



HAL
open science

Soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive

Jules Granget

► **To cite this version:**

Jules Granget. Soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2024. Français. NNT : 2024SORUS114 . tel-04684359

HAL Id: tel-04684359

<https://theses.hal.science/tel-04684359>

Submitted on 2 Sep 2024

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.



Sorbonne Université

École doctorale Physiologie, Physiopathologie et Thérapeutique (ED394)

UMR_S 1158 INSERM-Sorbonne Université

Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique

Soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive

Jules GRANGET

Thèse pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE SORBONNE UNIVERSITÉ

Dirigée par le Pr Thomas SIMILOWSKI, le Dr Nathalie BUONVISO et le
Pr Andrea PINNA

Soutenue publiquement le 4 juin 2024

Devant un jury composé de :

Dr Mathilde Bonnefond : Rapporteuse

Pr Marjolaine Georges : Rapporteuse

Pr Yulia Worbe : Examinatrice

Pr Thomas Similowski : Directeur de thèse

Dr Nathalie Buonviso : Directrice de thèse

Pr Andrea Pinna : Directeur de thèse

Table des matières

1	RESUME	5
2	ABSTRACT	7
3	REMERCIEMENTS	9
4	INTRODUCTION	10
4.1	Anatomie et fonctionnement des systèmes respiratoire et olfactif	10
4.1.1	<i>Respiration</i>	10
4.1.2	<i>Olfaction</i>	16
4.2	Relation olfaction et respiration	20
4.2.1	<i>Un lien inextricable</i>	20
4.2.2	<i>Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux</i>	22
4.2.3	<i>Influence de la respiration sur le système nerveux autonome</i>	30
4.2.4	<i>Influence des odeurs sur la respiration via les émotions</i>	33
4.3	Dyspnée	37
4.3.1	<i>Dyspnée : définition, aspects épidémiologiques et socio-psychologiques</i>	37
4.3.2	<i>Comprendre la dyspnée pour mieux la soulager</i>	41
4.3.3	<i>Dyspnée persistante, "tromper le cerveau" et état des lieux du soulagement de la dyspnée</i>	44
5	POSITIONNEMENT DU PROBLEME	47
5.1	Etude 1 : Identification de réseaux émotionnels dans l'exploration olfactive	47
5.2	Etude 2 : Identification des processus physiologiques de soulagement d'une dyspnée expérimentale par des odeurs	48
6	PREAMBULE METHODOLOGIQUE	49
6.1	Analyse des activités oscillatoires	49
6.1.1	<i>Analyses statiques</i>	49
6.1.2	<i>Analyses dynamiques</i>	51
6.2	Etude du système nerveux autonome	53
6.2.1	<i>Description générale de la variabilité cardiaque</i>	54
6.2.2	<i>Domaine Temporel</i>	55
6.2.3	<i>Domaine fréquentiel</i>	56
7	ETUDE 1 : IDENTIFICATION DE RESEAUX EMOTIONNELS DANS LES MANŒUVRES RESPIRATOIRES UTILISEES DANS L'EXPLORATION OLFACTIVE	57
7.1	Préambule	57
7.2	Papier in prep. 1: Intracranial electrographic recordings of limbic activity during respiratory manoeuvres implicated in voluntary olfactory sampling in humans	58
7.2.1	<i>Abstract</i>	58
7.2.2	<i>Introduction</i>	59
7.2.3	<i>Material and methods</i>	60
7.2.4	<i>Results</i>	65

7.2.5	<i>DISCUSSION</i>	66
7.2.6	<i>Figures</i>	72
7.3	Conclusion	82
8	ETUDE 2 : IDENTIFICATION DES PROCESSUS PHYSIOLOGIQUES DE SOULAGEMENT D'UNE DYSPNEE EXPERIMENTALE PAR DES ODEURS.....	83
8.1	Préambule.....	83
8.2	Paper in prep 2 : Olfactory stimulation can alleviate the affective dimension of CO2-induced dyspnea and modify brain responses in healthy humans.....	84
8.2.1	<i>Introduction</i>	84
8.2.2	<i>Material & Methods</i>	85
8.2.3	<i>Results</i>	90
8.2.4	<i>Discussion</i>	93
8.2.5	<i>Figures</i>	98
8.3	Conclusion	111
9	DISCUSSION GENERALE	112
9.1	Corrélat électrophysiologiques des manœuvres impliquées dans l'exploration olfactive.....	112
9.2	La dyspnée expérimentale hypercapnique en EEG	116
9.3	Impact d'une stimulation olfactive sur l'ensemble des sujets	118
9.4	Caractère groupe spécifique du soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive 120	
10	CONCLUSION ET PERSPECTIVE.....	122
10.1	Conclusion et perspectives générales	122
10.2	Preuve de concept d'un appareillage de soulagement de la dyspnée portatif par stimulation olfactive : le HRV tracker	123
11	ANNEXES.....	128
11.1	Poster ECRO 2023.....	128
11.2	Poster NeuroFrance 2023	129
11.3	Publication Annexe 1	130
11.4	MDP	143
11.5	STAI long form	144
11.6	Profil odeurs.....	146
11.7	Questionnaires de fin de session	147
12	BIBLIOGRAPHIE	148

1 Résumé

Notre cerveau orchestre la respiration par un équilibre d'informations afférentes, telles que les stimuli inter- et extéroceptifs, et les commandes respiratoires efférentes, volontaires ou autonomes. Une anomalie dans cet équilibre déclenche des sensations d'inconfort respiratoire regroupées sous le terme de «dyspnée». La dyspnée représente non seulement une douleur physique, mais aussi une détresse psychologique avec une crainte quotidienne de mourir, entraînant de fortes réductions de la qualité de vie. Des opportunités thérapeutiques existent pour corriger les anomalies respiratoires impliquées dans la dyspnée, cependant, elles ne sont pas toujours disponibles et parfois insuffisantes. Dans ces cas, la dyspnée est appelée «persistante» et nécessite de nouvelles approches thérapeutiques pour être soulagée.

Dans ce contexte, une stimulation olfactive (SO) pourrait représenter un bon candidat pour traiter la dyspnée persistante. En effet, une SO peut produire des effets cliniques bénéfiques dans des pathologies non respiratoires telles que la dépression ou la démence, mais aussi dans des pathologies respiratoires. Ces effets pourraient s'expliquer par les différents impacts physiologiques que provoque une odeur. Premièrement, par un impact émotionnel positif, car il existe un lien étroit entre le système olfactif et les régions cérébrales impliquées dans la régulation des émotions par rapport à d'autres modalités sensorielles. Ensuite, par son effet sur les paramètres respiratoires. Les odeurs agréables induisent une respiration lente et profonde qui synchronise les rythmes cérébraux, induisant un état de conscience altéré et de relaxation. Enfin, une SO stimule la branche parasympathique du système nerveux autonome (SNA), favorisant la conscience de soi, le bien-être et la relaxation. Ainsi, nous proposons qu'une SO puisse soulager la dyspnée persistante à travers l'interaction de ces différents aspects.

Pour explorer cette question, nous avons commencé par identifier, avec des enregistrements électroencéphalographiques intracrâniens (iEEG), les réseaux cérébraux impliqués dans les manœuvres volontaires d'exploration olfactive telles que les sniffs et les apnées, notamment pour explorer son lien avec les régions cérébrales de traitement émotionnel. Ensuite, nous avons utilisé des odeurs agréables et désagréables spécifiques à chaque sujet comme SO pendant l'induction expérimentale de la dyspnée avec une charge mécanique et métabolique tout en enregistrant l'EEG, l'ECG et des tests psychométriques pour tester si les odeurs soulagent la sensation de dyspnée et par quels processus physiologiques passe ce soulagement.

Concernant les réseaux cérébraux sous-jacents à l'exploration olfactive volontaire, nos résultats nous ont permis d'identifier une modulation de l'activité neuronale dans l'amygdale, l'hippocampe, l'insula postérieure et le cortex temporal. En particulier, nous montrons une augmentation significative de la puissance du theta (4-8Hz) et de l'alpha (8-12Hz) au cours de l'apnée, ainsi qu'une augmentation de la puissance avant le sniff et l'apnée dans ces régions. Ces résultats suggèrent que les manœuvres volontaires respiratoires recrutent des zones limbiques, telles que l'hippocampe et l'amygdale, couramment impliquées dans le processus émotionnel, ainsi que des zones corticales, telles que les cortex temporaux.

En ce qui concerne l'impact des odeurs sur les volontaires sains pendant la dyspnée expérimentale, nous avons pu mesurer que les odeurs agréables ou désagréables n'ont pas affecté les paramètres respiratoires et n'ont pas modulé l'effet de la charge mécanique ou métabolique sur le SNA. Lors de l'induction d'une dyspnée expérimentale, les odeurs

agréables ou désagréables ont induit des réponses EEG plus élevées par rapport à l'absence d'odeur, avec une odeur désagréable recrutant un réseau plus important pendant l'inspiration par rapport à une odeur agréable. Nous avons également observé que les odeurs agréables induisaient une diminution significative de la dyspnée dans une sous-population de sujets que nous avons qualifiée de «répondeurs», par opposition à une sous-population de «non-répondeurs». Fait intéressant, les non-répondeurs avaient des réponses EEG plus élevées que les répondeurs, suggérant que chez les non-répondeurs, les odeurs induisent une charge cognitive plus importante que chez les répondeurs. Ces résultats suggèrent qu'une odeur plaisante pourrait soulager la dyspnée en fonction de l'affinité qu'un sujet pourrait avoir pour cette dernière. En comparant les différents enregistrements physiologiques réalisés dans cette étude, nous pouvons indiquer que cet effet positif est principalement lié à des modifications des rythmes cérébraux, là où des modifications du SNA ou de la respiration n'ont pas été mesurées.

2 Abstract

Our brain orchestrates breathing through a balance of afferent information, such as inter- and exteroceptive stimuli, and efferent volitional or autonomous respiratory signals. An anomaly in this balance triggers aversive sensations regrouped under the term of “dyspnea”. Dyspnea represents not only a physical pain, but also a psychological distress with a day-to-day life fear of dying with high decreases for quality of life. Therapeutical opportunities to correct respiratory abnormalities implicated in dyspnea exist, however they are not always available and sometimes not sufficient. In these cases, the dyspnea is called “persistent” and need new therapeutical approaches to be alleviated.

In this context, an olfactory stimulation (OS) could represent a good candidate to address persistent dyspnea. Indeed, an OS has been identified to yield beneficial clinical effects in non-respiratory pathologies such as depression or dementia but also in respiratory pathologies. Such specific effects for OS could be explained by different impact of odor on physiological levels. Firstly, through a positive emotional impact, there is a close link between the olfactory system and brain regions implicated in emotions regulation comparing to other sensory modalities. Then, through its effect respiratory parameters. Pleasant odors induce a slow and deep breathing that synchronizes brain rhythms, inducing an altered state of consciousness and relaxation. And finally, the fact that an OS stimulates the parasympathetic branch of the autonomic nervous system (ANS), promoting self-awareness and well-being with relaxation. Thus, we propose that an OS can alleviate persistent dyspnea through the interplay of these different aspects.

To do so we started by identifying with intracranial electroencephalographic recordings (iEEG) brain networks implicated in volitional olfactory sampling maneuvers such as sniffs and apnea, notably to explore the link between emotion processing brain region and olfactory exploration. Then we used subject specific pleasant and unpleasant odors as OS during experimental dyspnea induction with mechanical and metabolic load while recording EEG, ECG and psychometric tests to test if odors can alleviate dyspnea sensation.

Regarding brain networks underlying volitional olfactory sampling, our results enabled us to identify modulation in the amygdala, hippocampus, posterior insula and temporal cortex. Specifically, we measured a significant power increase of theta (4-8Hz) and alpha (8-12Hz) over time during apnea, as well as power increase before sniff and apnea in these regions. These results suggest that both excitatory and inhibitory respiratory maneuvers recruit limbic areas, such as the hippocampus and the amygdala, which are commonly involved in emotional process, and also cortical areas, such as temporal cortices.

Regarding odor impact on healthy subjects during experimental dyspnea, pleasant or unpleasant odors did not affect respiratory parameters, and did not potentiate or remove ANS effect for mechanical or metabolic load. During experimental dyspnea, pleasant or unpleasant odors induced higher EEG responses comparing with no odor, with unpleasant odor recruiting a larger network during inspiration comparing to pleasant odor. We also identified that pleasant odor decrease significantly dyspnea in a subpopulation of subjects that we called “responder” in opposition to “non-responder”. Interestingly, non-responders had higher EEG responses than responders, suggesting that in non-responders, odors induce a more important cognitive load. Comparing the various physiological recordings measured this study, we can indicate that this dyspnea positive effect is primarily related to

changes in brain rhythms given the fact that no alterations in the ANS or respiration were measured.

3 Remerciements

Il est très difficile de remercier tous les gens qui nous ont aidés à en arriver là où nous sommes. Je vois les choses comme des systèmes, et un projet aboutit grâce à chaque nœud du système, chaque personne qui participe à ma vie dans un aspect bénéfique est importante pour moi, peu importe la régularité avec laquelle je la vois et je la remercie d'être auprès de moi.

Sachant ceci il y a quand même certaines personnes plus proches de ce projet que d'autres que je vais saluer ici.

Tout d'abord je souhaite remercier les membres du jury, Mathilde Bonnefond, Marjolaine Georges et Yulia Worbe d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Je remercie les extérieurs à Sorbonne Université d'avoir fait le déplacement jusqu'à Paris, l'échange n'en était que meilleur.

Ensuite je remercie mes directeurs de thèse, Thomas Similowski, Nathalie Buonviso et Andrea Pinna. J'ai eu une chance incroyable de vous avoir avec moi et que les choses se passent si bien entre vous. J'ai la sensation que vous m'avez géré exactement comme j'en avais besoin, en me faisant confiance, et ce en prenant en compte mes qualités et mes défauts. Je suis heureux d'avoir pu avoir des directeurs de thèse que j'admire et qui me donnent envie de faire un travail de qualité à leur hauteur. De plus, merci beaucoup pour la qualité d'échange que nous avons pu avoir, sans mépris, en laissant libre cours à toutes pensées scientifiques sans jugement.

Je remercie mes deux équipes, lyonnaise et parisienne. J'ai été bien accueilli, bien aidé, je suis très heureux d'avoir pu tous vous rencontrer et échanger avec vous. Beaucoup de chercheurs ont participé au projet lors de réunions, je les remercie tous, vos avis ont été d'une aide majeure. Je remercie tous les doctorants et les stagiaires de mes deux équipes, vous avez été géniaux ; il y a toujours eu une super ambiance extrêmement importante pour avoir l'esprit serein pendant les moments difficiles d'une thèse.

Pour moi, les outils d'analyses sont particulièrement importants en science, ils sont le prisme par lequel nous observons la réalité. À ce titre je remercie Samuel «Sam» Garcia, Nicolas Fourcaud-Trocmé, Katia Lehongre et tous les chercheurs avec qui j'ai discuté analyses, vous m'avez beaucoup aidé, vous avez construit mon éthique de travail.

Dans le milieu non professionnel cette fois, je remercie du fond du cœur ma famille, vous êtes toujours auprès de moi, vous me soutenez peu importe ce qu'il se passe, vous m'avez et continuez de me donner tant, je n'imagine pas ce que serait la vie sans vous.

À tous mes amis, les anciennes et nouvelles amitiés, merci à tous. Vous n'imaginez pas à quel point vous êtes important pour moi.

Enfin, merci à l'Institut Universitaire d'Ingénierie en Santé d'avoir financé cette thèse.

4 Introduction

4.1 Anatomie et fonctionnement des systèmes respiratoire et olfactif

4.1.1 Respiration

4.1.1.1 Généralité sur la physiologie respiratoire

La respiration peut classiquement désigner le processus de respiration cellulaire qui se déroule à l'intérieur de la cellule, et qui consiste en l'ensemble des processus du métabolisme cellulaire convertissant l'énergie chimique, contenue dans le glucose, en adénosine triphosphate. Cependant dans ce manuscrit le terme respiration sera utilisé pour décrire le processus de ventilation.

La respiration est principalement associée à un rôle d'échange d'O₂ et de CO₂ au niveau des alvéoles pulmonaires entre l'air et le sang, cependant il serait très réducteur de ne parler que de cet aspect. En effet, nous pouvons aussi parler de son rôle :

- dans les échanges gazeux où elle permet de réguler l'homéostasie du pH de par la réaction du CO₂ avec l'eau ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$).
- dans la régulation de la température corporelle par l'expulsion d'air humide lors de l'expiration.
- dans certains comportements comme la vocalisation ou réponses émotionnelles comme le rire.
- dans l'extéroception en permettant d'amener des informations sur le milieu extérieur en transportant différentes molécules dans la cavité nasale et au système olfactif. Ces dernières permettent alors de rechercher des sources d'alimentation, d'éviter les dangers, de se reproduire, de construire des interactions sociales (de Groot et al., 2015).

Plusieurs muscles sont impliqués dans la respiration, le muscle inspiratoire principal est le diaphragme, puis ensuite, les muscles intercostaux et les muscles du cou favorisent les mouvements de la paroi thoracique et de ce fait participent à l'inspiration.

Au repos, l'expiration est un processus passif lié à l'élasticité des poumons et de la paroi thoracique. Elle peut être rendue active dans plusieurs circonstances, lors d'activité physique, de toux, de chant ou d'autres encore, et implique la contraction des muscles abdominaux.

L'orchestration de la respiration se réalise par l'intégration d'afférences respiratoires et extra-respiratoires (Sowho et al., 2014) :

- Des afférences métaboliques provenant de 1) des chémorécepteurs périphériques, les corps carotidiens et aortiques, qui transitent par le nerf vague et glossopharyngien. Ces corps sont sensibles au CO₂, pH et l'O₂. Mais aussi 2) des chémorécepteurs centraux, dans différentes structures du tronc cérébral dont le noyau rétrotrapézoïde et les noyaux des

raphés bulbaires Pallidus et Obscurus sensibles au CO₂, et au pH artériel, mais aussi à celui du liquide cérébro-spinal.

- Des afférences provenant de différents récepteurs. 1) Les mécanorécepteurs des poumons et des voies aériennes, avec des récepteurs à l'étirement, des récepteurs sensibles à l'irritation au niveau de l'épithélium des voies aériennes, et enfin de fibres C non myélinisées au niveau alvéolaire. 2) Et ensuite des mécanorécepteurs provenant de la paroi de la cage thoracique au niveau des muscles (fuseaux neuromusculaires par ex.) et des ligaments.

- Des afférences provenant de récepteurs articulaires et musculaires au niveau des membres en mouvement avec des barorécepteurs artériels et des afférences thermiques et nociceptives des membres.

4.1.1.2 Organisation des commandes respiratoires : des noyaux pontiques aux aspects corticaux

Parmi les rythmes biologiques autonomes qui maintiennent notre organisme en homéostasie tel que le rythme cardiaque ou le rythme gastro-intestinal, la respiration possède non seulement une commande automatique au niveau des RCPG du tronc cérébral, mais aussi une commande volontaire corticale. Ce sont ces deux commandes que nous allons explorer dans cette partie afin de comprendre comment la respiration s'orchestre.

Cette double commande permet un contrôle particulièrement fin de la respiration et la réalisation de comportements très spéciaux comme la production du langage, le chant, les apnées ou l'hyperventilation, ou concernant l'expression d'émotions avec le rire, le soupir ou encore les pleurs.

La respiration est organisée sous forme cyclique. Plusieurs phases peuvent être décrites. Il est assez largement accepté que nous pouvons associer à la respiration une oscillation sur au moins 3 phases : une inspiratoire, post inspiratoire et une expiratoire, voir **figure 1**.

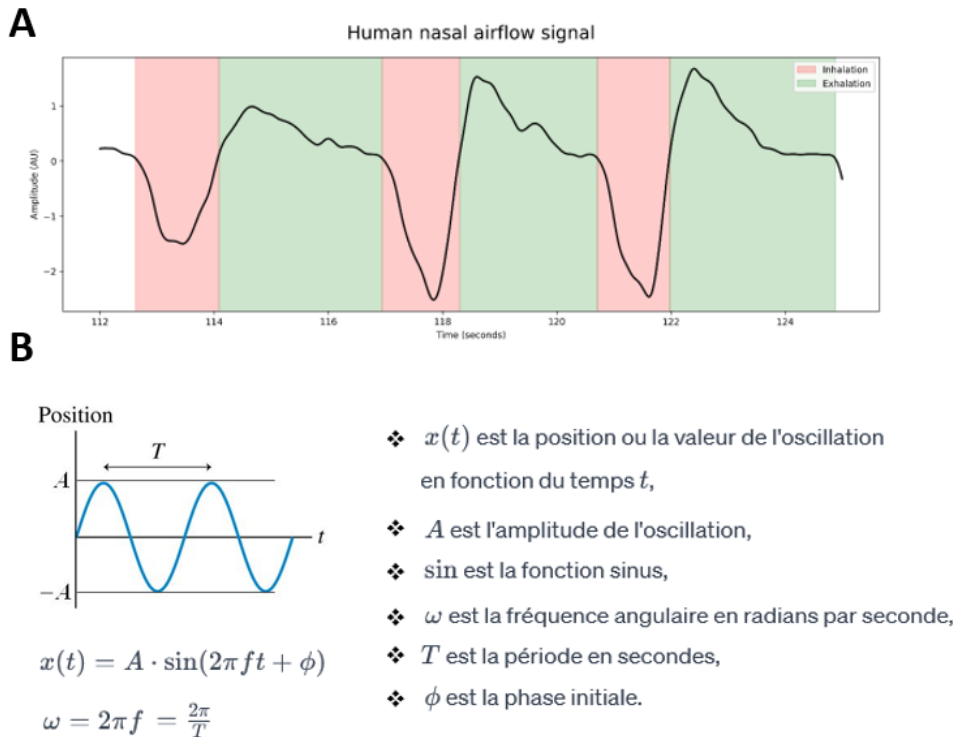


Figure 1 Représentation et modélisation de la respiration (A) Enregistrement à l'aide d'un capteur de pression et d'une canule nasale placée au niveau du nez d'une respiration chez l'humain. Des valeurs négatives indiquent une inspiration, annotée ici en rouge et en vert, une expiration avec une augmentation de pression. **(B)** Modélisation mathématique d'une oscillation représentant un mouvement de simple harmonique. Les paramètres d'amplitude de fréquence ou encore de phase sont particulièrement importants dans l'étude de la respiration.

L'orchestration de la respiration met en jeu un système très large. Il sera donc présenté ici, uniquement les éléments les plus importants et qui ont été les mieux décrits dans la littérature.

Les principaux acteurs de cette commande autonome, les RCPG, comprennent :

- ❖ le complexe Pre-Bötzinger (PreBötC) fournit la source du rythme automatique par des neurones pacemaker. Il est nécessaire et suffisant pour le contrôle du rythme inspiratoire, son activité électrophysiologique se situant principalement dans la phase inspiratoire (Ikeda et al., 2017). Il possède un grand nombre de connexions avec d'autres structures que les noyaux respiratoires, parmi celles-ci nous pouvons par exemple citer le Locus Coeruleus qui est impliqué dans la régulation des états d'éveil, de stress et de transition éveil/sommeil (Berridge and Waterhouse, 2003; Yackle et al., 2017)
- ❖ le noyau Kölliker-Fuse (Kölliker-Fuse nucleus KFn) possède des neurones particulièrement actifs durant l'inspiration, leur décharge s'arrêtant de manière abrupte à la fin de l'inspiration et marquant ainsi la fin de l'inspiration (Dutschmann et al., 2021).

- ❖ le complexe post inspiratoire (post inspiratory complex PiCo) génère une activité rythmique qui coïncide avec la post inspiration (Anderson and Ramirez, 2017)

Le groupe latéral parafacial (lateral parafacial respiratory group pFL) est impliqué dans l'expiration active. Cette dernière peut se faire de manière passive, mais aussi si nécessaire de manière active en recrutant les muscles abdominaux.

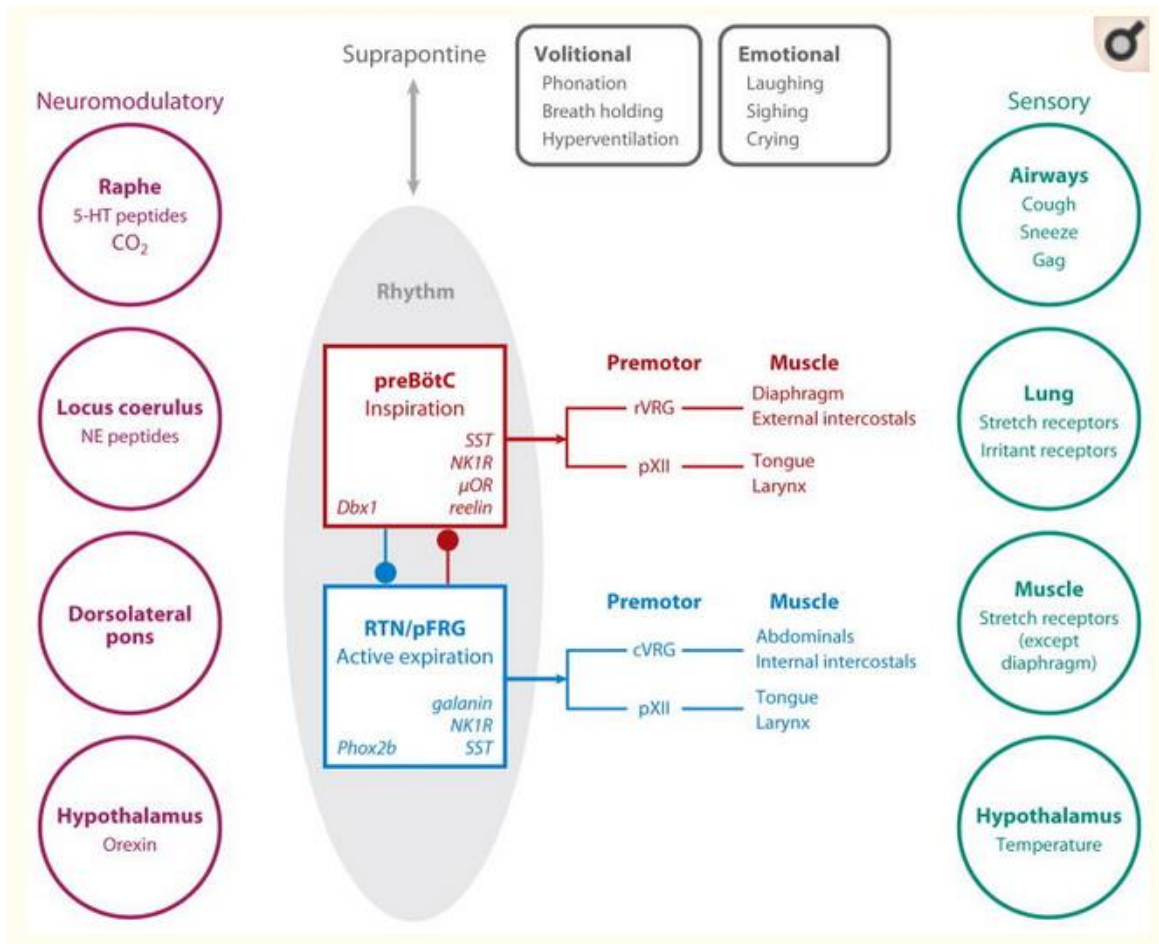


Figure 2 Vue d'ensemble des éléments de modulation, des cibles et des fonctions de certains RCPG. Des influences sur les RCPG neuromodulateurs (gauche), suprapontine (haut) et sensorielles (droites) sont présentées. Elles modulent les efférences motrices passant par le v (ventral) ou c (caudal) ventral respiratory group (VRG) et le pX (nerf glossopharyngé). Adapté de Feldman et al., 2013.

La **figure 2** ne décrit pas toutes les structures dont nous avons parlé ci-dessus concernant l'orchestration du rythme respiratoire, mais elle donne un aperçu des afférences sensorielles et des efférences motrices de certains RCPG dont nous avons discuté.

La respiration peut également être modulée par une commande dite supra-pontique. Le rythme ventilatoire automatique peut ainsi être temporairement interrompu par des influences involontaires émotionnelles comme le rire ou les pleurs ou bien des influences volontaires comme la parole, ou les apnées. La présence de cette commande est une évolution particulièrement importante, permettant de construire des interactions sociales et d'adapter son comportement plus finement à son environnement.

Le substrat de cette commande est représenté, en premier lieu, par un réseau cortical impliquant des voies efférentes corticales issues notamment du cortex moteur primaire (M1) et de l'aire motrice supplémentaire (AMS). L'AMS est une région particulièrement importante dans la planification du mouvement notamment par la prédiction des conséquences sensorielles de l'action. Son rôle a notamment été étudié avec des méthodes de stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation, TMS) en simple impulsion délivrée en regard de l'AMS dans les 400 à 500ms précédant le mouvement, donc lors de planification motrice lors d'une tâche prédictive de port de charge (Makoshi et al., 2011). Il a aussi été montré pour ces régions cérébrales avec des protocoles de stimulation magnétique transcrânienne en simple impulsion qu'il existe une représentation motrice somatotopique du diaphragme au niveau de M1 et de l'AMS, qui projette les efférences via les faisceaux cortico-spinaux (Demoule et al., 2008; Gandevia and Rothwell, 1987; Sharshar et al., 2004; Similowski et al., 1996). Plusieurs études ont aussi montré l'existence d'interconnexions entre l'AMS et M1, notamment en IRMf avec une coactivation de ces deux structures au cours de tâches respiratoires volontaires (Raux et al., 2013).

Une autre structure particulièrement importante de la perception d'information sensorielle liée à la respiration est l'insula (von Leupoldt et al., 2008). Cette structure est en effet impliquée dans l'intégration de sensation intéroceptive (Haruki and Ogawa, 2021), plus précisément le cortex insulaire antérieur comme le principal centre reliant la perception des sensations viscérales à l'expérience consciente des émotions humaines (Craig, 2009). En raison de ses connexions étendues avec diverses autres zones cérébrales sensorimotrices, cognitivo-motivationnelles et affectives telles que l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur, cette structure limbique semble idéalement adaptée pour remplir cette fonction intégrative homéostatique (Augustine, 1996). En effet, une activité corticale insulaire a été mesurée pendant la perception subjective d'expériences désagréables telles que la douleur, la faim, la soif, ou les émotions négatives (Farrell et al., 2006; Phan et al., 2002). Dans le cadre d'un inconfort respiratoire, le cortex insulaire antérieur et l'amygdale ont été identifiés pour le traitement de la dimension affective, lié aux émotions, mais pas pour la dimension sensorielle, liée à l'intensité de ce qui est ressenti (von Leupoldt et al., 2008).

Une seconde structure particulièrement importante dans l'intégration de signaux sensoriels respiratoires est l'amygdale. Elle est aussi impliquée dans des processus cognitifs émotionnels comme la peur (LeDoux, 2000). Les théories contemporaines de processus émotionnels s'accordent pour positionner l'amygdale comme une structure sous corticale centrale qui intègre et évalue de manière constante les informations sensorielles et leur assignent une valeur émotionnelle adéquate afin d'orienter les comportements. Une stimulation intracrânienne de l'amygdale peut induire des émotions positives et négatives, même si une tendance vers les négatives est identifiée (Bijanki et al., 2014; Inman et al., 2020; Lanteaume et al., 2007). La respiration ne fait pas exception. Des résultats ont montré un lien entre l'activation de l'amygdale et la valence désagréable d'un inconfort respiratoire (von Leupoldt et al., 2008). De plus, une stimulation électrique de l'amygdale provoque une apnée (Dlouhy et al., 2015; Lacuey et al., 2017; Nobis et al., 2018), positionnant cette structure comme ayant un lien particulier avec la respiration.

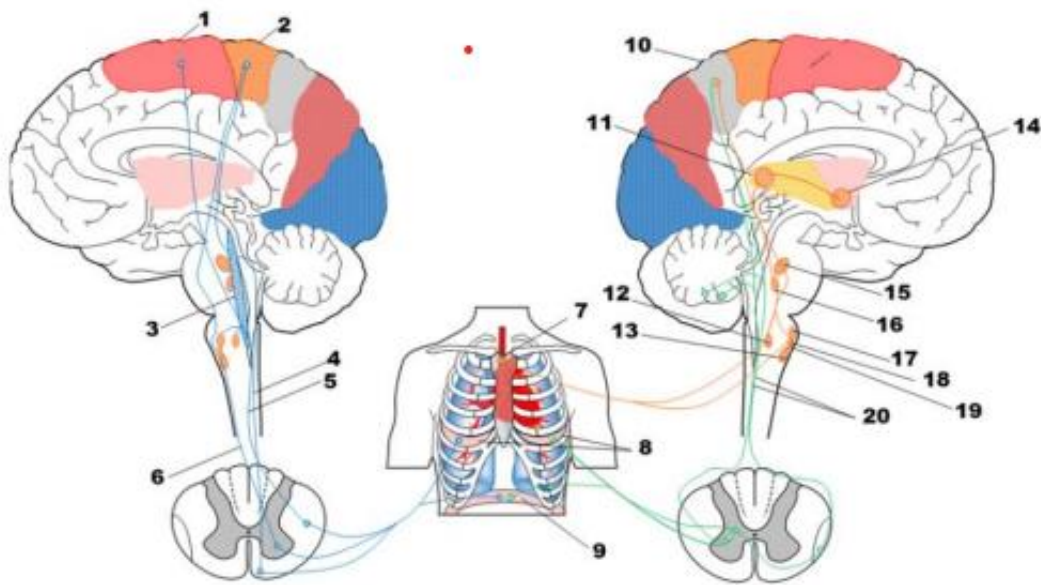


Figure 3 Organisation schématique de la commande respiratoire volontaire chez l'Homme : Voies respiratoires afférentes (gauche) et efférentes (droite). 1, cortex moteur primaire ; 2, aire motrice supplémentaire ; 3, formation réticulaire ; 4, tractus réticulaire médial ; 5, tractus réticulospinal dorsal ; 6, tractus réticulospinal latéral ; 7, chémorécepteurs périphériques ; 8, muscles intercostaux ; 9, diaphragme ; 10, cortex sensoriel primaire (S1) ; 11, insula postérieure ; 12, groupe respiratoire dorsal ; 13, groupe respiratoire ventral ; 14, insula antérieure ; 15, complexe Parabrachial/Kölliker Fuse (centre pneumotaxique) ; 16, centre apneustique ; 17, groupe respiratoire parafacial/noyau rétrotrapézoïde ; 18, complexe preBötzingier ; 19, complexe Bötzingier ; 20, tractus spinocérébelleux ventral et dorsal. Adapté de Betka et al., 2022

D'autres études ont pu explorer ces réseaux plus largement en IRMf ou PET lors de manœuvres respiratoires volontaires, corroborer l'implication de régions corticales, mais aussi la participation de régions sous corticales :

- Par exemple explorant les réseaux en jeu lors du sniff, qui est décrit comme une respiration brève et audible par le nez, il a été identifié l'AMS et le M1, mais aussi des structures bulbo-pontiques comme les RCPG (Smith et al., 2009), et des composantes sous corticales comme le cervelet, l'amygdale (AMY), l'insula (INS), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et l'hypothalamus (Colebatch et al., 1991; Evans, 2010; Evans et al., 1999).

- L'exploration d'une autre manœuvre respiratoire volontaire en IRMf, l'apnée, a permis de mettre en avant l'activation de structures comme le cortex préfrontal dorsolatéral (dlPFC), le cortex pariétal et temporal, les ganglions de la base, l'insula, l'hippocampe ou encore le thalamus (Kimmerly et al., 2013; McKay et al., 2003). Une autre étude en IRMf en apnée propose l'existence de projections cortico-bulbaires inhibitrices des RCPG, permettant notamment de réaliser ces dernières (McKay et al., 2008). Dans cette idée, les réponses IRMf lors d'hypercapnie ont montré une augmentation prononcée dans des régions comme le thalamus, le striatum dorsal, l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire, l'amygdale et l'hypothalamus (Brannan et al., 2001; Liotti et al., 2001).

L'implication de structures sous-corticales est particulièrement bien illustrée par l'étude de cas de deux patients ayant des lésions pontiques ayant résulté en un locked-in syndrome. Ces patients avaient une lésion des faisceaux cortico-spinaux impliqués dans la commande volontaire. Ces patients ont montré l'absence de contrôle ventilatoire volontaire et la diminution de la variabilité respiratoire secondaire à l'absence d'influence cortico-bulbaire. Chez ces patients, la perturbation de la respiration par les émotions, le rire par exemple, était

préservée, suggérant l'influence de structures supra-pontiques non pyramidales modulant la commande automatique (Heywood et al., 1996; Munschauer et al., 1991).

Une autre manière d'étudier ces réseaux se réalise avec l'utilisation d'une contrainte respiratoire demandant au sujet une respiration nécessitant un contrôle volontaire plus important. En IRMf lorsque la contrainte respiratoire est ponctuelle, il a été enregistré une activation de l'AMS, mais aussi du cortex prémoteur ventral, du cortex pariétal, de l'insula et de structures sous-corticales comme la formation réticulée, le thalamus, ou encore le cervelet. Lorsque la charge est appliquée de manière continue, l'activation des structures sous-corticales disparaît. La disparition de l'activation des régions sous-corticales lors d'une charge prolongée pourrait être liée à un mécanisme d'automatisation secondaire à l'apprentissage moteur. L'activation de l'insula, retrouvée dans les deux cas, peut être attribuée à l'intégration et au traitement de la sensation déplaisante (Raux et al., 2013).

Voir **figure 3** pour un résumé des structures impliquées dans la respiration volontaire.

4.1.2 Olfaction

Nous allons maintenant décrire le système olfactif dont l'activité est étroitement liée à l'activité respiratoire.

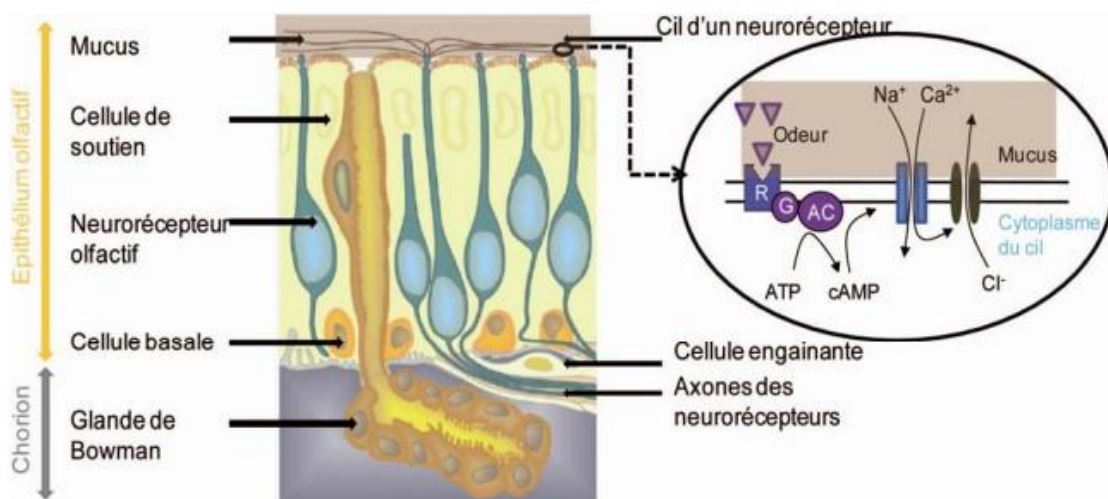


Figure 4 Étage d'entrée de l'information olfactive : l'épithélium olfactif (EO). À gauche, représentation schématique de l'EO. À droite, représentation de la transduction du message chimique en message électrique par les olfactory sensory neurons (OSN). L'activation des protéines réceptrices conduit à l'activation en cascade d'une protéine G (G) puis à celle d'une adénylate cyclase (AC). Cette activation conduit à l'augmentation d'AMP cyclique (cAMP) permettant l'ouverture de différents canaux conduisant à une entrée de sodium (Na⁺) et de calcium (Ca²⁺). L'entrée de Ca²⁺ permet l'ouverture d'un canal chlore (Cl⁻) et conduit à la dépolarisation de la cellule. Adapté de Kleene, 2008.

L'épithélium olfactif (EO) se trouve au fond de la cavité nasale et tapisse la paroi des cornets olfactifs. Il est schématisé sur la **figure 4**. C'est un épithélium pseudostratifié, dans lequel on retrouve les olfactory sensory neurons (OSN), des neurones bipolaires différenciés en chémorécepteurs. Ils portent à leur surface apicale (côté cavité nasale) une dendrite primaire

qui se termine par une vésicule portant des cils olfactifs. Ces cils portent les récepteurs aux odeurs et baignent dans un mucus visqueux fait de mucopolysaccharides.

Chaque récepteur détecte une propriété structurale d'une molécule, par exemple un groupement aldéhyde (-CHO) ou hydroxyle (-OH). Ainsi, différentes molécules peuvent activer le même récepteur, car ce dernier est sensible à l'une de leurs fonctions communes et une même molécule peut activer différents récepteurs, car elle peut être composée de différentes fonctions. Chaque odeur active donc une combinaison spécifique de récepteurs.

Les OSN activés permettent la transduction du message chimique en un message électrique qui est acheminé vers le premier relais central de l'information odorante : le bulbe olfactif (BO) (Kleene, 2008). Les axones des OSN se regroupent pour former le nerf olfactif. Chaque nerf olfactif se projette sur le BO ipsilatéral en passant par la lame criblée de l'éthmoïde. Les axones des OSN atteignent le BO et où ils pénètrent dans les glomérules, structures sphériques situées à la surface du BO, où ils font synapse avec les neurones de sortie, cellules mitrales et à panache. La couche glomérulaire forme la deuxième couche du BO, la première étant la couche des nerfs olfactifs. De l'extérieur vers l'intérieur du BO on retrouve plusieurs couches :

- La couche des nerfs olfactifs, qui est constituée par les axones des OSN.
- La couche glomérulaire, dans laquelle on trouve les somas de certaines cellules à panache (P) superficielles et des interneurons locaux inhibiteurs, les cellules périglomérulaires (PG), dont les axones s'étendent latéralement jusqu'à 3 ou 4 glomérules.
- La couche plexiforme externe, dans cette couche on trouve les somas des cellules P moyennes et profondes. Elle est le lieu de contacts synaptiques importants entre les dendrites secondaires des cellules Mitrales (M) et P et les dendrites des cellules granulaires.
- La couche des cellules mitrales, les cellules M sont les principaux relais du BO.
- La couche plexiforme interne, ne contient quasiment pas de corps cellulaires, elle contient des collatérales d'axones des cellules M/P et des dendrites des cellules granulaires.
- La couche des cellules granulaires (G), les cellules G sont des interneurons inhibiteurs qui envoient leurs dendrites à tous les niveaux de la couche plexiforme externe.

Chaque glomérule reçoit des projections d'environ 20 000 OSN, les neurones exprimant les mêmes protéines réceptrices aux odeurs convergent sur un ou quelques glomérules (Mori, 1995). L'activation spatiale glomérulaire a été étudiée de façon extensive avec différentes techniques, marqueur de consommation de glucose, activation de gènes précoces, imagerie intrinsèque... Cette organisation est présentée en **figure 5**.

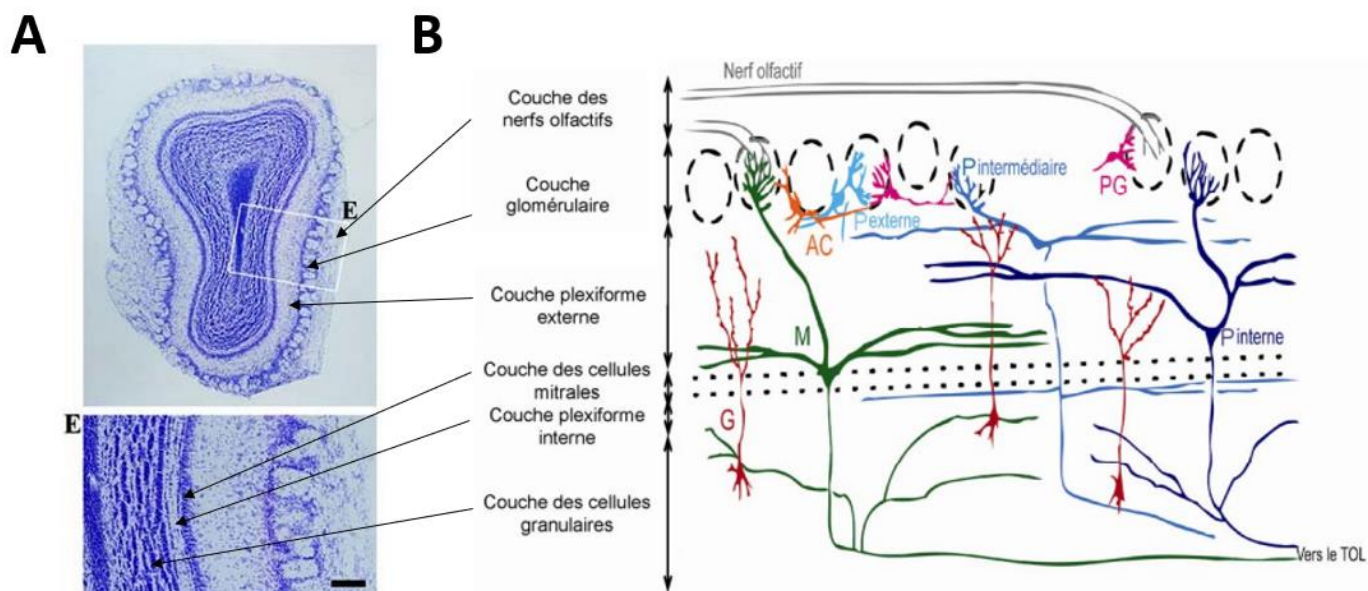


Figure 5 L'organisation du bulbe olfactif (A) coloration au crésyl violet, adapté de Lee et al., 2018 (B) les couches sont présentées de haut en bas. Cellules à axone court (AC en orange), cellules périglomérulaires (PG en rose), cellules à panache externes (P externes en cyan), cellules à panache intermédiaires (P intermédiaires en bleu clair), cellules à panaches internes (P internes en bleu marine), cellules mitrales (M en vert), cellules granulaires (G en rouge). Les axones des cellules P et M se dirigent ensuite vers leurs aires de projection via le tractus olfactif latéral (TOL). Adapté d'après Shepherd, 2004.

Ces techniques ont révélé que la carte d'activation d'une odeur dans un BO est symétrique par rapport à la carte d'activation de l'autre bulbe. Différentes odeurs activent des cartes spécifiques au niveau bulbaire, plus précisément, elles activent un nombre restreint de glomérules. Enfin, l'arrangement spatial de l'activation des glomérules est dépendant des caractéristiques physico-chimiques des molécules odorantes.

Ensuite les axones des cellules mitrales et à panache (M/P) forment le lateral olfactory tractus (LOT) qui se projette sur le cortex olfactif primaire. Cette projection est une caractéristique particulièrement importante du système olfactif, car les aires olfactives projettent massivement sur des régions limbiques (amygdale, cortex entorhinal, hippocampe, hypothalamus, cortex orbito-frontal) via seulement deux relais synaptiques et ainsi pour les informations olfactives, ces structures sont atteintes avant le thalamus. Le sens olfactif peut ainsi être décrit comme un sens «athalamique» dans le sens où les informations provenant du système olfactif atteignent des territoires limbiques impliqués dans la gestion des émotions et de la mémoire sans passer par le thalamus. Notons que ces descriptions basées sur des projections anatomiques sont corroborées chez l'humain par des analyses fonctionnelles par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Zhou et al., 2019). Le lien anatomique et fonctionnel évident entre système olfactif et système limbique justifie ainsi la capacité remarquable qu'ont les odeurs à évoquer des souvenirs, des émotions, à lier ces deux derniers, et à mettre en jeu le système nerveux végétatif. Je discuterai ces points dans la section 1.4. Des substrats anatomiques communs entre olfaction et émotions ont d'ailleurs été proposés comme pouvant expliquer la prévalence accrue de troubles olfactifs chez les patients atteints de troubles de l'humeur et de schizophrénie (Soudry et al., 2011). Pour résumer les connexions du système olfactif voir la **figure 6**.

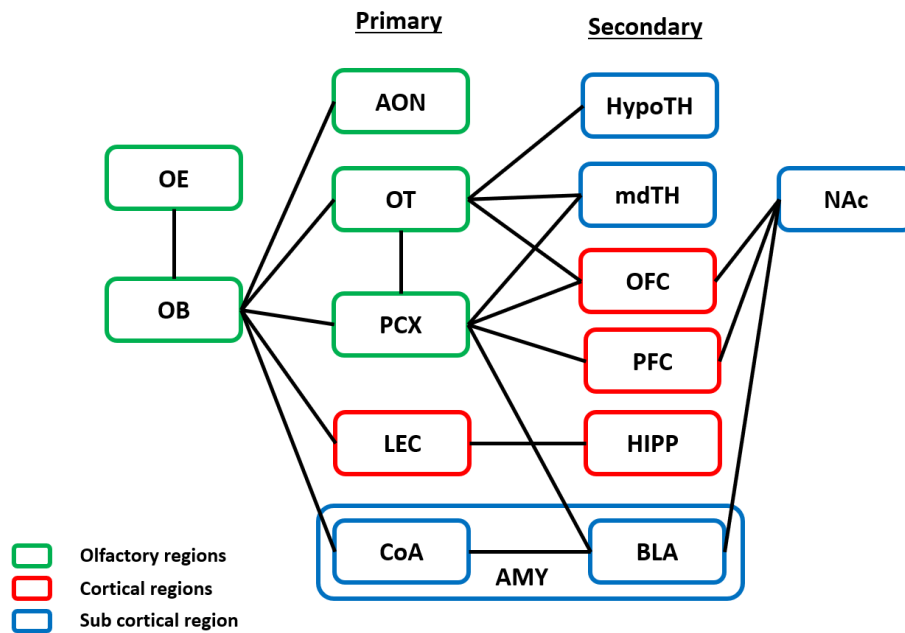


Figure 6 Projection du bulbe olfactif. OB : olfactory bulb, OE : olfactory epithelia, AON : anterior olfactory nucleus, OT : olfactory turbecule, PCX : piriform cortex, LEC : lateral entorhinal cortex, AMY : amygdala, CoA : cortical nucleus of the amygdala, HypoTH : hypothalamus, mdTH ; medio-dorsal thalamus, OFC : orbitofrontal cortex, PFC : prefrontal cortex, HIPP : hippocampus, BLA : baso lateral amygdala, NAc : nucleus accumbens

Après cette description des systèmes respiratoire et olfactif, nous allons aborder la relation particulière qui existe entre eux.

4.2 Relation olfaction et respiration

4.2.1 Un lien inextricable

Les molécules odorantes sont aéroportées jusqu'à leurs récepteurs par les flux d'air respiratoires. L'échantillonnage de l'environnement olfactif est donc intermittent, dépendant des inspirations. En conséquence, si l'on modifie l'amplitude ou la fréquence de l'inspiration, on influence la quantité et la rapidité des molécules odorantes pénétrant dans la cavité nasale.

