathing : A randomised, double-blind controlled study. *Journal of Human Hypertension*, 15(4), 271-278. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001148>
- Schomer, D. L., & Silva, F. L. da. (2012). *Niedermeyer's Electroencephalography : Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Schreiber, T., & Schmitz, A. (1996). Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. *Physical Review Letters*, 77(4), 635-638. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.635>
- Schubert, T., Friedmann, F., & Regenbrecht, H. (2001). The Experience of Presence : Factor Analytic Insights. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*, 10(3), 266-281. <https://doi.org/10.1162/105474601300343603>
- Schwartz, J. E., Pickering, T. G., & Landsbergis, P. A. (1996). Work-related stress and blood pressure : Current theoretical models and considerations from a behavioral medicine perspective. *Journal of Occupational Health Psychology*, 1, 287-310. <https://doi.org/10.1037/1076-8998.1.3.287>
- Schwartz, J. H. (1985). *Principles of neural science* (2nd edition). Elsevier.
- Sclocco, R., Beissner, F., Desbordes, G., Polimeni, J. R., Wald, L. L., Kettner, N. W., Kim, J., Garcia, R. G., Renvall, V., Bianchi, A. M., Cerutti, S., Napadow, V., & Barbieri, R. (2016). Neuroimaging brainstem circuitry supporting cardiovagal response to pain : A combined heart rate variability/ultrahigh-field (7 T) functional magnetic resonance imaging study. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2067), 20150189. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0189>
- Sclocco, R., Kim, J., Garcia, R. G., Sheehan, J. D., Beissner, F., Bianchi, A. M., Cerutti, S., Kuo, B., Barbieri, R., & Napadow, V. (2016). Brain Circuitry Supporting Multi-Organ Autonomic Outflow in Response to Nausea. *Cerebral Cortex*, 26(2), 485-497. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu172>
- Sekaninová, N., Mestanik, M., Mestanikova, A., Hamrakova, A., & Tonhajzerova, I. (2019). Novel approach to evaluate central autonomic regulation in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiological Research*, 531-545. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934160>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome : An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5, 1040. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Sharma, M., Frishman, W. H., & Gandhi, K. (2011). RESPeRATE : Nonpharmacological treatment of hypertension. *Cardiology in Review*, 19(2), 47-51. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e3181fc1ae6>
- Shekhar, A., Sajdyk, T. J., Gehlert, D. R., & Rainnie, D. G. (2003). The Amygdala, Panic Disorder, and Cardiovascular Responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 308-325. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07090.x>
- Sherlin, L. H., Arns, M., Lubar, J., Heinrich, H., Kerson, C., Strehl, U., & Sterman, M. B. (2011). Neurofeedback and Basic Learning Theory : Implications for Research and Practice. *Journal of Neurotherapy*, 15(4), 292-304. <https://doi.org/10.1080/10874208.2011.623089>
- Shi, L., Zheng, L., Jin, D., Lin, Z., Zhang, Q., & Zhang, M. (2022). Assessment of Combination of Automated Pupillometry and Heart Rate Variability to Detect Driving Fatigue. *Frontiers in Public Health*, 10, 828428. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.828428>
- Shook, N. J., Fazio, R. H., & Vasey, M. W. (2007). Negativity bias in attitude learning : A possible indicator of vulnerability to emotional disorders? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 38, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2006.10.005>
- Shouse, M. N., & Lubar, J. F. (1979). Operant conditioning of EEG rhythms and ritalin in the treatment of hyperkinesis. *Biofeedback and Self-Regulation*, 4(4), 299-312. <https://doi.org/10.1007/BF00998960>

- Sin, N. L., Sloan, R. P., McKinley, P. S., & Almeida, D. M. (2016). Linking daily stress processes and laboratory-based heart rate variability in a national sample of midlife and older adults. *Psychosomatic medicine*, 78(5), 573-582. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000306>
- Sinha, S. R. (2011). Basic Mechanisms of Sleep and Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(2), 103. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182120d41>
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms : An experimental analysis* (p. 457). Appleton-Century.
- Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J.-J., & Hong, S. L. (2014). Aging induced loss of complexity and dedifferentiation : Consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2014.00140>
- Smith, M. R., Thompson, C., Marcora, S. M., Skorski, S., Meyer, T., & Coutts, A. J. (2018). Mental Fatigue and Soccer: Current Knowledge and Future Directions. *Sports Medicine*, 48(7), 1525-1532. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0908-2>
- Sohn, H., Kim, I., Lee, W., Peterson, B. S., Hong, H., Chae, J.-H., Hong, S., & Jeong, J. (2010). Linear and non-linear EEG analysis of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder during a cognitive task. *Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1863-1870. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.007>
- Soyka, F., Leyrer, M., Smallwood, J., Ferguson, C., Riecke, B. E., & Mohler, B. J. (2016). *Enhancing stress management techniques using virtual reality*. 85-88. <https://doi.org/10.1145/2931002.2931017>
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2). In *Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; Vol. IV*.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome : A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, 1(4), e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- Srinivasan, R., Nunez, P. L., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1996). Spatial sampling and filtering of EEG with spline Laplacians to estimate cortical potentials. *Brain Topography*, 8(4), 355-366. <https://doi.org/10.1007/BF01186911>
- Stam, C. J., Breakspear, M., van Walsum, A.-M. van C., & van Dijk, B. W. (2003). Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects. *Human Brain Mapping*, 19(2), 63-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.10106>
- Stam, C. J., & van Dijk, B. W. (2002). Synchronization likelihood : An unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 163(3), 236-251. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(01\)00386-4](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(01)00386-4)
- Steinfurth, E. C. K., Wendt, J., Geisler, F., Hamm, A. O., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2018). Resting State Vagally-Mediated Heart Rate Variability Is Associated With Neural Activity During Explicit Emotion Regulation. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00794>
- Stephen, D. G., Dixon, J. A., & Isenhower, R. W. (2009). Dynamics of representational change : Entropy, action, and cognition. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 35(6), 1811-1832. <https://doi.org/10.1037/a0014510>
- Sterman, M. B. (1996). Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities : Implications for self-regulation. *Biofeedback and Self-Regulation*, 21(1), 3-33. <https://doi.org/10.1007/BF02214147>
- Sterman, M. B., & Egner, T. (2006). Foundation and Practice of Neurofeedback for the Treatment of Epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(1), 21-35. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9002-x>
- Sterman, M. B., Howe, R. C., & Macdonald, L. R. (1970). Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science (New York, N.Y.)*, 167(3921), 1146-1148. <https://doi.org/10.1126/science.167.3921.1146>
- Sterman, M. B., & Wyrwicka, W. (1967). EEG correlates of sleep : Evidence for separate forebrain substrates. *Brain Research*, 6(1), 143-163. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(67\)90186-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(67)90186-2)

- Stoet, G. (2010). PsyToolkit: A software package for programming psychological experiments using Linux. *Behavior Research Methods*, 42(4), 1096-1104. <https://doi.org/10.3758/BRM.42.4.1096>
- Stoet, G. (2017). PsyToolkit: A Novel Web-Based Method for Running Online Questionnaires and Reaction-Time Experiments. *Teaching of Psychology*, 44(1), 24-31. <https://doi.org/10.1177/0098628316677643>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643-662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sun, J., Wang, B., Niu, Y., Tan, Y., Fan, C., Zhang, N., Xue, J., Wei, J., & Xiang, J. (2020). Complexity Analysis of EEG, MEG, and fMRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review. *Entropy*, 22(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/e22020239>
- Sutarto, A. P., Wahab, M. N. A., & Zin, N. M. (2013). Effect of biofeedback training on operator's cognitive performance. *Work (Reading, Mass.)*, 44(2), 231-243. <https://doi.org/10.3233/WOR-121499>
- Szendro, P., Vincze, G., & Szasz, A. (2001). Pink-noise behaviour of biosystems. *European Biophysics Journal*, 30(3), 227-231. <https://doi.org/10.1007/s002490100143>
- Tabor, A., Bateman, S., Scheme, E. J., & schraefel, m. c. (2022). Comparing heart rate variability biofeedback and simple paced breathing to inform the design of guided breathing technologies. *Frontiers in Computer Science*, 4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcomp.2022.926649>
- Taelman, J., Vandeput, S., Vlemincx, E., Spaepen, A., & Van Huffel, S. (2011). Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work. *European Journal of Applied Physiology*, 111(7), 1497-1505. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1776-0>
- Tanaka, M., Ishii, A., & Watanabe, Y. (2014). Neural effects of mental fatigue caused by continuous attention load: A magnetoencephalography study. *Brain Research*, 1561, 60-66. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.009>
- Tarvainen, M. P., Ranta-aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2002). An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(2), 172-175. <https://doi.org/10.1109/10.979357>
- Task Force of The European Society of Cardiology and The North American & Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*.
- Tatom, F. B. (1995). The relationship between fractional calculus and fractals. *Fractals*, 03(01), 217-229. <https://doi.org/10.1142/S0218348X95000175>
- Teo, J. T., Johnstone, S. J., & Thomas, S. J. (2023). Use of portable devices to measure brain and heart activity during relaxation and comparative conditions: Electroencephalogram, heart rate variability, and correlations with self-report psychological measures. *International Journal of Psychophysiology*, 189, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.04.002>
- Terry, P. C., Lane, A. M., & Fogarty, G. J. (2003). Construct validity of the Profile of Mood States—Adolescents for use with adults. *Psychology of Sport and Exercise*, 4(2), 125-139. [https://doi.org/10.1016/S1469-0292\(01\)00035-8](https://doi.org/10.1016/S1469-0292(01)00035-8)
- Terry, P. C., Lane, A. M., Lane, H. J., & Keohane, L. (1999). Development and validation of a mood measure for adolescents. *Journal of Sports Sciences*, 17(11), 861-872. <https://doi.org/10.1080/026404199365425>
- Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., 3rd, & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(2), 747-756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, 61(3), 201-216.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>

- Thayer, J. F., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance : The Neurovisceral Integration Perspective on Self-regulation, Adaptation, and Health. *Ann. Behav. Med.*, 13.
- Thayer, J. F., & Siegle, G. J. (2002). Neurovisceral integration in cardiac and emotional regulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 21(4), 24-29. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2002.1032635>
- Thome, J., Densmore, M., Frewen, P. A., McKinnon, M. C., Théberge, J., Nicholson, A. A., Koenig, J., Thayer, J. F., & Lanius, R. A. (2017). Desynchronization of autonomic response and central autonomic network connectivity in posttraumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 38(1), 27-40. <https://doi.org/10.1002/hbm.23340>
- Thorndike, E. L. (1898). Review of Animal Intelligence : An Experimental Study of the Associative Processes in Animals. *Psychological Review*, 5(5), 551-553. <https://doi.org/10.1037/h0067373>
- Thyer, B. A., & Pignotti, M. (2011). Evidence-based practices do not exist. *Clinical Social Work Journal*, 39, 328-333. <https://doi.org/10.1007/s10615-011-0358-x>
- Tinga, A. M., Nyklíček, I., Jansen, M. P., de Back, T. T., & Louwse, M. M. (2019). Respiratory Biofeedback Does Not Facilitate Lowering Arousal in Meditation Through Virtual Reality. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 44(1), 51-59. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9421-5>
- Torre, K., Delignières, D., & Lemoine, L. (2007). Detection of long-range dependence and estimation of fractal exponents through ARFIMA modelling. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 60(1), 85-106. <https://doi.org/10.1348/000711005X89513>
- Torre, K., Vergotte, G., Viel, É., Perrey, S., & Dupeyron, A. (2019). Fractal properties in sensorimotor variability unveil internal adaptations of the organism before symptomatic functional decline. *Scientific Reports*, 9(1), 15736. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52091-y>
- Torre Luque, A. D. L., & Bornas, X. (2017). Complexity and Irregularity in the Brain Oscillations of Depressive Patients : A Systematic Review. *Neuropsychiatry*, 07(05). <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000238>
- Tsai, C.-H., Huang, J.-W., Lin, C., Ma, H.-P., Lo, M.-T., Liu, L.-Y. D., Lin, L.-Y., Lin, C.-T., Hung, C.-S., Peng, C.-K., & Lin, Y.-H. (2020). Heart Rhythm Complexity Predicts Long-Term Cardiovascular Outcomes in Peritoneal Dialysis Patients : A Prospective Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*, 9(2), e013036. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013036>
- Tukey, J. W. (1977). *Exploratory data analysis*. Addison-Wesley Pub. Co.
- Uijtdehaage, S. H., & Thayer, J. F. (2000). Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 10(3), 107-110. <https://doi.org/10.1007/BF02278013>
- Valencia, J. F., Vallverdu, M., Schroeder, R., Voss, A., Vazquez, R., Bayes de Luna, A., & Caminal, P. (2009). Complexity of the short-term heart-rate variability. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 28(6), 72-78. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2009.934621>
- Valenza, G., Nardelli, M., Bertschy, G., Lanata, A., & Scilingo, E. P. (2014). Mood states modulate complexity in heartbeat dynamics : A multiscale entropy analysis. *Europhysics Letters*, 107(1), 18003. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/107/18003>
- Valenza, G., Passamonti, L., Duggento, A., Toschi, N., & Barbieri, R. (2020). Uncovering complex central autonomic networks at rest : A functional magnetic resonance imaging study on complex cardiovascular oscillations. *Journal of The Royal Society Interface*, 17(164), 20190878. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0878>
- van der Heijden, K. B., Vermeulen, M. C. M., Donjacour, C. E. H. M., Gordijn, M. C. M., Hamburger, H. L., Meijer, A. M., van Rijn, K. J., Vlak, M., & Weysen, T. (2018). Chronic sleep reduction is associated with academic achievement and study concentration in higher education students. *Journal of Sleep Research*, 27(2), 165-174. <https://doi.org/10.1111/jsr.12596>
- van der Linden, D., & Eling, P. (2006). Mental fatigue disturbs local processing more than global processing. *Psychological Research*, 70(5), 395-402. <https://doi.org/10.1007/s00426-005-0228-7>

- van der Linden, D., Frese, M., & Sonnentag, S. (2003). The Impact of Mental Fatigue on Exploration in a Complex Computer Task : Rigidity and Loss of Systematic Strategies. *Human Factors*, 45(3), 483-494. <https://doi.org/10.1518/hfes.45.3.483.27256>
- Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The Cumulative Cost of Additional Wakefulness : Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation. *Sleep*, 26(2), 117-126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
- Van Orden, G. C., Holden, J. G., & Turvey, M. T. (2003). Self-organization of cognitive performance. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(3), 331-350. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.132.3.331>
- van Hateren, K. J., Landman, G. W., Logtenberg, S. J., Bilo, H. J., & Kleefstra, N. (2014). Device-guided breathing exercises for the treatment of hypertension: An overview. *World Journal of Cardiology*, 6(5), 277-282. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.277>
- Varandas, R., Lima, R., Bermúdez I Badia, S., Silva, H., & Gamboa, H. (2022). Automatic Cognitive Fatigue Detection Using Wearable fNIRS and Machine Learning. *Sensors*, 22(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/s22114010>
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. M. (2006). Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(2), 129-142. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>
- Vaschillo, E., Lehrer, P., Rische, N., & Konstantinov, M. (2002). Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: A preliminary study of resonance in the cardiovascular system. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 27(1), 1-27.
- Vaschillo, E., Vaschillo, B., Pandina, R., & Bates, M. (2010). Resonances in the Cardiovascular System Caused by Rhythmical Muscle Tension. *Psychophysiology*, 48, 927-936. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01156.x>
- Verberne, A. J. M., & Owens, N. C. (1998). Cortical Modulation of the Cardiovascular System. *Progress in Neurobiology*, 54(2), 149-168. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(97\)00056-7](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(97)00056-7)
- Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2009). Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(5), 647-661. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.014>
- Vergotte, G., Perrey, S., Muthuraman, M., Janaqi, S., & Torre, K. (2018). Concurrent Changes of Brain Functional Connectivity and Motor Variability When Adapting to Task Constraints. *Frontiers in Physiology*, 9, 909. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00909>
- Vernon, D., Egner, T., Cooper, N., Compton, T., Neilands, C., Sheri, A., & Gruzelier, J. (2003). The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology*, 47(1), 75-85. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00091-0](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00091-0)
- Viviani, G., & Vallesi, A. (2021). EEG-neurofeedback and executive function enhancement in healthy adults : A systematic review. *Psychophysiology*, e13874. <https://doi.org/10.1111/psyp.13874>
- Vrijkotte, T. G. M., van Doornen, L. J. P., & de Geus, E. J. C. (2000). Effects of Work Stress on Ambulatory Blood Pressure, Heart Rate, and Heart Rate Variability. *Hypertension*, 35(4), 880-886. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.4.880>
- Vuksanović, V., & Gal, V. (2007). Heart rate variability in mental stress aloud. *Medical Engineering & Physics*, 29(3), 344-349. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.05.011>
- Wagenmakers, E.-J. (2018). Bayesian inference for psychology. Part II: Example applications with JASP. *Psychon Bull Rev*, 19.
- Wang, C., Trongnetrpunya, A., Samuel, I. B. H., Ding, M., & Kluger, B. M. (2016). Compensatory Neural Activity in Response to Cognitive Fatigue. *Journal of Neuroscience*, 36(14), 3919-3924. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3652-15.2016>
- Wang, X., Shi, Y., Zhang, B., & Chiang, Y. (2019). The Influence of Forest Resting Environments on Stress Using Virtual Reality. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(18), 3263. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183263>

- Wang, Z. (2017). *Neurofeedback Training Intervention for Enhancing Working Memory Function in Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) Chinese Students*. 15(2), 7.
- Warlop, T., Detrembleur, C., Bollens, B., Stoquart, G., Crevecoeur, F., Jeanjean, A., & Lejeune, T. M. (2016). Temporal organization of stride duration variability as a marker of gait instability in Parkinson's disease. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 48(10), 865-871. <https://doi.org/10.2340/16501977-2158>
- Wascher, E., Rasch, B., Sanger, J., Hoffmann, S., Schneider, D., Rinkenauer, G., Heuer, H., & Gutberlet, I. (2014). Frontal theta activity reflects distinct aspects of mental fatigue. *Biological Psychology*, 96, 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.010>
- Wayne, P. M., Gow, B. J., Costa, M. D., Peng, C.-K., Lipsitz, L. A., Hausdorff, J. M., Davis, R. B., Walsh, J. N., Lough, M., Novak, V., Yeh, G. Y., Ahn, A. C., Macklin, E. A., & Manor, B. (2014). Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control : Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PloS One*, 9(12), e114731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114731>
- Wayne, P. M., Manor, B., Novak, V., Costa, M. D., Hausdorff, J. M., Goldberger, A. L., Ahn, A. C., Yeh, G. Y., Peng, C.-K., Lough, M., Davis, R. B., Quilty, M. T., & Lipsitz, L. A. (2013). A systems biology approach to studying Tai Chi, physiological complexity and healthy aging : Design and rationale of a pragmatic randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, 34(1), 21-34. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2012.09.006>
- Weafer, J., Baggott, M. J., & de Wit, H. (2013). Test–retest reliability of behavioral measures of impulsive choice, impulsive action, and inattention. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21, 475-481. <https://doi.org/10.1037/a0033659>
- Wei, L., Chen, H., & Wu, G.-R. (2018). Structural Covariance of the Prefrontal-Amygdala Pathways Associated with Heart Rate Variability. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2018.00002>
- Weibel, R. P., Kerr, J. I., Naegelin, M., Ferrario, A., Schinazi, V. R., La Marca, R., Hoelscher, C., Nater, U. M., & von Wangenheim, F. (2023). Virtual reality-supported biofeedback for stress management : Beneficial effects on heart rate variability and user experience. *Computers in Human Behavior*, 141(107607). <https://doi.org/10.1016/j.chb.2022.107607>
- Werner, G. (2010). Fractals in the nervous system : Conceptual implications for theoretical neuroscience. *Frontiers in Physiology*, 1. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2010.00015>
- West, B. (2006). *Where Medicine Went Wrong. Rediscovering the Path to Complexity*. <https://doi.org/10.1142/9789812773098>
- Whalen, P. J., Davis, F. C., Oler, J. A., Kim, H., Kim, M. J., & Neta, M. (2009). Human amygdala responses to facial expressions of emotion. In *The human amygdala* (p. 265-288). The Guilford Press.
- White, M. P., Yeo, N. L., Vassiljev, P., Lundstedt, R., Wallergard, M., Albin, M., & Lohmus, M. (2018). A prescription for “nature” – the potential of using virtual nature in therapeutics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 3001-3013. <https://doi.org/10.2147/NDT.S179038>
- Widjaja, D., Montalto, A., Vlemincx, E., Marinazzo, D., Huffel, S. V., & Faes, L. (2015). Cardiorespiratory Information Dynamics during Mental Arithmetic and Sustained Attention. *PLOS ONE*, 10(6), e0129112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129112>
- Wijnants, M. L. (2014). A Review of Theoretical Perspectives in Cognitive Science on the Presence of 1 / f Scaling in Coordinated Physiological and Cognitive Processes. *Journal of Nonlinear Dynamics*, 2014, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2014/962043>
- Williamson, A., Aufegger, L., Wasley, D., Looney, D., & Mandic, D. P. (2013). Complexity of physiological responses decreases in high-stress musical performance. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(89), 20130719. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0719>

- Witte, M., Kober, S., Ninaus, M., Neuper, C., & Wood, G. (2013). Control beliefs can predict the ability to up-regulate sensorimotor rhythm during neurofeedback training. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2013.00478>
- Wu, S.-D., Wu, C.-W., Lin, S.-G., Lee, K.-Y., & Peng, C.-K. (2014). Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Physics Letters A*, 378(20), 1369-1374. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2014.03.034>
- Wyrwicka, W., & Sterman, M. B. (1968). Instrumental conditioning of sensorimotor cortex EEG spindles in the waking cat. *Physiology & Behavior*, 3(5), 703-707. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(68\)90139-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(68)90139-X)
- Xie, H.-B., He, W.-X., & Liu, H. (2008). Measuring time series regularity using nonlinear similarity-based sample entropy. *Physics Letters A*, 372(48), 7140-7146. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2008.10.049>
- Yang, A. C., Wang, S.-J., Lai, K.-L., Tsai, C.-F., Yang, C.-H., Hwang, J.-P., Lo, M.-T., Huang, N. E., Peng, C.-K., & Fuh, J.-L. (2013). Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 47, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.022>
- Yasui, Y., Cechetti, D. F., & Saper, C. B. (1990). Evidence for a cholinergic projection from the pedunculopontine tegmental nucleus to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Research*, 517(1), 19-24. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91002-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91002-X)
- Yin, J., Yuan, J., Arfaei, N., Catalano, P. J., Allen, J. G., & Spengler, J. D. (2020). Effects of biophilic indoor environment on stress and anxiety recovery : A between-subjects experiment in virtual reality. *Environment International*, 136, 105427. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105427>
- Yoo, H. J., Thayer, J. F., Greening, S., Lee, T.-H., Ponzio, A., Min, J., Sakaki, M., Nga, L., Mather, M., & Koenig, J. (2018). Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old : Evidence from two independent samples. *Brain Structure & Function*, 223(2), 727-737. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1519-7>
- Yoshinaga, H., Miyazima, S., & Mitake, S. (2000). Fluctuation of biological rhythm in finger tapping. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 280(3), 582-586.
- Young, H., & Benton, D. (2015). We should be using nonlinear indices when relating heart-rate dynamics to cognition and mood. *Scientific Reports*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep16619>
- Zhang, Y., & Zhu, C. (2020). Assessing Brain Networks by Resting-State Dynamic Functional Connectivity : An fNIRS-EEG Study. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.01430>
- Zhao, C., Zhao, M., Liu, J., & Zheng, C. (2012). Electroencephalogram and electrocardiograph assessment of mental fatigue in a driving simulator. *Accident Analysis & Prevention*, 45, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2011.11.019>
- Zoefel, B., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2011). Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. *NeuroImage*, 54(2), 1427-1431. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.078>

Annexes

Annexe 1

- Bouny, P., Arzac, L. M., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2021). Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy*, 23(6), 663.

Annexe 2

- Bouny, P., Arzac, L. M., Pratiel, Y., Boffet, A., Touré Cuq, E., & Deschodt-Arsac, V. (2022). A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay. *Brain Sciences*, 12(6), Article 6.

Annexe 3

- Bouny, P., Arzac, L. M., Guérin, A., Nerincx, G., & Deschodt-Arsac, V. (2023). Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence. *Sensors*, 23(9), Article 9.

Annexe 4

- Bouny, P., Arzac, L. M., Guérin, A., & Deschodt-Arsac, V. (2022). HRV-Biofeedback to Optimize Athlete Emotional State: Benefits of Visuo-Haptic Guidance. Annual Congress of the European College of Sport Science, Seville, Spain.

Annexe 5

- Krepel, N., Egtberts, T., Touré-Cuq, E., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Evaluation of the URGO Night Tele-neurofeedback Device : An Open-label Feasibility Study with Follow-up. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(1), 43-51.

Annexe 6

- Kolken, Y., Bouny, P., & Arns, M. (2022). Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems: A Tele-neurofeedback Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*.

Annexe 7

- Bouny, P., Trousselard, M., Jacob, S., Vialatte, F., & Verdonk, C. (2022). Environment and body-brain interplay affect inhibition and decision-making. *Scientific Reports*, 12(1), Article 1.

Annexe 8

- Échelle d'interprétation du facteur log(BF10).

Annexe 9

- Questionnaire STAI-Y : State-Trait Anxiety Inventory form Y.

Annexe 10

- Questionnaire NASA-TLX : National Aeronautics and Space Administration Task Load Index.

Annexe 11

- Simulator Sickness Questionnaire (SSQ).

Annexe 12

- Igroup Presence Questionnaire (IPQ).

Annexe 1

Article

Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions

Pierre Bouny ^{1,2,*}, Laurent M. Arzac ¹, Emma Touré Cuq ² and Veronique Deschodt-Arsac ¹ 

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218 Talence, France; laurent.arsac@u-bordeaux.fr (L.M.A.); veronique.arsac@u-bordeaux.fr (V.D.-A.)

² URGOTECH, 15 avenue d'Iéna, 75116 Paris, France; etoure@urgotech.fr

* Correspondence: pierre.bouny@u-bordeaux.fr

Abstract: Recent research has clarified the existence of a networked system involving a cortical and subcortical circuitry regulating both cognition and cardiac autonomic control, which is dynamically organized as a function of cognitive demand. The main interactions span multiple temporal and spatial scales and are extensively governed by nonlinear processes. Hence, entropy and (multi)fractality in heart period time series are suitable to capture emergent behavior of the cognitive-autonomic network coordination. This study investigated how entropy and multifractal-multiscale analyses could depict specific cognitive-autonomic architectures reflected in the heart rate dynamics when students performed selective inhibition tasks. The participants ($N = 37$) completed cognitive interference (Stroop color and word task), action cancellation (stop-signal) and action restraint (go/no-go) tasks, compared to watching a neutral movie as baseline. Entropy and fractal markers (respectively, the refined composite multiscale entropy and multifractal-multiscale detrended fluctuation analysis) outperformed other time-domain and frequency-domain markers of the heart rate variability in distinguishing cognitive tasks. Crucially, the entropy increased selectively during cognitive interference and the multifractality increased during action cancellation. An interpretative hypothesis is that cognitive interference elicited a greater richness in interactive processes that form the central autonomic network while action cancellation, which is achieved via biasing a sensorimotor network, could lead to a scale-specific heightening of multifractal behavior.

Keywords: HRV; complexity; entropy; multifractality; cognitive state



Citation: Bouny, P.; Arzac, L.M.; Touré Cuq, E.; Deschodt-Arsac, V. Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy* **2021**, *23*, 663. <https://doi.org/10.3390/e23060663>

Academic Editor: Javier Escudero

Received: 29 April 2021

Accepted: 21 May 2021

Published: 25 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Recent advances conceiving physiological systems as dynamically coordinated networks have deepened our understanding of critical functions that emerge from interdependencies between brain, bodily organs and environment. The main intuition is that large and flexible networked systems arise, re-organize themselves as a function of sensory inputs, mood and internal processing to cohere in an efficient executive control. This way, rather than conceiving independent encapsulated entities, system theories plead for elaborated architectures of intricate networks where interdependencies, governed by nonlinear processes, are more important than the components themselves, to achieve efficient functions. Obviously enough, the studied interactions span several spatial (from neurons to systems) and temporal (from milliseconds to minutes) scales to support adequate regulations, which lead researchers to envisage multiscale nonlinear approaches to obtain reliable metrics for exploring the system complexity. The next intuitive step is that in response to any challenge for the mind or the body, an adequate response necessarily involves a system re-organization, which could be reflected in the output signal dynamics, and captured by said metrics. Hence, advances in the development of nonlinear tools for exploring behavior time series have been an active part of research in complex system investigations [1–4] and have demonstrated that complex dynamics could be identified beyond the confines of the brain.

Among concrete descriptions of such complex systems, it has been argued for years that a functional network involving a cortical and subcortical circuitry regulating both cognition and cardiac autonomic interactions can be identified. Since Benarroch paved the way in the 1990's [5] by describing a "central autonomic network" (CAN) that evokes the role of cortical and subcortical connections in integrated visceral control, Thayer and Lane extended the architecture of the CAN by including modulations of brainstem mechanisms associated to vagal-mediated cardiac autonomic control [6]. Possible extensions have been described recently [7], which further demonstrated the richness of this intricate network and multiple interdependencies that take place around this neurovisceral integration around bottom-up and top-down vagal-mediated information between the brain and the heart [8]. Cognitive and emotional modulations are supposed to aggregate coordinated interdependencies, which is the object of recent research based on nonlinear analyses of the temporal structure of heartbeat time series.

The richness of information flow in heart rate time series has been reliably accounted for by entropy metrics in recent research [9,10]. Multiscale entropy (MSE) (and its variants) is a widely used metric to explore signal complexity that has demonstrated substantial interest when applied to heart rate time series [1,3]. The MSE algorithm may encounter problems when applied to short time series analysis [11]. Unfortunately, short series are common in physiological experiments, especially, when participants are subjected to cognitive tasks that can induce fatigue and disengagement if continued for too long. Improvements in validity and accuracy are significant when using, e.g., the refined composite multiscale entropy (RCMSE) or linear multiscale entropy (LMSE, [12]), which offers a reliable tool to explore cognitive-autonomic interactions in comfortable experimental conditions. Recent investigations have suggested that RCMSE applied to heart rate time series is sensitive enough to capture richer cognitive-autonomic interactions during a cognitive task [13] as well as their degradation by stress induction [14]. In addition, RCMSE appeared pivotal in interpreting the benefits of biofeedback training, a practice where the intentional reduction of the breathing rate allowed reaching resonance between sympathetic and vagal oscillators, which enhances the vagal bottom-up stimulation of the frontal cortex and has therapeutic virtues [15].

Subtle changes in the cardiovascular complexity have also been addressed based on multifractal formalisms. Scale-free, fractal behavior has mainly been observed in large scales of heart rate time series; but the recent combination of a multifractal and a multiscale approach offers a new window to reveal the unexpected richness of details in the self-similarity structure in heart rate dynamics [16,17]. This approach nicely exploits the formalism of detrended fluctuation analysis to include multifractal and multiscale computational roots and has been called multifractal-multiscale detrended fluctuation analysis (MM-DFA). The degree of multifractality in the sensorimotor variability has recently been associated with effective system adaptation [18]. As these experiments in the neuromotor domain bring about a brand-new support of the link between the complexity in brain neural dynamics and multifractal output variability, little is known to date on the capacity of multifractal multiscale metrics to capture subtle adaptations in cognitive-autonomic interactions.

The present study aimed at exploring the reliability of RCMSE and MM-DFA metrics, together with additional and surrogate testing, to decipher adaptations in cognitive-autonomic interdependencies when humans are exposed to cognitive tasks. Three cognitive tasks were purposely selected to impose cognitive interference, action cancellation and action restraint. We hypothesized that cognitive interference might be associated to heighten the entropy in heart rate time series as illustrated in previous cognitive testing [13]. On the other hand, simpler reaction tasks are expected to have much less consequences on entropy. Yet, action restraint differs from action cancellation by the need to bias the prepotent sensorimotor system which might be reflected in a higher degree of multifractality.

2. Materials and Methods

2.1. Population

Thirty-seven trained students of Bordeaux university (19 males, 18 females, aged 22.1 ± 1.7 years old) gave their informed consent to take part in the present study that was part of their academic curriculum and for which they received credits. All the procedures were approved by the IRB of the faculté des STAPS and follow the rules of the Declaration of Helsinki. Because of corrupted data in heart rate recordings, three participants were discarded.

All participants reported having no history of neurological or physiological disorders, and normal or corrected-to-normal vision. Participants were asked to avoid alcohol, caffeine and to abstain from heavy physical activity for the 12 h preceding the experiment.

2.2. Experimental Design

During the whole experiment lasting about 40 min, the participants remained quietly seated on a chair, at a viewing distance of about 0.6 m of the 15-inch screen of a laptop, whose keyboard was used to respond to the stimuli displayed on the screen. The participants wear a bipolar electrode transmitter belt Polar H10 (Polar, Finland) fitted around their chest and connected to a smartphone via Bluetooth. The cardiac interbeat time intervals (RR) were recorded when needed (see details below).

The experimental setup consisted in four successive phases. The participants first conducted a resting state phase named baseline, during which they watched a neutral animal documentary for 10 min, wearing headphones. Then, three cognitive tasks were assigned to be performed successively in a pseudo-randomized order (approximately 8 min per task and 1 min pause between the tasks), namely Stroop Color and Word Test (SCWT), go/no-go task (GNGT) and stop signal task (SST).

2.3. Cognitive Tasks

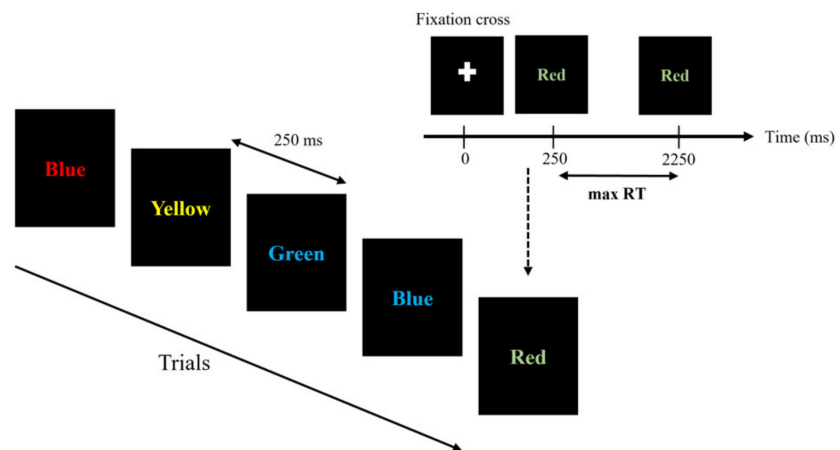
Executive function tasks were implemented using the software PsyToolkit [19,20].

All stimuli were presented in the center of the screen displaying a black background color. Whatever the task, each trial began with the presentation of a fixation cross that was replaced by the task-specific stimulus (see below for each task) after 250 ms.

Prior to each task, clear explanations were provided; a trial was performed so that the participant becomes aware of the instructions and could find a comfortable way to hit the specified keyboard keys as quickly as possible (lying fingers on the keys).

2.3.1. Stroop Color and Word Task (SCWT)

This task assesses the ability to inhibit cognitive interference, which occurs when the processing of a stimulus feature affects the simultaneous processing of another attribute of the same stimulus [21]. During the Stroop task, a word naming a color among “blue”, “green”, “red”, or “yellow” appeared in an unpredictable manner at the center of the screen, displayed either in a congruent (similar) color or in incongruent (different) color (blue, green, red, or yellow). To get non-verbal answers from the participants, four keys on the keyboard were tagged with colored stickers. The participants had to hit the keyboard key corresponding to the “ink” color, not the word, as accurately as possible. A stimulus remained displayed on the screen for a maximal duration of 2000 ms (Figure 1). The next stimulus appeared 250 ms after either the response of the participant or an elapsed display time. This task consisted in 400 successive trials.

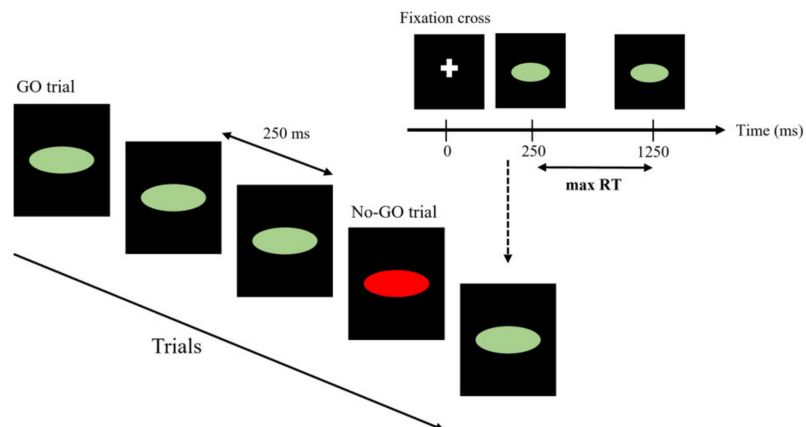


max RT = maximum reaction time

Figure 1. Stroop Color and Word Task (SCWT). Displayed sequences for the SCWT.

2.3.2. Go/No-Go Task (GNGT)

The go/no-go task (GNGT) measures the participants' capacity for sustained attention and response control. GNGT captures action restraint thanks to the relative amounts of no-go signals (here 30%) appearing instead of go. Subjects are presented with a series of stimuli and are told to respond when a go stimulus is presented and to withhold their response when a no-go stimulus is presented. The task was set up as follows (Figure 2): an ellipsis appeared at the center of the screen as a stimulus, either with a green background with instruction "press the space bar" (go) or a red background with the instruction "do not press the space bar" (no-go). The participants were instructed to respond (hit keyboard space bar) as quickly as possible to the go signal that in any case remained displayed on the screen for a maximal duration of 1000 ms. After either the response of the participant or an elapsed display time, the next stimulus appeared 250 ms later. The task consisted of 600 successive stimuli including 70% go and 30% no-go, presented in an unpredictable manner.



max RT = maximum reaction time

Figure 2. Go/no-go task (GNGT). Displayed sequences for the GNGT. In this task, the participants respond as rapidly as possible to a go stimulus. In a minority of trials (30%), the go stimulus is replaced by a no-go stimulus that instructs participants to not respond.

2.3.3. Stop Signal Task (SST)

The stop signal task (SST) is a test of inhibition of prepotent responses. Compared to the go/no-go task (see below) where the no-go sign is presented simultaneously with or

instead of the go stimulus, the stop-signal is presented after the go stimulus, so that the response is already in the process of completion. Then, the SST relies on action cancellation, i.e., imposes the suppression of the already initiated motor response [22,23]. Here, the task consisted in a stimulus “green arrow” pointing either to the right or to the left, that appeared at the center of the screen, inviting the participant to hit the corresponding right or left arrow on the keyboard as quickly as possible (Figure 3). In some cases (30%), a red circle appeared around the displayed arrow after a delay varying from 50 to 400 ms (step 50 ms) in an unpredictable manner.

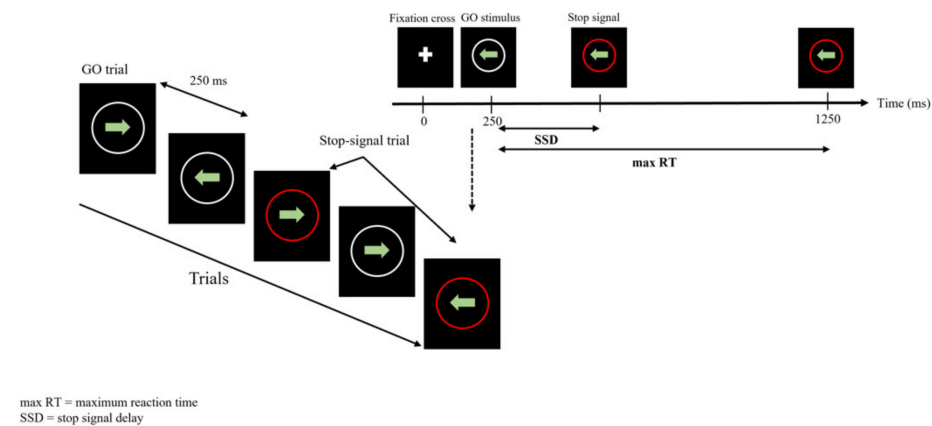


Figure 3. Stop signal Task (SST). Displayed sequences for the SST. In this task, participants responded to a “go” stimulus, and, in a minority of trials (30%), the “go” stimulus is followed by a stop signal that instructs participants to withhold their response.

The participants were instructed that the red circle represented a stop signal inviting them to withhold their response [24–26]. This task comprised 400 successive stimuli presented in an unpredictable manner to the participant.

In any case, arrows (stimulus) remained displayed for a maximal duration of 1000 ms. The next stimulus appeared 250 ms after either the response of the participant or an elapsed display time.

Inhibition latency associated to the inhibition process engaged in stop signal trials is not measurable directly. This index is computed by estimating the stop signal reaction time (SSRT) from the distribution of reaction times on go-signal only trials [24,26].

2.4. Analysis of RR Time Series

A bipolar electrode transmitter belt Polar H10 (Polar, Finland) sampled inter-beat intervals (so-called RR intervals) with an accuracy of 0.001 s, based on the electrophysiological signal associated to ventricular contraction (R-peak) transmitted to the surface of the chest. The accuracy in RR time series was demonstrated elsewhere, when comparing the Polar device to classical ECG recordings (e.g., [27,28]).

The RR experimental series comprised 500–700 samples in 10-min baseline recordings, depending on the individual heart rate, and 400–600 samples during ± 8 min cognitive tasks, depending on individual heart rates and cumulated response times. The RR time series were imported to Matlab (Matlab_ R2020a, Mathworks, Natick, MA, USA) for subsequent analyses using both Matlab functions and custom-designed algorithms. The RR series were inspected for artifacts. Occasional ectopic beats (irregularity of the heart rate involving extra or skipped heartbeats such as extrasystoles and consecutive compensatory pause) were visually identified and manually replaced with interpolated adjacent values. There were less than 1% corrupted samples in the analyzed series.

2.4.1. Time and Frequency Domains Analyses

The variability in RR time series, the classical heart rate variability (HRV), exhibits interwoven fluctuations covering a large spectrum of magnitude and frequencies. Here,

we evaluated the magnitude of variability in HRV, which provides classical markers of tone modulation in autonomic control (sympathetic and vagal), although the present study mainly focused on the temporal structure of the RR time series addressed by entropy and multifractality markers over a number of observational scales. The root mean square of successive differences (RMSSD) in the RR time series was computed. This index relies on the magnitude in short-range (due to differentiation) fluctuations of the heart rate and is generally associated to vagal tone modulation [29]. A quite similar information is generally derived from the power at high-frequencies computed from the power spectral density (PSD) of the RR series. For that, the discrete Fourier transform was computed from 4-Hz resampled RR time series using cubic spline interpolation. The averaged power in predetermined frequency bands were extracted, respectively, at low frequencies (LF) between 0.04 Hz and 0.15 Hz and at high-frequencies between 0.15 Hz and 0.4 Hz, generally associated to a dominantly sympathetic control and a pure vagal control, respectively. The ratio LF/HF power was also assessed, as an indicator of the so-called sympathovagal balance [29].

2.4.2. Entropy in RR Time Series

Complex regulation mechanisms in biological systems have been explored by assessing the absence of obvious regularity in signal output using sample entropy over a range of observational scales [3]. It has been advised that non-stationarity in physiological time series could falsify an entropy-based approach [30–32]. On this account, specific procedures were applied in the present work.

To remove unwanted trends, empirical mode decomposition, a data-driven method, was used to decompose the RR series into a sum of intrinsic mode functions and a residual trend. Removing the residual trend avoids errors in entropy calculations due to drift-induced exacerbation of the standard deviation of the series [30]. After that, stationarity was checked using the RWS method [31]. The percentage of stationary signals in each experimental condition can thus be reported.

Refined composite multiscale entropy (RCMSE) based on the algorithm proposed by Wu [11] was computed on detrended series. Using the RCMSE algorithm is particularly advised when applying multiscale entropy methods to short time series. The RCMSE approach addresses most of the issues associated to other multiscale methods [11]. Costa et al. proposed a multiscale entropy (MSE) method consisting of a coarse-graining process and sample entropy computations, to measure complexity at different temporal scales. The coarse-graining process is similar to moving-averaging and the decimation of the original time series, which inevitably shortens the length of the series. As a matter of fact, inadequate (reduced) length in coarse-grained time series may impair accurate computations of SampEn at large scales. Ultimately, in some cases, the SampEn is undefined because no template vectors are matched to one another. Wu proposed CMSE and then RCMSE algorithms that introduced overlapping to improve the number of computer vectors in short series. Yet, compared with MSE and, despite better accuracy, CMSE increases the probability of inducing an undefined entropy in short series. To overcome this issue, RCMSE, while keeping the advantage of CMSE to get a better accuracy when the entropy is defined, adds lower probability of inducing an undefined entropy.

The RCMSE was computed as:

$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln \left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m} \right), \quad (1)$$

where x is the RR intervals time series, τ the scale factor, m the embedded dimension (here $m = 2$), and r the tolerance factor set here to the fixed value of 0.15 [3]. The RCMSE value at a scale factor τ is defined as the natural logarithm ratio between the mean of the number of m and $m + 1$ the dimensional matched vector pairs $n_{k,\tau}^m$ and $n_{k,\tau}^{m+1}$ computed from the k -th coarse-grained time series. The proportion of same vectors characterizes the level of

signal regularity, an indicator of poor signal complexity. Since signal length uniformization is critical for reliable entropy determination, the length of each analyzed time series was determined based on the shortest series among an individual set of recordings. As a consequence of the series length, RCMSE was assessed over a range of scales from 1 to 4 to preserve >120 samples per scale. An entropy index, E_i , was used to characterize the entropy in a series by a single marker; E_i evaluated the area under the curve of RCMSE vs. scales obtained by using the trapezoidal rule [13,15].

Entropy: surrogate data testing

Shuffled time series

Background noise has been evidenced in MSE approaches in the sense that white noise exhibits high values of sample entropy at scale 1, although, by definition, white noise exhibits no form of complexity [3]. In white noise, the sample entropy drops markedly in larger scales, which is not the case if critical information exists in the signal over a range of scales, as in the case of biological signals. To distinguish white noise from complex RR time series, each experimental series was shuffled ($n = 50$ shuffle surrogates) and RCMSE was calculated for each participant in each cognitive task. A distinct profile between experimental and surrogate series was a prerequisite for considering that the entropy in our RR time series is not the consequence of background noise (see Figure 10 in Results).

Phase randomized time series

In addition, we generated 50 phase-randomized surrogate series with a Fourier-phase randomizing algorithm, a method called Iterative Amplitude Adjusted Fourier Transformed IAAFT [33]. Since the FT method distorts the amplitude distribution of the original series when the sample distribution is not Gaussian, the IAAFT method implemented an iterative procedure (here the number of iterations was 200) that alternatively constrains the surrogate series to have the same power spectrum and the same amplitude distribution (by a rank-ordering procedure) of the experimental series. In agreement with recent analyses focusing on methodological bias with short-term HRV series [34,35], the IAAFT analysis allowed operating detection and quantification of nonlinear components in our RR time series. At the individual level, detection consisted in observing if the experimental E_i values computed with RCMSE fall below the 2.5th percentile of the E_i computed over the IAAFT surrogate series [35]. Then, for each situation, the number of participants exhibiting an RR series with E_i values below the 2.5th percentile was quantified (see Figure 11 in Results).

Additional analyses

Linear MSE

In order to provide additional support to the results obtained by applying RCMSE to RR time series, we also computed linear MSE (LMSE). LMSE is based on linear state-space models to assess the complexity of a process [12]. As RCMSE, LMSE has been recommended for entropy measurement in short time series, especially when nonlinear features are suspected. Linear sample entropy at a given scale τ_s is obtained as:

$$LSE_x(\tau_s) = \frac{1}{2} \ln 2\pi e \frac{\sigma_{e_d}^2}{\sigma_{x_d}^2}, \quad (2)$$

where x represents here the RR time series, $\sigma_{x_d}^2$ and $\sigma_{e_d}^2$ are, respectively, the variance of the down-sampled process x_d and that of the relevant innovations e_d . Following the same procedure as that used for RCMSE, an index of entropy was obtained by computing the integral (trapezoidal rule) of the LSE values over scales 1 to 4.