Proetz a démontré dans la première moitié du XX^{ème} siècle cette dépendance de la perception olfactive à la respiration chez l'humain dans deux expériences proposées dans une section de son livre consacrée aux expériences suggérées pour illustrer ses cours magistraux. La première expérience a tenté de résoudre le problème en fournissant des odorants à l'épithélium humain sous forme de solution aqueuse. Pour cela, il indique que si on place un étudiant sur une table en laissant sa tête pendre au niveau du bout de la table et qu'on remplit son nez d'une solution physiologique à laquelle de l'eau de Cologne a été ajoutée afin qu'elle soit odorante, ce dernier ne sent pas l'odeur malgré le fait que les molécules odorantes de la solution soient bien en contact avec les récepteurs olfactifs (Proetz, 1938). Ces résultats ont été challengés, indiquant parfois qu'un percept olfactif est présent, mais différent de celui perçu habituellement. Ces conflits proviennent sans aucun doute de difficultés techniques, et il serait compliqué aujourd'hui de répliquer cette expérience pour des raisons de protection des personnes. Une autre expérience a été réalisée en 1965 dans laquelle des odorants étaient injectés en intraveineuse. En apnée, le sujet ne percevait aucune odeur. En revanche, dès que ce dernier se mettait à respirer, il pouvait sentir l'odeur. Ces résultats suggèrent que les molécules odorantes atteignent l'EO par la circulation sanguine, mais que la stimulation mécanique de l'épithélium olfactif est nécessaire pour produire le percept olfactif (Bocca et al., 1965).

Chez l'Homme, des protocoles comparant différentes dynamiques respiratoires pendant une exploration olfactive ont été mis en place. Une des premières études à considérer l'importance des modulations de respiration pour la perception olfactive a montré que le débit du sniff, une manœuvre respiratoire définie par une inspiration nasale rapide, influençait la perception d'une odeur, notamment que la vitesse du sniff fait varier l'intensité odorante perçue (Le Magnen, 1944). Il a ensuite été suggéré qu'une amplitude plus importante du sniff est liée à une perception plus importante de l'odeur (Laing, 1983), voir **figure 7**.

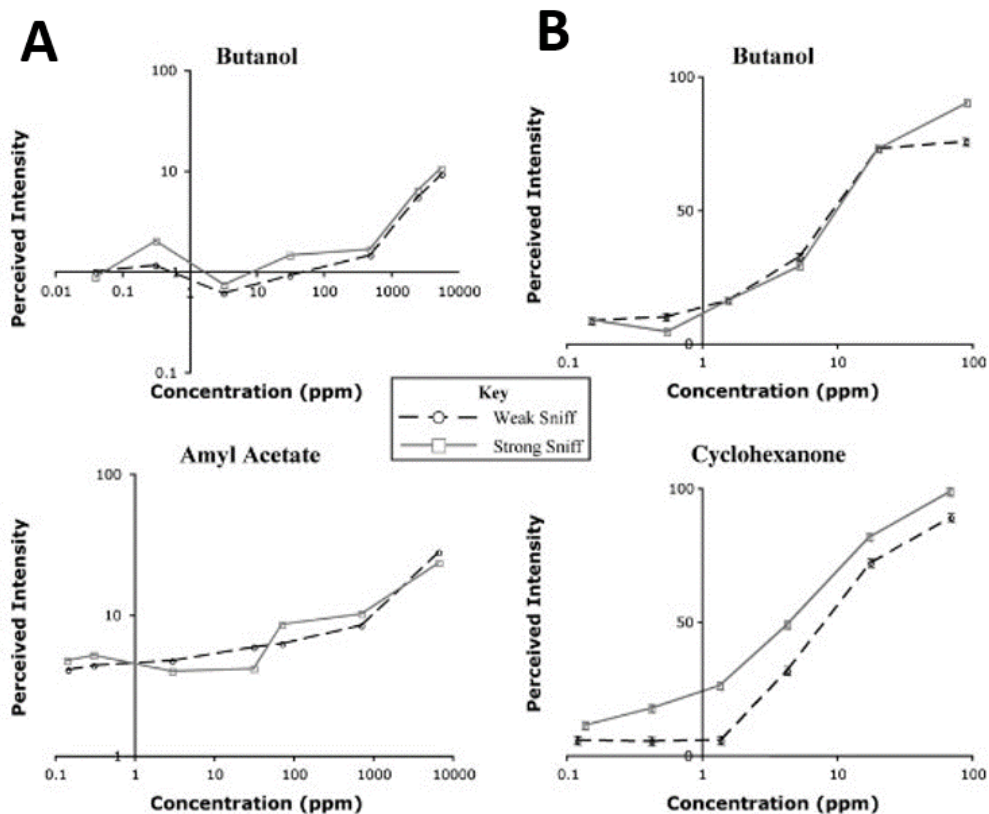


Figure 7 Influence du sniff sur l'intensité perçue. (A) Moyenne de l'intensité perçue en fonction de la concentration odorante pour un sniff faible ou fort. Aucune différence significative dans les notes d'intensité aux deux débits d'air différents n'a été observée pour le butanol ou l'amyle acétate sur une large plage de concentrations. Adapté de Teghtsoonian et al., 1978. (B) Comme dans (A), les notes d'intensité pour le butanol n'étaient pas significativement différentes. Cependant, lorsque les sujets ont évalué l'intensité du cyclohexanone, un débit d'air plus élevé a entraîné des notes d'intensité significativement plus élevées, suggérant des spécificités en fonction des odorants. Adapté de Laing, 1983.

Chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson, la vigueur du sniff est altérée, à cause d'atteintes motrices. On constate alors chez ces patients une perception olfactive diminuée. Il a été montré que lorsqu'on demande à ces derniers de respirer de manière plus vigoureuse, leurs performances olfactives sont améliorées (Sobel et al., 2001).

De plus, les cellules réceptrices olfactives ne sont pas seulement chémosensibles, elles sont également mécanosensibles, et vont donc être sensibles à la pression des flux d'air respiratoires. Cela a été mis en évidence en 2007 par Grosmaître et coll. qui ont montré que l'injection d'une solution de Ringer dans un bain contenant un épithélium olfactif de souris pouvait à elle seule faire varier l'amplitude du potentiel membranaire des neurones olfactifs. Grâce à cette sensibilité à la pression, les flux d'air liés à la respiration nasale peuvent moduler l'activité du système olfactif et façonner le percept olfactif (Mainland and Sobel, 2006), voir **figure 8**.

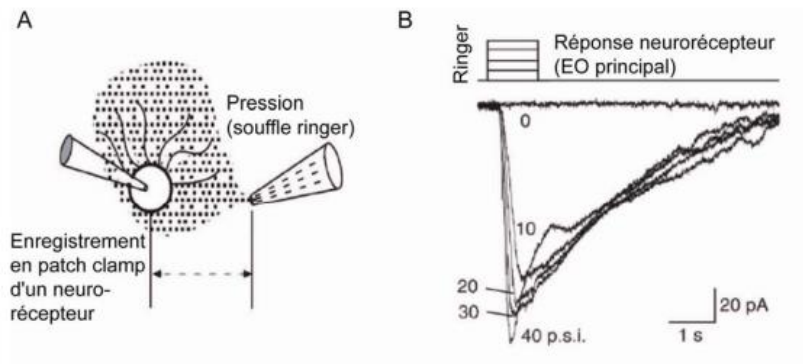


Figure 8 Mécanosensibilité des neurorécepteurs olfactifs. (A) Configuration d'enregistrements électrophysiologiques de neurorécepteurs sur des explants d'épithélium olfactif avec l'envoi à plusieurs pressions différentes d'une solution de Ringer (physiologique). (B) Réponse d'un neurorécepteur. Nous pouvons voir que le récepteur est sensible à l'augmentation de pression. Adaptée de Grosmaître et al. 2007.

4.2.2 Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux

3.2.2.1 Les rythmes cérébraux

Méthodes d'enregistrement. Il existe différentes méthodes d'enregistrement des rythmes cérébraux. Celle que nous allons utiliser dans le cadre de cette thèse est l'électroencéphalogramme (EEG). Les rythmes cérébraux sont de l'ordre du micro volt, ils sont donc très faibles, la résultante de l'activité de nombreux neurones, certains l'estiment de 30 à 500 millions de neurones. Les modifications électriques provenant du cerveau peuvent parvenir à notre électrode d'enregistrement de par l'organisation de certains neurones pyramidaux du cortex de manière parallèle, et le fait que ces derniers s'activent ensemble. Lors de l'enregistrement des rythmes cérébraux avec un EEG nous (avons alors) obtenons une conduction électrique volumétrique d'abord dans le parenchyme, puis ensuite une conduction capacitive dans les tissus qui suivent, comme le montre la **figure 9**.

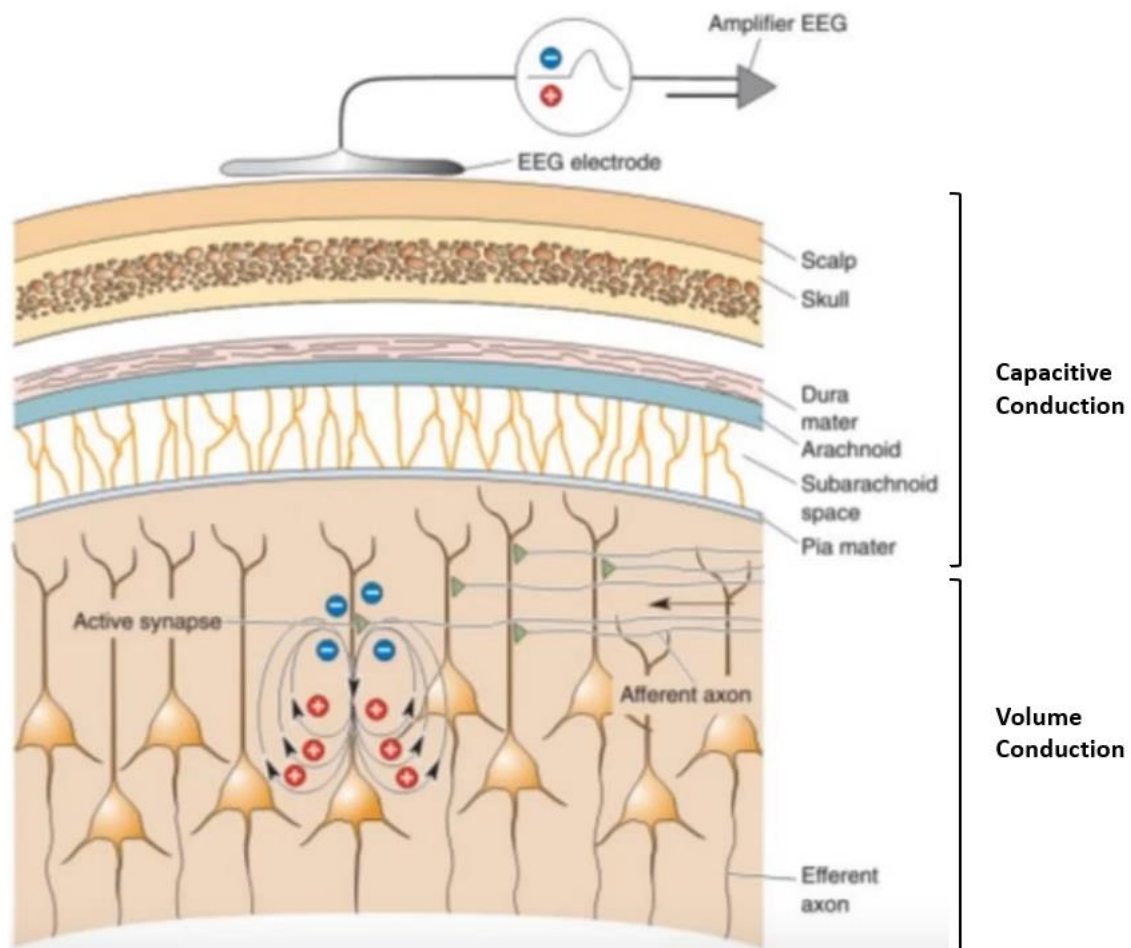


Figure 9 Schéma d'enregistrement des rythmes cérébraux : du neurone à l'électrode. Adapté de Mike X Cohen from zero to hero

Le fait que le signal suive une conduction non pas uniquement volumétrique, mais aussi capacitive dans le cadre de l'EEG avant d'être recueilli par notre système d'enregistrement fait que ce dernier va être altéré le long de son voyage. Ainsi l'analyse du signal va nécessiter des traitements spécifiques afin d'essayer de retrouver le signal original. Il existe des méthodes d'enregistrement où les électrodes sont descendues dans le parenchyme cérébral, le tissu fonctionnel. Le signal enregistré s'appelle alors potentiels de champs locaux (Local Field Potential, LFP). Cette activité globale enregistrée résulterait de la combinaison des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI) au niveau des dendrites et des activités du corps cellulaire. Le champ mesuré est une combinaison non linéaire de ces énergies électriques, dépendant de la topologie de la zone enregistrée. Le nombre de neurones participant à ce signal dépend également de la structure cérébrale enregistrée ainsi que de l'impédance de l'électrode. Ce nombre peut varier de 100 à 10000 neurones (Kay, 2014), une source de signal beaucoup plus précise que l'EEG. D'autres méthodes existent, elles sont présentées dans la **figure 10**. Notons que ces activités cérébrales correspondent à des modifications de champ électrique qui induisent donc des modifications de champs magnétiques, d'où la possibilité de mesurer les activités aussi par magnétoencéphalographie (MEG).

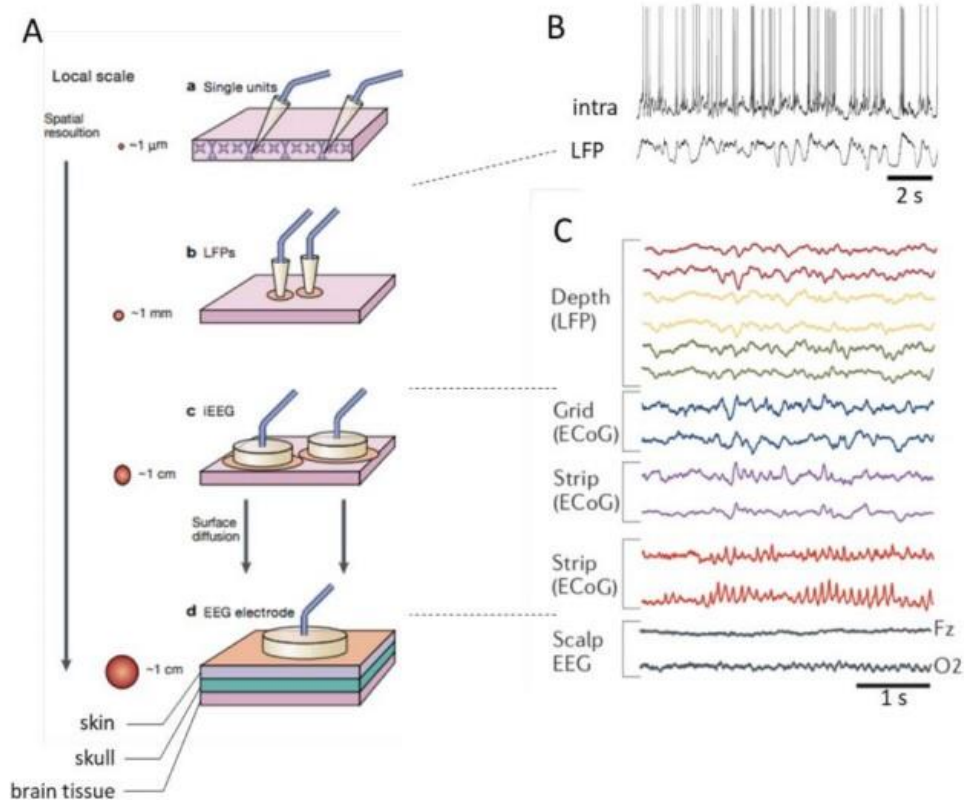


Figure 10 Différentes méthodes d'enregistrement du signal électrophysiologique. (A) Différentes échelles de capture de l'activité cérébrale : de haut en bas, a) l'activité d'un seul neurone, b) l'activité extracellulaire locale (LFP), c) la même chose à plus large échelle en intra EEG (sujet de l'étude 1 de cette thèse), d) électrodes électroencéphalographiques enregistrant l'activité électrique cérébrale. (B) Exemple d'activité unitaire pour l'intra, single units, et de LFP. (C) Tracés d'activités enregistrés par LFP, électrocorticographie (ECoG) c'est-à-dire électrodes posées sur le cortex, et EEG. Adapté de Buzsáki et al., 2012 et de Juventin, 2021.

Les différents rythmes. Dans le signal électrophysiologique, il est possible d'identifier la puissance d'oscillations à différentes fréquences avec un outil appelé «transformée de Fourier».

Chez l'homme les principales fréquences décrites sont les suivantes : Delta : 1 à 4 Hz, Theta : 4 à 8 Hz, Alpha : 8 à 12 Hz, Beta : 12 à 30 Hz, Gamma : > 30 Hz. Les fonctions liées à ces différents rythmes font l'objet de débats dans la communauté scientifique tant ils peuvent être attachés à différents process cognitifs. Il est cependant très difficile de borner un processus cognitif à exclusivement un rythme cérébral.

L'élaboration des différentes fonctions sensorielles, exécutives, ou encore mnésiques repose sur l'échange d'information coordonné entre différentes régions cérébrales ayant des caractéristiques intégratives et computationnelles spécifiques. La synchronisation des activités oscillatoires représente ainsi un processus crucial dans l'élaboration des fonctions cognitives. Des modifications de cette synchronisation ont un impact comportemental chez l'humain, des anomalies de cette dernière provoquant des états pathologiques, ou si augmentées, permettent d'améliorer les performances cognitives.

Parmi ces activités, les oscillations lentes sont plutôt impliquées dans la communication à large distance, ayant de plus longues fenêtres temporelles durant lesquelles les influx nerveux peuvent être intégrés, là où les oscillations rapides caractérisent des activités locales (György, 2006).

Le rythme lent lié à la respiration. Dans ce contexte de synchronisation des activités cérébrales, la respiration représente un rythme lent pouvant avoir un rôle de coordination. Les premiers travaux réalisés sur le BO datent de 1942 par Lord Adrian. Ce dernier a mesuré dans les aires cérébrales olfactives d'un hérisson anesthésié des LFP synchrones avec le rythme respiratoire qu'il nommait «intrinsic waves». Ce résultat a ensuite été reproduit, notamment chez le rat à l'état vigile (Buonviso et al., 2006; Moulton and Tucker, 1964), voir **figure 11**.

La plus ample étude de cette modulation respiratoire dans le BO (Buonviso et al., 2006, 2003; Duchamp-Viret et al., 2005) en réponse à une odeur, mais aussi sans odeur, a donné naissance à l'hypothèse du «sniffing brain» par Fontanini et Bower en 2006. Cette hypothèse propose que notre cerveau soit fortement impacté par la respiration, et qu'il soit possible de voir une modulation respiratoire d'activités cérébrales au-delà du système olfactif. Les auteurs proposent notamment que le rythme respiratoire puisse se propager à l'entièreté du néocortex par l'intermédiaire du système olfactif et de ses projections (Fontanini and Bower, 2006), voir **figure 12**.

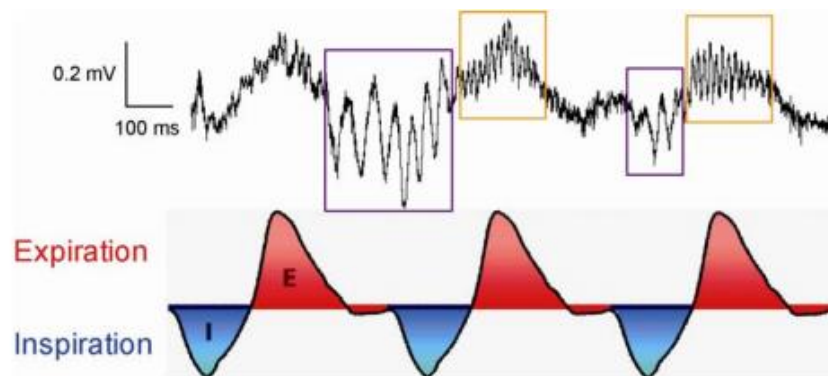


Figure 11 Enregistrement LFP dans le BO de rat anesthésié en réponse à une odeur. Le diagramme bas montre la représentation schématique de trois cycles respiratoires avec en rouge l'expiration et en bleu l'inspiration. Nous pouvons voir dans le BO une oscillation lente au même rythme que la respiration et superposée à cette dernière, des rythmes beta (10-30 Hz chez le rat) et en violet et des rythmes gamma (<35 Hz chez le rat) en orange.

L'observation d'une oscillation cérébrale à la fréquence du rythme respiratoire, que nous appellerons respiratory related oscillation (RRO), a aussi été retrouvée de manière très intéressante dans des aires extra-olfactives, premièrement chez l'animal non humain puis ensuite chez l'humain (Juventin et al., 2023). En effet, des enregistrements d'EEG intracranial (iEEG) ont pu être réalisés dans le cadre très particulier d'épilepsie pharmaco-résistante. Les enregistrements iEEG ont permis de montrer des RRO dans les zones olfactives, mais aussi non olfactives (Herrero et al., 2018; Zelano et al., 2016), voir **figure 12**, avec, comme chez l'animal, un arrêt de cette modulation lorsque les flux d'air respiratoires ne passent plus par le nez, chez l'humain donc lors d'une respiration par la bouche (Zelano et al., 2016).

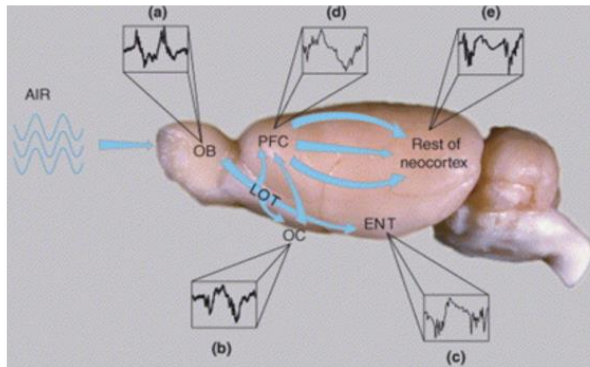
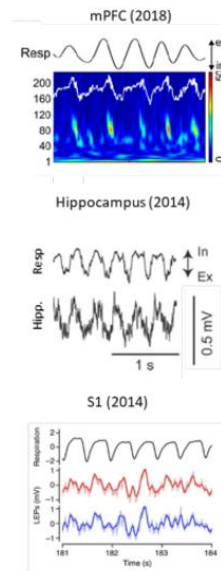
A**B**

Figure 12 L'activité du système olfactif comme driver des activités du reste de l'encéphale (A).

Hypothèse du «sniffing brain». Adapté de Fontanini and Bower, 2006. OB : bulbe olfactif, PFC : cortex préfrontal, LOT : tractus olfactif latéral, OC : cortex olfactif, ENT : cortex entorhinall. **(B)**. Première observation de RRO. De haut en bas, dans le signal LFP du cortex à tonneaux de souris éveillées, adapté de Ito et al., 2014, hippocampe de souris anesthésiées, adapté de Yanovsky et al., 2014, cortex préfrontal médial de souris éveillées, adapté de Zhong et al., 2017.

Plus récemment, des résultats en iEEG chez l'humain ont montré que des activités à plus haute fréquence que le rythme respiratoire comme le delta, theta et aussi gamma peuvent être modulées par le rythme respiratoire (Zelano et al., 2016), voir **figure 13**. En magnétoencéphalographie (MEG), l'enregistrement de l'activité au repos de 28 sujets sains a montré que ces synchronisations d'activité à plus haute fréquence étaient présentes dans des régions telles que l'aire motrice supplémentaire, mais aussi l'insula, impliquée dans des processus d'intégration d'information interoceptive (Craig, 2009), ou encore le cortex cingulaire antérieur, impliqué dans le traitement des émotions (Rolls, 2019), et d'autres régions cérébrales (Kluger and Gross, 2021), voir **figure 14**.

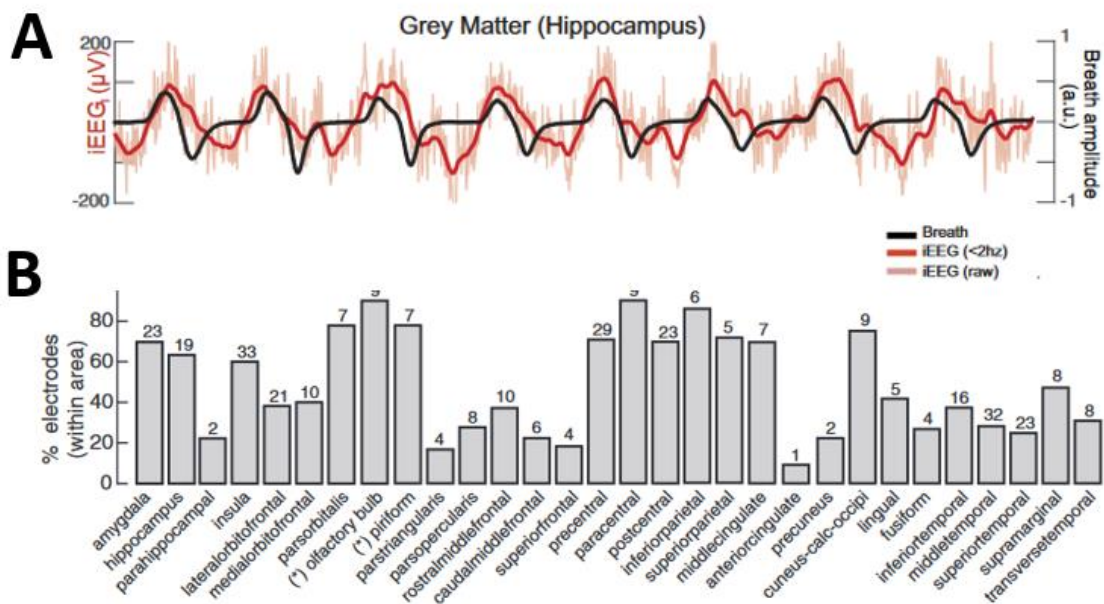


Figure 13 Cohérence entre respiration et iEEG chez l'humain. (A) Signaux d'iEEG (lignes rouges) et de respiration (lignes noires) pendant une période de 30 secondes lors de la respiration naturelle dans l'hippocampe. (B) Pourcentage d'électrodes dans chaque région cérébrale montrant une cohérence entre iEEG et respiration significative. Les chiffres au-dessus de chaque barre représentent le nombre total d'électrodes dans cette zone. Adapté de Herrero et al., 2018.

Les rythmes cérébraux se synchronisent donc sur la respiration de par l'activité rythmique du flux d'air dans le nez. Nous pouvons donc imaginer que si nous modulons la fréquence respiratoire vers une fréquence plus lente, nous pourrions induire une meilleure synchronisation des rythmes.

C'est ce qui a été exploré premièrement sur des rongeurs anesthésiés, en utilisant une préparation à double trachéotomie, permettant un contrôle indépendant du flux d'air nasal et de l'entrée et sortie d'air dans les poumons. Il a été montré chez le rat qu'une augmentation de la fréquence du flux d'air, respiration plus rapide, diminuait l'amplitude des activités liées à la respiration (Courtiol et al., 2011a, 2011b). De plus, il a été montré que la modulation respiratoire globale des rythmes cérébraux était obtenue avec un régime respiratoire correspondant à une inspiration lente et ample (Girin et al., 2021).

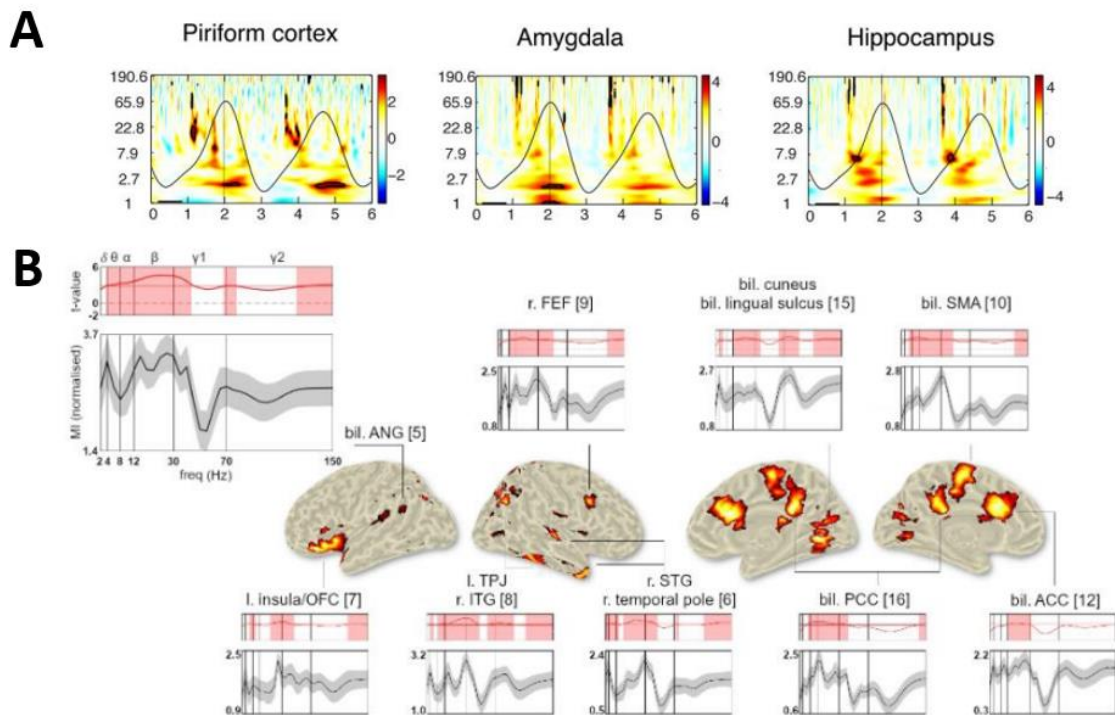


Figure 14 La respiration synchronise des rythmes cérébraux à plus haute fréquence au repos. (A) Enregistrements iEEG moyennés sur le pic d'inspiration pour un sujet, avec en noir le tracé respiratoire moyen dans 3 zones cérébrales. Adapté de Zelano et al., 2016. **(B)** Reconstruction de source en MEG Les graphiques du bas illustrent les valeurs du modulation index (MI) qui identifie la synchronisation entre respiration et signal au travers des fréquences de 2 à 150 Hz. Les graphiques supérieurs montrent les valeurs des tests statistiques, la ligne rouge horizontale marque le seuil de significativité. Adapté de Kluger and Gross, 2021.

Chez l'humain, bien que de tels résultats ne soient pas encore reproduits, une expérience a utilisé un procédé d'injection d'air inodore dans la cavité nasale de sujets sains à une fréquence lente de 0,05 Hz (8 s activées, 12 s éteintes). En réponse à ce flux d'air dans la cavité nasale, l'EEG montre une augmentation de l'activité delta-theta sur l'ensemble du cortex, principalement le système limbique. De plus la perception d'avoir vécu un état modifié de conscience était augmentée (Piarulli et al., 2018).

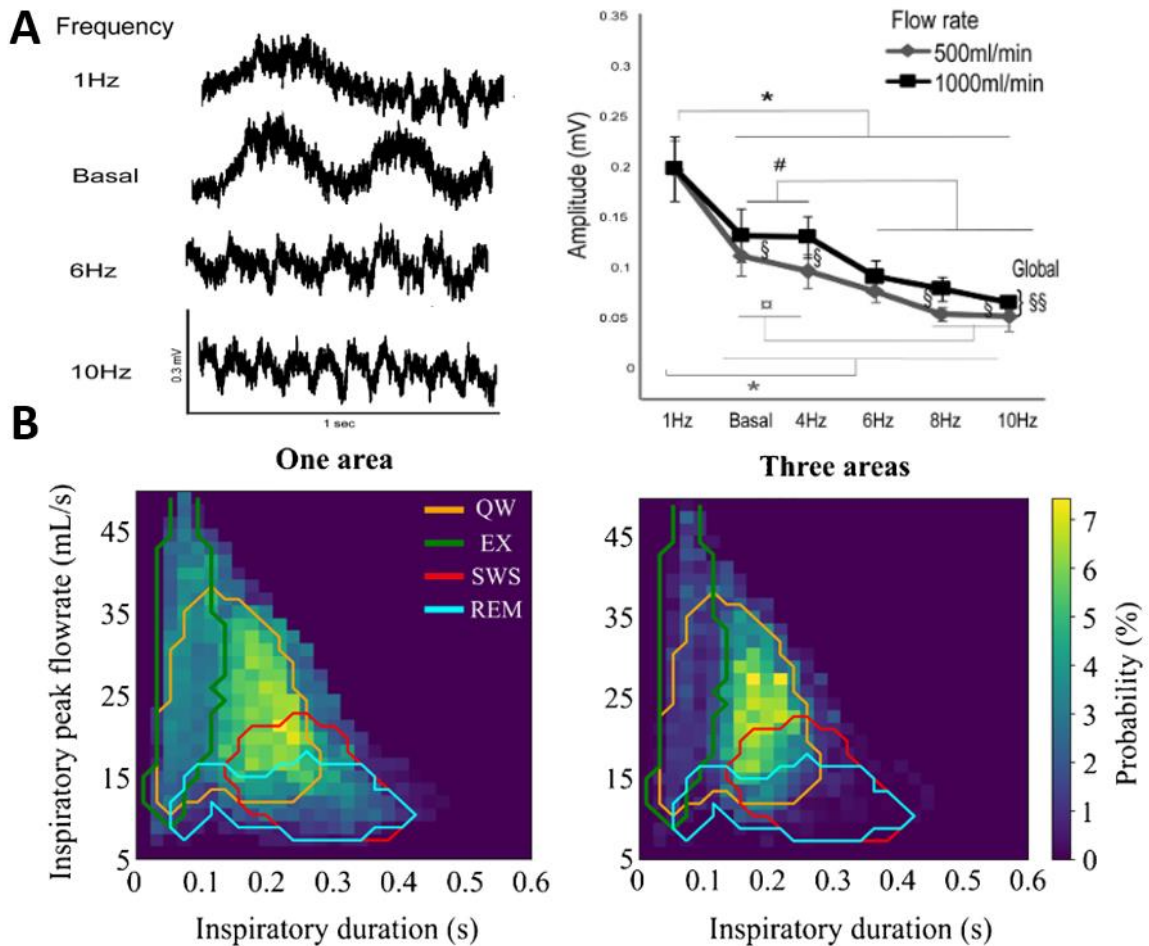


Figure 15 Une respiration lente et ample synchronise plus efficacement les rythmes cérébraux. (A) À gauche, LFP enregistré sous 6 fréquences différentes dans le BO. Nous pouvons voir que les signaux suivent les fréquences de stimulations imposées dans la cavité nasale. À droite, graphiques de l'amplitude moyenne de la synchronisation entre LFP et respiration en fonction de la fréquence et du débit imposés. L'amplitude de la synchronisation est plus importante pour une respiration lente et ample. Adapté de Courtiol et al., 2011. (B) Représentation de la probabilité d'observer un réseau entraîné par la respiration en fonction du débit maximal inspiratoire et de la durée inspiratoire pendant différents états de vigilance du rat. Les réseaux entraînés par la respiration sont favorisés par la respiration lente et profonde particulièrement présente dans l'état de veille calme (QW). Pour chaque taille de réseau (une ou 3 zones), 6 zones étaient enregistrées : le cortex préfrontal médial, le cortex piriforme antérieur, S1, V1, CA1 et le gyrus denté de l'hippocampe. QW : état de veille calme, EX : exploration, SWS : sommeil lent à ondes lentes, REM : sommeil paradoxal. Adapté de Juventin et al., 2023.

Il semblerait donc que la respiration puisse agir comme un chef d'orchestre du reste des rythmes cérébraux. Or, cette synchronisation globale qu'exerce la respiration sur les rythmes cérébraux pourrait s'avérer avoir un impact fonctionnel très important, voir **figure 15**.

Influence de la respiration sur la cognition. Chez l'humain, le traitement cognitif est directement impacté par la respiration (Heck et al., 2016). La reconnaissance d'une expression de peur est plus rapide si les visages sont présentés pendant la phase inspiratoire que pendant la phase expiratoire (Zelano et al., 2016). Au niveau du traitement de la douleur, avec une stimulation douloureuse sur le dos de la main qui est perçue de façon plus douloureuse si elle est produite pendant l'inspiration par rapport à l'expiration

(Iwabe et al., 2014). Pour les comportements moteurs, pendant une respiration forcée, la force de préhension est plus forte pendant l'expiration que pendant l'inspiration (Li and Laskin, 2006). De plus, lors d'une tâche visuo-spatiale, alors qu'aucune consigne de respiration n'est donnée, les sujets inspirent spontanément au début de la tâche, avec une inspiration nasale qui va induire une augmentation de la performance (Perl et al., 2019).

En conclusion, de nombreuses données convergent vers l'idée que le cerveau aurait un mode de traitement dépendant de la phase respiratoire qui pourrait orchestrer des comportements complexes et ainsi agir sur la plupart des fonctions.

Enfin, l'aspect attentionnel que nous portons à la respiration pourrait médier l'effet de synchronisation lié à la respiration. En effet, des résultats en iEEG sur 3 patients ont montré que lorsqu'on demande aux patients de compter le nombre de cycles respiratoires qu'ils ont fait pendant un certain temps de respiration, les activités sont plus synchronisées sur la respiration lorsque les patients ont compté le bon nombre de cycles versus ceux qui n'ont pas compté le bon nombre (Herrero et al., 2018). Ces résultats suggèrent qu'il serait possible de potentialiser l'effet synchronisateur de la respiration en se concentrant sur cette dernière.

4.2.3 Influence de la respiration sur le système nerveux autonome

Un autre système ayant une forte interaction avec la respiration est le système nerveux autonome (autonomous nervous system ANS)

La respiration fait partie des fonctions régulées par l'ANS, la présence de la double commande décrite précédemment fait que nous pouvons aussi la moduler volontairement, faisant de la respiration une porte d'entrée dans l'ANS. De plus la respiration entretient des liens très étroits avec certaines fonctions autonomes notamment la régulation cardiovasculaire.

L'ANS régule les fonctions organiques internes afin d'assurer l'homéostasie et l'équilibre du milieu intérieur par des réactions viscérales adaptatives permettant d'optimiser les performances de l'organisme, de répondre au mieux aux besoins métaboliques, lors de situation de danger ou de repos. Il contrôle les fonctions végétatives de l'organisme, notamment les muscles lisses, la majorité des glandes exocrines et certaines glandes endocrines.

L'ANS se divise en deux systèmes : la composante sympathique (ou encore orthosympathique) souvent synthétisée par l'idée de «fight or flight» (combattre ou s'enfuir), et la composante parasympathique souvent synthétisée par l'idée de «rest and digest» (repos et digestion). Un organigramme de la position de l'ANS, ainsi que cette division ortho-parasympathique est présent dans la **figure 16**. La plupart des organes sont innervés par les deux systèmes, sympathique et parasympathique, et leurs réponses peuvent être opposées (par exemple ils sont antagonistes dans le cœur) ou identiques (comme dans les glandes salivaires), la totalité des organes reçoit une innervation végétative.

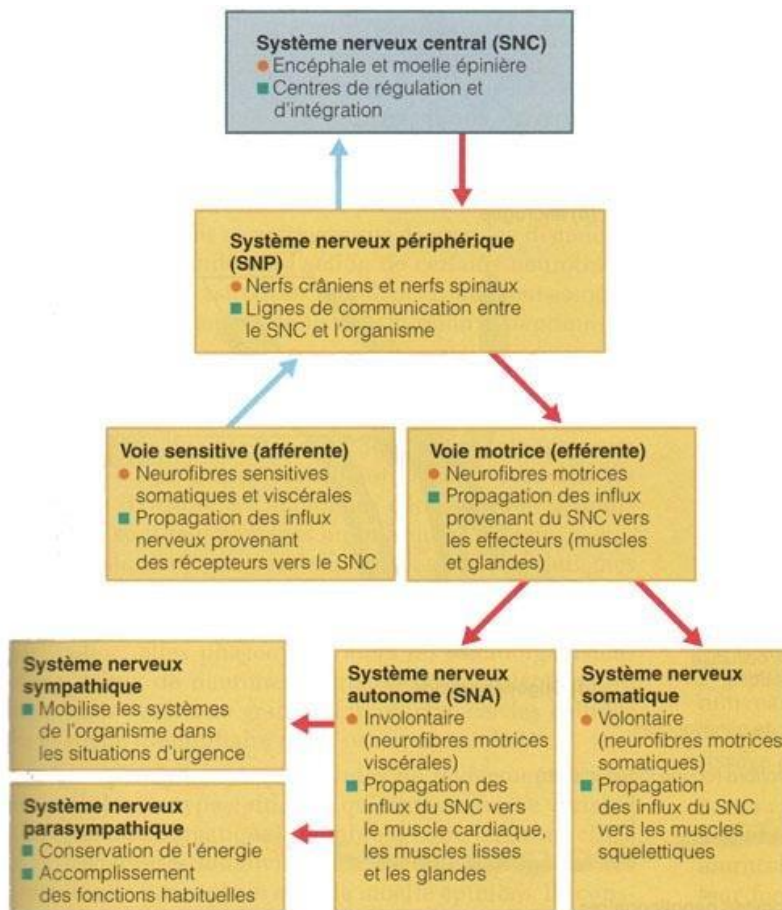


Figure 16 Organigramme de la place du système nerveux autonome et son lien avec le reste du système nerveux.

Les interactions entre respiration et ANS sont particulièrement bien mises en exergue par une respiration lente et les effets positifs qui lui sont associés, nous allons donc nous pencher plus particulièrement sur cette dernière pour explorer les liens entre respiration et ANS.

Les effets bénéfiques d'une respiration lente sont en partie associés à une stimulation du PNS. L'acte de contrôler sa respiration dans le but de restaurer ou d'améliorer sa santé est pratiqué depuis des milliers d'années, par exemple avec la respiration yogique (pranayama), souvent réalisée en conjonction avec la méditation ou le yoga. Cette respiration a été récemment identifiée comme bénéfique pour la santé (Brown and Gerbarg, 2009; Jerath et al., 2006).

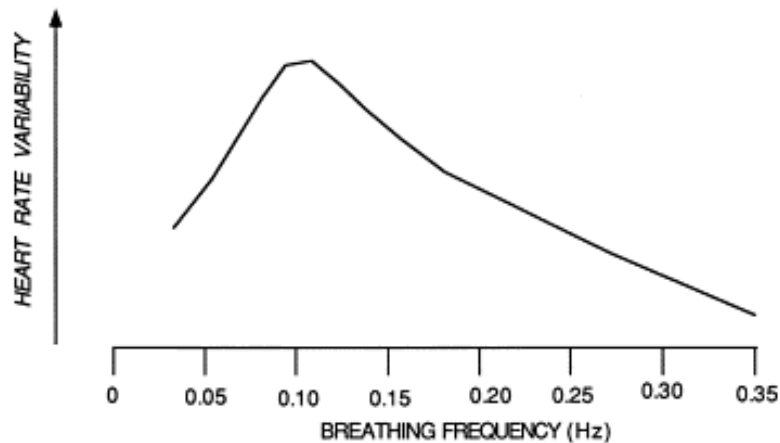


Figure 17 La respiration lente favorise une stimulation du système parasympathique. La variabilité de la fréquence cardiaque est maximale lorsque la respiration ralentit dans la plage de basses fréquences, en particulier à 0,1 Hz (équivalent à 6 respirations par minute). Adapté de Bernardi et al., 2001.

L'identification de la respiration lente comme régime respiratoire privilégié comme activateur du PNS a été réalisée en mesurant la variabilité cardiaque (heart rate variability HRV) en faisant respirer les sujets à des fréquences respiratoires différentes. Ainsi, dans un ensemble d'études, on a demandé à des sujets de respirer à différents rythmes pouvant aller de 3 à 18 bpm (Chang et al., 2013; Guzik et al., 2007; Song and Lehrer, 2003; Zhang et al., 1997). Les résultats ont indiqué un basculement du fonctionnement de l'ANS vers une dominance parasympathique et une augmentation de l'activité vagale et enregistrant toujours une HRV plus importante avec la respiration lente, tout en montrant que dans cette respiration lente les meilleurs résultats ont été obtenus pour 4 bpm et non 3 bpm, voir **figure 17**. Une respiration lente a aussi été identifiée comme induisant les valeurs de HRV les plus importantes lors de l'anticipation d'un choc électrique (Sakakibara and Hayano, 1996). Une méta analyse a identifié sur 223 études utilisant la respiration lente (172 études), une augmentation de la HRV (Laborde et al., 2022).

Une revue de (Zaccaro et al., 2018) montre particulièrement bien l'effet de la respiration lente sur les métriques associées à la HRV en les mettant en lien avec les états psychologiques chez l'humain et des modifications électrophysiologiques et autonomes, voir **figure 18**.

Study	Cardio-respiratory system	Central nervous system	Time of physiological assessment	Psychological/Behavioral outcome
Critchley et al., 2015	HRV anticorrelated with BOLD signal in anterior insula, DLPFC, left occipital cortex	Increased BOLD activity in pons, thalamus, cerebellum, striatum, subparabrachial nucleus, parabrachial nuclei, locus coeruleus, periaqueductal gray, hypothalamus, hippocampus, motor, supplementary motor and parietal cortices	During slow breathing technique	A trend for increased alertness Non-significant comfort changes (<i>ad-hoc</i> scales)
Edmonds et al., 2009	Increased LF, SDNN, pNN50 Decreased HF, VLF	Not investigated	During slow breathing technique	Increased ease and comfort (<i>ad-hoc</i> scales)
Fumoto et al., 2004	Not investigated	Increased high-frequency alpha power	During and immediately after slow breathing technique	Increased vigor-activity (Profile of Mood States) Non-significant anxiety changes (State Trait Anxiety Inventory)
Gross et al., 2016	Increased HRV, SDNN, LF	Not investigated	During slow breathing technique	Increased somatic emotional regulation strategies (Somatic Strategies and Somatic Suppression scale)
Gruzelier et al., 2014	Increased SDNN	Not investigated	During slow breathing technique	Decreased anxiety (Depression, Anxiety, and Stress Scale)
Kharya et al., 2014	Non-significant change HRV, HF, LF/HF	Not investigated	After long-term slow breathing technique intervention (during rest)	Increased lifestyle management (Self "Well-Being" Inventory and Depression Screening Test)
Lehrer et al., 2003	Increased HRV, LF Decreased HF	Not investigated	During and immediately after slow breathing technique	Non-significant relaxation changes (Relaxation Inventory) Decreased side-effects of relaxation training (Side Effects of Relaxation Scale)
Lin et al., 2014	Increased LF, LF/HF, SDNN Non-significant change HF	Not investigated	During slow breathing technique	Increased relaxation Non-significant anxiety changes (<i>ad-hoc</i> scales)
Park and Park, 2012	Increased HF Decreased LF/HF Non-significant LF change	Increased alpha power Decreased theta power	During slow breathing technique	HF anticorrelated with cooperativeness and self-transcendence LF anticorrelated with self-transcendence Alpha power correlated with harm avoidance, novelty seeking, persistence, self-directedness, self-transcendence (Temperament and Character Inventory)
Sakakibara et al., 2013	Increased HF	Not investigated	Immediately after (during sleep in the following night)	Non-significant anxiety changes (State Trait Anxiety Inventory)
Siepmann et al., 2008	Non-significant change HRV	Not investigated	After long-term slow breathing technique intervention (during rest)	Non-significant mood changes (Beck Depression Inventory)
Stark et al., 2000	Increased HRV, LF, HF, LF/HF	Not investigated	During slow breathing technique	Non-significant emotional state changes (Self-Assessment Manikin Scale)
Tsuji, 2010	Not investigated	Non-significant change alpha power	During and immediately after slow breathing technique	Non-significant changes in mood (Two-Dimensional Mood Scale)
Van Diest et al., 2014	Increased LF Decreased HF Increased RSA	Not investigated	During slow breathing technique	Higher positive energy, higher pleasantness, and lower arousal
Yu et al., 2011	Not investigated	Increased alpha power Decreased theta power Increased oxygenated hemoglobin in anterior Prefrontal cortex	During and immediately after slow breathing technique	Decreased tension-anxiety, depression-dejection, anger-hostility, confusion (Profile of Mood States)

Figure 18 Review d'articles illustrant l'impact positif psychologique et comportemental de la respiration. Adapté de Zaccaro et al., 2018.

4.2.4 Influence des odeurs sur la respiration via les émotions

Les odeurs possèdent une valence hédonique, c'est-à-dire qu'elles sont identifiées, lorsque perçues, comme plus ou moins plaisantes. Lorsque l'on sent une odeur, notre première réaction va être "J'aime" ou "Je n'aime pas cette odeur" (Richardson and Zucco, 1989). En effet, lorsque l'on propose aux participants un large panel de descripteurs verbaux permettant de caractériser les odeurs, la valeur hédonique apparaît comme étant la première dimension émergente des analyses multidimensionnelles (Zarzo, 2008).

Cet aspect hédonique des odeurs les relie directement au système émotionnel. Il a en effet été identifié par des études d'imagerie cérébrale et électrophysiologiques que certaines structures cérébrales impliquées dans l'identification d'une valence hédonique sont aussi impliquées dans la gestion des émotions (Underwood et al., 2021), voir **figure 19**. Parmi ces régions, nous pouvons citer l'AMY, l'insula antérieure (aINS), le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) (Kreifelts et al., 2010; Krueger et al., 2009; Takeuchi et al., 2013). L'implication de ces régions chez l'humain dans les processus d'olfaction et d'émotion a été confirmée par des études de neuroimagerie (Rolls et al., 2003; Sobel et al., 1998; Zatorre et al., 1992). Ce lien entre olfaction et émotion s'explique notamment par rapport aux projections anatomiques du système olfactif sur le système limbique, particulièrement impliqué dans la gestion des émotions (Catani et al., 2013) sans passer par le thalamus.

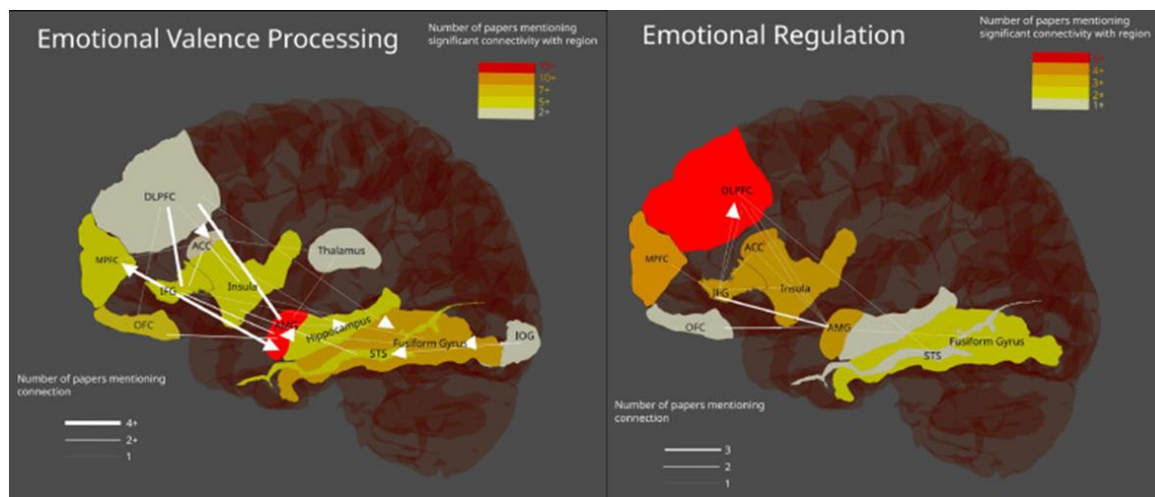


Figure 19 Méta analyses de l'identification des réseaux émotionnels. ACC: anterior cingulate cortex, AMG: amygdala, DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, IFG: inferior frontal gyrus, MPFC medial prefrontal gyrus, PFC: prefrontal cortex, OFC: orbitofrontal cortex, STS: superior temporal sulcus

L'impact des odeurs sur la respiration via les émotions a notamment été identifié sur le sniff, l'acte respiratoire d'exploration de son environnement olfactif. Ce dernier a notamment été identifié comme modulé par l'intensité de l'odeur, mais aussi le caractère plaisant ou pas de l'odeur ressentie par le sujet faisant l'expérience de l'odeur.