Conditional entropy

In addition to multiscale computations, we calculated the conditional entropy using model-free estimators to evaluate how estimators could provide convergent results and strengthen the conclusions about task-specific complexity in beat-to-beat dynamics. We estimated the conditional entropy with model-free estimators based on binning (Bi) [36], on kernel (Ke) [37] and on nearest neighbors (NN) [37,38].

2.4.3. Multifractal Properties of RR Time Series

In physiology, the term fractal was used to designate self-similarities in biological time series. Detrended fluctuation analysis (DFA) is a popular method for assessing self-similarity in biological signals that provides a coefficient α strictly related to the Hurst's exponent [39]. Recent advances based on DFA make it possible to evaluate multifractal coefficients over a range of observational scales, which represent a finer analysis to explore the scale-free behavior in biomedical signals [16,17]. As RR time series are inherently irregularly sampled, there is a need to transform an observational scale (a number of samples) into a time scale [16,17]. To get the best matching in the present study, the RR time series were resampled at 1Hz before running MM-DFA. Figure 4 shows high a similarity in the original and resampled series.

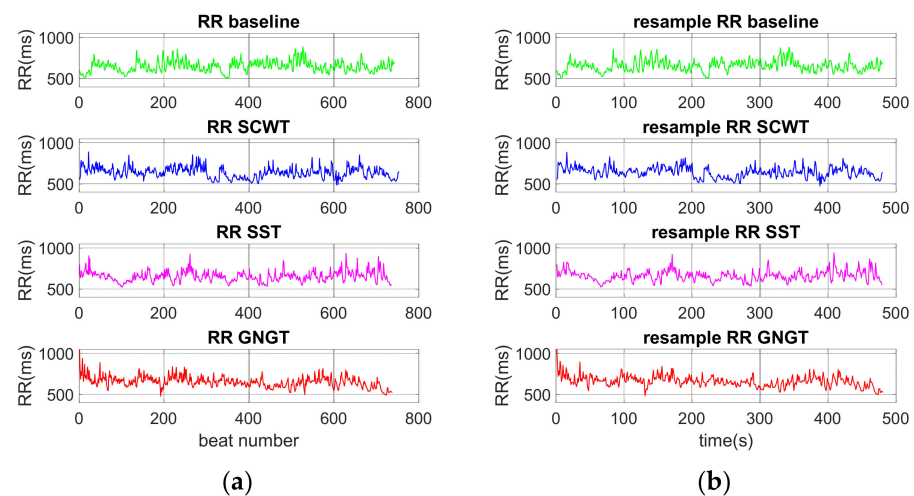


Figure 4. Typical RR time series for one subject in each phase (baseline, SCWT, SST, GNGT). (a) Original RR time series, (b) 1-Hz resampled RR series.

Here, for each 1Hz-resampled RR time series, the self-similarity scaling exponent was calculated as a function of scale n and of the multifractal order q applying the multifractal multiscale DFA based on works by Castiglioni et al. [16,40]. In short, the RR time series are first integrated by cumulative summation after mean subtraction.

$$y(k) = \sum_{j=1}^i x((j) - \bar{x}), \tag{3}$$

The cumulative sum is split into M blocks of size n using maximally overlapped blocks. The variance of the residuals in the k -th block ($1 \leq k \leq M$) after detrending with a least-square detrending first-order polynomial $p(i)$ is:

$$\sigma_n^2(k) = \frac{1}{2} \sum (y(i) - p(i))^2, \tag{4}$$

so that the DFA variability function is:

$$Fq(n) = \left(\frac{1}{M} \sum_{k=1}^M (\sigma_n^2(k))^{\frac{q}{2}} \right)^{\frac{1}{q}} \text{ for } q \neq 0, \tag{5}$$

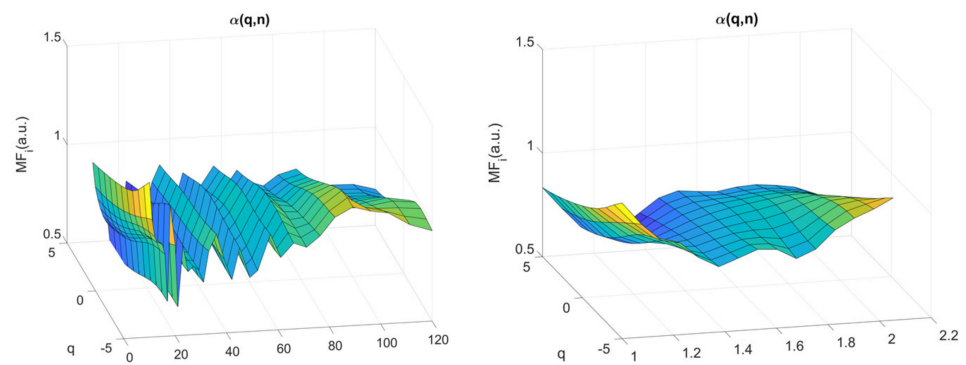
$$Fq(n) = e^{\frac{1}{2M} \sum_{k=1}^M \ln(\sigma_n^2(k))} \text{ for } q = 0, \tag{6}$$

The variability function is calculated for block sizes n between 10 and 128. The scaling exponent is the local slope around the scale n of $\log Fq(n)$ vs. $\log n$. The method used in the present study to get the local slopes deserves further details since we used both the 5-point derivative used in [16] (Equation (5) and related equations for extrema) and in [40] (Equation (22)). The difference is that the exact equispaced $\log n$ values in the

latter case are calculated by spline cubic interpolation of the $\log Fq(n)$ samples. The reason why the increments are not exactly evenly spaced lies in the fact that n is an integer, a rounded value, so that successive increments due to the residual error are underestimated then overestimated and conversely. The result is a “zig-zag” pattern as illustrated in Figures 5 and 6. Interpolation provides a smoother profile. To shift away from potential “methodological noise” in our analyses, the results obtained with each method are provided. Examples of multifractal and multiscale coefficients (q, n) obtained with both methods of local slope calculation are shown in Figure 5.

In order to define a multifractal index as a function of scale n , $MFi(n)$ was obtained by calculating the standard deviation of all $\alpha(q, n)$. In Figure 6, MFi was plotted as a function of observational scales n . To compare the cognitive tasks, we finally obtained a concise multifractal index called MFI by calculating the area under the curve (trapezoid rule) obtained with the fast MM-DFA computation method [40] (Figure 6b) between scale $n = 10 s$ and scale $n = 17 s$, because within this particular range of scales repeated measures ANOVA showed significant difference among the baseline, SCWT, SST and GNGT (Figure 7).

(a)



(b)

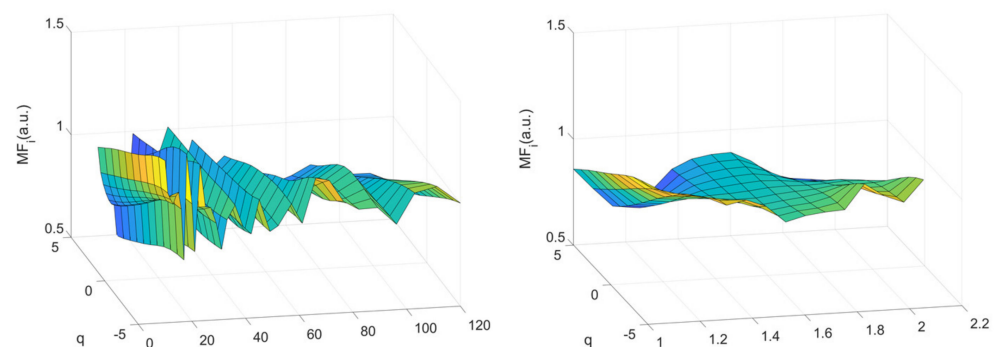


Figure 5. Cont.

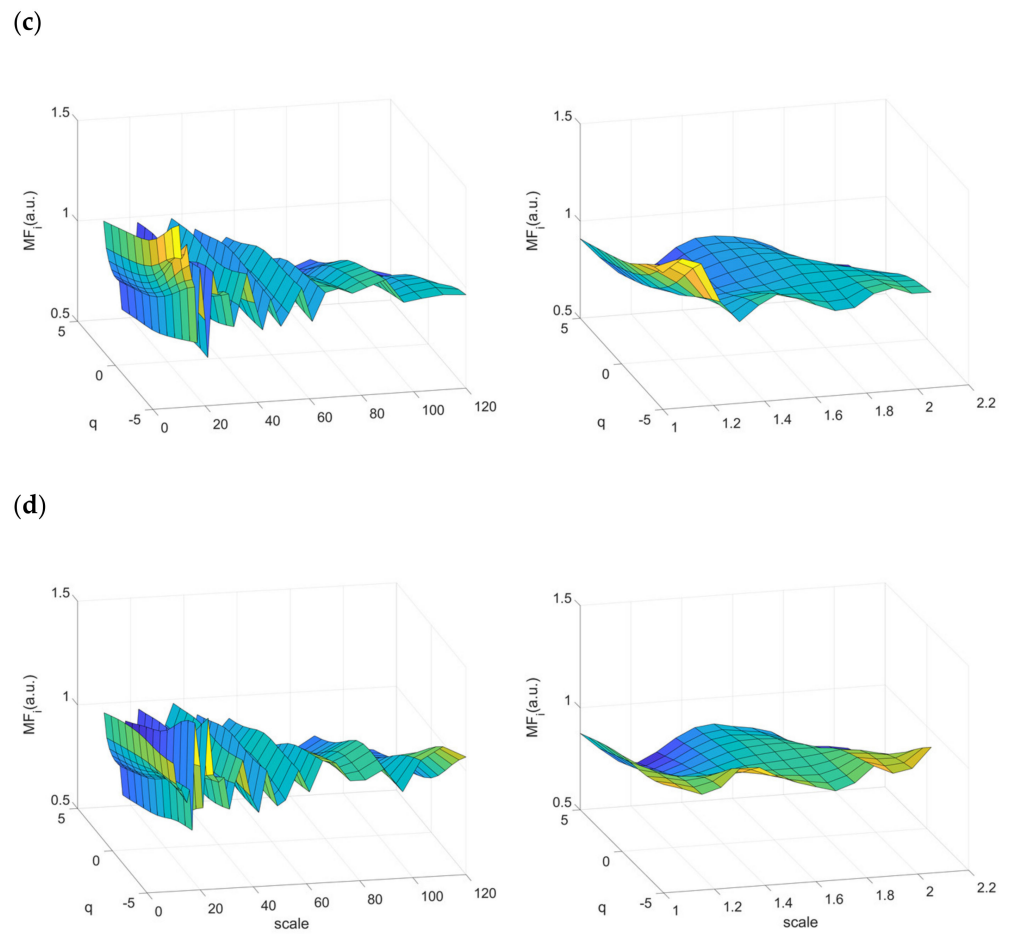


Figure 5. Surfaces of multifractal multiscale DFA average over all participants obtained on each condition (baseline (a), SCWT (b), SST (c) and GNGT (d)). Surface computed with the method described in [16] on the left side or with the fast one described in [40] on the right side.

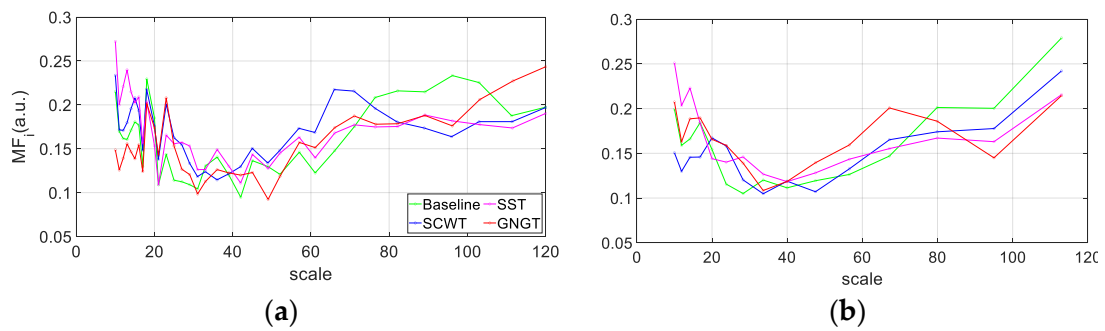


Figure 6. Multifractal index (MF_i) computed as a function of observational scales n with the method described in [16] (a) or with the fast one described in [40] (b). Computation for each experimental situation, baseline, SCWT, SST and GNGT.

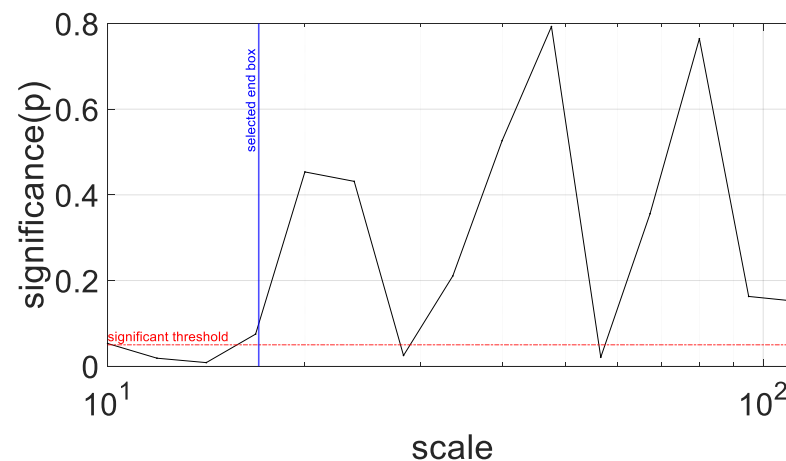


Figure 7. Significance of repeated measures ANOVA conducted on MFi parameter at each observational scale. Blue line indicates the end of the range of scales where multifractality differed according to the situation, between $n = 10$ s and $n = 17$ s.

Multifractality: surrogate data testing

From the 1-Hz resampled experimental RR time series, we generated 50 surrogate series using IAAFT. We operated the so-called detection and quantification of nonlinear components in our multifractal RR time series. The detection consisted in observing if the experimental MFi values considering MFi computation scales lies within or outside the 95% confidence interval based on the percentile of the distribution among surrogates (Figure 8). Then, for each situation, the number of participants exhibiting RR series with MFi values outside the 95% confidence interval was quantified (see Figure 13 in Results).

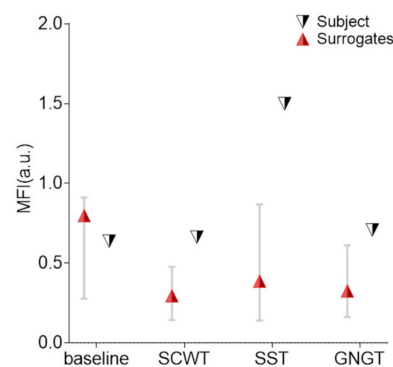


Figure 8. Values of the nonlinear dynamic measures on RR time series for a typical subject, obtained on each experimental condition (baseline, SCWT, SST and GNGT). The markers are the original values and the errors bars are the 5th and 95th percentiles of the surrogates' distribution.

2.5. Statistical Analysis

Results were tested for normality (Shapiro–Wilk test) and homogeneity (Levene test). The values are expressed as mean and standard deviation to the mean (SD). Outliers were identified using inter quartile range method described by Tukey in 1977 and the values of outliers were replaced by the mean value for the considered sample.

To test task effects on heart rate dynamics, we used both standard statistical tests and Bayesian equivalents to extend insight and guide interpretation of the significance (p values), according to the likelihood of the alternative hypothesis versus the null hypothesis [41,42]. Indeed, a disadvantage of null hypothesis significance testing is that nonsignificant p values (e.g., when reporting no condition effect on experimental measures) cannot be interpreted as support for the null hypothesis [42,43]. To circumvent this issue and confirm whether the potential non-significant findings reported potential support for

the null hypothesis, we calculated the Bayes factor (BF): specifically, we computed the log scale of BF10 (Bayes factor giving evidence for the alternative hypothesis H_1 over the null hypothesis H_0) noted $\log(\text{BF}_{10})$ that can be easily interpreted such that a negative value indicates support for the null hypothesis, whereas a positive value indicates evidence in favor of the alternative hypothesis (see Supplementary Materials Table S2 for an interpretation scale of $\log(\text{BF}_{10})$) [44].

For standard analyses, we conducted repeated measures ANOVA or the nonparametric equivalent, the Friedmann test. For standard post-hoc tests, we applied the Holm correction for multiple comparisons. For the Bayesian analyses, we used the default JASP priors (paired sample t-tests: medium effect size on a Cauchy distribution of 0.707; repeated measures ANOVA: r-scale fixed effects of 0.5, r-scale random effects of 1, and r-scale covariates of 0.354), and our model was compared to the null model for Bayesian repeated measures ANOVA [43]. Standard and Bayesian analyses were performed with the task (task effect) as a within-participants factor.

Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were used to measure the sensitivity and specificity of the indices computed [45]. The area under the ROC curve (AUC) was computed for each index. This area represents the accuracy of the index in a binary classification paradigm [46]. Y_i corresponds to a measure of a diagnostic test's ability to balance the sensitivity and specificity ($Y_i = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$).

Data were analyzed in JASP (version 0.14.1, <https://jasp-stats.org/>, accessed on 20 May 2021).

3. Results

3.1. Cognitive Performance: Response Time and Accuracy

A set of metrics including individual response time and accuracy served for quantifying cognitive tasks performance was obtained (Table 1). The highest response time (RT) was observed in SCWT and amounted to 879 ± 119 ms. SCWT imposes a trade-off between speed and response accuracy. The small variability in response time may rely on the instructions given to the participants in our conditions, encouraging accuracy rather than speed.

Table 1. Descriptive statistics (mean \pm standard deviation) of indices computed from cognitive tasks.

Variable (Unit)	SCWT	SST	GNGT
RT (ms)	879 ± 119^c	496 ± 69^c	$405 \pm 64^*$
perf (%)	97.0 ± 2.25	99.3 ± 0.83	97.6 ± 1.80
SSRT (ms)		308 ± 32.4	
inhib perf (%)		60.4 ± 22.7	

RT = response time; perf = percentage of correct responses (note that for SST, "perf" represents the percentage of responses for which a subject responds correctly when only a GO stimulus is presented); SSRT = stop signal reaction time; inhib perf = inhibition performance in SST (percentage of trials where a subject correctly withholds his response when a stop signal followed a GO stimulus); SCWT = Stroop color and word task; GNGT = go/no-go task; SST = stop signal task. * indicates significant difference with (c) compared task.

The response time in SST when compared to GNGT is informative about the time needed to initiate and then bias the sensorimotor response in SST but not in GNGT. Thus, as expected, a greater response time was observed in SST, 496 ± 69 ms, when compared to GNGT, 405 ± 64 ms ($p < 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 18.3$).

3.2. Classical Metrics in RR Time Series

Heart rate dynamics were described from classical time-domain and frequency-domains autonomic markers but, more importantly, regarding our hypotheses by using markers of signal complexity.

Descriptive statistics of the RR time series are summarized in Table 2. The absence of change in the average RR interval duration (between SST and GNGT vs. baseline) indicates

that the heart rate per se was not adequate as a task-specific marker, which also holds for autonomic markers, RMSSD, LF, HF and LF/HF (Supplementary Materials Table S1). In addition, classical autonomic markers demonstrated poor sensitivity as quantified by the ROC curves analysis. They never reached the highest AUC or Youden's index (Y_i) value, except for a marginal advantage for the AUC of LF in the situation of GNGT (Table 4).

Table 2. Descriptive statistics (mean \pm standard deviation) of indices computed from RR time series analyses.

Variable (Unit)	Baseline	SCWT	SST	GNGT
meanRR (ms)	841 \pm 131 ^c	812 \pm 131 *	836 \pm 131 ^c	832 \pm 135 ^c
RMSSD (ms)	43.3 \pm 18.9	42.0 \pm 18.1	45.3 \pm 21.1	44.7 \pm 21.7
LF (ms ² /Hz)	1471 \pm 927	1165 \pm 462	1291 \pm 643	1064 \pm 463
HF (ms ² /Hz)	886 \pm 630	685 \pm 515	862 \pm 777	862 \pm 761
LF/HF	2.25 \pm 1.69	2.62 \pm 1.95	2.23 \pm 1.19	2.23 \pm 1.51
E_i (a.u.)	5.96 \pm 0.35 ^c	6.20 \pm 0.22 *	6.01 \pm 0.34 ^c	6.03 \pm 0.37 ^c
MFI (a.u.)	0.46 \pm 0.20 ^c	0.48 \pm 0.24	0.64 \pm 0.44 *	0.39- \pm 0.18 ^c

meanRR = mean interbeat interval duration; RMSSD = root mean square of successive differences; LF = low frequency power in HRV power spectrum; HF = high frequencies power in HRV power spectrum; LF/HF = ratio of low frequencies on high frequencies; E_i = entropy index; MFI = multifractal index. * indicates significant differences with (^c) compared conditions. SCWT = Stroop color and word task; GNGT = go/no-go task; SST = stop signal task.

3.3. Multiscale Entropy in RR Time Series

As introduced in Methods, given that non-stationarity might affect the entropy measurement, an RWS test was conducted on RR time series. The percentage of stationary time series in our conditions reached about 40% (Figure 9). More importantly, this percentage was not significantly different across the experimental conditions ($p = 0.49$), thus indicating that differences in the task-specific entropy can hardly result from a bias due to a singularity in non-stationarity.

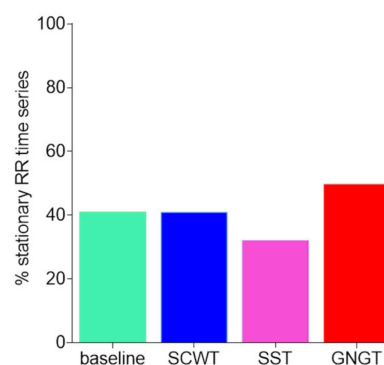


Figure 9. Percentage of stationary signals obtained by counting the subjects. Stationarity was tested using the RWS method. Results are presented for each experimental condition, baseline, Stroop color and word task (SCWT), stop signal task (SST) and go/no-go task (GNGT).

As explained in Methods, entropy vs. scales computed from RCMSE in experimental times series was compared to entropy vs. scales in shuffled series. Figure 10 indicates that the shuffled surrogates showed the typical profile of a white noise, as expected. That was clearly different from the entropy profiles in the experimental series.

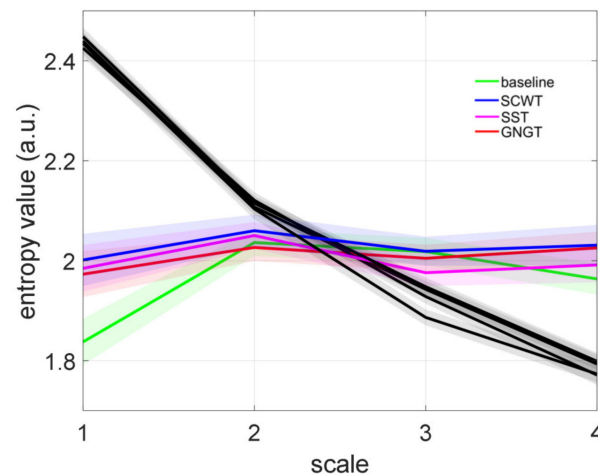


Figure 10. Refined composite multiscale entropy (RCMSE) analysis of RR interval time series. Sample entropy values at time scales 1 to 4 during all conditions (baseline, Stroop color and word task (SCWT), stop signal task (SST) and go/no-go task (GNGT) (mean \pm SD)). The RCMSE curves for the surrogate shuffled time series (black curves) are also presented. The entropy index E_i represents the trapezoid approximation of the area under each curve.

As for IAAFT (phase-randomized) surrogate testing, Figure 11b illustrates the percentage of the subjects who demonstrated nonlinearities (Figure 11a), which amounted to 40 to 60% of the participants in our conditions.

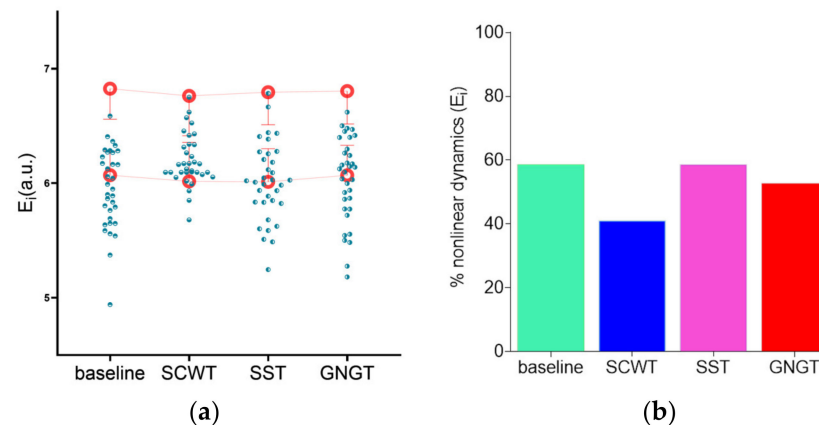


Figure 11. (a) Surrogate data testing for entropy measurement. Open red circles represent the mean entropy value and standard deviation of the 97.5th and 2.5th percentiles from 50 surrogate series, green circles represent subjects' individual values. (b) The percentage of significant nonlinear dynamics obtained by counting the subjects. For these subjects, the original RR time series presented an entropy value below the 2.5th percentile of 50 surrogates' values. Results are presented for each experimental condition, baseline, Stroop color and word task (SCWT), stop signal task (SST) and go/no-go task (GNGT).

By contrast with the results obtained with classical markers, the entropy index obtained from the area under the curve, E_i varied with task as shown by the repeated measurements ANOVA ($F_{(3,99)} = 4.67$, $p < 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.20$). The post-hoc analysis showed that E_i reached a higher value during the SCWT (Supplementary Materials Table S1, Figure 12) when compared to the baseline ($p < 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.76$), to SST ($p < 0.05$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.29$) and to GNGT regarding Bayesian analysis ($p = 0.06$, $\log(\text{BF}_{10}) = 1.43$) (Figure 12). In other words, the entropy in RR time series specifically increased in the inhibition test that involved cognitive interference, SCWT. In agree-

ment, E_i was the most sensitive marker allowing to distinguish SWCT from the baseline (Figure 15a and Table 4).

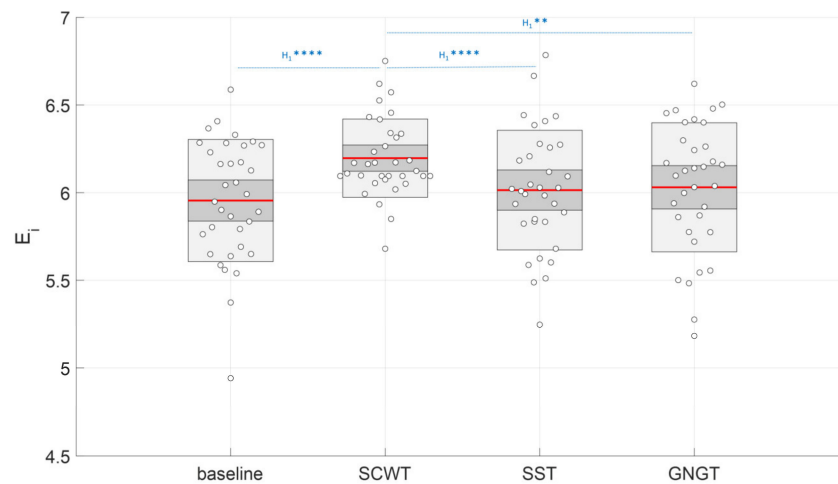


Figure 12. Effect of cognitive tasks (SCWT = Stroop color and word task; SST = stop signal task and GNGT = go/no-go task) on the entropy index (E_i) value. a.u. = arbitrary unit. Interpretation scale: H_1^{****} and H_1^{**} mean, respectively, extreme and strong evidence for the alternative hypothesis.

Additional analyses

Descriptive statistic results of additional entropy analyses are presented in Table 3. Among the four measurement methods, two of them, LMSE and the conditional entropy computation using the kernel estimator, show similar dynamics to those observed with RCMSE. For these two methods, we observe the highest entropy values in the SCWT.

Table 3. Descriptive statistics (mean \pm standard deviation) of the four entropy indices computed from RR time series in additional analyses.

Entropy Indices (Unit)	Baseline	SCWT	SST	GNGT
LMSE (a.u.)	2.90 \pm 0.52	3.19 \pm 0.44	3.09 \pm 0.52	3.09 \pm 0.48
CEBi (a.u.)	1.02 \pm 0.11	1.00 \pm 0.16	1.03 \pm 0.15	1.01 \pm 0.16
CEKe (a.u.)	1.84 \pm 0.27	2.00 \pm 0.30	1.98 \pm 0.27	1.98 \pm 0.20
CENN (a.u.)	5.31 \pm 0.30	5.27 \pm 0.27	5.34 \pm 0.28	5.25 \pm 0.35

LMSE = linear multiscale entropy; CEBi = conditional entropy computed with binning model-free estimator; CEKe = conditional entropy computed with the kernel model-free estimator; CENN = conditional entropy computed with the nearest neighbor model-free estimator. SCWT = Stroop color and word task; GNGT = go/no-go task; SST = stop signal task.

3.4. Multifractality in RR Time Series

Detection of nonlinearities

Figure 13 shows the percentage of subjects who demonstrated nonlinearities in multifractal RR dynamics based on the phase-randomization surrogate data testing. Nonlinearities were shown in the range of 20 to 35% of the participants, in each cognitive task, while it amounted to only 14% in the baseline task.

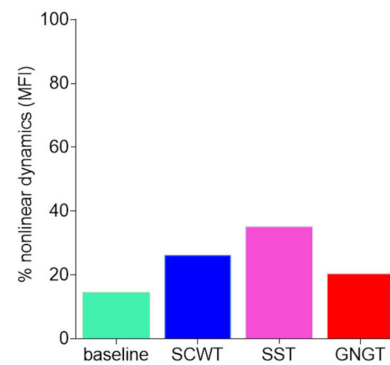


Figure 13. Percentage of significant nonlinear dynamics obtained by counting the subjects. For these subjects, the original RR time series presented more multifractal dynamics than the surrogate ones. Results are presented for each experimental condition, baseline, Stroop color and word task (SCWT), stop signal task (SST) and go/no-go task (GNGT).

Quantification of scale-specific multifractality

The multifractality index MFI obtained from the area under the curve of MFi vs. scales 10-to-17 was significantly different among the experimental situations ($F_{(3,99)} = 11.4$, $p < 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 3.71$). The post-hoc analysis showed significantly higher MFI in SST when compared to baseline, indicated by Bayesian analysis ($p = 0.08$, $\log(\text{BF}_{10}) = 1.03$) and when compared to GNGT ($p < 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 3.46$) (Supplementary Materials Table S1, Figure 14).

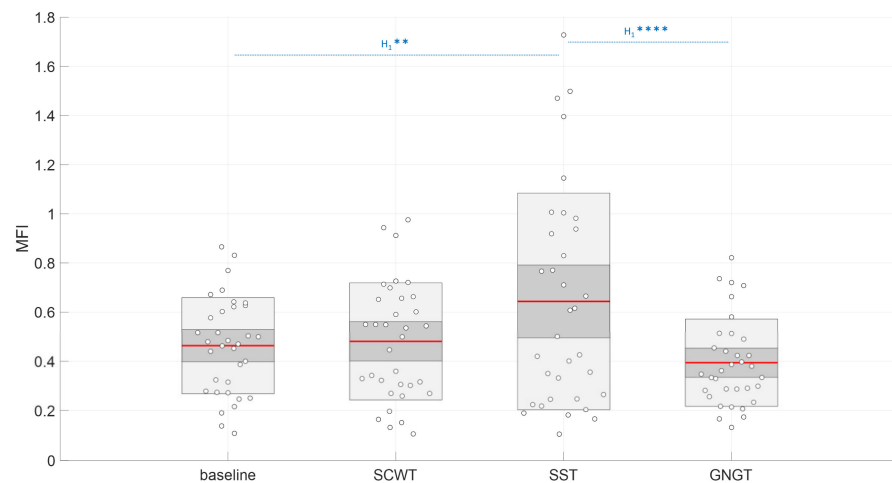


Figure 14. Effect of cognitive tasks (SCWT = Stroop color and word task; SST = stop signal task and GNGT = go/no-go task) on multifractality index (MFI) value. a.u. = arbitrary unit. Interpretation scale: H_1 **** and H_1 ** mean, respectively, extreme and strong evidence for the alternative hypothesis.

3.5. Sensitivity Analysis: ROC Curves

The ROC curves analysis including all measured heart rate metrics is presented in Figure 15. The corresponding area under the curve (AUC) and Youden's indices (Y_i) are reported in Table 4. In each of the three tasks (SCWT, SST, GNGT), the greatest AUC were obtained either in the entropy or multifractality indices. This demonstrates how these indices outperformed the classical cardiac autonomic markers. This was mainly true for the entropy in SCWT (Figure 15a and Table 4).

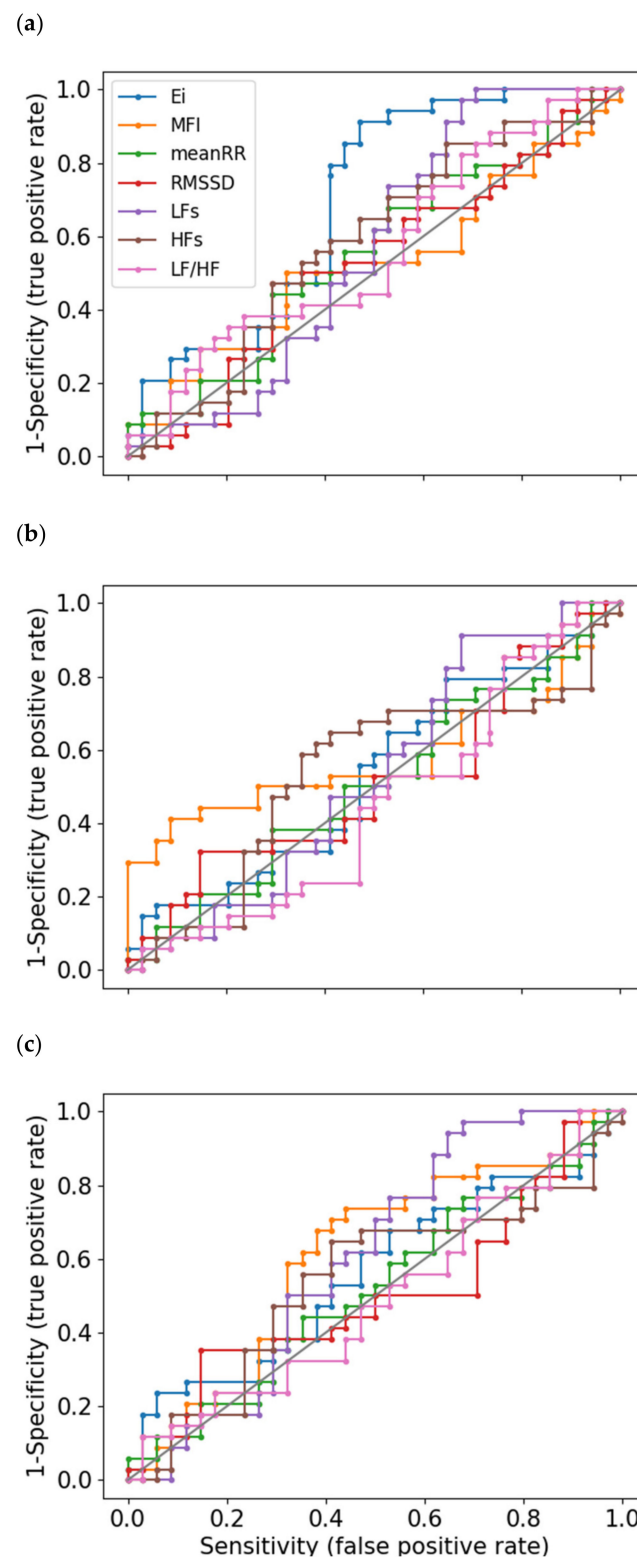


Figure 15. Receiver operating characteristic (ROC) curves (sensitivity vs. 1-specificity) for RR interval time series indices. Binary classification between Stroop color and word task (SCWT) and baseline (a), stop signal task (SST) and baseline (b) and go/no-go task (GNGT) and baseline (c).

Table 4. Sensitivity analysis (area under the ROC curve (AUC) and Youden’s index (Y_i)).

Indices	SCWT/Baseline		SST/Baseline		GNGT/Baseline	
	AUC	Y_i	AUC	Y_i	AUC	Y_i
meanRR	0.55	0.15	0.51	0.09	0.52	0.08
RMSSD	0.53	0.18	0.51	0.18	0.50	0.21
LF	0.56	0.29	0.53	0.24	0.60	0.29
HF	0.58	0.21	0.53	0.24	0.54	0.24
LF/HF	0.56	0.15	0.45	0.08	0.49	0.08
E_i	0.69	0.44	0.53	0.15	0.56	0.18
MFI	0.52	0.18	0.58	0.32	0.61	0.29

meanRR = mean interbeat interval duration; RMSSD = root mean square of successive difference; LF = low frequency power in HRV power spectrum; HF = high frequencies power in HRV power spectrum; LF/HF = ratio of low frequencies on high frequencies; E_i = entropy index; MFI = multifractal index. SCWT = Stroop color and word task; GNGT = go/no-go task; SST = stop signal task.

4. Discussion

Based on cognitive-autonomic interactions and the resulting interdependencies across brain-to-heart networks governed by nonlinear processes, the present analysis of complexity in RR time series during specific cognitive tasks provides three main findings, in agreement with the initial hypotheses: (i) nonlinear metrics, here the entropy and multiscale-multifractality best distinguish specific cognitive-autonomic architectures associated to the selected task; (ii) despite that response inhibition was a common construct in every task, the entropy, a known marker of complex interactions [13], increased specifically in the presence of cognitive interference (Stroop color and word task, SCWT); (iii) otherwise, the multifractality, a marker of effective adaptation associated with a greater number of interacting brain networks [18,47], increased at several scales, specifically during the action cancellation task, known to need biasing an initially recruited sensorimotor network. Although this study was not designed to provide direct evidence of brain network organization, the intuition that specific cognitive-autonomic interdependencies could be inferred from nonlinear behavior beyond the confines of the brain, seems to be in good agreement with our main findings based on cardiac heart rate dynamics.

4.1. A Cognitive Architecture Reflected in HRV Time Series

Although cognitive tasking sounds like a generic way to signify that specific processes have been stimulated by a number of mental stimulations, researchers have been able to introduce specific task structuration that triggers different neural dynamics for years. Even similar cognitive tasks involving response inhibition, which refers to the suppression of prepared or initiated actions, that have been sometimes used interchangeably to capture individual profiles, have been shown to introduce different hierarchical coordination and fine specificity in neural dynamics [22,23]. In the present work, we posit that these very neural dynamics may have direct consequences on the temporal structure of heart rate time series, given interdependencies between the cognitive and the autonomic circuitry [48].

4.2. Specificity of the Nonlinear Metrics

The critical intuition in elaborating our analysis was that under the interaction-dominant hypothesis, the phenomenon of cognitive functions is an emergent property that arises from system networks interactions [49–51]. Cognition is embodied in dynamically intricate networks where nonlinear processes are critical for the emergent control architecture, wherein the information flow spans several temporal scales. Admitting that task-specific neural dynamics and network complexity go hand in hand, one could conceive that nonlinear metrics could be well indicated to account for subtle coordination among cognitive-autonomic interactions. Critically, in recent years, just such metrics of heart rate variability have shown a finer interpretation of brain–heart interactions [9,10,13,14].

In this vein and as a critical outcome in the present work, entropy and multifractal metrics outperformed classical markers of cardiac autonomic modulations computed in the

time- and frequency-domain, in distinguishing individual responses to selected cognitive tasks (Table 4). In other words, entropy and multifractality are able to report on the specificity of the cognitive functioning in SCWT and in SST, respectively, whereas markers of autonomic arousals are not. How entropy and multifractality provide insight into the complex neural organization and hierarchical coordination in cognitive functions deserves a more detailed discussion.

4.3. Improved Entropy in SCWT

As illustrated in Figure 12, our study points to a singular response in entropy (E_i) in SCWT. The Stroop color and word task requires resolving cognitive interference while the global response is also influenced by recent trial history as reflected in sequence effects [52]. Neuroimaging investigations have associated the causal involvement of the prefrontal cortex and point to critical neural dynamics in that structure for adaptive cognitive control [53]. Emerging control is implemented after receiving input from the anterior cingulate cortex suggesting that the network between the prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex can flexibly maintain or reset previously experienced signals in the service of successful performance [52]. Interestingly, these cortical structures are common to the central autonomic network (CAN) described by Benarroch [5] and Thayer [6,54]. Our group provided recent suggestions that the functional organization of the CAN is reflected in heartbeat dynamics [6]. It is confirmed in the present study that RCMSE could capture the main features in cognitive interactions. Nevertheless, as shown by the slightly different results obtained by using LMSE to distinguish SCWT from the other tasks, a fine analysis of subtle interactions should rely on using different complementary approaches of entropy. Our main hypothesis here—a causal link between a specific cognitive-autonomic architecture and nonlinear dynamics in RR time series—seems to be verified by the specific improvement in entropy when the response inhibition meets the cognitive interference during SCWT. This result brings about a new facet of entropy in peripheral autonomic control as a reliable marker to capture individual cognitive structures beyond the confines of the brain.

4.4. Multifractality in SST

Inhibitory control is generally referred to as multi-network executive function that is critical for flexible responsiveness to changing environmental demands. Cognitive tasks known as the stop signal task (SST) and go/no-go task (GNGT) have been designed to capture individual performances in response inhibition. First, they distinguish themselves from SCWT by the absence of cognitive interference. In our experimental context, this is an argument to explain different signatures reflected in entropy as discussed above. Second, the execution of SST and GNGT relies on cascades of neural processes that differ in terms of a “simple” action restraint dominating in GNGT, but a more “complicated” action cancellation—after having engaged sensorimotor neural dynamics—that dominates in SST [23]. The later scenario requires that participants repeatedly adapt a cognitive architecture that engages specific brain networks associated to sensorimotor processes. A critical finding here was the putative multifractal signature of these specific cognitive-autonomic interdependencies, reflected in heart rate time series. Recently, the degree of multifractality in output signal of a sensorimotor system has been shown a marker of effective adaptation [18], reflecting a greater number of interacting brain networks [47]. In agreement, an interpretative hypothesis here is that the richer coordinated network operating in SST due to the prepotent motor response and intentional biasing might be the cause of greater cognitive-autonomic multifractality reflected in peripheral cardiac autonomic control. Without additional direct measurements of the brain network connectivity, this suggestion remains yet speculative.

5. Conclusions

How task-specific cognitive architectures influence the dynamic coordination of brain-to-heart networks seems to be reflected beyond the confines of the brain, in nonlinear dynamics of the heart rate. This has interesting consequences in human monitoring situations where direct brain measurements can hardly be conducted. Our results suggest that the reliability of entropy markers could be taken further to reveal ad hoc adaptations that concern specific networks. In addition, how the cognitive-autonomic network aggregate parallel network activities, e.g., a sensorimotor inhibition, could be finely captured thanks to recent developments of a multifractal-multiscale analysis. Although the present study is grounded on interpretative hypotheses, the potential of entropy and multifractality metrics in biosignals to capture fundamental behavior in complex networks is valued here.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/e23060663/s1>, Table S1: Task effect on HRV indices (standard statistics and Bayesian equivalents are reported), Table S2: Interpretation scale of log (BF₁₀) factor based on Jeffreys 1961.

Author Contributions: Conceptualization, P.B., E.T.C. and V.D.-A.; methodology, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; software, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; validation, P.B., L.M.A., E.T.C. and V.D.-A.; formal analysis, P.B.; investigation, P.B.; resources, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; data curation, P.B.; writing—original draft preparation, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; writing—review and editing, P.B., L.M.A., E.T.C. and V.D.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: All the procedures were approved by the IRB of the faculté des STAPS and follow the rules of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 068102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lipsitz, L.A. Dynamics of Stability: The Physiologic Basis of Functional Health and Frailty. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2002**, *57*, B115–B125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Biological Signals. *Phys. Rev. E Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* **2005**, *71*, 021906. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wayne, P.M.; Gow, B.J.; Costa, M.D.; Peng, C.-K.; Lipsitz, L.A.; Hausdorff, J.M.; Davis, R.B.; Walsh, J.N.; Lough, M.; Novak, V.; et al. Complexity-Based Measures Inform Effects of Tai Chi Training on Standing Postural Control: Cross-Sectional and Randomized Trial Studies. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e114731. [[CrossRef](#)]
- Benarroch, E.E. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin. Proc.* **1993**, *68*, 988–1001. [[CrossRef](#)]
- Thayer, J.F.; Lane, R.D. A Model of Neurovisceral Integration in Emotion Regulation and Dysregulation. *J. Affect. Disord.* **2000**, *61*, 201–216. [[CrossRef](#)]
- Valenza, G.; Sclocco, R.; Duggento, A.; Passamonti, L.; Napadow, V.; Barbieri, R.; Toschi, N. The Central Autonomic Network at Rest: Uncovering Functional MRI Correlates of Time-Varying Autonomic Outflow. *NeuroImage* **2019**, *197*, 383–390. [[CrossRef](#)]
- Mather, M.; Thayer, J. How Heart Rate Variability Affects Emotion Regulation Brain Networks. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **2018**, *19*, 98–104. [[CrossRef](#)]
- Young, H.; Benton, D. We Should Be Using Nonlinear Indices When Relating Heart-Rate Dynamics to Cognition and Mood. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 16619. [[CrossRef](#)]
- Dimitriev, D.A.; Saperova, E.V.; Dimitriev, A.D. State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0146131. [[CrossRef](#)]
- Wu, S.-D.; Wu, C.-W.; Lin, S.-G.; Lee, K.-Y.; Peng, C.-K. Analysis of Complex Time Series Using Refined Composite Multiscale Entropy. *Phys. Lett. A* **2014**, *378*, 1369–1374. [[CrossRef](#)]
- Faes, L.; Porta, A.; Javorka, M.; Nollo, G. Efficient Computation of Multiscale Entropy over Short Biomedical Time Series Based on Linear State-Space Models. *Complexity* **2017**, *2017*, e1768264. [[CrossRef](#)]

13. Blons, E.; Arzac, L.; Gilfriche, P.; Deschodt-Arsac, V. Multiscale Entropy of Cardiac and Postural Control Reflects a Flexible Adaptation to a Cognitive Task. *Entropy* **2019**, *21*, 1024. [[CrossRef](#)]
14. Blons, E.; Arzac, L.M.; Gilfriche, P.; McLeod, H.; Lespinet-Najib, V.; Grivel, E.; Deschodt-Arsac, V. Alterations in Heart-Brain Interactions under Mild Stress during a Cognitive Task Are Reflected in Entropy of Heart Rate Dynamics. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 18190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Deschodt-Arsac, V.; Blons, E.; Gilfriche, P.; Spiluttini, B.; Arzac, L.M. Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions. *Entropy* **2020**, *22*, 317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Castiglioni, P.; Lazzeroni, D.; Coruzzi, P.; Faini, A. Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity* **2018**, *2018*, 1–14. [[CrossRef](#)]
17. Castiglioni, P.; Parati, G.; Civijian, A.; Quintin, L.; Rienzo, M.D. Local Scale Exponents of Blood Pressure and Heart Rate Variability by Detrended Fluctuation Analysis: Effects of Posture, Exercise, and Aging. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2009**, *56*, 10. [[CrossRef](#)]
18. Torre, K.; Vergotte, G.; Viel, É.; Perrey, S.; Dupeyron, A. Fractal Properties in Sensorimotor Variability Unveil Internal Adaptations of the Organism before Symptomatic Functional Decline. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15736. [[CrossRef](#)]
19. Stoet, G. PsyToolkit: A Novel Web-Based Method for Running Online Questionnaires and Reaction-Time Experiments. *Teach. Psychol.* **2017**, *44*, 24–31. [[CrossRef](#)]
20. Stoet, G. PsyToolkit: A Software Package for Programming Psychological Experiments Using Linux. *Behav. Res. Methods* **2010**, *42*, 1096–1104. [[CrossRef](#)]
21. Stroop, J.R. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J. Exp. Psychol.* **1935**, *18*, 643–662. [[CrossRef](#)]
22. Littman, R.; Takács, Á. Do All Inhibitions Act Alike? A Study of Go/No-Go and Stop-Signal Paradigms. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0186774. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Raud, L.; Westerhausen, R.; Dooley, N.; Huster, R.J. Differences in Unity: The Go/No-Go and Stop Signal Tasks Rely on Different Mechanisms. *NeuroImage* **2020**, *210*, 116582. [[CrossRef](#)]
24. Logan, G.D.; Cowan, W.B. On the Ability to Inhibit Thought and Action: A Theory of an Act of Control. *Psychol. Rev.* **1984**, *121*, 66–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Logan, G.D.; Schachar, R.J.; Tannock, R. Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychol. Sci.* **1997**, *8*, 60–64. [[CrossRef](#)]
26. Verbruggen, F.; Logan, G.D. Models of Response Inhibition in the Stop-Signal and Stop-Change Paradigms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2009**, *33*, 647–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Pasady, S.R.; Soudan, M.; Gillinov, M.; Houghtaling, P.; Phelan, D.; Gillinov, N.; Bittel, B.; Desai, M.Y. Accuracy of Commercially Available Heart Rate Monitors in Athletes: A Prospective Study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2019**, *9*, 379–385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Gilgen-Ammann, R.; Schweizer, T.; Wyss, T. RR Interval Signal Quality of a Heart Rate Monitor and an ECG Holter at Rest and during Exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2019**, *119*, 1525–1532. [[CrossRef](#)]
29. Electrophysiology Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Heart Rate Variability. *Circulation* **1996**, *93*, 1043–1065. [[CrossRef](#)]
30. Gow, B.; Peng, C.-K.; Wayne, P.; Ahn, A. Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy* **2015**, *17*, 7926–7947. [[CrossRef](#)]
31. Porta, A.; D’Addio, G.; Guzzetti, S.; Lucini, D.; Pagani, M. Testing the Presence of Non Stationarities in Short Heart Rate Variability Series. In Proceedings of the Computers in Cardiology, Chicago, IL, USA, 19–22 September 2004; pp. 645–648.
32. Magagnin, V.; Bassani, T.; Bari, V.; Turiel, M.; Maestri, R.; Pinna, G.D.; Porta, A. Non-Stationarities Significantly Distort Short-Term Spectral, Symbolic and Entropy Heart Rate Variability Indices. *Physiol. Meas.* **2011**, *32*, 1775–1786. [[CrossRef](#)]
33. Schreiber, T.; Schmitz, A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 635–638. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Faes, L.; Gómez-Extremera, M.; Pernice, R.; Carpena, P.; Nollo, G.; Porta, A.; Bernaola-Galván, P. Comparison of Methods for the Assessment of Nonlinearity in Short-Term Heart Rate Variability under Different Physiopathological States. *Chaos* **2019**, *29*, 123114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Porta, A.; Bari, V.; De Maria, B.; Cairo, B.; Vaini, E.; Malacarne, M.; Pagani, M.; Lucini, D. On the Relevance of Computing a Local Version of Sample Entropy in Cardiovascular Control Analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2019**, *66*, 623–631. [[CrossRef](#)]
36. Faes, L.; Marinazzo, D.; Montalto, A.; Nollo, G. Lag-Specific Transfer Entropy as a Tool to Assess Cardiovascular and Cardiorespiratory Information Transfer. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2014**, *61*, 2556–2568. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Xiong, W.; Faes, L.; Ivanov, P.C. Entropy Measures, Entropy Estimators, and Their Performance in Quantifying Complex Dynamics: Effects of Artifacts, Nonstationarity, and Long-Range Correlations. *Phys. Rev. E* **2017**, *95*, 062114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Faes, L.; Kugiumtzis, D.; Nollo, G.; Jurysta, F.; Marinazzo, D. Estimating the Decomposition of Predictive Information in Multivariate Systems. *Phys. Rev. E* **2015**, *91*, 032904. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Peng, C.K.; Havlin, S.; Stanley, H.E.; Goldberger, A.L. Quantification of Scaling Exponents and Crossover Phenomena in Nonstationary Heartbeat Time Series. *Chaos* **1995**, *5*, 82–87. [[CrossRef](#)]
40. Castiglioni, P. A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Keyser, C.; Gazzola, V.; Wagenmakers, E.-J. Using Bayes Factor Hypothesis Testing in Neuroscience to Establish Evidence of Absence. *Nat. Neurosci.* **2020**, *23*, 788–799. [[CrossRef](#)]

42. Rouder, J.N.; Speckman, P.L.; Sun, D.; Morey, R.D.; Iverson, G. Bayesian t Tests for Accepting and Rejecting the Null Hypothesis. *Psychon. Bull. Rev.* **2009**, *16*, 225–237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Wagenmakers, E.-J. Bayesian Inference for Psychology. Part II: Example Applications with JASP. *Psychon. Bull. Rev.* **2018**, *25*, 58–76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Jeffreys, H. *Theory of Probability*, 3rd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1961.
45. Metz, C.E. Basic Principles of ROC Analysis. *Semin. Nucl. Med.* **1978**, *8*, 283–298. [[CrossRef](#)]
46. Hanley, J.A.; McNeil, B.J. The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* **1982**, *143*, 29–36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Vergotte, G.; Perrey, S.; Muthuraman, M.; Janaqi, S.; Torre, K. Concurrent Changes of Brain Functional Connectivity and Motor Variability When Adapting to Task Constraints. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 909. [[CrossRef](#)]
48. Luque-Casado, A.; Perakakis, P.; Ciria, L.F.; Sanabria, D. Transient Autonomic Responses during Sustained Attention in High and Low Fit Young Adults. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 27556. [[CrossRef](#)]
49. Ihlen, E.A.F.; Vereijken, B. Interaction-Dominant Dynamics in Human Cognition: Beyond $1/f(\text{Alpha})$ Fluctuation. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2010**, *139*, 436–463. [[CrossRef](#)]
50. Stephen, D.G.; Dixon, J.A.; Isenhower, R.W. Dynamics of Representational Change: Entropy, Action, and Cognition. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept Perform* **2009**, *35*, 1811–1832. [[CrossRef](#)]
51. Van Orden, G.C.; Holden, J.G.; Turvey, M.T. Self-Organization of Cognitive Performance. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2003**, *132*, 331–350. [[CrossRef](#)]
52. Kim, C.; Johnson, N.F.; Gold, B.T. Conflict Adaptation in Prefrontal Cortex: Now You See It, Now You Don't. *Cortex* **2014**, *50*, 76–85. [[CrossRef](#)]
53. Friehs, M.A.; Klaus, J.; Singh, T.; Frings, C.; Hartwigsen, G. Perturbation of the Right Prefrontal Cortex Disrupts Interference Control. *Neuroimage* **2020**, *222*, 117279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Thayer, J.F.; Saus-Rose, E.; Johnsen, B.H. Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-Regulation, Adaptation, and Health. *Ann. Behav. Med.* **2009**, *37*, 141–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Annexe 2

Article

A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay

Pierre Bouny ^{1,2,*} , Laurent M. Arsac ¹, Yvan Pratviel ¹, Alexis Boffet ¹, Emma Touré Cuq ² and Veronique Deschodt-Arsac ¹ 

¹ Laboratoire IMS, CNRS, UMR 5218, Université de Bordeaux, 33400 Talence, France; laurent.arsac@u-bordeaux.fr (L.M.A.); yvan.pratviel@u-bordeaux.fr (Y.P.); alexis.boffet@outlook.fr (A.B.); veronique.arsac@u-bordeaux.fr (V.D.-A.)

² URGOTECH, 15 Avenue d'Iéna, 75116 Paris, France; emma.toure@gmail.com

* Correspondence: pierre.bouny@u-bordeaux.fr

Abstract: Research on sensorimotor rhythms (SMR) based on neurofeedback (NFb) emphasizes improvements in selective attention associated with SMR amplification. However, the long-term training proposed in most studies posed the question of acceptability, which led to the evaluation of the potential of a single NFb session. Based on cognitive and autonomic controls interfering with attention processes, we hypothesized changes in selective attention after a single SMR-NFb session, along with changes in brain–heart interplay, which are reflected in the multifractality of heartbeat dynamics. Here, young healthy participants ($n = 35$, 20 females, 21 ± 3 years) were randomly assigned either to a control group (*Ctrl*) watching a movie or to a neurofeedback (*NFb*) group performing a single session of SMR-NFb. A headset with EEG electrodes (positioned on C3 and C4) connected to a smartphone app served to guide and to evaluate NFb training efficacy. A Stroop task was performed for 8 min by each group before and after the intervention (movie vs. SMR-NFb) while collecting heart rate variability and C4-EEG for 20 min. When compared to *Ctrl*, the *NFb* group exhibited better Stroop performance, especially when facing incongruent trials. The multifractality and NFb training efficacy were identified as strong predictors of the gain in global Stroop performance, while multifractality was the only predictor regarding incongruent trials. We conclude that a single session of SMR-NFb improves selective attention in healthy individuals through the specific reorganization of brain–heart interplay, which is reflected in multifractal heartbeat dynamics.

Keywords: brain waves; complexity; entropy; HRV; multifractality; selective attention; SMR neurofeedback



Citation: Bouny, P.; Arsac, L.M.; Pratviel, Y.; Boffet, A.; Touré Cuq, E.; Deschodt-Arsac, V. A Single Session of SMR-Neurofeedback Training Improves Selective Attention Emerging from a Dynamic Structuring of Brain–Heart Interplay. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 794. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060794>

Academic Editor: Alan Pegna

Received: 13 May 2022

Accepted: 14 June 2022

Published: 17 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Neurofeedback training (NFb) has developed in recent years as a mental practice in which one is guided to generate selective brainwave magnifications during specific sessions. NFb has proven beneficial effects in patients suffering from hyperactivity, brain diseases, or sleep disorders. In healthy people, NFb is believed to enhance cognitive functions and attention processes and helps improve behavior and well-being. A number of brain waves have been targeted during NFb, among which sensory-motor rhythms (SMR) (12–15 Hz) [1–4] have been associated with improved attentional processes [5–7], even in healthy subjects [8,9] who did not suffer from any brain disease. A drawback with such interventions is that people have been submitted to several sessions of SMR-NFb [8–10], which poses the question of acceptability. Interestingly, recent findings point to potential benefits of a single NFb session; as an example, Gadea et al. [11] showed improved psychological markers (anxiety, depression, and anger) and biological markers (EEG, and cortisol) of calmness and anxiety. By showing that both subjective (psychometric)

and objective (biological) markers changed congruently after a single session of SMR-NFb training, these results rule out a nonspecific (placebo) effect of a single SMR-NFb session. They confirm that SMR activity, generally associated with internal inhibition, may have links with a calm feeling, at least in calm resting conditions in their studies, which could rely on the anxiety dimension suggested by Gadea et al. [11]. How this possible phenomenon is connected with benefits for selective attention deserves further investigation because brain and heart activities during calm conditions do not resemble the neural processes that arise during cognitive activity.

In a number of daily activities, some cognitive resources are devoted to orienting attention. This represents a critical function through which one detects errors and selects information to prioritize for goal achievement. Attention is a complex neural and psychological phenomenon that unfolds across many brain structures and mechanisms [10,12,13]. As a multidimensional construct, attention cannot be reduced to a single measure of cognitive performance [14] but rather emerges from a dynamic structuring of neural interactions. According to the concept of neurovisceral integration developed by Benarroch [15] and Thayer and Lane [16], those interactions cohere through nonlinear interdependencies to form a complex system comprising cortical, subcortical, and cardiac autonomic regulations [17,18]. As a matter of fact, the nonlinear dynamics in HRV have been shown to be a reliable substrate to explore how a particular architecture takes place across a largely distributed cognitive-autonomic network [19–23]. To date, researchers have attempted to grasp two main aspects of behavior in brain–heart interplay, namely, system coordination across multiple scales and a rich flux of information. So far, this information is supposed to lie in the HRV properties evaluated by fractal and entropy metrics, respectively [21–26]. Meantime, developing tools to reach a finer analysis through these metrics has been an active part of research in the last decades.

Since the introduction of detrended fluctuation analysis as a reliable method to capture scaling exponents that characterize fractal-like temporal structures in HRV [27], it has been recognized that complex phenomena in brain–heart interplay should not be oversimplified [28]. A multifractal behavior in heart rate variability [29] has been a common and interesting observation that deserves further scale-dependent analyses to take into account the crossover phenomena generally observed in short-range variations [28]. Scaling exponents in HRV may vary with the size of the observational scale, which led Castiglioni et al. to argue that a multiscale multifractal approach of HRV may provide a finer analysis of complexity in heartbeat dynamics [26,28]. By depicting a bidimensional multiscale and multifractal behavior in HRV, the mechanisms through which brain–heart interactions cohere during selective attention might be modeled more completely. In fact, multiscale multifractality was used recently to discriminate the conditions in which larger cascades of neural processes dominate in brain–heart interactions [23]. Through the analysis of the irregular behavior in HRV by using entropy metrics, these authors also inferred the robustness in information flux through the central autonomic network (CAN) neurovisceral integration. Computations of entropy adapted to relatively short RR time series [30] have been suggested to indicate how a cognitive task exacerbates RR entropy, a phenomenon that is abolished by a rise in anxiety [21,22]. To the best of our knowledge, the link between the possible benefits of a single session of SMR-NFb and neurovisceral integration during a task requiring selective attention has not been demonstrated.

Here, we aimed to show that improved attention, as a result of a single session of SMR-NFb, is reliably reflected in the multiscale multifractality of HRV dynamics (RR time series) because of the particular structuring of brain–heart interplay resulting from SMR-NFb. To illustrate this intuition with sufficient consistency, the efficacy of a single session of NFb was quantified. A rigorous use of the Stroop Color Word Test (SCWT) allowed the quantification of selective attention. A control (*Ctrl*) group was compared to the neurofeedback (*NFb*) (SMR-NFb training) group. Multiscale multifractality [26] and refined composite multiscale sample entropy [30] were computed from the HRV dynamics collected during the SCWT.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Thirty-five healthy students in sports sciences (20 females, 15 males, aged 21 ± 3 years old) gave their informed consent to take part in the present study that was part of their academic curriculum and for which they received credits. The IRB of the faculte des STAPS endorsed all the procedures, which followed the rules of the Declaration of Helsinki and its later amendments. All participants reported having no history of neurological or physiological disorders and normal or corrected-to-normal vision. None of them had ever experienced Nfb training. The participants were asked to avoid alcohol and caffeine and to abstain from heavy physical activity for the 24 h preceding the experiment. The participants were randomly distributed in two groups. The *Nfb* group ($n = 17$, age 21 ± 1 years, 10 females) underwent a single session of Nfb for 20 min (as described below). Instead, the *Ctrl* group ($n = 18$, age 21 ± 4 years, 10 females) watched a neutral movie during this time.

2.2. Procedure

Before and after the intervention (Nfb vs. watching a movie) the participants performed a Stroop Color and Word Test (SCWT) for 8 min while their heart rate variability was collected. For that, they were quietly seated on a chair at a viewing distance of about 0.5 m from the 15.6-inch screen of a laptop whose keyboard was used to respond to the stimuli of the SCWT displayed on the screen. To allow familiarization with the task, participants performed an initial SCWT for 8 min, guided by the experimenter to perfectly understand the task, mainly the instruction to respond as accurately as possible. Then, each participant performed two trials of SCWT, lasting 8 min, one before and one after the intervention: a single 20 min session of SMR-Nfb in the *Nfb* group and watching an emotionally neutral movie for the *Ctrl* group (Figure 1).

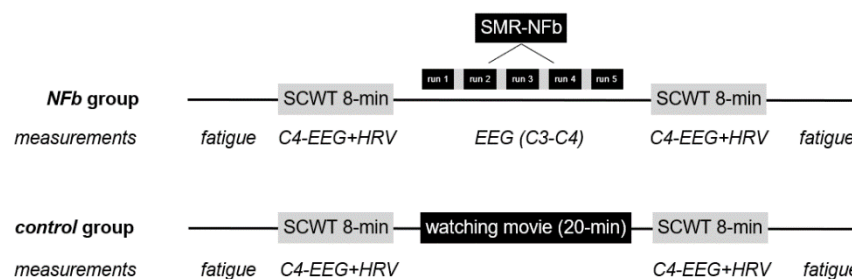


Figure 1. Procedure and measurements. SCWT, Stroop Color Word Test; SMR-Nfb, neurofeedback training based on SMR frequency band. Fatigue was evaluated by an analog visual scale. HRV, Heart rate variability as collected by RR cardiac interbeat time series; EEG, electroencephalographic activities.

The overall procedure lasted about 40 min. In order to discard a potential confounding factor associated with mental fatigue, the participants were asked to self-report their feelings about fatigue at the beginning and at the end of the procedure (Figure 1).

2.3. Stroop Color and Word Test (SCWT)

The SCWT can be used to explore different cognitive functions depending on how the experimenter designs the test. Selective attention was the focus of the present study, which involved the subject selecting which information to process and to ignore during SCWT. The “selective attention theory” argues that color recognition requires more attention than word reading. Therefore, in our conditions, the participants were instructed to pay attention to correctly name the color “ink” of a word that designated a color, with the ‘ink’ and the word sometimes designating the same color (a so-called congruent trial) or different colors (incongruent). A given ratio between incongruent and congruent response times has been proposed as a cue to infer that selective attention has been a dominant process during the task (see Section 3.2).

SCWT was implemented using the software PsyToolkit [31,32]. All stimuli were presented in the center of the screen displaying a black background color. Each trial began with the presentation of a fixation cross that was replaced by the word stimulus after 250 ms (Figure 2). During the task, a word naming a color among “blue”, “green”, “red”, or “yellow” appeared in an unpredictable manner, displayed either in a congruent (similar) color or in incongruent (different) color (blue, green, red, or yellow). The participants had to type on the keyboard where stickers indicated the corresponding colors before the displayed word disappeared (1000 ms) (Figure 2). The next word appeared on the screen 250 ms later.

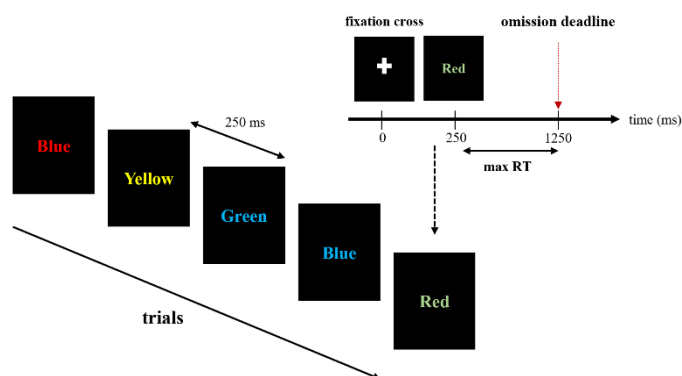


Figure 2. A typical sequence of the Stroop Color and Word Test (SCWT). max RT = maximum response time tolerated, after which the response was considered incorrect.

SCWT performances were reported as two distinct dimensions: correct responses and response times. Both indices were computed considering all responses indistinctively and considering congruent and incongruent trials separately.

2.4. The Single Neurofeedback Session

2.4.1. Description of SMR Training

The single session of NFb lasted 20 min, during which five 3 min runs were used to guide SMR magnification, interspersed by 1 min rest periods. The participant was wearing a headband (Figure 3) (URGONight, Urgotech, Paris, France) equipped with two electrodes located on the C3 and C4 positions and two electrodes located on the mastoids [33]. To reach SMR magnification, no specific instructions were given except to relax [34,35]. The participant had to focus on a vertical bar displayed on a smartphone, thanks to the dedicated app, coupled to auditory feedback that sent rewards each time the SMR power increased for 400 μ s. The participants reached a higher level in the app (as in video games) each time the SMR power was maintained for 2 s. Conversely, they were visually informed of the absence of SMR magnification for 7 s, which brought them back to the lower level. This kind of gamification generally promotes rapid progress, which was carefully quantified here to evaluate NFb training efficacy.

2.4.2. Index of NFb Training Efficacy

As there is was risk that participants failed to achieve significant SMR magnification during training, an assessment of NFb efficacy was needed. Following the guidelines from Ros et al. [36], the within-session dynamics, meaning the dynamics of SMR production over successive runs, were quantified. For that, we used the method proposed by Reichert et al. [35] that consists of calculating the slope of a linear fit when a relative change in SMR power is represented as a function of the five successive NFb runs (Figure 4). Reichert et al. suggest that a better efficacy can be deduced from a higher slope, which makes sense with our “gamification” design during the guided NFb training (see Section 2.4.1). Therefore, the efficacy index corresponded here to the coefficient of a linear fit (slope), computed as follows:



Figure 3. The URGOnight tele-neurofeedback device. The EEG headband (a) permits the recording of sensory-motor cortex electrical activity through four dry electrodes. Two of them are on the C3 and C4 positions, and the others are for reference (ground) and are placed on the mastoids. The mobile application (b) displays and emits visual and audio feedback according to the EEG fluctuations, and the app guides the neurofeedback training.

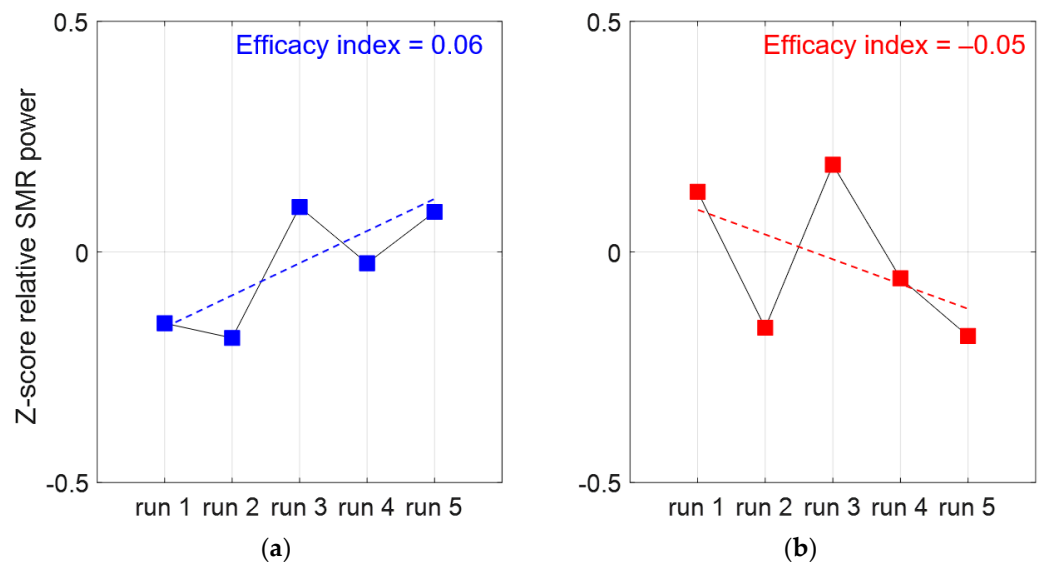


Figure 4. Two examples of individual efficacy quantification where linear fits of SMR relative power as a function of the five successive NFB runs show better efficacy in participant (a) when compared to participant (b).

First, for each run, the relative SMR power was computed as $\text{SMRpower}(8\text{--}12\text{ Hz})/\text{Totalpower}(8\text{--}40\text{ Hz})$. Second, the above ratio was averaged among the collected C3 and C4 signals and calculated for each of the five runs (within session); then, these averaged ratios were expressed as a function of the session mean (Z-score, Figure 4). The NFB efficacy corresponds to the slope of the linear approximation computed over the five-run Z-score values, as shown in Figure 4. The greater the slope, the better the efficacy.

2.5. Frequency Domain Analysis of C4-EEG Time Series during SCWT

C4-EEG data were collected with an URGOnight headband at 200 Hz during the SCWT blocks for the NFB and Ctrl groups. This portable device was preferred to a conventional EEG device for practical considerations. Preprocessed C4-EEG time series were analyzed in the frequency domain by using the ensemble empirical mode decomposition (EEMD) method adapted from Huang [37]. This method discriminates a nonlinear and non-stationary signal into multiple intrinsic mode functions (IMF), allowing frequential components of the signal to be defined. By adding white noise to the signal to assist the decomposition (in the present study, an added white noise presenting a 0.1 standard deviation for 10 realizations and 200 maximum iterations), the EEMD method solves the mode mixing problem potentially described when using the EMD method initially described

by Huang [37]. A detailed description of the EEMD procedure to analyze EEG signals can be found in [38] by Xiao-jun et al. After the decomposition of the C4-EEG signal into IMF, a Hilbert–Huang transform was used to compute the instantaneous frequency and energy of each IMF for each participant (*NFb* and *Ctrl* group) during each SCWT (SCWT-pre and SCWT-post).

2.6. HRV: Analysis of RR Time Series

Cardiac interbeat time intervals (RR) were collected during each SCWT in both the *NFb* and *Ctrl* groups (Figure 1) using a bipolar electrode transmitter belt Polar H10© (Polar®, Finland). The accuracy of this device has been demonstrated elsewhere [39]. The RR time series were imported to Matlab (Matlab Release 2021a, Mathworks, Natick, MA, USA) for subsequent analyses using existing Matlab functions and custom-designed algorithms. First, occasional ectopic beats (the irregularity of the heart rhythm involving extra or skipped heartbeats, e.g., extrasystoles and consecutive compensatory pause), were visually identified and manually replaced with interpolated adjacent values.

2.6.1. Time and Frequency Domain Analyses of RR Time Series

The root mean square of the successive difference (RMSSD) in the RR time series that relies on the magnitude of the short-range fluctuations of heart rate associated with parasympathetic (vagal) modulation was computed. A discrete Fourier transform was computed after cubic spline interpolation to obtain a 4 Hz resampled RR time series. The power in the low-frequency (LF, [0.04–0.15] Hz) and high-frequency bands (HF, [0.15–0.40] Hz) were extracted. The power ratio LF/HF was calculated as an index of the sympathovagal balance [40].

2.6.2. Entropy in RR Time Series and Their Shuffled Surrogates

The irregularity of the RR time series was evaluated using sample entropy computed over a range of observational scales [41] in experimental time series as well as in their shuffled surrogates. The series were first pre-processed given that pronounced non-stationarity could bias entropy measurement [42–44]. The drift in each series was subtracted as the residual of an empirical mode decomposition (EMD). After removing the drift, the signal stationarity was checked using the RWS method [42].

Then, the entropy in the pre-processed series was quantified using the refined composite multiscale entropy (RCMSE) method [30]. This method is better suited for the analysis of short time series, achieves better accuracy in entropy computations, and presents a lower risk of undefined entropy [30]. RCMSE was calculated as follows:

$$RCMSE(x, \tau, m, r) = -\ln\left(\frac{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^{m+1}}{\sum_{k=1}^{\tau} n_{k,\tau}^m}\right), \quad (1)$$

where x is the RR time series, τ the scale factor, m the embedded dimension (here, $m = 2$), and r is the tolerance factor (here, 0.15) [45]. The RCMSE value was calculated for each scale, τ , from $\tau = 1$ to $\tau = 4$. Since the length of the signal is critical for reliable entropy determination, the length of each analyzed time series was determined based on the shortest series among an individual set of recordings. Finally, we calculated an entropy index (Ei) from the area under the curve of RCMSE vs. scales, obtained by using the trapezoidal rule [22,23]. The same procedure was applied to 50 shuffled surrogates (mimicking white noise) of each RR time series to ensure that the RCMSE in the original series departed away from the RCMSE in the surrogates.

2.6.3. Multiscale Multifractality in RR Time Series and Their Phase-Randomized Surrogates

The multifractal multiscale structure of the 1 Hz resampled [23] RR time series were analyzed by the fast DFA algorithm developed by Castiglioni et al. [26]. Given the resampled RR time series x_i of length N samples, we calculated its cumulative sum, y_i . We

split y_i into M maximally overlapped blocks of τ seconds. We detrended each block with a least-square linear regression and calculated the variance of the residuals in each k -th block, $\sigma^2\tau(k)$. The variability function, $Fq(\tau)$, is the q -th moment of $\sigma^2\tau$ [46]:

$$Fq(\tau) = \left(\frac{1}{M} \sum_{k=1}^M \left(\sigma_{\tau}^2(k) \right)^{\frac{q}{2}} \right)^{\frac{1}{q}} \text{ for } q \neq 0, \quad (2)$$

$$Fq(\tau) = e^{\frac{1}{2M} \sum_{k=1}^M \ln(\sigma_{\tau}^2(k))} \text{ for } q = 0, \quad (3)$$

We evaluated Equation (2) for q between $[-5; 5]$ and block sizes, τ , between 10 s and $N/4$ s. We evaluated the multifractal multiscale coefficients as a function of the time-scale, τ , $\alpha(q, \tau)$, calculating the derivative of $\log Fq(\tau)$ vs. $\log n$ [26].

The parameter q in Equations (2) and (3) defines the moment order calculated for the variances of the residuals. In the traditional monofractal DFA [27], the variability function corresponds to the second-order moment (i.e., $q = 2$). While monofractal series exhibit the same α coefficient for all moment orders, q , in multifractal series, positive moment orders, q , weigh more in the contribution of the fractal components with greater amplitudes, and negative moment orders, q , weigh more in the contribution of the fractal components with lower amplitudes.

To define a multifractal degree as a function of scale, τ , MFi(τ) was obtained by calculating the standard deviation of all $\alpha(q, \tau)$. Then, individual MFi profiles were observed as a function of time scales, τ . To compare conditions and groups, we computed a unique multifractal index called MFI by calculating the area under the curve (trapezoid rule) obtained between specific scales. In reference to [22], here, we selected $\tau = 10$ s to $\tau = 17$ s [23]

, which is quite similar to the alpha short-term coefficient reported by [47], $\tau = 8$ s to $\tau = 16$ s, but takes into account the excessive deviations introduced by the method in alpha values at the shortest scales, typically $\tau < 10$ s [26,28].

The proportion of non-linear components in the multifractal time series was computed by generating 50 surrogate series using the iterative amplitude adjusted Fourier-transformed method (IAAFT, [48]) from the 1 Hz resampled HRV time series.

2.7. Statistical Analyses

Values are expressed as means and standard deviations (SD). Outliers were identified using the interquartile range method [49] and replaced by the mean value for the considered sample. The prerequisites for parametric tests were checked using the Shapiro–Wilk test (normality) and the Levene test (homogeneity of variance in samples). To test the NFB training effect on attention, RR dynamics, and EEG frequential features, a two-way repeated measures ANOVA in a 2×2 design (a group between factor (*Ctrl* and *Nfb*) and a time within factor (pre- and post-training) was computed. Holm's correction for multiple comparisons was used as a standard post hoc test to neutralize the potential increase in type I error.

In addition to the classical frequential approach, Bayesian tests ($\log(\text{BF}_{10})$) were computed to extend insight and guide the interpretation of the significance (p -values) according to the likelihood of the alternative hypothesis versus the null hypothesis [50,51] (see Bouny et al. [23] for an interpretation scale of this parameter adapted from Jeffreys, [52]).

A multiple regression analysis using the backward elimination technique was used to predict SCWT performance. The backward elimination begins with all variables of the model. At each stage, the variables that contribute the least to the discriminatory power of the model are removed. If all the remaining variables meet the remaining criteria in the model, the process is stopped. In addition, we rigorously conformed to the basic assumptions of the regression model: linearity, independence, continuity, normality, homoscedasticity, autocorrelation, and outliers. The significance of the model was verified using the F -test for each multiple regression model developed. The coefficients of determination (R^2), adjusted coefficients of determination (adjusted R^2), and standard error of estimate (SEE) for the estimated multiple regression model were calculated.

Because in the presence of multicollinearity the solution of the regression model becomes unstable, the variance inflation factor (VIF) was computed. The VIF measures how much the variance of a regression coefficient is inflated due to multicollinearity.

The data were analyzed using JASP (version 0.16.2.0, <https://jasp-stats.org>, accessed on 12 May 2022) and R (version 4.2.0, R: The R Project for Statistical Computing ([r-project.org](https://www.r-project.org)) accessed on 12 May 2022).

3. Results

3.1. Index of NFb Efficacy

A significant positive slope in SMR power vs. training runs was observed in 60% of the participants, who therefore demonstrated a high capacity to improve the level of SMR generation as the runs were repeated. The heterogeneity observed in individual NFb efficacy provided the opportunity to test NFb efficacy in relation with gains in SCWT performance (Section 3.6).

3.2. Self-Reported Feeling of Fatigue

A two-way (pre vs. post x NFb vs. movie) ANOVA indicated increased levels of self-reported fatigue in each group at the end of the experimental procedure (Figure 5) (simple main effect of time within factor— $F = 50.68$, $p < 0.001$; $\log(\text{BF}10) = 12.76$) and the absence of group-specific increase (interaction effect— $F = 0.36$, $p = 0.55$; $\log(\text{BF}10) = -0.59$).

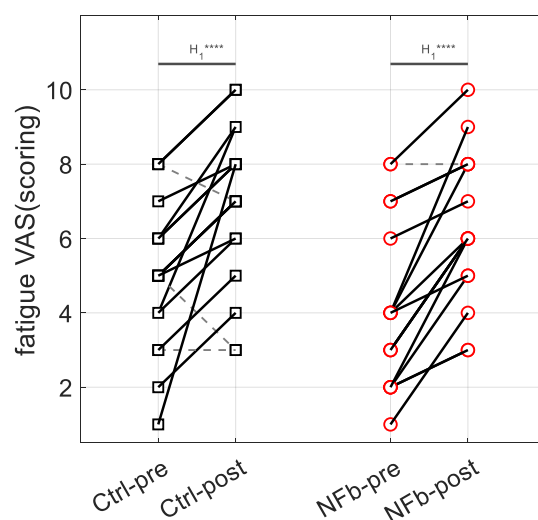


Figure 5. Effect of the intervention on subjective fatigue report by visual analog scale (VAS) of fatigue for the control (Ctrl) and the neurofeedback (NFb) groups. Dashed gray lines indicate decreases while solid black lines indicate increases. Interpretation scale: H1 **** means extreme evidence for the alternative hypothesis.

3.3. Performance in SCWT

We distinguished two dimensions in SCWT performance in both congruent and incongruent trials: the ratio of correct responses and respective response times.

3.3.1. Correct Responses

The ratio of correct responses was significantly improved after NFb, with an interaction effect of group (*Ctrl/NFb*) x time (pre-/post-training) ($F = 5.22$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 0.39$) (Figure 6a). The post hoc analysis indicates that subjects in the *NFb* group significantly improved their ratio after NFb training compared to the *Ctrl* group ($t = -3.24$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 3.33$).

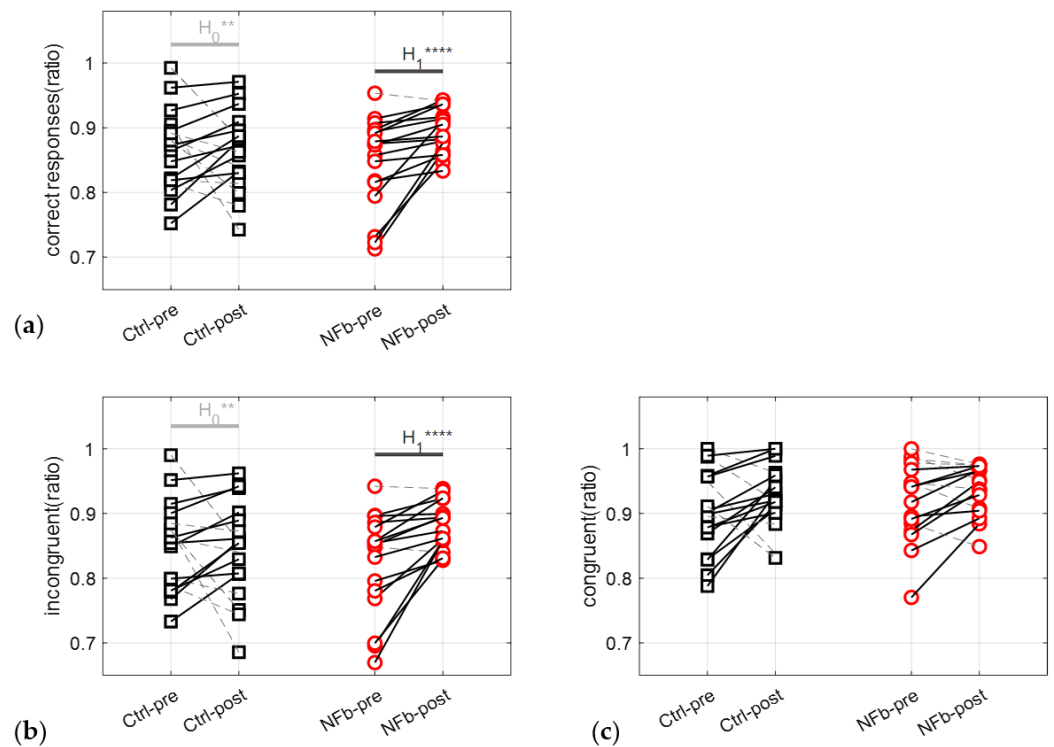


Figure 6. Proportion of correct responses provided by each individual participant in the pre- and post-training Stroop color and words tests (SCWT) for all trials (a), only incongruent trials (i.e., ink color does not match the displayed color word) (b) and only congruent trials (i.e., ink color matches the displayed color word) (c). For all trials (a) and incongruent trials (b), the *NFb* group showed significantly better performances than the control (*Ctrl*) group after training. For congruent trials, no differences were observed. An individual improvement in performance is highlighted by a solid line; a decline in performance is highlighted by a dashed gray line. Interpretation scale: In panels (a) and (b), H_1^{****} and H_0^{**} mean, respectively, extreme evidence for the alternative hypothesis and strong evidence for the null hypothesis. No evidence in panel (c).

Going one step further by focusing on congruent and incongruent trials, it is worth noting that only the ratio of incongruent trials was improved after *NFb*, with an interaction effect of time \times group ($F = 6.77$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}_{10}) = 0.56$) (Figure 6b)). Subjects in the *NFb* group significantly improved the ratio of incongruent responses after *NFb* training compared to the *Ctrl* group ($t = -3.32$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}_{10}) = 3.48$).

3.3.2. Response Times

The two-way ANOVA (pre vs. post \times *NFb* vs. movie) applied on SCWT response times indicated an absence of an *NFb* effect on these parameters. *NFb* training did not modify response times on SCWT among all trials or for the congruent or incongruent trials compared to the *Ctrl* condition (Table 1).

Table 1. Descriptive statistics (means \pm standard deviations) of SCWT response times.

SCWT Response Times (Unit)	<i>Ctrl</i> (N = 18)		<i>NFb</i> (N = 17)	
	Pre	Post	Pre	Post
RTtotal (ms)	616 \pm 55	606 \pm 64	640 \pm 34	611 \pm 36
RTcorrect (ms)	614 \pm 54	604 \pm 63	633 \pm 33	606 \pm 35
RTerror (ms)	664 \pm 139	656 \pm 99	703 \pm 40	669 \pm 56

Table 1. Cont.

SCWT Response Times (Unit)	Ctrl (N = 18)		Nfb (N = 17)	
RTcongruent (ms)	584 ± 51	571 ± 53	597 ± 42	575 ± 38
RTincongruent (ms)	629 ± 60	621 ± 70	652 ± 65	623 ± 34

RTtotal = average response time among all trials; RTcorrect = average response time for correct responses only; RTerror = average response time for wrong responses only; RTcongruent = average response time for congruent trials (i.e., ink color matches the displayed color word); RTincongruent = average response time for incongruent trials (i.e., ink color does not match the displayed color word); SCWT = Stroop color and word test.

3.4. Frequencies and Energy on C4-EEG during SCWT

C4-EEG signals, recorded during the SCWT blocks thanks to the URGOnight, were decomposed into intrinsic mode functions (IMF, Figure 7). Both the IMF instantaneous frequency and instantaneous energy were calculated from the Hilbert–Huang transform for each SCWT (SCWT-pre and SCWT-post) (Table 2).

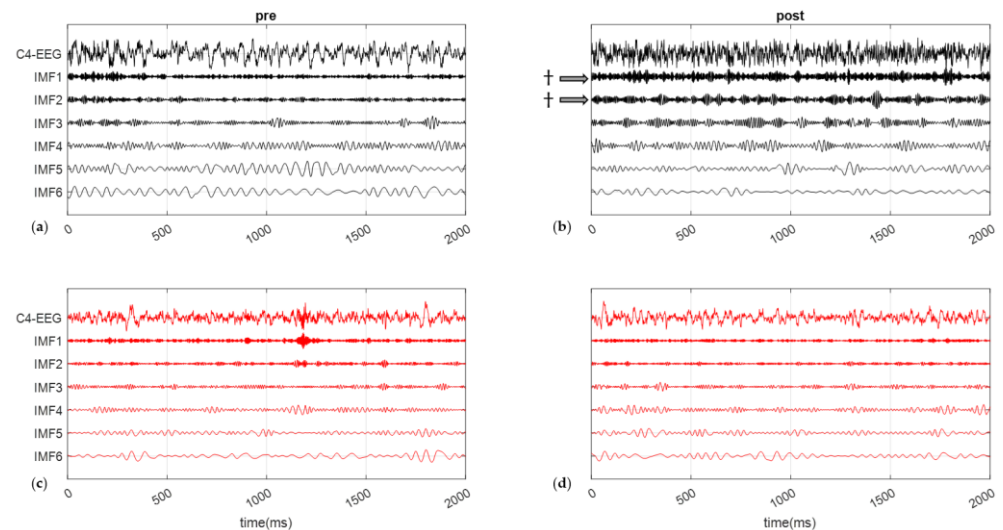


Figure 7. Empirical mode decomposition of typical C4-EEG signals (a 10 s window) into six intrinsic mode functions (IMF). Signal recorded before (a) and after (b) a control movie for a subject from the *Ctrl* group and before (c) and after (d) the SMR-neurofeedback session for a subject from the *Nfb* group. Arrows and † indicate a significant evolution of the magnitude of the associated IMF. Here, the window size of $M = 2000$ corresponds to a 10 s epoch.

Table 2. Means (\pm standard deviations) of frequency and energy values of the six IMFs computed based on the ensemble empirical mode decomposition method [53] conducted on the cerebral activity in the sensory-motor cortex (C4). IMFs were calculated for each group of subjects on pre- and post-Nfb training or watching a movie.

IMFs	Ctrl (N = 18)				Nfb (N = 17)			
	Frequency (Hz)		Energy		Frequency (Hz)		Energy	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
IMF1	50.7 ± 1.6	51.3 ± 2.6	21.8 ± 17.2	42.5 ± 35.6 [†]	51.0 ± 1.6	52.0 ± 1.2	44.5 ± 23.2	36.9 ± 18.8
IMF2	30.0 ± 1.1	30.6 ± 1.8	18.3 ± 10.5	27.9 ± 16.2 [†]	31.4 ± 1.5	31.6 ± 1.0	23.8 ± 13.8	20.0 ± 6.8
IMF3	17.7 ± 0.4	18.2 ± 1.2	17.2 ± 6.7	21.7 ± 8.4	18.4 ± 0.9	18.8 ± 1.2	19.8 ± 7.0	17.7 ± 5.8
IMF4	10.3 ± 0.6	10.6 ± 0.9	18.6 ± 5.0	20.0 ± 5.3	10.8 ± 0.6	10.8 ± 0.4	18.5 ± 3.1	18.1 ± 5.7
IMF5	5.9 ± 0.4	6.2 ± 0.5	19.7 ± 5.5	18.5 ± 3.4	6.2 ± 0.5	6.3 ± 0.3	23.3 ± 9.3	18.7 ± 4.7
IMF6	3.5 ± 0.2	3.6 ± 0.2	16.5 ± 4.6	14.8 ± 3.4	3.6 ± 0.2	3.8 ± 0.3	19.2 ± 3.5	19.5 ± 4.1

IMF = intrinsic mode function. † indicates a significant difference considering the interaction between time within factor and group between factor.

The instantaneous energies of IMF1 and IMF2 did not change after the session for the *NFb* group but were significantly decreased for subjects in the *Ctrl* group, with a significant time \times group interaction ($F = 10.70$, $p < 0.01$; $\log(\text{BF}10) = 1.68$ and $t = -3.71$, $p < 0.01$; $\log(\text{BF}10) = 1.75$ for the IMF1, $F = 9.66$, $p < 0.01$; $\log(\text{BF}10) = 1.68$ and $t = -3.31$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 1.84$ for the IMF2). As illustrated in Table 2, subjects in the *NFb* group better maintained C4-EEG activity in the highest frequencies (50 Hz and 30 Hz) compared to *Ctrl*. These bands correspond, respectively, to gamma and beta cerebral waves, which are associated with information processing (gamma) and attention processes (beta) in cognitive tasks.

No differences were found for the other IMF frequencies.

The capacity of subjects in the *NFb* group to maintain cerebral activities in both IMF1 and IMF2 after NFb was not correlated with the index of NFb efficacy or, consequently, to the subject's ability to produce SMR.

3.5. Heart Rate Dynamics during SCWT

3.5.1. HRV Analysis in Time-Domain and Frequency-Domain

Although vagal and sympathetic markers changed in post vs. pre conditions in each group, a two-way (pre vs. post \times NFb vs. movie) analysis of variance showed that HRV markers in time and in frequency domains failed to show any specific effects of NFb (Table 3). Overall, HF power and LF power (thus total power in HRV) tended to increase after both watching a movie and NFb session, with no change in LF/HF (sympathovagal balance), but this happened indistinctively in the *Ctrl* and the *NFb* group.

Table 3. Mean (\pm standard deviation) of time-(RMSSD) and frequency (Low Frequencies: LF, High Frequencies: HF, sympatho-vagal ratio: LF/HF) domains indices and nonlinear complexity indices (entropy index, Ei and multifractality, MFI) computed from RR time series.

HRV Variables (Unit)	<i>Ctrl</i> (N = 18)		<i>NFb</i> (N = 17)	
	Pre	Post	Pre	Post
RMSSD (ms)	51.4 \pm 24.0	62.8 \pm 27.2 *	47.2 \pm 20.2	54.7 \pm 17.0 *
LF (ms ² /Hz)	1399 \pm 764	2374 \pm 1660 *	1618 \pm 1103	1943 \pm 1351
HF (ms ² /Hz)	1041 \pm 795	1339 \pm 947 *	727 \pm 486	1097 \pm 711 *
LF/HF	1.50 \pm 0.62	1.68 \pm 0.72	2.28 \pm 0.85	1.97 \pm 0.85
Ei (u.a.)	5.98 \pm 0.62	6.02 \pm 0.21	6.11 \pm 0.31	6.13 \pm 0.47
MFI (u.a.)	0.65 \pm 0.40	0.42 \pm 0.17 †	0.48 \pm 0.23	0.50 \pm 0.19

RMSSD = root mean square of successive difference; LF = low frequencies power in HRV power spectrum; HF = high frequencies power in HRV power spectrum; LF/HF = ratio of low frequencies on high frequencies; Ei = entropy index; MFI = multifractal index. * indicates a significant difference considering time within factor, † indicates a significant difference considering interaction between time within factor and group between factor.

3.5.2. Entropy in HRV

Complexity was quantified by entropy (RCMSE, marker: Ei) and the self-similarity multifractal multiscale DFA (marker: MFI) during both SCWT-pre and SCWT-post.

The entropy marker (Ei) did not differ between groups or experimental conditions. NFb training did not modify entropy markers compared to watching a movie.

The Bayesian factor confirmed this result by supporting strong evidence for the null hypothesis for the main time effect on the RCMSE measure ($\log(\text{BF}10) = -1.34$) and very strong evidence for the interaction effect ($\log(\text{BF}10) = -3.21$).