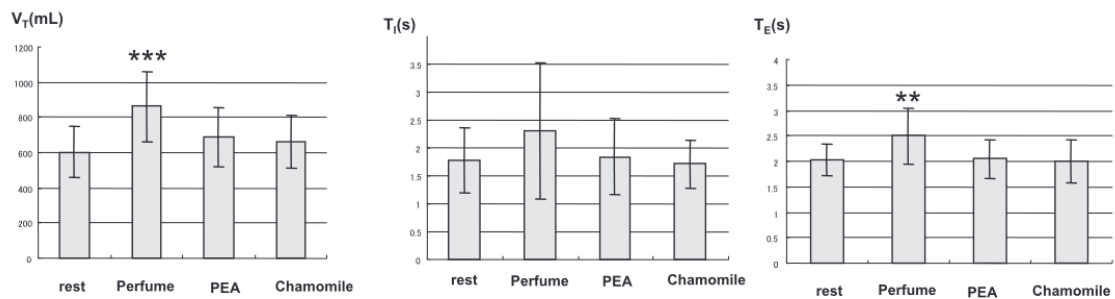


Figure 20 Impact respiratoire d'odeur lié à un souvenir. Impact de différentes odeurs, Perfume (parfum choisit par le sujet), PEA (b-phenyl ethyl alcohol) et Chamomile sur V_t (volume total respiratoire), T_i (temps inspiration) et T_e (temps expiration). Nous pouvons voir que le parfum seulement induit une respiration lente et ample. Adapté de Masaoka et al., 2012

Une série d'étude a montré ces effets. Parmi ces dernières, une a montré que l'amplitude du sniff est plus faible pour l'acide acétique (déplaisant) par rapport au phényléthanol (une odeur plaisante associée à la rose) (Warren et al., 1994). Au-delà du volume, d'autres études ont montré que les sniffs étaient aussi plus longs avec des odeurs plaisantes par rapport à des odeurs neutres ou déplaisantes (Prescott et al., 2010). Concernant la respiration et non pas le sniff, il a été montré que les odeurs plaisantes augmentent le volume respiratoire et diminuent la fréquence respiratoire, induisant donc un rythme respiratoire plus lent et ample, contrairement aux odeurs déplaisantes qui induisent une respiration rapide et peu profonde (Masaoka et al., 2005).

Ces modifications de respiration sont décrites non pas comme étant causées par des changements métaboliques ou des manipulations volontaires respiratoires, mais plutôt par l'activation de structures impliquées dans le traitement émotionnel et proposant ainsi ces modifications comme étant des réponses de «respiration émotionnelle» (Homma and Masaoka, 2008).

Une idée forte dans cette direction est celle que les odeurs ont un lien particulier avec la mémoire de par leur valence hédonique et émotionnelle. Nous pouvons notamment citer le phénomène de «madeleine de Proust», mais surtout certains résultats montrant que des odorants représentant un fort événement de mémoire autobiographique comme c'est le cas avec des parfums personnels, induisent une respiration émotionnelle plus importante, c'est-à-dire une augmentation du volume de la respiration et une diminution de la fréquence respiratoire (Masaoka et al., 2012), voir **figure 20**.

Des études ont ainsi commencé à tirer bénéfice du lien entre olfaction, émotion et respiration et utilisant des odeurs plaisantes dans le cadre de troubles émotionnels comme dans le cas d'anxiété ou de dépression afin de pouvoir aider au soulagement des patients (Ballanger et al., 2019; Kontaris et al., 2020).

Il resterait cependant, dans de futures études, à préciser l'effet physiologique des odeurs plaisantes, notamment en enregistrant les différents impacts bénéfiques physiologiques que les odeurs peuvent avoir, proviennent principalement d'un système ou d'un autre.

Notamment pour savoir si une amélioration d'humeur suite à une exposition longue à une odeur plaisante provient principalement du fait que le sujet rentre dans une respiration lente et ample ayant ces bénéfiques physiologiques en soi, ou bien si l'odeur elle-même provoque

ces effets. Une manière de répondre à cette question serait d'imposer des paramètres respiratoires à des sujets tout en présentant des odeurs.

Dans cette partie nous avons montré que les odeurs ont un impact sur la respiration et les émotions et ainsi permettent avec leur utilisation d'induire des réponses émotionnelles ou respiratoires volontairement. Nous avons aussi vu les différents impacts qu'une modification de la respiration peut avoir et comment les caractériser, notamment sur les rythmes cérébraux, l'ANS, et des réponses psychologiques. Enfin, nous avons vu que certains régimes respiratoires induisent des effets bénéfiques à l'organisme, mais que se passe-t-il lorsque la respiration devient l'objet de dérégulation ?

4.3 Dyspnée

4.3.1 Dyspnée : définition, aspects épidémiologiques et socio-psychologiques

La dyspnée provient du grec ancien *dys-* exprimant une idée de difficulté, un fonctionnement anormal, et *pnéô* qui désigne souffler. Les traités fondateurs de la médecine moderne au XIX^{ème} siècle parlent de la dyspnée comme d'un signe purement physique, la définissent comme une anomalie visible de la manière de respirer qui peut être accompagnée d'une plainte, mais pas obligatoirement. La dyspnée n'a à ce moment-là qu'un signe clinique, c'est-à-dire un caractère observable. Une définition qui n'est alors pas différente de la définition de la dyspnée utilisée en médecine vétérinaire. Le moment où le glissement entre signe, ce qui est observé par le médecin, et symptôme, ce qui est décrit par le patient, n'est pas identifié avec précision, mais pour la dyspnée c'est en 1954 que Wright et Branscomb définissent la dyspnée comme la conscience, «awareness», d'une détresse respiratoire. Cette idée d'awareness indique que la prise de conscience de cet inconfort devient cruciale, la parole du patient prend le pas sur l'œil du médecin constituant ainsi une véritable inversion de sens.

Aujourd'hui, la définition de la dyspnée par les sociétés savantes a également évolué. En 2012, l'American Thoracic Society (ATS) a défini la dyspnée comme : «Une expérience subjective d'inconfort respiratoire qui consiste en des sensations qualitativement distinctes et variables en termes d'intensité, de désagrément et de signification émotionnelle et comportementale» (Parshall et al., 2012). Nous pouvons donc voir qu'il est reconnu une prise de conscience de l'inconfort respiratoire et que ce dernier peut être quantifié, mais aussi qualifié.

D'un point de vue pathologique, les causes les plus fréquentes de la dyspnée sont d'origine pulmonaire, cardiaque, neuromusculaire et cancéreuse, voir **figure 21**. Elle peut être aiguë à l'occasion d'un événement tel qu'une pneumopathie ou une embolie pulmonaire, comme elle peut perdurer dans le temps dans le cas des maladies cancéreuses et/ou chroniques (Mulrow et al., 1993). Elle est particulièrement fréquente chez les patients atteints de cancer à un stade avancé, de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'insuffisance cardiaque ou de sclérose latérale amyotrophie (SLA) (Solano et al., 2006; Vender et al., 2007).

La dyspnée est un problème majeur à travers le monde, pour la BPCO certaines études projettent 600 millions de cas en 2050 (Boers et al., 2023). Une méta-analyse indique que la prévalence de la dyspnée chez l'adulte est de 10% basée sur 11 études dans des pays dits « riches », avec des facteurs à risques impliquant l'âge, le sexe (notamment féminin), un indice de masse corporelle élevé et des pathologies cardiaque et respiratoire (Müller et al., 2023). Elle représente donc un enjeu de santé publique important.

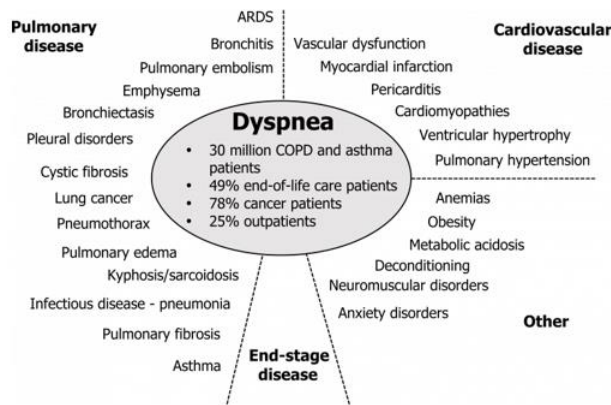


Figure 21 Description pathologique de la dyspnée Spectre des pathologies présentes dans le cadre de la dyspnée et éléments épidémiologiques.

Étant présente largement dans la population, nous pouvons nous attendre à ce que la dyspnée soit bien identifiée et prise en charge. Pourtant, elle est particulièrement invisible et mal prise en charge. Dans une étude sur 100 patients suivis pour un cancer, 33 sont dyspnéiques, mais uniquement 27% d'entre eux sont diagnostiqués par le médecin ; la dyspnée étant considérée à juste titre comme modérée à sévère dans seulement 50% des cas (Hayes et al., 2006). Une autre étude, auprès de 1933 patients atteints de cancer pris en charge dans 11 différents pays d'Europe, montre que les soignants sous-estiment l'intensité de tous les symptômes des patients dyspnéiques, la fréquence de la douleur selon le patient versus selon le soignant était respectivement de 67% vs 47% pour la douleur, et pour la dyspnée de 30% vs 16% pour la dyspnée. Un effet d'autant plus important que l'intensité de la dyspnée est sévère (Laugsand et al., 2010).

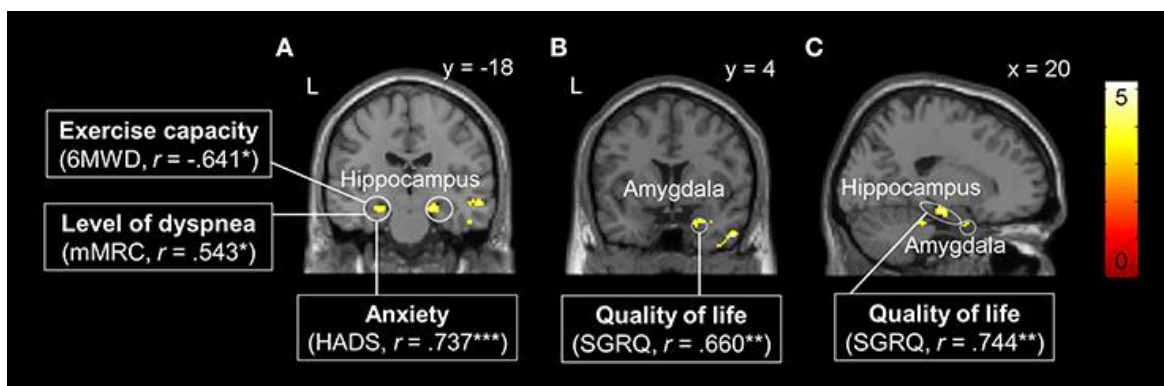


Figure 22 L'anticipation de la dyspnée et la puissance d'activation de réseau de peur corrèle aux diminutions de qualité de vie. Différence entre patients atteints de BPCO et groupe témoin pendant l'anticipation d'une dyspnée en fMRI dans (A) les hippocampes bilatéraux, (B) l'AMY droite et (C) l'hippocampe droit et AMY. Les activations sont plus importantes chez les BPCO et sont corrélées à des caractéristiques des patients telles que leurs capacités d'exercice, de niveau de dyspnée, d'anxiété et de qualité de vie. Adapté de Esser et al., 2017

Un point qui permet de comprendre ces difficultés d'identification et de prise en charge de la dyspnée est celui que la dyspnée est un vécu plus qu'une simple perception douloureuse. Proposition : Le fait que la dyspnée soit un vécu plus qu'une simple perception douloureuse permet de comprendre ces difficultés d'identification et de prise en charge. Qu'elle soit aiguë ou «chronique», la dyspnée pathologique est associée à une sensation de peur, d'angoisse de mort. La dyspnée possède un aspect multi-dimensionnel et en découle l'idée, comme la douleur, que seul le patient sait ce qu'il ressent. Cet aspect multidimensionnel et la peur qu'il peut susciter est bien illustré par une étude auprès de 279 victimes de torture dans des pays de l'ex-Yougoslavie. L'étude a montré que parmi 46 formes différentes de torture, l'asphyxie est au premier rang de ce qui était perçu comme insupportable et au deuxième rang, après le viol, de ce qui était perçu comme source de détresse (Başoğlu et al., 2007). La dimension émotionnelle particulièrement importante de la dyspnée lui fait prendre une place conséquente dans la vie du patient. La dyspnée handicape profondément les patients et exerce chez eux une peur profonde, avec une activité de région comme l'amygdale qui corrèle avec la diminution de qualité de vie de ces derniers (Esser et al., 2017), voir **figure 22**.

Il est aussi important de noter que la dyspnée accapare les ressources cognitives du patient, car lorsque la respiration devient douloureuse, elle se manifeste à la conscience des patients et implique ses ressources cognitives, une compétition a alors lieu pour l'allocation des ressources corticales. Il a aussi été montré que la dyspnée diminue la capacité à réaliser des tâches simples comme la réalisation d'un test locomoteur, le «timed up and go» (Nierat et al., 2016) ou encore qu'elle perturbe la perception de soi (Allard et al., 2017).

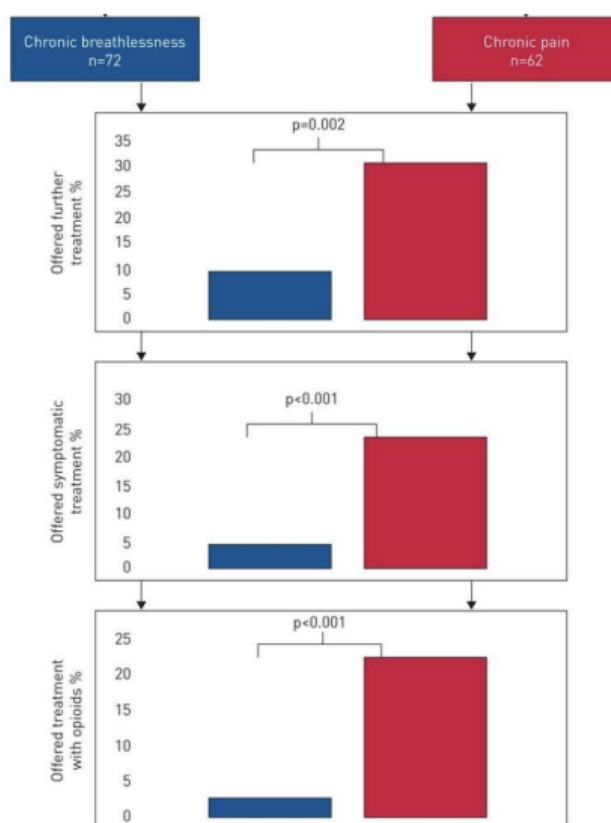


Figure 23 Inégalités de prise en charge efficace par rapport à la douleur. Adapté de Ahmadi et al., 2018

Un autre point de difficulté concernant le soulagement de la dyspnée repose sur la prise en charge elle-même. Sur 134 médecins, des résultats montrent qu'à sévérité identique, la dyspnée implique la prescription de traitements supplémentaires, notamment à visée symptomatique, moins souvent que la douleur (Ahmadi et al., 2018), voir **figure 23**. Il existe un nombre important d'antalgiques et pourtant ceux capables de soulager la dyspnée sont limités (Massart and Hunt, 2021). Seuls les opioïdes à faible dose semblent avoir montré leur efficacité, bien que cela soit encore l'objet de controverse (Ekström et al., 2018). Pourtant, une revue de la littérature a récemment montré que les médecins restent très réticents à les utiliser, non pas par manque de preuve, mais par manque d'expérience et de formation concernant l'utilisation de la morphine, notamment vis-à-vis des effets déresseurs respiratoires des opioïdes (Keogh and Williams, 2021).

Enfin, il n'existe pas un, mais plusieurs types, ou sensations, de dyspnée. La dyspnée de type «effort excessif» qui serait induite par une inadéquation entre la commande neurale envoyée aux muscles par le cortex moteur via le faisceau corticospinal et le niveau de ventilation réalisé (O'Donnell et al., 2019). Une autre dyspnée est la «soif d'air» qui serait générée par une activation des chémorécepteurs (modification de la pression artérielle en CO₂, PaCO₂ / du pH) ne se traduisant pas par une augmentation de la ventilation ou induisant une augmentation ne permettant pas de résoudre le déséquilibre présent. Comparant ces deux types de dyspnée, il a été montré notamment que la charge métabolique, ou soif d'air, est une dyspnée ayant une dimension affective aversive plus

importante que la charge mécanique, ou effort excessif et donc ne nécessitant pas la même prise en charge (Banzett et al., 2008a).

Il y a donc une nécessité, un enjeu, de développer l'identification et la prise en charge de la dyspnée.

4.3.2 Comprendre la dyspnée pour mieux la soulager

Le modèle aujourd'hui utilisé pour comprendre la dyspnée est celui de la décharge corollaire. L'hypothèse physiopathologique est que la dyspnée serait le résultat, dans une situation donnée, d'un déséquilibre entre la réponse ventilatoire attendue et celle réellement obtenue. Ceci repose sur le modèle neurophysiologique de prédiction motrice, selon lequel, lorsqu'une commande motrice est produite, une copie de cette commande, appelée décharge corollaire, est également projetée sur le cortex somesthésique. Si les informations reçues par le cortex somesthésique lors de la respiration ne correspondent pas aux informations reçues par la commande motrice une sensation désagréable est ressentie : la dyspnée, voir **figure 24**.

Ce modèle de la dyspnée s'inscrit dans les théories actuelles de l'interception, y compris le modèle Embodied Prediction Interoceptive Coding (EPIC) (Barrett and Simmons, 2015) et le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer and Lane, 2000), qui ont proposé que des prédictions soient générées dans certaines aires cérébrales, par exemple le cortex cingulaire antérieur ou insulaire antérieur, avant d'être transmises plus en avant dans les zones effectrices de cette information puis ensuite soient comparées aux signaux sensoriels entrants, conduisant à la génération d'erreurs de prédiction.

Cette inadéquation peut être modélisée chez le volontaire sain de deux manières : par l'application d'une charge mécanique de type résistance à l'inspiration qui nécessite un effort respiratoire accru, ou par la restriction de l'amplitude thoracique et abdominale. Même si ces deux méthodes partagent des effets physiologiques communs, les bases neurophysiologiques liées à la présence d'une charge mécanique ont été bien discutées dans la littérature, celles d'une restriction de l'ampliation thoraco-abdominale sont moins connues.

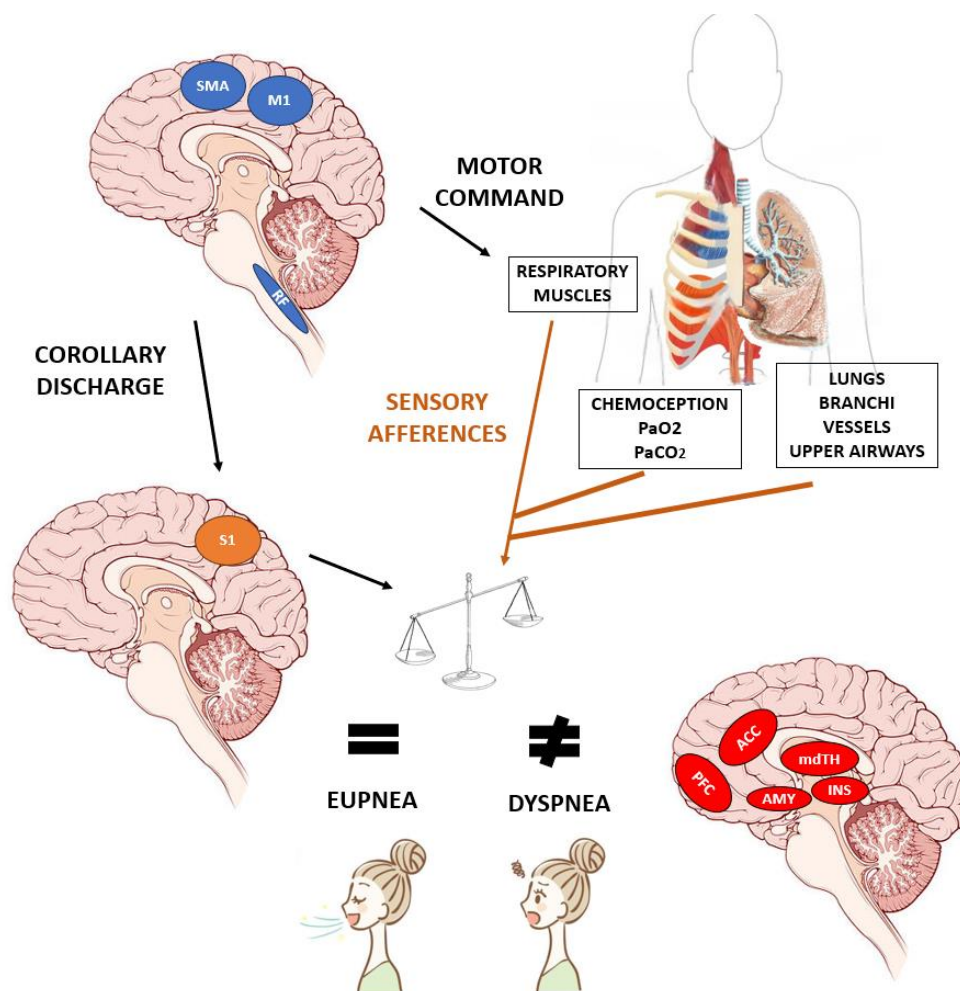


Figure 24 Modèle physiopathologique de la dyspnée. AMS : aire mortice motrice ? supplémentaire, M1: cortex moteur primaire, RF: formation réticulaire, S1: cortex somato sensoriel, PFC: cortex préfrontal, ACC: cortex cingulaire antérieur, AMY: amygdale, mdTH: thalamus medio dorsal, INS: insula

Les réseaux d'intégration de la dyspnée ont été caractérisés avec des méthodes d'imagerie médicale telles que le PET scan ou le IRMf. Ces réseaux ont montré l'importance des zones cérébrales liées aux aspects sensorimoteurs, cognitifs et émotionnels. Nous pouvons notamment citer une voie comprenant les zones thalamiques ventro-postérieures et les cortex sensorimoteurs traitant les aspects sensorimoteurs de la dyspnée, et une voie comprenant les zones thalamiques médio-dorsales, l'insula, l'amygdale et le cortex cingulaire pour traiter les aspects affectifs de la dyspnée (Betka et al., 2022; Evans, 2010; von Leupoldt et al., 2008), voir **figure 25**. Dans le cadre de l'exploration des circuits sous-jacents au traitement de la dyspnée, il a été montré qu'un parallèle existe entre le traitement cortico-sous-cortical de la dyspnée et de la douleur impliquant comme structures communes l'insula, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale et le thalamus médian (mTH) (von Leupoldt et al., 2009).

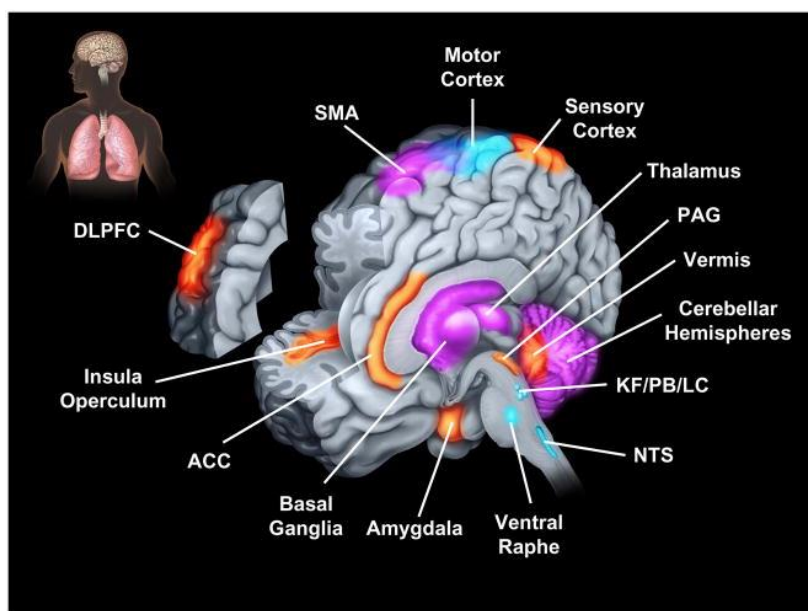


Figure 25 Structures impliquées dans la perception de la dyspnée. Adapté de Evans et al., 2011

Une méthode ayant permis de caractériser plus précisément la dyspnée est l'EEG, technique permettant d'avoir une résolution temporelle plus importante que les techniques d'imagerie. Ces utilisations de l'EEG pour caractériser l'activité motrice remontent à 1964 avec des enregistrements concomitants de l'EEG et de l'électromyogramme (EMG), permettant de voir une activité encéphalographique avant et après le début de la contraction musculaire (Kornhuber and Deecke, 1965). Cette activité en amont du mouvement moteur a été par la suite nommée Bereitshaft Potential, «bereitshaft» signifiant «attendre», caractérisant un potentiel prémoteur de préparation de la commande. Il a été utilisé dans le cadre de recherches sur certaines atteintes musculaires en neurophysiologie. Ce dernier commence 2 secondes avant le début du mouvement et est maximal au niveau centro-pariétal (Shibasaki and Hallett, 2006). Une augmentation de cette activité a été caractérisée pour des muscles respiratoires pendant une respiration volontaire, mais pas pendant une respiration calme (Macefield and Gandevia, 1991). Ce marqueur a été appelé potentiel pré inspiratoire ou PPI, et semble trouver sa source au sein de l'AMS, du cortex prémoteur et du cortex moteur primaire en signant la préparation et la programmation de l'inspiration, voir **figure 26**.

Il a été montré que des PPI étaient présents lorsqu'une charge mécanique rendait la respiration expérimentalement difficile. Ceci est obtenu soit avec une charge à seuil (inspiratory threshold loading, ITL), charge nécessitant pour le volontaire de générer un effort inspiratoire constant à un niveau de pression déterminé (seuil) pour avoir de l'air, ou soit avec une charge dite résistive (inspiratory resistive loading, IRL), situation dans laquelle le débit inspiratoire est réduit et constant. Il a été montré que les PPI disparaissent chez le sujet sain lors de la reprise de ventilation spontanée, i.e. après arrêt de la condition induisant l'inconfort lié à la charge (Raux et al., 2007b).

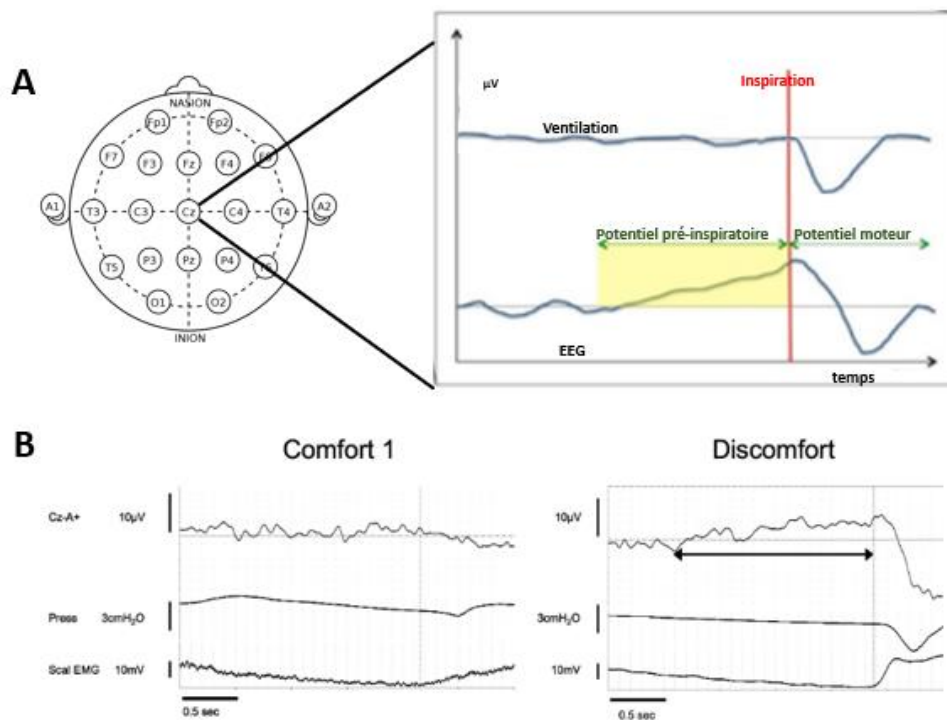


Figure 26 Présentation du Potentiel Pré Inspiratoire (PPI) (A) Exemples schématiques d'un PPI **(B)** Exemple de PPI chez un sujet pendant une ventilation de confort et avec un inconfort au niveau de la dérivation Cz – A+. La flèche double indique le PPI. Sont aussi représentés la pression dans les voies respiratoires (Press) et l'EMG du muscle scalène (Scal EMG). Adapté de Raux et al., 2007.

Dans un contexte pathologique, il a été montré que chez les patients intubés ventilés un PPI est également présent lorsqu'ils rapportent un inconfort respiratoire. En effet, lorsque le ventilateur n'est pas réglé correctement par rapport aux besoins du patient, il se comporte comme une charge inspiratoire. Ainsi, il a été possible de diminuer la présence de ces PPI en ajustant les paramètres de ventilation mécanique (Raux et al., 2019).

4.3.3 Dyspnée persistante, “tromper le cerveau” et état des lieux du soulagement de la dyspnée

Comme nous l'avons vu la dyspnée est difficile à prendre en charge, elle est mal diagnostiquée, et le personnel soignant n'est pas optimalement formé concernant son soulagement. En plus de ces aspects, il est possible qu'après des traitements physiopathologiques, la dyspnée soit encore présente, on parle alors de dyspnée «persistante».

Pour soulager cette dyspnée de nouvelles approches ont été explorées, notamment des thérapeutiques non pharmacologiques qui sont en cours d'investigation. Parmi ces dernières, l'une consiste à tromper le cerveau, à lui faire croire que le système respiratoire fonctionne mieux qu'il ne le fait réellement. Ces approches se regroupent sous le terme de «tromper le

cerveau» (Morélot-Panzini, 2017). Cette proposition s'inscrit sur le modèle proposé pour comprendre le fonctionnement de la dyspnée, basé sur les comparaisons entre commandes envoyées et informations sensorielles reçues et les erreurs qui en résultent. Il serait ainsi possible de réduire l'ampleur des erreurs de prédiction en modifiant les sensations entrantes pour mieux correspondre aux prédictions attendues et réduire de fait les sensations d'inconfort perçues. Par exemple, lorsqu'on est anxieux, une sensation respiratoire vague et de faible intensité qui passerait normalement inaperçue ou serait ignorée peut-être amplifiée, donnant naissance à la perception de la respiration. Concernant la dyspnée, certains signaux physiologiques pourraient être manipulés pour biaiser la perception de la dyspnée vers un sentiment moins négatif (Marlow et al., 2019).

La possibilité de ce concept de *fooling the brain* a été esquissée lors d'une étude de 1950 dans laquelle il a été demandé à des sujets de réaliser une apnée jusqu'au maximum de leur capacité, puis lorsqu'il reprenait leur respiration, ils respiraient un mélange gazeux faible en O₂ (hypoxique) et riche en CO₂ (hypercapnique) ne permettant pas de revenir à des niveaux gazeux physiologiques. Ces derniers étaient malgré tout capables de faire une apnée suivante, indiquant que les informations issues des récepteurs thoraco-pulmonaires et musculaires étaient capables par eux seuls de soulager la sensation d'inconfort, malgré la persistance de l'hypercapnie, faisant penser à l'organisme de ces derniers que le problème était «résolu» (Fowler, 1954).

Une étude a montré qu'une odeur pouvait induire cet effet trompeur pour le cerveau chez 11 sujets sains lors d'une induction expérimentale de dyspnée. L'inhalation de l-menthol diminue l'inconfort respiratoire là où l'inhalation d'une odeur de fraise ne changea rien (Nishino et al., 1997), résultats répétés ensuite sur 25 sujets (Kanezaki et al., 2020), voir **figure 27**. L'effet du l-menthol pourrait provenir des effets de la stimulation des récepteurs TRPM8 sur les neurones nasaux trigéminaux et vagues (Plevkova et al., 2013).

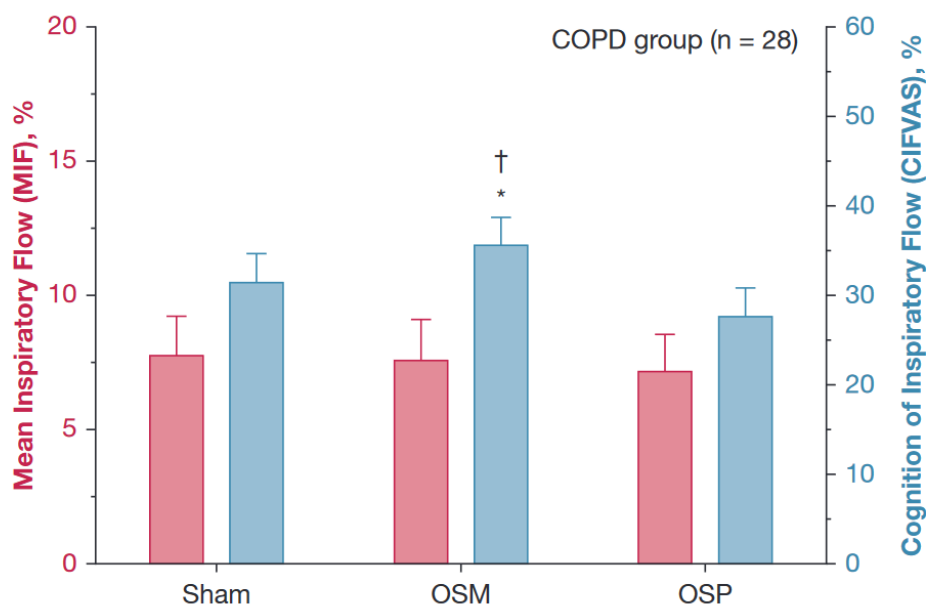


Figure 27 Effet d'une approche tromper le cerveau sur des patients COPD Comparaison de la sensation de passage d'air dans les voies respiratoires (échelle visuelle analogique CIFVAS) pendant une induction de dyspnée expérimentale avec une stimulation olfactive avec le L-menthol (OSM) ou une odeur de fraise (OSP) ou bien sans odeur (Sham). L'augmentation de la sensation de passage d'air est associée à une diminution de l'inconfort respiratoire en MDP A1. Adapté de Kanezaki et al., 2020.

Nous avons vu dans cette partie qu'une dérégulation de l'orchestration de la respiration, la dyspnée, induit un état pathologique multi dimensionnel entraînant non seulement un état de souffrance, mais aussi une peur aiguë de mourir. La dyspnée est dite persistante lorsque des traitements pharmacologiques ne permettent pas de la soulager et de nouvelles approches sont explorées comme celle de «tromper le cerveau».

5 *Positionnement du problème*

La stratégie de tromper le cerveau pour le soulagement de la dyspnée nécessite donc une modification des afférences sensorielles afin de détacher la respiration d'un stimulus aversif. Un excellent candidat concernant ce rôle pourrait être représenté par les odeurs. Ces dernières sont en effet à la frontière entre respiration, rythmes cérébraux, émotion et ANS.

Des études précédentes ont déjà montré que la dyspnée peut être soulagée par une odeur comme le menthol (Kanezaki et al., 2020; Nishino et al., 1997). Ces études utilisent les propriétés trigéminales du menthol, stimulant les récepteurs TRPM8, pour provoquer une sensation de fraîcheur qui soulage la dyspnée. Dans cette thèse, nous nous placerons dans un autre paradigme, celui d'un possible effet des odeurs plaisantes. En effet, nous avons vu que les odeurs plaisantes peuvent évoquer directement des émotions positives par des réseaux entre système olfactif et régions cérébrales impliquées dans le traitement émotionnel, mais aussi provoquer un état de relaxation par le ralentissement de la fréquence respiratoire qui induit un ensemble corrélats physiologiques bénéfiques. Or, la dimension affective de la perception de la dyspnée est particulièrement vulnérable aux influences émotionnelles, et une induction d'émotion positive pourrait donc soulager la dyspnée.

Ainsi, nous faisons l'hypothèse que des stimulations olfactives agréables peuvent «tromper le cerveau pour apaiser l'esprit» en induisant des émotions positives et un état de relaxation, Une odeur agréable devrait : i) améliorer l'état clinique en associant la respiration à des sensations et émotions agréables plutôt qu'à des sensations désagréables réduisant ainsi le degré d'anxiété d'origine respiratoire; ii) ralentir le rythme respiratoire, induisant ainsi une stimulation de la branche parasympathique du SNA et une synchronisation des rythmes cérébraux ce qui devrait favoriser la relaxation et contribuer à une amélioration du bien-être général.

5.1 **Étude 1 : Identification de réseaux émotionnels dans l'exploration olfactive**

La première étude de cette thèse vise à préciser le lien entre exploration olfactive et modulation de structures impliquées dans la gestion des émotions.

Comme nous l'avons vu précédemment les réseaux de respiration volontaire et notamment du sniff, impliqué dans l'exploration olfactive, ont déjà été caractérisés avec des techniques d'imagerie cérébrale, mais elles ne permettent pas d'identifier temporellement, pendant les mouvements d'exploration olfactive, comment les activités évoluent, ni la nature des activités oscillatoires mises en jeu.

Nous allons donc utiliser des méthodes d'enregistrement EEG intracrânien (iEEG) permettant non seulement d'étudier des régions cérébrales profondes impliquées dans les traitements émotionnels, mais aussi d'obtenir la résolution temporelle qui nous intéresse, pendant la réalisation de manœuvres respiratoires volontaires.

Hypothèse : Des mouvements d'exploration olfactive mettent en activité des régions impliquées dans la gestion des émotions

5.2 Étude 2 : Identification des processus physiologiques de soulagement d'une dyspnée expérimentale par des odeurs

Notre deuxième étude cherche à identifier si une odeur plaisante peut soulager la composante affective d'une dyspnée expérimentale et notamment d'identifier par quels mécanismes physiologiques ce soulagement s'opère.

Pour se faire, dans un premier temps nous allons identifier chez des sujets sains une odeur plaisante personnelle au sujet afin de maximiser ses chances d'induction d'émotions positives. Puis ensuite nous induirons deux types de dyspnée expérimentale pendant lesquelles nous enregistrerons les rythmes cérébraux avec un EEG, la respiration, le rythme cardiaque avec un ECG, et enfin des évaluations subjectives de l'inconfort du sujet.

Hypothèse : Une odeur plaisante au sujet induit un soulagement de la dyspnée par l'induction d'un état de relaxation impliquant une synchronisation des rythmes cérébraux et une augmentation de la variabilité cardiaque.

6 *Préambule* *méthodologique*

6.1 **Analyse des activités oscillatoires**

Le matériel et les méthodes des deux études de ce manuscrit sont décrits dans les formats de papier scientifique dans les sections dédiées. Cependant, les aspects d'analyses fondateurs des études sur les rythmes cérébraux ne sont pas décrits dans les papiers, car ils sont identifiés comme étant acquis dans cette littérature. Une grande majorité des résultats des deux études qui suivent reposent sur l'étude des mécanismes oscillatoires des rythmes cérébraux. Il est donc nécessaire ici de détailler succinctement ces bases pour donner au lecteur toutes les clefs de compréhension nécessaire pour la lecture de ce manuscrit.

Les neurosciences empruntent beaucoup d'outils mathématiques et physiques qu'elles appliquent ensuite dans leurs cadres expérimentaux. Or, ces derniers sont multiples et mettent très souvent en tension les outils mathématiques utilisés. C'est exactement le cas ici. Les méthodes d'étude des activités oscillatoires sont largement utilisées dans la littérature, mais nécessitent parfois une attention très particulière afin de pouvoir obtenir des résultats probants, une attention qui n'est pas systématiquement respectée. Nous décrivons ainsi succinctement dans cette partie, ces méthodes en question, afin que le lecteur ait les connaissances nécessaires à la compréhension des résultats développés dans le reste du manuscrit.

Nous avons vu la nature transitoire des mécanismes oscillatoires. Des assemblées neuronales se synchronisent pendant un certain temps avant de se désynchroniser pour établir une nouvelle synchronisation et ainsi de suite. L'enjeu de nos analyses est donc de déterminer l'échelle temporelle que nous allons étudier et quels outils vont être appropriés à cette échelle.

6.1.1 Analyses statiques

Nous pouvons réaliser des études statiques, c'est-à-dire que l'ensemble de notre condition d'enregistrement va être analysée sur toute la durée du signal afin d'en extraire les composantes oscillatoires ainsi que la puissance de participation de chaque oscillation dans ce qu'on appelle spectre de puissance, voir **figure 28**. C'est la méthode de transformée de Fourier qui aujourd'hui a été adaptée afin de produire des spectres moins bruités et plus rapides à calculer, avec des méthodes listées sous le nom de Fast Fourier Transform (FFT). Ces méthodes estiment que le signal est un processus stable au cours du temps et cherchent ainsi à décrire un état du signal. Ces méthodes sont particulièrement bien adaptées dans le cadre de l'étude d'un état comme la relaxation. Un sujet est mis dans un état particulier, et l'étude de cet état est réalisée avec les méthodes de FFT puis la puissance

dans différentes bandes de fréquence est extraite comme nous avons déjà pu le voir avec l'implication d'alpha ou de theta dans différents processus cognitifs.

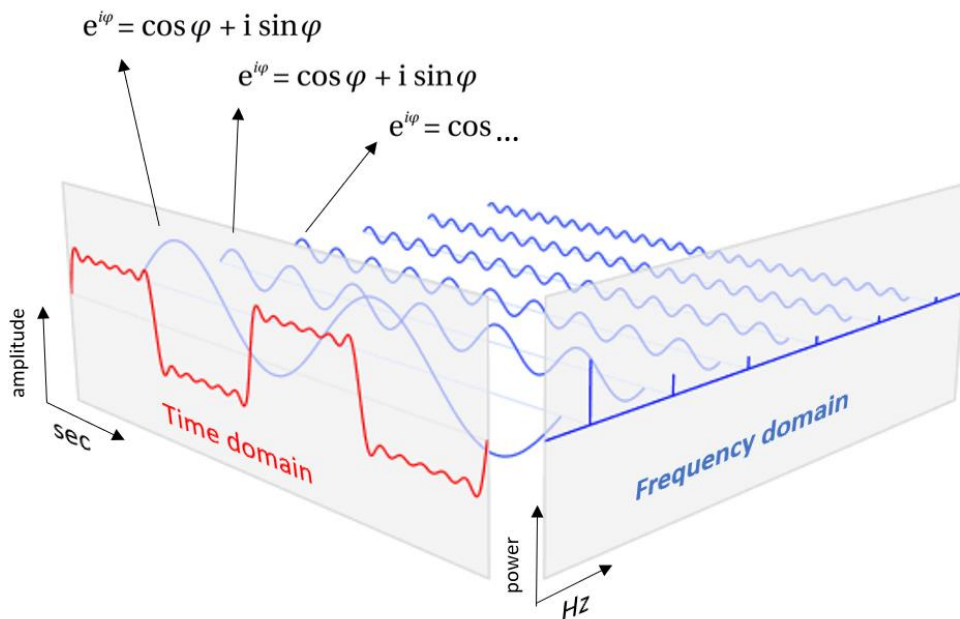


Figure 28 Représentation schématique de la transformée de Fourier. Nous pouvons voir ici un signal dans le domaine temporel, décomposé en différences oscillations de fréquences différentes qui sont représentées dans le domaine fréquentiel.

Un premier problème spécifique à notre sujet d'étude se pose cependant ici : la temporalité du processus que nous étudions. En effet, notre objet d'étude est représenté par les odeurs, par ses aspects émotionnels, mais aussi par les modifications de respiration qu'elles induisent. Et notamment, nous cherchons à identifier la part que les processus respiratoires représentent dans le cadre des effets bénéfiques des odeurs. Or la respiration fait partie des oscillations les plus lentes que nous pouvons mesurer chez l'humain. Nous avons pour l'instant parlé d'alpha (8-12Hz) de theta (4-8Hz), du delta en sommeil dans lequel de très lentes ondes sont retrouvées (2-4Hz), mais la respiration représente des ondes de 0.1 à 0.25Hz. Il est ainsi nécessaire de posséder des enregistrements suffisamment longs afin de pouvoir obtenir des FFT qui décomposent correctement les processus oscillatoires à ces fréquences très basses.

Un deuxième problème de ces méthodes réside dans le fait que même si nous avons en résultats les composantes spectrales du signal étudié, nous ne savons si ces dernières sont présentes tout au long de l'enregistrement, ou simplement à certains moments, voir **figure 29**. Pour répondre à ces interrogations, il est nécessaire de réaliser des études spectrales dynamiques.

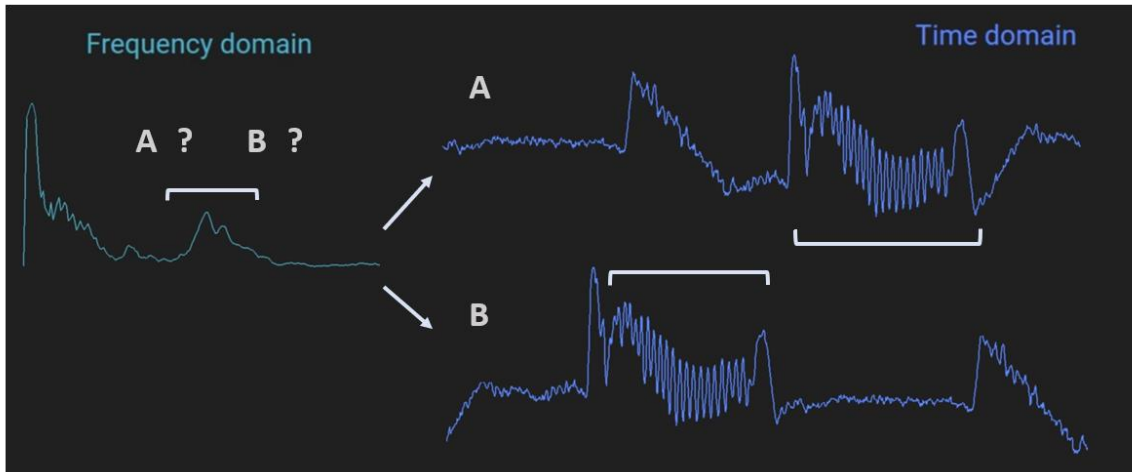


Figure 29 Limite des études spectrales statiques Le spectre de puissance sur la gauche peut être associé aux deux signaux A et B sur la droite.

6.1.2 Analyses dynamiques

Les études spectrales dynamiques peuvent être réalisées de différentes manières afin de décomposer les activités au cours du temps ; ici nous avons choisi l'utilisation d'ondelettes, aussi appelées wavelets.

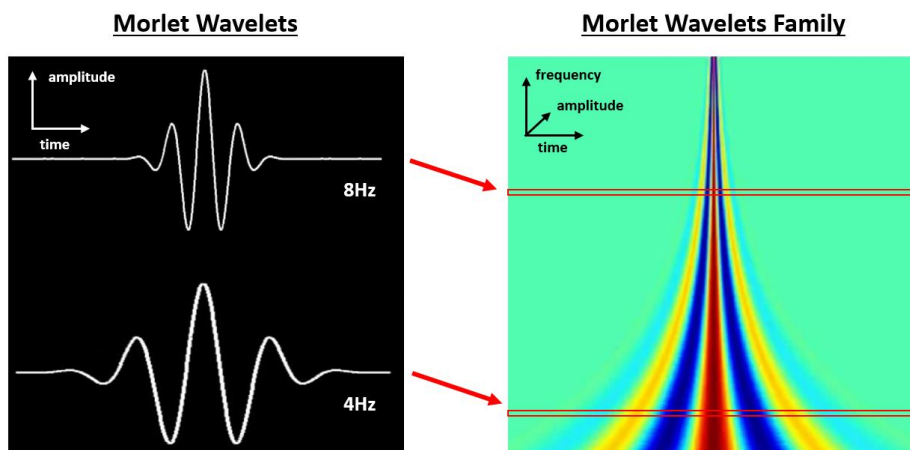


Figure 30 Présentation des wavelets. Sur la gauche, une wavelet qui est une sinusoïde complexée avec une gaussienne. Il nous est possible de changer la fréquence de la sinusoïde afin de changer l'analyse réalisée sur le signal. Si nous représentons cette famille de wavelets nous obtenons la représentation sur la droite avec en abscisse le temps, en ordonnée la fréquence et en contraste l'amplitude.

L'utilisation des wavelets consiste à «passer» une fonction mathématique tout au long du signal qui va agir comme un détecteur d'une fréquence donnée sur un signal. Ainsi, nous parlons de wavelets au pluriel, car nous allons utiliser une multitude de détecteurs pour l'ensemble des fréquences qui nous intéressent, dans le theta, l'alpha, le gamma, voir **figure**

30. Ce processus est appelé convolution et consiste à, point par point, multiplier les deux signaux, voir **figure 31**.

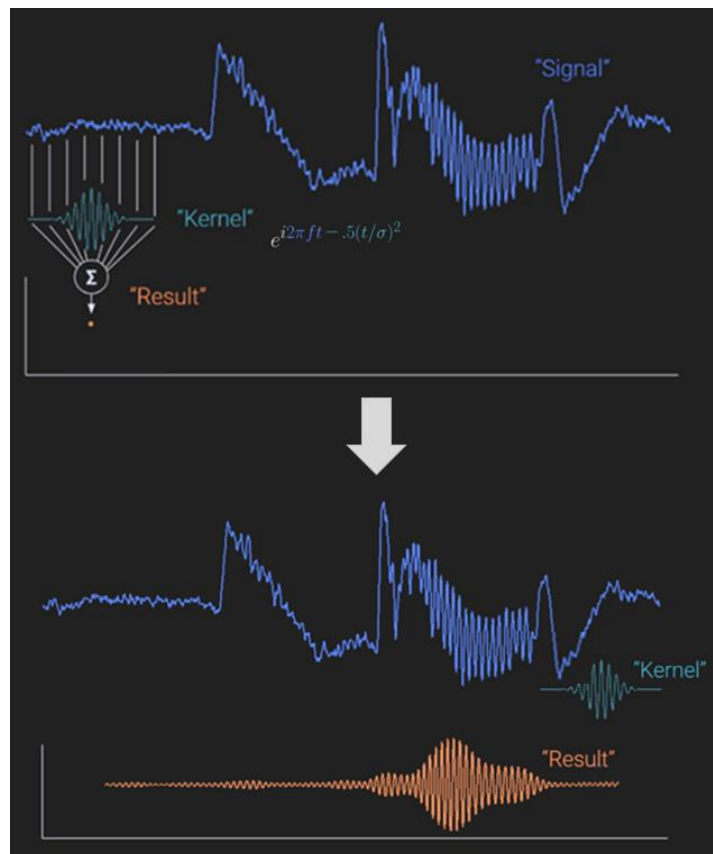


Figure 31 Processus de convolution du signal. Nous pouvons ici voir un kernel, une wavelets à une certaine fréquence, convoluée à un signal. Le résultat montre une augmentation, uniquement lorsqu'un processus à la même fréquence que la wavelet est présent.