3.5.3. Scale-Specific Multifractality in HRV

The multiscale multifractal marker MFI, obtained from HRV during SCWT, significantly decreased in the *Ctrl* group but reached similar values before and after the NFb session ($t = -0.26$, $p = 1.00$; $\log(\text{BF}10) = -1.08$), with a significant interaction effect of time

\times group ($F = 6.59$, $p < 0.05$; $\log(\text{BF}10) = 0.99$), showing a loss of multifractality in the *Ctrl* group ($t = 3.42$, $p < 0.01$; $\log(\text{BF}10) = 2.23$). In order to depart from background noise as a possible explanation of this effect, we performed the same ANOVA on the average values of 50 phase-randomized (IAAFT) surrogates of each original series. After phase-randomization, as expected, the ANOVA showed that the NFB effect disappeared ($F = 0.05$, $p = 0.83$; $\log(\text{BF}10) = 0.14$). Therefore, the NFB effect observed in the MFI of the original series was not fortuitous.

The relative evolution of the neurophysiological (EEG and HRV) and psychological (fatigue) parameters that could explain the observed changes in cognitive performance are illustrated in Figure 8.

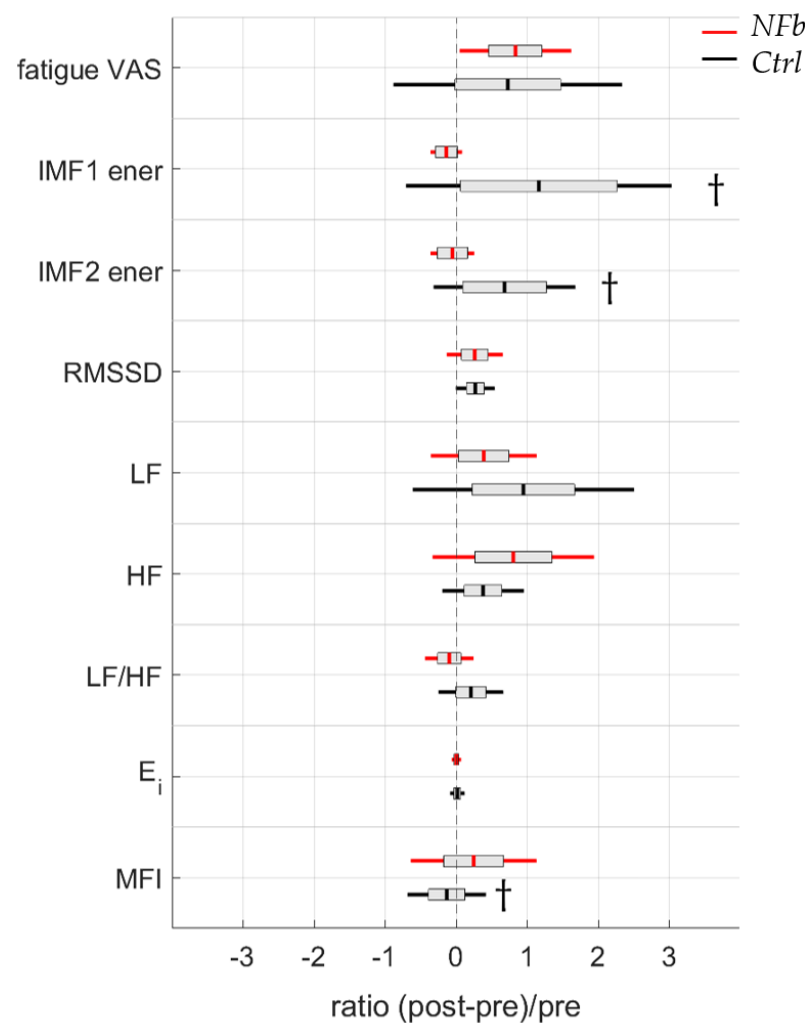


Figure 8. Psychological (visual analogic scale (VAS) of fatigue) and neurophysiological (from C4-EEG and HRV) feature evolution from before and after a neurofeedback training for the *NFB* group or a control movie for the *Ctrl* group. IMF = intrinsic mode function; RMSSD = root mean square of successive differences; LF = low-frequency power in HRV power spectrum; HF = high-frequency power in HRV power spectrum; LF/HF = ratio of low frequencies and high frequencies; E_i = entropy index; MFI = multifractal index. † indicates a significant difference considering interaction between time within factor and group between factor.

These parameters have been integrated in a multiple linear regression model using backward elimination to define the best predictors of attention performance enhancement. This methodology is presented in the section below.

3.6. Multiple Linear Regression

Multivariate linear regressions using backward data entry were performed, considering the *NFb* group, to determine potential predictors of *NFb*-induced changes in SCWT performance. When considering the ratio of correct responses among all trials, changes in multifractality ($\Delta\text{MFI} = \text{MFI}_{\text{pre}} - \text{MFI}_{\text{post}}$) was the stronger predictor, in association with individual ability to generate SMR during *NFb* training, quantified here as “efficacy” (Equation (4), $F = 10.49$, $p < 0.05$).

As a major outcome, it is worth noting that ΔMFI on its own was a strong predictor of performance when focusing on the ratio of correct answers on incongruent trials (Equation (5) $F = 18.663$, $p = 0 < 0.01$).

$$\Delta \text{NFb-induced changes in SCWT}_{\text{all trials}} = 0.039 + (0.062 \times \Delta\text{MFI}) + (0.117 \times \text{efficacy}) \quad (4)$$

$$\Delta \text{NFb-induced changes in SCWT}_{\text{Incongruents}} = 0.064 + (0.176 \times \Delta\text{MFI}) \quad (5)$$

Although we noted a weak collinearity between ΔMFI and efficacy, which was too low to affect the validity of the model in Equation (4) ($\text{VIF} = 1.96$), we thought it was interesting to note that a positive correlation existed between training efficacy and ΔMFI ($r = 0.70$, $p < 0.05$). The more a participant was able to produce SMR during *NFb*, the more he maintained heartbeat complexity, and, based on Equation (5), SCWT performances, thus highlighting selective attention.

4. Discussion

As a main finding in the present study, we show that a single session of neurofeedback training (*NFb*) improved selective attention, which was tightly coupled with the emergence of a new dynamic structuring of brain–heart interplay. The links we observed between *NFb* efficacy, an *NFb*-induced gain in cognitive performances during SCWT, and the multifractal behavior of HRV add significant value to conclude the real effects of a single SMR-*NFb* session in our conditions, beyond a placebo effect, and go beyond a simple observation to suggest a mechanistic neurovisceral support. Although studies exploring a single session of SMR-*NFb* are scarce to date, our results extending the data to heart–brain interplay are coherent with a recent initiative extending self-reported and EEG improvements to cortisol regulation [11]. Both studies report on EEG correlates and go beyond these local effects to argue for the remodeling of much larger neurovisceral networks after a single session of *NFb*.

SMR-*NFb* training is a brainwave technique whose main effects on neural processes have been associated with the attenuation of somatosensory information flux to the cortex during SMR activity [3,8,9,11], which can persist in the form of cognitive and behavioral improvements after the training session [54]. The underlying mechanisms supporting a persistent effect are still poorly described to date regarding a single *NFb* session. Most of the time, mechanisms must be inferred from experimental conditions, the dispositions of participants (e.g., the healthy or diseased), and EEG correlates, but inconsistent results can make it difficult to organize insights in a coherent way. Goncalves et al. [55] observed no effect in healthy participants completing the attention network task. By contrast, a recent study showed a feeling of calm and reduced tension that was coherently associated with persistent EEG enhancements in the SMR band and reduced levels of salivary cortisol [11]. Less cortisol accumulation in the organism, a process modulated by the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, indicates that the positive effects of a single *NFb* session are not confined to a few areas of the brain but rather rely on processes that unfold across a neurovisceral network where the adrenal glands represent the end effector. Our approach also built on *NFb* consequences across a neurovisceral integration, using the heart as an end effector, and focused on HRV as a source of information. Although part of the information may be grasped by the classical mode decomposition of HRV, the way dynamic interactions cohere through an intricate cognitive-autonomic network has been better described by fractal and entropy metrics in recent studies [21–26]. In line with this intuition, here, we

found no relevant information in the time and frequency domains of HRV in response to NFB but rather entropy and fractal metrics in HRV helped elaborate on the integrated effects of NFB. The reasoning is deeply rooted in recent links established between cognitive activity, autonomic control, and HRV [21–23]. The level of irregularity in HRV is classically assessed by entropy metrics [41]. This level is thought to describe the activity of the CAN and its interference with cognitive modulations [19,22]. A situation where anxiety-driven changes in amygdala activity interfere with cognitively driven processes leads to a significant reduction in HRV irregularity [21]. Since in our conditions entropy did not change after NFB, the reduction in anxiety might not be the main factor restructuring the main network supporting a sharpened attention during SCWT (Figure 6). There is no discrepancy with the recent observation by Gadea et al. [11] that a reduction in anxiety can result from a single NFB session because our participants were cognitively active during the experimental measurements, though they were evaluated in resting conditions in the later study. Here, when facing SCWT requirements, anxiety reduction may not represent a dominant effect participating in the restructuring of the neurovisceral system, which is associated with better selective attention. Rather, by showing substantial changes in the scale-specific multifractality of HRV, other mechanisms are suspected. With a multifractality during SCWT that was better maintained in participants of the *NFb* group, the positive effects of a single NFB session most likely concern the ability to preserve critical interconnections in structuring the emergence of selective attention. By considering the degree of multifractality at distinct time scales of HRV, Castiglioni et al. [26,28] claimed to have developed a fine way to analyze multifractality in heart rate dynamics. Particularly in the short-range of HRV where scale-free and mode-locked processes are intertwined, evaluating scale-specific multifractal behavior has been valued when it comes to depicting a cognitive-autonomic architecture [23]. In agreement with Bouny et al. [23], the restructuring of this network seemed to operate across scales 10-to-17 s after NFB, as indicated by levels of multifractality (Table 3). The ability of participants in the *NFb* group to maintain normal levels during the post-SWCT while said level dropped in the *Ctrl* group appeared as the main correlate of a gain in selective attention (Equation (5)). When taking account of individual behavior during the single NFB training session, these two combined variables were also strong predictors of SCWT gains (Equation (4)). The multifractal properties in complex system behavior have been linked to adaptability [56]. It should be concluded that NFB in our conditions allowed the maintenance of a flexible cognitive adaptation to SCWT, where this particular ability was dropped in participants of the *Ctrl* group who lost part of their adaptability during the post-SCWT. The loss of adaptability in the *Ctrl* group may be explained by fatigue, a feeling that was self-reported in each group (Figure 5). By maintaining the complex structuring of neurovisceral integration in the NFB-trained participants who declared a similar level of fatigue, NFB might facilitate the emergence of cognitive functions [23], including selective attention. A specific network has been identified by neuroimaging studies and called the sustained attention network (SAN), including cortical areas (prefrontal cortex, anterior insula, and parietal areas) and subcortical structures (cerebellar vermis, thalamus, putamen, and midbrain) [13]. By using neuroimaging-based feedback to selectively activate this core network while concomitantly deactivating the default mode network (mind-wandering), an alternative method to the presently used SMR-NFB showed that it is possible to improve sustained attention [57]. Since SMR-NFB facilitates the modulation of thalamocortical networks [3], it might be proposed that this NFB technique improves the brain–heart interplay specifically in the selective attention parts of the SAN.

The C4-EEG analysis during SCWT provides additional evidence about the role of NFB in counteracting the onset of mental fatigue. In particular, high-frequency modulations are affected by mental fatigue [58], and these particular frequencies were better maintained during the 8 min SCWT in the *NFb* group (Table 2). To resume in our conditions, while fatigue deteriorated the neural capacities of activation as well as neurovisceral networked

coordination, a single session of NFb practice helped counteract these effects to the benefit of a neurovisceral structuring in favor of the emergence of selective attention.

As a whole, the present study also helped to assess the single-session NFb technique beyond any placebo effect and may help structure future NFb interventions. Despite obvious interest in NFb training for health and well-being, the practice in itself may appear unattractive as long as a significant number of daily repeated sessions is needed. The individual ability to generate SMR waves with sufficient propensity during training is another drawback. Our results might pave the way for one-shot NFb practice, inviting a rigorous control on training efficacy. Thanks to the visual NFb training provided by the headset/smartphone device, here, 60% of the NFb participants were able to generate more and more SMR during five short successive trials in a single session (Figure 3), though they had no previous experience with NFb. This means that NFb practicability can be strengthened over years thanks to the development of user-friendly connected devices.

5. Conclusions

Using the SCWT as an experimental challenge, our study elaborated on cognitive-autonomic interactions to grasp the NFb effects on the cognitive dispositions of young healthy subjects. Our observations add to recent intuitions that a single SMR-NFb session improves brain modulations, as reflected in both self-reported feelings and neurophysiological correlates. It is speculated that the underlying mechanisms may involve two critical networks known as SAN and CAN with common structures that are jointly stimulated by SMR-NFb, which may provide a neurophysiological background explaining the improvement in selective attention.

However, this study is not without limitations; since we used a home-based device designed for non-clinical use, using a sham-controlled group, as consensually recommended by guidance, was not possible. Rather, we used a control group watching a cognitively and emotionally neutral documentary. Better evidence of the NFb effect could also be obtained by replicating this experiment with a broader sample of participants, which would strengthen the observed effect size.

To conclude, adding to a recent work showing improved mood modulations using a single session of SMR-NFb to achieve anxiety reduction, we suggest here that other mechanisms might operate through a new structuring of heart–brain interplay that supports the emergence of better selective attention. Further studies are needed to explore which neurophysiological processes can be remodeled after a single session of NFb. They might be inspired by the fact that improved selective attention is useful on its own and in combination with other cognitive processes, such as those involved in learning.

Author Contributions: Conceptualization, P.B., E.T.C. and V.D.-A.; methodology, P.B., L.M.A., V.D.-A., Y.P. and A.B.; software, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; validation, P.B., L.M.A., E.T.C. and V.D.-A.; formal analysis, P.B.; investigation, P.B.; resources, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; data curation, P.B. and V.D.-A.; writing—original draft preparation, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; writing—review and editing, P.B., L.M.A., Y.P., E.T.C. and V.D.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The Company URGOTECH (Paris, France), which develops the SMR-NFb device, support the thesis work of graduate student P.B. with CIFRE grant number 2020/0649. The APC was funded by the company URGOTECH.

Institutional Review Board Statement: All the procedures were approved by the IRB of the faculté des STAPS and follow the rules of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable requests.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Roth, S.R.; Serman, M.B.; Clemente, C.D. Comparison of EEG Correlates of Reinforcement, Internal Inhibition and Sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1967**, *23*, 509–520. [[CrossRef](#)]
2. Serman, M.B.; Wyrwicka, W. EEG Correlates of Sleep: Evidence for Separate Forebrain Substrates. *Brain Res.* **1967**, *6*, 143–163. [[CrossRef](#)]
3. Serman, M.B. Physiological Origins and Functional Correlates of EEG Rhythmic Activities: Implications for Self-Regulation. *Biofeedback Self-Regul.* **1996**, *21*, 3–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Serman, M.B.; Egner, T. Foundation and Practice of Neurofeedback for the Treatment of Epilepsy. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2006**, *31*, 21–35. [[CrossRef](#)]
5. Lubar, J.F.; Shouse, M.N. EEG and Behavioral Changes in a Hyperkinetic Child Concurrent with Training of the Sensorimotor Rhythm (SMR): A Preliminary Report. *Biofeedback Self-Regul.* **1976**, *1*, 293–306. [[CrossRef](#)]
6. Shouse, M.N.; Lubar, J.F. Operant Conditioning of EEG Rhythms and Ritalin in the Treatment of Hyperkinesia. *Biofeedback Self-Regul.* **1979**, *4*, 299–312. [[CrossRef](#)]
7. Arns, M.; de Ridder, S.; Strehl, U.; Breteler, M.; Coenen, A. Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention, Impulsivity and Hyperactivity: A Meta-Analysis. *Clin. EEG Neurosci.* **2009**, *40*, 180–189. [[CrossRef](#)]
8. Egner, T.; Gruzelić, J.H. Learned Self-Regulation of EEG Frequency Components Affects Attention and Event-Related Brain Potentials in Humans. *Neuroreport* **2001**, *12*, 4155–4159. [[CrossRef](#)]
9. Vernon, D.; Egner, T.; Cooper, N.; Compton, T.; Neilands, C.; Sheri, A.; Gruzelić, J. The Effect of Training Distinct Neurofeedback Protocols on Aspects of Cognitive Performance. *Int. J. Psychophysiol.* **2003**, *47*, 75–85. [[CrossRef](#)]
10. Rueda, M.R.; Pozuelos, J.P.; Cómbita, L.M. Dept. of Experimental Psychology, Center for Research on Mind, Brain, and Behavior (CIMCYC), Universidad de Granada, Spain Cognitive Neuroscience of Attention From Brain Mechanisms to Individual Differences in Efficiency. *AIMS Neurosci.* **2015**, *2*, 183–202. [[CrossRef](#)]
11. Gadea, M.; Aliño, M.; Hidalgo, V.; Espert, R.; Salvador, A. Effects of a Single Session of SMR Neurofeedback Training on Anxiety and Cortisol Levels. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* **2020**, *50*, 167–173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Dayan, P.; Kakade, S.; Montague, P.R. Learning and Selective Attention. *Nat. Neurosci.* **2000**, *3*, 1218–1223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Langner, R.; Eickhoff, S.B. Sustaining Attention to Simple Tasks: A Meta-Analytic Review of the Neural Mechanisms of Vigilant Attention. *Psychol. Bull.* **2013**, *139*, 870–900. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Rosenberg, M.D.; Finn, E.S.; Scheinost, D.; Papademetris, X.; Shen, X.; Constable, R.T.; Chun, M.M. A Neuromarker of Sustained Attention from Whole-Brain Functional Connectivity. *Nat. Neurosci.* **2016**, *19*, 165–171. [[CrossRef](#)]
15. Benarroch, E.E. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin. Proc.* **1993**, *68*, 988–1001. [[CrossRef](#)]
16. Thayer, J.F.; Saus-Rose, E.; Johnsen, B.H. Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-Regulation, Adaptation, and Health. *Ann. Behav. Med.* **2009**, *37*, 141–153. [[CrossRef](#)]
17. Valenza, G.; Sclocco, R.; Duggento, A.; Passamonti, L.; Napadow, V.; Barbieri, R.; Toschi, N. The Central Autonomic Network at Rest: Uncovering Functional MRI Correlates of Time-Varying Autonomic Outflow. *NeuroImage* **2019**, *197*, 383–390. [[CrossRef](#)]
18. Mather, M.; Thayer, J. How Heart Rate Variability Affects Emotion Regulation Brain Networks. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **2018**, *19*, 98–104. [[CrossRef](#)]
19. Young, H.; Benton, D. We Should Be Using Nonlinear Indices When Relating Heart-Rate Dynamics to Cognition and Mood. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 16619. [[CrossRef](#)]
20. Porta, A.; Bari, V.; Ranuzzi, G.; De Maria, B.; Baselli, G. Assessing Multiscale Complexity of Short Heart Rate Variability Series through a Model-Based Linear Approach. *Chaos Interdiscip. J. Nonlinear Sci.* **2017**, *27*, 093901. [[CrossRef](#)]
21. Blons, E.; Arzac, L.M.; Gilfriche, P.; McLeod, H.; Lespinet-Najib, V.; Grivel, E.; Deschodt-Arsac, V. Alterations in Heart-Brain Interactions under Mild Stress during a Cognitive Task Are Reflected in Entropy of Heart Rate Dynamics. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 18190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Blons, E.; Arzac, L.; Gilfriche, P.; Deschodt-Arsac, V. Multiscale Entropy of Cardiac and Postural Control Reflects a Flexible Adaptation to a Cognitive Task. *Entropy* **2019**, *21*, 1024. [[CrossRef](#)]
23. Bouny, P.; Arzac, L.M.; Touré Cuq, E.; Deschodt-Arsac, V. Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy* **2021**, *23*, 663. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys. Rev. Lett.* **2002**, *89*, 068102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Faes, L.; Porta, A.; Javorka, M.; Nollo, G. Efficient Computation of Multiscale Entropy over Short Biomedical Time Series Based on Linear State-Space Models. *Complexity* **2017**, *2017*, e1768264. [[CrossRef](#)]
26. Castiglioni, P. A Fast DFA Algorithm for Multifractal Multiscale Analysis of Physiological Time Series. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 18. [[CrossRef](#)]
27. Peng, C.K.; Havlin, S.; Stanley, H.E.; Goldberger, A.L. Quantification of Scaling Exponents and Crossover Phenomena in Nonstationary Heartbeat Time Series. *Chaos* **1995**, *5*, 82–87. [[CrossRef](#)]
28. Castiglioni, P.; Lazzeroni, D.; Coruzzi, P.; Faini, A. Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity* **2018**, *2018*, 1–14. [[CrossRef](#)]


29. Ivanov, P.C.; Amaral, L.A.N.; Goldberger, A.L.; Havlin, S.; Rosenblum, M.G.; Struzik, Z.R.; Stanley, H.E. Multifractality in Human Heartbeat Dynamics. *Nature* **1999**, *399*, 461–465. [[CrossRef](#)]
30. Wu, S.-D.; Wu, C.-W.; Lin, S.-G.; Lee, K.-Y.; Peng, C.-K. Analysis of Complex Time Series Using Refined Composite Multiscale Entropy. *Phys. Lett. A* **2014**, *378*, 1369–1374. [[CrossRef](#)]
31. Stoet, G. PsyToolkit: A Software Package for Programming Psychological Experiments Using Linux. *Behav. Res. Methods* **2010**, *42*, 1096–1104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Stoet, G. PsyToolkit: A Novel Web-Based Method for Running Online Questionnaires and Reaction-Time Experiments. *Teach. Psychol.* **2017**, *44*, 24–31. [[CrossRef](#)]
33. Krepel, N.; Egtberts, T.; Touré-Cuq, E.; Bouny, P.; Arns, M. Evaluation of the URGONight Tele-Neurofeedback Device: An Open-Label Feasibility Study with Follow-Up. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2022**, *47*, 43–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kober, S.E.; Schweiger, D.; Witte, M.; Reichert, J.L.; Grieshofer, P.; Neuper, C.; Wood, G. Specific Effects of EEG Based Neurofeedback Training on Memory Functions in Post-Stroke Victims. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2015**, *12*, 107. [[CrossRef](#)]
35. Reichert, J.L.; Kober, S.E.; Neuper, C.; Wood, G. Resting-State Sensorimotor Rhythm (SMR) Power Predicts the Ability to up-Regulate SMR in an EEG-Instrumental Conditioning Paradigm. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **2015**, *126*, 2068–2077. [[CrossRef](#)]
36. Ros, T.; Enriquez-Geppert, S.; Zotev, V.; Young, K.D.; Wood, G.; Whitfield-Gabrieli, S.; Wan, F.; Vuilleumier, P.; Vialatte, F.; Van De Ville, D.; et al. Consensus on the Reporting and Experimental Design of Clinical and Cognitive-Behavioural Neurofeedback Studies (CRED-Nf Checklist). *Brain* **2020**, *143*, 1674–1685. [[CrossRef](#)]
37. Huang, N.; Shen, Z.; Long, S.; Wu, M.L.C.; Shih, H.; Zheng, Q.; Yen, N.-C.; Tung, C.-C.; Liu, H. The Empirical Mode Decomposition and the Hilbert Spectrum for Nonlinear and Non-Stationary Time Series Analysis. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Eng. Sci.* **1998**, *454*, 903–995. [[CrossRef](#)]
38. Xiao-Jun, Z.; Shi-Qin, L.; Fan, L.; Yu, X. The EEG Signal Process Based on EEMD. In Proceedings of the 2011 2nd International Symposium on Intelligence Information Processing and Trusted Computing, Wuhan, China, 22–23 October 2011; IEEE: Wuhan, China, 2011; pp. 222–225.
39. Pasadyn, S.R.; Soudan, M.; Gillinov, M.; Houghtaling, P.; Phelan, D.; Gillinov, N.; Bittel, B.; Desai, M.Y. Accuracy of Commercially Available Heart Rate Monitors in Athletes: A Prospective Study. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* **2019**, *9*, 379–385. [[CrossRef](#)]
40. Malik, M. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart Rate Variability Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Eur. Heart J.* **1996**, *93*, 1043–1065.
41. Costa, M.; Goldberger, A.L.; Peng, C.-K. Multiscale Entropy Analysis of Biological Signals. *Phys. Rev. E* **2005**, *71*, 021906. [[CrossRef](#)]
42. Porta, A.; D’Addio, G.; Guzzetti, S.; Lucini, D.; Pagani, M. Testing the Presence of Non Stationarities in Short Heart Rate Variability Series. In Proceedings of the Computers in Cardiology, Chicago, IL, USA, 19–22 September 2004; IEEE: Chicago, IL, USA, 2004; pp. 645–648.
43. Magagnin, V.; Bassani, T.; Bari, V.; Turiel, M.; Maestri, R.; Pinna, G.D.; Porta, A. Non-Stationarities Significantly Distort Short-Term Spectral, Symbolic and Entropy Heart Rate Variability Indices. *Physiol. Meas.* **2011**, *32*, 1775–1786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Gow, B.; Peng, C.-K.; Wayne, P.; Ahn, A. Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations. *Entropy* **2015**, *17*, 7926–7947. [[CrossRef](#)]
45. Silva, L.E.V.; Cabella, B.C.T.; Neves, U.P.d.C.; Murta Junior, L.O. Multiscale Entropy-Based Methods for Heart Rate Variability Complexity Analysis. *Phys. Stat. Mech. Its Appl.* **2015**, *422*, 143–152. [[CrossRef](#)]
46. Kantelhardt, J.W.; Zschiegner, S.A.; Koscielny-Bunde, E.; Bunde, A.; Havlin, S.; Stanley, H.E. Multifractal Detrended Fluctuation Analysis of Nonstationary Time Series. *Phys. Stat. Mech. Its Appl.* **2002**, *316*, 87–114. [[CrossRef](#)]
47. Castiglioni, P.; Omboni, S.; Parati, G.; Faini, A. Day and Night Changes of Cardiovascular Complexity: A Multi-Fractal Multi-Scale Analysis. *Entropy* **2020**, *22*, 462. [[CrossRef](#)]
48. Schreiber, T.; Schmitz, A. Improved Surrogate Data for Nonlinearity Tests. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 635–638. [[CrossRef](#)]
49. Tukey, J.W. *Exploratory Data Analysis*; Addison-Wesley Pub. Co.: Reading, MA, USA, 1977; ISBN 978-0-201-07616-5.
50. Rouder, J.N.; Speckman, P.L.; Sun, D.; Morey, R.D.; Iverson, G. Bayesian t Tests for Accepting and Rejecting the Null Hypothesis. *Psychon. Bull. Rev.* **2009**, *16*, 225–237. [[CrossRef](#)]
51. Keyesers, C.; Gazzola, V.; Wagenmakers, E.-J. Using Bayes Factor Hypothesis Testing in Neuroscience to Establish Evidence of Absence. *Nat. Neurosci.* **2020**, *23*, 788–799. [[CrossRef](#)]
52. Jeffreys, H. *Theory of Probability*, 3rd ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1961.
53. Wu, Z.; Huang, N.E. Ensemble Empirical Mode Decomposition: A Noise-Assisted Data Analysis Method. *Adv. Adapt. Data Anal.* **2009**, *1*, 1–41. [[CrossRef](#)]
54. Viviani, G.; Vallesi, A. EEG-Neurofeedback and Executive Function Enhancement in Healthy Adults: A Systematic Review. *Psychophysiology* **2021**, *58*, e13874. [[CrossRef](#)]
55. Gonçalves, Ó.F.; Carvalho, S.; Mendes, A.J.; Leite, J.; Boggio, P.S. Neuromodulating Attention and Mind-Wandering Processes with a Single Session Real Time EEG. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2018**, *43*, 143–151. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Torre, K.; Vergotte, G.; Viel, É.; Perrey, S.; Dupeyron, A. Fractal Properties in Sensorimotor Variability Unveil Internal Adaptations of the Organism before Symptomatic Functional Decline. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 15736. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

-
57. Pamplona, G.S.P.; Heldner, J.; Langner, R.; Koush, Y.; Michels, L.; Ionta, S.; Scharnowski, F.; Salmon, C.E.G. Network-Based FMRI-Neurofeedback Training of Sustained Attention. *NeuroImage* **2020**, *221*, 117194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 58. Borghini, G.; Astolfi, L.; Vecchiato, G.; Mattia, D.; Babiloni, F. Measuring Neurophysiological Signals in Aircraft Pilots and Car Drivers for the Assessment of Mental Workload, Fatigue and Drowsiness. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *44*, 58–75. [[CrossRef](#)]

Annexe 3

Article

Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence

Pierre Bouny^{1,2}, Laurent M. Arzac^{1,*}, Antoine Guérin², Guillam Nerinx^{1,2} and Veronique Deschodt-Arsac¹ 

¹ Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, IMS, UMR 5218, F-33400 Talence, France; pierre.bouny@u-bordeaux.fr (P.B.); veronique.arsac@u-bordeaux.fr (V.D.-A.)

² URGOTECH, 15 Avenue d'Iéna, F-75116 Paris, France; aguerin@urgotech.fr

* Correspondence: laurent.arsac@u-bordeaux.fr

Abstract: Cardiac coherence is a state achieved when one controls their breathing rate during the so-called resonance frequency breathing. This maneuver allows respiratory-driven vagal modulations of the heart rate to superimpose with sympathetic modulations occurring at 0.1 Hz, thereby maximizing autonomous power in heart-to-brain connections. These stimulations have been shown to improve vagal regulations, which results in obvious benefits for both mental and organic health. Here, we present a device that is able to deliver visual and haptic cues, as well as HRV biofeedback information to guide the user in maintaining a 0.1 Hz breathing frequency. We explored the effectiveness of cardiac coherence in three guidance conditions: visual, haptic and visuo-haptic breathing. Thirty-two healthy students (sixteen males) were divided into three groups that experienced five minutes of either visual, haptic and visuo-haptic guided breathing at 0.1 Hz. The effects of guidance on the (adequate) breathing pattern and heart rate variability (HRV) were analyzed. The interest of introducing haptic breathing to achieve cardiac coherence was shown in the haptic and visuo-haptic groups. Especially, the $P_{0.1}$ index, which indicates how the autonomous power is 'concentrated' at 0.1 Hz in the PSD spectrum, demonstrated the superiority of combining haptic with visual sensory inputs in potentiating cardiac coherence (0.55 ± 0.20 for visuo-haptic vs. 0.28 ± 0.14 for visual only guidance; $p < 0.05$) haptic-induced effectiveness could be an asset for a more efficient and time-saving practice, allowing improved health and well-being even under tight time constraints.

Keywords: cardiac coherence; resonance frequency breathing; haptic sensor; HRV biofeedback; anxiety; stress



Citation: Bouny, P.; Arzac, L.M.; Guérin, A.; Nerinx, G.; Deschodt-Arsac, V. Guiding Breathing at the Resonance Frequency with Haptic Sensors Potentiates Cardiac Coherence. *Sensors* **2023**, *23*, 4494. <https://doi.org/10.3390/s23094494>

Academic Editor: Jinseok Lee

Received: 14 March 2023

Revised: 26 April 2023

Accepted: 3 May 2023

Published: 5 May 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cardiac coherence describes a state where heart rate variability (HRV) exhibits a unique oscillatory frequency with large oscillations [1–4]. Achieving cardiac coherence improves bottom-up vagal stimulations of the brain [5–7]. Although a number of methods exist that can be used to achieve cardiac coherence, it has been stressed that maintaining a precise breathing frequency may achieve maximal benefits. This line of thought promotes the development of accurate devices to enhance the best practice of guided breathing. Here, we were interested in the role played by haptic guidance when it was combined with (more classical) visual biofeedback in order to stimulate adequate breathing behavior and potentiate cardiac coherence.

Reaching perfect cardiac coherence and maintaining it for minutes is not trivial. A number of experimental studies have shown obvious benefits for health and well-being after a few sequences [5,6,8–11] or even one sequence of cardiac coherence practice [12,13]. The benefits are attributed to the exacerbated power in heart-to-brain bottom-up connections during practice, which is a condition that drives brain network remodeling. Improved functioning of the central network processes has critical effects on perceptual, cognitive and emotional regulation in patients, which are described, e.g., in terms of improved stress

management, decreased PTSD symptoms and better attentional skills [14,15]. In healthy people, the practice helped them to perform better in cognitive tasks and improved the management of stressful situations [12,16], even among highly trained athletes engaged in important competitions [17].

The heart–brain interplay has been described through a functional network [18–20] linking the central nervous system (CNS) and the autonomous nervous system (ANS). Assessing the particular functioning of the so-called Central Autonomic Network can help researchers to grasp the main (dys)functions in both mental [21,22] and organic health [19,23]. It is known for years that the heart continuously sends bottom-up stimuli to the brain [24]. Specific bottom-up stimulation sent through the heart-to-brain network can have significant benefits for brain functions [23–25]. Observing obvious benefits requires that the power in HRV-driven afferences is maximized for minutes, which is a typical behavior associated with cardiac coherence. The control of breathing to achieve so-called resonance frequency breathing is an efficient way to achieve cardiac coherence.

The short-range regulation of the heart rate by sympathetic and vagal branches of the autonomous nervous system (ANS) can be conceived as a two-oscillator system, affecting the basic heart rhythm imposed by the sinus node. The dominant influence on short-term HRV of the sympathetic drive results in a 0.1 Hz rhythm emerging from a central descending command and the baroreflex loop linked to vasomotor control of whole-body vascular beds (Mayer waves). Concurrently, modulation by the parasympathetic system is driven by the spontaneous 0.2–0.3 Hz breathing rate, which is reflected in similar 0.2–0.3 Hz oscillations in heart rate variability (HRV), known as Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA). When one voluntarily reduces their breathing rate to a rhythm approaching 0.1 Hz, these two oscillators are in resonance. This specific state is identified as cardiac coherence; HRV exhibits a smooth quasi-sinusoidal signal output at around 0.1 Hz with maximal magnitude, which is the desired effect. The best practice of cardiac coherence needs, therefore, one's breathing rate to be guided, which could be associated with feedback information about the HRV sinusoidal signal to confirm perfect achievement. This so-called HRV biofeedback has gained significant interest [1,3,4].

In the present study, we present a specific device that is able to deliver visual, haptic and visuo-haptic breathing guidance, as well as HRV biofeedback. The main objective was to guide the breathing rate in order to generate cardiac coherence and maintain this particular state for several minutes. We hypothesized that combining visual and haptic sensory inputs would allow the achievement of cardiac coherence through a tight control of the 0.1 Hz-guided breathing rate.

2. Methods

2.1. Participants

A total of 32 students of the faculty of sport sciences gave their informed consent to participate to this study, which was part of their academic curriculum and for which they received credits. The IRB of the 'faculté des STAPS' endorsed all the procedures, which followed the rules of the Declaration of Helsinki and its later amendments. The participants were randomly assigned into three experimental groups, each performing a specific guided breathing modality: visual or haptic or visuo-haptic (Table 1).

Table 1. Demographic parameters of the participants (mean \pm SD).

	Visual (N = 11)	Haptic (N = 8)	Visuo-Haptic (N = 13)
Age (years \pm SD)	22 \pm 4	21 \pm 1	20 \pm 2
Female (%)	45	25	69

All these young and healthy sport students were free of prior cardiovascular disease, severe inflammation, psychological disorders and did not take (cardiovascular) medication. They had

no experience of cardiac coherence practices. Consuming alcohol and caffeine and performing heavy physical activity were prohibited during the 24 h preceding the experiment.

2.2. Protocol

Upon their arrival at the laboratory, the participants filled out questionnaires and were equipped with chest electrodes for ECG recording. Then, they remained seated and relaxed, facing a 15.6" screen of a computer on a table (viewing distance \pm 0.5 m). For each experimental group, the main sequence consisted of 5 min of guided breathing at 0.1 Hz using a specific modality: visual, haptic or visuo-haptic. This sequence was preceded by the viewing of an emotionally neutral video during which the participants breathed at spontaneous rate. The protocol is illustrated in Figure 1.

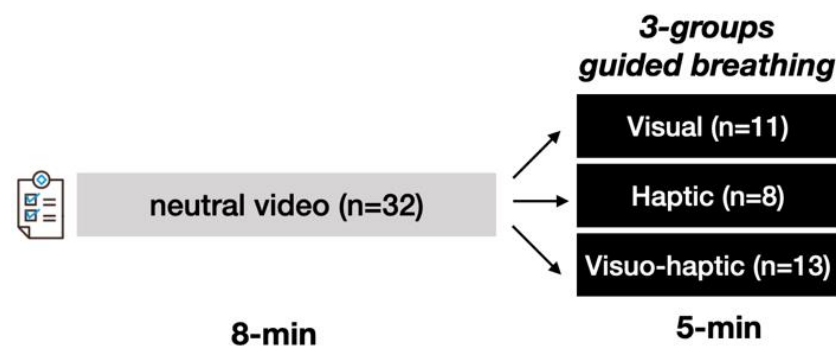


Figure 1. The experimental protocol began with filling questionnaires, and then watched an emotionally neutral video for 8 min, breathing at a spontaneous rate. After a short pause, all participants received breathing guidance for 5 min, accompanied by visual HRV biofeedback, except in the haptic group, where visual guidance was not given. HRV and breathing rate were monitored during the whole protocol.

2.3. The Device

Guided breathing to achieve the resonance frequency was achieved by holding a specifically designed device in the dominant hand (Figure 2). The device paced a breathing rate of 0.1 Hz by providing 5 s inspiration and 5 s expiration timed sequences along with visual, haptic or visuo-haptic guidance. The haptic stimulation consisted of vibrations, whose frequency increased for 5 s, and then decreased for 5 s. When visual cues operated (visual and visuo-haptic conditions), HRV biofeedback was provided thanks to color changes on the device. For this, the light seen in the device window (Figure 2) faded from blue to orange when the recorded HRV did not show a smooth rhythm. The smoothness of HRV was detected with a photoplethysmography (PPG) sensor placed below the thumb of the user, which detects blood wave pulses as a surrogate for heart rate. The pattern was compared to the 0.1 Hz expected sine wave with the verification of the monotonic nature of the HR fluctuation over 5 s phases (i.e., continuous increase during inspiration and continuous decrease during expiration).

2.4. Measurement of Heart Rate Variability

The heart rate was obtained thanks to a bipolar electrodes system connected to a PowerLab 26T (ADInstruments, Dunedin, New Zealand), which was used to perform sampling at 1 kHz. From the QRS complex of this 2-lead ECG, Rpeak-to-Rpeak detection was performed in Matlab (Matlab Release 2021a, Mathworks, Natick, MA, USA) using custom routines. Heart rate variability (HRV) was explored in the form of RR series inspected for artifacts, occasional ectopic beats (irregularity of the heart rhythm involving extra or skipped heartbeats, e.g., extrasystoles and consecutive compensatory pauses). When necessary, ectopic and artifact data were manually replaced with interpolated adjacent values. Less than 2% of the total samples were corrupted in the analyzed series.

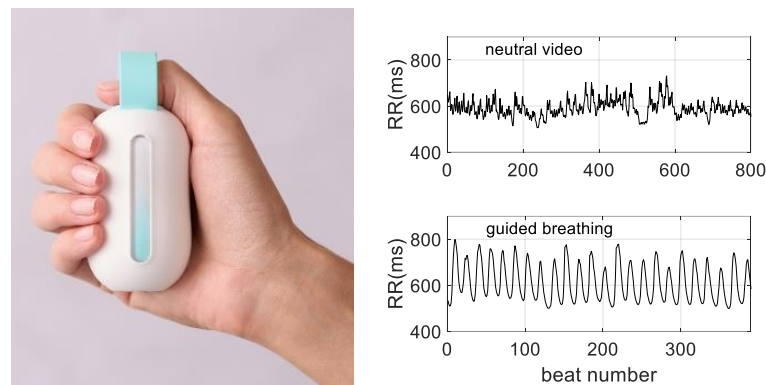


Figure 2. Left panel: The device used for guiding breathing and delivering HRV biofeedback. For visual guidance, the light goes up and down in 5 s phases to guide inspiration-expiration cycles at the resonance frequency breathing (0.1 Hz). For haptic guidance, vibration intensity increases and decreases following the same pattern. When the visual was given, HRV biofeedback was delivered thanks to fading from blue to orange when HRV was not smoothed (see method). **Right panel:** A typical HRV measures during viewing the video (top) and performing visuo-haptic respiratory guidance (bottom).

2.5. Measurement of the Breathing Rate

The breathing rate was obtained in synch (1 kHz) with the ECG signal thanks to a respiratory belt connected to another channel of the same PowerLab device. Breathing time series were imported into Matlab for subsequent analyses using both Matlab existing functions and custom-designed algorithms.

2.6. Analyses of HRV Dynamics

In order to quantitatively describe how the guidance helped the participant to achieve cardiac coherence, we calculated three main estimators of HRV in time and frequency domains.

In the time domain, the successive peak-to-peak intervals duration in HRV were computed. Then, they were compared to a perfect series of 10 s interval durations by calculating the root-mean-square error (RMSError) as:

$$\text{RMSError} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |x_n - 10|^2} \quad (1)$$

where x_n indicates the cardiac cycle duration in seconds, and N is the number of cycles in the series.

In the frequency domain, the RR time series was analyzed using Fourier Transform after 4 Hz resampling using a cubic spline interpolation. Any trend as well as the very low frequencies in HRV were removed by using a filtering procedure specifically developed for HRV analysis [26] using $\lambda = 300$, which corresponds to a cutting frequency of 0.042 Hz.

The power spectral density (PSD) of the HRV was used to verify that maximal power in HRV was observed at 0.1 Hz during guided breathing.

To provide a third estimator, the PSD obtained during video viewing was also used comparatively with the PSD during guided breathing. The main intuition was to quantify how autonomic power that is distributed across a range of HRV frequencies (0.04–0.4 Hz) during spontaneous breathing actually concentrated at the expected frequency of 0.1 Hz during guided breathing. For each participant, the index called $P_{0.1}$ was thus obtained by dividing the peak height of the PSD during guided breathing by calculating the cumulative sum of peaks heights in the range 0.04–0.4 Hz in the PSD of the video sequence.

$$P_{0.1} = H_{\max_{\text{guide}}} / \sum_{f=0.04}^{f=0.4} H_{\text{video}} \quad (2)$$

Clearly, a value of $P_{0.1}$ close to 1 means that HRV oscillations that were distributed along the frequency range 0.04 Hz–0.4 Hz during spontaneous breathing are accumulated at the guided frequency 0.1 Hz during cardiac coherence breathing.

2.7. Analyses of the Breathing Rate

Similar analyses were performed on the respiratory signal, except for $P_{0.1}$. Peak-to-peak series were obtained from the 1 Hz resampled signal obtained with the chest belt, and the RMSError was calculated using breathing cycles, such as in Equation (1). Breathing cycles were determined as the peak-to-peak delay in respiratory signal (i.e., end of each inspiration). Individual PSDs were obtained to confirm the 0.1 Hz respiratory rate. In contrast with the HRV analysis, it must be said that some participants ($N = 11$) were discarded from the respiratory analysis due to a lack of a sufficient signal-to-noise ratio in the signal obtained with the chest belt in our conditions.

2.8. Statistical Analysis

Values are expressed as mean and standard deviation (SD). Outliers were identified and corrected using the interquartile range method described by Tukey [27]. The prerequisites for parametric tests were checked using the Shapiro–Wilk test (normality) and Levene test (homogeneity of variance in samples).

To test the effects of the guided breathing modality on cardiac and respiratory parameters, ANOVA, in a 3×1 design (group between-factor (visual, haptic, visuo-haptic), was used.

For post hoc tests, we applied the Holm's correction for multiple comparisons to neutralize to the potential increase in Type I errors.

In addition, Bayesian tests ($\log(\text{BF}_{10})$, see Bouny et al. [28] for an interpretation scale of this parameter) were used to extend insight and guide the interpretation of significance (p values), according to the likelihood of the alternative hypothesis versus the null hypothesis [29,30].

Data were analyzed in JASP (version 0.17.1.0, <https://jasp-stats.org> (accessed on 12 April 2023)) and R (version 4.2.0, R: The R Project for Statistical Computing (<https://r-project.org> (accessed on 12 April 2023))).

In the main figures, results were produced using the NotBoxPlot function (1.31.0.0 <https://github.com/raacampbell/notBoxPlot> (accessed on 27 November 2022)) developed in MatLab. These figures show the mean (red line), 1 SD (shaded area) and the 95% confidence interval for the mean of each group (light shaded area). The individual values are also overlaid.

3. Results

3.1. HRV Dynamics during Guided Breathing

Peak-to-peak interval durations in the oscillations of the cardiac cycles are illustrated in Figure 3 for 20 successive cycles, excluding the first five and the last five cycles (a total of 30 cycles were obtained at 0.1 Hz for 5 min). They can be visually compared to a perfect 0.1 Hz (10 s) behavior, as illustrated by the red line. The main observations rely on the absence of a trend in terms of successive errors, as well as a minimal error when haptic stimulation was used (respectively, 1.84 ± 0.85 s for the visual group, 0.93 ± 0.33 s for the haptic group and 0.86 ± 0.29 s for the visuo-haptic group), which was quantified with the RMSError obtained for each group (Figure 4).

3.2. Power Spectral Density

In good agreement with the time domain analysis of HRV, the Power Spectral Density showed clear peaks in the 0.1 Hz area, as illustrated by individual examples in Figure 5. To quantify this observation, three main characteristics of the peak are compared in Table 2: peak location, peak height and peak width at half-height.

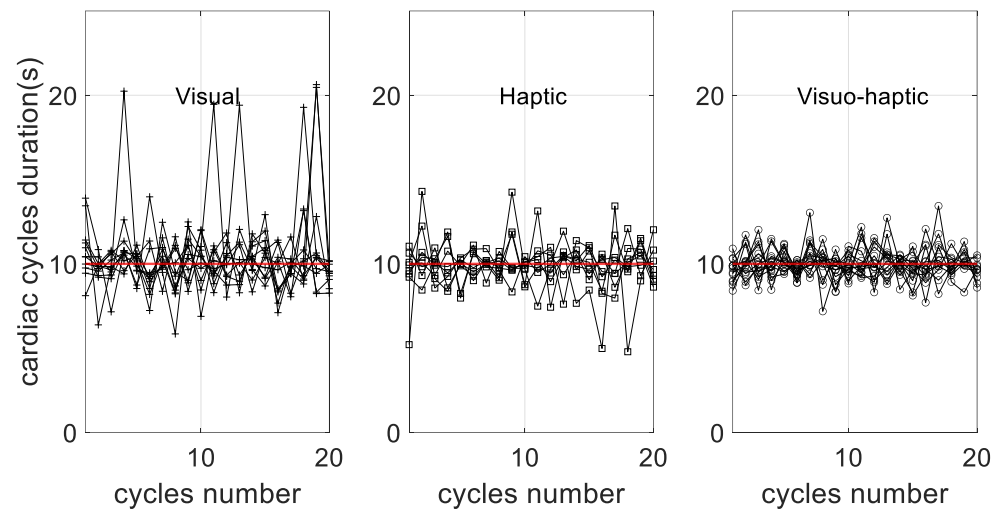


Figure 3. Duration of successive cardiac cycles along the 5 min guided breathing sequence in each guidance condition. The red line indicates the target duration provided by the device, 10 s, so that deviation from guidance could be visualized.