Le résultat de ces wavelets est ensuite représenté dans une carte Temps-Fréquence (TF) et permet donc d'identifier temporellement un processus oscillatoire. Ces cartes peuvent être aussi synchronisées sur un stimulus spécifique afin de faire ressortir du bruit des processus à la manière d'une approche ERP.

Ces méthodes vont notamment être utilisées pour la respiration dans les résultats qui suivent, en moyennant des cartes TF sur nos cycles respiratoires, et permettant donc d'identifier des activités liées au cycle. De plus, des outils développés dans l'équipe, ayant fait l'objet d'une publication, permettent de transposer les cycles en phases et non en temps, ce qui possède l'intérêt de s'affranchir de la variabilité temporelle qui existe pour chaque sujet, voir **figure 32**. (Ghibaudo et al., 2023).

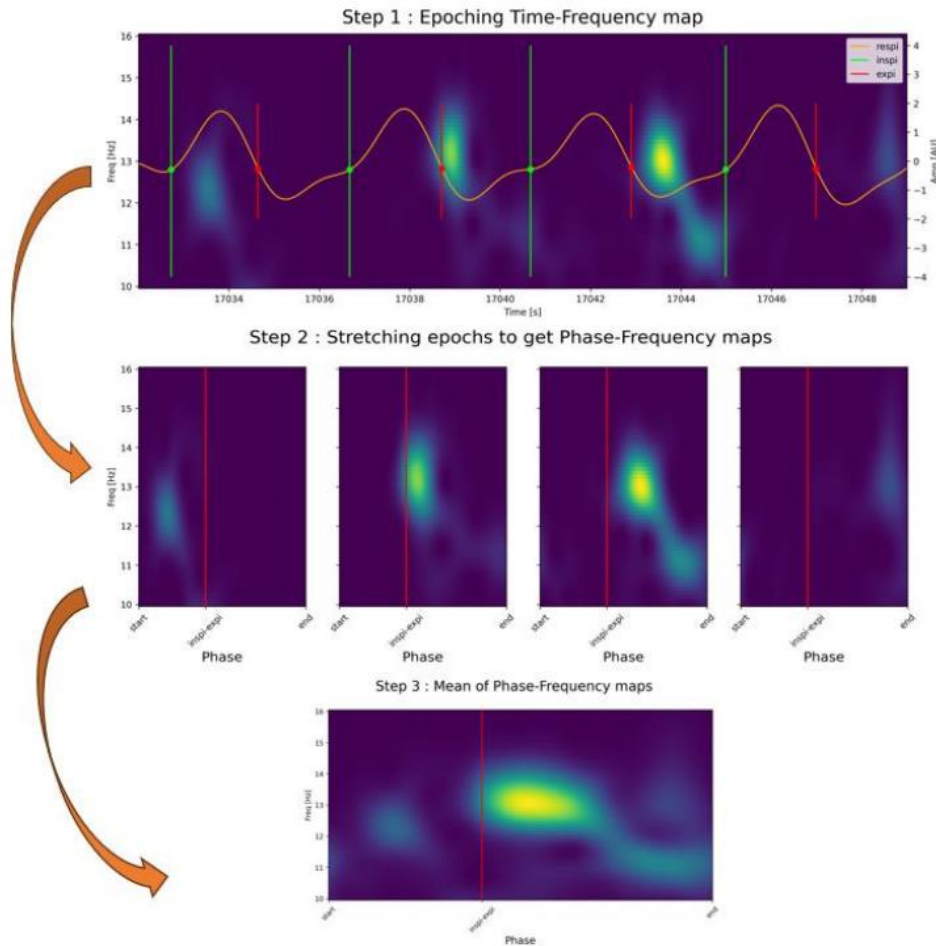


Figure 32 Calcul de carte phase fréquence moyenne dans l'étude de la respiration. Nous pouvons premièrement voir une carte temps fréquence classique sur laquelle la respiration est représentée ainsi que l'identification de l'inspiration et l'expiration, l'inspiration tend vers le haut. Ensuite les cartes sont extraites sur l'inspiration et étirée, stretchée pour être représentée en phase. Enfin, la carte est moyennée pour faire ressortir les activités les plus importantes phasées sur le cycle.

6.2 Étude du système nerveux autonome

Dans ce manuscrit, un ensemble de métriques seront utilisées pour décrire l'état de la balance de l'ANS. La HRV n'est pas une mesure en soi, mais est décrite par un ensemble de métriques. Quand on parle dans des résultats, et ce sera le cas dans cette thèse, d'augmentation et de diminution de la HRV, on parle en réalité de modulation de différentes métriques qui permet de déterminer que la variabilité cardiaque augmente ou diminue. Il est très important de garder en tête que parfois, toutes les métriques ne vont pas indiquer que la

variabilité augmente ou diminue, mais en majorité ces dernières vont évoluer dans un sens ou l'autre. Et ainsi, il est important pour le lecteur de prendre connaissance de ce que capturent plus précisément ces métriques.

6.2.1 Description générale de la variabilité cardiaque

Le rythme cardiaque n'évolue pas d'une manière constante au cours du temps, il existe une fluctuation battement par battement. Quand notre cœur bat à 70 battements par minute, il existe en réalité une fluctuation très importante autour de ce rythme. Cette fluctuation est appelée Heart Rate Variability (HRV) et correspond à la variation de temps entre deux battements cardiaques, ou deux pics R sur l'ECG, sur une période de temps donné.

La série des valeurs d'écart entre chaque pic R est appelée RRI pour RR Intervals. L'amplitude de la variabilité cardiaque est le témoin de la régulation de l'ANS sur le cœur, voir **figure 33**. L'influx parasympathique est très rapide avec une influence à très court terme et au contraire, l'influence sympathique est plus lente, mais dure plus longtemps, une variabilité plus importante est donc due à une présence parasympathique plus importante, car elle module plus rapidement la fréquence cardiaque (Shaffer et al., 2014).

Historiquement la HRV était étudiée par les médecins sur de longs enregistrements en ambulatoire comme facteur prédictif de comportements pathologiques. En effet une méta analyse portant sur 28 cohortes incluant un total de 3094 participants indique qu'une basse HRV est associée à un risque plus important sur toutes les causes de décès ainsi que sur les risques cardiovasculaires (Fang et al., 2020). Par la suite les chercheurs ont commencé à faire des enregistrements beaucoup plus courts afin de tester le tonus parasympathique dans le cadre de leurs protocoles expérimentaux. Des enregistrements de 5 minutes sont appelés short term HRV. De nombreuses études ont déterminé la justesse de l'analyse de HRV en fonction du temps d'enregistrement pour justifier l'utilisation de short term HRV, indiquant qu'un temps de 5 minutes d'enregistrement permettait de bien évaluer la HRV en fonction des métriques utilisées (Shaffer et al., 2020, 2016).

Car il existe plusieurs métriques caractérisant la HRV. Premièrement, la HRV a été étudiée par la moyenne et la déviation standard (SD), mais d'autres métriques ont ensuite été utilisées pour capturer de différentes manières certains changements de HRV. Ces métriques peuvent être classées dans deux domaines, le temporel et le spectral. Voir **figure 34** pour résumé des métriques.

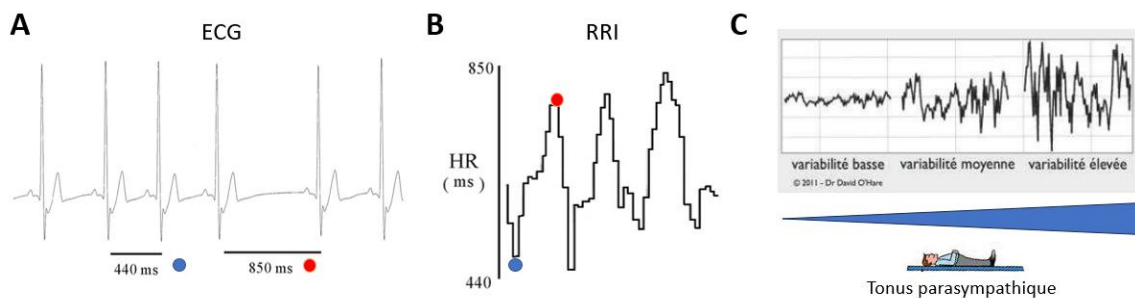


Figure 33 Présentation schématique de l'analyse de la HRV. (A) Tracé d'un électrocardiogramme avec les écarts entre deux pics R. **(B)** La valeur des deux pics R identifiés en A est représentée dans le domaine temporel afin de construire le signal RRI, c'est-à-dire l'évolution au cours du temps des valeurs d'écart entre les pics R. **(C)** Indication du tonus parasympathique en fonction de la variabilité cardiaque.

6.2.2 Domaine Temporel

Le domaine temporel décrit les variables dérivées directement de la mesure des intervalles RR :

- MeanNN (normal to normal) : moyenne des intervalles entre 2 battements cardiaques
- SDNN : déviation standard (SD) de l'intervalle RR sur toute la période d'enregistrement, standard deviation of all NN intervals, qui renseigne sur la variabilité globale.

Les variables dérivées de la différence entre les intervalles R-R :

- pNN50 : nombre d'intervalles RR successifs différant de plus de 50 ms, divisé par le nombre total d'intervalles, exprimant la variabilité de haute fréquence principalement d'origine parasympathique, modulée par la respiration. Plus cette variable est grande, plus des écarts importants sont présents les uns à la suite des autres et donc plus la variabilité est élevée.
- RMSSD : moyenne quadratique des intervalles R-R successifs. Décrit, elle aussi, non pas l'écart entre deux complexes R, mais entre deux valeurs de différence RR.

Voici les formules résumées :

À l'exception de la MeanNN, l'augmentation de toutes ces métriques traduit une augmentation de la HRV et donc du tonus parasympathique.

Mean RR Interval (MeanNN):

$$\text{MeanNN} = \frac{\text{Total RR intervals}}{\text{Number of RR intervals}}$$

Standard Deviation of NN Intervals (SDNN):

$$\text{SDNN} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - \text{MeanNN})^2}{N}}$$

Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD):

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

Percentage of RR intervals differing by more than 50 ms (pNN50):

$$\text{pNN50} = \frac{\text{Number of RR intervals differing by more than 50 ms}}{\text{Total number of RR intervals}} \times 100$$

Figure 34 Résumé des métriques de HRV

6.2.3 Domaine fréquentiel

Le deuxième domaine utilisé pour analyser le signal RRI est le fréquentiel. Il repose sur la transformée de Fourier. Il est donc possible par cette transformée de retrouver si des rythmes sont particulièrement présents dans un signal. À partir du spectre de fréquence des RRI nous pouvons extraire l'aire sous la courbe dans certaines bandes de fréquence. Concernant l'analyse de la HRV, trois bandes de fréquences sont communément définies : VLF (very low frequency), LF (low frequency) et HF (high frequency). Chez l'homme, VLF est compris entre 0 et 0.04 Hz, LF entre 0.04-0.15 Hz et HF entre 0.15-0.4 Hz (Shaffer et al., 2014).

Les fluctuations de la bande VLF sont probablement d'origine multifactorielle, liée à la thermorégulation, le système rénine angiotensine, ou encore le système sympathique (Shaffer and Ginsberg, 2017). Les fluctuations de la bande LF pourraient être en relation avec les ondes de Mayer, mais l'interprétation en est controversée. Les fluctuations de la bande HF sont abolies par l'atropine et ainsi considérées comme étant le reflet de l'activité parasympathique sur le cœur (Julien, 2006). Il est cependant extrêmement important de bien connaître les variabilités de la respiration lors de l'analyse des bandes HF, car la respiration peut en fonction du sujet se retrouver dans la bande HF ou LF et donc biaiser les résultats.

7 Étude 1 : Identification de réseaux émotionnels dans les manœuvres respiratoires utilisées dans l'exploration olfactive

7.1 Préambule

Dans l'optique de comprendre comment une stimulation olfactive peut soulager la dyspnée, nous pouvons déjà nous poser la question de comment est-ce qu'un sujet dyspnéique va faire l'expérience de l'odeur, et est-ce que les réseaux mis en jeu présentent des régions en commun avec ceux intervenant dans la sensation de dyspnée ?

Nous avons vu dans la partie introductive que l'olfaction et la respiration ont un lien inextricable. Ainsi, l'intégrité de la commande motrice ventilatoire que le sujet utilise pour explorer son environnement olfactif est décisive au percept olfactif et nous avons montré que des anomalies de l'acte respiratoire induisent des anomalies de perception olfactive. Il convient donc de connaître les réseaux sous-jacents aux manœuvres motrices impliquées dans l'exploration olfactive afin de pouvoir mieux comprendre certaines anomalies de perception olfactive.

Sur cet aspect, les réseaux ont été bien définis avec des méthodes d'imagerie comme le PET scan ou l'IRMf, mais pas avec des méthodes d'enregistrement temporellement plus fines.

De plus, si le sniff qui représente un aspect de l'exploration olfactive est bien décrit dans la littérature, l'apnée qui en constitue un autre n'est pas particulièrement bien décrite. Les deux n'ont d'ailleurs à notre connaissance pas été examinés conjointement, même s'ils partagent des actions communes notamment le recrutement et la coordination de muscles respiratoires. Nous avons donc voulu tester l'hypothèse selon laquelle sniffs et apnées volontaires pourraient solliciter des aires cérébrales communes, notamment dans celles impliquées dans le traitement des émotions.

C'est pourquoi nous avons enregistré les activités iEEG de patients pendant la réalisation de manœuvres respiratoires de sniff et d'apnée courte (12s). Ces manœuvres ont été réalisées sans odeur afin d'enregistrer uniquement la réponse de la commande ventilatoire et pas la réponse aux odeurs.

7.2 Papier in prep. 1: Intracranial electrographic recordings of limbic activity during respiratory manoeuvres implicated in voluntary olfactory sampling in humans

Jules GRANGET^{1,2} Marie Cécile Niérat¹, Katia LEHONGRE³, Virginie LAMBRECQ^{3,4}, Valerio FRAZZINI^{3,4}, Vincent NAVARRO^{3,4}, Nathalie BUONVISO^{5†}, Thomas SIMILOWSKI^{1,2†}

1 Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France

2 AP-HP, Groupe Hospitalier Universitaire APHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département R3S, Paris, France

3 Sorbonne Université, Paris Brain Institute, ICM, INSERM, CNRS, Paris, France

4 AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Epilepsy Unit, Reference center of rare epilepsies, ERN-EpiCare, Neurology Department, Paris, France

5 Université Lyon 1, CNRS UMR5292 INSERM U1028, Codage Mémoire Olfaction, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon, France

† The two last authors contributed equally to the manuscript

Version finale avant soumission

7.2.1 Abstract

Olfaction plays a key role in environment exploration and control, notably through volitional respiratory manoeuvres such as sniff for sampling and apnoea for avoiding odours. Abnormalities in respiratory volitional control, in pathologies such as Parkinson's Disease, decrease olfactory perception and result in decreased quality of life. Functional brain imaging studies have identified a cortico-limbic network link to a volitional respiratory network involving the primary motor and somatosensory cortices, and structures implicated in emotion processing with the insula, the anterior cingulate cortex, and the amygdala. However, functional imaging approaches lack the temporal resolution required to describe the sequence or oscillatory nature of brain activation during sniffing or apnoea. Thus, we recorded intracranial EEGs in 6 patients during voluntary respiratory manoeuvres, namely sniff and short apnoea (12 seconds). Our results show that both manoeuvres were associated with low-frequency band (alpha and theta) oscillatory activity. For the preparation phase, involving the posterior insula and temporal regions, this network extended to the amygdala and subsequently narrowed to the superior and median temporal areas. In the same frequency band, during short apnoea, a rapid activity decline was observed for the first 3 seconds followed by a continuous significant increase with time until the end of the apnoea.

These observations provide novel insights into the temporal behaviour of part of the networks involved in volitional respiratory manoeuvres involved in olfactory control and open new perspectives to the understanding of olfactory perception pathologies through brain rhythm respiratory control.

7.2.2 **Introduction**

Olfaction detects, encodes, and discriminates thousands of odoriferous molecules, playing a key role in environment exploration and control (Roberts et al., 2020; Sharma et al., 2019) and also assigning emotional attributes to perceived odours. This influences mood, memory, and social interactions, and thus makes a crucial contribution to overall quality of life (Blomkvist and Hofer, 2021; Thomas-Danguin et al., 2014).

The olfactory process starts with the binding of odoriferous molecules to sensory neuron receptors in the olfactory epithelium of the nasal cavity. These molecules travel with the airflow generated by respiratory activity (Yeshurun and Sobel, 2010), activating the olfactory cilia, which is a mandatory factor for olfactory perception (Bocca et al., 1965; Grosmaître et al., 2007). It follows that breathing and olfaction are inextricably linked, with breathing allowing ongoing monitoring of the odoriferous environment (Mainland and Sobel, 2006).

The homeostatic automatism of breathing can be temporarily superseded by behavioural or voluntary commands involving supra-pontine respiratory-related cortical networks, making it unique among autonomous functions (Herrero et al., 2018; Schottelkotte and Crone, 2022). These networks allow the utilisation of the respiratory system for non-respiratory activities such as speech (Tremoureaux et al., 2014). They also authorise the execution of voluntary respiratory manoeuvres. Among these, sniffing –defined as a brief and strong nasal inspiration– and voluntary apnoea –defined as a temporary suspension of breathing activity– are involved in volitional olfactory sampling for active exploration and active avoidance, respectively.

Functional brain imaging studies have shown that sniffing in humans is associated with enhanced activities in several brain regions, including the primary motor cortex, somatosensory cortex, premotor area, supplementary motor area (SMA), anterior cingulate cortex, insula, amygdala, hypothalamus, and cerebellum (Colebatch et al., 1991; Evans, 2010; Jeran et al., 2013; McKay et al., 2003; Simonyan et al., 2007). An electroencephalographic approach using central and precentral electrodes has indicated that voluntary sniffing follows the general pattern of movement preparation and execution, with a premotor (or preinspiratory) potential preceding a motor potential (Macefield and Gandevia, 1991; Raux et al., 2007b). Voluntary apnoea engages a network comprising the dorsolateral prefrontal cortex, basal ganglia nuclei, insula, parietal cortex, thalamus, and temporal cortex (McKay et al., 2008). The amygdala may also be involved, as shown by an intracranial electroencephalography (iEEG) study conducted in 7 patients in whom stimulation of the amygdala consistently induced breathing suspension (Nobis et al., 2018). Of note, in this study, apnoea occurred only when patients breathed through the nose prior to stimulation of the amygdala (Nobis et al., 2018)

Respiratory-related brain networks engaged by two olfactory-related breathing manoeuvres thus involve structures that also contribute to the cortico-limbic networks involved in olfactory perception (Kulason et al., 2022) and emotional states such as amygdala (Phelps and LeDoux, 2005), insula (Gu et al., 2013) or anterior cingulate cortex (Etkin et al., 2011). This

overlap substantiates the intricate relationship between olfaction, breathing, and emotion (Brown and Gerbarg, 2009). However, functional imaging lacks the temporal resolution required to describe the sequence or oscillatory nature of brain activation during sniffing or voluntary apnoea. Conversely, iEEG can provide a precise temporospatial description of brain activation.

We aimed to further the understanding of the brain mechanisms associated with voluntary sniffing and voluntary apnoea through spatial, temporal, and spectral electrophysiological characterisation. Despite their markedly different motor characteristics, we hypothesised that sniffing and voluntary apnoea would involve common activities, notably in brain regions involved in emotional processing such as amygdala and insula (Betka et al., 2022).

7.2.3 Material and methods

1. Ethical considerations

The study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki. and was approved by the relevant local ethic committees (INSERM C11-16, C19-55). All patients provided written informed consent prior to enrolment in the study.

2. Setting and patients

The study was conducted within the Epilepsy Unit, Department of Neurology at the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, a tertiary university hospital. Adult men and women (aged ≥ 18 years, legally adult [age of majority] and free of legal guardianship) who were undergoing presurgical evaluation of pharmaco-resistant focal epilepsy with iEEG implantation were eligible for inclusion. Exclusion criteria included any known significant cardiorespiratory disease likely to interfere with the execution of respiratory tasks or a known susceptibility to epileptic seizures triggered by breathing exercises. Pregnant or lactating women (self-declared) were also excluded. All patients had sufficient command of the French language to fully understand the requirements and aims of the study, and none had cognitive impairment severe enough to prevent them from performing the breathing manoeuvres.

Depending on each patient's medical needs, antiseizure medications could or not be reduced after implantation. The experimental recordings were performed 3 to 14 days after the implantation of the electrodes.

3. Measurements

3.1. iEEG

Each patient had 4 to 13 macroelectrodes implanted (Ad-Tech Medical Instrument Corporation, Wisconsin, USA; 4-12 platinum contacts; 1 mm diameter, 2.41 length; 5 mm inter-contact distance; nickel-chromium wiring and polyurethane tubing). The electrode

location relied on the suspected seizure onset zone and the trajectories were defined solely based on clinical objectives. Neural activity was recorded using a high-performance amplifier at 4 kHz with a band filter between 0.1 Hz and 1 kHz. (Atlas, Neuralynx®, Inc., Bozeman, MO, USA). For each patient, the least active contact, preferably in the white matter, was selected as the reference electrode.

3.2. Breathing activity

To measure breathing activity in a minimally intrusive manner, we used a nasal pressure cannula connected to a Validyne differential pressure linear transducer from 0 to 140 cm H₂O (DP15-32, Validyne, Northridge, CA, USA) for which the output was transformed to a numeric signal with a homemade device before being fed into one of the bipolar inputs of the EEG amplifier. To ensure respiration monitoring in the event of nasal cannula failure, breathing was also recorded using a pneumatic-based respiration sensor (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) amplified through a homemade amplifier and then fed into one of the bipolar inputs of the EEG amplifier.

4. Experimental protocol

4.1. Respiratory tasks

Patients were instructed to breathe in three different ways.

4.1.1. Resting breathing

During resting breathing, patients were instructed to breathe through their nose and to keep their eyes open without focusing on anything specific.

4.1.2. Sniff manoeuvre

Participants were told that "*a sniff consists of a brief and strong inspiration through the nose that starts from the end of expiration*" and the experimenter demonstrated how to perform the manoeuvre. Patients were then asked to perform several sniffs to check their understanding and minimize the impact of learning bias on the subsequent recordings. Then, during the experimental recordings, patients were instructed to perform repeated self-paced sniffs separated by one or two normal breathing cycles.

4.1.3. Short apnoea (SA)

During SA, patients were instructed to stop breathing at the end of a normal expiration (no pre-apnoea deep breath). They were asked to raise a finger to signal the start of the manoeuvre to the experimenter, who then activated a timer and signalled back to the patients after 12 seconds. The 12-second duration was chosen to capture "passive apnea" only, ie, the phase of voluntary breath holding that is associated with inhibitory corticobulbar inputs and precedes the subsequent active or "struggling" phase (McKay et al., 2008; *Physiology of Breath-Hold Diving and the Ama of Japan*, 1965).

4.2. Experimental sequence

Patients were comfortably seated throughout and maintained a generally fixed posture. The protocol consisted of the following sequence (**Figure 1**):

- 1) 5-minute period of resting breathing (RB condition);
- 2) 2 successive blocks of 5 minutes with repeated sniffs, with each block separated by a 2-minute break (SNIFF condition/ REST);
- 3) 5-minute period of resting breathing;
- 4) 3 successive blocks of 5 minutes with repeated 12-second SA, with each block separated by a 2-minute break.

The four conditions were studied in the same order in all patients.

5. Data analysis

5.1. Breathing signal analysis

The detection of respiratory cycles for the resting breathing condition was achieved using an in-house toolbox (Ghibaud et al., 2023). This algorithm performs 3 main operations: signal smoothing for noise reduction, detection of inspiration/expiration using slope analysis to identify signal decrease for inspiration start and increase for expiration start, and exclusion of respiratory cycles with abnormal shapes based on standard deviation from resting breathing. Instantaneous respiratory frequency was determined as the inverse of the total breathing cycle duration.

Sniffs and SAs were identified visually. For sniffs, start markers were positioned at the onset of the negative inflection of the pressure signal. For SA, start markers were positioned at the peak of inspiration or expiration of the cycle preceding apnoea, and stop markers were positioned 12 seconds after the start.

5.2. iEEG analysis

5.2.1. Electrodes localisation

The spatial localisation of each electrode was determined using the Epiloc toolbox (Pérez-García et al., 2015) developed by the STIM engineering platform in the Paris Brain Institute (<https://icm-institute.org/en/cenir-stim>) with pre-implantation 1.5 T or 3 T MRI scans and post-implantation CT and MRI scans that were co-registered. Following the normalisation of MRI-pre, MRI-post and CT-post into the MNI space, contact localisation was automatically labelled referring to Desikan-Killiany-Tourville atlas parcellation (Desikan et al., 2006) in the patient's native space. This process was performed using a Freesurfer image analysis suite (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) embedded in the Epiloc toolbox, followed by manual verification and correction, if necessary. Subsequently, all EEG signals were re-referenced to their adjacent neighbour on the same electrode, yielding a bipolar montage. With this

approach, iEEG signals reflect the activity from a cortical volume centred between the two contacts. The resulting coordinates were determined as the mean of the MNI coordinates of two adjacent contacts composing the bipole and the corresponding structure was subsequently extracted with the Epiloc toolbox and visually inspected.

5.2.3. Visual signal assessment and contact selection

An initial visual inspection of continuous EEG signals was conducted to remove time segments showing obvious artifacts. Contacts with excessive artifacts or suspected epileptic activities were discarded. Contacts located in the white matter, in ventricles, or outside the brain were also discarded. In total, 238 contacts were rejected and 194 contacts were included in the analysis (amygdala [AMY]: 21; fusiform gyrus: 2; hippocampus [HP]: 34; posterior insula [pINS]: 3; lingual: 3; orbito frontal cortex: 1; parahippocampal gyrus [pHIP]: 5; temporal pole: 23; supra marginal: 1; temporal inferior [Tinf]: 32; temporal median [Tmed]: 36; temporal superior [Tsup]: 33).

5.2.3. Selection of particular regions of interests

Of the 194 contacts selected for analysis, we retained a restricted set of seven regions of interest (AMY, HP, pINS, pHIP, Tinf, Tmed, Tsup) due their consistent recording across all patients (**Figure 2**) and their significance in both volitional respiratory manoeuvres and emotional cognition (Koritnik et al., 2009; Simonyan et al., 2007).

5.2.4. Pre-processing

After the initial phase described above, signal preprocessing was conducted using Python (github.com/JulesGranget/Script_Python_iEEG_Paris_git). Preprocessing started by mean centring all data. Then a line noise filter at 50Hz using the python MNE toolbox (<https://doi.org/10.5281/zenodo.592483>) was applied.

5.2.5. Post-processing

iEEG signals were analysed using a population-wise approach, meaning that all contacts from the same anatomical location were pooled.

Data were analysed using Morelet's wavelets (Kronland-Martinet et al., 2012) (equation 1). A total of 150 complex wavelets were manually generated from 2 Hz to 150 Hz with a log-scaled number of cycles from 7 to 41 covering all frequencies. Our analysis covered the theta (4-8 Hz), alpha (>8-12 Hz), beta (>12-40 Hz) and gamma (>50-120 Hz) frequency bands, all of which are relevant to human olfactory processing (Jiang et al., 2017; Yang et al., 2022). The iEEG signals were then convolved with these wavelets and power was extracted. The resulting time-frequency maps were normalized using rscore on all conditions across all frequencies (equation 2). These frequency maps were then processed differently depending on the condition, as follows:

During the resting breathing condition, a phase-based methodology was used rather than a time-based approach to capture power modifications throughout the respiratory cycle, respecting cycle-by-cycle variability (Kronland-Martinet et al., 2012). Thus, markers were identified for the onset of each inspiration and expiration, and all respiratory cycles were

stretched over the same number of time bins. This stretched signal was then convoluted and the resulting time-frequency map were averaged using the median.

The above precaution was unnecessary in the sniff and SA conditions as the corresponding respiratory manoeuvres were all time-locked, which allowed a time-based approach to be used to segment the respiratory signal. Selected sniff segments extended from 3 seconds prior to 3 seconds after the sniff. Selected SA segments extended from 12 seconds prior to 12 seconds after its end. This time extraction was selected to match the apnoea duration, constituting a baseline before and after the apnoea.

Finally, the median was used across all patients' time-frequency maps for a particular brain region. Of note, the scale used to represent time-frequency maps was the same across all conditions for a particular brain region. This scale was obtained first by generating a distribution from the distance to the median of every time frequency value across all conditions. Then the 99th percentile of this distribution was extracted, and the resulting value was used as a maximum, and also minimum after being multiply by minus one. Thus, for a particular brain region, the increase can be compared between conditions.

To compare temporal activation for sniff and SA across all brain regions, the TF map was divided into different segments to track phenomena that were observed visually on the TF map as possibly significant, as follows. For SNIFF, 4 segments of 1 second were used from 2 seconds prior to 2 seconds after the SNIFF. For SA, 12 segments of 3 seconds were used from 12 seconds prior to 24 seconds after the SA start. For each of these segments, median power was extracted for all patients and then the median was computed across patients for each brain region. In each segment, modification of power in a frequency band was considered significant when more than 5% of TF points expressed a significant value under permutation-based cluster. Results are represented on a time and space matrix to identify concurrent power modifications visually and easily.

6. Statistical analysis

6.1. Permutation based statistics

The statistical analysis of time-frequency maps was conducted using a classic cluster permutation approach to detect a significant power increase in a particular condition compared to baseline. The baseline for this analysis will corresponds to the resting breathing condition.

In a given region, stretched TF maps were extracted from all subjects for resting breathing, baseline, and the condition of interest. A series of 1000 permutations was performed, each consisting of the following steps: first, a shuffled TF map was constructed by a random selection between the baseline and the condition to match the number of cycles originally present in the condition of interest. The median shuffled TF map was computed, and the minimum and maximum were extracted. By repeating this process 1000 times, we were able to build 2 populations for the minimum and maximum. The median of these 2 populations represented the threshold for extracting clusters, every power value above the obtained minimum or above the obtained maximum constituted a cluster (**Figure 3**). Clusters were then sorted by size and any above the 99th percentile of the cluster size distribution were considered to be significantly different. As a result, highlighted clusters represent significant power increases or decreases compared to resting breathing, in the same way as a z score. Because each condition does not have the same period segmentation, the number of comparisons using the cluster permutation approach differs depending on the condition. SNIFF has 2 periods, before and

after the sniff start and SA has a period before, during and after the start of apnoea. Consequently, 2 comparisons were computed for SNIFF, and 3 were computed for SA versus resting breathing.

To represent summary matrices for TF maps, power was extracted for each frequency and time regions and the median was computed. To identify if a segment was significant, the number of significant points from the permutation-based cluster analysis on the TF map was also extracted and the segment? was considered to be significant and if this represented more than 5% of the total number of points.

6.2. Linear mixed models

To test whether there were continuous power increases across time in our region of interest during SA, we planned to use linear models. However, since there is variability among individual regarding their resting iEEG oscillatory activities (Kalamangalam et al., 2020), linear mixed models were used as an extension of simple linear models to capture the iEEG power modification while taking into account that the individual can have a random effect on the results. The python package the *mixedlm()* function from *statsmodels.formula.api* was used to compute the linear mixed model notably with time as fixed effect and patients as random effects. Medians for power were computed for all patients in all frequency bands. Then, assumptions for proper model usage were verified using normality and quartile-to-quartile plot for residuals. After having checked the assumptions, all points between 0 and 12 seconds were included in the model.

7.2.4 Results

1. Breathing pattern across patients

Table 1 and **Figure 4** show that all patients understood and correctly performed the breathing tasks.

2. Cortico-limbic power spectrum changes during sniff

Figure 5A displays the time-frequency maps of the iEEG signal recorded in each ROI. These changes are summarized in the corresponding matrices with the 3 distinct epochs in the abscissa: pre-SNIFF (-1 to 0), SNIFF (0 to 1) and post-SNIFF (1 to 2) (**Figure 5B**).

During the pre-SNIFF period, there was a significant increase in both theta and alpha power across all regions of interest, compared to resting breathing (**Figure 5B**). This increase covered a larger frequency and time in temporal regions Tinf, Tmed, and Tsup. Simultaneously, a decrease in gamma power was observed in the Tmed region.

During the SNIFF period, theta and alpha power significantly increased in AMY, Tinf, Tmed, and Tsup. In addition, a strong increase in gamma power occurred in Tinf, Tmed, and Tsup during the first half of the period. (**Figure 5B**).

During the post-SNIFF period, theta and alpha power significantly decreased in HP and Tinf (**Figure 5B**)

Figure 8 sums up all above results by showing only significant increase or decrease during pre, respiratory event and post sections for SNIFF, for slow frequencies including theta and alpha, and high frequencies for gamma.

3. Cortico-limbic power spectrum changes during short apnoea manoeuvres

Figure 6A displays the time-frequency maps of the iEEG signal recorded in each ROI. These changes are summarised in the corresponding matrices, with the 3 distinct epochs in the abscissa: pre-SA (-12 to 0), SA (0 to 12), post-SA (12 to 24) (**Figure 6B**),

During pre-SA, significant and marked theta and alpha increases occurred in the temporal region (particularly during the 5 seconds preceding SA).

During SA, no power spectrum changes were observed in paraHP and pINS, in contrast to during SNIFF. In the remaining regions of interest, namely AMY, HP, Tinf, Tmed and Tsup, theta and alpha power decreased for the first 3 seconds and then increased until the end of the manoeuvre.

During post-SA, the observed power increases dropped sharply in AMY, HP, Tinf, Tmed, Tsup, and increased after 3 seconds.

We then focused on these regions to specifically describe the temporal dynamics of the theta and alpha increases throughout SA (noting that no concomitant change was noted in the other frequency bands) using linear mixed models. In the six analysed regions (AMY, pHP, HP, Tinf, Tmed, Tsup) power increased throughout apnea (**Figure 7** and **Table 2**). In theta, power measured after the first 3 seconds of SA developed progressively throughout SA in AMY, HP, Tinf, Tmed and Tsup and pHP (**Figure 7A**). Increases in alpha power developed as apnoea progressed only in the same areas, except for Tsup (**Figure 7B**).

These results are summarized once again in the **Figure 8** for SA showing only significant increase or decrease during pre, respiratory event for sniff for high and low frequencies.

7.2.5 **DISCUSSION**

This iEEG study showed that both sniff manoeuvres and SA were associated with oscillatory activity predominantly in low-frequency bands (alpha and theta), with the following specificities: i) the preparation phase of both manoeuvres involved increased alpha and theta activity in the posterior insula and temporal regions ; ii) this network extended to the amygdala during the execution of both manoeuvres; iii) subsequently, it narrowed to the superior and median temporal areas, immediately after the manoeuvres. During SA, a particular dynamic was observed, consisting of a rapid decline in alpha and theta activity followed by a slow recovery. These observations provide novel insights in the temporal behaviour of part of the networks involved in two respiratory manoeuvres involved in the olfactory interpretation? of the environment.

Movement preparation

Like any voluntary movement, the voluntary sniff manoeuvre is the result of cortical preparation, involving the premotor cortex and particularly the supplementary motor area. Scalp EEG studies have identified Bereitschaftspotential-like activities, followed by motor potentials in central regions, in normal individuals performing repeated sniffs (Macefield and Gandevia, 1991; Raux et al. 2007). These "pre-inspiratory potentials" (PIP) were not present during involuntary hiccups (Macefield and Gandevia, 1991). They have been observed in the presence of inspiratory loads (Raux et al., 2007b), and are associated with breathing discomfort (Georges et al., 2016). Here, we show preparatory activities involving temporal regions, the pINS and hippocampus, indicating that the respiratory-related cortical network mobilised by the preparation of sniff manoeuvres extends far beyond motor regions. This is in line with fMRI studies using volitional hyperpnoea that have identified activity within the sensorimotor cortex, SMA, basal ganglia, thalamus, cerebellum, premotor and prefrontal cortices (McKay et al., 2003), but not in limbic regions. Two studies using sniff in fMRI similarly showed activity in the primary sensorimotor cortex, lateral premotor cortex, supplementary motor area, but also in the cingulate motor area, insula, basal ganglia, thalami as well as in regions involved in olfactory processing such as the piriform cortex, entorhinal cortex and parahippocampal gyrus (Koritnik et al., 2009; Simonyan et al., 2007). Our observations indicate that these fMRI activities observed during sniffing, and also during inspiratory loading (Raux et al., 2013), which have previously interpreted as resulting from afferences or reafferences following motor execution, could also be preparatory in nature. To our knowledge, no movement-related preparatory activities have previously been described in the amygdala, although preparatory activities in the amygdala have been identified using iEEG during fear recognition experiments (Guex et al., 2022), with one study identifying an early effect of gaze in the right amygdala during facial emotion recognition (Huijgen et al., 2015).

We also observed iEEG patterns suggestive of preparatory activity before SA. Such a phenomenon has seemingly not been described before using scalp EEG or iEEG. In an fMRI study conducted in 8 healthy volunteers, McKay et al. (2008) described the neural network responsible for volitional breath-holding during 15-second apnoeas performed from end-expiration, as in our study. They described a network comprising the dorsolateral prefrontal cortex and the lateral premotor cortex, the cingulate, the insula, the amygdala, basal ganglia, and the thalamus, that appeared to project to the pons. Due to the methodology used, pre-apnoea brain activity could not have been described. Our data indicate that at least part of this network is involved not only in the performance of short voluntary apnoea, but also in their preparation. The activation of the amygdala during the pre-apnoea period but not during the pre-sniff period is in line with the increasingly established role of the amygdala in breathing inhibition. Harmata et al. (2023) identified an amygdala subregion in which stimulation resulted in apnoea and post-stimulation apnoea that did not induce dyspnoea and resisted carbon dioxide stimulation.

Theta results in HP are aligned with the hypothesis? that unlike other sensory systems, human hippocampal networks are functionally close to the olfactory system, which is based on: 1) behavioral results, showing that autobiographical declarative memory processes

appear to be more vivid and more often involve experiences in childhood than memories elicited by visual and auditory stimuli (Chu and Downes, 2002; Plailly et al., 2019). 2) electrophysiological results in iEEG, showing that connectivity between the piriform cortex and HP is modulated by the respiratory cycle in the absence of any olfactory task, especially in the theta frequency band (Zhou et al., 2021). Thus, we could hypothesise that SNIFF theta preparatory activities could be mediated by a specific exchange with the olfactory system.

Of note, the methodology we used, contrasting sniff manoeuvres and SAs with spontaneous breathing, does not allow us to address the question of putative suprapontine preparatory activity during normal breaths. This is not impossible, with some evidence suggesting that limbic structures exhibit respiratory-related activity during normal breathing in healthy individuals, namely in the absence of the conscious perception of breathing (Farb 2013; Evans 2009-2010). In addition, careful examination of iEEG tracings from a study showing the iEEG signal tracking the breathing cycle across a widespread network of limbic and cortical structures, suggests that neuronal activity may well precede breathing activity (Hererro 2018).

Movement execution

Our results show that the amygdala, hippocampus, posterior insula, temporal inferior cortex, temporal median cortex, and temporal superior cortex are involved in various manners during the execution of voluntary sniffs and voluntary apnoea. These regions have previously been implicated in the execution of volitional respiratory manoeuvres, and in a previous fMRI study (McKay et al., 2008, p. 200) activity in the amygdala and insula were measured during breath-hold of an equivalent time to that in our study. Besides, amygdala electrical stimulation (Nobis et al., 2018) as well as hippocampal stimulation (Lacuey et al., 2017) provokes apnoea. Regarding volitional breathing, temporal regions have also been identified to increase activity in hyperapnoea in fMRI (McKay et al., 2003). The same regions have also been involved in emotional cognition as well as olfactory cognition, and amygdala and hippocampus lesions provoke olfactory memory deficit (Buchanan et al., 2003; Levy et al., 2004).

One particular finding of our study is the theta and alpha dynamics in the hippocampus, amygdala, temporal inferior cortex, temporal median cortex, and temporal superior cortex that are observed during voluntary SA: an initial decline followed by a steady increase during the apnoea and a return to baseline after its cessation. This observation is consistent with data showing that amygdala activation can provoke apnoea, both in clinical contexts (Dlouhy et al., 2015; Harmata et al., 2023) and experimentally (Nobis et al., 2018). More specifically, a study from (Harmata et al., 2023) suggested that sudden unexpected death in epilepsy due to respiratory arrest could be caused by seizure involving the amygdala and leading to apnoea by inhibiting structures involved in breathing control in the medulla and the pons. This apnoea-inducing role of the amygdala is supported by efferent projections to brainstem central pattern generators, confirmed by Yang et al (Yang et al., 2020). It has also been shown that efferent projections from the amygdala to the brainstem are inhibitory in mice (Liu et al., 2021), which may explain why their activation results in apnoea. More extensive anatomical studies would be needed in humans to corroborate these findings.

As well as an efferent role, the pattern of amygdala activation during voluntary apnoea could also correspond to the build-up of an aversive emotion that may ultimately trigger the breath-holding break point. Animal studies have demonstrated that the amygdala is carbon dioxide sensitive (Ziemann et al., 2009) and that its activation by hypercarbia elicits fear-related

behaviour. Given that the apnoea performed by the patients in our study were too short to induce significant carbon dioxide changes, our data suggest that the role of the amygdala during such manoeuvres is more complex than merely a reaction to homeostatic compromise. In support of the idea that amygdala activation during voluntary apnoea may have an emotional function, we observed alpha and theta dynamics in hippocampus that were similar to those observed in the amygdala. Yet, processing emotionally salient events and successful pattern separation of emotional stimuli in humans engage an amygdala-hippocampus network notably through theta-alpha synchrony (Zheng et al., 2019, 2017). Our data are therefore compatible with the brain starting to build the memory trace of an aversive respiratory event from the very start of voluntary apnoea. In this context, a recent iEEG study showed theta modulation during fear learning (Chen et al., 2021). Consistent with this hypothesis, the amygdala-hippocampus parallel pattern present during voluntary apnoea was not observed during voluntary sniffs (no hippocampus involvement) which do not carry an aversive background. In future studies it may be of interest to put the amygdala-hippocampus pattern in the perspective of past dyspnoea experiences in our patients. Exploring this network, Granger Causalities analysis could highlight in whether one responding brain region identified in this study may drive the rest, and we propose that the amygdala and its close anatomical connection to the olfactory system could hold a specific position in this network (Root et al., 2014).

Co-occurrent recording of brain rhythm and muscle activity has identified specific electrophysiological signatures for different types of movement (Alegre et al., 2003). Beta activity increases during mild to moderate sustained effort that require muscle coordination and adjustment, while gamma activity characterises so-called “ballistic”, strong and brisk muscle contractions (Alegre et al., 2003). The intensity of gamma oscillations correlates positively with ballistic movement parameters such as velocity, duration, or applied force (Tatti et al., 2023; Ulloa, 2022). Sniffing corresponds to a ballistic movement, although this has not previously been corroborated physiologically. Our results provide this corroboration by showing that a significant increase in gamma power in temporal regions is associated with sniff execution. Gamma activities in temporal regions have been described with iEEG (Kinyon et al., 2015) and magnetoencephalography (Marstaller et al., 2014) in relationship with speech production and associated movements. Yet speech production requires coordination with respiratory muscles (Fuchs and Rochet-Capellan, 2021), and the dynamics of sniffing resemble those of the sharp inspirations that precede locutory sequences (prephonatory breaths). The temporal gamma activity that we describe points to an overlap between the sniffing and speech networks.

Methodological considerations

We acknowledge several methodological limitations to the study.

First, the small number of patients (n=6) means that caution should be used when interpreting the results. Nevertheless, similar population sizes are commonly found in intracranial EEG studies. For instance, (Herrero et al., 2018) included six patients for some analyses and (Zelano et al., 2016) included seven patients. Accessing intracranial EEG patients is challenging, and patients must be selected to avoid disease-related biases, cognitive or otherwise.

Second, the representation of recorded brain structures is not consistent in our study population, e.g., temporal regions are more prevalent than the pHP or pINS in our study. This

limitation is inherent to iEEG studies because the choice of recorded regions depends on the clinical indication in each patient. Given what is known of suprapontine respiratory-related networks (Evans, 2010; McKay et al., 2008, 2003), studying sniff manoeuvres and SA in patients with electrodes in the ACC and in higher cortical regions such as the prefrontal cortex would be of particular interest. Both of these regions are implicated in emotion (Dixon et al., 2017; Rolls, 2019) and odour processing. The ACC has been implicated in odour detection, notably through odour attention (Tabert et al., 2007) and the prefrontal cortex is known to be modulated by odour exposure (Carlson et al., 2020; Igarashi et al., 2014). Recording from electrodes in these regions would have enabled us not only to assess their involvement during olfactory sampling for sniff but also to secure an emotional valence for SA in addition to the AMY role that we have demonstrated.

Third, breathing frequency varies across patients, as did the number of manoeuvres performed. This could have biased our results through the introduction of some between-patient variability.

The study also shows some methodological strengths. Instead of comparing a period of activity to a pre-event period, which is common in studies of event-related potentials, we performed statistical comparisons between sniffs or apnoea and resting breathing. This allowed us to study preparatory activities that would otherwise have been obscured. In addition, we conducted statistical comparisons of sniff and SA data against multiple averaged such segments rather than against single random resting breathing segments, , thereby insuring a more robust threshold of significance. We also used a phase-locked approach rather than a time-locked approach to maximize activity synchronisation and increase the specificity of our statistical threshold.

Conclusions and perspectives

Our study provides an additional insight into the intricate relationships between respiratory-related corticolimbic networks (Evans, 2010; McKay et al., 2008, 2003) and the networks known to engage concomitantly with dyspnoea (Evans et al., 2002; von Leupoldt et al., 2009) and more generally in emotional states (Underwood et al., 2021). The findings further our understanding of how brain structures that have previously been described as involved in producing sniff manoeuvres (Koritnik et al., 2009) and voluntary apnoea (McKay et al., 2008) interact not only during these manoeuvres but also during their preparation. We believe our study to be the first to show that limbic structures are involved in the preparation of voluntary respiratory manoeuvres in addition to the higher structures that have previously been identified (Koritnik et al., 2009). Our data also suggest a pivotal role of the amygdala in the orchestration of two respiratory manoeuvres that are particularly involved in the control of the olfactory environment. These findings could be used to elucidate the mechanisms of olfactory deficits in diseases altering deep brain structures, such as multiple system atrophy (Marin et al., 2018), or in Parkinson's Disease where olfactory deficit is used to describe disease progression (Ercoli et al., 2022) and has been linked to sniffing impairment (Sobel et al., 2001). A link between these deficits and impaired respiratory motor control could help to devise respiratory-targeted therapeutic programs, a strategy that is also known to improve coordination, balance, and gait impairment (Grossauer et al., 2023). In the field of respiratory research, our results provide a rationale to study whether the modulation of respiratory-related brain networks through olfaction can be useful dyspnoeic individuals. In this context,

there are currently no iEEG data regarding the mechanisms of dyspnoea, a gap that would need to be fulfilled by further studies.

7.2.6Figures

Table 1. Number of respiratory events used for iEEG analysis.

Patient	Resting Breathing	SNIFF	SA
1	65	49	34
2	89	58	36
3	56	91	26
4	67	29	24
5	113	73	39
6	53	66	39

Table 2. Linear mixed models' coefficient for time dependent power modification in SA.

Frequency Band	ROI	Coefficient	Z-value	P-value
Alpha	AMY	0.016	2.288	<0.001
Alpha	HP	0.022	-1.134	<0.001
Alpha	Tinf	0.01	1.208	<0.01
Alpha	Tmed	0.012	0.657	<0.001
Alpha	pHP	0.016	1.254	<0.001
Theta	AMY	0.025	1.71	<0.001
Theta	HP	0.027	-0.961	<0.001
Theta	Tinf	0.017	1.959	<0.001
Theta	Tmed	0.013	1.279	<0.001
Theta	Tsup	0.014	1.698	<0.01
Theta	pHP	0.013	1.51	<0.01

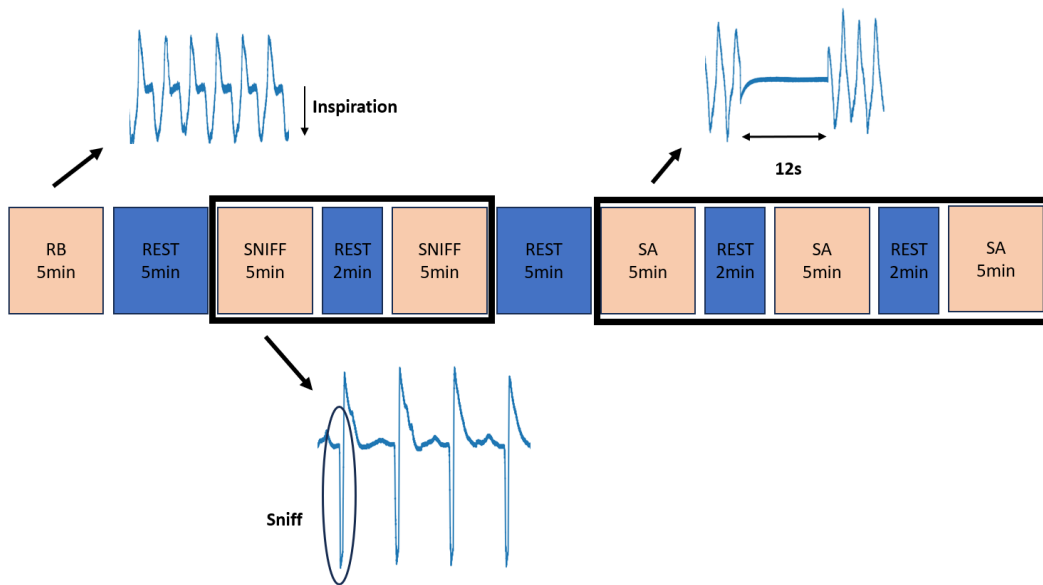


Figure 1. Experimental protocol. Patients followed this sequence: 1) resting breathing for 5 minutes; 2) repeated sniffs performed during two 5-minute blocks separated by a 2-minute rest (SNIFF condition); 3) resting breathing for 5 minutes; 4) repeated 12-second SAs performed during three 5-minute blocks separated by 2-minute rests. The four conditions were studied in the same order in all patients.