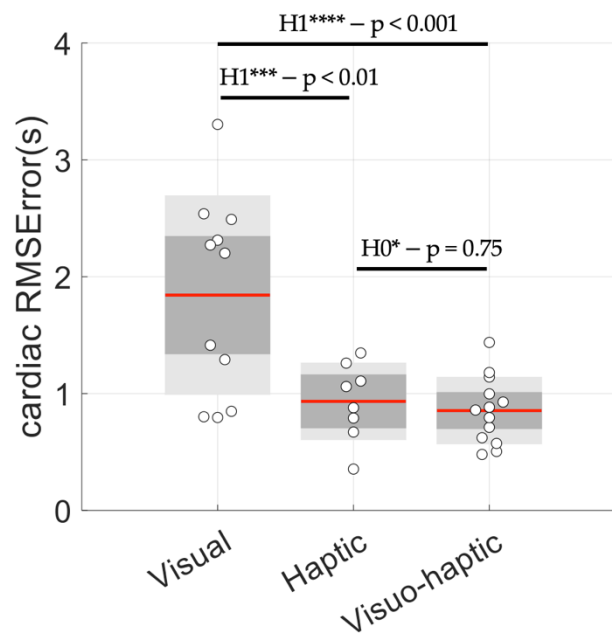


Figure 4. Root-mean-square error obtained from values illustrated in Figure 3. Evidence for the alternative hypothesis ($H1^{***}$ extreme; $H1^{***}$ very strong) and for the null hypothesis ($H0^*$ moderate). Red line: mean, grey: ± 1 SD; light grey: 95% CI.

Table 2. Descriptive statistics (mean \pm SD) of the characteristics of the maximal peak found in the cardiac PSD during guided breathing for each subgroup. The location of the peak and the corresponding power were computed. The mid-peak height width (MPHW) was also measured as an index of the dispersion around the 0.1 Hz target frequency.

	Visual (N = 11)	Haptic (N = 8)	Visuo-Haptic (N = 13)
Peak location (Hz)	0.100 \pm 0.001	0.100 \pm 0.001	0.100 \pm 0.001
Peak height ($\text{ms}^2 \times 10^6$)	1.97 \pm 1.61	1.60 \pm 0.48	2.31 \pm 1.27
MPHW (Hz)	0.0120 \pm 0.0003	0.0121 \pm 0.0002	0.0121 \pm 0.0003

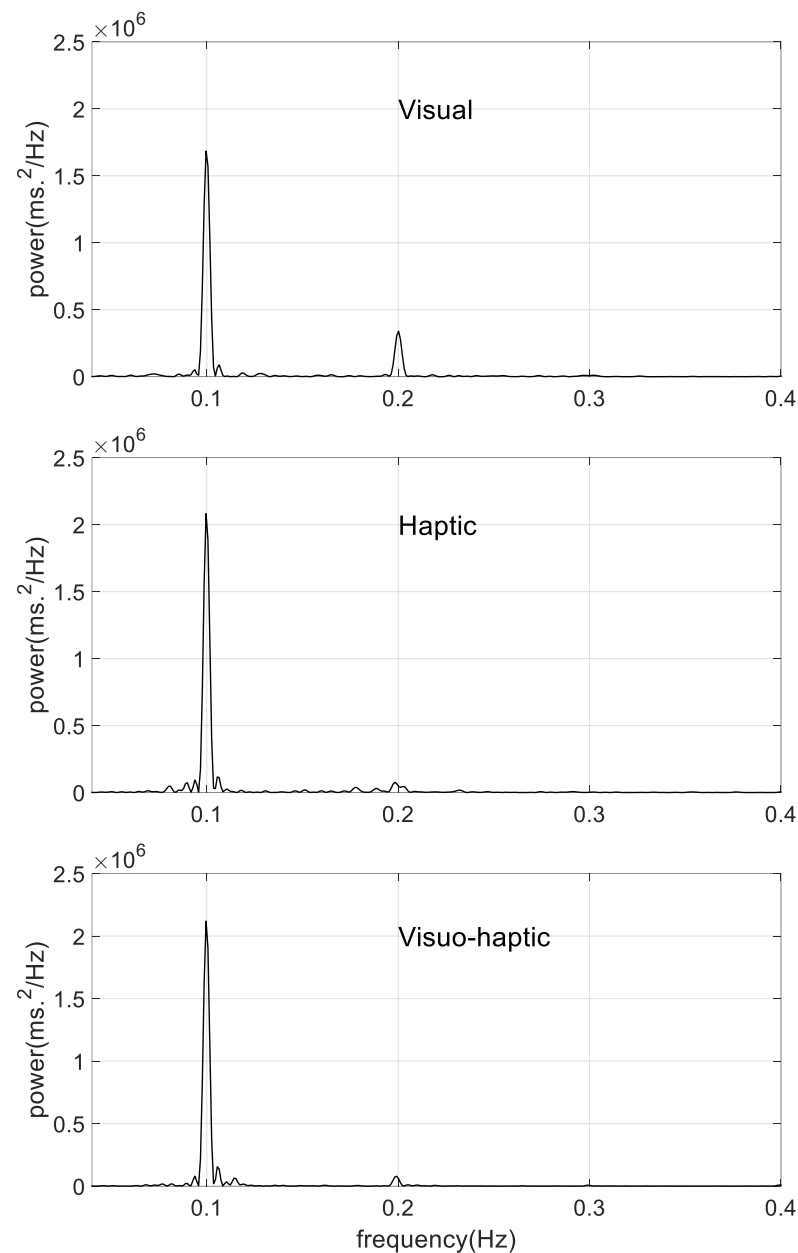


Figure 5. Typical PSDs obtained during guided breathing phase from the HRV analysis in a representative individual of each subgroup.

3.3. Cardiac Coherence Assessed by $P_{0.1}$

The analysis of the $P_{0.1}$ index showed that cardiac coherence was better achieved in the visuo-haptic group (Figure 6). Remarkably, in this group, the $P_{0.1}$ was two-fold higher than it was in the visual group (0.55 ± 0.20 vs. 0.28 ± 0.14).

As an additional finding, Figure 6 shows a higher inter-individual variability in the haptic group (0.34 ± 0.31) compared to those of the other guidance modalities, indicating that the effectiveness of haptic guidance could potentially be more dependent on an individual's sensitivity to haptic perception.

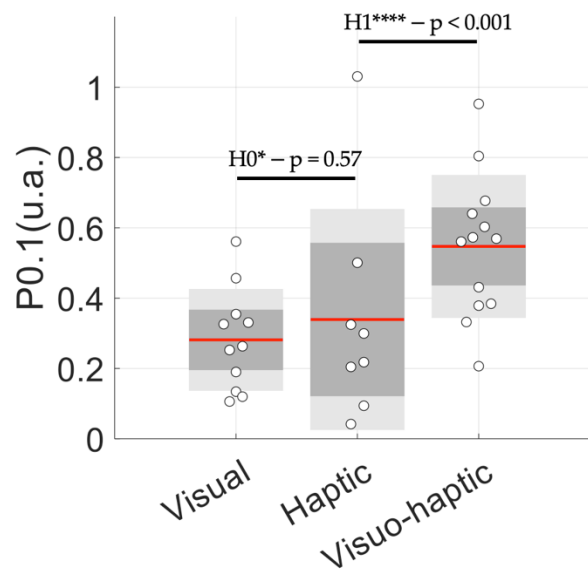


Figure 6. Relative power under the resonance peak at 0.1 Hz (named $P_{0.1}$) for each subgroup, illustrating how HRV oscillations distributed in the frequency range 0.04–0.4 Hz during spontaneous breathing is accumulated at 0.1 Hz during cardiac resonance breathing. $H1^{****}$ and $H0^*$ mean, respectively, extreme evidence for the alternative hypothesis and moderate evidence for the null hypothesis. Red line: mean; grey: ± 1 SD; light grey: 95% CI.

3.4. Control of Breathing Behavior

As expected, guided breathing provided a series of breathing cycles lasting 10 s, characterized by a small RMSError (Table 3), which is also illustrated by clear 0.1 Hz peaks in the PSD of each group, with no difference in the peak location (Table 3).

Table 3. Descriptive statistics (mean \pm SD) of the location of the maximal peak found in the respiratory PSD during guided breathing for each subgroup and the RMSError parameter measured as per respiratory signal.

	Visual (N = 8)	Haptic (N = 6)	Visuo-Haptic (N = 7)
Peak location (Hz)	0.100 \pm 0.000	0.100 \pm 0.000	0.100 \pm 0.000
RMSError (s)	0.82 \pm 0.19 *	0.34 \pm 0.15 ^c	0.45 \pm 0.17 ^c

* indicates significant difference with (^c) compared group.

4. Discussion

Achieving cardiac coherence strengthens the heart–brain interplay through enhanced autonomous power (HRV oscillations), which has been shown to improve emotional and behavioral regulations, and more generally, health and well-being. Researchers have recurrently explored a number of ways to achieve cardiac coherence through resonance frequency breathing [10], including those with a special focus on biofeedback conditions that can be used to create an efficient practice [31]. It has been shown that even simple paced breathing (without biofeedback) may offer sufficient conditions to achieve an increase in HRV and related benefits [32]. The central question we addressed in this study was whether combining haptic breathing with visual cues helps people to achieve resonance frequency breathing, thereby facilitating cardiac coherence. For this, we analyzed the heart rate oscillations during visual, haptic and visuo-haptic guided breathing delivered by a new device/sensor.

Strictly speaking, cardiac coherence is effective as long as resonance frequency breathing can be maintained. In turn, successful breathing is reflected in the dominance of a single 0.1 Hz wave in HRV oscillations. In the past, visual cues have been used as an effective guide. They also served as visual feedback indicating that the heart rhythm has reached a

smooth, 0.1 Hz oscillating pattern. Our results confirm the positive role of visual guidance through analyses of HRV patterns during resonance frequency breathing (Figure 3). However, more importantly, we noted that there was a significant added value when haptic sensing was used. As a first observation, when our participants were guided through haptic breathing alone, a situation where visual feedback was absent, they were able to achieve cardiac coherence with comparable ease as they did when visual biofeedback was present (Figure 3). This observation emphasizes the effectiveness of using an haptic sensory input when guiding humans through voluntary control, which has been highlighted in other domains, such as motor learning for instance. Yet, it was noticed that using the 'haptic alone' modality of the present device introduced greater heterogeneity in the performance of cardiac coherence (Figure 6). Although interpreting this observation is beyond the scope of the present study, it may be that sensory inputs from haptic stimuli may not be perceived with the same acuity by everyone. The manifestation of the individuality of the participants in haptic sensing has been shown in other studies [33,34], where it is underlined that haptic sensing depends on motivation, the focused attention given, and the cognitive and emotional statuses in a task-/subject-dependent manner. Considering that achieving cardiac coherence is of particular interest when one faces a difficult situation, a situation wherein specifically cognitive, motivational and emotional manifestations are challenged, the interplay between haptic stimulations and the gain in HRV oscillations deserves further exploration.

In our conditions, visual guidance showed a relative lack of an effect on breathing rate (RMSError in Table 3). This observation might explain why Tabor et al. [32] showed that biofeedback per se brought about a poor benefit for improving HRV oscillations. Here, by adding haptic cues to visual cues, we showed the clear superiority of visuo-haptic conditions based on lower RMSError (Figure 4), and mainly, our $P_{0.1}$ index (Figure 6).

As neurophysiological bases of cardiac coherence are associated with perfectly regular and maximal oscillations in HRV when it is maintained for minutes, it can be concluded that visuo-haptic guidance represents the most efficient practice when it is compared to visual or haptic guidance alone. Why visuo-haptic stimulation has better efficacy may have different, non-exclusive explanations. First, it has been shown that the breathing frequency resonance is not exactly 0.1 Hz for every person [2,3]. The baroreflex loop and central command of the natural frequencies of people may be shifted a bit away from 0.1 Hz. In this vein, recent brain mapping using BOLD techniques indicates that descending neural (central command) and ascending vascular oscillations may drive oscillations in HRV to be slightly above 0.1 Hz (0.1–0.14 Hz) and slightly below 0.1 Hz (0.06–0.1 Hz), respectively [35]. The combination of visual and haptic sensory inputs may more intensively rely on multisensory integration when it is compared to visual or haptic alone processing. The role of the central command may become predominant when multisensory integration is present, reducing the impact of baroreflex on resonance and making cardiac coherence more efficiently achievable through a specific heart–brain interplay. As we had no means to test this assumption in our conditions, an interesting idea could be to test people with more or less baroreflex dominance, reflected in 0.06–0.1 Hz dominant HRV power, when experiencing visual vs. visuo-haptic guided breathing. Given the variability in neurophysiological profiles, both in cardiovascular control and perceptual abilities, it is important to consider that the participants in the present study were all young, healthy and active students, which may represent an obvious limitation. Generalizing the results is hardly achievable without testing other populations.

5. Conclusions

In this work, we have demonstrated that adding haptic guidance to HRV biofeedback enhances HRV oscillations, which is known as an interesting prerequisite to gaining the ability to perform better emotional and cognitive behaviors. Although different ways of practicing HRV biofeedback have been reported, the present work has its root in the neurophysiological base of the heart–brain interplay to propose that haptic stimulations,

possibly through multisensory integration, may potentiate the size of resonant oscillations and associated vagally mediated responses.

Because resonance frequency breathing is an easy practice and has considerable benefits in terms of health and disease, the gain in efficacy demonstrated here, thanks to visuo-haptic guidance, is an asset for acceptability: those who practice it could undergo even short sessions in a tight schedule and benefit from a significant improvement in their emotional and behavioral regulation.

Author Contributions: Conceptualization, P.B., A.G. and V.D.-A.; methodology, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; software, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; validation, P.B., L.M.A., A.G. and V.D.-A.; formal analysis, P.B.; investigation, P.B. and G.N.; resources, P.B., L.M.A. and V.D.-A.; data curation, P.B. and G.N.; writing—original draft preparation, P.B., L.M.A., G.N. and V.D.-A.; writing—review and editing, P.B., L.M.A., A.G. and V.D.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by a CIFRE grant (2020/0649) awarded by the Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT) to URGOTECH in support of the work of Pierre Bouny, PhD student.

Institutional Review Board Statement: All the procedures were approved by the IRB of the faculté des STAPS and follow the rules of the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The dataset generated and analyzed during the current study is available from the corresponding author on a reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lehrer, P.M.; Vaschillo, E.; Vaschillo, B. Resonant Frequency Biofeedback Training to Increase Cardiac Variability: Rationale and Manual for Training. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2000**, *25*, 177–191. [[CrossRef](#)]
2. Vaschillo, E.G.; Vaschillo, B.; Lehrer, P.M. Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2006**, *31*, 129–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Lehrer, P.M.; Vaschillo, E.; Vaschillo, B.; Lu, S.-E.; Eckberg, D.L.; Edelberg, R.; Shih, W.J.; Lin, Y.; Kuusela, T.A.; Tahvanainen, K.U.O.; et al. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow. *Psychosom. Med.* **2003**, *65*, 796–805. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Vaschillo, E.; Lehrer, P.; Rische, N.; Konstantinov, M. Heart Rate Variability Biofeedback as a Method for Assessing Baroreflex Function: A Preliminary Study of Resonance in the Cardiovascular System. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2002**, *27*, 1–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Deschodt-Arsac, V.; Blons, E.; Gilfriche, P.; Spiluttini, B.; Arsac, L.M. Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions. *Entropy* **2020**, *22*, 317. [[CrossRef](#)]
6. McCraty, R.; Zayas, M.A. Cardiac Coherence, Self-Regulation, Autonomic Stability, and Psychosocial Well-Being. *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 1090. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. McCraty, R.; Tomasino, D. Emotional Stress, Positive Emotions, and Psychophysiological Coherence. In *Stress in Health and Disease*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA: Weinheim, Germany, 2006; pp. 342–365. ISBN 978-3-527-31221-4.
8. Goessl, V.C.; Curtiss, J.E.; Hofmann, S.G. The Effect of Heart Rate Variability Biofeedback Training on Stress and Anxiety: A Meta-Analysis. *Psychol. Med.* **2017**, *47*, 2578–2586. [[CrossRef](#)]
9. Blase, K.L.; van Dijke, A.; Cluitmans, P.J.M.; Vermetten, E. Efficacy of HRV-biofeedback as additional treatment of depression and PTSD. *Tijdschr. Voor Psychiatr.* **2016**, *58*, 292–300.
10. Lehrer, P.; Kaur, K.; Sharma, A.; Shah, K.; Huseby, R.; Bhavsar, J.; Sgobba, P.; Zhang, Y. Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance: A Systematic Review and Meta Analysis. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2020**, *45*, 109–129. [[CrossRef](#)]
11. Chen, S.; Sun, P.; Wang, S.; Lin, G.; Wang, T. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback on Cardiovascular Responses and Autonomic Sympathovagal Modulation Following Stressor Tasks in Prehypertensives. *J. Hum. Hypertens.* **2016**, *30*, 105–111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Prinsloo, G.E.; Derman, W.E.; Lambert, M.I.; Rauch, H.G.L. The Effect of a Single Episode of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on Measures of Anxiety and Relaxation States. *Int. J. Stress Manag.* **2013**, *20*, 391–411. [[CrossRef](#)]

13. Prinsloo, G.E.; Rauch, H.G.L.; Lambert, M.I.; Muench, F.; Noakes, T.D.; Derman, W.E. The Effect of Short Duration Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback on Cognitive Performance during Laboratory Induced Cognitive Stress. *Appl. Cogn. Psychol.* **2011**, *25*, 792–801. [[CrossRef](#)]
14. Rosaura Polak, A.; Witteveen, A.B.; Denys, D.; Olf, M. Breathing Biofeedback as an Adjunct to Exposure in Cognitive Behavioral Therapy Hastens the Reduction of PTSD Symptoms: A Pilot Study. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2015**, *40*, 25–31. [[CrossRef](#)]
15. Jester, D.J.; Rozek, E.K.; McKelley, R.A. Heart Rate Variability Biofeedback: Implications for Cognitive and Psychiatric Effects in Older Adults. *Aging Ment. Health* **2019**, *23*, 574–580. [[CrossRef](#)]
16. Deschodt-Arsac, V.; Lalanne, R.; Spiluttini, B.; Bertin, C.; Arsac, L.M. Effects of Heart Rate Variability Biofeedback Training in Athletes Exposed to Stress of University Examinations. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0201388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Jiménez Morgan, S.; Molina Mora, J.A. Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Sport Performance, a Systematic Review. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* **2017**, *42*, 235–245. [[CrossRef](#)]
18. Benarroch, E.E. The Central Autonomic Network: Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clin. Proc.* **1993**, *68*, 988–1001. [[CrossRef](#)]
19. Thayer, J.F.; Lane, R.D. A Model of Neurovisceral Integration in Emotion Regulation and Dysregulation. *J. Affect. Disord.* **2000**, *61*, 201–216. [[CrossRef](#)]
20. Valenza, G.; Sclocco, R.; Duggento, A.; Passamonti, L.; Napadow, V.; Barbieri, R.; Toschi, N. The Central Autonomic Network at Rest: Uncovering Functional MRI Correlates of Time-Varying Autonomic Outflow. *NeuroImage* **2019**, *197*, 383–390. [[CrossRef](#)]
21. Beauchaine, T.P.; Thayer, J.F. Heart Rate Variability as a Transdiagnostic Biomarker of Psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* **2015**, *98*, 338–350. [[CrossRef](#)]
22. Jarczok, M.N.; Koenig, J.; Wittling, A.; Fischer, J.E.; Thayer, J.F. First Evaluation of an Index of Low Vagally-Mediated Heart Rate Variability as a Marker of Health Risks in Human Adults: Proof of Concept. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1940. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Thayer, J.F.; Saus-Rose, E.; Johnsen, B.H. Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-Regulation, Adaptation, and Health. *Ann. Behav. Med.* **2009**, *37*, 141–153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Mather, M.; Thayer, J. How Heart Rate Variability Affects Emotion Regulation Brain Networks. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **2018**, *19*, 98–104. [[CrossRef](#)]
25. Lehrer, P.M.; Gevirtz, R. Heart Rate Variability Biofeedback: How and Why Does It Work? *Front. Psychol.* **2014**, *5*, 756. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Tarvainen, M.P.; Ranta-aho, P.O.; Karjalainen, P.A. An Advanced Detrending Method with Application to HRV Analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2002**, *49*, 172–175. [[CrossRef](#)]
27. Tukey, J.W. *Exploratory Data Analysis*; Addison-Wesley Pub. Co.: Reading, MA, USA, 1977; ISBN 978-0-201-07616-5.
28. Bouny, P.; Arsac, L.M.; Touré Cuq, E.; Deschodt-Arsac, V. Entropy and Multifractal-Multiscale Indices of Heart Rate Time Series to Evaluate Intricate Cognitive-Autonomic Interactions. *Entropy* **2021**, *23*, 663. [[CrossRef](#)]
29. Keyser, C.; Gazzola, V.; Wagenmakers, E.-J. Using Bayes Factor Hypothesis Testing in Neuroscience to Establish Evidence of Absence. *Nat. Neurosci.* **2020**, *23*, 788–799. [[CrossRef](#)]
30. Rouder, J.N.; Speckman, P.L.; Sun, D.; Morey, R.D.; Iverson, G. Bayesian t Tests for Accepting and Rejecting the Null Hypothesis. *Psychon. Bull. Rev.* **2009**, *16*, 225–237. [[CrossRef](#)]
31. Lehrer, P.; Vaschillo, E.; Lu, S.-E.; Eckberg, D.; Vaschillo, B.; Scardella, A.; Habib, R. Heart Rate Variability Biofeedback: Effects of Age on Heart Rate Variability, Baroreflex Gain, and Asthma. *Chest* **2006**, *129*, 278–284. [[CrossRef](#)]
32. Tabor, A.; Bateman, S.; Scheme, E.J.; Schraefel, M.C. Comparing Heart Rate Variability Biofeedback and Simple Paced Breathing to Inform the Design of Guided Breathing Technologies. *Front. Comput. Sci.* **2022**, *4*, 926649. [[CrossRef](#)]
33. Feygin, D.; Keehner, M.; Tendick, R. Haptic Guidance: Experimental Evaluation of a Haptic Training Method for a Perceptual Motor Skill. In Proceedings of the 10th Symposium on Haptic Interfaces for Virtual Environment and Teleoperator Systems, HAPTICS 2002, Orlando, FL, USA, 24–25 March 2002; pp. 40–47.
34. Reuter, E.-M.; Voelcker-Rehage, C.; Vieluf, S.; Godde, B. Touch Perception throughout Working Life: Effects of Age and Expertise. *Exp. Brain Res.* **2012**, *216*, 287–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Pfurtscheller, G.; Ressler, B.; Schwerdtfeger, A.R.; Klimesch, W.; Andrade, A.; Schwarz, G.; Thayer, J.F. “Switch-Off” of Respiratory Sinus Arrhythmia May Be Associated with the Activation of an Oscillatory Source (Pacemaker) in the Brain Stem. *Front. Physiol.* **2019**, *10*, 939. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

HRV-Biofeedback to Optimize Athlete Emotional State: Benefits of Visuo-Haptic Guidance

Pierre Bouny^{1,2}, Laurent M. Arzac¹, Antoine Guérin², Véronique Deschodt-Arsac¹

1. Univ. Bordeaux, CNRS, Laboratoire IMS, UMR 5218, Talence, France
2. URGOTECH, Paris, France

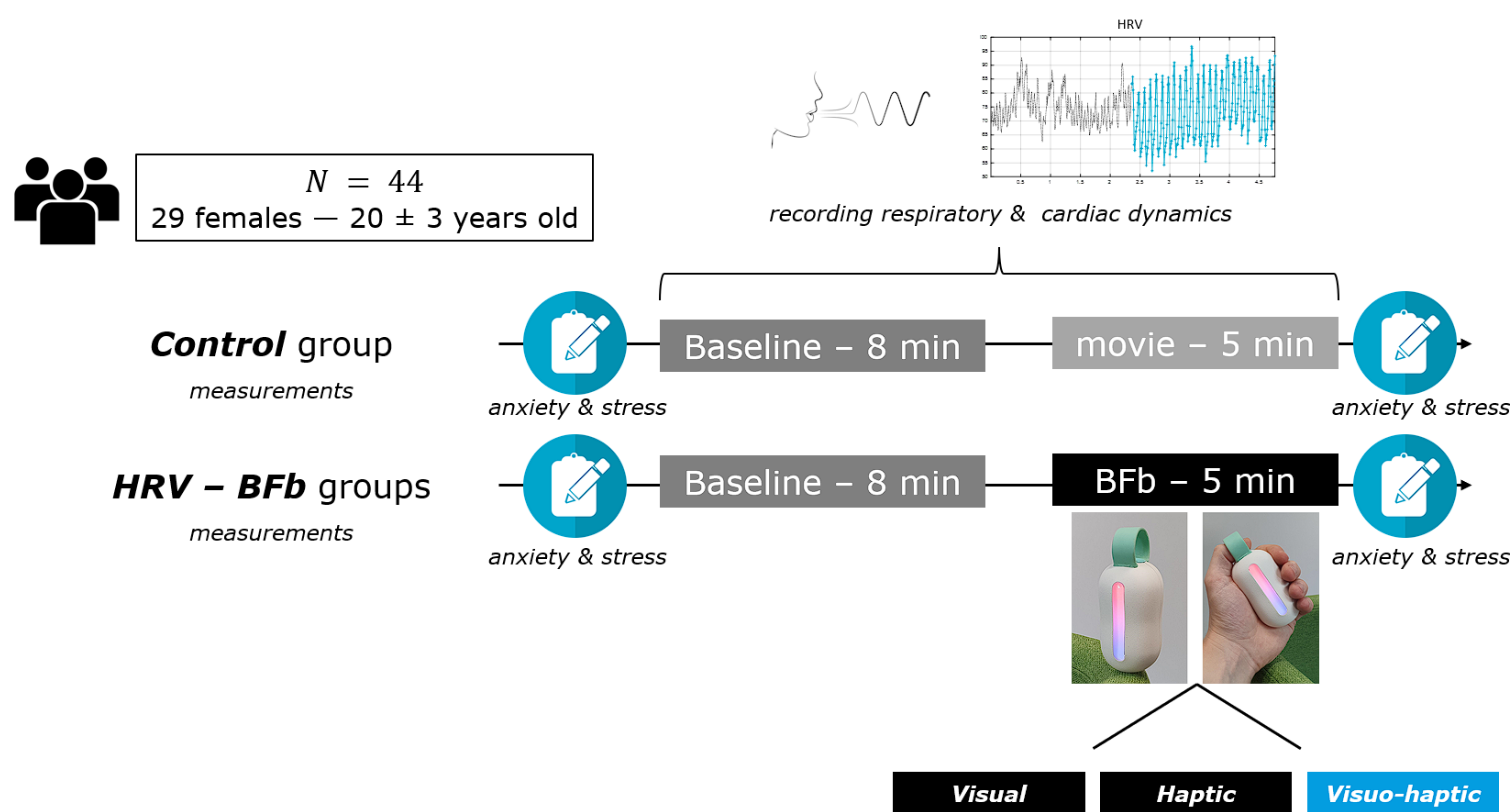
INTRODUCTION

Heart rate variability biofeedback (HRV-BFb) is used in sports contexts to improve emotional state especially in stressful conditions [1, 2]. HRV-BFb is based on a technique that consists to breathe at 0.1 Hz to obtain a resonance frequency between sympathetic and parasympathetic tones that consequently potentiates cardiac autonomic tone [3].

It exists many methods to allow obtaining the resonance between parasympathetic and sympathetic tones: (i) targeting the individual baroreflex frequency that corresponds to the sympathetic frequency and then asking the subject to breathe at this specific frequency [3], (ii) optimizing the HRV-BFb equipment/guidance to allow the subject to adjust his breathing frequency as best as possible.

The aim of the study was to evaluate three guidance techniques of HRV-BFb (Visual, Haptic and Visuo-haptic) on individual resonance during one session of HRV-BFb in young athletes.

METHODS



Data recordings:

Anxiety and stress were respectively assessed from the State-Trait Anxiety Inventory STAIY Y-A and a visual analogue scale (VAS).

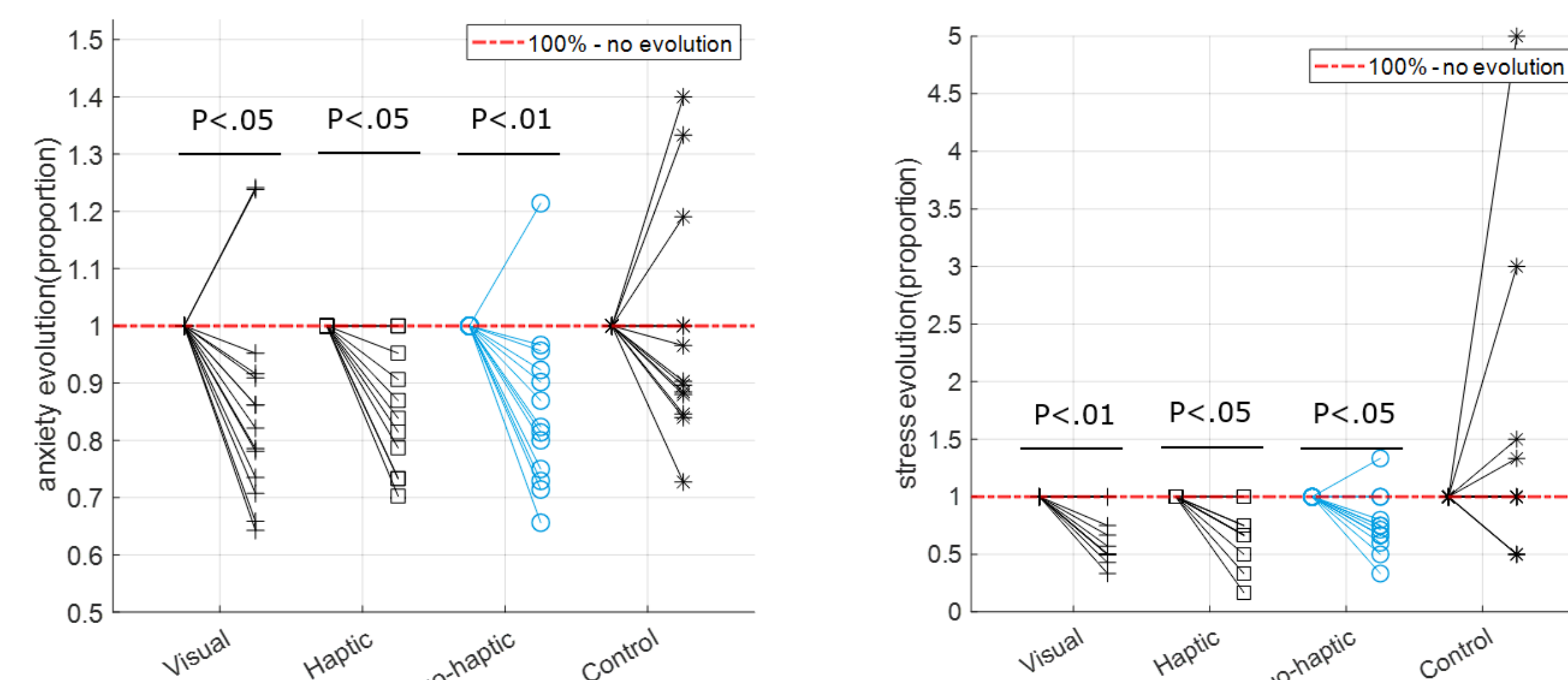
HRV (Heart Rate Variability) and breathing frequency were recorded synchronously at baseline and during the experimental condition using a bipolar electrode and a respiratory belt connected to a Powerlab (ADInstruments, Dunedin, New Zealand).

Data analysis:

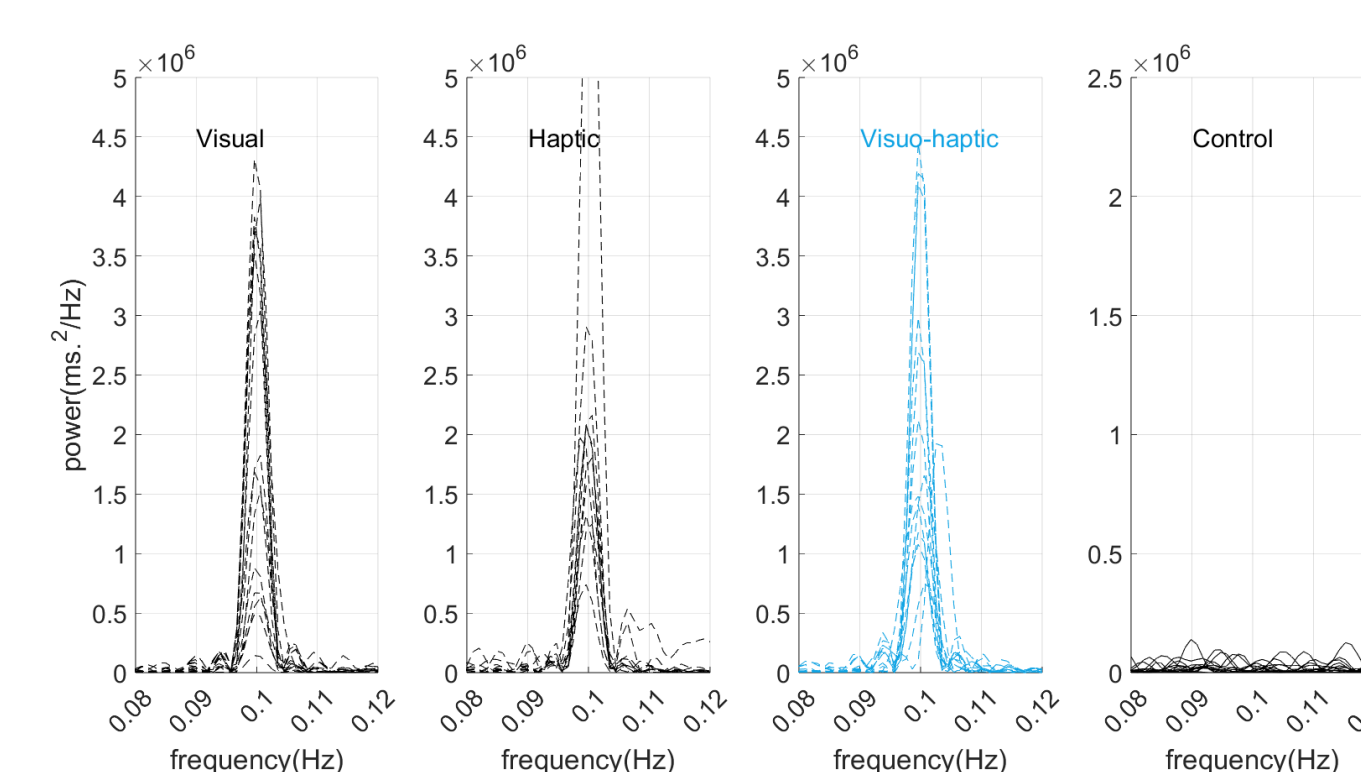
HRV PSD spectral power under 0.1 Hz ($P_{0.1}$) was calculated as a function of the total power observed at *Baseline*.

The regularity of the cardiac and respiratory cycles was measured as the root mean square (RMS) of the difference between the duration and the expected one (i.e., 10s).

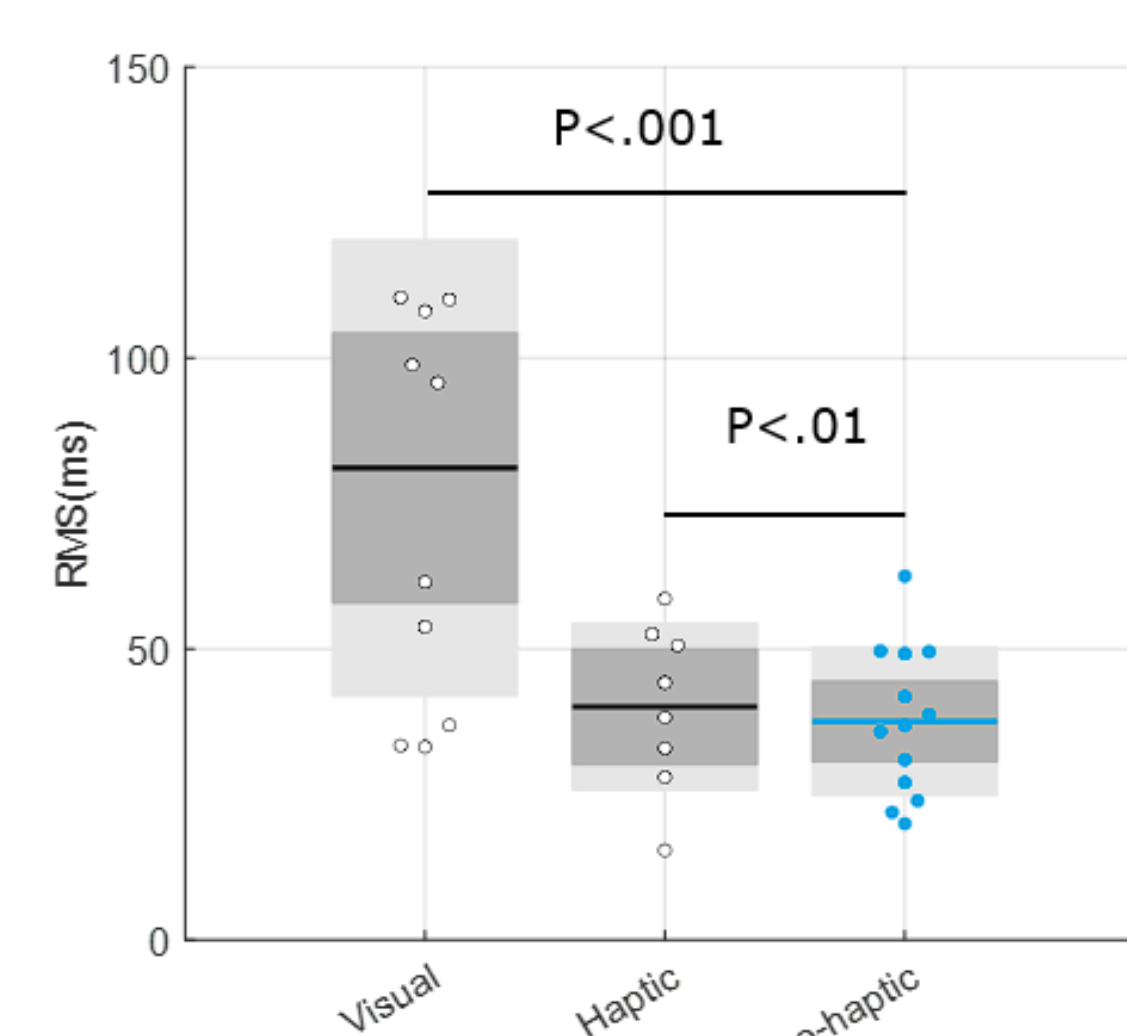
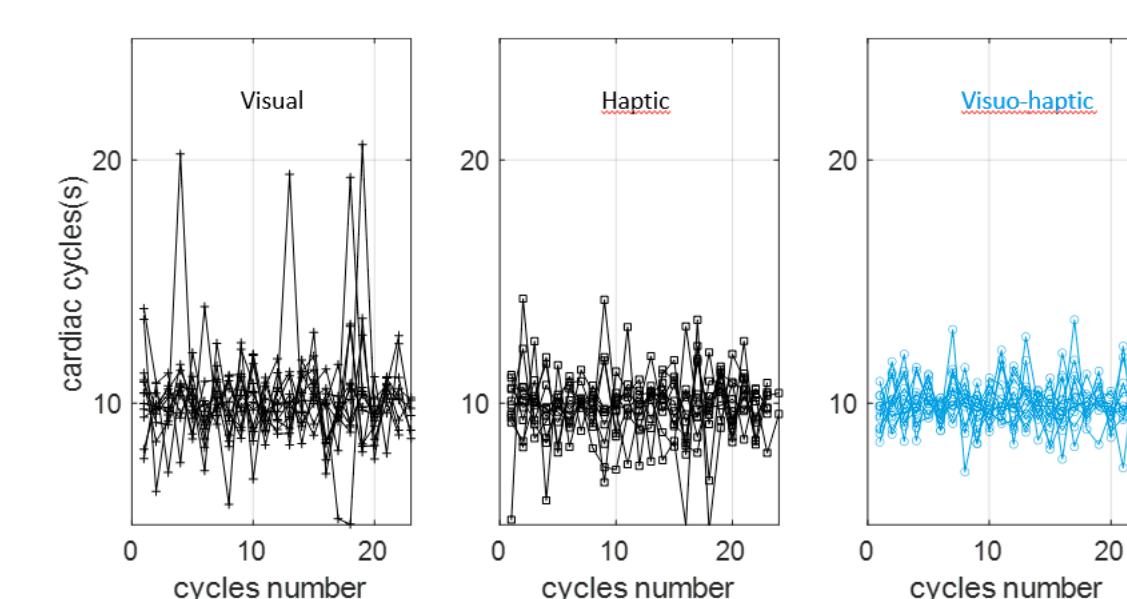
RESULTS



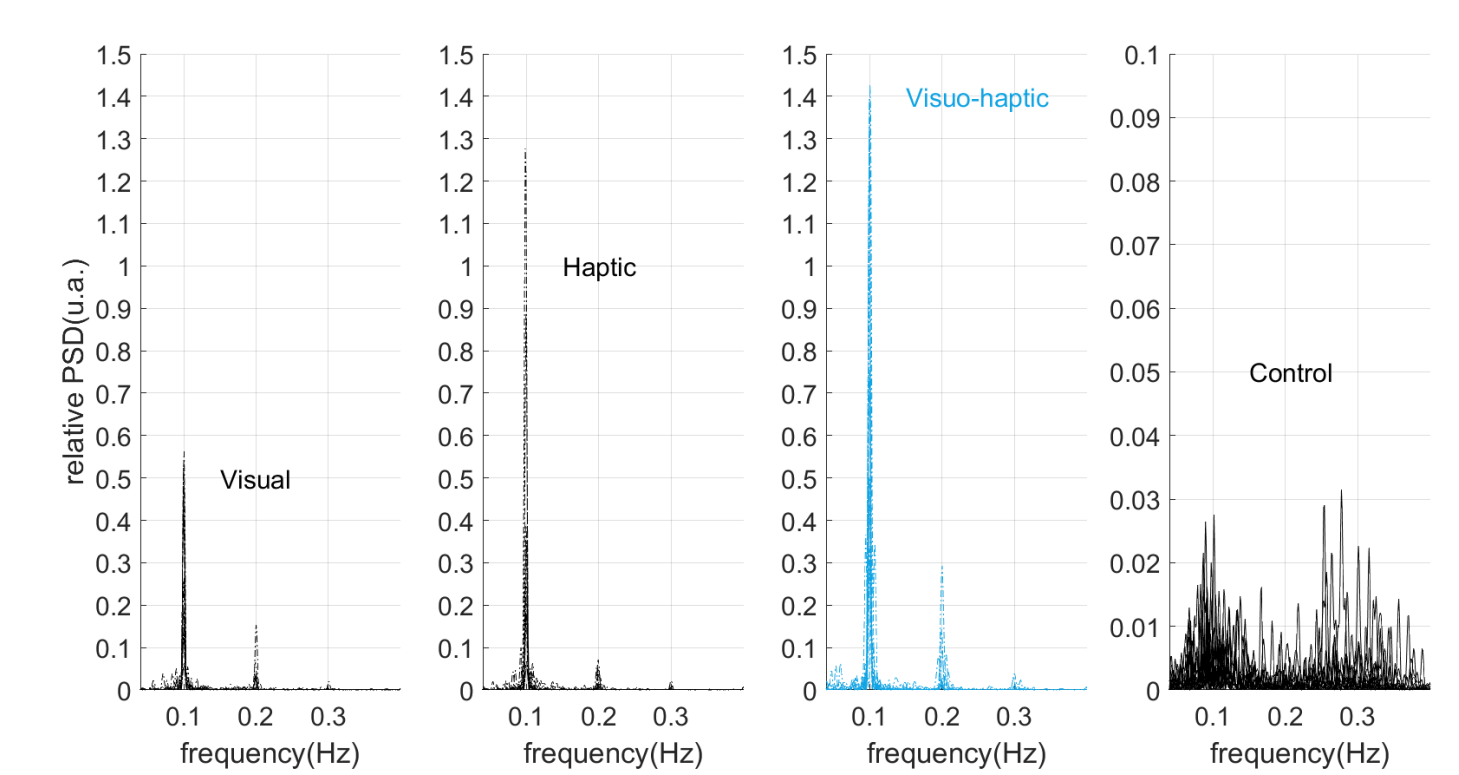
The level of anxiety and stress significantly decreased in the three HRV-BFb groups compared to Control.



The same resonance frequency for the three biofeedback groups.



Breathing and cardiac cycles were more regular in Visuo-haptic condition.



$P_{0.1}$ was significantly greater in Visuo-haptic condition compared to the other conditions of guidance.

CONCLUSION

Optimization of guidance in the presence of haptic cues.

Guidance is further optimized when it is reinforced by the combination of two sensory inputs.

The optimization of the guidance thanks to the haptic cues allows a **stronger physiological effect as evidenced by a significantly higher $P_{0.1}$ in Visuo-haptic condition.**

In conclusion, **the implementation of haptic signals in HRV-BFb methods could reinforce their psychophysiological effects, especially in a sports context where the management of the emotional state is a determining factor of performance.**

- [1] S. Jiménez Morgan et al., 2017
- [2] V. Deschodt-Arsac et al., 2018
- [3] P. M. Lehrer et al., 2003

Annexe 5



Evaluation of the URGOnight Tele-neurofeedback Device: An Open-label Feasibility Study with Follow-up

Noralie Krepel^{1,2} · Tommy Egtberts³ · Emma Touré-Cuq⁴ · Pierre Bouny⁴ · Martijn Arns^{1,2}

Received: 25 March 2021 / Accepted: 20 September 2021 / Published online: 28 September 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

SMR neurofeedback shows potential as a therapeutic tool for reducing sleep problems. It is hypothesized that SMR neurofeedback trains the reticulo-thalamocortical-cortical circuit involved in sleep-spindle generation. As such, strengthening this circuit is hypothesized to reduce sleep problems. The current study aims to investigate the effectiveness of a home-based device that uses SMR neurofeedback to help reduce sleep problems. Thirty-seven participants reporting sleep problems received the SMR neurofeedback-based program for 40 ($n=21$) or 60 ($n=16$) sessions. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Holland Sleep Disorders Questionnaire (HSDQ) were assessed at baseline, session 20, outtake, and follow-up (FU). Actigraphy measurements were taken at baseline, session 20, and outtake. Significant improvements were observed in PSQI Total ($d=0.78$), PSQI Sleep Duration ($d=0.52$), HSDQ Total ($d=0.80$), and HSDQ Insomnia ($d=0.79$). Sleep duration (based on PSQI) increased from 5.3 h at baseline to 5.8 after treatment and 6.0 h. at FU. No effects of number of sessions were found. Participants qualified as successful SMR-learners demonstrated a significantly larger gain in sleep duration ($d=0.86$ pre-post; average gain = 1.0 h.) compared to non-learners. The home-based SMR tele-neurofeedback device shows the potential to effectively reduce sleep problems, with SMR-learners demonstrating significantly better improvement. Although randomized controlled trials (RCTs) are needed to further elucidate the specific effect of this device on sleep problems, this is the first home-based SMR neurofeedback device using dry electrodes demonstrating effectiveness and feasibility.

Keywords Sleep problems · SMR neurofeedback (URGOnight) · Feasibility trial

Introduction

Neurofeedback is a therapeutic technique that seeks to modulate and retrain brain function to address neurological and/or psychological symptoms. A widely studied neurofeedback protocol, sensori-motor rhythm (SMR) neurofeedback (termed one of the ‘standard neurofeedback protocols’ (Arns et al., 2014a, 2014b)), aims to train SMR activity. SMR activity is an EEG rhythm in the low beta range (12–15 Hz)

derived from the EEG, typically located over the sensori-motor strip.

SMR neurofeedback is hypothesized to train the circuit associated with the generation of sleep spindles. Sleep spindles are generally considered a hallmark of stage 2 sleep and sleep deprivation may alter sleep spindle and sigma (12–15 Hz) activity (De Gennaro & Ferrara, 2003). Sleep spindles are generated in a reticulo-thalamocortical-cortical loop. Originating from the thalamic reticular nucleus, GABAergic neurons produce spike-burst activity as a consequence of inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs) in the thalamocortical pathway. The rebound of the IPSPs generates excitatory postsynaptic potentials in the cortical cells, which is observed as a sleep spindle (De Gennaro & Ferrara, 2003; Sinha, 2011). It was proposed that training the reticulo-thalamocortical-cortical network using neurofeedback results in long-term potentiation (LTP) which increases the synaptic strength within this network and the likelihood of its future activation (Arns & Kenemans, 2014; Sterman & Egner, 2006), suggesting

✉ Martijn Arns
martijn@brainclinics.com

¹ Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

² Research Institute Brainclinics, Brainclinics Foundation, Nijmegen, The Netherlands

³ NeuroCare Group Netherlands, Nijmegen, The Netherlands

⁴ UργοTech, 15 avenue d’Iéna, 75116 Paris, France

that learning to control SMR activity (thus not only upregulation of SMR activity) leads to increased sleep spindle density and associated changes in sleep parameters. However, recently no effects of bidirectional (i.e., up- and downregulation) SMR training on sleep parameters were reported (Binsch et al., 2018), suggesting sleep-related improvements are specifically related to SMR neurofeedback up-training only.

Several studies have shown that SMR neurofeedback alters sleep parameters. Sterman et al. (1970) first demonstrated that training SMR activity in the awake cat, using an instrumental conditioning paradigm, resulted in increased spindle burst activity during sleep as well as longer epochs of uninterrupted sleep. Studies involving humans have reported that SMR neurofeedback resulted in significant sleep improvements in individuals with insomnia after an average of 25 sessions (Hauri, 1981; Hauri et al., 1982) as well as increased sleep spindle density and decreased sleep onset latency (SOL) in students (Hoedlmoser et al., 2008). As a follow-up to this latter study, Schabus et al. (2014) later investigated SMR neurofeedback in patients with primary insomnia and reported a reduced number of awakenings, a decreased SOL (trend-level), and an increase in slow-wave sleep after SMR neurofeedback. However, a double-blind placebo-controlled follow-up study demonstrated that sham stimulation reduced subjective sleep problems similarly to active stimulation (suggesting non-specific training effects) and a lack of improvements in objective measurements of sleep (Schabus et al., 2017). However, the intervention was confined to 12 neurofeedback sessions only, which is generally considered a low number of sessions. A home-based SMR tele-neurofeedback study in patients with primary insomnia, performing 20 sessions, resulted in a decreased SOL, less wake after sleep onset (WASO), and increased total sleep time (TST) measured using polysomnography (Cortooos et al., 2010). Concluding, studies have reported substantial improvements in sleep following neurofeedback training (similar to the original report by Sterman et al. (1970)), yet the number of sessions, especially in individuals reporting symptoms of primary insomnia, could be an influencing factor. Also, the intensive nature of neurofeedback—often requiring 30–40 sessions—makes this technique relatively expensive. Likewise, although initial positive effects of home-based SMR neurofeedback have been demonstrated by Cortooos et al. (2010), tele-neurofeedback still involves the participation of a therapist. Therefore, the current open-label study aims to investigate: 1) the feasibility of a home-based program with an EEG headset using dry EEG electrodes (URGOnight, UργοTech, Paris); 2) the possible differential effect of 40 versus 60 sessions of neurofeedback; 3) acute and long-term (3–6-month FU) effectiveness of the intervention; and 4) whether the amount of SMR learning was associated with clinical improvements.

Methods and Materials

This study is an open-label feasibility trial. Only patients that had a primary sleep problem and no primary psychiatric comorbidities that potentially explained the sleep problems were included. Patients between 18 and 70 years of age with a primary sleep problem expressed as a sleep onset problem (latency (SOL) ≥ 30 min), sleep maintenance problem (wake after sleep onset (WASO) ≥ 30 min), or sleep duration problem (sleeping ≤ 6 h. per night) were included. Sleep complaints had to occur at least three times a week, and the duration of complaints should be at least six months as quantified on the PSQI. Medication usage was allowed but had to remain stable during the treatment. Exclusion criteria were: comorbid medical or psychiatric complaints (as assessed using the MINI); recent parenthood; night shifts; students; pregnancy; excessive alcohol and caffeine usage; diagnosis of a primary sleep disorder other than primary insomnia.

Questionnaires assessed were the Holland Sleep Disorders Questionnaire (HSDQ), and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Actigraphy data were also collected (using the ActTrust (Condor Instruments; <https://www.condorinst.com.br/en/acttrust-actigraph/>)), where subjects wore the ActTrust for at least seven subsequent days, and pressed the event button when they had the intention to go to sleep and when they had the intention to go out of bed. Actigraphy data was analysed in the ActTrust software with default settings, and required corrections performed by the treating clinician based on the sleep–wake diary and patient feedback. All data were assessed at pre-treatment (T0), after 20 sessions (T1), and end of treatment (T2), and at FU after 3–6 months (T3, except actigraphy).

URGOnight

URGOnight (Fig. 1A–B) is a home-based device developed to improve sleep quality using neurofeedback and by providing sleep hygiene support. It consists of a portable EEG headband connected to a mobile application via Bluetooth technology.

The URGOnight headband includes two dry measuring electrodes (UργοTech, Paris) over the sensorimotor cortex in positions C3 and C4 of the international 10–20 system. Reference and ground are positioned on the left and right mastoids, respectively. The EEG data measured by the headband is transferred to the mobile application in real-time to allow the user to perform neurofeedback training autonomously. In addition to the neurofeedback program, the URGOnight mobile application provides daily advice to improve sleep and sleep hygiene, an assessment of sleep quality and sleep hygiene levels using questionnaires, and a sleep diary.

Fig. 1 A–B URGOnight head-band and URGOnight mobile app neurofeedback training session screen. **A** The headband, adjustable to head size, with two measuring dry electrodes over the sensori-motor cortex. **B** Neurofeedback training screen: the bar on the left fills in real-time when SMR power increases. The threshold is displayed by a level on top of the gage, the animated wallpaper is animated whenever SMR activity exceeds the threshold (here, the jellyfishes will illuminate and disappear as long as the participant manages to keep his or her SMR activity above threshold)



The mobile application provides sleep self-monitoring with two questionnaires developed by UργοTech: 1) a sleep quality questionnaire filled out at the start of the program, then every 10 sessions and 2) a sleep hygiene monitoring questionnaire completed at the start of the program, then at the request of the user. It also contains a simplified sleep diary that allows the user to enter their night's sleep as well as the quality of wakefulness felt during the day every day and provides the development thereof on a weekly display. Sleep advice provided by sleep experts and based on Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBTI) can also be viewed in the app, such as:

- “Prefer a light diet for the evening: this will facilitate your digestion and your sleep (not too much, not too sweet but in good quantity). Pay attention to alcohol consumption which prevents your sleep from being restful”
- “Avoid practicing physical activity in the 4 h before bedtime ”

Other complementary information on neurofeedback training is also provided.

Neurofeedback Treatment

Recording was set to a sampling frequency of 100 Hz. At home, participants trained four times per week, where every fifth session was done in the clinic supervised by a trained neurofeedback specialist. All instructions during sessions were provided by the mobile application and additional questions were answered by the therapists during weekly visits at the clinic. Neurofeedback sessions lasted approximately 20 min, including one minute of baseline measurement. This consisted of a 30-s period where participants were instructed to relax and keep their eyes closed, followed by a 30-s period

with their eyes open. Then, five 3-min neurofeedback runs were performed. Participants were free to take a one-minute break between runs or to go straight to the next run.

During neurofeedback runs, participants were presented with a bar corresponding to their real-time SMR power (12–15 Hz) associated with a threshold level (1, 2, 3, 4, or 5) and an animated wallpaper. An additional character (portrayed as a robot) appeared on the screen when the EMG band power exceeded 70 μV on one of the sensors. If this was the case, the participant was asked to relax. No rewards were given when the EMG band power value exceeded the threshold.

The sound and visual environment of the training could be customized by the participants before training; however, feedback screens were designed to reflect ‘discrete’ feedback aimed at a reinforcement rate of 25–30% in line with earlier recommendations (Sherlin et al., 2011). They received audio and visual rewards each time their SMR band power value exceeded the threshold for 400 ms. When participants managed to keep their SMR power above the threshold for two seconds, the threshold was increased, and they received a visual cue to indicate that the level had increased. When SMR band power was below the threshold for seven seconds, the level was decreased to the preceding one and they received a visual cue to indicate that it had been lowered.

Participants were not instructed with a special strategy to perform the requested EEG-modulation but were told to be alert to the training and physically relaxed (Kober et al., 2013; Reichert et al., 2015). Participants were asked for self-developed strategies, some examples of which are provided below:

- “I empty my head and try to think of nothing”
- “I fix a point in the distance”
- “I imagine myself swimming”

“I count my breath and focus on my feelings”.

To investigate the effect of a maximum number of required sessions and potential ceiling effects, half of the participants completed 40 sessions and the other half 60 sessions.

Learner Effects

As explained in the introduction, we expect that the effects of SMR neurofeedback is about training the reticulo-thalamo-cortical-cortical network resulting in neuroplastic changes increasing the synaptic strength within this network and the likelihood of its future activation (Arns & Kenemans, 2014; Sterman & Egner, 2006), only visible as increased sleep spindle density during sleep (Hoedlmoser et al., 2008; Sterman et al., 1970). Therefore, we did not expect across session increases in SMR band power, but rather *within-session learning* to occur, in line with Reichert et al. (2015). The following methodology is adapted from Reichert et al. (2015) and is focused on within-session learning hypothesized to reflect the individual’s ability to successfully activate and deactivate the SMR network.

EEG power data in the alpha (8 – 12 Hz), SMR (12 – 15 Hz), beta (15 – 20 Hz), and EMG (20 – 40 Hz) bands were recorded during sessions in positions C3 and C4, extracted from local recordings in the participant’s mobile phone, and transferred to UργοTech. The learning analysis was carried out blinded from clinical outcomes and by off-site researchers at UργοTech and only shared for final analysis with Brainclinics upon finalization of data-analyses. Data were preprocessed and analyzed using Python (version 3.8).

The ability to perform the requested task (up-regulating SMR power during training sessions) was assessed by plotting the regression slope of normalized relative SMR power averaged across all sessions performed and for each run of training for every participant.

- Relative SMR power values were normalized with the following procedure:
 - o Relative SMR power in C3 = $\frac{\text{SMR}}{\text{alpha} + \text{beta} + \text{SMR} + \text{EMG}}$
 - o Relative SMR power in C4 = $\frac{\text{SMR}}{\text{alpha} + \text{beta} + \text{SMR} + \text{EMG}}$
 - o Average over electrodes: (ratio C3 + ratio C4)/2
 - o Z-score of average relative signal

If the participant succeeded in the task, an increase in SMR power between the first run and the fifth run (Reichert et al., 2015; Witte et al., 2013; Zoefel et al., 2011) was expected. Participants with a positive slope of regression

were classified as learners, and participants with a negative slope of regression were classified as non-learners.

Statistics

As primary outcome measure PSQI Total, PSQI Sleep Duration, HSDQ Total, and HSDQ Insomnia were defined. Secondary outcomes included the remaining subscales of the HSDQ (including parasomnia, Circadian Rhythm Sleep Disorder (CRSD), hypersomnia, Restless Legs Syndrome/Periodic Limb Movement Disorder (RLS/PLMD), and Sleep Breathing Disorder (SBD)).

To investigate if the number of sessions had an impact on the primary outcomes, repeated measures ANOVAs were performed with factor Time (pre-treatment, session 20, and post-treatment) as within-subject factor and Sample (40 vs. 60 sessions) as a between-subject factor. In case no interactions involving Sample arise, both samples will be combined, and repeated measures ANOVAs will be performed with factor Time (pre-treatment vs. post-treatment and pre-treatment vs. FU).

For Time effects a $p < 0.01$ was used to also accommodate corrections for multiple testing and a conventional $p < 0.05$ for interaction effects and other main effects. Cohen’s d effect sizes are calculated based on pre- vs. post-treatment effects and pre- vs. FU-treatment effects. Further sensitivity analyses carried out comprised analyses of actigraphy data and a learner analyses where learner status was added as a between-subject factor.

Results

A total of 37 participants were included (9 male; average 48.2 yrs.), 21 of which received 40 sessions and 16 received 60 sessions of SMR neurofeedback. There were no baseline differences between males and females and age in the 40 vs. 60 session group. Of 37 participants, 10 were unmedicated, 13 used sleep medication (mostly benzodiazepines) and three used other psychoactive drugs. Clinical variables and changes over the course of the intervention are represented in Table 1. Numbers represent mean and standard deviation.

Primary Outcome and Number of Sessions

A repeated measures ANOVA with Time (pre-treatment, 20 sessions and post-treatment) and Sample (40 vs. 60 sessions) as a between-subject factor, yielded an effect of Time for PSQI Total ($F(2,34) = 19.81$, $p < 0.001$; $d = 0.78$ pre-post; Fig. 2A), PSQI Sleep Duration ($F(2,34) = 10.04$, $p < 0.001$; $d = 0.52$ pre-post; sleep duration increased from 5.3 h. to 5.8 h; Fig. 2B), HSDQ Total ($F(2,34) = 21.77$, $p < 0.001$; $d = 0.80$ pre-post; Fig. 2C) and HSDQ Insomnia

Table 1 Changes on various sleep scales and actigraphy from pre- to post-intervention and at FU (average FU = 5.3 months)

	Pre-treatment	Post-treatment	Follow-up
PSQI			
Global score	13.8 (3.3)	10.3 (3.9)	10.6 (4.2)
Subjective sleep duration (hrs.)	5.3 (0.9)	5.8 (1.1)	6.0 (1.1)
Sleep onset latency (m.)	43.7 (27.5)	44 (49.0)	54.1 (56.7)
HSDQ			
Global score	2.3 (0.4)	2.0 (0.4)	2.0 (0.6)
Insomnia	3.9 (0.8)	3.2 (0.9)	3.2 (1.1)
Actigraphy			
Objective sleep duration (hh:mm)	06:51	06:57	
Sleep onset latency (m)	12.6 (8.0)	11.8 (9.1)	
Sleep efficiency (%)	83.9 (9.1)	85.1 (8.9)	
Wakefulness after sleep onset (m)	58.6 (42.0)	56.4 (41.2)	

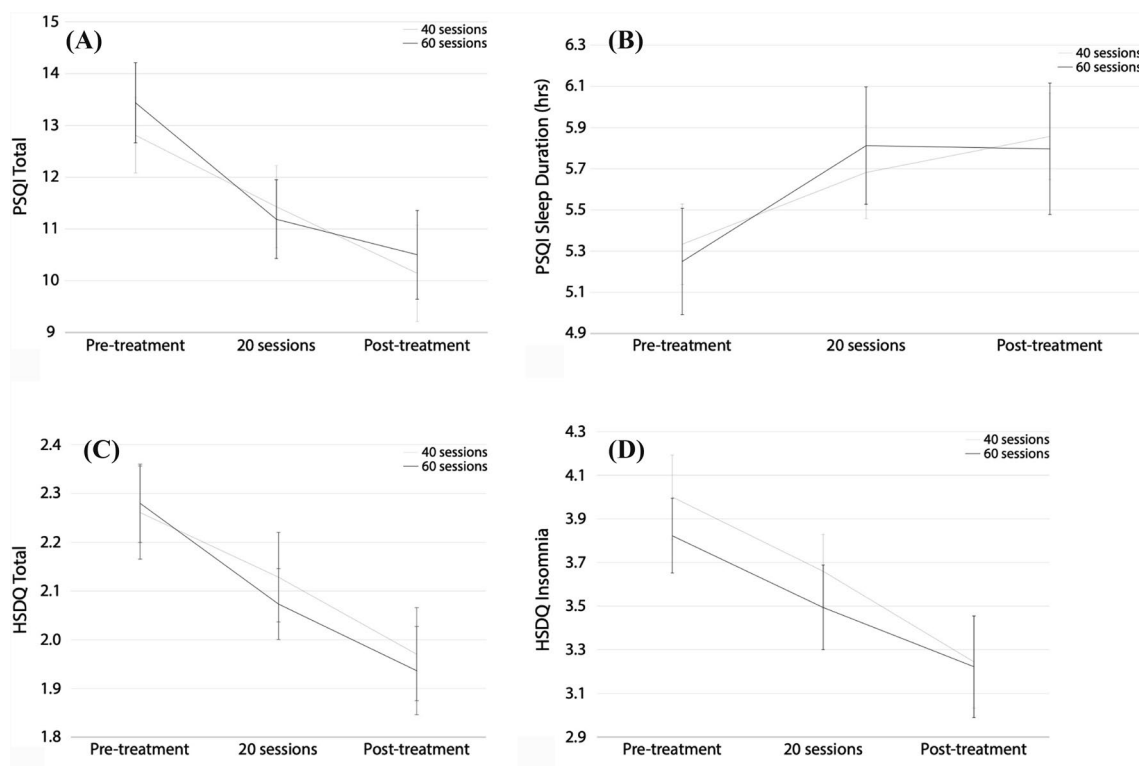


Fig. 2 A–D: the effects on PSQI Total (A), PSQI Sleep Duration (B), HSDQ Total (C), and HSDQ Insomnia (D) over the course of treatment. Repeated measures ANOVAs using Sample (40 vs 60 sessions) as a between-subject factor and Time (pre-treatment, 20 sessions, and post-treatment) as a within-subject factor showed a significant effect

of Time for PSQI Total (A: $F(2,34)=19.81, p<0.001; d=0.78$), PSQI Sleep Duration (B: $F(1,36)=18.27, p<0.001; d=0.52$), HSDQ Total (C: $F(2,34)=21.77, p<0.001; d=0.80$), and HSDQ Insomnia (D: $F(2,34)=13.19, p<0.001, d=0.79$). No interactions with Sample ($p>0.285$) or main effects of Sample ($p>0.628$) were observed

($F(2,34)=13.19, p<0.001; d=0.79$ pre-post; Fig. 2D). No interactions with Sample ($p>0.285$) or main effects of Sample ($p>0.628$) were observed, suggesting no added effect of increasing the number of sessions to 60 (Fig. 2A–D). Therefore, for further analyses the 40 and 60 session groups are combined.

PSQI

At pre-treatment, all participants had a global PSQI score of larger than 5 (classified as ‘poor sleepers’) with an average of 13.1. This decreased to 10.3 post-treatment

($d=0.78$) and 5/36 (13.9%) had a score of 5 or lower (classified as a ‘healthy sleeper’).

The average gain in PSQI sleep duration was 30 min. Twenty-four participants (64.9%) improved their sleep duration with an average of 57 min, and 13 participants (35.1%) improved their subjective sleep with 1 h. or more.

HSDQ

At pre-treatment, 28/37 participants exceeded the HSDQ Total threshold (> 2.02) and 27/37 the Insomnia threshold (> 3.68). By the end of the intervention, only 17/37 participants exceeded the HSDQ Total threshold and 15/37 exceeded the HSDQ Insomnia threshold. This suggests a reduction to below the threshold in HSDQ Total and HSDQ Insomnia for 11/37 (29.7%) and 12/37 (32.4%) of participants, respectively. A repeated measures ANOVA with Time (pre- and post-treatment) yielded an effect of Time for HSDQ CRSD ($F(1,36)=20.33$, $p<0.001$; $d=0.65$ pre-post) and HSDQ RLS/PLMD ($F(1,36)=10.69$, $p=0.002$; $d=0.37$ pre-post) demonstrating decreased scores after treatment. No effects were found for subscales parasomnia, hypersomnia, and SDB ($p>0.220$).

Learner Effects

Eleven participants were classified as Learners and 21 as Non-Learners, see Fig. 3 for visualization of within session learning for both groups. For the remaining five participants, no learner classification could be made due to missing session data or data recovery issues.

A repeated measures ANOVA with Time (pre- and post-treatment) as a within-subject and Learner as between-subject factor yielded an effect of Time for PSQI Sleep Duration ($F(1,30)=20.30$, $p<0.001$) and a Time X Learner interaction ($F(1,30)=5.00$, $p=0.033$). Repeating the analysis separately for non-learners yielded a non-significant effect of

Time ($p=0.057$; 5.4 to 5.75 h.) and for Learners a significant effect of Time ($F(1,10)=14.90$, $p=0.003$; $d=0.86$) where sleep duration increased from 5.0 h. to 6.0 h.

The same analysis for PSQI Total, HSDQ Total and HSDQ Insomnia yielded no significant Time X Learner interaction ($p=0.288$; $p=0.332$; $p=0.396$ respectively), suggesting those effects were unrelated to degree of learning.

Follow-up Effects

For FU, data from 31 (PSQI) and 32 participants (HSDQ) were available for 3–6-month FU (average FU time: 5.3 months). A repeated measures ANOVA with Time (pre-treatment and FU) yielded an effect of Time for PSQI Total ($F(1,30)=30.40$, $p<0.001$; $d=0.83$ pre-fu), PSQI Sleep Duration ($F(1,29)=10.56$, $p=0.003$; $d=0.57$ pre-FU), HSDQ Total ($F(1,31)=56.452$, $p<0.016$; $d=0.46$ pre-FU) and HSDQ Insomnia ($F(1,31)=15.47$, $p<0.001$; $d=0.81$ pre-FU).

Actigraphy

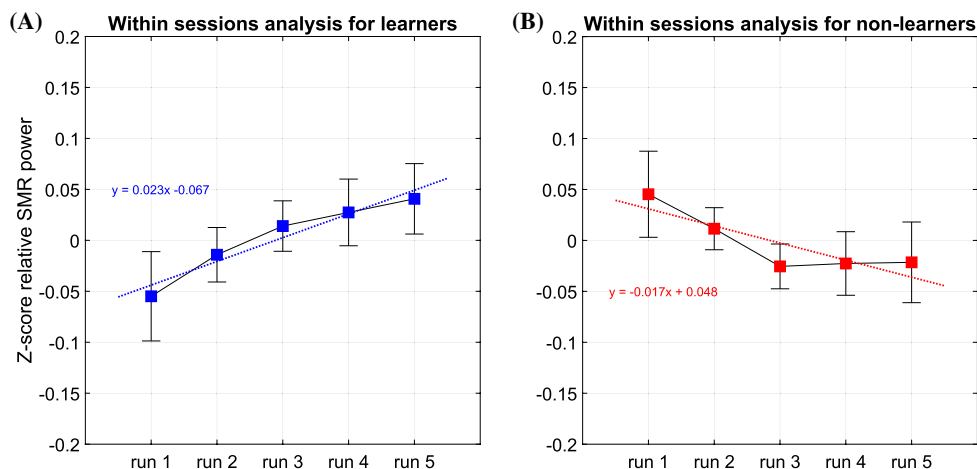
For two participants actigraphy data was unusable, thus the following data is based on 35 participants. Before treatment patients slept on average 6:51 h. which increased on the group level with six minutes to 6:57 min ($d=0.1$).

No main effects of Time were found for Total Sleep Time ($p=0.632$), SOL ($p=0.495$), Sleep-Efficiency ($p=0.156$) and WASO ($p=0.492$).

Discussion

The current study demonstrated that the URGO night neurofeedback program effectively reduced sleep problems. Pre-treatment, all participants were classified as poor sleepers (based on self-reported PSQI scores) whereas

Fig. 3 Average learning analysis regression slopes (relative SMR power z-scores within sessions, average over all sessions, error bars = \pm SD) for (A) learner subjects ($N=11$) who exhibit a positive slope (B) and non-learner subjects ($N=21$) who exhibit a negative one



14% were classified as a ‘healthy sleeper’ post-treatment. Similar effects were observed for the HSDQ where > 78% exceeded HSDQ Total and HSDQ Insomnia thresholds pre-intervention, whereas at end of treatment 30–32% of people reduced their HSDQ Total and HSDQ Insomnia scores to below the threshold, suggesting that reductions in sleep problems were observed in approximately one-third of participants. Furthermore, sleep duration significantly increased (measured by PSQI) with a half-hour gain in sleep duration on full-group level. After an average of 5.3 months, FU results indicated maintenance of training effects without further training (Table 1) where subjective sleep duration increased further numerically (from 5.8 h post-treatment to 6.0 h at FU). Sensitivity analyses further demonstrated that the gains in sleep duration seemed specifically confined to the learner group (with an average of increased sleep duration of 1 h), whereas the non-learner group showed a non-significant improvement of 15 min. These learner effects further suggest that the greater gains in sleep duration may be attributable specifically to the SMR neurofeedback. Finally, actigraphy data numerically supported the improvements although these effects were not significant.

SMR neurofeedback has previously been associated with decreased SOL and longer sleep duration (Arns et al., 2014a, 2014b; Cortoos et al., 2010; Hoedmoser et al., 2008; Schabus et al., 2014), partly in line with the results reported here. One study failed to find such effects (Schabus et al., 2017), possibly due to the low number of 12 sessions. In the current study, increasing the number of sessions from 40 to 60 did not significantly affect acute or long-term outcomes in this study. This suggests that 40 sessions are sufficient to obtain clinical results and that ceiling effects are likely reached at session 40. This suggests that the optimal number of recommended sessions for SMR Neurofeedback to achieve improvements in sleep duration and sleep onset latency spans from 20 (Cortoos et al., 2010) to 40 sessions (this study).

SMR neurofeedback is hypothesized to act via the reticulo-thalamocortical-cortical sleep-spindle network. By strengthening these networks, SMR neurofeedback is thought to remediate sleep problems, expressed as a reduced SOL and increased sleep duration. In line with this hypothesis, the effects in the current study are primarily seen on sleep onset- or duration-related measures such as insomnia and CRSD. Interestingly, no significant effects were found for other sleep-related issues (SBD, hypersomnia, and parasomnia). Further specificity of the findings is derived from the specific effect in the learner group, where learners improved sleep duration significantly with one hour, and a non-significant improvement for non-learners. On the other hand, non-specific and placebo effects cannot be ruled out, thus future studies with placebo-control and

polysomnography should further elucidate the specificity of effects and the proposed working mechanism.

In comparison to Cortoos et al. (2010), the severity of sleep problems for the group in this study was slightly higher ($PSQI_{Cortoos} = 11.7$; $PSQI_{this\ study} = 13.4$), albeit the average age of the current sample was also higher (average 49.1 yrs. vs 42–44 yrs. in Cortoos et al. (2010)). A further important difference is that in this study only SMR power was uptrained, with no downtraining or inhibits on theta and higher beta, as was done in prior studies including Cortoos et al. (2010). The total sleep gain reported by Cortoos et al. (2010) was 44 min for the neurofeedback group, a bit more than the 30 min sleep gain reported in this study. Also, the objective improvement as measured with actigraphy in this study was smaller (6 min). The dissociation between objective and subjective sleep measures is a known issue in sleep medicine and has been often reported in individuals with sleep problems (Bianchi et al., 2013; Rezaie et al., 2018), as well as in healthy individuals (Baker et al., 1999). To further elucidate the working mechanism, future studies should complement this by using the gold-standard polysomnography to more accurately quantify sleep and to track changes in sleep-spindle density as a mediator of treatment effect, using sufficient neurofeedback sessions.

Limitations include the lack of a control group, although this study was designed as an open-label feasibility study. The results from this study could inform future (randomized controlled) studies, including a placebo control and inform future power calculations for home-based tele-neurofeedback applications, where also more formal corrections for multiple testing can be adequately powered for. Another limitation includes the relatively small sample size in the learner analyses ($n_{Learners} = 11$). Further research should investigate the effects of the training on objective sleep parameters measured with polysomnography as well as the hypothesized physiological mechanism mediated by sleep spindles.

To summarize, this study demonstrates the feasibility of a home-based SMR tele-neurofeedback intervention, and the device tested in this study demonstrated the potential to effectively reduce sleep problems, with SMR-learners demonstrating significantly better improvement by 1 h. average sleep gain compared to non-learners.

Acknowledgements We would like to thank Vera Kruiver, Myrthe Olde Bijvank-van Eerdt, Joris van Neijenhof, Eva de Valcke, and Helena Voetterl for the data collection. We would also like to acknowledge Hanneke van Dijk, Rosalinde van Ruth, Iris van Oostrom, Monique Verhallen, and Esther Kloet for their supportive roles and contribution to this study, and Barry Serman for his important contributions to, and valuable insights into SMR neurofeedback. We would also like to thank Beatrice Spiluttini for initiating the collaboration and reflection that led to this study project, Robin Reynaud for his help on the learning analysis and the mobile app algorithms, and Dr. Isabelle Poirot for her review and inputs on the manuscript.

Authors' Contributions ETC initiated this study and provided the URGOnight device. ETC & PB performed the blinded analyses on EEG learning. TE coordinated the study. MA designed the study and performed data analyses. NK wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to, reviewed, provided feedback on, and approved the (final) manuscript.

Funding This study was funded by UργοTech (Paris).

Code Availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest ETC and PB are employees of UργοTech. MA is unpaid chairman of the Brainclinics Foundation, a minority shareholder in neuroCare Group (Munich, Germany), and a co-inventor on 4 patent applications related to EEG, neuromodulation and psychophysiology, but receives no royalties related to these patents; Research Institute Brainclinics received research funding from Brain Resource (Sydney, Australia), Uργοtech (France) and neuroCare Group (Munich, Germany), and equipment support from Deymed, neuroConn and Magventure.

Ethical Approval This study pertained an open-labelled study and treatment was conducted as usual, therefore no ethical approval for this study was obtained. However, all subjects provided explicit written informed consent for their data to be used for research.

Consent to Participate All participants provided informed consent.

Consent for Publication All participants provided informed consent.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Arns, M., Feddema, I., & Kenemans, J. L. (2014a). Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 1019. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01019>
- Arns, M., Heinrich, H., & Strehl, U. (2014b). Evaluation of neurofeedback in ADHD: The long and winding road. *Biological Psychology*, *95*, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.013>
- Arns, M., & Kenemans, J. L. (2014). Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *44*, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>
- Baker, F. C., Maloney, S., & Driver, H. S. (1999). A comparison of subjective estimates of sleep with objective polysomnographic data in healthy men and women. *Journal of Psychosomatic Research*, *47*(4), 335–341.
- Bianchi, M. T., Williams, K. L., McKinney, S., & Ellenbogen, J. M. (2013). The subjective-objective mismatch in sleep perception among those with insomnia and sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, *22*(5), 557–568. <https://doi.org/10.1111/jsr.12046>
- Binsch, O., Wilschut, E. S., Arns, M., Bottenheft, C., Valk, P. J. L., & Vermetten, E. (2018). No effects of successful bidirectional smr feedback training on objective and subjective sleep in healthy subjects. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *43*(1), 37–47. <https://doi.org/10.1007/s10484-017-9384-y>
- Cortoo, A., De Valck, E., Arns, M., Breteler, M. H., & Cluydts, R. (2010). An exploratory study on the effects of tele-neurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *35*(2), 125–134. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9116-z>
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: An overview. *Sleep Medicine Reviews*, *7*(5), 423–440. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00116-8)
- Hauri, P. (1981). Treating psychophysiological insomnia with biofeedback. *Archives of General Psychiatry*, *38*(7), 752–758. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320032002>
- Hauri, P. J., Percy, L., Hellekson, C., Hartmann, E., & Russ, D. (1982). The treatment of psychophysiological insomnia with biofeedback: A replication study. *Biofeedback and Self-Regulation*, *7*(2), 223–235.
- Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Gruber, G., Anderer, P., Doppelmayr, M., Klimesch, W., & Schabus, M. (2008). Instrumental conditioning of human sensorimotor rhythm (12–15 Hz) and its impact on sleep as well as declarative learning. *Sleep*, *31*(10), 1401–1408.
- Kober, S. E., Witte, M., Ninaus, M., Neuper, C., & Wood, G. (2013). Learning to modulate one's own brain activity: The effect of spontaneous mental strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 695. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00695>
- Reichert, J. L., Kober, S. E., Neuper, C., & Wood, G. (2015). Resting-state sensorimotor rhythm (SMR) power predicts the ability to up-regulate SMR in an EEG-instrumental conditioning paradigm. *Clinical Neurophysiology*, *126*(11), 2068–2077. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.032>
- Rezaie, L., Fobian, A. D., McCall, W. V., & Khazaie, H. (2018). Paradoxical insomnia and subjective-objective sleep discrepancy: A review. *Sleep Medicine Reviews*, *40*, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.01.002>
- Schabus, M., Griessenberger, H., Gnjezda, M. T., Heib, D. P. J., Wislowska, M., & Hoedlmoser, K. (2017). Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain*, *140*(4), 1041–1052. <https://doi.org/10.1093/brain/awx011>
- Schabus, M., Heib, D. P., Lechinger, J., Griessenberger, H., Klimesch, W., Pawlizki, A., & Hoedlmoser, K. (2014). Enhancing sleep quality and memory in insomnia using instrumental sensorimotor rhythm conditioning. *Biological Psychology*, *95*, 126–134. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.020>
- Sherlin, L. H., Arns, M., Lubar, J., Heinrich, H., Kerson, C., Strehl, U., & Serman, M. B. (2011). Neurofeedback and basic learning theory: implications for research and practice. *Journal of Neurotherapy*, *15*(4), 292–304. <https://doi.org/10.1080/10874208.2011.623089>
- Sinha, S. R. (2011). Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *28*(2), 103.
- Serman, M. B., & Egner, T. (2006). Foundation and practice of neurofeedback for the treatment of epilepsy. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *31*(1), 21–35. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9002-x>

Sterman, M. B., Howe, R. C., & Macdonald, L. R. (1970). Facilitation of spindle-burst sleep by conditioning of electroencephalographic activity while awake. *Science*, *167*, 1146–1148.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Annexe 6



Effects of SMR Neurofeedback on Cognitive Functions in an Adult Population with Sleep Problems: A Tele-neurofeedback Study

Ylka Kolken¹ · Pierre Bouny³ · Martijn Arns^{1,2}

Accepted: 7 September 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

A good night's sleep is vital for normal human cognitive performance. We earlier reported that a home-based tele-neurofeedback program effectively reduced sleep problems (Krepel et al. in *Appl Psychophysiol Biofeedback*, <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09525-z>, 2021). The present article presents a follow-up on this earlier study and investigates improvements in cognitive functions after sensory-motor rhythm (SMR) neurofeedback. Thirty-seven participants reporting sleep problems received SMR neurofeedback. Cognitive measures were assessed pre- and post-treatment. Measurements included a continuous performance/working memory (CPT/WM) task, Stroop task, and Trailmaking A and B test (from the IntegNeuro cognitive test battery). For neurofeedback-Learners relative to non-Learners significantly improved CPT/WM response time ($d=0.50$), omission errors ($d=0.67$), and Stroop incongruent performance ($d=0.72$) were found. A significant time effect for both groups were found for the Stroop, the Trailmaking test part B ($d=0.52$), and the Stroop interference score ($d=0.55$). No significant correlations between changes in sleep and changes in cognition ($p > 0.05$) were found for the sample. SMR neurofeedback specifically improved measures of attention (response time and omission errors in a CPT/WM test) and working memory (Stroop incongruent) for SMR Learners compared to non-Learners with medium effect sizes. Furthermore, overall improvements for the whole sample were found on measures of executive function and visual attention, possibly reflecting non-specific or practice effects. Future better powered randomized control trials are needed to investigate if cognitive improvements are a direct effect of SMR neurofeedback or mediated by sleep improvements.

Keywords Sleep · SMR neurofeedback · URGOnight · Neuropsychological · Cognition

Introduction

Too little sleep leads to cognitive deficits such as impairments of sustained attention, impaired executive functioning, and attentional problems (Astill et al., 2012; Axelsson et al., 2008; Belenky et al., 2003; Fallone et al., 2001; Lim & Dinges, 2010; Van Dongen et al., 2003). Chronic sleep restriction is a significant predictor of lower grades in adolescents and decreased study concentration, even after controlling for covariates (van der Heijden et al., 2018). As an

important side note Van Dongen et al. (2003) showed that a sleep restriction to 6 h for 14 days had the same effects as two nights of full sleep deprivation on measures of sustained attention, without the participants being aware of their cognitive deficits. This suggests that chronic sleep deprivation leads to cognitive deficits that people are unaware of. Besides the cognitive impairments being unnoticed, the impairments (inattention in particular) take more days of normal sleep to recover than the actual nights of exposure to restricted sleep. A more recent meta-analysis by Alfonsi et al. (2020) highlighted the harmful effects of sleep loss once more, including worsening of executive functioning, attention, and memory.

Sensory-Motor Rhythm Neurofeedback

SMR neurofeedback has been shown to be able to improve sleep problems by training the reticulo-thalamocortical-cortical circuit, involved in generating sleep-spindles (for review:

✉ Martijn Arns
martijn@brainclinics.com

¹ Department of Cognitive Neuroscience, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

² Research Institute Brainclinics, Brainclinics Foundation, Nijmegen, The Netherlands

³ UrgoTech, 15 Avenue d'Iéna, 75116 Paris, France

Arns & Kenemans, 2014; Arns & Sterman, 2019). The SMR rhythm is an EEG rhythm between 12 and 15 Hz (low beta, or SMR rhythm), located over the sensorimotor cortex. Training the reticulo-thalamocortical-cortical network, which results in long-term potentiation (LTP) of the network, increases the synaptic strength within this network and therefore the likelihood the network will be activated in the future (Arns et al., 2014). Learning to control this SMR rhythm, for example by up-regulation, increases sleep spindle-density along with changes in sleep parameters. Furthermore, studies have also reported SMR neurofeedback to improve attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms of inattention and impulsivity (Arns et al., 2020; Krepel et al., 2020).

Here we follow-up on earlier work where we investigated a tele-neurofeedback based program employing SMR neurofeedback in adults with a primary sleep disorder (Krepel et al., 2021), where we found significantly increased sleep duration and improved sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)] with medium to large effect sizes, that were sustained after an average of 5.3 months follow-up. Subjects classified as ‘SMR-Learner’ (Participants that showed a positive slope of regression of SMR power across sessions) specifically demonstrated a 1.0 h. longer sleep duration, with no such effect for non-Learners. Given SMR neurofeedback has been demonstrated to improve ADHD symptoms of inattention and impulsivity (Arns et al., 2020; Krepel et al., 2020) we here further analyzed changes in cognitive tests before and after SMR neurofeedback. Since sleep duration improved most in the Learner group, we expect to see the same Learner vs. non-Learner contrast when investigating the cognitive outcomes. Sustained attention and working memory (assessed using a continuous performance test/working memory test, CPT/WM) were deemed the primary outcome measure since these are most prone to be affected by sleep restriction and are also the primary affected cognitive domains in ADHD. We specifically analyzed reaction time (RT) and omission errors as they reflect inattention (Weafer et al., 2013). To further measure working memory and selective attention we use Trail making and Stroop tests. Based on the well-established link between sleep and cognitive functioning (Astill et al., 2012; Axelsson et al., 2008; Belenky et al., 2003; Fallone et al., 2001; Lim & Dinges, 2010; Van Dongen et al., 2003), prior neurofeedback studies in ADHD (Arns et al., 2013, 2014), and the outcomes of the first URGOnight study (Krepel et al., 2021), we hypothesize that SMR neurofeedback will not only improve sleep parameters but also enhance cognitive functioning.

Methods and Materials

This study is an open-label feasibility trial. Only patients that had a primary sleep problem and no primary psychiatric comorbidities that potentially explained the sleep problems

were included. Patients between 18 and 70 years of age with a primary sleep problem expressed as a sleep onset problem [latency (SOL) ≥ 30 min], sleep maintenance problem (wake after sleep onset (WASO) ≥ 30 min), or sleep duration problem (sleeping ≤ 6 h. per night) were included. Sleep complaints had to occur at least three times a week, and the duration of complaints should be at least 6 months as quantified on the PSQI. Medication usage was allowed but had to remain stable during the treatment. Exclusion criteria were: comorbid medical or psychiatric complaints [as assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)]; recent parenthood; night shifts; students; pregnancy; excessive alcohol and caffeine usage; diagnosis of a primary sleep disorder other than primary insomnia.

URGOnight was used in the main study (for further details see Krepel et al., 2021) as a tele- neurofeedback device for improving sleep quality and by providing sleep hygiene support. In short, the study entailed 37 participants undergoing SMR neurofeedback to treat sleep problems. Participants that were able to control their SMR rhythm, were classified as Learners (for a detailed description regarding the Learning definition and calculation, see: Krepel et al., 2021). Of the 37 participants, 11 were classified as Learners and 21 as non-Learners. Learners demonstrated a significantly larger gain in sleep duration ($d=0.86$ pre-post) compared to non-Learners. In addition, significant improvements in PSQI Total ($d=0.78$), PSQI Sleep Duration ($d=0.52$), Holland Sleep Disorders Questionnaire (HSDQI) Total ($d=0.80$), and HSDQ Insomnia ($d=-0.79$) scores, indicating improved sleep quality, were reported.

In addition to the above-mentioned sleep data, cognitive measures were assessed both pre-treatment as well as post-treatment using the full IntegNeuro cognitive test battery. High scores on the cognitive measures reflect inattention and problems in working memory (Gerrits et al., 2019; Wearfer et al., 2013).

As primary outcome measures, the cognitive domains of inattention and working memory, defined as reaction time and omission errors during the CPT/WM were defined. The CPT/WM test is an n-back test where a series of letters is presented on the screen one at a time. The subject is required to press a response button only when the same letter appears twice in a row. This task reflects updating of working memory and omission errors are a reflection of inattention (Gerrits et al., 2019).

As secondary outcome measures, the Stroop and Trail-making A and B test were investigated, both assessing working memory. In the Stroop test the subject is presented with four colored words, one at a time. Each word is drawn from a set of four colors. Below each colored word is a response pad with the four possible names of the colors displayed in black and in fixed format. In part 1, the subject is required to identify the name of each colored word as quickly as possible

and in part 2, the subject is required to identify the correct color of the ink in which the word is printed, as quickly as possible. Each of the two parts lasts for 1 min. Responses are made on the screen by pressing on the appropriate word on the bottom screen.

In the Trailmaking test part A, the subject is presented with a display of 25 numbers and asked to connect the numbers in ascending numerical sequence (1, 2, 3...). The screen will not allow a wrong connection and resets to the last correct number. In Part B, the subjects are presented with a pattern of 13 numbers (1–13) and 12 letters (A–L) on the screen. They are required to press on the number-letters in alternating and ascending order (1-A-2-B and so on). An erroneous attempt to join, say, 1-B, is met with a “wrong” signal appearing briefly on the screen. This eliminates the problem with the paper and pencil version where the tester has to intervene, introducing a variable that is hard to standardize. Tertiary outcomes included the digit span test in which participants are required to recall digits either forward or backward. In the tapping test participants are required to tap the touchscreen with their index finger as fast as possible, and finally in the Corsi blocks the participant has to mimic the tapping sequence of the researcher.

Treatment: URGOnight

The URGOnight tele-neurofeedback platform was used in the main study (see Krepel et al., 2021) for improving sleep quality and by providing sleep hygiene support. It consists of a portable EEG headband connected to a mobile application via Bluetooth technology. The URGOnight headband includes two dry measuring electrodes (UrgoTech, Paris) over the sensorimotor cortex in positions C3 and C4 of the international 10–20 system. Reference and ground are positioned on the left and right mastoids, respectively. The EEG data measured by the headband is transferred to the mobile application in real-time to allow the user to perform neurofeedback training autonomously. In addition to the neurofeedback program, the URGOnight mobile application provides daily advice to improve sleep and sleep hygiene, an assessment of sleep quality and sleep hygiene levels using questionnaires, and a sleep diary.

Recording was set to a sampling frequency of 100 Hz. At home, participants trained four times per week, where every fifth session was done in the clinic supervised by a trained neurofeedback specialist. All instructions during sessions were provided by the mobile application and additional questions were answered by the therapists during weekly visits at the clinic. Neurofeedback sessions lasted approximately 20 min, including 1 min of baseline measurement. This consisted of a 30-s period where participants were instructed to relax and keep their eyes closed, followed by a 30-s period with their eyes open. Then, five 3-min neurofeedback runs

were performed. Participants were free to take a 1-min break between runs or to go straight to the next run.

During neurofeedback runs, participants were presented with a bar corresponding to their real-time SMR power (12–15 Hz) associated with a threshold level (1, 2, 3, 4, or 5) and an animated wallpaper. An additional character (portrayed as a robot) appeared on the screen when the EMG band power exceeded 70 μ V on one of the sensors. If this was the case, the participant was asked to relax. No rewards were given when the EMG band power value exceeded the threshold.

The sound and visual environment of the training could be customized by the participants before training; however, feedback screens were designed to reflect ‘discrete’ feedback aimed at a reinforcement rate of 25–30% in line with earlier recommendations (Sherlin et al., 2011). They received audio and visual rewards each time their SMR band power value exceeded the threshold for 400 ms. When participants managed to keep their SMR power above the threshold for two seconds, the threshold was increased, and they received a visual cue to indicate that the level had increased. When SMR band power was below the threshold for seven seconds, the level was decreased to the preceding one and they received a visual cue to indicate that it had been lowered.

When subjects succeeded in increasing their own SMR power between the first run and the fifth run (Kober et al., 2013; Reichert et al., 2015; Zoefel et al., 2011) (assessed by plotting the regression slope of normalized relative SMR power averaged across all sessions performed and for each run of training for every participant), a positive slope of regression was expected and they were classified as Learners. Participants with a negative slope of regression were classified as non-Learners. The computation process is described in detail in Krepel et al. (2021). Subjects underwent 40 sessions or 60 sessions. However, no differences between the 40 and 60 session groups were found (for detailed outcomes and calculations, see Krepel et al., 2021), hence all data were collated over groups. On average participants received 49 sessions.

Statistics

To investigate whether SMR neurofeedback impacted the primary outcomes, repeated measures ANOVAs were performed with factor Time (pre-treatment and post-treatment) as within-subject factor and the ability to learn to control the sensory motor rhythm (Learner vs. non-Learner) as between-subject factor. To investigate the correlations of changes in sleep and changes in cognition, a subsequent bivariate correlation was performed between difference scores on sleep parameters and the difference scores on the cognitive measures. Statistical analysis was

performed using IBM SPSS Statistics, Version 25. p values < 0.05 were considered to be statistically significant.

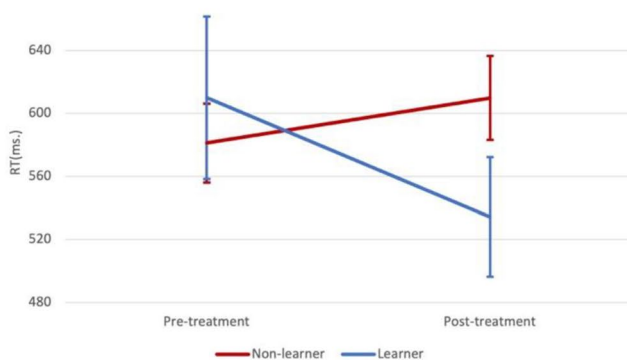
Results

The study was conducted at Research Institute Brainclinics, Nijmegen from April 2019 to December 2020. A total of 37 participants were included (9 male; average 48.2 years), 32 of which were classifiable as Learner or non-Learner (for the remaining five participants, no Learner classification could be made due to missing session data or data recovery issues), and 30 had complete neuropsychological data. Of 37 participants, 10 were unmedicated, 13 used sleep medication (mostly benzodiazepines), and three used other psychoactive drugs. Demographics and Baseline sleep parameters of the Learners and non-Learners are represented in Table 1, and no differences between groups were found.

Table 1 Demographics and Baseline sleep parameters of the Learner and non-Learner groups

Demographics	Learner	Non-Learners
Female/male	9/2	15/4
Age (years)	48.7	46.2
Baseline sleep parameters		
PSQI baseline	13.5	12.3
HSDQ total	2.3	2.2
HSDQ insomnia	3.9	3.8

There were no significant differences between any of these variables between groups (all $p > 0.326$)



Primary Outcome: WM/CPT Test

For RT a Time X Learner interaction was found ($p = 0.018$; $DF = 1,24$; $F = 6.497$) and no Time effect ($p = 0.261$). Repeating the analysis separately yielded a significant decreased RT for Learners ($p = 0.018$; $DF = 1,9$; $F = 8.398$; $d = 0.50$) and no effect for non-Learners ($p = 0.321$).

Groups did not differ on RT pre-treatment ($p = 0.466$), but post-treatment a trend for a difference was found ($p = 0.107$; $DF = 1,24$; $F = 2.807$; $d = 0.67$).