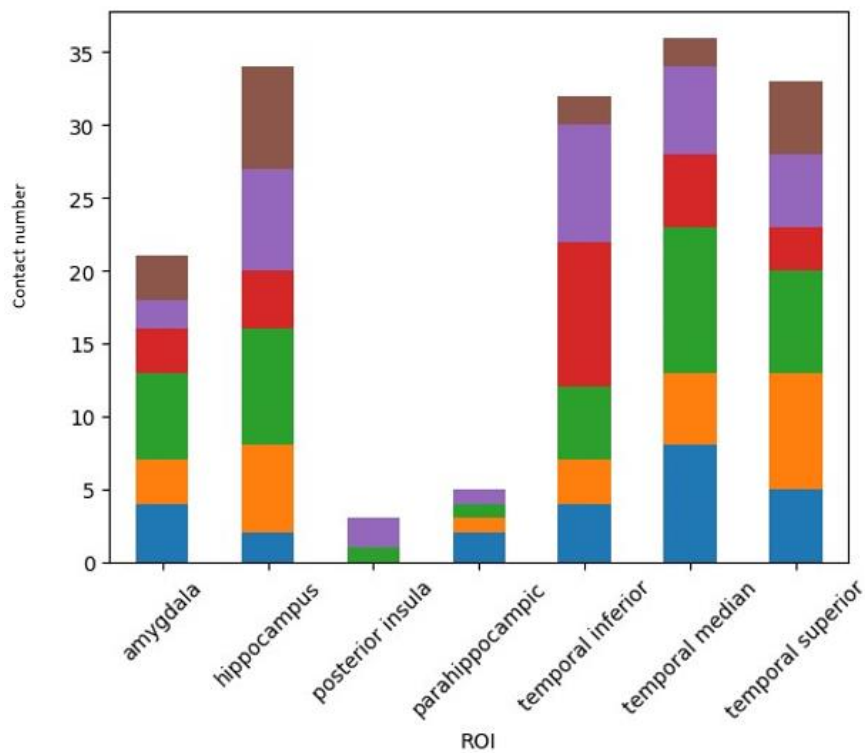


Figure 2. Number of contacts in the analysed regions of interest. The vertical bars indicate the total number of contacts analysed for each region of interest (ROI); each patient being represented by a specific colour. See "Discussion" for the justification of the ROI selection. Five ROIs (amygdala, hippocampus, temporal inferior, temporal median, and temporal superior) were recorded in all patients, in variable proportions.

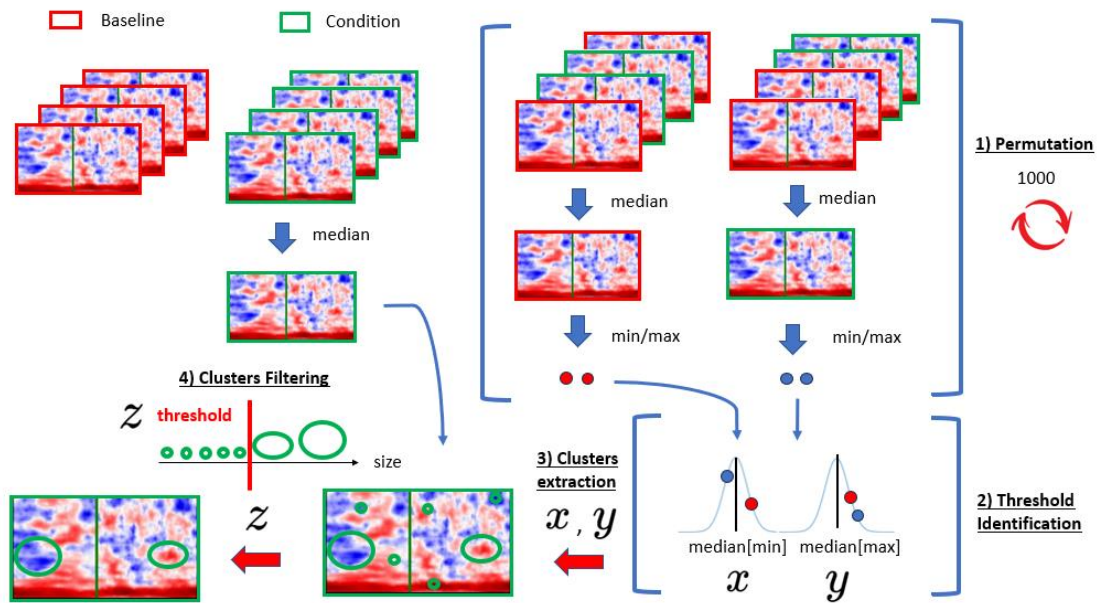


Figure 3. Permutation procedure. For a given experimental condition, the median of time frequency (TF) map across observations was computed and compared to a surrogate distribution to indicate significant power modulations. 1) To do so, all TF maps for our experimental condition were shuffled with the resting breathing set of TF maps. We computed the median across the shuffled set of TF maps and extracted the minimum and maximum values. 2) Across permutations, we generated two distributions for minimum and maximum values. To threshold our measured TF map, we extracted the median for both distributions. 3) With these two thresholds applied to the measured TF map, we revealed clusters. 4) Clusters were then sorted by size, and significant clusters are those above the 99th percentile of the cluster size distribution.

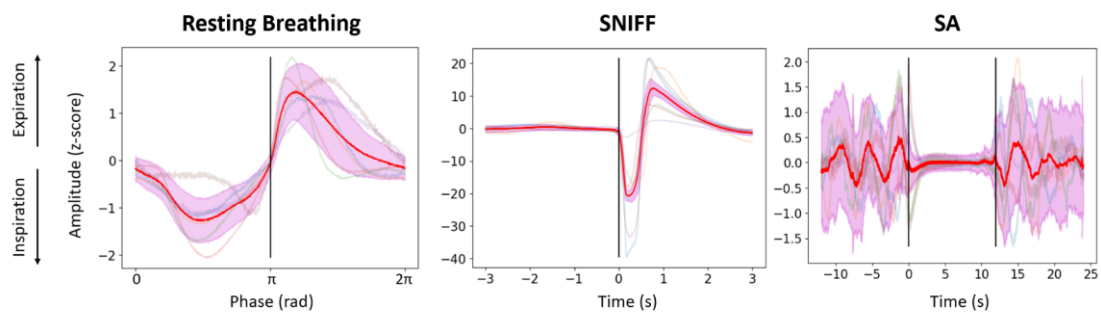


Figure 4. Breathing pattern across the different experimental conditions. In each panel, the red line depicts the mean nasal pressure time dynamics (expressed in z-score values), with the standard deviation indicated by the pink area. Resting breathing: superimposed mean respiratory cycles (coloured lines representing individual patients; red line representing the population) are relative to the inspiration/expiration transition point (vertical black line). SNIFF: Superimposed mean SNIFF manoeuvres (by patient: coloured lines; population: red line) are relative to the start of SNIFF (0). Short apnoea (SA): Superimposed mean SA cycles (by patient: coloured lines; population: red line) are relative to the start of SA (0).

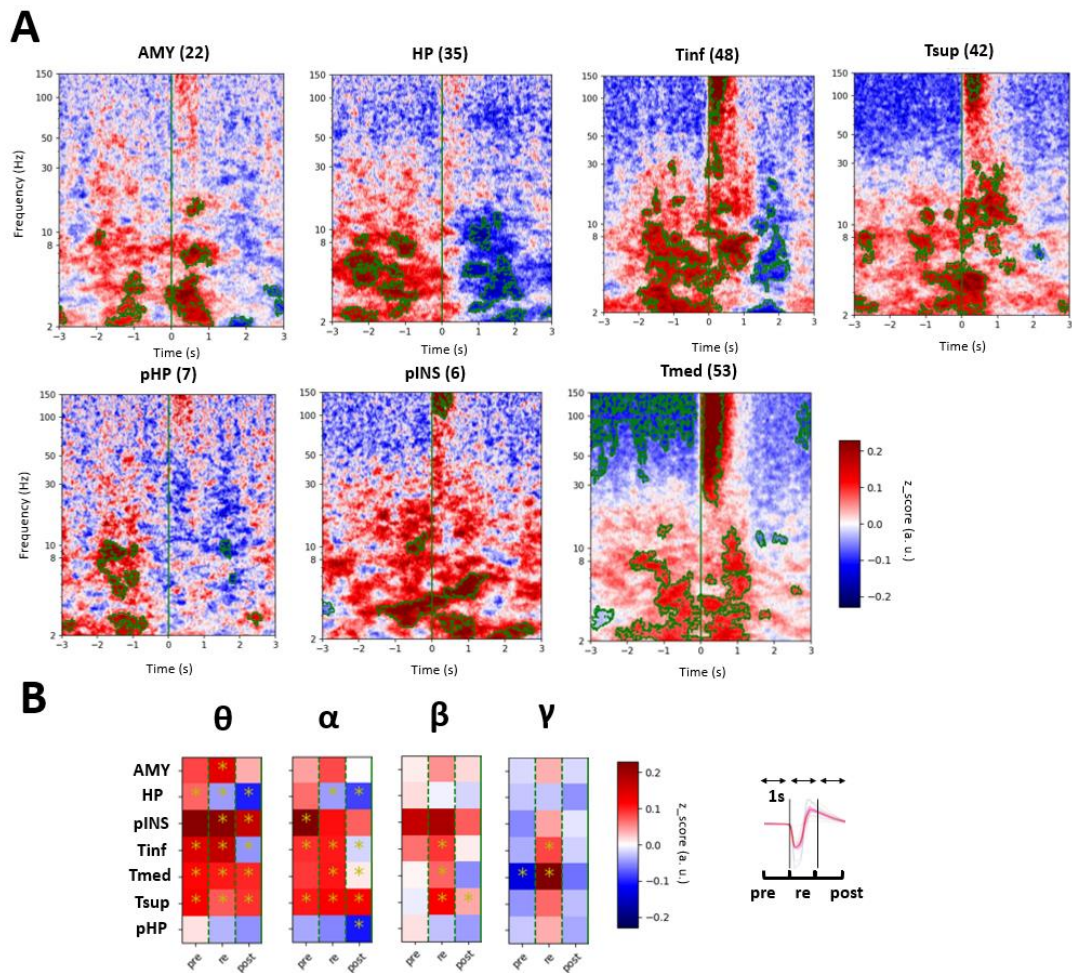


Figure 5. Cortico-limbic dynamics during sniff manoeuvres. (A) Time frequency maps are presented from 3 seconds prior to 3 seconds after the sniff (vertical green line). Power modulations are expressed in terms of zscore differences between resting breathing and sniff results. Statistically significant activity clusters are contoured in green and obtained with a permutation-based approach. Contact numbers for each region are shown in parentheses. **(B)** Activity segmented for each frequency band for 1 second during 3 phases, pre/re (respiratory event)/post. Dashed green lines mark the transition between pre/re and re/post. Significant activity clusters are marked with a yellow star indicating that more than 5% of the segment expressed a significant value under permutation-based cluster.

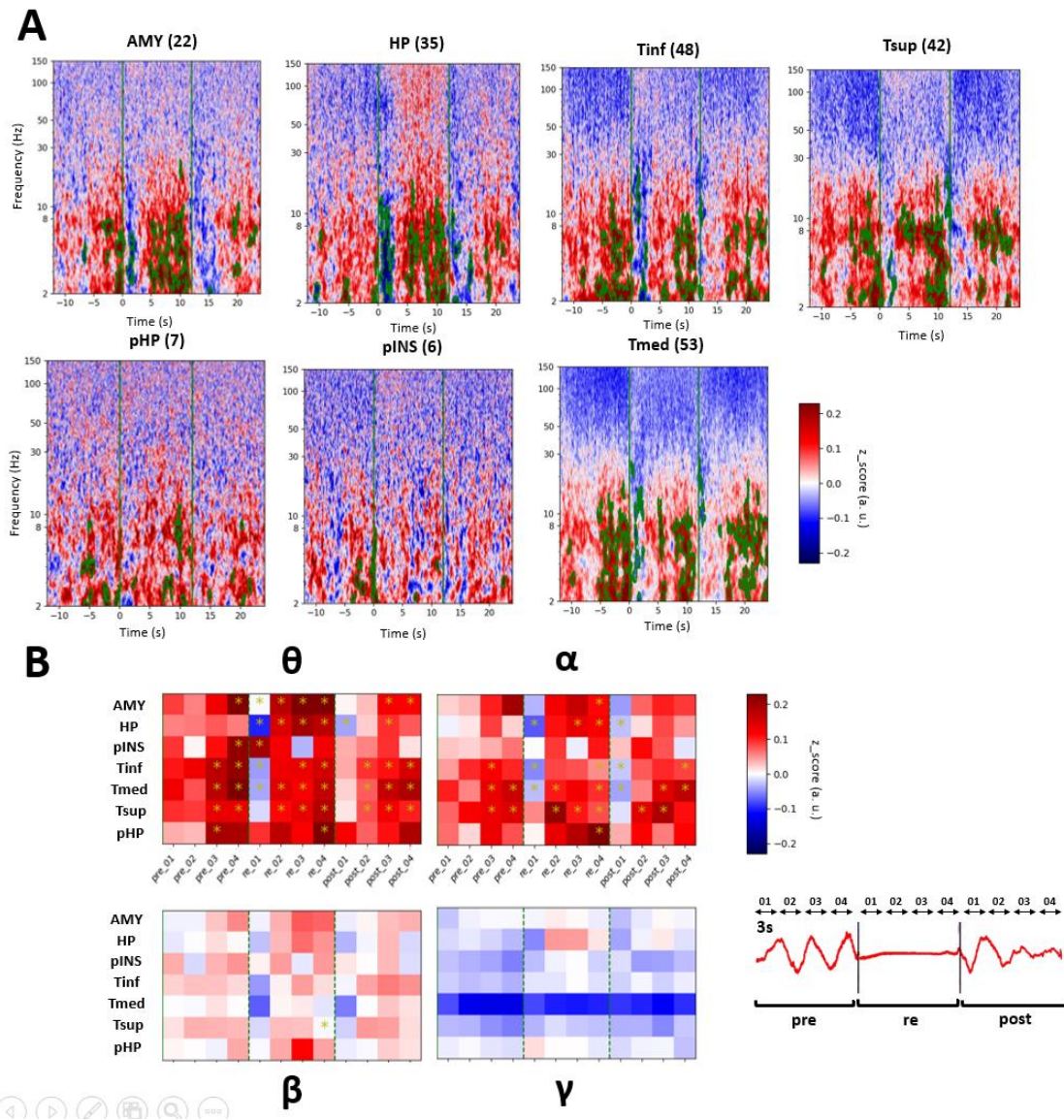


Figure 6. Cortico-limbic dynamics during SA. (A) Time-frequency maps are presented from 12 seconds before to 24 seconds after the start of the apnoea, shown by the first vertical green line. The second vertical green line shows the end of the apnoea (12 second duration). Power modulations are expressed in terms of standard deviation modulation respective to the resting breathing conditions. Statistically significant activity clusters are contoured in green and obtained with a permutation-based approach. Contact number for each region are shown in parentheses. (B) Activity segmented for each frequency band for 3 seconds during 3 phases, pre/re (respiratory event)/post. Dashed green lines mark the transition between pre/re and re/post. Significant activity clusters are marked with a yellow star indicating that more than 5% of the segment expressed a significant value under permutation-based cluster.

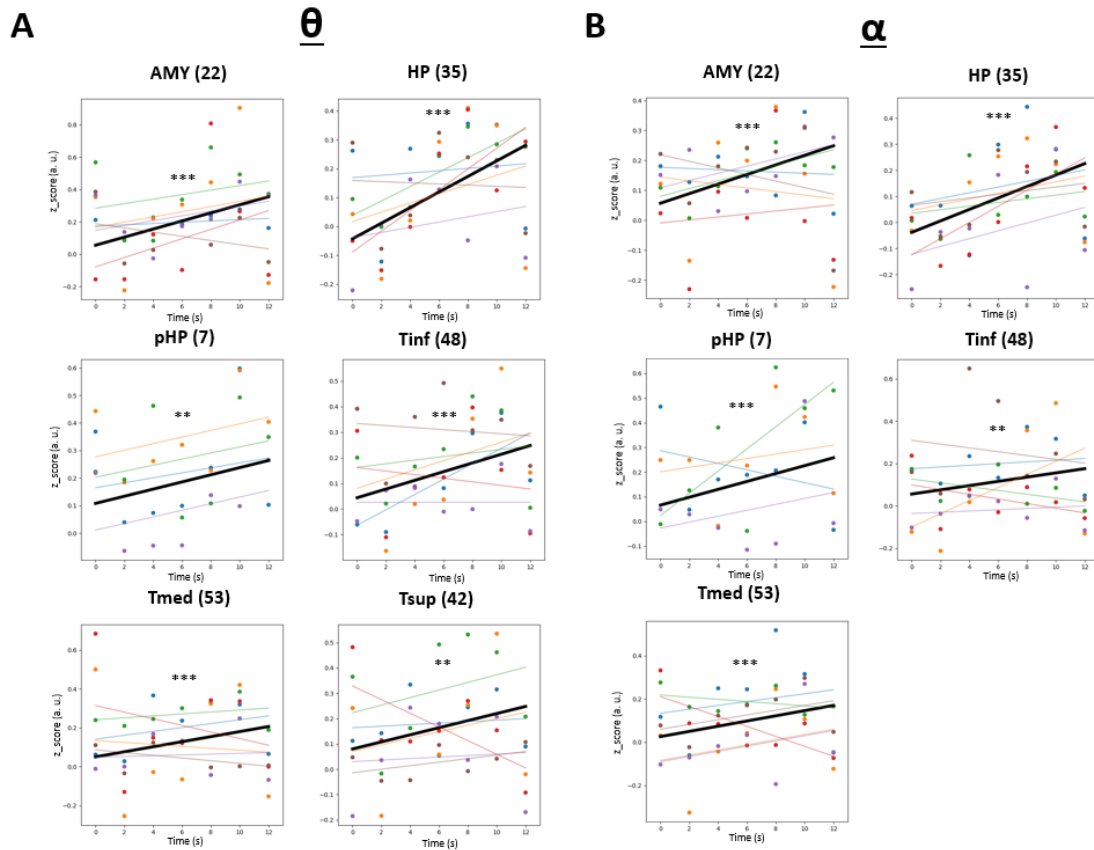


Figure 7. Dynamics of theta and alpha power increase throughout the apnea. Linear mixed model testing power modulations over time for brain regions and band frequencies showing significant power dynamics during SA with patients as a random effect (n=6). For clarity, mean power for 2 second segments is plotted, but p values correspond to the whole signal model. Contact numbers for each region are shown in parentheses. **(A)** Panel for theta band (4-8Hz), all our ROIs depict a significant power increase from start to end of apnea. **(B)** Panel for alpha band (8-12Hz) only Tinf and HP depict a significant power increase from start to end of apnea. *: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001

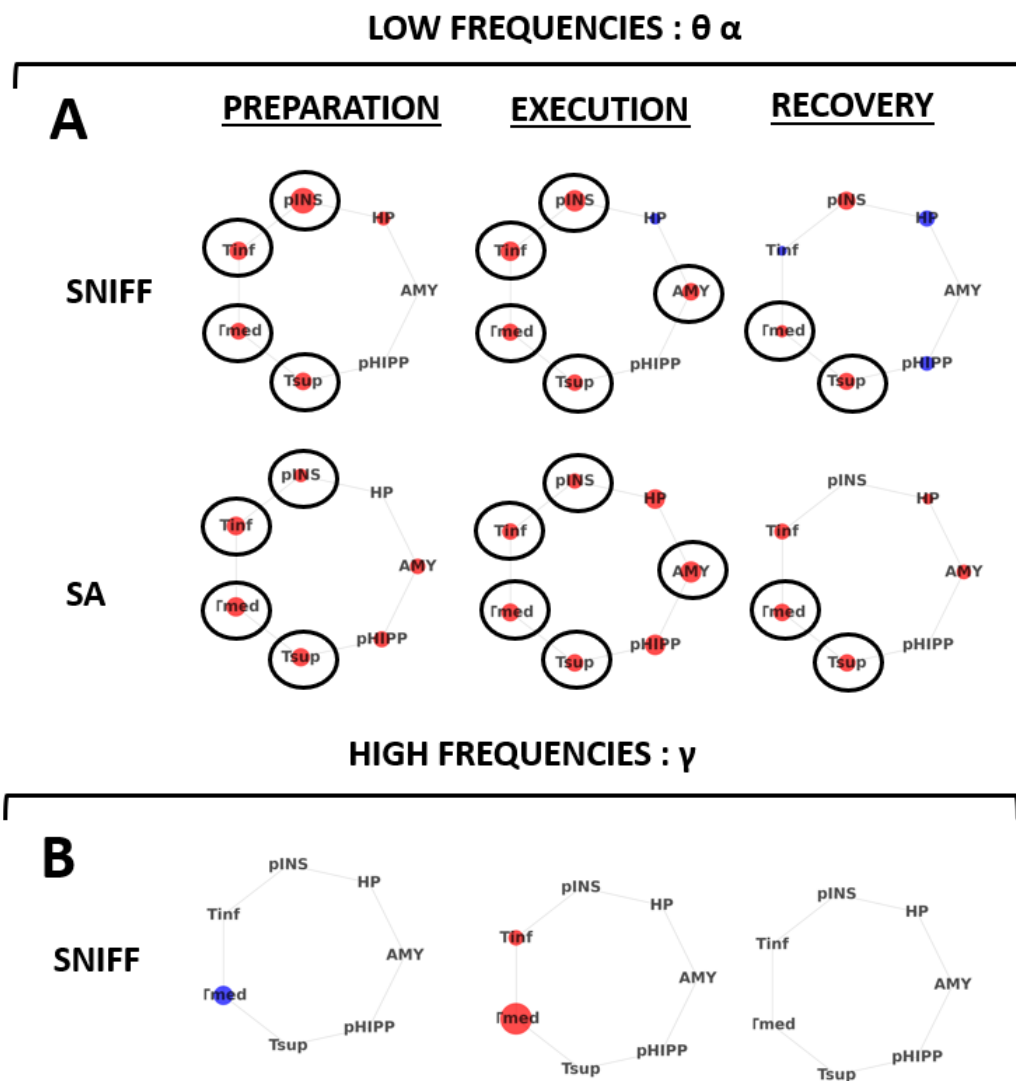


Figure 8. Schematic representation of brain regions where alpha/theta power increased by both SNIFF and SA. (A) Significant power decrease (blue circle) or increase (red circle) shown over time for both SNIFF and SA for theta and alpha. Power values are shown by the circle size, and no circle indicates no significant power modulation. Black circles indicate regions that have the same power modulation behaviour in both conditions (B) Same representation but for gamma. SA is not represented because no significant modulation was shown.

7.3 Conclusion

Cette première étude visait à identifier, au travers de la réalisation de manœuvres respiratoires volontaires, le lien entre l'exploration olfactive de l'environnement et l'activité de structures cérébrales impliquées dans des traitements émotionnels.

Premièrement, les résultats confirment l'implication de plusieurs régions cérébrales déjà identifiées dans la littérature comme intervenant dans le sniff et l'apnée, telles que l'insula postérieure, l'hippocampe et l'amygdale, mais mettent aussi en évidence le rôle du cortex temporal supérieur, médian et inférieur. De plus cette étude précise la nature des activités mises en jeu lors de ces manœuvres, notamment par des activités dans les bandes theta et alpha. Et enfin, ces résultats mettent en avant une dynamique lors de ces manœuvres en ayant identifié des activités différentes pendant la phase de préparation et celle de réalisation de la manœuvre respiratoire.

Cette étude fournit des éléments supplémentaires pour comprendre la complexité des réseaux corticolimbiques liés à la respiration, de leur implication dans la dyspnée et plus généralement dans les états émotionnels en précisant la nature des activités impliquées lors de ces manœuvres et les dynamiques d'activité. Elle met également en lumière un rôle crucial de l'amygdale dans l'orchestration de deux manœuvres respiratoires. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse que le contrôle volontaire de son environnement olfactif implique des régions du système limbique aussi impliqué dans l'inconfort ressenti dans la dyspnée.

Ces résultats pourraient être utilisés pour élucider les mécanismes des déficits olfactifs décrits dans les maladies altérant les structures cérébrales profondes, telles que la maladie de Parkinson. Notamment en faisant un lien entre des déficits et un contrôle moteur respiratoire altéré et perception olfactive. Ces résultats pourraient aider à concevoir des programmes thérapeutiques de rééducation ciblant la respiration.

8 Étude 2 : Identification des processus physiologiques de soulagement d'une dyspnée expérimentale par des odeurs

8.1 Préambule

Après avoir étudié l'organisation de la commande volontaire de manœuvres respiratoires impliquées dans l'exploration olfactive, nous souhaitons tester le cœur de cette thèse : les odeurs plaisantes peuvent-elles soulager la dyspnée ?

Nous avons vu précédemment que des odeurs ont déjà été utilisées, avec succès, pour soulager la dyspnée, notamment avec le menthol. Cependant, le menthol est une odeur très particulière, car elle évoque une réaction trigéminal importante. De plus, les études ayant utilisé le menthol se sont intéressées principalement à la réponse subjective des sujets sans s'intéresser particulièrement aux variations d'activité du système nerveux autonome, des rythmes cérébraux, ni de la respiration. Dans cette thèse nous souhaitons tester si l'effet émotionnel des odeurs et leurs conséquences neurophysiologiques peuvent aussi induire un soulagement de la sensation de dyspnée. Il était donc essentiel de faire la mesure de l'ensemble de ces paramètres.

Par la suite, nous avons stimulé nos sujets avec deux odeurs pendant l'induction de deux types de dyspnée, une avec charge métabolique et une avec charge mécanique, car nous avons vu qu'elles ne nécessitent pas la même prise en charge et pourraient ainsi être différemment soulagées par la stimulation olfactive.

Pendant cette induction nous avons enregistré les réponses subjectives aux odeurs, mais aussi l'activité des rythmes cérébraux, l'ECG afin d'évaluer l'état du système nerveux autonome et la respiration.

8.2 Paper in prep 2 : Olfactory stimulation can alleviate the affective dimension of CO₂-induced dyspnea and modify brain responses in healthy humans.

Jules GRANGET¹, Marie Cécile NIÉRAT¹, Aurélie DEMATONS², Caroline SEVOZ-COUCHE¹, Capucine MORELOT-PANZINI^{1,4}, Nathalie BUONVISO³, Thomas SIMILOWSKI^{1,4}

1 Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris, France

2 Le Musc&laplume, Paris, France

3 Université Lyon 1, CNRS UMR5292 INSERM U1028, Codage Mémoire Olfaction, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon, France.

4 AP-HP, Groupe Hospitalier Universitaire AHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Département R3S, Paris, France

Article en version de travail

8.2.1 Introduction

Dyspnea is defined as "the symptom than conveys an upsetting or distressing awareness of breathing" (Demoule et al., 2024). It is one of the worst sufferings that a human being can experience, worse than pain because of its constant association with fear. Through multiple mechanisms, dyspnea profoundly alters patients' quality of life and leads to social isolation (Janssen et al., 2015). This makes the management of dyspnea a primary concern that is rooted in ethical and moral considerations (Başoğlu, 2017). The first therapeutic approach to alleviate dyspnea is to correct its causative physiological abnormalities. When this correction cannot be achieved and dyspnea persists in spite of etiopathogenic treatments, a paradigmatic shift toward symptomatic approaches is necessary. Opiates can be effective in this indication, but treatments devoid of their side effects are needed. Several non-pharmacological interventions can relieve dyspnea, no so much by decreasing the neural drive to breathe and the corresponding corollary discharge (Banzett et al., 1990; Parshall et al., 2012), but rather by altering the central processing of respiratory sensations (Parshall et al., 2012). Such interventions include, for example, approaches based on afferent reinforcement according to the "fool the brain" principle (Morélot-Panzini, 2017) such as L-menthol inhalation (Sato et al., 2023) or the projection of a flux of air on the face (Bureau et

al., 2024; Lockett et al., 2017), or approaches based on attentional distraction and/or relaxation, such a musical stimulation (Bureau et al., 2024; von Leupoldt et al., 2007).

In this context, olfactory stimulation could constitute a good candidate for dyspnea relief. Firstly, the olfactive system has a direct neuroanatomical connection to brain regions involved in emotional and memory processing such as the amygdala and the hippocampus (Carmichael et al., 1994; Wilson and Steward, 1978) (Root et al., 2014) and olfactory stimulation induces powerful memory-based emotions (Chu and Downes, 2002). Pleasant odorants have anxiolytic effects (Chang and Shen, 2011). These properties could interfere with the processing of dyspnea-inducing respiratory afferents. In parallel, pleasant olfactory stimulation slow down breathing frequency (Bensafi et al., 2002; Masaoka et al., 2005), an effect that can be generally beneficial through the associated modulation of brain activity and reinforcement of the parasympathetic tone (Juventin et al., 2023; Russo et al., 2017). In the particular context of dyspnea, it can be speculated that such an olfactory-related reduction of the neural drive to breathe could constitute and added benefit.

The present study tested the hypothesis that olfactory stimulation can attenuate experimental dyspnea in healthy humans. Twenty-seven participants were subjected to carbon dioxide rebreathing (CO₂-rebreath)(Read, 1967), and presented with idiosyncratic pleasant and unpleasant odors, or no odor. In the different conditions, respiratory, cardiac and brain responses were studied concomitantly with psychometric responses.

8.2.2 Material & Methods

1. Participants

Twenty-seven healthy volunteers (16 males and 11 females, age: 22/19/52 years, height: 170/150/189 cm, weight: 63/42/109, presented median/min/max) participated in the study. All participants were nonsmokers, without any difficulties to breathe through the nose, without anosmia, free of heart, lung, neuromuscular or other disease and were not taking any long-term treatment. Participants gave informed written consent to the procedures which conformed with the Declaration of Helsinki and were approved by the adequate regulatory and ethical body according to the French law (*Comité de Protection des Personnes Île-de-France X*, decision 92-2021).

2. Experimental protocol

The study comprised 4 sessions spread across 4 weeks, with one week between each session (**Figure 1**).

First session

The first session was identical for all participants. Firstly, the participants filled the 6 items short version of the STAI State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Knowles and Olatunji, 2020; Marteau and Bekker, 1992) and the Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness questionnaire (MAIA) (Mehling et al., 2012). Secondly, the participants were asked to evaluate a panel of 10 odors known for their agreeableness by rating their perceived pleasantness from zero ("very unpleasant") to 10 ("very pleasant ") on a 10-cm visual analog scale (odor-VAS). Each of the 10 odors (namely 1: hedione HC, perceived as

jasmine; 2: orange essential oil, perceived as orange; 3: phenyl ethylic alcohol, perceived as rose; 4: lavender essential oil, perceived as lavender; 5: rosemary essential oil, perceived as rosemary; 6: ethyl vanillin, perceived as vanilla; 7: peppermint essential oil, perceived as mint; 8: ethyl maltol, perceived as caramel or jammed strawberries; 9: alpha ionone, perceived as violet; 10: helvetolide, perceived as musk) was presented under the form of cartridge-contained impregnated polymer beads, according to a computer-guided procedure ensuring standardization across odors and across participants. Thirdly, the participants were asked to freely explore (without attempt at standardization) the three odors they had selected as the most pleasant among the 10-odor panel and three odors known for their universal unpleasant properties (1: suederal, perceived as leather; 3: nonadienol, perceived as rotted cucumber; 3: Patchouli essential oil, perceived as patchouli.). They were instructed to evaluate pleasantness, intensity, arousal, familiarity and personal evocative memory power on five 10-cm visual analog scale. In the end, a personal pleasant and unpleasant odor were selected for each participant.

Second, third and fourth session

The rest of the study consisted in 3 random-order sessions: no odor, pleasant odor, and unpleasant odor. During these sessions, the participants were comfortably seated in a lounge chair with their head supported. They were instructed to minimize movements and to keep their eyes opened while avoiding to concentrate their gaze on a fixed point. They breathed through a medical facial mask connected in series to a specifically designed cartridge filled with impregnated polymer beads to administer the olfactory stimulation (same technology as during the first session; non-impregnated beads for the "no odor" session) and then to the measurement apparatus (see below II.3.1). At the start of each session, the participants had to breathe calmly through the nose with eyes opened (resting breathing, RB condition) to establish a baseline. They then answered the state trait anxiety inventory short form (sSTAI) (Marteau and Bekker, 1992) and one question asking how relaxed they felt (RELAX score) precisely : "I am relax" from "not at all" to "completely". During the "pleasant" and "unpleasant" sessions, the tested odor was presented to the participants who were asked to rate the intensity of the odor on a 10-cm VAS. Odor intensity was then adjusted to reach 7 on the VAS by presenting the odor to the participant and if too low adding an extra cartridge. Two types of experimental dyspnea were then induced, the first through

inspiratory elastic loading (MECA condition) according to a previously published procedure (Bianquis et al., 2024), the second through a modified CO₂ rebreathing technique (CO₂ condition). In the MECA condition, elastic bands were tightened around the thorax until the participants provided a 7 ± 1 rating of their respiratory discomfort (see below, III.5.1) on a 10-cm VAS. The participants then had to sustain breathing with the elastic load for 5 minutes. For the CO₂ condition, we modified the original CO₂ rebreathing technique described by Read (Read, 1967) as follows. The participants were connected to a 10-liter rebreathing bag containing a 7%CO₂-93%O₂ gas mixture, in which they breathed until they provided a rating of their respiratory discomfort (see below, III.5.1) of 5 on a 10-cm VAS. A timer was then set for 5 minutes. After this point, the level of respiratory discomfort was maintained from 5 to 7 by intermittently opening the rebreathing bag. The participants were returned to room air breathing at the chime of the timer.

3. Physiological measurements

Cardiorespiratory variables.

The participants breathed through a medical facial mask assembled in series with a pneumotachograph (3700 series, linearity range 0 –160 l/min; Hans Rudolph, Kansas City, MO) connected to a +/- 2 cmH₂O linear pressure transducer (DP45-18; Validyne, Northridge, CA) and with a two-way valve (2700 series; Hans Ruldolph) that enabled end-tidal CO₂ measurement at the expiratory port by an infrared CO₂ gas analyzer (Servomex, Plaine Saint Denis, France). For dyspnea induction, a rebreathing bag was connected to both sides of the two-way valve to create a closed-loop circuit. The electrocardiogram (ECG) was measured with 3 surface electrodes placed on the left and right wrist, and on the left external malleolus or the left iliac fossa. All signals were sampled at 2 kHz (PowerLab, AD Instruments), respiratory and ECG signals were duplicated to be sent to the EEG amplifier to avoid any temporal jitter with post synchronization.

Electroencephalogram.

An active electrode system (ActiCap; BrainProducts) was used to record scalp EEG from 32 electrodes positioned according to the international EEG 10 –20 system. The recordings were amplified and digitized at 1 kHz (BrainAmp; BrainProducts). Recordings were referenced to FCz with a ground at FPz.

4. Processing of physiological signals

Signal preprocessing was conducted using python, all scripts are available online on Github (github.com/JulesGranget/Script_Python_iEEG_Paris_git).

Respiratory recordings.

The preprocessing of respiratory signals and the detection of the respiratory cycles was achieved using a toolbox developed by the team (Ghibaudo et al., 2023). This algorithm performs 3 main operations: signal smoothing for noise reduction, detection of inspiration/expiration using zero-crossing points or slope analysis and finally cycle cleaning. Cleaning consists in applying a bessell filter from 5 to 45 Hz, normalizing by the median and then smoothing the signal using a gaussian window. Respiratory cycles, starts and stops, were identified based on a crossing zero/derivative approach. Respiratory cycles were then cleaned and excluded to ensure optimal detection, firstly with automated scripts using MAD and median approach and secondly by visual inspection. Afterward, inspiration and expiration duration were measured, as well as instantaneous respiratory frequency, determined as the inverse of the respiratory cycle duration. Volume amplitude for each cycle was calculated by integrating the flow signal provided by the pneumotachograph.

ECG recordings.

A cleaning step was firstly achieved on ECG signal using the physio toolbox developed by the team (Ghibaudo et al., 2023). The preprocessing consists in applying a bessell filter from 5 to 45 Hz and then normalizing by the median. Peaks were then detected using a positive peak threshold of 5 MAD above the median, peaks were then visually explored to ensure an optimal detection. Classic descriptive statistical metrics from heart rate variability (HRV) were then extracted from R-R interval time series (Shaffer and Ginsberg, 2017) : MEDIAN, for the median value of RRI, MAD, for the median absolute deviation of RRI, RMSSD, for the root

mean square of successive differences between normal heartbeats and pNN50, for the percentage of adjacent NN intervals that differ from each other by more than 50 ms.

EEG recordings.

A. Preprocessing. The EEG signals were first undersampled at 500Hz. Data were mean centered and a line noise removing was performed using MNE notch filter (Gramfort et al., 2013) at 50, 100 and 150Hz. Then an independent component analysis was performed to remove the electrooculogram (EOG), 15 components were used and components with strong and general bipolar activation from frontal to occipital or from right to left were removed. Movement artifacts were automatically identified using abnormal high frequency activities, abnormal root mean square across signal and concomitant presence on several electrodes. Artifacts correction was then applied and consisted in replacing the signal with pink noise possessing the same frequential content of participant EEG signal. All artifacts were visually inspected, and if too much of them were present, the participant was discarded from the study.

B. Event-related potentials analysis. For event related potential analysis we first used a low pass filter at 45Hz. Then 6-second inspiratory centered epochs were extracted and z-scored. Epochs with an amplitude higher or lower than 3 standard deviations were discarded. The retained epochs were then averaged to obtain a result for one participant. All participant results were finally ensemble averaged in a population approach. The different response that we will measure on the respiratory cycle will be referred to as respiratory related signal (RRP).

C. Topoplots. In order to represent statistically significant responses in a compact way for each electrode, differences between each condition and baseline were computed and summed in period of time that were identified as significant by permutation-based clustering statistics. This sum was subsequently normalized by the number of electrodes that had been summed. The value extracted for each electrode are represented on a topoplot using MNE python layout.

D. Histograms. The sum of all values across topoplots are represented with histograms for the given condition.

5. Psychometric assessment of dyspnea.

Extemporaneous evaluation with visual analog scales (VAS).

Prior to the experiments, participants were taught to distinguish respiratory discomfort (affective dimension of dyspnea) from respiratory sensation (sensory dimension of dyspnea) using a music analogy ("*when listening to a piece of music, you can tell how loud it is and how pleasant it is; music you do not like can be unpleasant when played softly and will become more unpleasant when played loudly, whereas music you like will not be unpleasant even when played loudly.*") (Banzett et al., 2015; Morélot-Panzini et al., 2016). During dyspnea induction, participants used 10 cm electronic VAS (VAS response meter, AD

Instruments, Australia) to continuously rate the intensity of respiratory discomfort (A-VAS, from 0 ["none"] to 10 ["maximum imaginable"]) and the intensity of respiratory sensation (S-VAS, from 0 ["none"] to 10 ["maximum imaginable"]).

Post hoc evaluation with the Multidimensional Dyspnea Profile (MDP).

Immediately after each dyspnea induction, participants filled out the French version of the MDP (Banzett et al., 2015; Morélot-Panzini et al., 2016). The MDP consists of 11 items, each evaluated on a 0–10 NRS including: 1 item (A1) describing the intensity of respiratory discomfort (also termed "dyspnea unpleasantness" [maximum score of 10]), which corresponds to the A-VAS described above; 5 items describing the sensory qualities of dyspnea (excessive breathing effort; air hunger; chest constriction; need to concentrate on breathing; breathing a lot) which can be pooled into a sensory quality score, SQ (maximum value of 50); and 5 items describing the emotional qualities (anxiety, depression, frustration, fear, anger) which can be pooled into an emotional response score, A2 (maximum value of 50). By analogy with multidimensional pain models, MDP scores can be grouped as sensory (SQ) and affective dimensions (A1+A2) or as immediate perception response (SQ+A1) and emotional dimensions (A2). When filling out an MDP, respondents are asked to focus on a specific event or period, in this case the end of the dyspnea induction, in the present study the last minute of the dyspnea challenge.

6. Statistics.

Inferential statistics

All statistics that did not include EEG signal, notably all data from questionnaire presented across the study, were analyzed using a python library that regroup all classical inferential statistical test called Pingouin (Vallat, 2018). Inhouse scripts were designed to select the appropriate statistical test regarding two datasets regarding observation number, normality, homoscedasticity, sphericity, or study design. For each analysis presented in the "Results" section, the test used is mentioned together with the corresponding results. Statistical significance was retained when $p < 0.05$.

Permutation based statistics

The statistical analysis for EEG signals was conducted using a permutation approach that enable to deal with multiple comparison problem and artificially high family-wise error rate as well as non-parametric conditions (Maris and Oostenveld, 2007). A global classic cluster permutation approach to detect significant power increase in one condition compared to baseline was conducted (**Figure 2**). In this study, the baseline can correspond either to the RB condition for "intra" analysis, exploring the condition effect or conditions (RB, CO₂) for the session without odors to explore odor effects so for "inter" session analysis. In one electrode, epochs from all participants for the baseline, and the interest condition were extracted. A series of 1000 permutations was performed, a permutation consisting in the following steps: first, a shuffled signal is constructed by selecting randomly between the baseline and the condition to match the number of epochs originally present in the condition of interest. The median shuffled signal is computed. Finally, the min, max of this signal is extracted. Repeating this process 1000 times enables us to build 2 populations of min and max. The median of these 2 populations will represent our threshold for extracting clusters, every

ensemble of power value above the obtained min or above the obtained max will constitute a cluster. Clusters are then sorted by size and our significant clusters will be ones that are above the 99th percentile of the cluster size distribution. Because we want to explore significant power differences inside and between session, respectively “intra” and “inter” session, this cluster permutation approach was computed several times.

8.2.3 Results

1. Effects of dyspnea challenges on breathing pattern, psychophysiological measurements, neurovegetative response, and brain activity.

Breathing pattern

Elastic loading and CO₂ decreased breathing frequency comparing to rest breathing (RB) 14.94 breath/min in RB to 16.65 breath/min in MECA and 17.19 breath/min in CO₂ (Friedman, $W=0.14$, $p = 0.01$, pairwise Wilcoxon test). Elastic loading decreased tidal volume from 0.84 L in RB to 0.77L, while CO₂ increased it to 1.66L (Friedman, $W=0.72$, $p < 0.001$, pairwise Wilcoxon test) (**Figure 3A**). All respiratory metrics results are present in **Table 1**.

Psychophysiological measurements

The MDP-A1 score was 7.07 +/- 0.78 for MECA and 8.22 +/- 1.01 for CO₂ (Wilcoxon, $W=21$, $p<0.001$), indicating that experimental dyspnea had been properly induced and confirming previous results showing that CO₂ stimulation induces more unpleasant dyspnea than mechanical loading (Banzett et al., 2008b). The MDP-A2 score was also significantly higher during CO₂, 1.99, as compared with MECA, 0.87 (Mann-Whitney, $U=542.5$, $p<0.01$). CO₂ increased the reported air needed by participants from 4.11 for MECA to 8.03 (Wilcoxon, $W=11.5$, $p<0.001$), and MECA increased the tightness reported by participants during breathing from 4.22 for CO₂ to 7.78 (Wilcoxon, $W=7$, $p<0.001$). To describe their respiratory discomfort, 17 participants selected “air needed” for CO₂ and 18 “tightness” for MECA.

sSTAI significantly increased during MECA and CO₂ respective to BL, the increase being greater for CO₂ (RB: 17.95 +/- 15.09; MECA: 27.54 +/- 19.12; CO₂ to 49.27 +/- 25.79; Friedman, $W=0.54$, $p < 0.001$, pairwise Wilcoxon tests). RELAX significantly decreased during MECA and CO₂ respective to BL, the decrease being greater for CO₂ (RB: 80.87 +/- 17.05, MECA: 61.86 +/- 27.51; CO₂: 33.41 +/- 26.79; Friedman, $W=0.67$, $p<0.001$, pairwise Wilcoxon tests) (**Figure 3B**).

Neurovegetative response

pNN50 and MAD were statistically significantly lower during MECA as compared to RB (pNN50 42.55% +/- 24.76 to 32.45% +/- 25.96, Friedman, $W=0.23$, $p < 0.001$, pairwise Wilcoxon tests; MAD 0.06 second +/- 0.03 to 0.05 second +/- 0.02; Friedman, $W=0.11$, $p = 0.044$, pairwise paired t-test). CO₂ significantly increased MEDIAN heart rate from 0.81s +/- 0.12s to 0.73s +/- 0.12s and MECA decreased it to 0.82s +/- 0.15 (Friedman, $W=0.53$, $pval<0.001$, pairwise Wilcoxon tests) (**Figure 3C**). Overall, our observations suggest a decreases parasympathetic valence during MECA but not during CO₂.

Brain responses

The topoplots in **Figure 4A left** show significant differences in RRP amplitude between RB and MECA (top) and CO₂ (bottom). While no difference is associated with MECA, a significant RRP appears on 13 electrodes (40%) in CO₂, representing a response on a large antero-posterior region. Examples of RRP recorded by three electrodes FC1, C3, P3) are shown in **Figure 4A right**. When representing significant response during inspiration and expiration separately, we observed that the network of responses was wider during inspiration comparing to expiration, respectively 13 electrodes (40%) versus 2 (6.25%), notably with more central responses for inspiration (**Figure 4B**). These results led us to focus the rest of the analysis on the CO₂ condition.

2. Effects of olfactory stimulation on CO₂-induced respiratory discomfort and neurovegetative responses.

Validity of olfactory stimulation

The comparison between the pleasant and unpleasant odors selected by the participants to our study shows statistically significant differences in favor of the pleasant odor for pleasantness (Wilcoxon, $W < 0.001$, $p < 0.01$), familiarity (Wilcoxon, $W = 8$, $p < 0.01$) and evocation (Wilcoxon, $W = 30.5$, $p < 0.01$).

Effects of olfactory stimulation on the responses to CO₂ stimulation

A. Odor presentation induced no significant changes in VT (two-way repeated measures ANOVA, $F = 2.35$, $p_{\text{val}} = 0.10$) nor breathing frequency (two-way repeated measures ANOVA, $F = 0.76$, $p = 0.46$), as illustrated in **Figure 5A**. All respiratory descriptors are presented in **Table 2**.

B. MDP ratings were not modified by odors (A2, o: 1.99, +: 1.8, -: 2.16; Friedman, $W = 0.02$, $p = 0.56$).

The same was true for sSTAI (repeated measures ANOVA, $F = 0.74$, $p = 0.47$) and RELAX (repeated measures ANOVA, $F = 0.03$, $p = 0.40$) (**Figure 5B**).

C. Odor presentation had no significant effects on HRV metrics (MEDIAN: Friedman, $W = 0.01$, $p = 0.74$; MAD: Friedman, $W = 0.02$, $p = 0.46$; RMSSD: Friedman, $W = 0.01$, $p_{\text{val}} = 0.70$; pNN50 Friedman, $W = 0.02$, $p = 0.46$) (fig.5, C).

3. Effects of olfactory stimulation on CO₂-induced brain responses.

Figure 6A shows the difference in RRP amplitude between the RB and CO₂ conditions. As illustrated by the topoplots (**Figure 6A top**), RRP amplitude was significantly higher during CO₂ in a large number of electrodes whatever the odor condition (13 electrodes without odor, 20 electrodes with the pleasant odor and 24 electrodes with the unpleasant odor). Examples of RRP recorded by FC1 and CA electrodes (**Figure 6A bottom**) indicate that RRP can also be expiratory related. **Figure 6B** reveals increased inspiratory RRP during CO₂ as compared to RB, during "no odor" and "pleasant odor" (13 electrodes in each case) and more marked during "unpleasant odor" (22 electrodes). Expiratory RRP are present in 2 electrodes during RB, 9 during "pleasant odor" and 13 during "unpleasant odor". **Figure 6C** shows that the unpleasant odor increases the inspiratory RRP CO₂ from 9.94 to 24.98 in inspiration whereas the pleasant odor decreases it to 7.98. During expiration the decrease

goes from 1.39 without odor versus -4.83 with pleasant odor and further decrease to -15.21 with unpleasant odor.

4. Differential responsiveness to pleasant olfactory stimulation

Identification of a responder population

Examining the individual data showed that some participants exhibited a reduction in MDP A2 ratings when CO₂ stimulation was coupled with the presentation of their chosen pleasant odor. We thus arbitrarily separated our study population in two groups. Participants with MDP A2 ratings lower in the "pleasant odor" condition than in the "no odor" condition were allocated to a "A2 responder" group (REP, n=15), to be compared with a "A2 non responder" group (noREP, n=12). **Figure 7A** quantifies the "pleasant odor" associated decrease in A2 defining REP participants (delta A2 between "no odor" and "pleasant odor" = 1.04, p<0.01). In the noREP participants, there was no statistically significant difference in A2 between these two olfactive conditions. **Figure 7A** also shows that REP participants rated A2 significantly higher than noREP participants during the "no odor" and the "negative odor" condition (Mann-Whitney, U=148, p<0.01), but this difference did not exist for the "positive odor" condition.

Comparison between responders and non-responders

A. Baseline characteristics of the participants. There was no statistically significant difference between REP and noREP respectively regarding sex (9 males, 7 males), age (24.86y, 24.5y), height (171.8m, 168.3m), weight (66.66kg, 62kg). The participants in the REP group had significantly higher sSTAI scores than those in the noREP group (REP 23.37 +/- 16.78 vs. noREP 11.17 +/- 9.47, unpaired t-test, T=2.38, p=0.02). They also had significantly lower RELAX scores (REP 75.61 +/- 18.77 vs. noREP 87.44 +/- 13.82; Mann-Whitney, U=131.5, p=0.04) (**Figure 7A**). No significant difference was found between the two groups regarding the MAIA questionnaire (not shown). Regarding the evaluation of the selected odors, there was no difference between REP and noREP for pleasantness, arousal, familiarity, and evocation, both for positive and negative odors. REP participants provided initial intensity ratings for the positive odor that were statistically significantly higher than noREP participants (REP 55.95 +/- 20.82 vs. noREP 37.34 +/- 17.17; ANOVA, group F=1.71, p<0.001, odor F=54.16, p<0.001, group*odor F=2.49, p<0.001). (**Figure 7B**).

B. Breathing pattern. No statistically significant differences were identified between the 2 groups regarding cycle duration (two ways ANOVA, group F=0.35, p=0.55, odor F=0.008, p=0.99, group*odor F=0.88, p=0.41) or VT (two ways ANOVA, group F=0.03, p=0.84, odor F=0.65, p=0.52, group*odor F=0.96, p=0.38)(**Figure 7C**).

C. Psychophysiological measurements

A1 ratings did not significantly differ between REP and NO_REP participants (two ways ANOVA, group F=0.89, p=0.34, odor F=0.10, p=0.89, group*odor F=2.09, p=0.13) (**Figure 7D**). The same was true for sSTAI (two ways ANOVA, group F=3.82, p=0.05, odor F=0.39, p=0.67, group*odor F=3.64, p=0.03) and for the RELAX score (two ways ANOVA, group

F=1.03, p=0.31, odor F=0.77, p=0.46, group*odor F=1.9, l=0.15), nor in sSTAI two way ANOVA, group F=1.03, p=0.31, odor F=0.77, p=0.46, group*odor F=1.9, p=0.15).