For WM inattention errors, no effects were found for commission errors Time: $p = 0.973$; Time X Learner $p = 0.240$). For omission errors there was a significant Time X Learner interaction ($p = 0.013$; $DF = 1,25$; $F = 7.08$), where Learners showed a downward trend on numerical errors ($p = 0.145$; $DF = 1,9$; $F = 2.548$; $d = 0.67$) and non-Learners increased on number of errors ($p = 0.049$; $DF = 1,16$; $F = 4.533$; $d = 0.70$). Omission and commission errors were no different between groups at baseline (all $p > 0.191$), whereas after treatment groups differed significantly on omission errors ($p = 0.030$; $DF = 1,25$; $F = 5.310$; $d = 0.97$).

Primary outcome results were synthesized in Fig. 1 below.

Secondary Outcomes: Trailmaking Test (SWOA) and Stroop

For Trailmaking Part A (connecting digits) no significant main effects nor interactions were found involving Time. For Trailmaking Part B there was a significant Time effects for the average response time ($p = 0.018$; $DF = 1,25$; $F = 6.473$; $d = 0.52$), presented in Fig. 2, but no significant interactions.

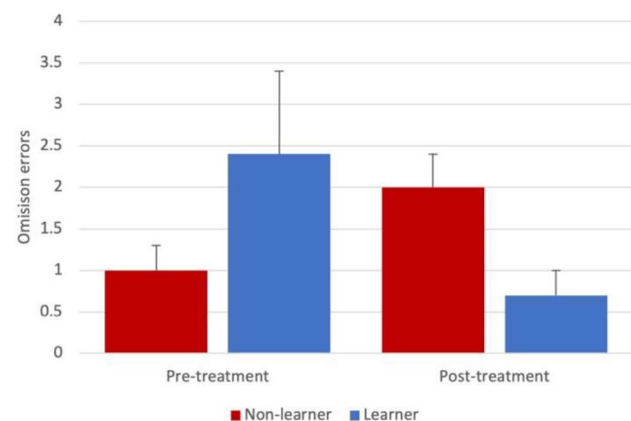


Fig. 1 Visualization of the significant Time effects for the Learner group only on WM/CPT demonstrating faster reaction times (left) and fewer inattention errors (right) post-treatment. Error bars represent standard error of the mean (SEM)

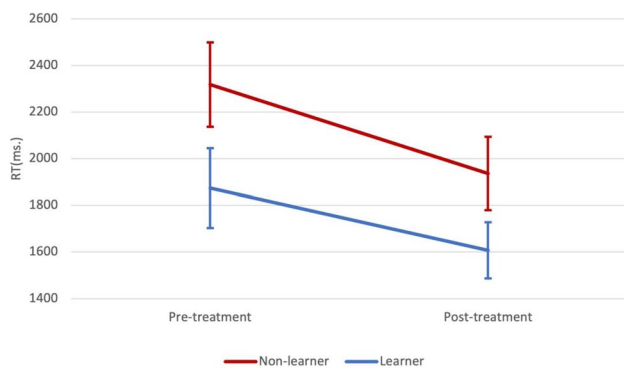
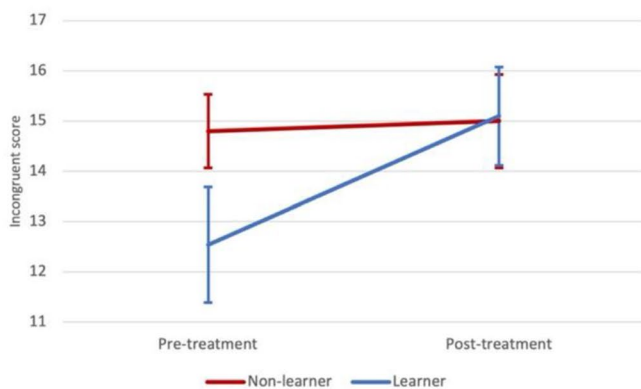


Fig. 2 The significant effect on the Trailmaking Part B average response time, note that for the Trailmaking Part A (the control condition) no differences were found, suggesting only an effect for the task component including a working memory component. Error bars represent SEM

Stroop Test

There were no main effects nor interactions involving time for the total score in the congruent condition ($p > 0.124$), however, for the Stroop incongruent condition a significant effect of Time ($p = 0.013$; $DF = 1,25$; $F = 7.195$) and a significant effect for Time X Learner ($p = 0.029$). Repeating analysis for Learners and non-Learners separately yielded an effect of Time for Learners ($p = 0.011$; $DF = 1,10$; $F = 9.8$; $d = 0.72$) of no effect for non-Learners ($p = 0.771$; $d = 0.06$) (Fig. 3). For the Stroop interference score an effect of Time was found ($p = 0.003$; $DF = 1,25$; $F = 11.045$; $d = 0.55$) and no Time X Learner interaction ($p = 0.430$) (Fig. 3), suggesting that both groups improved, and for the Learner mostly driven by a large improvement mainly in the non-congruent condition.



Tertiary Outcomes

No effects were found for the various verbal memory metrics (e.g., short term, intermediate and long-term recall; all $p > 0.248$) and memory recognition ($p > 0.147$); forward and reverse digit span ($p > 0.200$), Corsi-blocks ($p > 0.359$) and Tapping test ($p > 0.199$).

Association of Sleep and Cognition

No significant correlations were found between improvements in sleep and improvements in the cognitive outcomes.

Discussion

After on average 49 sessions of SMR tele-neurofeedback, participants were able to improve their cognitive functioning, most specifically for those that achieved control of their SMR (Learners). Eleven participants were classified as Learners, of the remaining participants no classification could be made as a result of missing data. Participants that were able to control their own SMR activity (Learners) decreased their response time on CPT/WM tasks ($d = 0.50$) and likewise decreased the number of omission errors ($d = 0.67$) relative to non-Learners. When trailmaking tests involved a working memory component, these Learners again decreased their response time ($d = 0.7$) suggesting a direct effect of neurofeedback on cognitive functions. A significant time effect was found in both groups for the Trailmaking test ($d = 0.52$), and the Stroop Interference test ($d = 0.55$), with no difference between Learners vs. non Learners, therefore these effects are likely non-specific or reflective of test-retest improvements. In the initial study by Krepel et al. (2021), SMR neurofeedback using URGO-night had already shown to significantly reduce sleep problems based on self-reported PSQI scores and HSDQ scores.

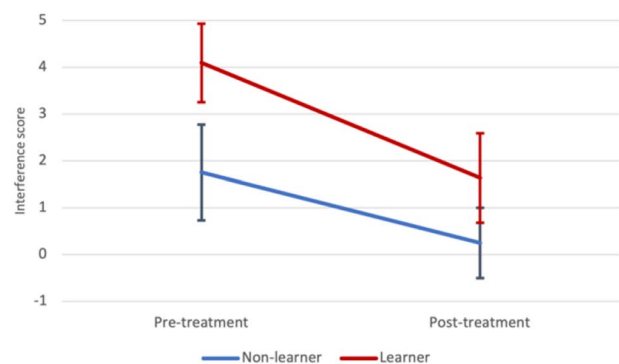


Fig. 3 Visualization of the results from the Stroop test. The Stroop Incongruent score (left) for Learners and non-Learners and the Stroop interference score on the right. Error bars represent SEM

These gains in sleep parameters due to SMR neurofeedback including sleep duration seemed most strongly present in the Learner group. The current study extends these findings and shows that not only sleep parameters, but also cognitive functioning, improve after SMR neurofeedback, most pronounced in the Learner group. Interestingly the specific cognitive improvements found were for attention (response time and omission errors in a CPT/WM test) and working memory (Stroop incongruent) with medium to large effect sizes, which are also the primary cognitive domains affected in ADHD (Arns & Kenemans, 2014), despite this pertaining a group of sleep disordered patients. Tertiary analyses yielded no cognitive improvements in verbal memory, memory recognition and motor tapping, confirming SMR neurofeedback has potential to improve the specific cognitive domains of (sustained) attention and working memory, in a transdiagnostic manner.

SMR neurofeedback is hypothesized to act via the reticulo-thalamocortical-cortical sleep-spindle network. By strengthening these networks, SMR neurofeedback is thought to remediate sleep problems, expressed as a reduced SOL and increased sleep duration. Since we know how closely sleep is associated with cognitive functioning, the effects of this SMR neurofeedback not only improved sleep onset- or duration-related measures, but also improved cognitive functions such as working memory and attention. In this study however, we found no significant associations between the improvements in sleep and the improvement in cognitive variables, whereby we cannot rule out, nor confirm that the cognitive improvements are mediated via sleep improvements or are a direct effect of the SMR neurofeedback. This could be attributable to the small sample size, especially in the Learner group ($N = 11$). Therefore, future research should include larger sample sizes and more controlled designs to further investigate if effects of SMR on cognition are mediated by sleep improvement or are direct effects of SMR neurofeedback. As our neurofeedback treatment approach was quite intensive, further research should take motivation during the treatment into account. To further elucidate the exact working mechanism, future studies should complement this by using the gold-standard polysomnography to more accurately quantify sleep and to track changes in sleep-spindle density as a mediator of treatment effect, using sufficient neurofeedback sessions. Also, classifying participants in Learner vs non-Learner is rather arbitrary as recent studies (Veilahrtri et al., 2021) have shown non-linear neurofeedback learning pathways, which makes it unsuited for identifying late Learners.

Acknowledgements We would like to thank Vera Kruiver, Myrthe Olde Bijvank-van Eerdt, Joris van Neijenhof, Eva de Valcke, and Helena Voetterl for the data collection. We would also like to acknowledge Hanneke van Dijk, Rosalinde van Ruth, Iris van Oostrom, Monique Verhallen, and Esther Kloet for their supportive roles and

contribution to this study, and Barry Sterman for his important contributions to, and valuable insights into SMR neurofeedback. We would also like to thank Beatrice Spiluttini for initiating the collaboration and Emma Touré Cuq for pursuing this project and for his contribution to the learning analysis.

Funding This study was funded by UrgoTech (Paris).

Declarations

Conflict of interest PB is an employee of UrgoTech. MA is unpaid chairman of the Brainclinics Foundation, a minority shareholder in neuroCare Group (Munich, Germany), and a co-inventor on 4 patent applications related to EEG, neuromodulation and psychophysiology, but receives no royalties related to these patents; Research Institute Brainclinics received research funding from UrgoTech (France), Brainify.ai (US) and neuroCare Group (Munich, Germany), and equipment support from Deymed.

References

- Alfonsi, V., Scarpelli, S., D'Atri, A., Stella, G., & De Gennaro, L. (2020). Later school start time: The impact of sleep on academic performance and health in the adolescent population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(7), 2574. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072574>
- Arns, M., Clark, C. R., Trullinger, M., deBeus, R., Mack, M., & Anifetos, M. (2020). Neurofeedback and attention-deficit/hyperactivity-disorder (ADHD) in children: Rating the evidence and proposed guidelines. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *45*(2), 39–48. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09455-2>
- Arns, M., Conners, C. K., & Kraemer, H. C. (2013). A decade of EEG theta/beta ratio research in ADHD: A meta-analysis. *Journal of Attention Disorders*, *17*(5), 374–383. <https://doi.org/10.1177/1087054712460087>
- Arns, M., Feddema, I., & Kenemans, J. L. (2014). Differential effects of theta/beta and SMR neurofeedback in ADHD on sleep onset latency. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 1019. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01019>
- Arns, M., & Kenemans, J. L. (2014). Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *44*, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>
- Arns, M., & Sterman, M. B. (2019). *Neurofeedback: How it all started* (2nd ed.). Brainclinics Insights.
- Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van Ijzendoorn, M. H., & Van Someren, E. J. (2012). Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: A century of research meta-analyzed. *Psychological Bulletin*, *138*(6), 1109–1138. <https://doi.org/10.1037/a0028204>
- Axelsson, J., Kecklund, G., Akerstedt, T., Donofrio, P., Lekander, M., & Ingre, M. (2008). Sleepiness and performance in response to repeated sleep restriction and subsequent recovery during semilaboratory conditions. *Chronobiology International*, *25*(2), 297–308. <https://doi.org/10.1080/07420520802107031>
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., Russo, M. B., & Balkin, T. J. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: A sleep dose-response study. *Journal of Sleep Research*, *12*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00337.x>

- Fallone, G., Acebo, C., Arnedt, J. T., Seifer, R., & Carskadon, M. A. (2001). Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. *Perceptual and Motor Skills*, 93(1), 213–229. <https://doi.org/10.2466/pms.2001.93.1.213>
- Gerrits, B., Vollebregt, M. A., Olbrich, S., van Dijk, H., Palmer, D., Gordon, E., Pascual-Marqui, R., Kessels, R. P. C., & Arns, M. (2019). Probing the “Default Network Interference Hypothesis” with EEG: An RDoC approach focused on attention. *Clinical EEG and Neuroscience*, 50(6), 404–412. <https://doi.org/10.1177/1550059419864461>
- Kober, S. E., Witte, M., Ninaus, M., Neuper, C., & Wood, G. (2013). Learning to modulate one’s own brain activity: The effect of spontaneous mental strategies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 695. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00695>
- Krepel, N., Egtberts, T., Sack, A. T., Heinrich, H., Ryan, M., & Arns, M. (2020). A multicenter effectiveness trial of QEEG-informed neurofeedback in ADHD: Replication and treatment prediction. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.102399>
- Krepel, N., Egtberts, T., Toure-Cuq, E., Bouny, P., & Arns, M. (2021). Evaluation of the URGOnight tele-neurofeedback device: An open-label feasibility study with follow-up. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09525-z>
- Lim, J., & Dinges, D. F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological Bulletin*, 136(3), 375–389. <https://doi.org/10.1037/a0018883>
- Reichert, J. L., Kober, S. E., Neuper, C., & Wood, G. (2015). Resting-state sensorimotor rhythm (SMR) power predicts the ability to up-regulate SMR in an EEG-instrumental conditioning paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2068–2077. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.032>
- Sherlin, L. H., Arns, M., Lubar, J., Heinrich, H., Kerson, C., Strehl, U., & Serman, M. B. (2011). Neurofeedback and basic learning theory: Implications for research and practice. *Journal of Neurotherapy*, 15(4), 292–304. <https://doi.org/10.1080/10874208.2011.623089>
- van der Heijden, K. B., Vermeulen, M. C. M., Donjacour, C., Gordijn, M. C. M., Hamburger, H. L., Meijer, A. M., van Rijn, K. J., Vlak, M., & Weysen, T. (2018). Chronic sleep reduction is associated with academic achievement and study concentration in higher education students. *Journal of Sleep Research*, 27(2), 165–174. <https://doi.org/10.1111/jsr.12596>
- Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., & Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
- Veilahrtri, A. V. P., Kovarskis, L., & Cowley, B. U. (2021). Neurofeedback learning is skill acquisition but does not guarantee treatment benefit: Continuous time analysis of learning curve form a clinical trial for ADHD. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.668780>
- Weafer, J., Baggott, M. J., & de Wit, H. (2013). Test–retest reliability of behavioral measures of impulsive choice, impulsive action, and inattention. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 475–481. <https://doi.org/10.1037/a0033659>
- Zoefel, B., Huster, R. J., & Herrmann, C. S. (2011). Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance. *NeuroImage*, 54(2), 1427–1431. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.078>

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Annexe 7



OPEN

Environment and body-brain interplay affect inhibition and decision-making

Pierre Bouny¹, Marion Trousselard^{1,2,3}, Sandrine Jacob¹, François Vialatte⁴ & Charles Verdonk^{1,4}✉

The fine-tuned interplay of brain and body underlies human ability to cope with changes in the internal and external milieus. Previous research showed that cardiac interoceptive changes (e.g., cardiac phase) affect cognitive functions, notably inhibition that is a key element for adaptive behaviour. Here we investigated the influence on cognition of vestibular signal, which provides the brain with sensory information about body position and movement. We used a centrifuge-based design to disrupt vestibular signal in healthy human volunteers while their inhibition and decision-making functions were assessed with the stop-signal paradigm. Participants performed the standard and a novel, sensorial version of the stop-signal task to determine whether disrupted vestibular signal influences cognition as a function of its relevance to the context. First, we showed that disrupted vestibular signal was associated with a larger variability of longest inhibition latencies, meaning that participants were even slower to inhibit in the trials where they had the most difficulty inhibiting. Second, we revealed that processing of bodily information, as required in the sensorial stop-signal task, also led to a larger variability of longest inhibition latencies, which was all the more important when vestibular signal was disrupted. Lastly, we found that such a degraded response inhibition performance was due in part to the acceleration of decision-making process, meaning that participants made a decision more quickly even when strength of sensory evidence was reduced. Taken together, these novel findings provide direct evidence that vestibular signal affects the cognitive functions of inhibition and decision-making.

We act upon the environment while our brain continuously integrates information that comes from within and outside the body. Through the body, the brain receives information about the state of external environment, as well the body in relation to space and movement (exteroception) and the body's internal state (interoception). The fine-tuned interplay of brain and body underlies our ability to cope with changes in the internal and external milieu, and response inhibition is a key cognitive process to adjust our behaviour accordingly.

The very few human studies that investigated how bodily signals influence inhibition focused on interoception. Rae et al. reported that cardiac cycle influences response inhibition, which has been shown to be enhanced at systole and attenuated at diastole¹. Neuroimaging studies suggest that some of the brain areas involved in interoceptive signal processing and inhibition, notably the anterior insula and the anterior cingulate cortex, could overlap^{2,3}. Interestingly, another neural system involved in response inhibition, the parietal cortex, is implicated as substrate for processing exteroceptive information and its central integration with interoceptive signals⁴. Specifically, the parietal cortex encompasses the pre-supplementary motor area and the vestibular cortex that are involved in inhibition and processing of vestibular information, respectively^{2,5,6}. This implies that inhibition function might be affected by vestibular signal as a rapid, unconscious, cue to guide behaviour.

In the present study, we were interested in the potential influence of disrupted vestibular signal on response inhibition. Based on the aforementioned lines of evidence, we predicted that disruption of vestibular signal could degrade response inhibition performance. To test this hypothesis, we rotated participants in a centrifuge while the position of their vestibular system was varied radially in relation to the rotation axis in order to disrupt vestibular signal through short-term gravitational alteration. While rotating, response inhibition was assessed with the well-established stop-signal paradigm that included the classical stop-signal task^{7,8} and a modified,

¹Department of Neurosciences and Cognitive Sciences, Unit of Neurophysiology of Stress, French Armed Forces Biomedical Research Institute, 91220 Brétigny-sur-Orge, France. ²French Military Health Service Academy, 75005 Paris, France. ³University of Lorraine, APEMAC-EPSAM EA 4360, 57006 Metz, France. ⁴ESPCI Paris – PSL University, 75005 Paris, France. ✉email: verdonk.charles@gmail.com

“sensorial” stop-signal task. Specifically, the Go subtask of the sensorial stop-signal task required participants to process bodily information for positioning a stimulus with respect to their body position (see section *Method* for detailed description of the sensorial stop-signal task). This task was especially designed for the present study to test whether disrupted exteroceptive signal influences response inhibition as a function of the relevance of exteroceptive information to the context.

Inhibition performance in the stop-signal paradigm is formalized as a race between two independent processes, a Go and a Stop process. This so-called horse-race model assumes that if the Stop process finishes first, the response is successfully inhibited; otherwise the response is erroneously executed⁷. Yet, it seems reasonable to assume that the response inhibition is determined by other aspects of the decision process as well: for example, a fast Go process must be accompanied by a fast Stop process in order to obtain an acceptable level of inhibition success⁹. Therefore, the present work also investigated the decision-making process related to the Go subtask using a well-established computational model of decision-making, that is, the diffusion decision model (DDM)¹⁰. Thus, by investigating both inhibition and decision-making latent components, we have the potential to provide a sophisticated understanding of how exteroceptive signal influences the different cognitive processes that are involved in the stop-signal paradigm.

Here, we show three main findings: (1) disrupted vestibular signal affects inhibition in increasing variability of longest inhibition latencies at the individual level, depending on the relevance of vestibular information to the context; (2) processing bodily information degrades response inhibition performance, particularly when bodily signal is disrupted; and (3) impaired inhibition is due in part to the acceleration of decision-making process, which involves a less conservative decision threshold and a reduced non-decisional time that ultimately lead to a poor cognitive performance.

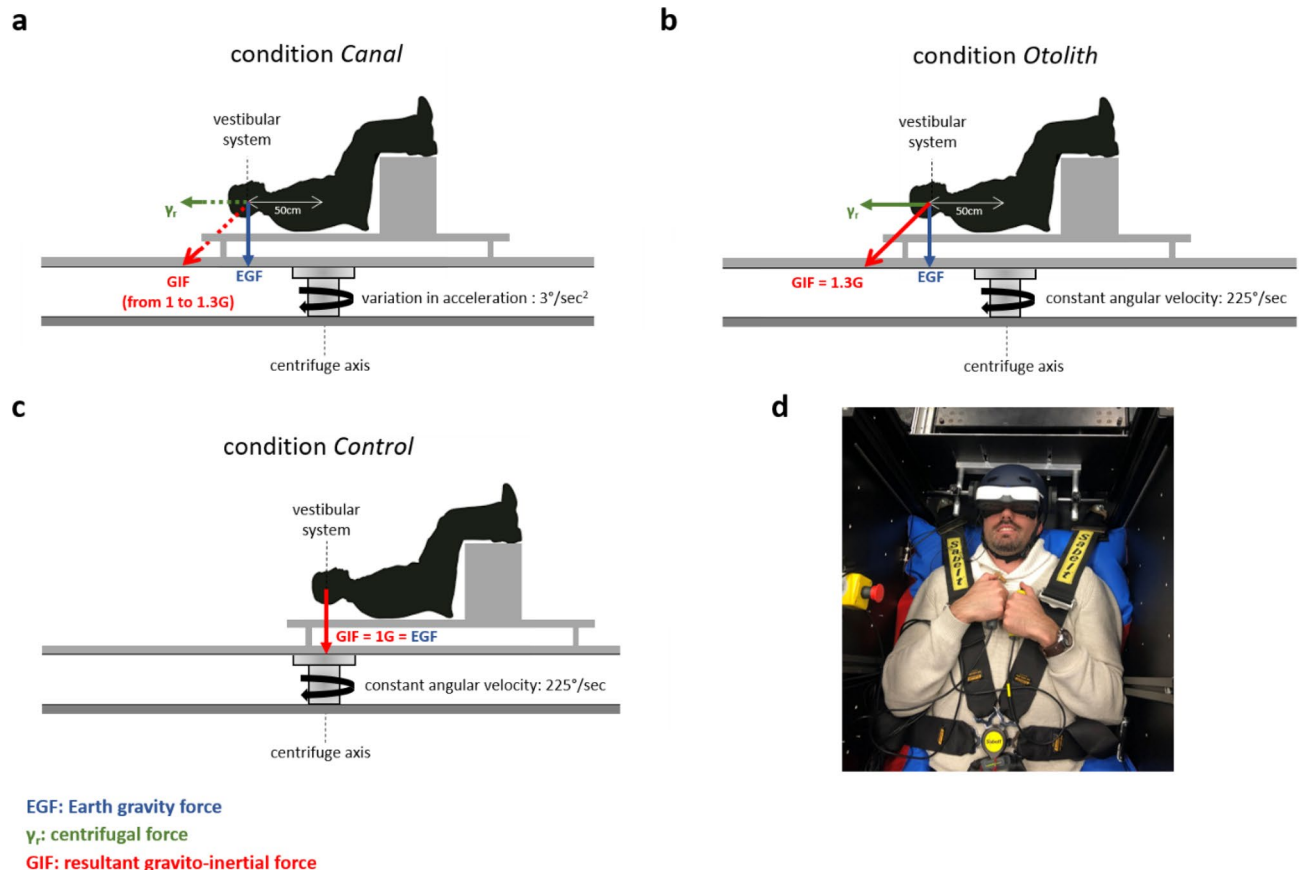
Materials and methods

Participants. Fifty-nine healthy right-handed participants took part in the study. All participants reported no history of neurological or vestibular disorders, and normal or corrected-to-normal vision. Five participants did not complete all experimental conditions due to motion sickness symptoms. After the experimental session, datasets related to 16 participants were discarded because they met any of the following criteria that have been recommended for reliable estimate of inhibition latency, also known as the stop signal reaction time (SSRT)¹¹: (i) percent inhibition (P_{Inhib}) on Stop-trials less than 25% or greater than 75%; (ii) percent Go-omission (here named *Go failure*, GF) greater than 40%; and (iii) SSRT standard estimate (see below for its detailed computation) that is negative or less than 75 ms (ms) (see Supplementary Fig. 1). Data from the remaining 38 participants (mean age: 37 years old, SD: 10; 19 females—50%) were analyzed. Informed consent for both study participation and publication of identifying information/images in an online open access publication was obtained from each participant. All subjects were paid for their participation in the study. All procedures were approved by the Ile de France XI independent ethics committee.

Experimental design. Before the real recordings, participants conducted two training sessions: a first round with the motionless centrifuge to familiarize the subject with the two tasks (100 trials for each task; see below for detailed description of tasks), and a second round to familiarize the subject with rotating centrifuge. Then, participants performed the two tasks successively under three experimental conditions. The order of conditions, tasks, and mappings of the response (to the Go stimulus) were counterbalanced across participants. The three conditions were defined by the resultant gravito-inertial force (GIF) applied to the vestibular system (1 or 1.3 G) and by the vestibular organ that was stimulated (semicircular canals or otoliths). We applied gravitational alteration (1.3 G) by positioning the subject's vestibular system 50 cm from the centrifuge axis. The condition *Canal* stimulated the semicircular canals by exposing vestibular system to a variation in acceleration ($3^\circ/\text{second}^2$) that was constant throughout centrifuge acceleration. Of note, the parameter that we experimentally controlled was the variation in acceleration of the centrifuge, and not the rotation velocity itself (which progressively increased from 0 to $225^\circ/\text{second}$ in 75 s). The condition *Otolith* applied 1.3G on the otoliths by rotating centrifuge at constant angular velocity ($225^\circ/\text{second}$). Of note, constant angular velocity corresponds to a variation in acceleration equal to zero, and thus prevents any potential activation of semicircular canals during rotation¹². The condition *Otolith* was designed to start after two minutes of rotation at constant velocity to avoid any residual activation of semicircular canals that might result from the initial acceleration of centrifuge. The condition *Control* did not apply any gravitational alteration on the vestibular system since the latter was centered on the centrifuge axis (Fig. 1).

In the centrifuge, participants were lying on their back with legs flexed above the body. The subject's body was tightly fixated using a seat belt and adjustable shoulder and hip supports, and the head aligned with the body by means of a padded helmet firmly fixated. Participants wore a helmet-mounted display (BIGEYES H1, Visionhmd, Taiwan) where the stimuli were presented, and held two key presses to provide response (Fig. 1d).

Stop-signal tasks. In the stop-signal paradigm, participants perform a choice response time (RT) task that refers to as the Go subtask, in which they respond to a stimulus, that is, the Go stimulus. In a minority of trials (30%), the Go stimulus is followed by a Stop signal that instructs participants to withhold their response^{7,8}. In the present work, the two stop-signal tasks (classical and sensorial) were implemented using Matlab 2018b (The Mathworks) and the PsychToolbox¹³. Both tasks consisted of 100 trials in the condition *Control* and 50 trials in conditions *Canal* and *Otolith* (where rotation time was limited to 75 s due to technical specifications of the centrifuge), including 70% Go- and 30% Stop-trials. The Go- and Stop-trials were presented in a pseudo-randomized and unpredictable manner to the subject. Each trial began with the presentation of a fixation dot that was replaced by the Go stimulus after 250 ms. In Stop-trials only, the Go stimulus was followed after a



EGF: Earth gravity force

y_r : centrifugal force

GIF: resultant gravito-inertial force

Figure 1. Centrifuge-based design. The resultant gravito-inertial force (GIF) applied on the subject's vestibular system is the vectorial sum of the Earth gravity force (EGF) and the centrifugal force. (a–c) The RGI was greater (conditions *Canal* and *Otolith*) or equal (condition *Control*) to EGF. In the condition *Canal*, semicircular canals were activated with centrifuge acceleration (variation in acceleration: $3^\circ/\text{seconds}^2$). In the condition *Otolith*, only otoliths were stimulated after two minutes of rotation at constant velocity ($225^\circ/\text{seconds}$), which allowed semicircular canals to return to resting activity levels. (d) Picture of a participant that shows the helmet-mounted display where the stimuli were presented, the key presses for response (one held on each hand), and how the head and body were fixed on the rotating platform.

variable delay (the stop-signal delay, SSD) by the Stop signal, i.e. change of the Go stimulus color from white to blue, which instructed participants to withhold their response. Initially set to 200 ms, the SSD was continuously adjusted over trials with the staircase procedure to obtain a P_{inhib} around 50%¹⁴; after the response was successfully stopped in a Stop-trial (i.e., button press was inhibited) the SSD was increased by 75 ms, whereas when the subject did not stop successfully the SSD was decreased by 75 ms. The Go stimulus was presented until the participant responded, with a maximum response time of 1200 ms. The intertrial interval was set to 250 ms (see Supplementary Fig. 2 for the display sequence for the stop-signal tasks).

As mentioned in the introduction, the two stop-signal tasks differed by the nature of the Go subtask, which allowed us to test whether disrupted vestibular signal influences response inhibition as a function of the relevance of vestibular information to the context. Specifically, in the sensorial stop-signal task participants needed to process vestibular information for positioning the Go stimulus with respect to their reference apparent zenith (RAZ). The RAZ is defined as the plan parallel to the direction of gravity and passing through the participant's eyes. Internal representation of the RAZ is achieved by integrating direction of gravity and the body's orientation relative to gravity. This is the result of central (cerebral) integration of bodily cues coming from various different sensory systems, notably the vestibular system¹². Therefore, we assumed that participants processed vestibular information to provide response to the sensorial stop-signal task. The Go stimulus (a yellow dot) was located above or below the subject's RAZ, with angle intervals of 1° , 2° and 3° (in absolute value) pseudo-randomized across all trials. By contrast, the classical stop-signal task did not require participants to process vestibular information to provide response; as in classical stop-signal task, they were instructed to respond to the shape of Go stimulus (here a ring or a circle).

Data analysis. *Standard measures of inhibition and decision-making.* Classically, inhibition process is assessed by estimating the SSRT (inhibition latency) from the Go RT distribution^{7,8,15}. One standard method, which refers to as the quantile method, has been shown to be reliable and robust against violations of assumptions underlying the horse race model^{11,16}. Interestingly, the quantile method does not require an assumption of

50% inhibition as is the case in our data for the classical stop-signal task ($P_{\text{inhib}} = [54\text{--}56\%]$ at the group level). All RTs on correct Go-trials were arranged in ascending order, and the RT corresponding to the proportion of failed inhibition ($1 - P_{\text{inhib}}$) was selected. Then, the average SSD (calculated from all SSD values) was subtracted from the quantile RT, thus providing an estimate of SSRT. In this way, SSRT reflects the average time that the subject requires in order to successfully inhibit a motor response approximately 50% of the time. For assessment of decision-making process, standard behavioural metrics were RT and accuracy (percentage of Go-trials with correct responses, P_{Go}).

Computational models of inhibition and decision-making dynamics. The aforementioned quantile method actually provides a summary measure of inhibition, i.e. a single SSRT value per participant, and thus may mask crucial features of experimental effects. To overcome this limitation, we also treated the SSRT as a random variable and its entire distribution was estimated using a Bayesian hierarchical computational approach (BHA). Of note, the BHA is well suited to handle experimental data with a small number of trials, as is the case in the present study because of the technical specifications of centrifuge-based design. The BHA used data from the entire group to estimate parameters at the individual level¹⁷. Three main parameters were estimated to characterize the SSRT distribution, given the BHA assumes that SSRTs follow an ex-Gaussian distribution: the μ_{stop} and σ_{stop} parameters give the mean and the standard deviation of the Gaussian component and reflect the leading edge and mode of the distribution, respectively; and the τ_{stop} gives the mean of the exponential component and reflects the tail of the distribution (see Fig. 2a)¹⁸. Two additional parameters were estimated: the percent trigger-failures (TF) that quantifies failures to launch inhibition process in Stop-trials, and the percent Go-failures (GF) that accounts for errors of omission in the Go subtask. Estimating the TF and GF parameters has been shown to be critical to avoid over- or underestimation of SSRT distribution parameters, respectively^{19–21}.

Parameters estimation in BHA relies on Markov Chain Monte Carlo (MCMC) sampling that yields posterior distribution for the model parameters. We refer the reader to the paper from Van Ravenzwaaij et al. (2018) for in-depth coverage of the MCMC sampling method²². In the present work, BHA and MCMC sampling method were implemented using the R package *Dynamic Models of Choice* (DMC)¹⁷. We initialized MCMC sampling with 33 chains and 120 iterations for each chain. The effective sample size, which adjusts the actual sample size (33 chains \times 120 samples) for redundancy due to autocorrelations, was around 250. We estimated the parameters described above for each condition and each task. Model convergence was assessed by applying both visual checking (MCMC chains should have the appearance of “flat fat hairy caterpillars”), the Gelman-Rubin statistic²³, and several functions from the DMC package that quantify redundancy (autocorrelation) and the effective number of independent samples¹⁷.

Similarly, we used the BHA to estimate parameters of the DDM model characterizing decision-making in the Go subtask. Briefly, the DDM conceptualizes the decision-making process as an evidence accumulator governed by a diffusion process. It assumes that sensory evidence is accumulated over time until a decision threshold is reached, signalling commitment to that response option. Four main parameters relating to different cognitive components of decision-making were estimated: (i) the response caution (parameter a), a low value indicating that the subject does not accumulate many evidence before making a decision; (ii) the drift rate (parameter v), which reflects the strength of evidence from the Go stimulus, thus informing the difficulty of the task; (iii) the non-decision time (parameter t_0), which is the duration of encoding and motor processes; and (iv) the starting point (parameter z) that refers to a potential response bias for one option over another (see Fig. 2b)¹⁰. Of note, parameters of the DDM model have the potential to characterize individual differences in the decision making process with greater sensitivity than standard behavioural metrics (RT and P_{Go}), and greater specificity for relating these differences to specific cognitive components of task performance²⁴.

All parameters from computational models of inhibition and decision-making that were computed in the current study are summarized in Table 1.

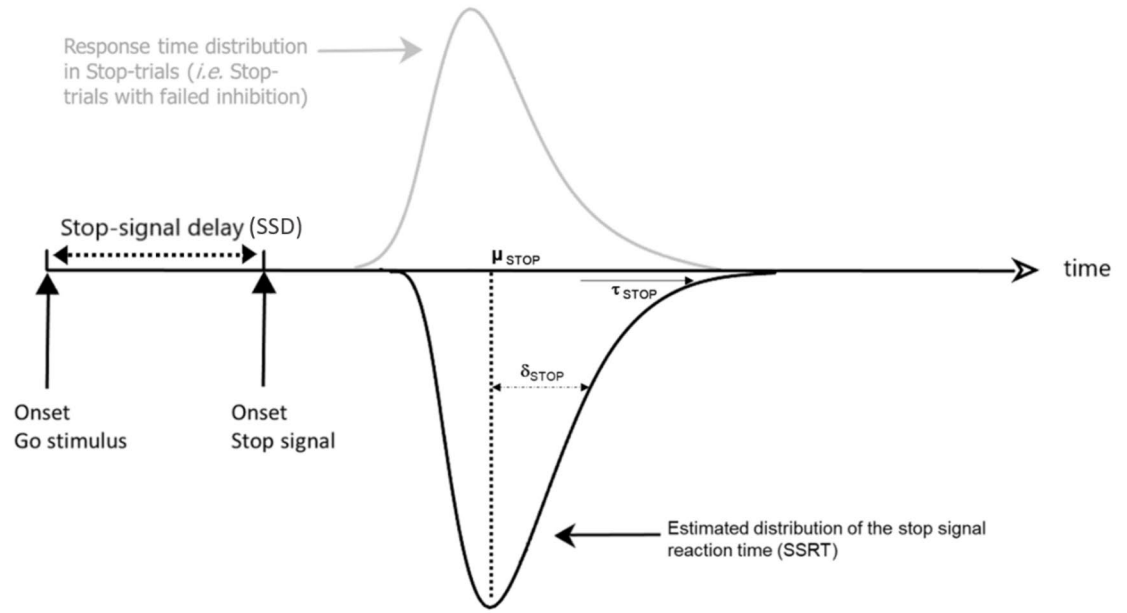
Statistical analysis. To test condition and task effects on inhibition and decision-making variables, we used both standard statistical tests and Bayesian equivalents to extend insight and guiding interpretation of significance (p values), according to how likely the alternative hypothesis is versus the null. Indeed, a disadvantage of null hypothesis significance testing is that non-significant p values (e.g., when reporting no condition effect on experimental measures) cannot be interpreted as support for the null hypothesis^{25,26}. To circumvent this issue and confirm whether the potential non-significant findings reported represent support for the null hypothesis, we calculated the Bayes factor (BF): specifically, we computed the log scale of BF_{10} (noted $\log(\text{BF}_{10})$) that can be easily interpreted such that a negative value indicates support for the null hypothesis, whereas a positive value indicates evidence in favour of the alternative hypothesis (see Supplementary Table 1 for an interpretation scale of $\log(\text{BF}_{10})$)²⁷. Data were analysed in JASP (version 0.11.1, <https://jasp-stats.org/>). For standard post hoc tests we applied Holm correction for multiple comparisons. For the Bayesian analyses, we used the default JASP priors (paired samples t-tests: medium effect size on a Cauchy distribution of 0.707; repeated measures ANOVA: r scale fixed effects of 0.5, r scale random effects of 1, and r scale covariates of 0.354), and our model was compared to the null model for Bayesian repeated measures ANOVA²⁸. Standard and Bayesian analyses were performed with either the experimental condition (condition effect) or the task (task effect) as a within-participants factor.

Results

Disrupted vestibular signal affects inhibition in increasing variability of longest inhibition latencies at the individual level.

When the semicircular canals were stimulated (condition Canal), the parameters σ_{stop} and τ_{stop} of SSRT distribution were shifted to higher values compared to control condition, both in the classical stop-signal task (parameter σ_{stop} : $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 24.45$, Fig. 3a; parameter τ_{stop} : $p \leq 0.001$,

a Inhibition



b Decision-making

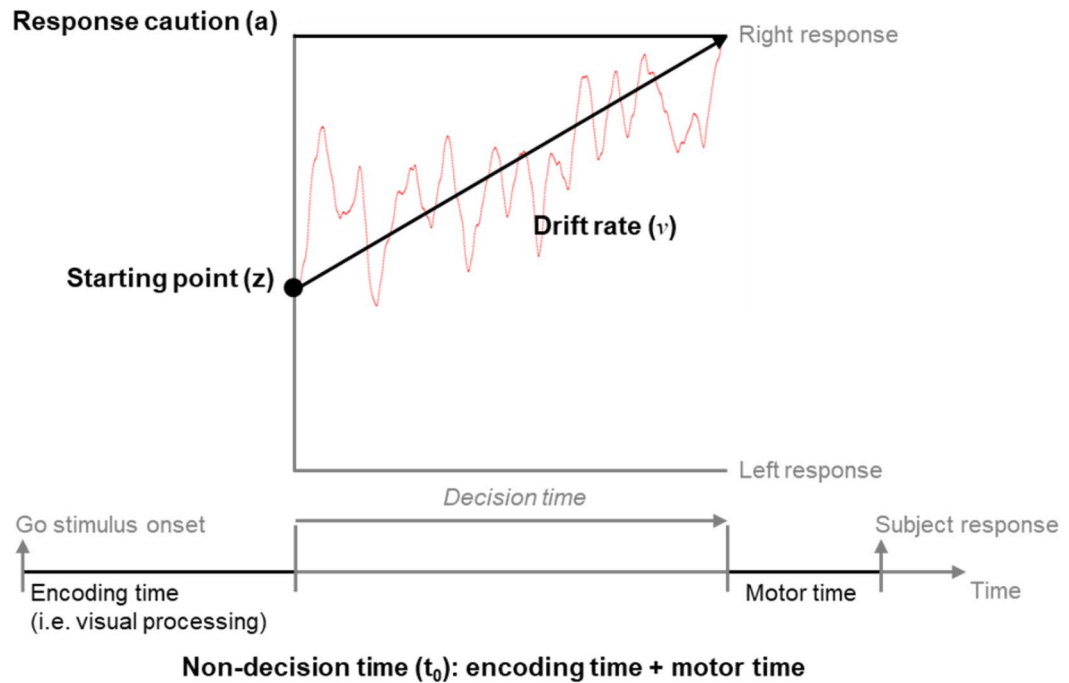
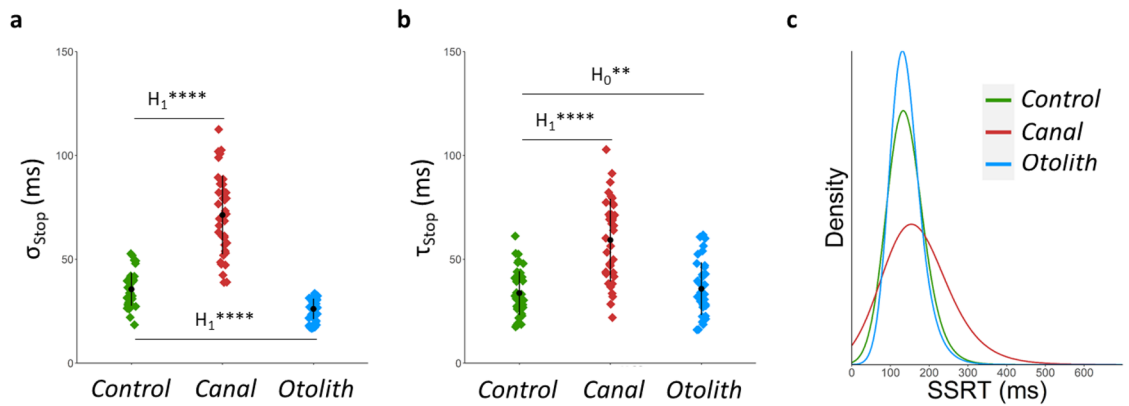


Figure 2. Computational models of inhibition and decision-making dynamics. **(a)** Graphical representation of the horse-race model of inhibition. In a Stop-trial, if the response time (RT) is slower than the sum of stop signal delay (SSD) and stop signal reaction time (i.e. inhibition latency, SSRT), the response is successfully inhibited. In contrast, if the RT is faster than SSD + SSRT, the response cannot be inhibited and results in a signal response RT (grey distribution). The model assumes that RTs and SSRTs are random variables. The distribution of RTs in Stop-trials (grey distribution) is seen as a RTs distribution that is censored by the SSRTs distribution. In the present study, three parameters of the SSRTs ex-Gaussian distribution were estimated: the mean (parameter μ_{STOP}) and the standard deviation (parameter σ_{STOP}) of the Gaussian component, and the mean (parameter τ_{STOP}) of the exponential component. **(b)** Schematic representation of the diffusion decision model with evidence on the ordinate and time on the abscissa. Here four latent decision-making parameters were estimated: (i) the response caution (parameter a), which indicates the overall amount of evidence that needs to be accumulated before the choice is committed; (ii) the drift rate (parameter ν), which reflects the quality and strength of evidence from the stimulus; (iii) the non-decision time (parameter t_0), which sums the duration of encoding and motor processes; and (iv) the starting point (parameter z), which refers to the response bias for one option over another (left vs right).

Parameter	Working definition
Inhibition	
μ_{Stop}	Mean of the main part (left part) of inhibition latency distribution
σ_{Stop}	Standard deviation of the main part (left part) of inhibition latency distribution
τ_{Stop}	Mean of the right part (tail) of inhibition latency distribution
Decision-making	
Response caution	How much evidence is needed to make a decision
Drift rate	How quickly evidence accumulates towards a decision threshold
Non-decision time	Duration of process outside the decision-making process (e.g., visual or motor process)
Starting point	How close the starting position is to one response and the other

Table 1. Parameters of computational models. Description of parameters from computational models of inhibition and decision-making that were computed in the current study.

Classical stop-signal task



Sensorial stop-signal task

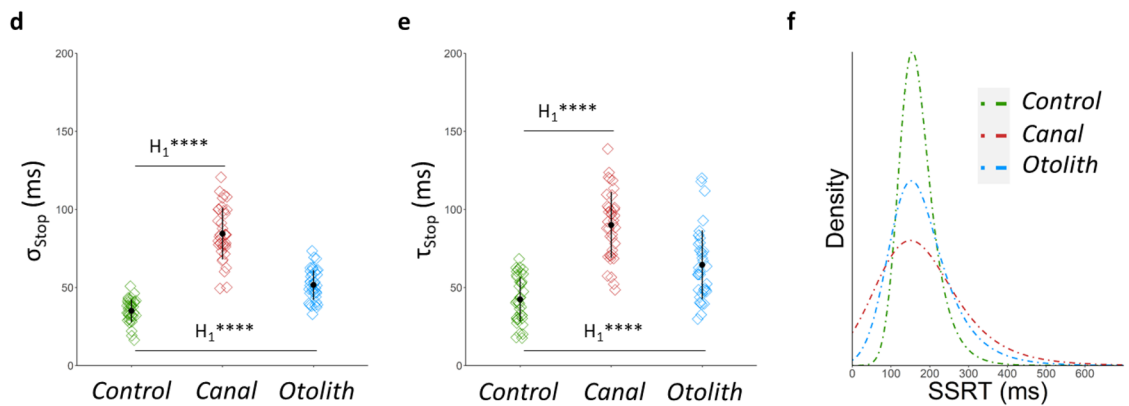


Figure 3. Effects of disrupted vestibular signal on inhibition performance according to computational measures. (a–c) In the classical stop-signal task, the stimulation of semicircular canals (condition Canal, in red) increases values of parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution compared to condition Control (in green), as depicted by the expansion of the corresponding SSRT distribution tail. (d–f) In the sensorial stop-signal task, both the condition Canal and the condition Otolith (in blue), in which otoliths are selectively stimulated, are associated with higher values for parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution, as illustrated by the slowing in the tail of their SSRT distributions. Working definition for parameters: σ_{Stop} is the standard deviation of the main part (left part) of SSRT distribution; τ_{Stop} is the mean of the right part (tail) of SSRT distribution. *Interpretation scale:* H_1^{****} means extreme evidence for the alternative hypothesis; H_0^{**} means strong evidence for the null hypothesis.

$\log(\text{BF}_{10}) = 18.90$, Fig. 3b) and in the sensorial stop-signal task (parameter σ_{Stop} : $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 36.01$, Fig. 3d; parameter τ_{Stop} : $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 11.21$, Fig. 3e).

The selective stimulation of otoliths (condition Otolith) shifted parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution to higher values in the sensorial stop-signal task (parameter σ_{Stop} : $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 21.41$, Fig. 3d; parameter τ_{Stop} : $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 32.02$, Fig. 3e), compared to control condition. In the classical stop-signal task, the parameter τ_{Stop} did not change ($p = 0.43$, $\log(\text{BF}_{10}) = -1.28$, Fig. 3b) and the parameter σ_{Stop} decreased ($p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 8.70$, Fig. 3a) in condition Otolith compared to control condition.

To summarize, the conditions Canal and Otolith were characterized with increased value for the parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution in the sensorial stop-signal task, illustrating that disruption of vestibular signal led to larger variability of inhibition latencies at the individual level. The aforementioned effect of increasing the value of parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} was reflected in the slowing in the tail of the SSRT distribution (Fig. 3c and f). In other words, disruption of vestibular signal made the participants even slower to inhibit in the trials where they had the most difficulty inhibiting.

Furthermore, percentage of trigger failure (i.e. percentage of Stop signal missed by the subject, parameter TF^{20}) was equal or lower when vestibular signal was disrupted compared to control condition, both in the sensorial stop-signal task (condition Canal: $p = 0.08$, $\log(\text{BF}_{10}) = -0.66$; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 4.29$) and in the classical stop-signal task (condition Canal: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2$; condition Otolith: $p \leq 0.05$, $\log(\text{BF}_{10}) = 0.47$). Percentage of Go failure (i.e. percentage of Go stimuli missed by the subject, parameter GF^{19}) was not affected by the experimental condition in the two tasks (classical stop-signal task: $p = 0.27$, $\log(\text{BF}_{10}) = -1.38$; sensorial stop-signal task: $p = 0.09$, $\log(\text{BF}_{10}) = -0.41$). To summarize, disrupted vestibular signal was not characterized with more frequent lapses of attention. This finding suggests that longer inhibition latencies reported in association with disrupted vestibular signal did not result from difficulty in perceiving the Stop signal.