D. Neurovegetative responses. No statistically significant difference was observed between REP and NO_REP regarding HRV metrics (MEDIAN: two ways ANOVA, group F=0.50, p=0.47, odor F=0.02, p=0.97, group*odor F=0.13, p=0.87; MAD: two ways ANOVA, group F=0.009, p=0.92, odor F=0.50, p=0.60, group*odor F=0.33, p=0.71; RMSSD: two ways ANOVA, group F=0.77, p=0.38, odor F=0.12, p=0.88, group*odor F=0.20, p=0.81; pNN50: two ways ANOVA, group F=0.47, p=0.49, odor F=0.02, p=0.97, group*odor F=0.02, p=0.97) (**Figure 7E**).

E. Brain responses. **Figure 8** presents the differences in RRP's amplitude between REP and No-REP participants in the RB and the CO₂ conditions (left and right, respectively). During RB (**Figure 8A left**) topoplots show that the 2 groups differ during the "no odor" (significant differences in 15 electrodes), which validates their segregation (see above: the EEG response during RB follows the same pattern as the A2 response chosen for group segregation). The two groups also differ during the "pleasant odor" conditions (12 electrodes), but much less so during the "unpleasant odor" condition. During CO₂ (**Figure 8A right**), topoplots show that the 2 groups differ the most during the "unpleasant odor" condition (20 electrodes) and the "pleasant odor" condition (16 electrodes), and much less during "no odor" condition (7 electrodes). Splitting the RRP's analysis between inspiration and expiration (**Figure 8B** and **Figure 8C**) indicates that, during RB, it is during expiration that the most important differences between REP and noREP participants are identified (11 electrodes without odor, 12 electrodes with pleasant odor, 0 significant electrode with negative odor). During CO₂, a different inspiration-expiration was noted, the most important differences between both groups being for "pleasant odor" during expiration (11 electrodes) and during inspiration (15 electrodes). **Figure 9** presents a detailed analysis of the effects of odor on RRP amplitudes in REP and noREP participants.

8.2.4 Discussion

1. Summary of results.

From a psychophysiological point of view, our results, contrary to our working hypothesis, do not evidence a dyspnea-alleviating effect of olfactory stimulation with an idiosyncratically pleasant odor. However, a positive effect on the A2 component of the Multidimensional Dyspnea Profile (affective component of dyspnea) could be discerned in 15 of the 27 participants to the study ("A2 responders"), who appeared to have higher baseline anxiety ratings than the "A2 non responders". From an electrophysiological point of view, our study shows that CO₂-induced air hunger is associated with an EEG signature not described before and that is not observed in response to elastic inspiratory loading. This signature consists in an event-related potential observed 1000 ms after the start of inspiration and visible in central regions over the scalp. Despite the absence of effects on psychophysiological measures, breathing pattern and neurovegetative response, the exposition to pleasant odors modifies the EEG response to CO₂. This is predominantly

observed during the expiratory phase of the breathing cycle, where the CO₂-related event-related potentials are rarefied and attenuated. Of notice, during the "no odor" condition and the "pleasant odor" condition, the A2 responders exhibited statistically significantly different EEG response to CO₂ when compared to their non responder counterparts. In these participants, therefore, pleasant odors concomitantly attenuated the MDP A2 scores and the intensity of the EEG response to CO₂.

2. Responses to dyspnea-inducing procedures: comparison with literature data.

Both experimental dyspnea-inducing procedures induced dyspnea in the manner expected from comparable literature data, both in terms of the sensory experience induced, the corresponding emotional response, and their intensity. Likewise, our observations in the MECA condition resemble those made with the same model, also in normal humans, by (Bianquis et al., 2024) and our observations in the CO₂ condition are similar to those made previously although with different procedures (Banzett et al., 2008b). Comparing the two conditions shows that the procedure that we used to induced dyspnea of the work/effort type (MECA) resulted in a response level markedly inferior to that produced by the air hunger inducing procedure (CO₂). Failure to achieve sufficiently intense dyspnea during MECA in our study might explain our divergent EEG results (see below).

In addition of differences in MDP A2 ratings between MECA and CO₂, the dyspnea-inducing procedures resulted in "general discomfort", as shown by the effects on the RELAX and sSTAI variables. This was also more marked for CO₂ (with sSTAI ratings close to those observed in stable chronic obstructive pulmonary disease patients (Anlló et al., 2020)) than for MECA.

MECA was associated with marked changes in HRV metrics, pNN50 and MAD decreasing significantly comparing to resting breathing. This suggests a parasympathetic withdrawal (Cheng et al., 2022; Shaffer and Ginsberg, 2017), similar to what was observed previously during inspiratory threshold loading in women (Niérat et al., 2017). Of note, heart rate decreased during MECA, in sharp contrast with the effects of inspiratory threshold loading that increases heart rate

(Niérat et al., 2017). We do not have any particular explanation for this finding that will have to be investigated specifically. In the CO₂ condition, heart rate increased, in contrast to previous data (Brown et al., 2007), but HRV metrics did not change, in coherence with a study on 99 female students exposed to 7% CO₂ (Martino et al., 2020).

In the participants to our study, the ERP-based analysis of EEG data did not evidence significant differences between MECA and resting breathing, neither before nor after inspiration (**Figure 4**). In the literature, the application of other types of inspiratory mechanical loads to healthy humans has been associated with preinspiratory potentials (PIPs) (Raux et al., 2007b) and with respiratory-related evoked potentials (Davenport et al., 2007, 1986; Donzel-Raynaud et al., 2004; von Leupoldt et al., 2011). The absence of any such potentials in our participants is therefore surprising, keeping in mind that this is the first time that EEG responses to the type of elastic load that we used are described. Among possible explanations for our observations, the load could have been insufficient to engage the respiratory-related cortical networks involved by inspiratory threshold loading or inspiratory resistive loading, or the type of afferents stimulated could relate to different networks. In contrast, significant EEG differences were found between resting breathing and

the CO₂ condition, under the form of ERP-forming positivity starting at the start of the inspiration and reaching a peak 1000 ms after the start of inspiration, principally visible in central regions. In agreement with previously studies of the EEG response to CO₂ stimulation (Raux et al., 2007b), we did not observed preinspiratory activity in this condition. To our knowledge, this is the first time that an EEG signature associated with CO₂ stimulation in healthy humans is described. Of notice, significant differences between resting breathing and CO₂ were detected quite late after the start of inspiration, which is very different from the very early respiratory-related potentials evoked by loaded inspiration (Davenport et al., 2007, 1986; Donzel-Raynaud et al., 2004; von Leupoldt et al., 2011). This might be interpreted as the CO₂-evoked potentials reflecting the processing and integration of respiratory afferents rather than their detection, perhaps all the more so in view in the different EEG responses between A2 responders and A2 non-responders (see below).

3. Effects of pleasant odors on the EEG response to CO₂ rebreathing in the overall study population

Considering population averaged results, we noticed a decreased EEG response in fronto-parieto-occipital regions during odor stimulation. This decreased appeared more pronounced during expiration, and was more marked for unpleasant odors than for pleasant ones. In the absence of differences between the three odor conditions regarding dyspnea intensity, breathing pattern and neurovegetative response during CO₂ rebreathing, it is likely that the odor-related modulation of CO₂-related ERPs that we observed were predominantly, related to the nature of the odor stimulation. Few studies have investigated EEG responses to pleasant and unpleasant odors. Van Toller et al. (Van Toller et al., 1993) reported a decreased alpha power over left frontal and anterior temporal sites in response to a pleasant odor compared to a control. Kline et al (Kline et al., 2000) described a relative increase in left frontal activation in response to the administration of a pleasant odor. All these studies pertain to brain rhythms rather than ERPs, and it appears difficult to transpose their results to our observations. We did not find data in the literature that would describe the modulation of ERPs of any nature by odor presentation. Of notice, in our results, the effects of olfactive stimulation were lateralized, more marked in the right hemisphere. This was true for both pleasant odors and unpleasant odors, which could be seen as contrasting with data associating right hemisphere activation with aversive stimuli and left hemisphere activation with positive stimuli (Davidson, 2004; Sutton and Davidson, 2000).

4. Effects of pleasant odors on the EEG response to CO₂ rebreathing according to the A2 response

One important reason to evaluate dyspnea using multidimensional tools is the possibility to discern effects of interventions at a more subtle level than when using unidimensional tools (Similowski and Serresse, 2019). Something similar occurred in our study population where some of the participants, in spite of dyspnea unpleasantness ratings (MDP-1) being unaffected by odor presentation in the CO₂ condition, reported lower dyspnea affective dimension ratings (MDP-2) during the presentation of the chosen pleasant odor than in the absence of odor presentation. This is in line with known individual variations in odor sensitivity (Xu et al., 2020). These "A2-responders" exhibited a more marked odour-related

modulation than their non-responders counterparts, which substantiates the validity of the population segregation that we performed. Of note, concomitant psychophysiological and electroencephalographic responses to dyspnea-relieving interventions have been described before (e.g. adapting the settings of a mechanical ventilator or the administration of opiates) (Decavèle et al., 2023; Raux et al., 2019, 2007a) and served, for example, to establish a link between preinspiratory potentials and dyspnea (Decavèle et al., 2023; Raux et al., 2019, 2007a). The present study contributes to fuel the corpus of data linking EEG signatures and the psychophysiological assessment of dyspnea. Of notice, the A2 responders differed from their non-responders counterparts by a higher level of baseline stress (sSTAI and RELAX indicators), which, provided corroboration by future studies, could help selecting patients the most likely to benefit from olfactive remediation.

5. Methodological considerations

From the experimental point of view, the main limitation of this study is the same as for all laboratory dyspnea studies and relates to the imperfect representativity of experimental dyspnea with respect to clinical dyspnea. Dyspneic patients are subject to composite stimulus rather than to just a mechanical load or just a carbon dioxide stimulation. Also, and of critical importance, healthy volunteers participating in dyspnea study are aware that they are in no danger and retain control of the situation insofar as they can decide to stop the experiments at any time. This is not the case of patients, which explains why affective dyspnea ratings are often much lower in the laboratory than in clinical context. As a result, the absence of effect of odor stimulation on dyspnea in our study does not definitively preclude the possibility of an effect in patients. Another limitation pertains to the size of the population, that, while it appears sufficient for global analysis, may be too small to reliably distinguish two group of patients, in particular when considering averaged EEG analysis. Finally, we did not randomize the MECA-CO₂ sequence during the three-dyspnea induction session, which could introduce an order bias. Of notice, one important strength of the study lies in the precaution taken to ensure the standardization of pleasant odor selection across odors and across participants.

From the analytical point of view, the ERP approach that we used could have been perturbed by breathing variability, be it within condition (natural breath-by-breath variability) or between conditions. This is particularly the case for the EEG portions that the most distant from the time-locking event (i.e. inspiration), for which there is the most important risk of between cycle phase shift, with a risk of overlap between inspiration and expiration which could compromise our interpretation of the results. One solution to this issue would be to perform phase-locked analysis.

6. Conclusions

Although not immediately positive regarding dyspnea alleviation, this study shows that an idiosyncratically selected pleasant odor can modulate a newly described EEG signature associated with dyspnea-inducing CO₂ stimulation in normal humans and can modulate the affective dimension of dyspnea in certain participants, who have a more marked anxious trait. In the latter case, the pleasant odor related EEG modulation is amplified. We therefore submit that the role of olfactory stimulation as a dyspnea-targeting intervention should be

further studied and it worth doing so by varying experimental paradigms and study populations

8.2.5 Figures

Equation 1

$$\psi(t) = e^{2j\pi ft} e^{-\frac{t^2}{2\sigma}} \quad \sigma = \frac{n}{2\pi f}$$

Equation 2

$$R. Z. score = \frac{0.6745 * (X_i - Median)}{MAD} \quad MAD = \text{median}\{|x_i - \tilde{x}|\}$$

	Rest Berathing	MECA	CO2
BF (breath/min)	14,94 +/- 4,21	16,65 +/- 4,91 (**)	17,19 +/- 4,93 (**)
Te (s)	2,46 +/- 0,85	2,27 +/- 1,01 (*)	2,04 +/- 0,61 (***)
Ti (s)	1,96 +/- 0,55	1,80 +/- 0,56	1,79 +/- 0,54
Ti/Ttot (ratio)	44,94 +/- 4,74	45,49 +/- 5,10	46,63 +/- 3,19
Ttot (s)	4,43 +/- 1,28	4,08 +/- 1,46	3,84 +/- 1,12 (*)
Ve (L/min)	11,43 +/- 2,69	11,56 +/- 2,69	26,96 +/- 10,65 (***, \$\$\$)
VT (L/s)	0,84 +/- 0,34	0,77 +/- 0,26 (*)	1,66 +/- 0,66 (***, \$\$\$)
VT/Ti (L/s)	0,43 +/- 0,10	0,43 +/- 0,01	0,97 +/- 0,40 (***, \$\$\$)
PetCO2 (mmHg)	37,68 +/- 4,50	36,40 +/- 5,13	59,70 +/- 7,76 (***, \$\$\$)

Table 1: Respiratory descriptors for both experimental dyspnea, BF, breathing frequency; Te, expiratory time; Ti, inspiratory time; Ttot, total time; Ve, ventilation; VT, tidal volume; PetCO2, end tidal CO2 pressure

<u>Rest Breathing</u>	o	+	-
BF (breath/min)	14,89 +/- 4,28	14,26 +/- 4,29	14,76 +/- 4,40
Te (s)	2,49 +/- 0,87	2,72 +/- 0,98	2,54 +/- 0,87
Ti (s)	1,96 +/- 0,55	1,98 +/- 0,53	1,99 +/- 0,61
Ti/Ttot (ratio)	44,74 +/- 0,80	43,03 +/- 4,48	44,28 +/- 4,6
Ttot (s)	4,43 +/- 1,28	4,69 +/- 1,39	4,88 +/- 1,37
Ve (L/min)	11,44 +/- 2,70	10,59 +/- 2,34	10,59 +/- 1,86
VT (L)	0,84 +/- 0,34	0,81 +/- 0,23	0,79 +/- 0,30
VT/Ti (L/s)	0,43 +/- 0,10	0,41 +/- 0,09	0,40 +/- 0,08
PetCO2 (mmHg)	37,69 +/- 4,50	37,68 +/- 4,88	36,96 +/- 5,17
<u>CO2</u>	o	+	-
BF (breath/min)	14,89 +/- 4,28	14,26 +/- 4,29	14,75 +/- 0,51
Te (s)	2,03 +/- 0,62	2,06 +/- 0,62	2,04 +/- 0,61
Ti (s)	1,76 +/- 0,53	1,79 +/- 0,55	1,83 +/- 0,57
Ti/Ttot (ratio)	46,49 +/- 3,17	46,47 +/- 3,59	47,18 +/- 3,80
Ttot (s)	3,84 +/- 1,12	3,85 +/- 1,11	3,87 +/- 1,10
Ve (L/min)	26,96 +/- 0,01	26,08 +/- 11,11	23,17 +/- 9,41 (**)
VT (L)	1,66 +/- 0,66	1,62 +/- 0,72	1,46 +/- 0,67
VT/Ti (L/s)	0,98 +/- 0,42	0,94 +/- 0,43	0,81 +/- 0,36 (**, \$)
PetCO2 (mmHg)	59,70 +/- 7,76	59,30 +/- 7,01	57,11 +/- 8,08

Table 2: Respiratory descriptors for odor presentation during rest breathing and CO2 dyspnea BF, breathing frequency; Te, expiratory time; Ti, inspiratory time; Ttot, total time; Ve, ventilation; VT, tidal volume; PetCO2, end tidal CO2 pressure

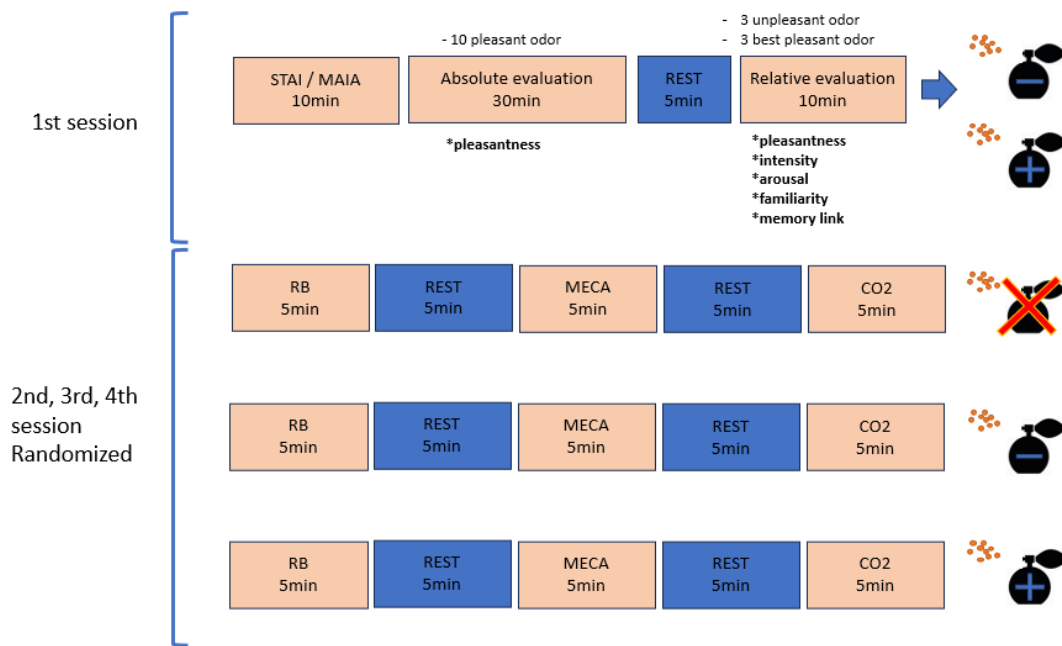


Figure 1. Experimental protocol: STAI: State Trait Anxiety Inventory, MAIA: Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, RB: Rest Breathing, MECA: dyspnea induction through elastic chest strapping, CO2: dyspnea induction through modified CO2 reexpiration method

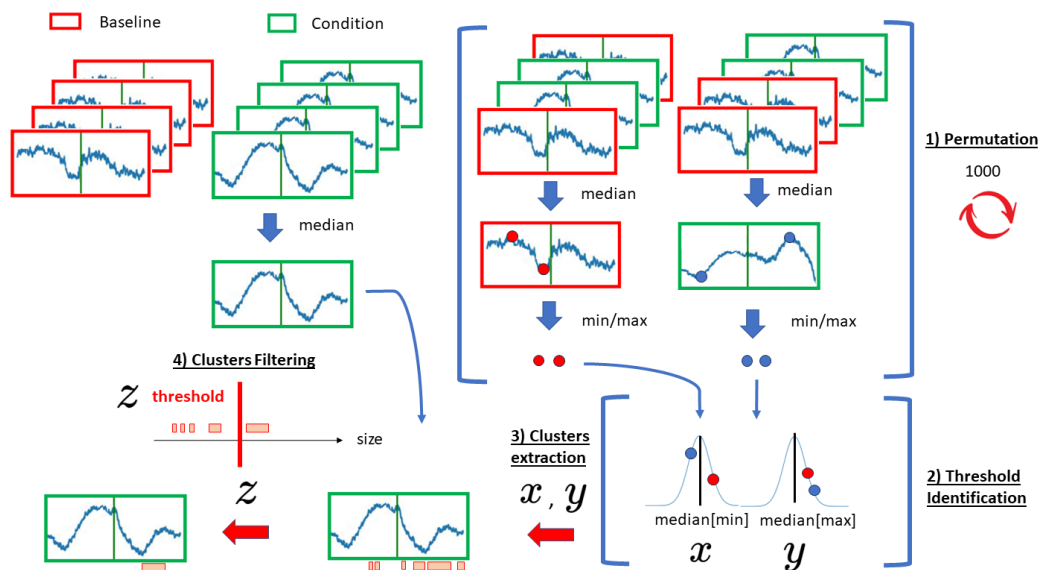


Figure 2. Procedure for RRP cluster-based permutation statistics: Cluster based permutation statistics identify for the tested signal in a given experimental condition (in green on this scheme, for instance CO₂ in our experiment) the significant different period with the signal of a baseline (in red on this scheme, for instance rest breathing). The cluster-based permutation procedure aims to reveal significant time period clusters on this median signal. To do so 1) a shuffled signal is constructed by selecting randomly between the baseline and the condition to match the number of epochs originally present in the condition of interest. The median shuffled signal is computed and the min, max of this signal is extracted. Repeating this process 1000 times enables us to build 2 populations of min and max. 2) The median of these 2 populations will represent our threshold for extracting clusters. 3) With these two thresholds applied on the tested signal, we reveal clusters. 4) Clusters are then sorted by size and our significant clusters will be ones that are above the 99th percentile of the cluster size distribution.

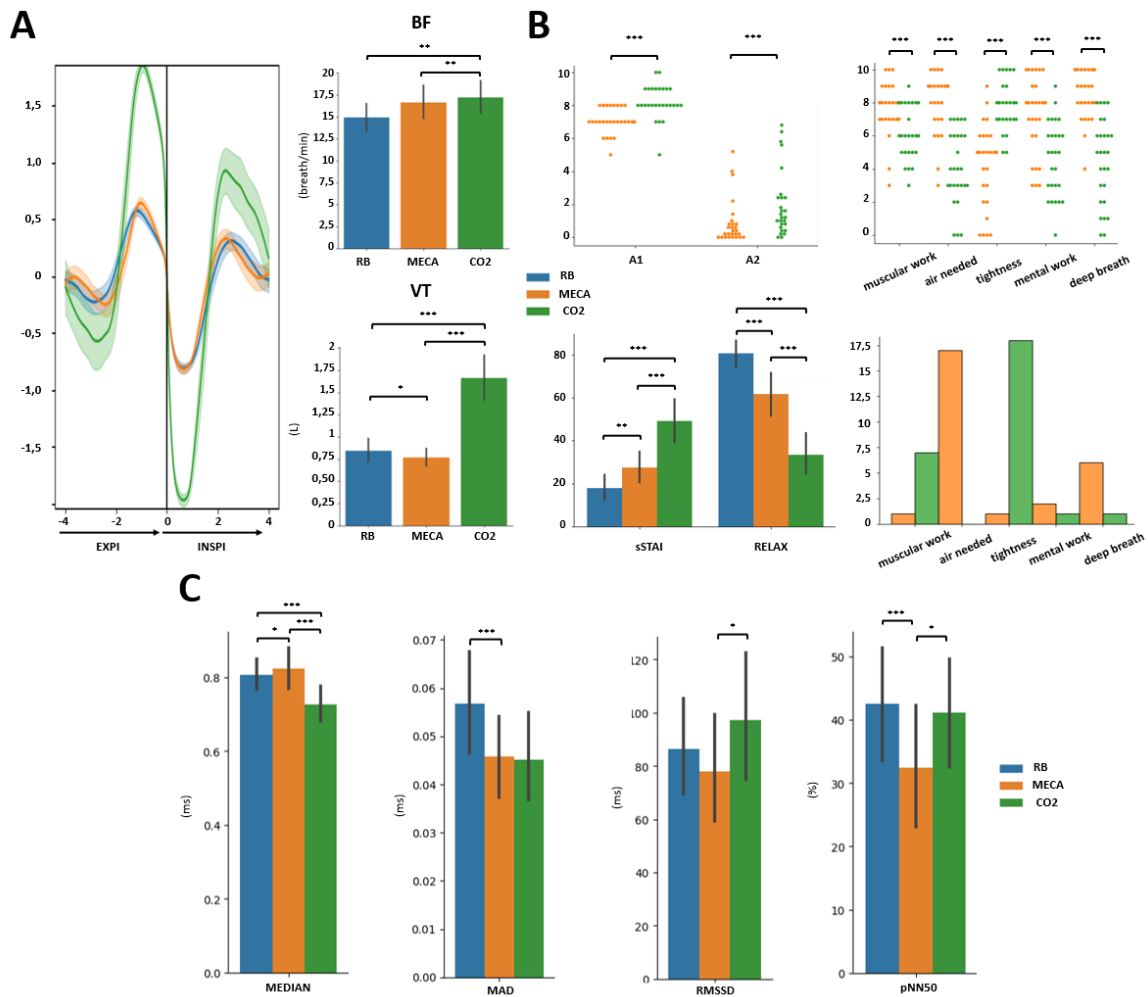


Figure 3. Experimental dyspnea effects on psychometrics and physiological parameters without odor: (A) Left: averaged breathing cycle with standard error of the mean in transparency. Right: Breathing frequency (top panel) and tidal volume (bottom panel) for the 3 experimental conditions (RB, MECA, CO2). (B) Top left panel: MDP A1 and A2 values for MECA and CO2 conditions. Bottom left panel; sSTAI and RELAX values for RB, MECA and CO2 without odor. Top right panel: MDP sensory qualifiers values for MECA and CO2 conditions. Bottom left panel; MDP unique sensory qualifiers selected for each participant for RB, MECA and CO2 without odor. (C) Results from HRV metrics across conditions. For all histograms, standard deviation is represented in black. Only significant comparisons are indicated ($p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***)

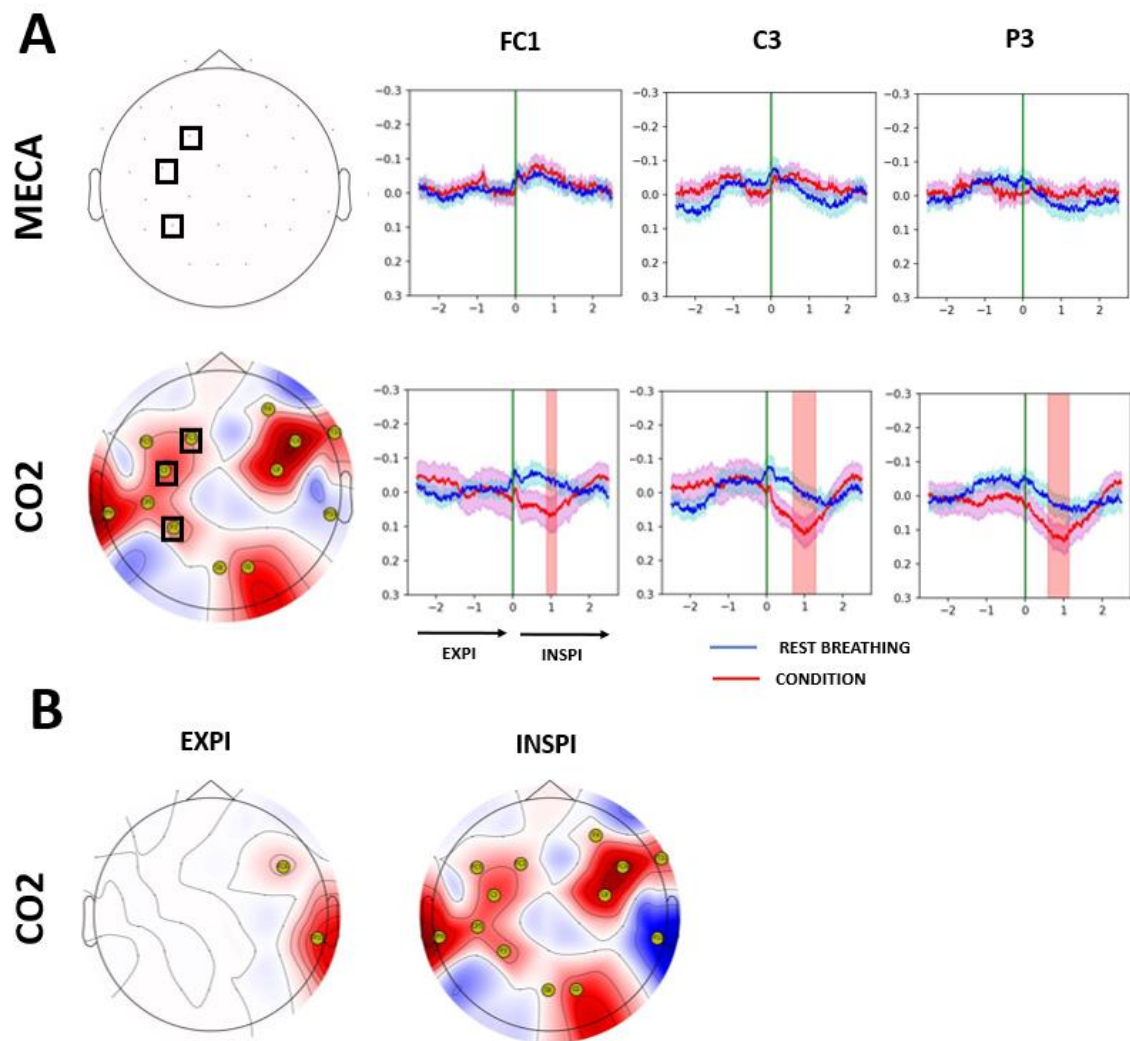


Figure 4. Experimental dyspnea effects on Respiration-Related Potentials without odor: (A) Left part: Topoplots represent the differences in RRP amplitude between experimental dyspnea (MECA, CO2 without odor) versus resting breathing (without odor). Right part: averaged RRP for electrodes represented by the black square on the topoplot. For each of these electrodes FC1, C3, P3), the mean RRP is shown for baseline (blue) and dyspnea condition (red) across respiratory cycles from 2.5 seconds before and after expiration/inspiration transition (green line). Standard Error is represented in transparency with the color of its associated signal. Vertical red bars represent portions of signal that have been defined as significantly different using permutation-based clustering method. (B) Same as in A but here analyses have been performed separately on inspiration (INSPI) and expiration (EXPI) periods.

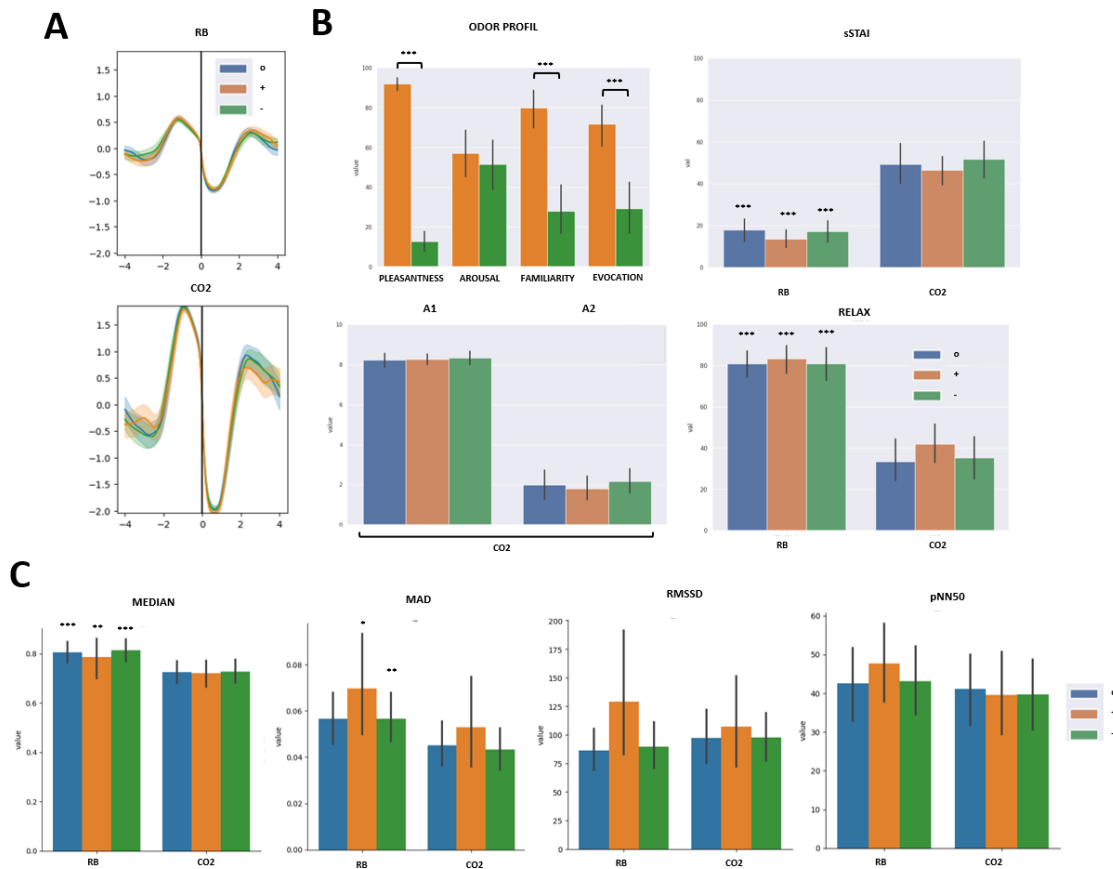


Figure 5. Impact of odors on psychometrics and physiological parameters: (A) Averaged respiratory cycle for RB (top) and CO2 (bottom) conditions for every odor session with standard error of the mean in transparency. **(B)** Top left: participants' evaluation of the positive (+) and negative (-) odors they chose. Bottom left: Rating of A1 and A2 MDP during CO2-induced dyspnea, for the three odor sessions. **(C)** Odor effect on HRV metrics. Only significant differences between RB and CO2 conditions are indicated. ($p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***)

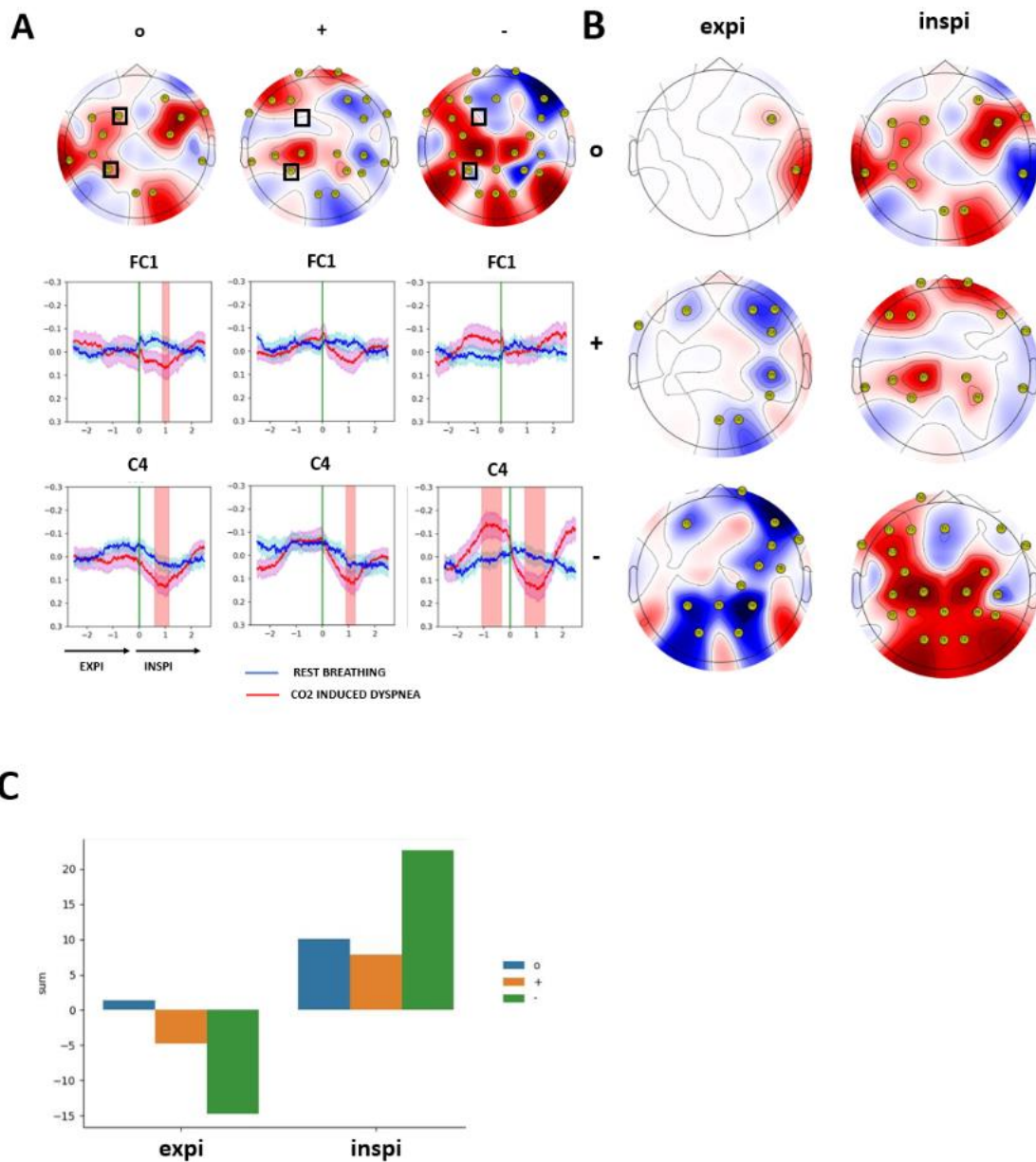


Figure 6. Impact of odors on CO₂-induced RRP: **(A)** Top: Topoplots represent the differences in RRP amplitude between CO₂-induced dyspnea versus rest breathing conditions for each odor condition. Bottom: averaged RRP for electrodes represented by the black square on the topoplot. For each of these electrodes (FC1, C4), the mean RRP is shown for baseline (blue) and CO₂ condition (red) across respiratory cycles from 2.5 seconds before and after expiration/inspiration transition (green line). Standard Error is represented in transparency with the color of its associated signal. The vertical red bars represent portions of signal that have been defined as significantly different using permutation-based clustering method. **(B)** Same as in A, but here analyses have been performed separately on inspiration (INSPI) and expiration (EXPI) periods. **(C)** Histograms represent the sum of all the significant differences in RRP amplitude, on all the electrodes, for each odor condition, during expiration and inspiration periods separately.

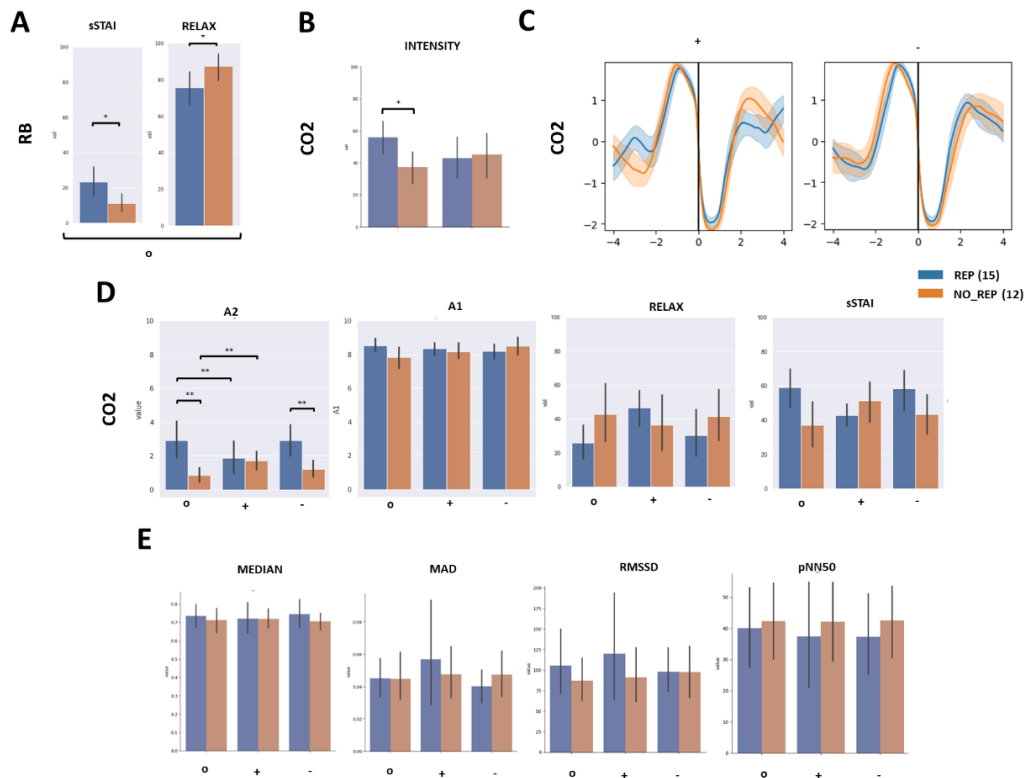


Figure 7. Psychological and physiological responses between responders and non-responders: (A) Baseline short state-trait anxiety inventory (sSTAI) and RELAX score (visual analog scale) results (B) Intensity perceived for both odor during CO2 condition (C) Respiratory variables with standard error of the mean in transparency. (D) Psychophysiological responses in participants classified as A2 responders to positive odors (in blue, n=15) and participants classified as A2 non responders (in brown, n=12). (E) Heart rate variability responses (MEDIAN, median; MAD, median absolute deviation; RMSSD, root mean square of successive differences, pNN50, percentage of adjacent NN intervals that differ from each other by more than 50 ms). Only significant differences are shown, ($p < 0.05$: *, $p < 0.01$: **, $p < 0.001$: ***).

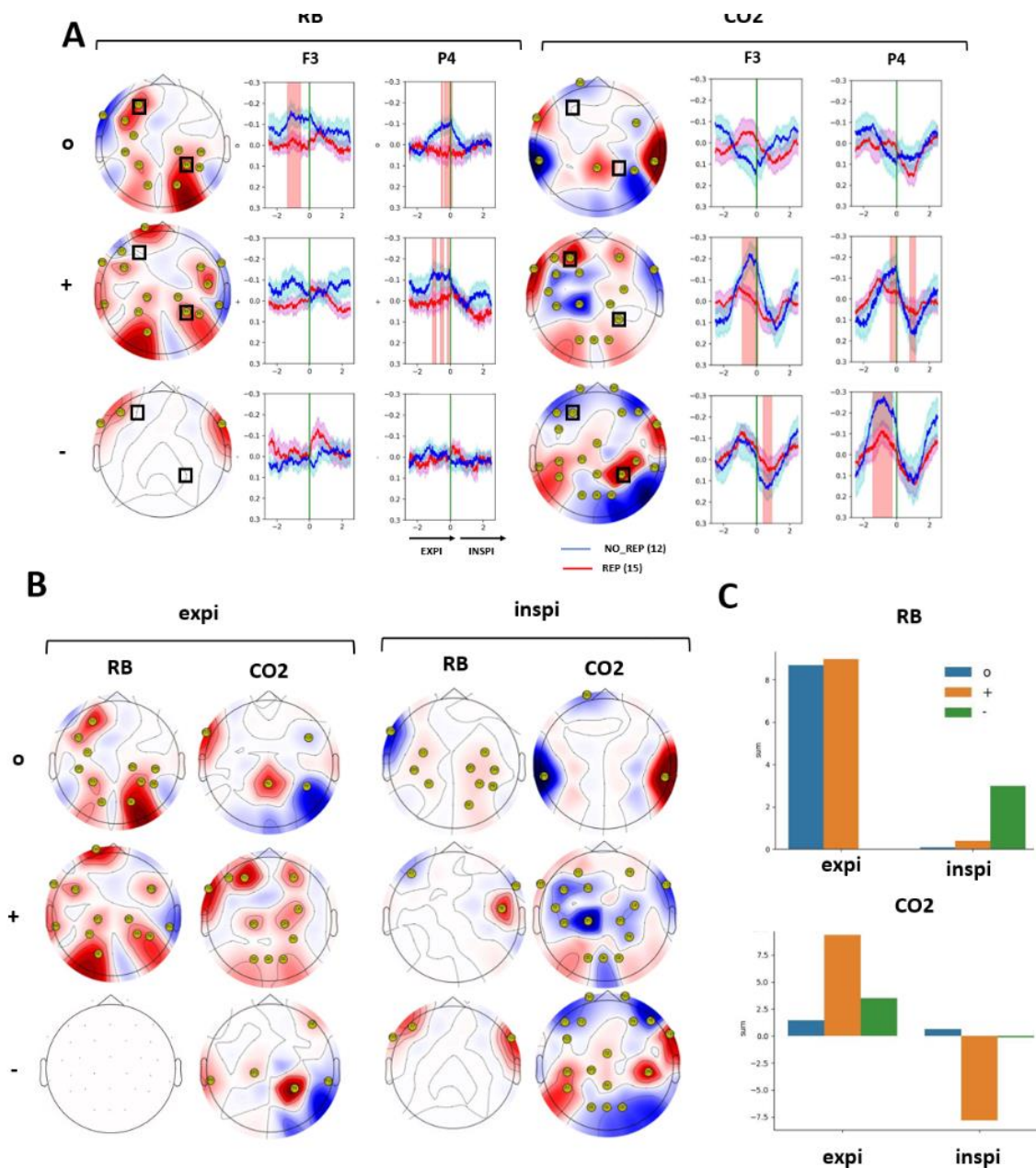


Figure 8. Population difference (REP vs No-REP) in RRP amplitude during rest breathing and CO₂-induced breathing for the three odor conditions: (A) Topoplots represent responders (REP) versus non-responders (NO_REP) difference sum of significant time period for every odor condition during rest breathing (RB) or CO₂ dyspnea. Averaged signal across time is represented for electrodes inside the black square on the topoplots. Standard Error is represented in transparency on the color of its associated signal. In red transparency are highlighted significant signal portion using permutation-based clustering method. Electrodes' names on topoplots indicate that significant difference was identified. We can see that both are not depicting the same electrophysiological responses in RB, indicating that their basal network activities differ, and also both groups do not express common responses to odor, suggesting that odor sensitivity for both groups are different **(B)** Topoplots for values for inspiration (INSPI) and expiration (EXPI) periods. **(C)** Topoplots sum values for

all odor condition during RB and CO₂. Results indicates both groups during CO₂ differs for pleasant odor (+) for inspiration and expiration, suggesting for both CO₂ effect, on inspiration, and odor effect, on inspiration, are different between both groups.

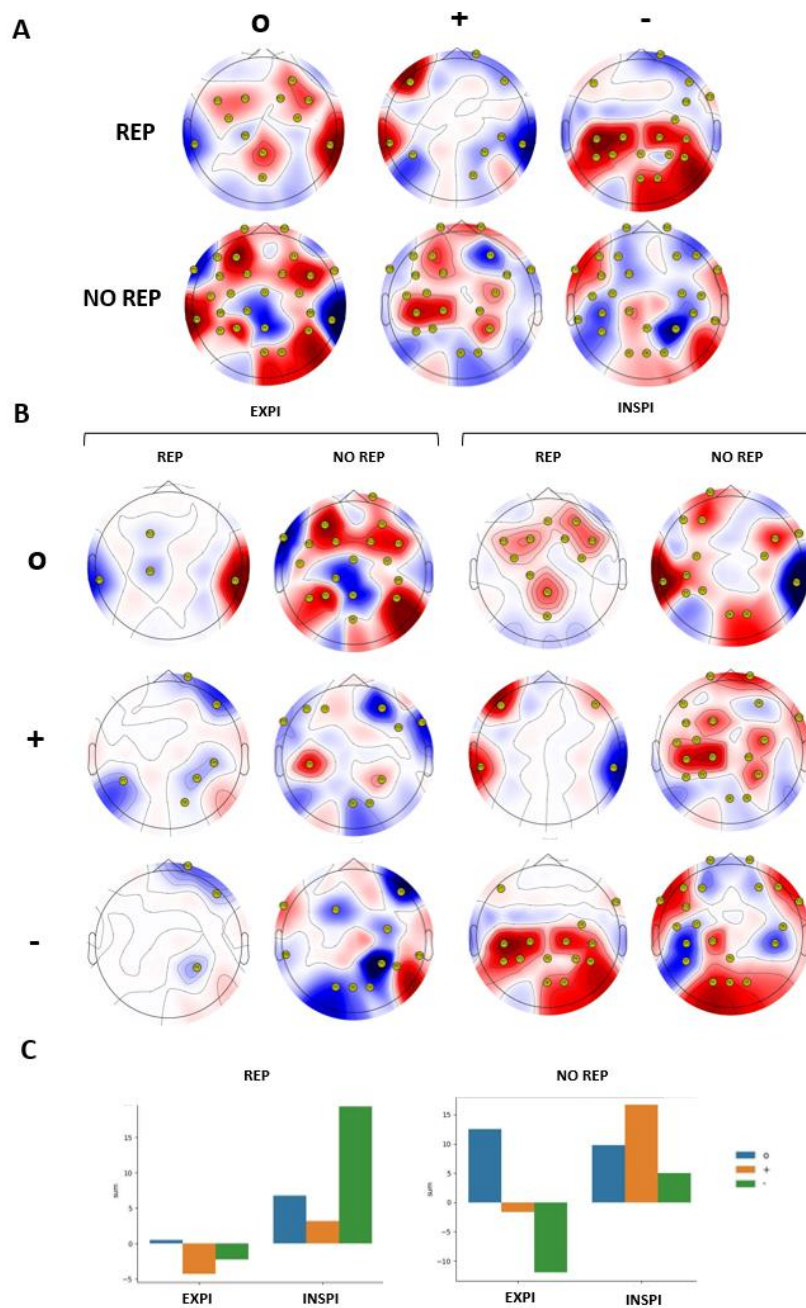


Figure 9: Odor effect on RRP amplitude in responders and non-responders' populations during CO₂-induced dyspnea Topoplots represent conditions versus baseline (RB) difference sum of significant time period for every odor condition during CO₂ dyspnea for all respiratory cycle (**A**) and both inspiration and expiration respiratory phase (**B**). Electrodes' names on topoplots indicate that significant difference was identified. (**C**) Topoplots sum values for both groups in all odor condition during CO₂. Results indicate that responders (REP) decrease CO₂ effect in inspiration comparing to non-responders (NO_REP) who increase it with pleasant odor (+). Besides REP group modulated maximally their responses for pleasant odor during expiration comparing to NO_REP that modulate it maximally for unpleasant odor (-).

8.3 Conclusion

Notre étude a été réalisée afin d'identifier si une odeur positive pouvait représenter un bon candidat pour soulager une induction expérimentale de dyspnée.

Nous avons identifié 2 groupes : les répondeurs (REP) étant soulagés par une odeur plaisante lors de l'induction expérimentale d'une dyspnée CO₂ et des non-répondeurs (NO REP). Nous avons de plus montré que ce soulagement était lié à une réponse du signal EEG à la dyspnée diminuée pour les REP et augmentée pour les NO REP. Cette différence n'étant pas expliquée par des modifications ECG ou respiratoire.

Dans le futur il serait intéressant de continuer cette étude pour savoir quelles sont les différences d'organisation des réseaux cérébraux chez ces deux populations pouvant expliquer cette différence, et aussi de réaliser la même étude chez une population de dyspnéique afin de voir si ce soulagement est effectif en clinique. Cette étude est la première à montrer une corrélation entre activités cérébrales pouvant représenter une signature d'un état d'inconfort à une dyspnée à chaque métabolique.

9 *Discussion générale*

Afin de définir et comprendre si une odeur peut soulager la dyspnée, nous allons d'abord voir : 1) Si les manœuvres respiratoires impliquées dans le contrôle olfactif de son environnement mettent en œuvre des régions cérébrales impliquées dans la gestion des émotions, dont nous savons qu'elles sont aussi activées lors de la dyspnée 2) Identifier l'impact d'une dyspnée sur le plan psychologique, physiologique et électrophysiologique, afin d'essayer de déterminer un marqueur de la dyspnée pouvant être ensuite diminué par les odeurs.