Supplementary Table 2 (upper part) summarises statistics that inform the effects of disrupted vestibular signal on inhibition performance according to computational measures.

Standard measures of inhibition, including SSRT, SSD, and P_{inhib} , did not reveal any effect of disrupted vestibular signal on inhibition performance (see Supplementary Table 3, upper part).

Processing bodily information degrades response inhibition performance, all the more strongly when bodily signal is disrupted.

When processing information from the body (sensorial stop-signal task), SSRT distribution was consistently characterized by the increase of parameter τ_{Stop} in all experimental conditions including control condition, namely regardless of whether the vestibular signal was disrupted (condition Canal: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 21.83$, Fig. 4a; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 16.90$, Fig. 4b; condition Control: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 4.53$, Fig. 4c). In addition, when vestibular signal was disrupted (conditions Canal and Otolith), the parameter σ_{Stop} was also shifted to higher values for the sensorial stop-signal task relative to the classical stop-signal task (condition Canal: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.97$, Fig. 4d; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 36.01$, Fig. 4e), as opposed to the control condition where the parameter σ_{Stop} did not differ between the two tasks ($p = 0.76$, $\log(\text{BF}_{10}) = -1.70$, Fig. 4f). To summarize, processing of bodily information, as required in the sensorial stop-signal task, was characterized by increased value of the parameter τ_{Stop} of SSRT distribution. Furthermore, when the vestibular signal was disrupted (conditions Canal and Otolith), the inhibition pattern of the sensorial stop-signal task in addition was associated with increased value of the parameter σ_{Stop} of SSRT distribution. Such a combination of increased values for parameters τ_{Stop} and σ_{Stop} is reflected in the slowing in the tail of the SSRT distribution (Fig. 4g,h). This finding illustrates that processing bodily information leads to a larger variability of longest inhibition latencies at the individual level, which is all the more important when vestibular signal is disrupted. In other words, disruption of vestibular signal makes individuals even slower to inhibit in the trials where they have to process bodily information.

The sensorial stop-signal task, compared to the classical stop-signal task, shifted the parameter μ_{Stop} of SSRT distribution to lower values in conditions Canal and Otolith (condition Canal: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 11.41$; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 4.81$), and to higher values in the condition Control ($p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 17.61$). Standard measure of inhibition accuracy (P_{inhib}) was consistently lower in the sensorial stop-signal task compared to the classical stop-signal task (condition Control: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.67$; condition Canal: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 4.65$; condition Otolith: $p \leq 0.05$, $\log(\text{BF}_{10}) = 1.01$). To summarize, processing bodily information (as required in the sensorial stop-signal task) while the vestibular signal was disrupted (conditions Canal and Otolith) resulted in shorter inhibition latencies in combination with lower inhibition accuracy. In other words, a shorter inhibition latency did not necessarily imply a better response inhibition performance. According to the horse race model, such an event may occur if a very fast Go process precedes the Stop process because shortening inhibition latency could be insufficient to allow the Stop process to finish before the very fast Go process. To test this hypothesis, we have investigated the decision-making process related to the Go stimulus.

Supplementary Table 2 (lower part) and Supplementary Table 3 (lower part) summarise statistics that inform the task effect (classical stop-signal task vs sensorial stop-signal task) on inhibition performance according to computational measures and standard measures, respectively.

Processing bodily information speeds up the decision-making with a less conservative decision threshold and a reduced non-decisional time.

Participants showed faster responses in the sensorial stop-signal task than in the classical stop-signal task, in all experimental conditions (condition Control: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.88$; condition Canal: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.91$; condition Otolith: $p \leq 0.05$, $\log(\text{BF}_{10}) = 1.1$). Specifically, participants responded faster in the sensorial stop-signal task when the Go stimulus was presented away from their RAZ (i.e. angle intervals of -3° , -2° , 2° and 3° ; see Supplementary Tables 5 and 6). Furthermore, participants showed a lower accuracy on Go trials in the sensorial stop-signal task compared to the clas-

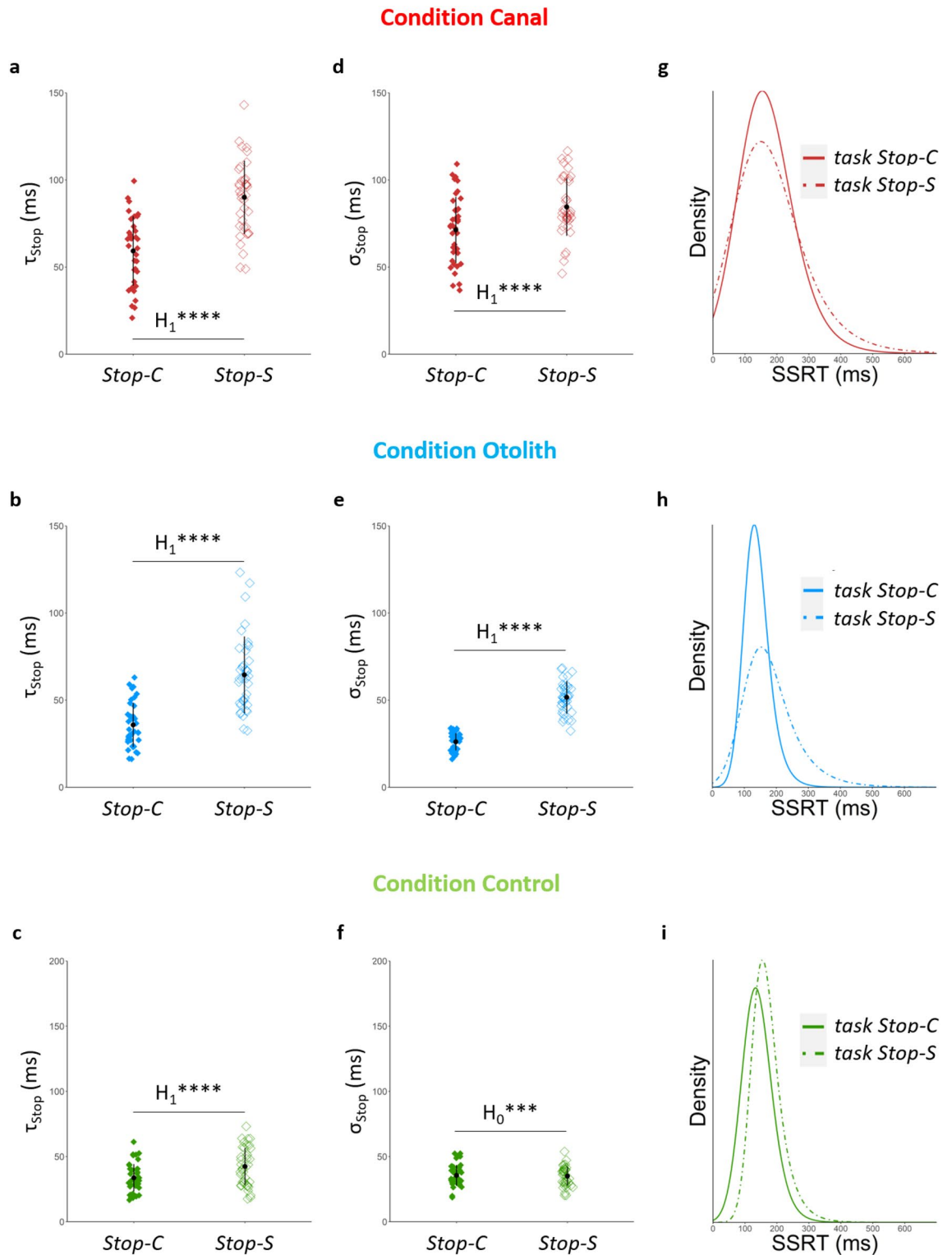


Figure 4. Effects of processing bodily information on inhibition performance according to computational measures. (a–c) In the sensorial stop-signal task (Stop-S), where individuals need to process bodily information, the value of parameter τ_{Stop} of SSRT distribution increases in all conditions, including control condition, compared to the classical stop-signal task (Stop-C). (d–f) The sensorial stop-signal task is also associated with increased values for the parameter σ_{Stop} of SSRT distribution when vestibular signal is disrupted (conditions Canal and Otolith), as opposed to the condition Control (g–i) In conditions Canal and Otolith, combination of increased values for parameters τ_{Stop} and σ_{Stop} is depicted by the expansion of the corresponding SSRT distribution tail, which is less marked in the condition Control where only the parameter τ_{Stop} significantly increases. Working definition for parameters: σ_{stop} is the standard deviation of the main part (left part) of SSRT distribution; τ_{stop} is the mean of the right part (tail) of SSRT distribution. Interpretation scale: H_1^{****} means extreme evidence for the alternative hypothesis; H_0^{***} means very strong evidence for the null hypothesis.

sical stop-signal task (condition Control: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 9.79$; condition Canal: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 7.28$; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 5.61$). The within-individual variability in RTs (IIV RT) was consistently larger in the sensorial stop-signal task than in the classical stop-signal task (condition Control: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 11.51$; condition Canal: $p \leq 0.01$, $\log(\text{BF}_{10}) = 2.03$; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 15.98$). In summary, the sensorial stop-signal task was characterized with a shorter decision-making process, a lower accuracy and an increase in the variability of RTs. These results illustrate that the sensorial stop-signal task was more difficult but it was associated with a shortening of the decision-making process (specifically for the Go subtask, which required participants to process bodily information for positioning a stimulus with respect to their body position). In other words, participants responded quickly despite the high level of difficulty of the task. Supplementary Table 4 (lower part) summarises statistics that inform the task effect (classical stop-signal task vs sensorial stop-signal task) on decision-making variables according to standard measures.

The nature of trial response (correct vs error) interacted with the effect of task on RTs: on the classical stop-signal task, errors were faster than correct responses (condition Control: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 4.04$; condition Otolith: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 3.74$), except on the condition *Canal* where no difference was found (condition Canal: $p = 0.84$, $\log(\text{BF}_{10}) = -1.48$) (Fig. 5a); by contrast, on the sensorial stop-signal task, errors were consistently slower than correct responses (condition Control: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 13.51$; condition Canal: $p \leq 0.001$, $\log(\text{BF}_{10}) = 3.79$; condition Otolith: $p \leq 0.05$, $\log(\text{BF}_{10}) = 1.01$; Fig. 5b). These results mean that participants favoured accuracy on speed as response strategy in the sensorial stop-signal task, whereas they sacrificed accuracy for speed in the classical stop-signal task. Supplementary Table 7 summarises statistics that inform the effect of nature of trial response (correct vs error) on RTs.

For DDM-based latent components of decision-making, parameters a (response caution), t_0 (non-decision time), and v (drift rate) consistently shifted to lower values for the sensorial stop-signal task relative to the classical stop-signal task (parameter a : $p \leq 0.001$ and $\log(\text{BF}_{10}) \geq 22.91$ in all conditions; parameter t_0 : $p \leq 0.001$ and $\log(\text{BF}_{10}) \geq 8.96$ in all conditions; parameter v : $p \leq 0.001$ and $\log(\text{BF}_{10}) \geq 23.97$ in all conditions; Fig. 5c). The parameter z (starting point) did not differ between the two tasks ($p \geq 0.14$ and $\log(\text{BF}_{10}) \leq -0.7$ in all conditions; Fig. 5c). To summarize, in the sensorial stop-signal task, participants made a decision more quickly even when strength of sensory evidence was reduced. Such behaviour, in combination with shorter non-decision time (visual processing and motor time), contributes to explain decreased reaction times in the sensorial stop-signal task. Supplementary Table 8 (lower part) summarises statistics that inform the task effect (classical stop-signal task vs sensorial stop-signal task) on the four DDM-based latent parameters of decision-making.

Descriptive statistics (mean and standard deviation) of all inhibition and decision-making variables are summarized in Tables 2 and 3, respectively, for each task and each condition separately.

Discussion

Disrupted vestibular signal impairs inhibition. The first major observation of the present study is that the disruption of vestibular signal degrades the response inhibition performance. Using a centrifuge-based design that disrupted vestibular system through short-term gravitational alteration, we found an increase in the variability of inhibition latencies at the individual level. When stimulating semicircular canals, the parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution increased, illustrating that longest inhibition latencies were characterized by a larger variability. Furthermore, the selective stimulation of otoliths impaired inhibition as a function of the relevance of otolith information to the context. We used two different tasks to manipulate the relevance of vestibular information, and disrupted otolith signal only affected inhibition when processing otolith information was required to solve the Go subtask. In this respect, parameters σ_{Stop} and τ_{Stop} of SSRT distribution increased, thus illustrating once again a larger variability of the longest inhibition latencies. It has been suggested that the tail of SSRT distribution indicates lapses of attention rather than inhibitory capacity^{29,30}. Here, we found that slowing in the tail of SSRT distribution can be associated with less failure to launch inhibition process (parameter TF), thus suggesting that impaired inhibition caused by disrupted vestibular signal is not the result of attentional deficit. To summarize, our results demonstrate that disrupted vestibular signal degrades inhibition depending on the relevance of vestibular information to the context. The present study is novel in that, to date, it is the first work to examine the influence of *exteroceptive* signals on inhibition. Our findings are in line with the recent work of Rae et al. focusing on interoception that has shown that cardiac signal influences response inhibition performance¹. Our results also extend previous research showing that exteroceptive signals influence spatial cognitive ability, in particular when they are disrupted such as in sensory illusions (e.g. the somatogravic illusion^{31,32}, the Aubert effect^{33–35}). Of note, in the present study, standard analyses of inhibition (which yield a summary measure of the inhibition latency at the individual level, specifically a mean SSRT per participant) did not reflect the significant effect of disrupted vestibular signal on inhibition performance. It suggests that important features of the data may be missed in focusing only on the mean. Interestingly, model-based analyses of inhibition, which reveal the shape of the entire SSRT distribution, have the potential to provide greater sensitivity for observing individual differences in inhibition response performance.

Our insights have substantial implications for environments where individuals are exposed to high body constraints and cognitively demanding situations. Our findings suggest that disruption of vestibular signal through short-term gravitational alteration, which may characterize some phases of aerobatic or military flight, might impair crew's response inhibition capacity. Short-term gravitational alteration resulting in disrupted vestibular signal may also characterize space flights, for example during launch and entry phases of spacecraft^{36,37}. Interestingly, it is proposed that artificial gravity could be an effective countermeasure to minimizing side effects of spaceflight environment due to microgravity³⁷. We here provide evidence that gravitational alteration during intermittent artificial gravity might actually impair crew's cognition (at least transiently), thus suggesting

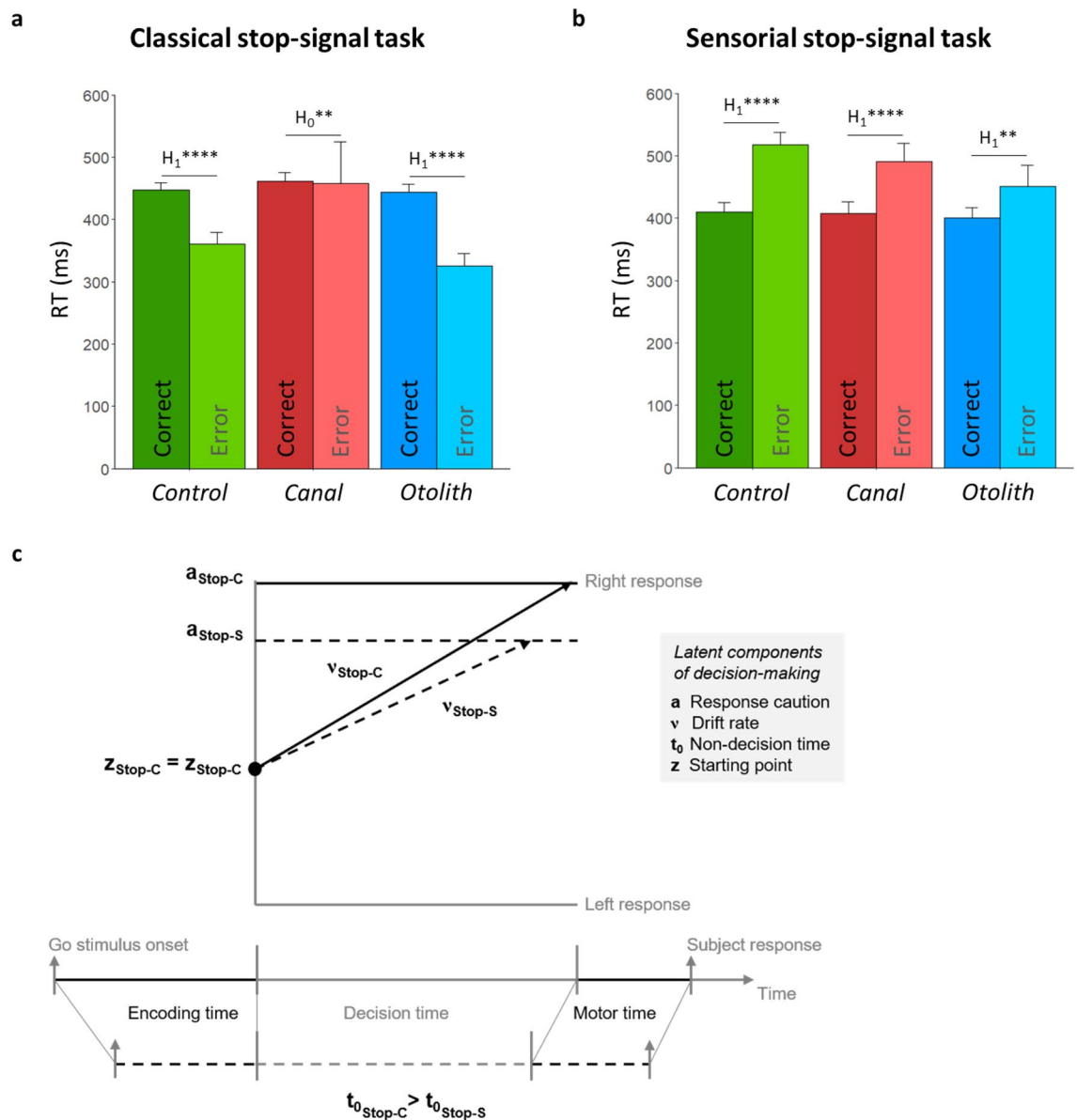


Figure 5. Effects of processing bodily information on decision-making performance. **(a)** On the classical stop-signal task (Stop-C), errors (lighter colors) are faster than correct responses (darker colors), except on the condition Canal where no difference was found. **(b)** By contrast, on the sensorial stop-signal task (Stop-S), errors are consistently slower than correct responses. **(c)** Schematic representation of the task effect on the parameters of diffusion decision model (solid black lines refer to the classical stop-signal task, and dotted black lines refer to the sensorial stop-signal task). Working definition for parameters: Response caution: how much evidence is needed to make a decision; Drift rate: how quickly evidence accumulates towards a decision threshold; Non-decision time: duration of process outside the decision-making process (e.g., visual or motor process); Starting point: How close the starting position is to one response and the other. *Interpretation scale:* H_1^{****} means extreme evidence for the alternative hypothesis; H_0^{**} means strong evidence for the null hypothesis.

that concurrent countermeasure might be necessary to optimize artificial gravity-based countermeasure during long-duration space flights.

Processing information from the body impairs inhibition, particularly when bodily signal is disrupted.

We further found that inhibition was impaired when processing bodily information was required to solve the Go subtask (sensorial stop-signal task), with a decreased inhibition accuracy and a larger variability of the longest inhibition latencies (increased parameter τ_{stop} of SSRT distribution). Importantly, this effect was observed in all conditions including the control condition, namely regardless of whether the vestibular signal was disrupted. In addition, when the vestibular signal was disrupted (conditions Canal and Otolith), the inhibition pattern of the sensorial stop-signal task was characterized with an even greater increase in variability of longest inhibition latencies (due to increase in the parameter σ_{stop} of SSRT distribution). Taken together,

Variable (unit)	Classical stop-signal task			Sensorial stop-signal task		
	Condition			Condition		
	Control	Otolith	Canal	Control	Otolith	Canal
P_{Inhib} (%)	54 ± 6	55 ± 7	56 ± 7	50 ± 7	51 ± 11	50 ± 10
SSRT (ms)	157 ± 41	159 ± 36	165 ± 49	171 ± 44	169 ± 50	179 ± 59
SSD (ms)	268 ± 66	258 ± 71	262 ± 64	218 ± 74	206 ± 77	200 ± 65
μ_{Stop} (ms)	109 ± 11	112 ± 8	106 ± 9	126 ± 15	105 ± 9	89 ± 19
σ_{Stop} (ms)	36 ± 8	26 ± 5	71 ± 19	35 ± 7	52 ± 9	84 ± 17
τ_{Stop} (ms)	34 ± 11	36 ± 13	59 ± 20	42 ± 14	64 ± 22	90 ± 21
TF (%)	5.13 ± 6.08	2.70 ± 2.72	1.91 ± 2.45	3.38 ± 3.70	1.05 ± 0.53	4.37 ± 2.29
GF (%)	0.28 ± 0.64	0.26 ± 0.86	0.52 ± 1.11	1.17 ± 1.21	0.63 ± 1.47	1.16 ± 1.39

Table 2. Inhibition performance. Descriptive statistics (mean ± standard deviation) of inhibition measures, including standard metrics (upper part) and parameters estimated using a computational-based approach (lower part), as a function of the task and the condition. P_{Inhib} : inhibition accuracy (percentage of Stop-trials with successful inhibition); SSRT: stop signal reaction time; ms: milliseconds; SSD: stop signal delay; μ_{Stop} : mean of the Gaussian component of the SSRTs distribution; σ_{Stop} : standard deviation of the Gaussian component of the SSRTs distribution; τ_{Stop} : mean of the exponential component of the SSRTs distribution; GF: Go failure (percentage of Go stimuli missed by the subject); TF: trigger failure (percentage of stop-signal missed by the subject).

Variable (unit)	Classical stop-signal task			Sensorial stop-signal task		
	Condition			Condition		
	Control	Otolith	Canal	Control	Otolith	Canal
P_{Go} (%)	98 ± 2	98 ± 4	97 ± 3	91 ± 6	90 ± 10	91 ± 7
RT_{Tot} (ms)	446 ± 77	442 ± 85	461 ± 88	417 ± 93	407 ± 107	416 ± 112
RT_{Correct} (ms)	447 ± 77	443 ± 85	461 ± 86	410 ± 94	401 ± 103	408 ± 113
RT_{Error} (ms)	361 ± 88	326 ± 70	457 ± 294	518 ± 121	450 ± 191	490 ± 174
IIV RT (ms)	105 ± 22	96 ± 24	115 ± 50	138 ± 31	138 ± 34	153 ± 60
a (a.u.)	1.78 ± 0.18	1.73 ± 0.16	1.74 ± 0.13	1.35 ± 0.21	1.33 ± 0.24	1.26 ± 0.15
v (a.u.)	4.00 ± 0.44	4.20 ± 0.46	3.91 ± 0.36	1.49 ± 1.44	1.26 ± 1.40	1.43 ± 1.23
t_0 (ms)	224 ± 68	238 ± 77	239 ± 62	151 ± 78	151 ± 95	143 ± 85
z (a.u.)	0.51 ± 0.05	0.51 ± 0.06	0.51 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.50 ± 0.06	0.51 ± 0.07

Table 3. Decision-making performance. Descriptive statistics (mean ± standard deviation) of measures that inform the decision-making process, including standard behavioural metrics (upper part) and four main parameters of the diffusion decision model (lower part), as a function of the task and the condition. P_{Go} : decision-making accuracy (percentage of Go-trials with correct responses); RT_{Tot} : mean reaction time for all Go-trials; ms: milliseconds; RT_{Correct} : mean reaction time for Go-trials with correct responses; RT_{Error} : mean reaction time for Go-trials with errors; IIV RT: intra-individual variability in reaction times; a : response caution; a.u.: arbitrary unit; v : drift rate; t_0 : non-decision time; z : starting point SSRT: stop signal reaction time; ms: milliseconds; SSD: stop signal delay; μ_{Stop} : mean of the Gaussian component of the SSRTs distribution; σ_{Stop} : standard deviation of the Gaussian component of the SSRTs distribution; τ_{Stop} : mean of the exponential component of the SSRTs distribution; GF: Go failure (percentage of Go stimuli missed by the subject); TF: trigger failure (percentage of stop-signal missed by the subject).

our findings demonstrate that processing information from the body degrades inhibition, particularly when bodily signal is disrupted. In addition, results show that the nature of the Go subtask influences the inhibition performance and therefore support the idea that the Go and Stop processes are not completely independent⁹. The novel, sensorial stop-signal task we have developed extends the assessment of inhibition to situations where response that needs to be suppressed stems from processing of exteroceptive information. This task is particularly attractive because it might provide a more ecologically valid test of inhibition, since most of actions that are inhibited in daily life involve bodily information processing (e.g. inhibiting a movement of foot while walking). And, more importantly, the sensorial stop-signal task allows a sophisticated understanding of how inhibition is influenced by exteroceptive signal. In particular, it provides a way to test whether exteroceptive signal affects inhibition as a function of the relevance of exteroceptive information to the context. The findings of the present study are consistent with the recent work of Kunzendorf et al. focusing on interoception that has shown that cardiac signal differentially modulates the processing of information according to its relevance to the context³⁸.

Furthermore, we found that mean inhibition latency (parameter μ_{Stop} of SSRT distribution) decreased when the vestibular signal was disrupted (conditions Canal and Otolith) while processing bodily information (sensorial

stop-signal task). Interestingly, such an observation conflicts with the lower inhibition accuracy we reported above. Indeed, according to the horse race model, a decreased mean inhibition latency that reflects a faster Stop process should lead to a higher level of inhibition success, given the Stop process is much more likely to finish before the Go process^{7,8}. Alternatively, if a very fast Go process precedes the Stop process, shortening the inhibition latency could be insufficient to maintain the level of inhibition success. Consequently, a decreased mean inhibition latency can be associated with a lower (or the same) inhibition performance due to the high speed of Go stimulus processing. To test this latter hypothesis and disentangling apparently contradictory results regarding the inhibition performance, the decision-making process related to the Go stimulus needs to be investigated.

Processing bodily information speeds up the decision-making process and ultimately leads to poor cognitive performance.

Overall, almost all participants reported that the sensorial Go subtask, which required them to process bodily information for positioning the stimulus with respect to their RAZ, was more difficult than the classical one. Standard behavioural measures supported participants' subjective reports in showing a lower decision-making accuracy (P_{Go}) and a larger within-individual variability in RTs (IIV RT), in the sensorial stop-signal task compared with the classical stop-signal task. In addition, the latent decision-making component of drift rate (parameter v), which reflects the quality and strength of evidence from the Go stimulus, was lower in the sensorial stop-signal task thus supporting the higher level of difficulty of this task. Surprisingly, even though processing bodily information was more difficult, it was not corroborated by a lengthening of the decision-making process. Rather, RTs were shorter or equal in the sensorial stop-signal task compared with the classical stop-signal task, depending on the angle interval of the Go stimulus from the RAZ. First and foremost, the combination of high error rates and short RTs might suggest that participants made more errors in the sensorial stop-signal task because they responded quickly. The speed-accuracy trade-off can be tested by investigating RTs as a function of the response: error responses are typically faster than correct responses when speed is stressed and are usually slower than correct responses when accuracy is stressed¹⁰. We found that error responses were consistently slower than correct responses in the sensorial stop-signal task, thus rejecting the hypothesis that participants committed more errors because they responded quickly. To summarize, processing information from the body speeds up the decision-making process although participants perceived the task as more difficult and favoured an accuracy-based response strategy. To clarify these counterintuitive findings, the decision-making process may be probed more deeply using the DDM-based approach. Of note, the DDM-based latent components that are computationally estimated from behavioural data are immune to speed-accuracy trade-offs. We found that the shortening of decision-making process affected both its decisional and non-decisional components. Specifically, the response caution (parameter a), which indicates the overall amount of sensory evidence that needs to be accumulated before decision, was lower in the sensorial stop-signal task compared to the classical stop-signal task. In other words, participants accumulated less evidence when processing bodily information before deciding on one or the other response alternative. Thus, participants likely failed to maintain the level of success in the Go subtask because their choice was committed long before enough discriminative bodily evidence was accumulated to respond accurately. Previous research in clinical population, including vestibular patients, has suggested that disrupted vestibular signal could slow decision-making process by reducing strength of sensory evidence (*i.e.*, a low value for the drift rate parameter)³⁹. In healthy population, previously published works have shown that interoceptive signal, for example cardiac systole, facilitates spontaneous or self-initiated motor actions^{38,40,41}. More recently, Rae et al. have reported mixed findings regarding the impact of cardiac signal on intentional inhibition: although decisions to make or withhold actions seemed not to be influenced by cardiac phase, lower insight into bodily signals was linked to urges to move the body. The authors have suggested that reactive behaviour might result from noisy evidence that increases drift rate, and tips accumulators for execution of action towards motor threshold⁴². Interestingly, our results shed light on an alternative hypothesis in providing experimental evidence that processing bodily information might foster reactive behaviour through a less conservative response criterion for decision-making.

To summarize, our findings provide direct evidence that processing information from the body degrades the decision-making and the response inhibition. Specifically, the processing of bodily information is associated with a shortening of the decision-making process, which results from a less conservative decision threshold and a reduced non-decisional (encoding and motor) time. Consequently, individuals fail to maintain a given level of inhibition success because a faster decision-making process requires a greater strength of inhibitory control for successfully inhibiting the response.

To improve and extend the understanding of how bodily information influences cognition, further experiments should investigate interoceptive and exteroceptive signals in a unified design because their combined effects on cognition are difficult to anticipate. For example, returning to the implications of present findings for the future of human space flights, the combined investigation of exteroceptive and interoceptive signals could provide a mean to disentangle the effect of gravitational alteration from potential confounding factors such as stress. Indeed, it is well known that stress response induces physiological changes and may also affect cognition⁴³. In the present study, data from 16 participants were discarded before formal analyses because they did not meet recommended criteria for reliable estimate of inhibition latency¹¹. Interestingly, most of participants that were excluded showed excessive inhibition performance that was not associated with excessive Stop signal failure (*i.e.* Stop signal missed by the participant). In other words, excessive inhibition performance appears not to result from failure of attention to the Stop signal, thus suggesting that the stop-signal task was performed appropriately. One potential explanation is that centrifuge rotation may provide some participants with very uncommon experience, potentially causing stress, which could ultimately result in unusual cognitive performance. Even though our experimental protocol originally included a training session, it may be insufficient to familiarize all the participants with rotating centrifuge. Furthermore, a "holistic", multisignal approach could provide ecologically

valid conditions to properly investigate mechanisms by which the brain integrates information originating within and outside the body, including physiological signals of stress response. Some additional physiological signals might also be particularly informative to provide a fined-grained analysis of how cognitive functions are affected by (disrupted) bodily information. Thus, electroencephalographic and electromyographic signals can inform about central and peripheral responses (e.g., error related negativity, partial error, etc.) to environment-body-brain interactions, beyond standard behavioural settings. Yet, some technical challenges should be addressed beforehand, particularly in centrifuge-based designs because of technical specifications resulting from rotation and the limited space on platform, to answer this promising question for neuroscience.

Ethics statement. The study has been approved by the Ile de France XI independent ethics committee (2019-A01212-55) and was conducted in accordance with ethical standards of the 1964 Helsinki declaration and its later amendments.

Informed consent. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data availability

All requests for raw and analyzed data should be addressed to dcssa-paris@sante.defense.gouv.fr, because they will be reviewed by our legal department (French Military Health Service) to verify whether the request is subject to any confidentiality constraints. Requests regarding materials, including programming code, should be addressed to the corresponding author (CV).

Received: 28 May 2021; Accepted: 28 February 2022

Published online: 11 March 2022

References

- Rae, C. L. *et al.* Response inhibition on the stop signal task improves during cardiac contraction. *Sci. Rep.* **8**, 9136 (2018).
- Chambers, C. D., Garavan, H. & Bellgrove, M. A. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **33**, 631–646. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.016> (2009).
- Craig, A. D. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* **10**, 1 (2009).
- Salvato, G., Richter, F., Sedeño, L., Bottini, G. & Paulesu, E. Building the bodily self-awareness: Evidence for the convergence between interoceptive and exteroceptive information in a multilevel kernel density analysis study. *Hum. Brain Mapp.* **41**, 401–418 (2020).
- Lopez, C. & Blanke, O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res. Rev.* **67**, 119–146 (2011).
- Osada, T. *et al.* An essential role of the intraparietal sulcus in response inhibition predicted by parcellation-based network. *J. Neurosci.* **39**, 2509–2521 (2019).
- Logan, G. D. & Cowan, W. B. On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychol. Rev.* **91**, 295 (1984).
- Verbruggen, F. & Logan, G. D. Models of response inhibition in the stop-signal and stop-change paradigms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **33**, 647–661 (2009).
- White, C. N. *et al.* Decomposing decision components in the stop-signal task: A model-based approach to individual differences in inhibitory control. *J. Cogn. Neurosci.* **26**, 1601–1614 (2014).
- Ratcliff, R. & McKoon, G. The diffusion decision model: theory and data for two-choice decision tasks. *Neural Comput.* **20**, 873–922 (2008).
- Congdon, E. *et al.* Measurement and reliability of response inhibition. *Front. Psychol.* **3**, 37 (2012).
- Angelaki, D. E. & Cullen, K. E. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 125–150 (2008).
- Kleiner, M. *et al.* What's new in psychtoolbox-3. *Perception* **36**, 1–16 (2007).
- Leek, M. R. Adaptive procedures in psychophysical research. *Percept. Psychophys.* **63**, 1279–1292 (2001).
- Sebastian, A., Forstmann, B. U. & Matzke, D. Towards a model-based cognitive neuroscience of stopping—a neuroimaging perspective. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **90**, 130–136 (2018).
- Band, G. P. H., Van Der Molen, M. W. & Logan, G. D. Horse-race model simulations of the stop-signal procedure. *Acta Physiol. (Oxf)* **112**, 105–142 (2003).
- Heathcote, A. *et al.* Dynamic models of choice. *Behav. Res. Methods* **51**, 961–985 (2019).
- Matzke, D., Dolan, C. V., Logan, G. D., Brown, S. D. & Wagenmakers, E. J. Bayesian parametric estimation of stop-signal reaction time distributions. *J. Exp. Psychol. Gen.* **142**, 1047 (2013).
- Matzke, D., Curley, S., Gong, C. Q. & Heathcote, A. Inhibiting responses to difficult choices. *J. Exp. Psychol. Gen.* **148**, 124 (2019).
- Matzke, D., Love, J. & Heathcote, A. A Bayesian approach for estimating the probability of trigger failures in the stop-signal paradigm. *Behav. Res. Methods* **49**, 267–281 (2017).
- Verbruggen, F. *et al.* A consensus guide to capturing the ability to inhibit actions and impulsive behaviors in the stop-signal task. *Elife* **8**, e46323 (2019).
- Van Ravenzwaaij, D., Cassey, P. & Brown, S. D. A simple introduction to Markov Chain Monte-Carlo sampling. *Psychon. Bull. Rev.* **25**, 143–154 (2018).
- Gelman, A. & Rubin, D. B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat. Sci.* **7**, 457–472 (1992).
- White, C. N., Curl, R. A. & Sloane, J. F. Using decision models to enhance investigations of individual differences in cognitive neuroscience. *Front. Psychol.* **7**, 81 (2016).
- Rouder, J. N., Speckman, P. L., Sun, D., Morey, R. D. & Iverson, G. Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychon. Bull. Rev.* **16**, 225–237. <https://doi.org/10.3758/PBR.16.2.225> (2009).
- Wagenmakers, E. J. *et al.* Bayesian inference for psychology: Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychonom. Bull. Rev.* **25**, 35–57 (2018).
- Jeffreys, H. *Theory of probability*. (1961).
- Wagenmakers, E. J. *et al.* Bayesian inference for psychology: Part II: Example applications with JASP. *Psychonom. Bull. Rev.* **25**, 58–76. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1323-7> (2018).
- Smid, C. R., Karbach, J. & Steinbeis, N. Toward a Science of Effective Cognitive Training. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* <https://doi.org/10.1177/0963721420951599> (2020).
- Schel, M. A., Thompson, A. & Steinbeis, N. Development of behavioral and neural variability of cognitive control. Manuscript submitted for publication (2020).

31. Benson, A. J. in *Perception and control of self-motion* (eds R. Warren & A.H. Wertheim) 145–170 (Erlbaum, 1990).
32. Sánchez-Tena, M. A., Alvarez-Peregrina, C., Valbuena-Iglesias, M. C. & Palomera, P. R. Optical illusions and spatial disorientation in aviation pilots. *J. Med. Syst.* **42**, 79 (2018).
33. Anastasopoulos, D., Bronstein, A., Haslwanter, T., Fetter, M. & Dichgans, J. The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **871**, 379–383 (1999).
34. Aubert, H. Eine scheinbare bedeutende Drehung von Objecten bei Neigung des Kopfes nach rechts oder links. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* **20**, 381–393 (1861).
35. Mittelstaedt, H. The subjective vertical as a function of visual and extraretinal cues. *Acta Physiol. (Oxf)* **63**, 63–85 (1986).
36. Moore, S. T. *et al.* Long-duration spaceflight adversely affects post-landing operator proficiency. *Sci. Rep.* **9**, 2677. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39058-9> (2019).
37. White, O. *et al.* Towards human exploration of space: the THESEUS review series on neurophysiology research priorities. *Npj Micrograv.* **2**, 16023. <https://doi.org/10.1038/npjmicrograv.2016.23> (2016).
38. Kunzendorf, S. *et al.* Active information sampling varies across the cardiac cycle. *Psychophysiology* **56**, e13322 (2019).
39. Bednarczuk, N. F. *et al.* Abnormal visuo-vestibular interactions in vestibular migraine: A cross sectional study. *Brain* **142**, 606–616 (2019).
40. Mets, T., Kontinen, N. & Lyytinen, H. Shot placement within cardiac cycle in junior elite rifle shooters. *Psychol. Sport Exerc.* **8**, 169–177 (2007).
41. Ohl, S., Wohltat, C., Kliegl, R., Pollatos, O. & Engbert, R. Microsaccades are coupled to heartbeat. *J. Neurosci.* **36**, 1237–1241 (2016).
42. Rae, C. L. *et al.* Impact of cardiac interoception cues and confidence on voluntary decisions to make or withhold action in an intentional inhibition task. *Sci Rep* **10**, 1–15 (2020).
43. Sapolsky, R. M. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat. Neurosci.* **18**, 1344 (2015).

Acknowledgements

We thank M. Guillard, C. Peuriere, F. Boutet, C. Coutant, and P.A. Barraud for their help with data collection. We also thank T. Gallopin for his helpful comments on an earlier version of the manuscript. This study is part of a project on cognitive neurosciences supported by the French Military Health Service. The opinions or assertions expressed herein are the private views of the authors and are not to be considered as official or as reflecting the views of the French Military Health Service. We are grateful to two anonymous reviewers for their insightful comments on the manuscript.

Author contributions

C.V. conceptualized the research question, designed and executed the study, conducted the analyses and wrote the paper. P.B. executed the study, conducted the analyses and contributed to writing the manuscript. M.T. contributed to designing the study, and collaborated in the writing of the manuscript. S.J. contributed to conducting the study. F.V. contributed to writing the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript for submission.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08280-3>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to C.V.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

Annexe 8

Échelle d'interprétation du facteur $\log(\text{BF}10)$ basée sur (Jeffreys, 1961).

	log(BF10)	Interprétation	Symbole
Evidence croissante en faveur de H1	> 2	Évidence extrême en faveur de H1	H1****
	[1.48 ; 2]	Évidence très forte en faveur de H1	H1***
	[1 ; 1.48]	Évidence forte en faveur de H1	H1**
	[0.48 ; 1]	Évidence modérée en faveur de H1	H1*
	[0 ; 0.48]	Évidence anecdotique en faveur de H1	ns
Evidence croissante en faveur de H0	0	Pas d'évidence	ns
	[-0.48 ; 0]	Évidence anecdotique en faveur de H0	ns
	[-1 ; -0.48]	Évidence modérée en faveur de H0	H0*
	[-1.48 ; -1]	Évidence forte en faveur de H0	H0**
	[-2 ; -1.48]	Évidence très forte en faveur de H0	H0***
	< -2	Évidence extrême en faveur de H0	H0****

Questionnaire STAI-Y : State-Trait Anxiety Inventory – form Y

Spielberger, C. D. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y)*. Palo Alto: Consulting Psychologist Press.

Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). *Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger*. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*, 25(4), 559–578.

Consignes

Vous venez de réaliser une situation expérimentale. Ci-après figure un certain nombre de déclarations que l'on utilise pour se décrire. Lisez chaque déclaration et choisissez parmi les quatre réponses celle qui convient le mieux à ce que vous ressentez en ce moment, suite à la situation expérimentale. Il n'existe ni bonnes ni mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces déclarations et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

1. Je me sens calme.
2. Je me sens sûr(e) de moi.
3. Je suis tendu(e).
4. Je me sens contraint(e).
5. Je me sens à mon aise.
6. Je me sens bouleversé(e).
7. Je m'inquiète à l'idée de malheurs possibles.
8. Je me sens satisfait(e).
9. J'ai peur.
10. Je me sens bien.
11. J'ai confiance en moi.
12. Je me sens nerveux(se).
13. Je suis agité(e).
14. Je me sens indécis(e).
15. Je suis détendu(e).
16. Je suis content(e).
17. Je suis inquiet(ète).
18. Je me sens troublé(e).
19. Je me sens stable.
20. Je me sens dans de bonnes dispositions.

À chaque item, les choix de réponse sont : « Pas du tout », « Un peu », « Modérément » et « Tout à fait » (score de 1 à 4).

Quotation

- Inverser les scores pour les items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 et 20 (« Pas du tout » vaut 4, « Un peu » vaut 3, « Modérément » vaut 2 et « Tout à fait » vaut 1).
- Sommer les scores obtenus aux 20 items pour obtenir un score total pouvant aller de 20 à 80.

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

Hart, S. G., & Staveland, L. E. (1988). Development of NASA-TLX (Task Load Index): results of empirical and theoretical research.

Advances in Psychology, 52(C).

Cegarra, J., & Morgado, N. (2009). Étude des propriétés de la version francophone du NASA-TLX. EPIQUE 2009 : 5ème Colloque de Psychologie Ergonomique, 233–239.

Consignes

Dans cette partie, nous nous intéressons aux différents types de contraintes et aux difficultés que vous avez pu ressentir pendant la tâche que vous venez d'effectuer. Pour chacun des 6 facteurs présentés ci-dessous, positionnez-vous sur l'échelle, entre les deux extrêmes, selon votre ressenti pendant la tâche.

1. Exigence mentale : Quelle a été l'importance de l'attention et du travail mental que vous avez dû fournir pour effectuer cette tâche ?

2. Exigence physique : Quelle a été l'importance de l'effort physique que vous avez dû fournir pour effectuer cette tâche ?

3. Exigence Temporelle : Dans quelle mesure avez-vous eu l'impression d'être pressé(e) par le temps pour faire cette tâche ?

4. Effort : avez-vous dû faire beaucoup d'effort physique et attentionnels pour effectuer cette tâche ?

5. Performance : Comment évaluez-vous votre façon d'effectuer cette tâche ?

6. Frustration : Dans quelle mesure vous êtes-vous senti(e) stressé(e), irrité(e) ou insatisfait(e) ?

Quotation

Pour chaque item, une échelle allant de 0 à 100 (dans l'étude n°4 et n°5, l'échelle allait de 0 à 10) est présentée au participant. Le 0 correspond à « Faible » et le 100 correspond à « Élevé(e) », pour les items 1, 2, 3, 4 et 6. Le 0 correspond à « Bonne » et le 100 correspond à « Mauvaise » pour l'item 5.

Simulator Sickness Questionnaire

Kennedy, R.S., Lane, N.E., Berbaum, K.S., Lilienthal, M.G., 1993. *Simulator Sickness Questionnaire: An Enhanced Method for Quantifying Simulator Sickness*. *Int. J. Aviat. Psychol.* 3, 203–220

Bouchard, S., St-Jacques, J., Renaud, P., Wiederhold, B.K., 2009. *Side effects of immersions in virtual reality for people suffering from anxiety disorders*. *J. CyberTherapy Rehabil.* 2, 127–138.

Consignes

Ce questionnaire a pour objectif de mesurer votre état d'inconfort. Pour chaque symptôme, veuillez cocher la case appropriée correspondant à votre état actuel.

1. À quel point ressentez-vous les symptômes suivants ?
2. Inconfort général
3. Fatigue
4. Mal de tête
5. Fatigue visuelle (effort à faire pour voir clair)
6. Difficulté d'accommodation (pour rendre l'image claire)
7. Hyper salivation
8. Sudation
9. Nausée
10. Difficulté à se concentrer
11. Tête pleine, difficulté à clarifier ses idées
12. Vision floue
13. Impression que ça tourne (soi ou environnement) lorsque les yeux sont ouverts
14. Impression que ça tourne lorsque les yeux sont fermés
15. Impression d'instabilité, vertige
16. Conscience de son estomac, réveil de la zone gastrique
17. Remontée gastrique

Quotation

Échelle de Likert en 4 points : Aucun / Négligeable / Modéré / Sévère.

Le score total est calculé en additionnant les réponses à chacune des questions (« Aucun » = 0, « Négligeable » = 1, « Modéré » = 2, « Sévère » = 3). Des scores pour chacune des sous-échelles « Nausée » (questions 1, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16) et « Oculo-moteur » (questions 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11) peuvent être calculés.

Le score final est compris entre 0 et 48.

Igroup Presence Questionnaire

Schubert, T., Friedmann, F., Regenbrecht, H., 2001. *The Experience of Presence: Factor Analytic Insights. Presence Teleoperators Virtual Environ.* 10, 266–281.

Consignes

Voici plusieurs propositions qui peuvent s'appliquer à l'expérience que vous venez d'avoir. Indiquez, s'il vous plaît, si chacune de ces propositions s'applique ou non à votre expérience. Veuillez noter qu'il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.

N°	Item	Question	Valeur basse	Valeur haute
1	INV	À quel point étiez-vous conscient du monde réel environnant alors que vous étiez en train de naviguer dans le monde virtuel ? (par exemple : sons, température de la pièce, présence d'autres gens, etc.) ?	Extrêmement conscient	Pas conscient du tout
2	REAL	Comment le monde virtuel vous a-t-il semblé ?	Pas du tout réel	Complètement réel
3	SP	J'ai eu la sensation d'agir dans l'espace virtuel plutôt que d'agir sur un quelconque mécanisme à l'extérieur de celui-ci.	Pas du tout d'accord	Complètement d'accord
4	REAL	À quel point votre expérience dans l'environnement virtuel vous a-t-elle semblée cohérente avec votre expérience dans le monde réel ?	Pas cohérente	Très cohérente
5	REAL	À quel point le monde virtuel	À peu près aussi réel qu'un	Indistinguable du monde réel

		vous a-t-il semblé réel ?	monde imaginaire	
6	SP	Je ne me suis pas senti présent dans l'espace virtuel.	Pas senti présent	Senti présent
7	INV	Je n'étais pas conscient de mon environnement réel.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
8	G	Dans le monde généré par l'ordinateur, j'ai eu le sentiment "d'y être".	Pas du tout	Beaucoup
9	SP	D'une certaine façon, j'ai eu l'impression que le monde virtuel m'entourait.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
10	SP	Je me suis senti présent dans l'espace virtuel.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
11	INV	Je faisais toujours attention à l'environnement réel.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
12	REAL	Le monde virtuel semblait plus réaliste que le monde réel.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
13	SP	J'avais l'impression que j'étais juste en train de percevoir des images.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord
14	INV	J'étais complètement captivé par le monde virtuel.	Pas du tout d'accord	Tout à fait d'accord

Quotation

Échelle de Likert allant de 1 à 7.

Le score total est calculé en additionnant les réponses à chaque question (1 point pour la valeur basse, 7 points pour la valeur haute). Des scores peuvent être calculés pour chacune des sous-échelles (INV – involvement, REAL – realism, SP – spatial presence, G – general presence).

Le score final est compris entre 7 et 98.