9.1 **Corrélat électrophysiologiques des manœuvres impliquées dans l'exploration olfactive**

Notre étude en iEEG, étude 1, a montré que les manœuvres de sniff et les apnées courtes étaient associées à des activités oscillatoires principalement dans les bandes de basses fréquences (alpha et theta), avec des dynamiques communes et spécifiques. La phase de préparation des deux manœuvres implique une augmentation des activités alpha et thêta dans l'insula postérieure et les régions temporales puis ce réseau s'étend à l'amygdale pendant l'exécution des deux manœuvres. Et enfin, il se resserre autour des zones temporales supérieures et médianes, immédiatement après les manœuvres.

Spécifiquement, pendant les apnées courtes, un rapide déclin des activités alpha et theta est d'abord enregistré pendant 3 secondes après le début de l'apnée, suivi d'une augmentation d'activité progressive.

Nous pouvons donc distinguer deux périodes d'activités : une en amont de la manœuvre respiratoire et une pendant la manœuvre. Grâce à l'iEEG, nous pouvons formuler certaines hypothèses concernant la nature de ces activités pendant ces deux périodes. Car l'iEEG nous permet de spécifier non seulement un timing plus fin, avec l'identification d'activités avant et pendant, mais aussi plus précisément quelles activités sont en jeu ; ici : alpha et theta.

9.1.1.1 **Activités préparatoires**

Par rapport aux activités préparatoires, la première hypothèse qui nous vient en tête est celle d'une préparation motrice. Nous avons en effet vu que les mouvements volontaires, auxquels nous pouvons rattacher le sniff ou le blocage de muscles permettant de réaliser une apnée, font l'objet d'une préparation impliquant le cortex prémoteur et l'aire supplémentaire motrice (Raux et al., 2007a). Nous pouvons donc imaginer que les activités communes présentes en préparation de ces manœuvres, identifiées dans l'insula

postérieure et le cortex temporal pourraient aussi permettre de la coordination motrice. L'insula permet l'intégration d'informations intéroceptives (Craig, 2002) pouvant être cruciales dans la coordination motrice et son activité dans le sniff a déjà été identifiée en IRMf (Koritnik et al., 2009; Simonyan et al., 2007). Concernant le cortex temporal, une étude d'imagerie a montré une augmentation des activités dans le cortex temporal supérieur et médian pendant une tâche de préparation et de préhension d'objets (Kilintari et al., 2014). De plus, une étude en IRMf a montré que la préparation à un mouvement avec des associations visuomotrices repose non seulement sur le circuit pariéto-frontal, mais aussi sur le cortex temporal supérieur postérieur avec l'idée que le cortex temporal pourrait être impliqué lors de la préparation d'un mouvement ayant un but spécifique dans l'extraction d'informations contextuelles et intentionnelles (Toni et al., 2001). Ainsi, ces activités communes dans l'insula et le cortex temporal pour l'apnée et le sniff pourraient représenter une préparation motrice.

Concernant les structures spécifiques aux deux mouvements, nous avons l'amygdale pour l'apnée et l'hippocampe pour le sniff.

Pour l'hippocampe et le sniff, nous pouvons relier ces résultats au fait que l'hippocampe et le système olfactif sont particulièrement proches, plus proches que les autres systèmes sensoriels comme la vue ou l'ouïe (Chu and Downes, 2002; Plailly et al., 2019). En effet, des résultats comportementaux montrent que la mémoire autobiographique déclarative liée aux odeurs met en jeu le système limbique, impliquent des souvenirs relativement vieux, que ces souvenirs sont plus vivides que pour les autres modalités, qu'ils sont souvent émotionnels et enfin sont relativement rares (Larsson et al., 2014). De plus, l'activité theta mesurée pendant cette préparation corrobore des résultats en iEEG montrant que la connectivité entre le cortex piriforme et l'hippocampe est modulée par le cycle respiratoire en l'absence d'odeur en theta (Zhou et al., 2021). Le sniff étant le mouvement olfactif par essence, nous pouvons formuler l'hypothèse que les activités préparatoires dans l'hippocampe sont liées à sa connectivité particulière avec le système olfactif et les corrélats comportementaux qui en résultent.

Pour l'amygdale, il a été montré qu'avec l'insula elle fait partie du réseau de saillance, d'identification de stimuli qui se détachent de l'environnement, ou de stimuli menaçants (Seeley et al., 2007). L'activité de ces structures lors d'une apnée pourrait indiquer que l'arrêt de la respiration est un événement interprété comme menaçant, à risques, et donc qu'il nécessite le recrutement de ces structures afin de corriger la situation. Dans cette direction des résultats montrent que l'anticipation de la dyspnée active des zones cérébrales impliquées dans la perception de la dyspnée et les traitements émotionnels, telles que l'insula, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale (Stoeckel et al., 2016). Car, nous pouvons le rappeler, un modèle à double voie a été suggéré pour la perception de la dyspnée, avec une voie comprenant les zones thalamiques ventro postérieures et les cortex sensorimoteurs traitant les aspects sensorimoteurs et une voie comprenant les zones thalamiques médio-dorsales, l'insula, l'amygdale et le cortex cingulaire, supposés traiter les aspects affectifs de la dyspnée. L'activation de ces aires pendant l'anticipation de la dyspnée reflète probablement une peur anticipatoire. Dans la continuité de cette hypothèse, des résultats en iEEG ont montré une augmentation de synchronisation entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian en theta pendant une réponse à un conditionnement de peur. Dans la même étude, un modèle computationnel a montré que les changements de theta de l'amygdale d'un essai à l'autre prédisaient le taux d'apprentissage du conditionnement de peur (Chen et al., 2021). Ces activités theta dans l'amygdale seraient donc le marqueur de l'activation d'un réseau de peur avec le cortex préfrontal en anticipation de l'apnée.

Enfin concernant ces activités préparatoires, il est important de noter que ces résultats ne sont pas obtenus avec une normalisation avec une baseline pre-stimulus comme cela peut être classiquement le cas (Grandchamp and Delorme, 2011), mais en utilisant une condition contrôle, RB, qui permet de ne pas masquer les activités préparatoires. C'est pour cette raison que les deux études de cette thèse sont les premières à identifier des activités préparatrices dans leur cadre expérimental respectif. Dans le futur, en fonction de la question scientifique posée, il peut être judicieux de prêter particulièrement attention à la méthode de normalisation utilisée et notamment de revaloriser les activités préparatoires à l'événement sur lequel sont synchronisées les analyses.

9.1.1.2 Activités pendant les manœuvres

Pendant les manœuvres de sniff et d'apnée courte, le même réseau avec l'insula postérieure et le cortex temporal est présent, mais avec en plus pour le sniff l'activation de l'amygdale et pour les apnées courtes l'activation de l'hippocampe.

Ces régions ont déjà été identifiées dans l'exécution de manœuvres respiratoires volontaires, notamment en IRMf en apnée avec l'activation de l'amygdale, de l'insula (McKay et al., 2008) et en hyperpnée l'activation de régions temporales (McKay et al., 2003). Nos résultats spécifient la nature des activités mises en jeu lors de ces activations ainsi que des dynamiques temporelles spécifiques.

L'amygdale est présente pendant les deux manœuvres, ce qui met en avant le lien entre respiration et amygdale. En effet, des résultats ont montré chez un patient en iEEG ayant des électrodes fronto-temporales bilatérales qu'une apnée se produisait lorsque les crises se propageaient à l'amygdale et qu'une stimulation électrique volontaire de cette dernière reproduisait l'apnée. Ces effets de la stimulation de l'amygdale ont été reproduits dans la même étude chez deux autres sujets (Dlouhy et al., 2015) puis dans d'autres études sur 7 patients en iEEG (Nobis et al., 2018). Dans le cadre de l'exploration olfactive, il est évolutivement compréhensible que les réseaux liés au percept olfactif effectuent un contrôle adaptatif rapide sur le sniff lors de la détection de produits chimiques constituant une menace potentielle. Chez l'homme l'importance de l'ajustement du sniff se retrouve dans la temporalité avec laquelle il se réalise. En effet, des résultats montrent qu'avec une stimulation olfactive, les sniffs sont indépendants de la concentration de l'odeur pendant les 150 premières millisecondes, mais par la suite acquièrent un débit dépendant dans les 160 à 260 ms en fonction de l'odeur. Or, des potentiels évoqués corticaux induits par les odorants ont des latences d'environ 300 ms, donc les ajustements moteurs rapides mesurés dans le cadre de l'ajustement du sniff suggèrent l'implication de structures sous-corticales qui permettent une adaptation plus rapide que lors du sniff olfactomoteur. Un mécanisme proche des mouvements oculaires pour accommoder la vision, ou des mouvements auriculaires pour accommoder l'audition (Johnson et al., 2003). Ainsi, l'amygdale de par ses connexions aux centres de contrôle autonome via le BNST (bed nucleus of the stria terminalis) (Sun et al., 1991), combinée à son rôle bien établi dans la détection des menaces (Ohman, 2005), est un candidat privilégié pour induire des comportements respiratoires protecteurs et rapides en réponse à des stimuli chimiques potentiellement menaçants.

Concernant l'hippocampe, sa stimulation provoque aussi une apnée (Lacuey et al., 2019). De plus, comme nous l'avons vu précédemment, l'hippocampe possède un lien particulier avec le système olfactif permettant de lier son activité avec la respiration (Vanderwolf, 2001).

Pour aller plus loin dans l'analyse de ces activités, nous pourrions proposer dans le cadre de l'activité de l'hippocampe pendant les apnées courtes, et ce même si ces dernières ne génèrent aucun inconfort, que celles-ci soient impliquées dans la genèse d'un engramme respiratoire d'inconfort. Une étude en IRMf a mesuré l'activité chez deux groupes de participants, rapportant soit une forte soit une faible peur à l'hyperventilation, en période d'anticipation d'hyperpnée pendant la présentation de stimuli prédisant la venue d'une hyperpnée ou d'une ventilation normale. Les résultats ont montré chez les participants à forte peur une activation globalement plus forte du réseau insula antérieure, cortex orbitofrontal, cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorsomédial, une activation significativement corrélée à la peur rapportée des symptômes somatiques (Holtz et al., 2012). Nous pourrions penser que chez ces sujets, une expérience traumatique respiratoire conditionne leur aversion à l'hyperpnée et que cette mémoire aversive s'est réalisée lors d'activité de l'hippocampe pendant l'épisode désagréable d'hyperpnée. Dans un contexte pathologique, en comparant des patients COPD (chronic obstructive pulmonary disease) à des sujets sains, une autre étude a montré que les activations des réseaux émotionnels à des mots impliquant la dyspnée était plus forte chez les BPCO (Herigstad et al., 2015). Ces résultats renforcent l'idée que des sujets ayant été exposés à une respiration aversive gardent dans leur système une aversion à la respiration. Nous pouvons imaginer que pendant les épisodes de respiration aversifs une activité hippocampique importante signe un apprentissage mnésique de cet épisode aversif. Cette idée est corroborée par des résultats chez la souris indiquant l'importance du theta dans la connectivité entre hippocampe et amygdale et son rôle dans l'acquisition de peur (Bazelot et al., 2015; Lesting et al., 2011).

Ce lien entre amygdale, hippocampe et apnée courte est mis en avant par le fait que les activités de ces structures augmentent significativement au cours du temps avec une importante diminution dans les 3 premières secondes suivant le début de l'apnée puis augmentant progressivement jusqu'à la fin de l'apnée au moment de laquelle la puissance en alpha et theta diminue. Nos résultats vont dans le sens des hypothèses d'une activité hippocampique qui signe l'intégration d'un événement respiratoire aversif. Dans ce sens nous pourrions imaginer que si nous avions laissé l'apnée durer plus longtemps, les activités auraient continué d'augmenter jusqu'à atteindre un seuil particulier lié à un état d'anxiété particulier. Pour l'amygdale, ces résultats peuvent nous pousser à aller plus loin dans notre hypothèse. En effet nous avons premièrement proposé que l'augmentation de signal dans l'amygdale représente une activité d'interaction avec les centres de contrôle respiratoires, mais nous pourrions dans un deuxième temps aussi imaginer que ces activités sont la signature de l'augmentation d'un signal aversif qui au bout d'un certain niveau provoquerait la rupture de l'apnée afin de retrouver une ventilation normale. Ainsi, nous pouvons peut-être penser que nos enregistrements captent l'activité de différentes parties de l'amygdale réalisant des fonctions différentes (Yang and Wang, 2017), et donc que des études anatomique plus poussées sur la localisation précise de nos plots d'enregistrements pourraient nous renseigner sur des spécificités des noyaux amygdaliens dans le contrôle respiratoire.

Concernant l'ensemble de ces résultats, nous pouvons indiquer que même si le nombre de patients enregistrés dans notre étude 1, 6, correspond aux standards des papiers en iEEG, c'est un nombre de sujets plutôt petit et surtout le nombre de contacts présents dans nos différentes structures d'intérêt n'est pas le même. De fait, de plus amples études sont seraient nécessaires pour confirmer ces éléments. Enfin, le fait que les implantations iEEG soient patient-dépendantes font que des structures cibles comme le cortex préfrontal, orbito frontal et le cortex cingulaire antérieur n'ont pas été enregistrées. Or pour répondre et confirmer certaines interrogations soulevées dans cette discussion, des analyses de

connectivité fonctionnelle et de causalité de Granger avec ces structures auraient été nécessaires, et de futures investigations pourraient inclure ces structures.

Nous avons ainsi montré que des manœuvres respiratoires impliquées dans le contrôle olfactif de l'environnement recrute des structures émotionnelles et ainsi que la stimulation de cette exploration par une stimulation olfactive peut avoir un rôle en soi sur des réseaux émotionnels mis en jeu lors de la dyspnée.

9.2 La dyspnée expérimentale hypercapnique en EEG

L'étude 2 a montré qu'une induction de dyspnée expérimentale à charge métabolique (CO₂) induisait une augmentation de la réponse EEG pendant l'expiration, sans modification associée HRV et respiratoire. Une induction de dyspnée expérimentale à charge métabolique (MECA) quant à elle, n'a induit aucun changement de réponse EEG, mais par contre a diminué les métriques HRV marquant ainsi un stress.

Le premier élément dont nous pouvons parler est l'induction expérimentale de dyspnée elle-même. Avoir un modèle d'induction pour la dyspnée est essentiel afin d'étudier les effets de certaines modifications respiratoires et leurs corrélats physiologiques. Cependant, nous l'avons vu, une dyspnée ne représente pas qu'un inconfort respiratoire, mais aussi une angoisse avec laquelle vivre au jour le jour. Vivre avec une dyspnée n'est pas la même chose que d'avoir une induction expérimentale de dyspnée une ou deux fois dans le cadre d'un protocole expérimental. Il est ainsi essentiel de mettre en perspective les résultats que nous allons discuter ici vis-à-vis de ce que représentent nos modèles expérimentaux par rapport à une dyspnée pathologique.

Pour continuer dans la discussion de notre modèle, l'étude 2 souhaitant étudier l'effet des odeurs, il était nécessaire que les inductions de dyspnée soient réalisées en respiration nasale et non buccale. Or, les inductions classiques de dyspnée à charge mécanique que représente l'ITL (inspiratory threshold loading), un seuil de pression à devoir exercer afin d'obtenir l'air, ou l'IRL (inspiratory resistive loading), la limitation d'un débit d'air disponible, se réalisent généralement avec un embout buccal (Chapman and Rebeck, 1983; Raux et al., 2013). Il est très difficile de générer des pressions suffisamment importantes avec le nez pour créer ces dyspnées expérimentales. Nous avons donc opté pour une méthode de bandes élastiques serrées autour du thorax et de l'abdomen afin de garder une respiration nasale et ensuite, nous avons serré suffisamment fort afin d'obtenir des valeurs d'inconfort sur l'aspect sensoriel de la dyspnée semblable à l'induction de dyspnée classique en utilisant le MDP (Multidimensional Dyspnea Profile) (Banzett et al., 2015). Cependant, le stress évalué en short STAI (sSTAI) (Marteau and Bekker, 1992) restait assez faible pendant la dyspnée et donc potentiellement insuffisamment important pour induire une dyspnée dans son aspect affectif, expliquant que les résultats concernant la dyspnée MECA ne ressortent pas comme attendus dans la littérature. Ainsi cette méthode nécessiterait une meilleure caractérisation dans le futur, et c'est pour cette raison que le reste de l'étude s'est concentré sur la dyspnée CO₂.

En effet, pour la charge métabolique, avec l'induction d'hypercapnie, la méthode de respiration dans un sac plastique convient à la respiration nasale (Wan et al., 2008). Ainsi, en calibrant l'inconfort respiratoire à un niveau de dyspnée expérimentale, nous avons obtenu pour CO₂ un stress proche de patients dyspnéiques non seulement dans la dimension sensorielle de la dyspnée, mais aussi affective évaluée avec le sSTAI (Anlló et al., 2020). Avant de commenter nos résultats principaux issus de l'EEG, nous indiquerons que la condition CO₂ n'a pas induit de modification de variabilité cardiaque. Nous aurions pu nous attendre à ce que cette dyspnée identifiée comme particulièrement stressante induise une diminution de la variabilité cardiaque, pourtant ces mesures corroborent des résultats obtenus sur 99 femmes exposées à une hypercapnie et ne montrant aucune différence significative de HRV (Martino et al., 2020).

Concernant les résultats EEG, nous avons pu mesurer lors de la condition CO₂, une augmentation sur la population générale du signal obtenu en ERP lors de l'inspiration : un RRP (respiration related potential). À notre connaissance, aucune signature en ERP n'a été décrite avec la présence de CO₂ dans la littérature. Ce type d'activité est difficile à analyser tant il est pluriel (MacNamara et al., 2022), cependant nous proposerons plusieurs pistes de réflexion : dans la lignée de ce qui est décrit par rapport à la dyspnée expérimentale avec les PPI, que cette activité est celle d'une préparation motrice pour la réalisation d'une expiration active (Morawiec et al., 2015). Cependant, les PPI sont décrits classiquement comme des dérivations lentes et négatives du signal (Raux et al., 2007b), ce qui ne représente pas nos résultats. Ainsi, nous pouvons proposer une autre piste d'analyse qui s'inscrit dans le cadre de la Load Theory (Lavie, 2005). Cette dernière indique que la perception est un processus limité et que la perception des distracteurs qui gravitent autour d'une tâche cognitive peut être plus ou moins efficace en fonction de l'attention que nécessite la tâche. Ainsi, dans les tâches qui impliquent des niveaux attentionnels faibles, le reste des capacités attentionnelles disponibles déborde involontairement vers la perception de distracteurs ; mais pendant une tâche impliquant fortement les ressources attentionnelles, l'attention est focalisée sur la tâche et aucune ressource n'est plus disponible pour s'intéresser à des distracteurs. Cette théorie est appuyée par des résultats comportementaux (Lavie and Fox, 2000), de neuroimagerie (Bishop et al., 2007) et d'électrophysiologie (Chen et al., 2023), et nous pourrions faire un parallèle avec nos résultats en indiquant que l'activité en dyspnée CO₂ constitue une charge cognitive qui réduit les capacités cognitives du sujet en accaparant ses ressources attentionnelles et l'empêche d'orienter son attention vers d'autres éléments de son environnement. Cette remarque s'inscrit dans des résultats montrant qu'avec un inconfort respiratoire, de moins bonnes performances cognitives sont enregistrées (Nierat et al., 2016; Sharman et al., 2014). Le RRP identifié dans l'étude 2 pourrait être un marqueur de cette charge attentionnelle lié à la dyspnée CO₂ et pourrait représenter une cible de soulagement pour les patients dyspnéiques.

Un autre mécanisme pourrait aussi jouer sur notre interprétation de ce RRP. Nous notons en effet qu'il existe une synchronisation des rythmes cérébraux par la respiration. Elle a premièrement été identifiée chez l'animal dans le bulbe olfactif, puis ensuite dans des régions extra-olfactives, et enfin a été identifiée récemment chez l'humain en iEEG (Herrero et al., 2018; Zelano et al., 2016). Chez l'animal, des résultats ont montré que cette synchronisation est plus importante avec une respiration lente et ample (Girin et al., 2021; Juventin et al., 2023). Ainsi, dans le cadre de nos résultats, étant donné que le CO₂ induit une forte augmentation de la respiration en termes d'amplitude, nous pourrions nous attendre à voir une synchronisation du signal EEG sur la respiration, ce que justement nous observons dans l'étude 2, or, nous ne mesurons ici qu'une augmentation en inspiration. Si ce mécanisme était effectif, nous devrions mesurer des effets en inspiration et expiration représentant la forme pseudo sinusoïdale de la respiration, comme c'est le cas des études

traitant de cette modulation respiratoire. Nous garderons en tête néanmoins ce processus dans le reste de nos analyses en nous interrogeant sur la superposition de cette modulation respiratoire aux processus liés à l'induction de dyspnée, et potentiellement la prédominance d'un effet sur un autre si ces derniers coexistent.

9.3 Impact d'une stimulation olfactive sur l'ensemble des sujets

Les odeurs plaisantes sont identifiées dans la littérature comme diminuant la fréquence du rythme respiratoire et induisant une augmentation de la HRV. Or, nos résultats ne montrent aucun de ces aspects. En respiration de repos, la présentation d'odeur n'induit aucun changement respiratoire ou de HRV.

Concernant la respiration, nous pouvons citer deux études qui ont montré que des odeurs plaisantes induisent une diminution du rythme respiratoire associée à une augmentation du volume respiratoire (Masaoka et al., 2005), un effet ayant été reproduit avec l'utilisation de parfums représentant des stimuli particulièrement évocateurs chez des sujets sains (Masaoka et al., 2012). Le fait que nous ne mesurons pas ces modifications peut être dû au type de stimulation olfactive. Même si nous avons présenté ici nos analyses sur 5 minutes d'enregistrement, ce qui est un temps de stimulation particulièrement important comparé aux 30 secondes de stimulation des deux études citées précédemment, nous avons aussi réalisé des études sur les 30 premières secondes de stimulation olfactive en pensant que des mécanismes d'habituation pouvaient diminuer un impact respiratoire (Pellegrino et al., 2017; Sinding et al., 2017) sans mesurer de modification. Ainsi, même si l'idée qu'une odeur plaisante induit un régime respiratoire lent et ample est largement acceptée dans la littérature, il serait nécessaire que des méta-analyses ou des papiers sur de larges cohortes soient publiés afin de déterminer la puissance des effets des odeurs sur ce sujet.

L'induction d'une relaxation induite par l'activation du système parasympathique par des odeurs plaisantes est un mécanisme décrit (Bensafi et al., 2002; Herz, 2009). De manière intéressante, cette idée ne repose pas entièrement sur l'évaluation de stimulations olfactives sur des métriques de HRV, mais plutôt sur le rythme cardiaque. Nous pouvons notamment citer une étude qui a montré sur 12 sujets que plus les sujets avaient une notation plaisante des odeurs, plus ces dernières diminuaient le rythme cardiaque sur une période de 8 secondes (Bensafi et al., 2002). D'autres études ont reproduit ces résultats chez des cohortes de sujets plus importantes après une présentation de 5 minutes (Campenni et al., 2004; Kuroda et al., 2005), avec notamment une étude reliant le caractère hédonique et cet impact sur le rythme cardiaque (Alaoui-Ismaïli et al., 1997). Nous noterons quand même qu'il aurait été intéressant de disposer d'un test de régression linéaire dans cette dernière étude justement pour tester une association hédonicité, rythme cardiaque. Ainsi, nous pouvons noter que ces résultats n'utilisent principalement que le rythme cardiaque pour statuer sur l'effet des odeurs sur l'ANS. Ces éléments peuvent expliquer pourquoi nous ne mesurons pas de modification de HRV vis-à-vis des odeurs, car le rythme cardiaque ne représente pas la variabilité. Une fois de plus, des méta-analyses et des études sur de plus grandes cohortes seraient les bienvenues se basant sur des stimulations olfactives longues, de plusieurs minutes, afin d'identifier un effet stable de ces odeurs.

Le fait que ces deux paramètres physiologiques de respiration et d'HRV n'indiquent pas de modification significative permet aussi de faciliter la discussion de résultats sur le plan électrophysiologique. Nous avons en effet vu que la respiration influence les rythmes cérébraux. Sans modification respiratoire et d'HRV entre les conditions d'odeur nous pouvons ainsi imputer purement aux odeurs des effets électrophysiologiques et positionner un potentiel mécanisme d'action d'un soulagement olfactif.

Sur nos paramètres psychométriques, les odeurs plaisantes n'ont pas non plus induit un soulagement, que ce soit des paramètres RELAX et sSTAI en respiration de repos, ou bien pendant la dyspnée CO₂. Une fois de plus ici ces résultats ne sont pas attendus. Il a en effet été montré qu'une stimulation olfactive possède un impact bénéfique sur les émotions, les humeurs, ainsi que des aspects comportementaux (Herz, 2009). Il est intéressant que dans certaines études, les temps de stimulation olfactive se rapprochent ici de notre stimulation, il a été montré qu'une présentation pendant 3 minutes de deux odeurs, lavande et rose, améliorait l'état subjectif de relaxation, une diminution des états d'anxiété des sujets (Diego et al., 1998). Dans nos résultats mêmes si aucune différence significative n'est mesurée, nous notons quand même une tendance générale sur nos 3 métriques A2, sSTAI et RELAX sur laquelle nous reviendrons.

Pour les résultats en ERP, nous avons mesuré une diminution significative de l'effet CO₂, identifié dans la première partie de cette discussion, se caractérisant par une augmentation moins importante du signal en inspiration lors de la dyspnée CO₂. De manière intéressante nous avons aussi mesuré une autre réponse, cette fois-ci présente en expiration, se manifestant par une diminution du signal dans les régions fronto-pariéto-occipitales, avec une plus grande réponse pour les odeurs désagréables par rapport aux agréables. Une réponse ERP aux odeurs a déjà été décrite dans la littérature, rapportant une déviation positive centrale et frontale pendant l'inspiration 200 à 250 ms après le début de l'odeur, appelée OERP (olfactory event related potential) (Caminiti et al., 2014; Invitto and Mazzatenta, 2019; Ninenko et al., 2023). Contrairement à cette description, la réponse que nous avons enregistrée se produit pendant l'expiration et ne se situe pas principalement dans les régions centrales. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature même de la stimulation olfactive. Des études antérieures ont utilisé un olfactomètre qui envoie des bouffées transitoires d'air odorant dans la cavité nasale, tandis qu'ici, nous avons une stimulation olfactive sans pousser de l'air dans le nez des individus et ce pendant 5 minutes. De plus, contrairement aux OERP, cette réponse se trouve pendant l'expiration. Ceci pourrait s'expliquer à la lumière de réponses électrophysiologiques aux odeurs dans le bulbe olfactif du rat qui s'illustrent par des oscillations autour de la transition entre l'inspiration et l'expiration, et des oscillations bêta pendant l'expiration précoce (Buonviso et al., 2003). Fonctionnellement parlant, le gamma est une oscillation à haute fréquence qui intègre localement les informations pendant l'inspiration, et le bêta est une oscillation à basse fréquence impliquée dans la communication entre les régions cérébrales (Buzsáki and Llinás, 2017), proposant ainsi un réseau d'intégration des odeurs pendant l'inspiration et un dispatching des informations olfactives vers des régions cérébrales supérieures pendant l'expiration que nous pourrions rattacher aux résultats de l'étude 2.

Ainsi nous remarquons que nous avons réduit l'effet dyspnée CO₂ avec une odeur plaisante par rapport à une odeur déplaisante, avec une tendance au soulagement des sujets, mais non significative. Cette diminution d'effet CO₂ s'est accompagnée d'un effet odeur présent en inspiration représenté par une diminution du signal ERP, un effet plus important avec l'odeur déplaisante que plaisante.

9.4 Caractère groupe spécifique du soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive

Les odeurs sont très personnelles à chaque sujet, du fait que ce sont des stimuli chargés émotionnellement ; leurs impacts dépendent en partie de l'histoire du sujet exposé à l'odeur. Les odeurs sont ainsi explorées par le prisme de deux hypothèses, la pharmacologique stipulant que les odeurs peuvent agir par leurs propriétés physico-chimiques, et la psychologique qui base l'effet des odeurs sur le ressenti du sujet (Herz, 2009). Ces hypothèses sont bien entendu toutes les deux effectives dans certaines proportions, mais dans le cadre de cette thèse c'est l'hypothèse psychologique sur laquelle nous nous appuyons. Deux études illustrent bien cette hypothèse avec une étude chez des sujets sains montrant qu'une odeur induisant de l'anxiété provoque des réactions physiologiques de peur, uniquement chez les sujets ayant associé cette odeur avec une expérience aversive dans le cadre de service dentaire et de l'odeur d'eugénol (Robin et al., 1999). Ou encore une étude faisant évaluer à 225 individus provenant de 9 cultures non occidentales les mêmes odeurs et montrant que la variabilité des réponses est principalement décrite par les individus eux-mêmes (54%), puis par les odorants (41%) et enfin par la culture (6%), suggérant que c'est l'histoire personnelle qui joue avant tout dans l'évaluation hédonique de l'odeur (Arshamian et al., 2022).

Ainsi, le fait qu'une tendance au soulagement de la dyspnée CO₂ soit présente pour tous les sujets nous a amenés à rechercher des sous-groupes spécifiques qui pourraient avoir une réponse particulière à une odeur agréable. Pour établir ces sous-groupes, nous nous sommes basés sur les sujets ayant réduit leur MDP A2 avec l'odeur plaisante, car le MDP est spécifique à l'inconfort respiratoire. Nous avons alors pu identifier un sous-groupe de 15 répondeurs (REP) qui présentent une diminution significative du MDP A2 pendant le CO₂ pour une odeur agréable, les autres sujets étant appelés non-répondeurs (NO REP). En termes de réponse électrophysiologique, les REP diminuent leur réponse au CO₂ à l'inspiration et indiquent un soulagement de la dyspnée, tandis que les non-répondants (NO_REP) augmentent leur réponse au CO₂ à l'inspiration et indiquent une augmentation de la dyspnée, tous deux avec une odeur agréable. Fait intéressant, aucune différence entre les deux groupes n'a été identifiée en ce qui concerne le profil odorant, la variabilité de la fréquence cardiaque HRV ou les réponses respiratoires, suggérant que les résultats concernant les rythmes cérébraux sont uniquement liés à l'odeur.

Concernant nos remarques sur les hypothèses pharmacologique et psychologique de l'effet des odeurs, il est intéressant de constater dans nos résultats que ces deux populations ne présentent pas de différences significatives entre les profils odorants des odeurs choisies, ce qui suggère que l'effet n'est pas lié aux propriétés physico-chimiques des molécules odorantes. Nous indiquerons quand même une tendance des résultats des REP à trouver les odeurs positives plus familières et plus évocatrices de souvenirs, que les NO REP et vice et versa pour les odeurs négatives. Il convient aussi de s'interroger si un examen plus approfondi du lien que le sujet entretient avec l'odeur est nécessaire, mais pour l'instant la littérature indique que les principaux descripteurs importants dans les profils odorants sont ceux que nous avons choisis.

De manière très intéressante, des différences sont trouvées entre les deux groupes en respiration de repos et sans odeur, suggérant que ces différences de sensibilité aux odeurs se retrouveraient dans une activité basale différente et donc permettraient de réaliser une évaluation d'identification si un patient peut être éligible au soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive. De plus, ces différences sont présentes pendant l'expiration, la phase que nous avons identifiée comme sensible à un effet odeur.

Enfin, les REP reportent un stress en respiration de repos plus important que les NO REP. Or, deux études en IRMf ont montré que l'anxiété augmente la connectivité entre le cortex piriforme et des régions cérébrales impliquées dans le traitement émotionnel comme l'amygdale et l'hippocampe pendant la perception odorante. Pour la première, des sujets avec des valeurs plus élevées d'anxiété étaient meilleurs pour discriminer des odeurs, des performances associées avec une connectivité accrue entre le cortex piriforme et l'amygdale (Krusemark and Li, 2012). La deuxième étude a montré qu'en induisant de l'anxiété avant de mesurer la réponse aux odeurs, une augmentation de la connectivité entre l'amygdale avec le système olfactif était mesurée (Krusemark et al., 2013). Dans la même direction, mais sur des résultats en ERP, une étude a montré avec l'utilisation de transpiration de sujets ayant un stress social important, un traitement plus précoce de ces signaux chimiques en comparaison à des sujets non stressés socialement (Pause et al., 2010). Ces résultats montrent l'importance de l'état de stress sur la perception des odeurs (Farruggia et al., 2022), et notamment que cette anxiété peut biaiser le système de perception olfactif vers une plus grande attention. La conséquence de cela pourrait être une optimisation de la détection de signaux menaçants dans l'environnement.

10 Conclusion et Perspective

10.1 Conclusion et perspectives générales

Dans cette thèse, nous avons montré dans une première étude que l'apnée et le sniff, des manœuvres volontaires de contrôle olfactif de son environnement, induisent le recrutement de structures cérébrales impliquées dans le traitement des émotions, notamment en modulant des structures elles-mêmes impliquées dans la gêne respiratoire présente lors d'une dyspnée. Nous avons notamment montré que l'insula postérieure, l'hippocampe et l'amygdale, ainsi que le cortex temporal supérieur, médian et inférieur sont recrutés pour l'élaboration de ces manœuvres. Nous avons aussi précisé la nature des activités mises en jeu, par des activités lentes dans le theta et l'alpha, et validé que l'orchestration de ces manœuvres impliquait une dynamique spécifique avec des activités préparatrices et exécutrices.

Dans une deuxième étude, nous avons pu identifier que l'induction expérimentale de dyspnée à charge métabolique CO₂ provoquait une signature électrophysiologique par l'augmentation d'une réponse ERP en inspiration, sans provoquer de modification de HRV. Puis, nous avons montré que même si une odeur positive réduisait l'amplitude du signal cérébral induit par la dyspnée CO₂, aucun soulagement significatif n'était indiqué par les sujets. Une réponse aux odeurs était cependant présente en expiration dans le signal cérébral. Ainsi, en creusant plus spécifiquement sur les sensibilités propres à chacun des sujets, nous avons pu identifier deux groupes, des répondeurs étant soulagés psychologiquement par l'odeur plaisante et ayant une diminution de l'amplitude du signal cérébral induit par la dyspnée, et des non-répondeurs qui ne l'étaient pas. Nous avons vu que la différence entre ces deux populations résidait dans leur réponse aux odeurs et un degré de stress différent entre les deux groupes.

Ces résultats pourraient être utilisés pour identifier des sujets qu'une simulation olfactive soulagerait qui s'inscrirait dans une démarche de médecine spécialisée. De plus, nos résultats pourraient nous permettre d'élucider les mécanismes des déficits olfactifs décrits dans les maladies altérant les structures cérébrales profondes, telles que la maladie de Parkinson, notamment en faisant un lien entre ces déficits de contrôle de l'exploration olfactive moteur et perception olfactive.

Des analyses plus poussées de connectivité fonctionnelle, afin de comprendre plus précisément les réseaux impliqués pendant les manœuvres volontaires de contrôle olfactif de l'environnement, ainsi qu'une définition plus précise des liens étroits que des sujets entretiennent avec des odeurs, seraient nécessaires.

Néanmoins, ces résultats encourageants suggèrent de tester l'effet d'odeur plaisante personnalisée chez des patients dyspnéiques afin de déterminer si ces derniers pourraient être soulagés. Dans ce cadre, des travaux préliminaires ont été réalisés.

10.2 Preuve de concept d'un appareillage de soulagement de la dyspnée par stimulation olfactive portatif : le HRV tracker

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé un modèle expérimental de dyspnée dans un cadre contrôlé, avec l'attention d'expérimentateur et une induction sur un temps donné. Cette dyspnée expérimentale est bien loin des contextes cliniques dans lesquels la dyspnée peut s'exacerber à tout moment chez des patients, sans avoir l'attention du personnel médical. Ainsi, un système odorant intelligent pour soulager la dyspnée devrait être disponible à tout moment, capable d'identifier le stress respiratoire et diffuser en conséquence une stimulation olfactive. C'est sur un prototype de cette nature que nous avons travaillé dans cette thèse. Nous proposons ici quelques résultats préliminaires en guise de perspective de développement à l'échelle de ce dispositif.

La première étape vers la conception de ce dispositif consiste dans le développement d'un algorithme capable d'identifier le stress respiratoire et de décider s'il faut diffuser ou non une odeur. Pour cela, nous avons utilisé l'augmentation de la branche sympathique du système nerveux autonome lors d'un événement stressant comme la dyspnée et qui peut être capté par les métriques HRV (Niérat et al., 2017; Shaffer et al., 2014). Cette approche est particulièrement intéressante, car le signal ECG s'obtient avec différents systèmes d'acquisition bien développés sur le marché, et les métriques HRV ne représentent pas des calculs extrêmement complexes. Ensuite, un modèle d'inférence basé sur un SVM (Cortes and Vapnik, 1995) (Support Vector Machine, implémenté en python avec le package *sickit_learn*) est entraîné à partir des métriques HRV afin de décider quand diffuser ou non l'odeur. Le SVM a été choisi car nous avons souhaité réaliser une inférence avec une quantité de données limitées et que le SVM est particulièrement efficace pour une approche supervisée avec peu de données.

La **figure 35** décrit les principes de fonctionnement de cet algorithme. Ce dernier s'applique sur un signal ECG. Premièrement le complexe R du battement cardiaque est détecté afin d'extraire un ensemble de RRI (RR *Intervals*) pour atteindre une taille permettant le calcul d'un premier set de métriques HRV. Ce set de données RRI compose notre fenêtre glissante d'analyse HRV. Ensuite, chaque nouveau battement cardiaque détecté va donner une nouvelle valeur de RRI qui remplace la première valeur de RRI enregistré dans la fenêtre glissante d'analyse HRV et un deuxième set de données HRV sera ainsi généré. Nous obtenons ainsi des séries temporelles de métriques HRV qui vont être générées le long d'un signal ECG. Dans la **figure 35** la séquence expérimentale sur laquelle est testé l'algorithme à titre explicatif correspond à une phase de respiration de confort (RB rest breathing) puis pendant une dyspnée (DYS). Les séries temporelles des métriques HRV générées vont alors faire l'objet d'un apprentissage supervisé, en indiquant pour chaque pas de temps dans quelle condition les métriques HRV ont été obtenues. On obtient alors un modèle de classification des données HRV en RB et DYS.

Par la suite nous testons ce modèle sur nos données. Nous constatons, toujours dans la **figure 35**, que le modèle va classer chaque set de données HRV en RB ou DYS. Puis enfin, une dernière fenêtre glissante sur cette classification va prendre la décision d'une stimulation d'une odeur ou non pour permettre lors d'une détection de DYS de soulager le patient dyspnéique.

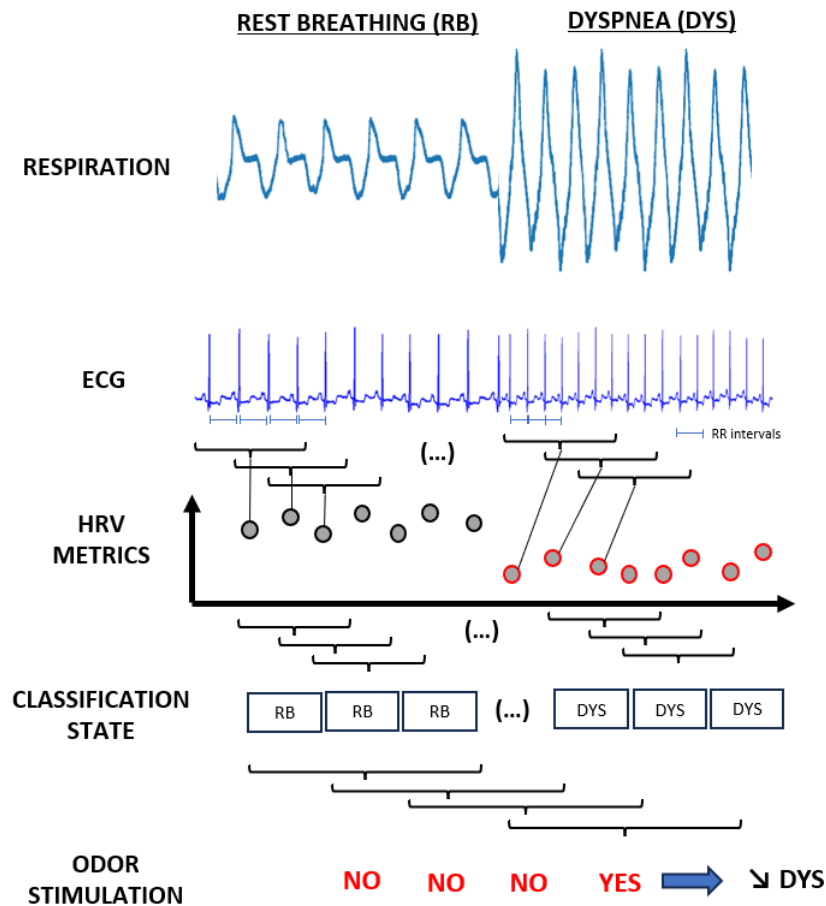


Figure 35 Schématisation du principe de fonctionnement de l'algorithme du HRV tracker.

Nous avons testé notre algorithme sur les données de l'étude 2 afin d'identifier si ce dernier réussissait à identifier le stress respiratoire. Sur les données il n'y a pas un seul type de dyspnée, mais deux, une à charge métabolique (CO₂) et une mécanique (MECA). De plus, deux conditions de respiration de confort sont enregistrées. L'apprentissage supervisé est réalisé sur 27 sujets, et des enregistrements de 1h pour chaque condition odorante. Les données sont avant tout normalisées (withening) afin d'optimiser les performances du SVM puis le meilleur modèle est réalisé en testant une variété de paramètres (gamma, C, et le kernel type du SVM) avec un indice de cross validation de 5. Un apprentissage est réalisé sur 60% des données et testé sur 40%. Les 40% des données testées ont été équilibrés entre les conditions et une cross validation a été réalisée. Comme nous le verrons par la

suite les données d'apprentissage pourront être apprises par le SVM sujet par sujet ou bien pour l'ensemble des sujets.

Lorsqu'un modèle est entraîné sur ses données, les résultats pour un sujet, , sont présentés dans la **figure 36**. Ils montrent que nous pouvons classifier les deux dyspnées avec un score supérieur à 90% et notamment diffuser l'odeur au moment où est induite une dyspnée expérimentale.

Nous avons par la suite cherché à réaliser un seul modèle pour l'ensemble des sujets en l'entraînant sur l'ensemble des données. La **figure 37** montre les résultats de classification du modèle global sur les données de chaque sujet. Nous constatons à ce moment-là que les scores de classification s'écroulent et par conséquent la stimulation d'odeur.

Enfin, nous avons souhaité voir les performances du modèle entraîné sur chaque sujet pendant la session sans odeur, et voir ses performances sur les données ECG de la session avec l'odeur plaisante. Les résultats sont présentés sur la **figure 38** et montrent un effondrement des performances de classification. Ils pourraient suggérer que les odeurs plaisantes modifient la balances sympatho vagale de l'ANS, permettant plus au modèle de reconnaître les états de dyspnée. En allant plus loin, nous pourrions indiquer que si le modèle n'arrive plus à faire la différence de manière claire entre les conditions de repos, c'est que les deux conditions en termes de dynamique cardio vasculaire se sont rapprochées et donc que l'odeur a potentiellement soulagé le sujet.

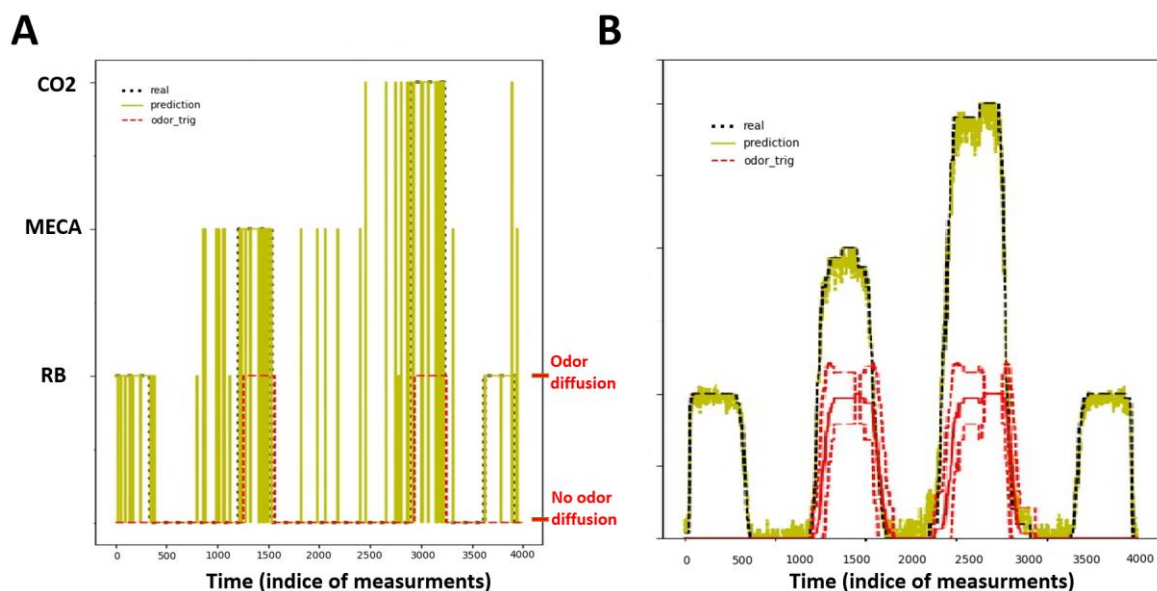


Figure 36 Détection des performances intra sujet (A) Performance de l'algorithme pour le protocole de l'étude 2 pour un sujet pendant l'absence d'odeur au fil du temps pour un classificateur SVM entraîné avec 80% des données et testé sur 20 %. La prédiction représente les résultats du SVM, odortrig représente le choix de l'algorithme de diffuser ou non l'odeur. **(B)** Figure similaire à **(A)** pour tous les sujets (n=27), avec les écarts-types représentés pour les valeurs de déclenchement d'odeur.

Ces résultats ont été reproduits lors d'un stage recherche réalisé par deux étudiants de deuxième année d'école d'ingénieurs (Polytech Sorbonne – Parcours Electronique-Infomatique) dans l'équipe SYEL au laboratoire LIP6 (Sorbonne Université). Ces deux

stages portaient sur la réalisation de deux preuves de faisabilité. La première portait sur la pertinence d'utiliser des objets connectés, en testant notamment l'algorithme avec des systèmes utilisant des signaux de photopléthysmographie (PPG) dont les capteurs sont présents dans un certain nombre d'appareils de mesure grand public. La suivante sur l'étude d'empreinte mémoire et de latence de calcul de l'algorithme sur des architectures embarquées.

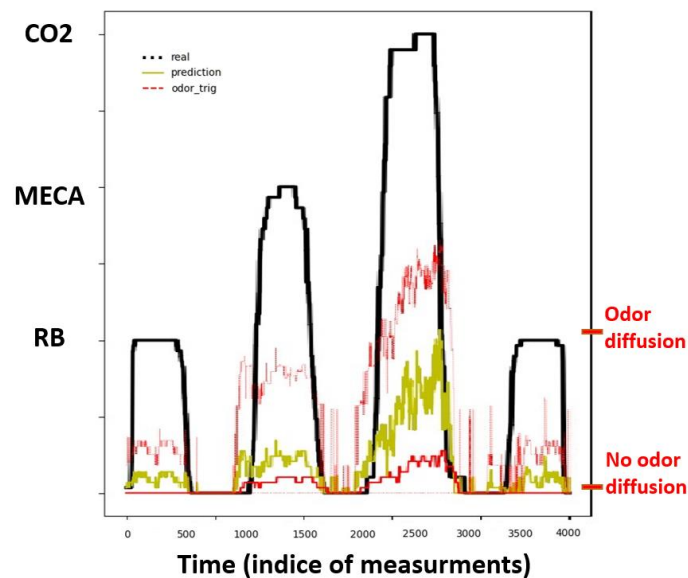


Figure 37 Détection des performances inter sujets Performances de détection pour le protocole de l'étude 2 pour un SVM entraîné avec tous les sujets (N=27) avec un ensemble de données d'entraînement de 80 % lors de la session sans odeur. L'écart-type est représenté pour les valeurs de déclenchement d'odeur.

Ces résultats montrent qu'il serait possible de développer une version clinique du HRV tracker afin de tester son impact sur les patients dyspnéiques. Ce dernier pourrait être installé sur un système embarqué et placé sur le patient pendant son séjour en clinique. L'algorithme détecterait des épisodes dyspnéiques et enverrait l'information à un système de stimulation olfactif, lui aussi connecté, afin de déclencher la diffusion d'une odeur. De plus, le fait que les deux types de dyspnée expérimentale soient détectés séparément permet d'envisager un soulagement spécifique de ces deux dyspnées ce qui permettra d'être plus spécifique dans le soulagement, avec par exemple des paramètres de stimulation olfactive différents en fonction de la dyspnée ciblée. Cette classification spécifique pourrait aussi permettre de mieux suivre les dyspnées au fil du temps en identifiant le changement de la nature de la dyspnée

Dans le futur, le portage de cet algorithme reste à finaliser, notamment en liant l'appareil de détection à la stimulation olfactive. De plus un travail peut aussi être réalisé dans le but d'optimiser encore l'algorithme de l'HRV tracker afin de générer un modèle qui s'affranchirait d'un apprentissage personnalisé.

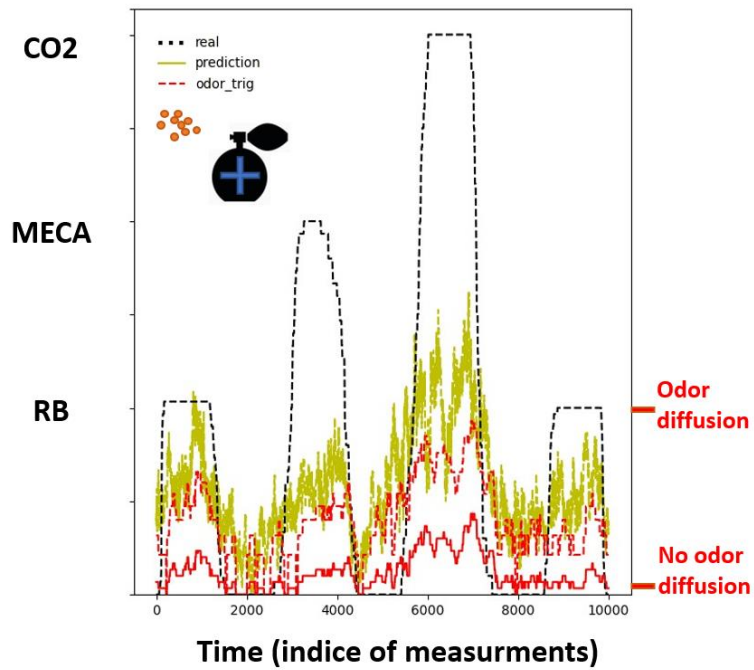


Figure 38 Performances de détection modulées par la présentation de l'odeur Performances de détection pour le protocole de l'étude 2 pour un SVM entraîné avec tous les sujets (N=27) avec un ensemble de données d'entraînement de 80 % lors de la session sans odeur. Le classifieur identifié est ensuite testé lors de la session avec une odeur agréable et une session avec une odeur désagréable. L'écart-type est représenté pour les valeurs de déclenchement d'odeur.

11 Annexes

11.1 Poster ECRO 2023

HRV-TRACKER : proof of concept for a tool to detect respiratory stress and deliver an olfactory stimulation in consequence

Jules GRANGET^{1,3}, Valentin GHIBAUDO³, Samuel GARCIA³, Marie Cécile NIÉRAT¹, Thomas SIMILOWSKI^{1,4}, Nathalie BUONVISO³, Andrea PINNA²

¹ Sorbonne Université, INSERM, UMR_S1158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris
² Sorbonne Université, CNRS UMR7606, Systèmes Electroniques, LIP6, Paris
³ Université Lyon 1, CNRS UMR5292 INSERM U1028, Codge Mémoire Olfaction, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon
⁴ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation du Département R35, Paris



Introduction: Using odor as an alternative therapeutic opportunity to alleviate dyspnea

Respiration is a special autonomous physiological rhythm, because it also has a volitional command.

The balance between these commands enable fine behavior such as speech.

Automatic Command

Volitional Command

Impairments of this balance can provoke Dyspnea, a respiratory discomfort that can transform in severe fear of death by suffocation episodes.

Physical aspects of dyspnea have been mainly targeted. However, dyspnea can persist and cause more problems. Thus, new therapeutics need to be addressed.

Dyspnea

physic

psychologic

Schmidt et al., 2014

Odor could represent a good candidate for new therapeutic lead.

Three effects could explain this relaxing induced state:

- Shift toward parasympathetic dominance
- Induced positive emotions
- Slower respiratory rate and brain rhythm synchrony

Masaoka et al., 2014

Juvenin et al., 2023

Our aim is to develop a device that could 1) identify a respiratory stress episode, 2) respond by diffusing an odor in order to improve the subjective experience of respiratory discomfort

Method: Using ElectroCardioGram to detect respiratory stress and diffuse an odor.

Identify proxy for stress:

Von Gestel & Steier, 2010

ECG

RR Intervals values

Heart Rate Variability (HRV) metrics

Schaffer et al., 2014

Compute HRV metrics

Classify stress state

Choose to trig an odor

CLASSIFIER SVM

Pythex Schik learn

Testing the algorithm:

Respiration

EEG

ECG

PPG

N=27

N=5

(A) Protocol design to test the classification algorithm with a baseline condition (natural respiration B1, B2) and experimental respiratory stresses (constriction MECA, re-breathing CO2), without odor, with a pleasant and with an unpleasant one.

(B) A second shorter protocol was designed to test the portability of the algorithm using the MAXREFDES106, and an experimental respiratory stresses using inspiratory threshold loading (ITL).

Results: Successful characterization of respiratory discomfort for individual subject and its odor implication

FIGURE 1 : Detection performance intra subjects

FIGURE 2 : Detection performance inter subjects

FIGURE 3 : Detection performance modulated by odor presentation

FIGURE 4 : Clinical portability for the developed algorithm

CO2

MECA

B1, B2

time (indice of measure)

Odor diffusion

No odor diffusion

Performance

Training set percentage

(A) Algorithm performance for protocol B for one subject during no odor over time for a SVM classifier trained with 80% of the data and tested on 20%. Prediction is the SVM results, odor trig represents the algorithm choice to diffuse an odor or not. (B) Similar figure as (A) for all subjects (N=27). Standard deviation are plotted for odor trigger values. (C) Mean SVM performance for different proportion of test and train set of data for the three sessions with a pleasant odor + +, an aversive odor - -, and no odor + -.

(A) Detection performances for protocol B for a SVM trained with all subjects (N=27) with a 80% trained data set during the session with no odor. The classifier identified is then tested on the pleasant odor session and unpleasant odor session. Standard deviation are plotted for odor trigger values.

(A) Detection performance for protocol B for a SVM trained with all subjects (N=27) with a 80% trained data set during the session with no odor. The classifier identified is then tested on the pleasant odor session and unpleasant odor session. Standard deviation are plotted for odor trigger values.

Analysis developed with N. N'ROUKA and A. DA CUNHA

ITL

B1, B2

time (indice of measure)

Odor diffusion

No odor diffusion

Algorithm performance for protocol A for one subject across time for a SVM classifier trained with 80% of the data and tested on 20%. Results from PPG data acquired with the MAXREFDES106. Results reproduced on (N=5) with also ECG data. Performance are 87,8%.

Discussion: Clinical and fundamental implication for olfactory stimulation

With a training on every subject we manage to detect the respiratory stress and diffuse consequently an odor. But with one classifier trained on all data we do not manage to reach significant detections, indicating that we cannot develop a unique model for a clinical device.

A device that detects ECG could be developed in clinics to use odor to alleviate dyspnea. Further studies could test a clinical positive effect and measure its dynamics according to the subject odor habituation.

For one subject, the classifier trained on the no odor condition have bad performance on the aversive odor session and the pleasant odor session. Indicating that odor might induce cardiac modifications possibly changing the SVM classification.

Our algorithm detection yields good results on data acquired on portable system using different types of signal, suggesting a good portability in clinics

HRV TRACKER

ECG cleaning and Detection

Training and test

HRV metrics computation

Diffusion decision

DEVELOPMENT ?

CLINICAL TESTS ?

Juvenin, M., 2023. Respiratory influence on brain dynamics: the preponderant role of the nasal pathway and deep slow regime. *Pflügers Arch* 475, 23–35

Masaoka, Y., 2014. Where is the rhythm generator for emotional breathing? *Prog Brain Res* 209, 367–377

Schmidt, M., 2014. Unrecognized suffering in the ICU: addressing dyspnea in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 40, 1–10

Shaffer, F., 2014. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol* 5, 1040

van Gestel, A.J., Steier, J., 2010. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2, 215–222

MAXREFDES106

ANR

Health Sensor Platform 4.0

ANALOG DEVICES

anr-22-0437-0014

11.2 Poster NeuroFrance 2023

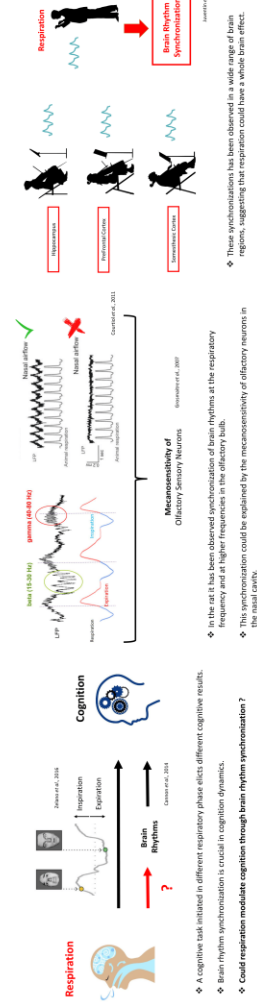
Brain Rhythms Modulation through Respiration : an iEEG study

Jules GRANGET³, Valentin CHIBAUDO³, Samuel GARCIA³, Marie Cécile NIÉRAT¹, Katia LEHONGRÉ^{4,5}, Vincent NAVARRO^{4,5}, Maryne DUPIN⁷, Sylvain RHEIMS⁷, Andrea PINNA⁶, Thomas SIMILOWSKI^{1,2}, Nathalie BUONVISO³

¹ Sorbonne Université, INSERM, UMR5158 Neurophysiologie Respiratoire Expérimentale et Clinique, Paris // ² AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation du Département R55, Paris // ³ Université Lyon 1, CNRS UMR5292 INSERM Uro35, Codage Mémoire d'Offense de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon // ⁴ Sorbonne Université, Paris Brain Institute, ICM, INSERM, CNRS, Paris // ⁵ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Epilepsy Unit, Neurology Department, Paris // ⁶ Sorbonne Université, CNRS, UMR7606, Systèmes Electroniques, Laboratoire d'Informatique de Paris 6, Paris // ⁷ Department of Functional Neurology and Epileptology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France



Introduction: Respiration as a masterclock for brain rhythms synchronization



- At cognitive task initiated in different respiratory phase elicits different cognitive results.
- Brain rhythm synchronization is crucial in cognitive dynamics.
- Could respiration modulate cognition through brain rhythm synchronization?

In the rat it has been observed synchronization of brain rhythms at the respiratory frequency and of higher frequencies in the olfactory bulb.

This synchronization could be explained by the microsensibility of olfactory neurons in the nasal cavity.

Does respiration organizes brain rhythms dynamics in humans ?

Results: Several brain regions are modulated by respiration rhythm, an effect depending on the respiratory frequency

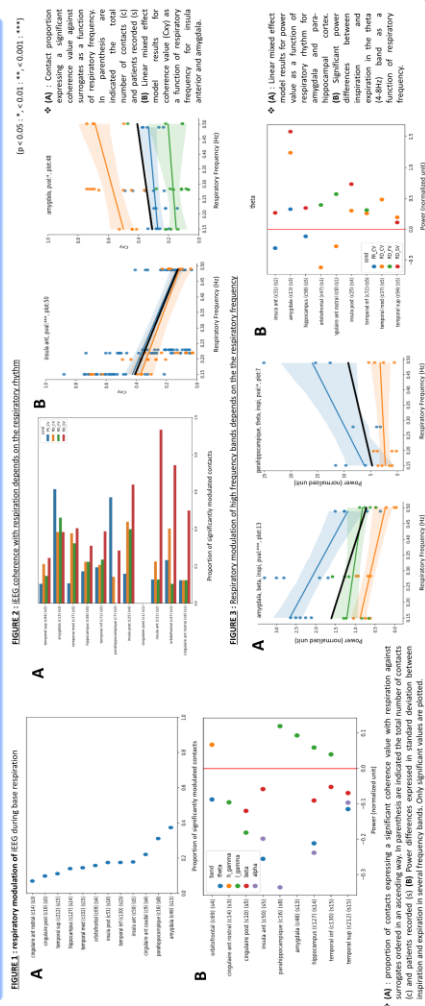


FIGURE 1: respiratory modulation of EEG during basal respiration

FIGURE 2: IEEG coherence with respiration depends on the respiratory situation

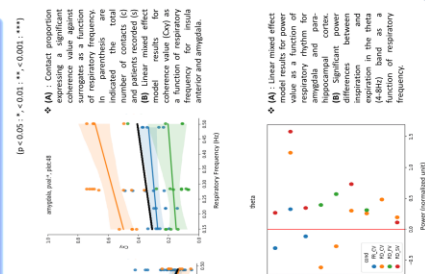
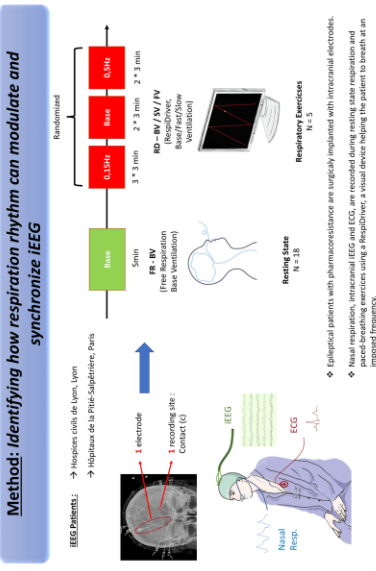


FIGURE 3: Respiration modulation of high frequency bands depends on the respiratory frequency



Method: Identifying how respiration rhythm can modulate and synchronize iEEG

IEEG Patients: → Hospices civils de Lyon, Lyon

→ Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

3 min Basal
2*3 min 0.5Hz
2*3 min 1Hz

RD = RW / VV (Respiratory Base Ventilation)

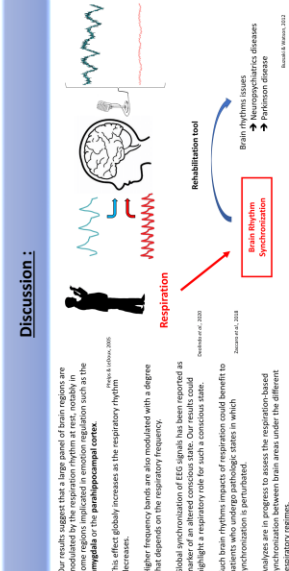
Respiratory Exercises N = 5

Resting State N = 18

1 electrode recording iEEG
1 recording iEEG Contact (i) (i) (i)

Nasal Resp. ECG

- Epileptical patients with pharmacoresistance are surgically implanted with intracranial electrodes.
- Nasal respiration, intracranial EEG and ECG, are recorded during resting state respiration and paced-breathing exercises using a RespiQuiver, a visual device helping the patient to breath at an imposed frequency.



Discussion :

- The study suggests that higher levels of brain rhythms are modulated by the respiration rhythm at rest, notably in some regions implicated in emotion regulation such as the amygdala or the parahippocampal cortex.
- This effect globally increases as the respiratory rhythm decreases.
- Higher frequency bands are also modulated with a degree that depends on the respiratory frequency.
- Global synchronization of EEG signal has been reported as a marker of an altered conscious state. Our results could highlight a respiratory role for such consciousness states.
- Such brain rhythms impacts of respiration could benefit to rehabilitation tool.
- Analyses are in progress to assess the respiration-based synchronization between brain areas under the different respiratory regimes.

Buzsáki, G., Watson, B.O., 2012. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Challenges in the Neurosciences*. Springer, pp. 1-24.

Chen, Y., Wang, X., Luo, S., Lee, J., Berger, C., Whittington, M.A., et al. Neurosystems, brain rhythms and cognitive processing. *Eur J Neurosci*. 2014;36(1):705-19.

Couratier E Resolving of bulbar odor response by nasal flow rate in the rat. *PLoS ONE* 6:e16445, 2011.

Grinvald, C.S., Ribeiro, M.M., Anastassi, K.A., Alonso, E.F.,irmischer, M., Koosis, E.H., 2000. A Critical Analysis on Characterizing the Meditation Experience. *Frontiers in Human Neuroscience* 4:1-10.

Grothmann, K., Srinivasan, L.C., Tan, J., Luo, M., Ma, M., 2007. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat. Neurosci.* 10, 348-354.

Javennet, M., Sibaudou, V., Grange, J., Anet, C., Courod, E., Buono, N., 2023. Respiratory influence on brain dynamics: the prepotential role of the nasal cavity. *Frontiers in Human Neuroscience* 17:1187237.

Phillips, L.A., Jordan, L.E., 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48, 175-187.

Zaccaro A How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Flow Breathing. *Front Hum Neurosci* 12: 353, 2018.

Zhang, C. et al. Nasal respiration entrains human limbic oscillations and modulates cognitive functions. *J. Neurosci.* 2015;35(24):8424-8432.

11.3 Publication Annexe 1

Pflügers Archiv - European Journal of Physiology
https://doi.org/10.1007/s00424-022-02722-7

INVITED REVIEW



Respiratory influence on brain dynamics: the preponderant role of the nasal pathway and deep slow regime

Maxime Juventin¹ · Valentin Ghibaudo¹ · Jules Granget^{1,2} · Corine Amat¹ · Emmanuelle Courtiol¹ · Nathalie Buonviso¹

Received: 8 March 2022 / Revised: 17 June 2022 / Accepted: 21 June 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract

As a possible body signal influencing brain dynamics, respiration is fundamental for perception, cognition, and emotion. The olfactory system has recently acquired its credentials by proving to be crucial in the transmission of respiratory influence on the brain via the sensitivity to nasal airflow of its receptor cells. Here, we present recent findings evidencing respiration-related activities in the brain. Then, we review the data explaining the fact that breathing is (i) nasal and (ii) being slow and deep is crucial in its ability to stimulate the olfactory system and consequently influence the brain. In conclusion, we propose a possible scenario explaining how this optimal respiratory regime can promote changes in brain dynamics of an olfacto-limbic-respiratory circuit, providing a possibility to induce calm and relaxation by coordinating breathing regime and brain state.

Keywords Breathing · Oscillatory rhythms · Olfactory bulb

Respiratory influence on neuronal dynamics has been well known for a long time in the olfaction community, being described as a slow rhythm shaping neuronal activity at the different levels of the olfactory pathway (epithelium, bulb, piriform cortex) and neuronal activities (local field potential, spiking discharge, membrane potential). However, such an interest for this slow rhythm was not shared by other domains of neurophysiology probably because the different communities have long remained sealed off from each other. But more probably such a lack of interest could be explained by the fact that, for a long time, this influence was mainly explored through the prism of odorant stimulations. Consequently, respiratory drive was explained by the rhythmic activation of the olfactory epithelium by odorant molecules entrained at each inhalation, restricting the interest to the olfaction community. As described below, the discovery of the mechano-receptive

property of olfactory receptor neurons, and therefore of their sensitivity to airflow, has changed the general viewpoint on the interest of this respiratory signal passing through the olfactory system to influence the rest of the brain.

Respiratory influence on brain dynamics has been increasingly explored in non-olfactory areas for about 10 years so that, from an overlooked rhythm, breathing rhythm has progressively acquired its credentials. Here we first review recent findings on respiration-entrained activity in the brain. Then, we will attempt to explain why the olfactory nasal route is crucial in the influence of breathing on brain dynamics, and to clarify why slow deep nasal breathing (e.g., slow frequency and high nasal flow rate) is more favorable to induce brain entrainment.

A respiratory drive in the brain

In the olfactory brain Respiration influence has been described as soon as Adrian's first work [2]. Already at that time, he described respiration-related oscillations in the olfactory bulb (OB) local field potentials (LFP) in the anesthetized preparation, on which were superimposed higher frequency oscillations in the gamma range, and he attributed these induced waves to the velocity of the air through the nose [2, 3]. Then, respiration influence has been described in the activity all along the olfactory pathway. As revealed by

This article is part of the special issue on Embodied Brain in Pflügers Archiv—European Journal of Physiology.

✉ Nathalie Buonviso
nathalie.buonviso@cns.fr

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon.
Inserm U1028 - CNRS UMR5292 - Université Lyon 1,
69675 Bron Cedex, France

² Sorbonne Université, Neurophysiologie Respiratoire
Expérimentale et Clinique UMRS 1158, Paris, France

Published online: 30 June 2022

Springer

electro-olfactogram recordings in the freely breathing anesthetized rat, the olfactory epithelium shows oscillatory responses synchronized to respiration during odor presentation and maximal depolarization of receptor cells occurring at the end of inspiration [21]. Without any odorant stimulation, the activity of individual olfactory sensory neurons also appears respiration-locked, probably reflecting stimulation by airflow [29].

This rhythmic message is then transmitted to the OB where the influence of respiration has been largely described (for review, [11]). The first studies revealed that the unitary discharge of mitral/tufted cells was phase-locked to the respiratory cycle both in anesthetized [13, 18, 20, 65, 103] and in awake rodents [26, 46, 56, 68]. Fewer works describe a slow oscillation in the membrane potential of mitral/tufted cells which phase-locks to respiration [1, 10, 14, 22, 40]. After Adrian [2, 3], Freeman's work [38, 39] reported the awake rabbit inspiration-locked LFP gamma bursts superimposed on a respiration-related oscillation. Our group largely contributed to the description of the influence of respiration on OB dynamics in the anesthetized rat. Particularly, we showed a powerful temporal structuring of LFP fast rhythms by respiration: odors induce an alternation between gamma oscillations occurring at the end of inspiration and beta oscillations appearing during expiration [12]. At the same time, neuronal assemblies of gamma-synchronized spiking activities emerge during inspiration, alternating with spiking beta-synchronized neuronal assemblies during expiration [18]. In the awake animal, Manabe and Mori [68] observed during a respiratory cycle fast gamma LFP oscillations (65–100 Hz) starting at the middle of the inhalation phase, followed by slow gamma oscillations (40–65 Hz) starting at the beginning of expiration. The presence of a respiration-related slow oscillation in the membrane potential of these mitral/tufted cells favors the phasing of gamma/beta oscillations expressed in their membrane potential with the gamma/beta oscillations, respectively, expressed in the network [35]. Interestingly, the slow respiratory rhythm, thanks to the level of activation that it imposes to the OB input, favors the functioning of the OB in a beta or gamma mode network [24, 27, 36].

Beyond the olfactory bulb, the piriform cortex has been mainly studied. Respiration-paced oscillations appear in the LFP activity [34, 37, 60, 76]. Superimposed on this slow rhythm, as in the OB, are gamma oscillations, locked to the end of inspiration [8, 9, 61]. Spiking discharges of cortical cells have been also shown to exhibit a clear phase-locking with respiration [7, 34, 60, 104]. Litaudon and colleagues [60] confirmed this rhythmicity in both the anterior and posterior piriform cortices but highlighted a difference between these two structures: cells in the anterior part of the piriform cortex phase-lock their spikes with the end of inspiration, while cells in the posterior part

phase-lock with either inspiration or expiration. In vivo intracellular recordings have demonstrated that membrane potential also exhibit respiration-related slow oscillations [32, 34, 89, 104]. Even if these experiments were performed under anesthesia, they reveal to what extent respiratory rhythm can shape brain activity to the point of modifying its functioning.

Most of the above studies were performed under odorant stimulation; it was thus not surprising to observe a respiration-related activity, sampling of odorant molecules being inspiration-slaved. It was more surprising to observe such an influence in the absence of odorant molecules in the inhaled air [2, 3, 19, 65, 80, 83, 84, 103]. The mechanical activation of the olfactory system by nasal airflow as a cause of this effect was first suggested by Adrian and Ludwig [4]. It was later on debated whether there was a real mechanical stimulation of the olfactory receptor neurons or an odor pollution of the setup [2, 82, 99, 103]. An elegant fMRI study reported that sniffing without any odorant induces activation in the olfactory cortex [95]. The authors concluded that sniff-induced activation is related to brain activity induced by the sensation of air flow. Over 50 years later Adrian's work, Grosmaître and colleagues [45] created a little revolution in the olfactory literature by demonstrating that the olfactory sensory neurons were not only responsive to chemicals but also to mechanical stimuli. Indeed, using patch-clamp recordings, they showed responses of olfactory sensory neurons to pressure ejections of a ringer solution. We know today that this mechanical response is mediated through the G protein-coupled odorant receptors and depends on the type of olfactory receptors [23]. This finding was not yet available when Fontanini and Bower [33] published their hypothesis on the "sniffing brain," where they hypothesized that neocortical slow waves might be entrained and coordinated by entry of air into the nostrils.

Beyond the olfactory brain We had to wait another 10 years for the first evidence of a respiratory drive in neocortical structures to appear. Indeed, since 2014, several teams have revealed the existence of respiratory modulation of LFP activity beyond olfactory areas (for a recent review, see [31]). Although most of these studies agreed that breathing rhythm could drive brain dynamics, data were often disparate because of several reasons: (i) The preparation was different— anesthetized, awake head-fixed, or awake freely moving; (ii) the respiratory regime was different—sniff, calm, very slow during freezing; (iii) the recorded areas were different—more or less rostral; (iv) the brain state was different—waking (exploration or rest), sleep (SWS or REM). The main characteristics of all these studies are synthesized in Table 1.

A respiratory drive has been described in the hippocampus, where medial septum neurons and CA1 place

Table 1 Summary table of studies showing a respiratory drive in the brain

Publication	Recorded areas	Species	Animal / patient state	Respiration-related oscillation in LFP	Respiration-related modulation of LFP fast rhythms	Modulation of spiking activity	Respiration-related oscillation in membrane potential	Olfactory entry disruption	Conclusion on the origin of the modulation
Ito et al., 2014	S1	Mouse	Awake	YES	YES	YES	-	Bulbectomy / Double tracheotomy	OB
Yanovsky et al., 2014	HP	Mouse	Anesthetized	YES	YES	YES	YES	Tracheotomy	Nasal
Tsanov et al., 2014	Medial septum, Broca diagonal band	Rat	Awake	YES	-	YES	-	-	-
Nguyen et al., 2016	HP	Mouse	Awake	YES	-	YES	-	-	-
Lockmann et al., 2016	HP, PFC	Rat	Anesthetized	YES	-	-	-	Tracheotomy	Nasal
Jessberger et al., 2016	OB	Mouse	Awake, SWS	YES	-	-	-	-	-
Zelano et al., 2016	APC, AMY, HP	Human	Awake	YES	YES	-	-	Mouth breathing	Nasal
Liu et al., 2017	HP	Mouse	Awake	-	YES	-	-	OB inhibition via CNO/DREADD	OB
Zhong et al., 2017	OB, PAC, PLC, HP	Mouse	Awake	YES	YES	YES	YES	-	-
Biskamp et al., 2017	PFC	Mouse	Awake	YES	YES	YES	-	Bulbectomy	Nasal
Herrero et al., 2018	iEEG in all brain	Human	Fast volitional vs natural breathing	YES	YES	-	-	-	-
Kőszeghy et al., 2018	OFC	Mouse	Awake	YES	-	YES	-	-	-
Moberly et al., 2018	OB, PLC	Mouse	Freezing	YES	-	-	-	Unilateral nasal occlusion / TTX	Nasal
Tort et al., 2018	PFC, V1, TH, HP, AMY, PLC, ACC, IENT	Mouse	Awake, REM	YES	-	YES	YES	-	-
Rojas-Libano et al., 2018	OB, M1, S1, HP, V1	Rat	Rest, Exploration	YES	YES	-	-	-	-
Cavelli et al., 2020	OB, PFC, M1, PAC, A1	Cat	Awake, SWS, REM, Catalepsy	YES	YES	-	-	-	-
Bagur et al., 2021	OB, HP, PFC	Mouse	Freezing	YES	-	YES	-	Bulbectomy / OB optogenetic perturbation	OB
Girin et al., 2021	OB, APC, HP, V1, S1, PFC	Rat	Awake, SWS, REM, CO ₂ enriched	YES	-	-	-	-	-

Table 1 (continued)

Publication	Recorded areas	Species	Animal / patient state	Respiration-related oscillation in LFP	Respiration-related modulation of LFP fast rhythms	Modulation of spiking activity	Respiration-related oscillation in membrane potential	Olfactory entry disruption	Conclusion on the origin of the modulation
Hammer et al., 2021	PAC	Mouse	Awake, REM	YES	YES	-	-	-	
Moffeñ & Kocsis, 2021	OB, PFC, HP	Rats	Awake, SWS, REM	YES	-	-	-	-	
Tort et al., 2021	PAC	Mouse	REM	YES	YES	-	-	-	
Karalis et Sirota, 2022	PFC, HP, V1, BLA, NAc, TH	Mouse	Sleep, Awake, Wheel running	YES	YES	YES	-	Metformazole	OB for LFP / Bradsterm for neurons (HP, PFC, TH)
Jung et al., 2022	PAC	Mouse	REM, Awake, Anesthetized	YES	YES	YES	YES	YES	YES

S1: somatosensory barrel cortex

HP: hippocampus

PFC: prefrontal cortex

OB: olfactory bulb

PAC: parietal cortex

PLC: prelimbic cortex

M1: whisker primary motor cortex

V1: primary visual cortex

A1: primary auditory cortex

APC: anterior piriform cortex

BLA: basolateral amygdala

NAc: nucleus accumbens

AMY: amygdala

TH: thalamus

OFC: orbito-frontal cortex

ACC: anterior cingulate cortex

IENT: lateral entorhinal cortex

SWS: slow wave sleep

REM: rapid eye movement sleep

cells were observed to phase-lock to respiration during slow breathing and sniffing in freely moving rats [69, 98]. Shortly after, Yanovsky and colleagues observed in the hippocampal activity, under urethane anesthesia, a coexistence of theta and respiration-related oscillations in LFP during activated state [107]. This result was in contradiction with those of Viczko and colleagues [102] reporting that respiratory-related oscillations were strictly limited to olfactory structures in the urethane-induced sleep-like slow-wave state. This discrepancy was explained when Lockmann [63] found that respiration-related oscillations are observable in activated hippocampus, whereas absent in deactivated state. Then, respiration-related oscillations were described in the hippocampus of awake head-fixed mice, with the highest amplitude in the dentate gyrus during awake immobility and running [77]. Interestingly, respiration has also been described to influence the timing of hippocampal slow-wave ripples [54, 62]. It has to be noted that an older literature already reported a modulation of brain activity by breathing in the hippocampus [55, 66, 100, 101]. In this case, the central question was not the respiratory modulation of brain areas per se but rather the coordination of brain areas during the sensorimotor act of sniffing.

Then, respiratory drive in a non-olfactory cortical structure was observed in the mice barrel cortex where delta and gamma band oscillations, and spiking discharges that appeared, correlated with respiratory rhythm in the quietly awake mice [51]. In a recent study refining the anatomy of the rodent barrel cortex, a region representing the nose/nostril was found, in which spike activity and LFP were much strongly respiration-locked than whisker/barrel cortex sites [67]. A respiratory drive has also been recently evidenced in the medial prefrontal cortex [6, 54, 58, 74, 110]. Similarly, respiration-related oscillations and spiking discharges were observed in the orbitofrontal, anterior cingulate, infralimbic, and parietal cortices [53, 54, 58]. Interestingly, during slow-wave sleep, UP and DOWN occurrences have been shown to be modulated by respiratory phase [54]. In human, EEG studies were mainly conducted on the impact of slow breathing on higher frequencies such as theta (4–8 Hz) and alpha (8–12 Hz), highlighting increases of alpha and decreases of theta power during slow breathing exercises [42, 85, 108]. In addition, it has been recently possible to test respiratory-related entrainment in human with quality signal close to LFP in animals in a wide range of brain regions with intracranial EEG signal from patients with drug-resistant epilepsy. These studies revealed the presence of respiration-related oscillations in the piriform cortex [109] but also in other brain regions with more than 60% of recording sites expressing significant iEEG respiration coherence such as the amygdala, the hippocampus, the insula, and primary motor and sensory cortices, as well as frontal regions [49].

Binding local activities between distant areas Having observed that different brain areas could display a respiration-related oscillation, several groups were then interested in how the breathing rhythm could serve in coupling local activities between distant areas. A series of studies in human [49, 109] and in the awake animal [16, 17, 43, 53, 54, 75, 93, 97, 110] emerged in which the authors observed inter-area coupling through different brain states. Among these works, Zhong and colleagues [110] showed that brain areas could be coupled in different gamma sub-bands, coupling being provided either through the respiration-entrained rhythm or through theta rhythm. Interestingly, the coupling specificity depends on both brain state and region. During awake immobility in rodents, the respiration-entrained rhythm couples exclusively to a mid-gamma sub-band (80–120 Hz) LFP oscillation in OB, parietal cortex, prefrontal cortex, and CA1. Conversely, during exploration, only OB and prelimbic cortex display mid-gamma oscillations coupled with respiration-related oscillation, CA1, and parietal cortex displaying a prominent low (40–80 Hz)/high (120–160 Hz) gamma coupling with theta rhythm. A delta-range coupling between prefrontal cortex and hippocampus supported by respiratory drive has also been evidenced [75]. In a study in freely moving mice, Tort and colleagues [97] reported that LFPs from 15 recorded areas show significant coherence with both respiratory and theta rhythms during REM sleep and exploration. However, the strength of the coherence highlights a power balance between respiratory rhythm and theta in each area, suggesting that some areas are more sensitive to theta and others more sensitive to respiratory rhythm. Using whisking and sniffing activities in rats, Rojas-Libano and colleagues [93] identified rest and exploration states. They found a cross-area modulation of gamma activity in V1, M1, and S1 cortical areas phase-locked to the animal's slow respiratory rhythm (about 2.5 Hz) at rest.

Our group approached this question of binding between areas by analyzing LFP signals from 7 areas in freely moving rats during four brain states, namely exploration (EX), quiet wake (QW), slow-wave sleep (SWS), and rapid-eye movements sleep (REM) [43]. Importantly, even if each area could be individually respiration-entrained during all states, quiet wake was the only vigilance state during which all the recorded structures can be *simultaneously* respiration-driven whatever the respiratory frequency. In a non-published analysis illustrated in Fig. 1, we explored the connectivity between areas during the different brain states, in four rats. Figure 1B, C left shows respiratory rhythm-mediated connectivity network in low-frequency (0.3–15 Hz) LFP. Width of links between structures represents the probability to observe co-occurring respiration-related oscillation (RRo) in pair of structures. It is clear that network connectivity is particularly dense during QW; i.e., all areas are interconnected, and this is observed in all the four animals studied. Nonetheless, V1 rarely co-varies with other

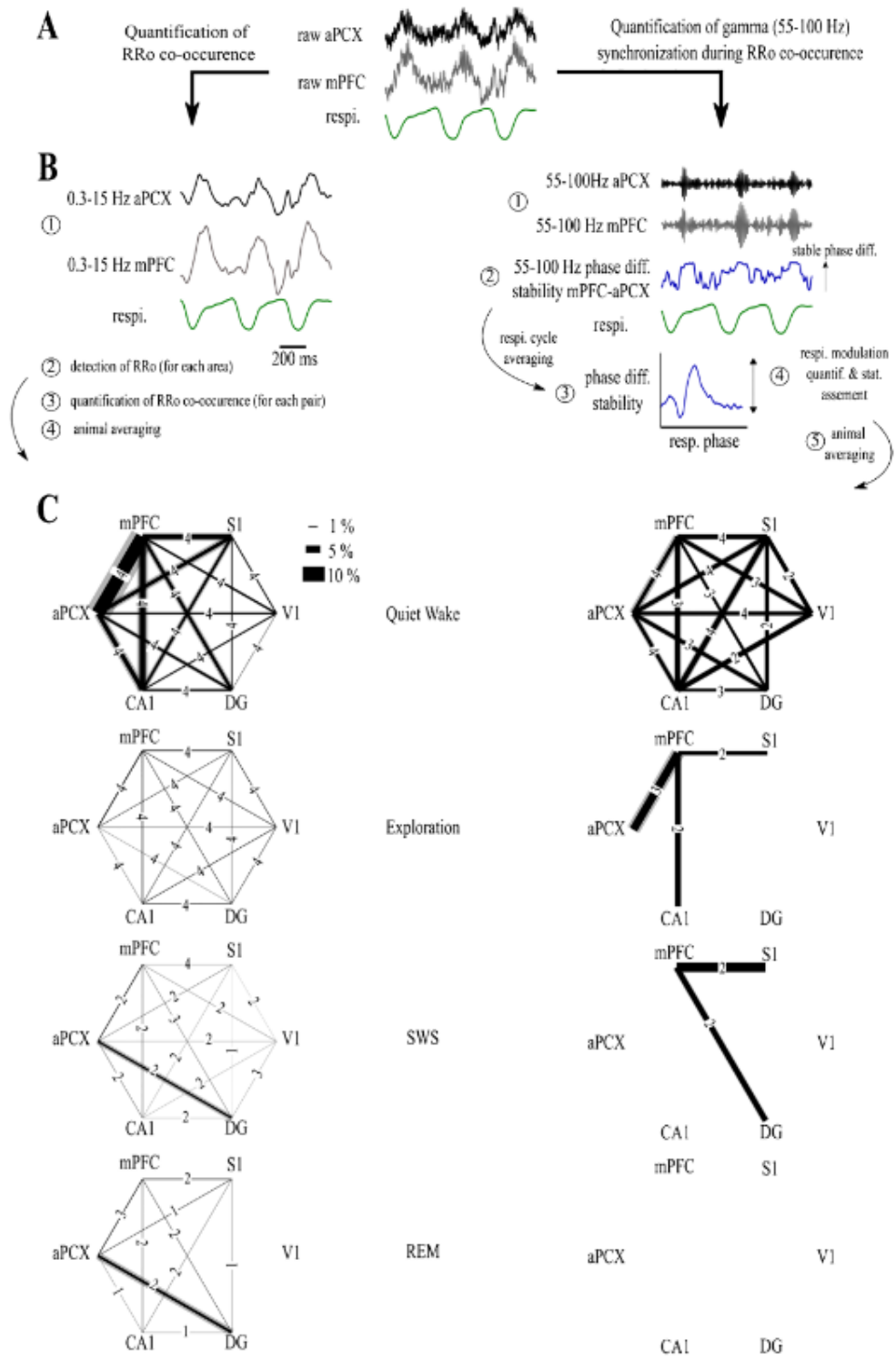


Fig. 1 Respiratory rhythm can bind most areas in low and high frequency bands during quiet waking. **(A)** Raw LFP traces from aPCX (black) and mPFC (gray), and the respiratory signal (green). This dataset collects simultaneous LFP recordings from 6 brain areas (medial prefrontal cortex (mPFC), anterior piriform cortex (aPCX), primary somatosensory cortex (S1), primary visual cortex (V1), CA1 and dentate gyrus (DG)), and respiration. **(B)** Summarized methods for constructing graphs in **C**. **(B Left)** Step-by-step method for quantification of RRo co-occurrence in low frequency (0.3–15 Hz) LFP. ① LFP low pass (0.3–15 Hz) filtering. ② RRo detection respiratory cycle by cycle in each area individually. ③ Quantification of RRo co-occurrence for each pair of areas and each brain state. ④ Probabilities averaging ($n=4$ rats). **(B Right)** Step by step method for quantification of gamma (55–100 Hz) synchronization during RRo co-occurrence. Only periods associated with RRo were analyzed. ① LFP band-pass (55–100 Hz) filtering. ② Extraction of instantaneous LFP phase. Phase difference was obtained by subtraction. Stability of the phase difference (blue trace) was assessed as follows: mean vector of the phase difference signal was computed using sliding windows of 37.5 ms. The longest the vector, the more stable the phase difference (blue trace). ③ Stability of the phase difference averaged across respiratory cycles. ④ Quantification of the respiratory modulation: the mean vector of the respiratory cycle-averaged stability was computed. Length of this vector represents a respiratory modulation index; the longest, the strongest the modulation is. Length was computed and was statistically compared with surrogates. ⑤ Respiratory modulation index averaging. **(C)** Binding between the 6 areas network across brain states. **(B Left)** Width of black links between areas represents the mean RRo co-occurrence probability \pm sem (gray). **(B Right)** Width of black links between areas represents the mean respiratory modulation index \pm sem (gray). Number of averaged animals is indicated on the link

areas. It is also noticeable that during EX, while probabilities are globally lower than those during QW, network is still robust since each connected pair is observed in all four animals. On the contrary, during SWS and REM, probabilities are low and many connected pairs are not detected in all animals. Figure 1B, C right shows mid-gamma (60–90 Hz) synchronization network during episodes of respiration-mediated synchronization. A link between two areas means that cross-area mid-gamma synchronization was significantly modulated by respiratory phase. Width of the link represents mid-gamma modulation index. It shows that, during QW only, the network displays a complete profile, most pairs of areas being connected in several animals. In conclusion, these preliminary results suggest that connectivity between distant brain areas can be supported by respiratory rhythm during both waking states (EX and QW). Conversely, connectivity supported by respiration-mediated mid-gamma synchronization appears only during QW. Respiratory rhythm can thus coordinate local activities of distant areas with different strengths according to the brain state.

Respiratory drive and nasal breathing

The importance of nasal breathing was first described in the first olfactory brain relay. Indeed, by-passing the air from the nasal cavity, through a tracheotomy (leaving the animal

respiration unaltered) or naris closure, significantly reduces the respiratory discharge pattern of mitral/tufted cells as well as the respiratory-entrain oscillation of the LFP [24, 45, 65, 72, 80, 87, 99, 107]. In addition to the effect of the presence or absence of nasal airflow, the effect of changes in nasal airflow has also been approached in the anesthetized rodent in the context of odorant stimulation. Using calcium imaging of olfactory receptor cell terminations in the mouse OB glomeruli, Oka and colleagues showed the glomerular response to odorants was strongly impacted by nasal airflow rate, but differently impacted by airflow frequency according to the physicochemical properties of the odorant molecules. Furthermore, voltage-sensitive dye glomerular responses display a dual response to odor stimulation: a tonic and a phasic components which are dependent on flow rate and inspiration volume, respectively [30]. Comparing effects of mechanical vs odorant stimulation on the BOLD and LFP signals of the rat OB, Wu and colleagues [105] showed that the activity pattern evoked by airflow in the nasal cavity was more broadly distributed than patterns evoked by odors. We reported that OB response to odors was strongly modified by nasal flow rate [24, 25]. A high flow rate improved mitral/tufted cell spike phase-locking to gamma, whereas a low flow rate improved spike phase-locking to beta. Furthermore, gamma oscillations appeared more frequently when odors were delivered with a high nasal flow rate, while beta oscillations were more often induced when odors were delivered with a low flow rate. All these data evidenced that (1) nasal airflow is necessary for the OB to display a respiratory-entrained activity and (2) any modification of nasal airflow can shape respiration-related activity in the OB. It would therefore not be surprising that respiration-related activity is also modified in non-olfactory structures by changes of nasal airflow.

And in fact, when a respiratory drive began to be observed beyond the first olfactory structures, several authors suspected the nasal airflow as the source of this drive. They used different methodologies to evidence the nose and its mechanical sensitivity as a leading route to the brain, through the OB. The conclusion is threefold:

- *The effects pass through the olfactory epithelium.* Lesion of the olfactory epithelium, by using methimazole, induces a strong decrease in the OB respiratory-related oscillation [73] but also abolishes the respiratory-related oscillation in the prefrontal cortex [5, 54].
- *The nasal airflow is the force transmitting the respiratory rhythm.* Moberly and colleagues [73] described not only a decrease of the OB respiratory-related rhythm following naris occlusion but also a decrease in the coherence between the OB and the prefrontal cortex activity. In addition, tracheotomy decreases the respiratory-locked activity in the hippocampus [107] or the whisker barrel

cortex [51]. In humans, the nasal airflow can be by-passed by instructing the subjects to breathe through the mouth. Recording iEEG under nasal or oral breathing, Zelano and colleagues [109] demonstrated that mouth breathing significantly decreases the respiratory-related rhythms in the piriform cortex, amygdala, and hippocampus.

- *The respiratory entrainment of the brain passes through the OB.* Another proof that the main pathway for the respiratory drive to different cortical areas is the olfactory system comes from experiments where the OB was removed or pharmacologically inactivated. Indeed, Ito and colleagues [51] demonstrated that respiration-locked oscillations in the whisker cortex were significantly reduced (> 90%) following a bulbectomy. This effect was also observed in the prefrontal cortex following bilateral bulbectomy [6]. Thanks to cellular labeling and tracing methods, it was demonstrated that the respiratory drive from the OB to the prefrontal cortex can possibly pass through different olfactory relays: the piriform cortex, dorsal endopiriform nucleus, or anterior olfactory area [6, 73]. Finally, inactivating the OB using DREADD also eliminates the relationship between respiration and hippocampal sharp-wave ripples (which occur during the expiration phase [62]). Using Granger causality method to assess inter-areal connectivity, Nguyen Chi and colleagues [77] revealed that respiration-related oscillation in the hippocampus was caused by the OB.

All these different studies point out for a major role of the nasal airflow and the olfactory pathway in leading the respiratory-related activities throughout the brain. Obviously, a central origin coming from the respiratory centers cannot be excluded, especially for non-olfactory structures [54, 86, 90, 91]. Karalis and Sirota [54], who used methimazole to eliminate inputs from the olfactory epithelium, demonstrated that, while this manipulation abolished the respiratory-related oscillation in the prefrontal cortex, some prefrontal neurons as well thalamic neurons were still modulated by respiration (although to a lesser extent). This observation led the authors to suggest the involvement of a respiratory corollary discharge coming from the brainstem respiratory rhythm generators. However, possible side effects of methimazole (as changes in breathing, [5] or inter-individual differences in recovery from olfactory epithelium impairment) cannot be excluded to explain such persistent respiration-related activity. Both origins (i.e., olfactory pathway and central respiratory structures) probably work together and are amplified by each other. They may work as a gradient, the respiratory nasal olfactory influence most likely having a strong impact on more anterior structures or the ones directly connected to the OB and the central respiratory structures influencing more strongly the posterior structures. This could explain the antero-posterior gradient influence of nasal breathing

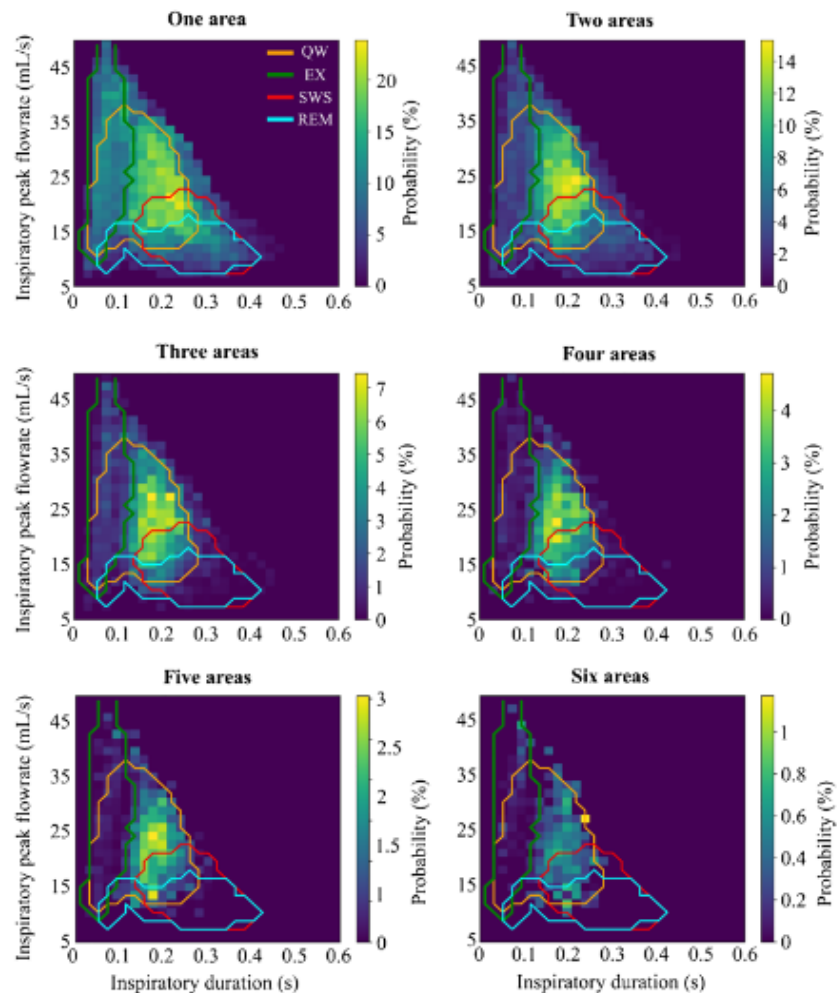
observed by Tort and colleagues [97]. Another influence which cannot be ruled out is the one from the trigeminal nerve. Indeed, the trigeminal nerve terminations in the nasal epithelium can be activated by airflow temperature and specific odorant molecules (for review, see [50]). In any case, these central and trigeminal influences are probably minor regarding the strong olfactory impact.

Respiratory drive and slow deep breathing

If breathing-related air pressure into the nose is the main source of respiratory drive in the brain, then one can expect variations in air movements to induce different effects in the brain. It is what has been explored in different studies in the anesthetized rodent, using a double tracheotomized preparation with artificial sniff paradigm, allowing an independent control of nasal airflow. By independently varying frequency and flow rate of the circulating air in the nasal cavity, we evidenced in the rat that an increase in airflow frequency decreased the amplitude of odor-evoked LFP and respiration-related spiking discharges activities, which was offset by an increase in peak flowrate [24, 25, 30].

This trade-off effect between flowrate and frequency was further confirmed in the awake animal, outside of any context of odorant stimulation [43]. Indeed, analyzing respiration-related oscillation in the LFP activity of a large brain network, we observed that neither a deep inspiration alone (high inspiratory flow rate) nor a long inspiration alone (slow respiratory frequency) was sufficient to drive non-olfactory areas. Brain entrainment is allowed by an “optimal” respiratory regime, consisting in a deep (around 20 mL/s) and long (around 0.15 s) inspiration. The further away the respiratory regime is from this optimal regime, the less the respiration-driven brain areas are. This is well illustrated by Fig. 2 representing the probability to observe a respiratory-related oscillation as a function of inspiration depth/duration ratio. While almost any regime is able to independently drive one brain area (see the large range of yellow to green pixels), only a restricted range of regimes is able to entrain simultaneously all the six areas. Interestingly, the optimal respiratory regime entraining simultaneously the different brain areas is the one corresponding to the QW state (see orange outline). We brought evidence that respiratory drive on brain structures mainly depends on the respiratory regime rather than the brain state. Indeed, using a 5% CO₂-enriched air, we modified the respiratory regime without altering brain state [43]. Under such condition, where peak flowrate and frequency increased, the most striking result was the emergence of respiration-related oscillations in all recorded areas during the SWS state, where they did not appear under normal breathing regime condition. We concluded that the emergence of respiration-related oscillations is probably due

Fig. 2 Respiration-driven networks are favored by respiratory pattern characteristics of quiet waking state. The brain state-dependent variability of respiratory pattern was tracked with inspiratory peak flowrate and duration; these two respiratory parameters being the best suited to differentiate the respiratory regimes [43]. For each network size (from one to six areas), the probability to observe a respiration-driven network is represented as a function of the inspiratory peak flowrate and duration. For a given bin of inspiratory peak flowrate and duration, this probability represents the number of respiratory cycles during which N areas displayed simultaneously respiration-related oscillations (RRO) divided by the number of respiratory cycles in the bin). Each map is the average of data from 4 animals. In all animals, the 6 recorded areas were medial prefrontal cortex (mPFC), anterior piriform cortex (aPCX), primary somatosensory cortex (barrel field, S1), primary visual cortex (V1), CA1, and dentate gyrus (DG). Probabilities are color-coded. Each map has its own scale. Orange, green, red, and cyan curves represent the median distribution of respiratory cycles associated to quiet waking (QW), exploration (EX), slow wave sleep (SWS), and rapid-eye movements sleep (REM) respectively



to respiratory pattern rather than the brain state itself. It is worthwhile to compare our results with those of Hammer and colleagues [47] showing that, in the mice posterior parietal cortex, the respiration-related theta-gamma coupling is maximal at breathing frequencies of 4–6 Hz. Indeed, it is likely that this range of respiratory frequencies could correspond to the inspiration depth/duration ratio we reported as optimal for respiratory drive in rats. Similarly, we think that the powerful respiration-related oscillations observed in the prefrontal cortex during freezing behavior are probably related to the fact that respiration presents the optimal characteristics to drive the OB during this condition [5, 73].

In summary, brain dynamics can be influenced by breathing provided that the olfactory epithelium is sufficiently activated thanks to an optimal trade-off between inspiration depth and duration. Importantly, under this regime

condition, brain areas in a large-scale network can synchronize their activity to the respiratory rhythm. This could be a consequence of the calming effect of controlled slow and deep breathing observed during meditative states [64], as suggested by Fontanini and Bower [33]. In parallel, the beneficial effects of slow deep breathing on stress and anxiety largely rely on modifications of autonomous nervous system activity such as a shift from sympathetic dominance toward a net increase in parasympathetic tone (for review, see [79]). This shift could promote a slow rhythm resonance between brain and body rhythms, favoring calm and relaxation. While interesting, these effects are not our point and will not be discussed below. Conversely, we tempt to propose how nasal slow deep breathing could promote a calm state through influence on brain dynamics, particularly in olfacto-limbic-respiratory circuits.

Nasal slow deep breathing and relaxation: a hypothesis

- *First step: an optimal breathing regime allowing airflow to strongly activate the olfactory epithelium*

We posit that nasal breathing with a peculiar regime, consisting in deep and long inhalation, is both *necessary and sufficient* to drive the rodent brain areas and change their dynamics. The equivalent for the human brain is probably the slow deep breathing regime which accompanies relaxation or meditative states [52, 81]. We will qualify as “optimal regime” such a respiratory regime. This regime can either be reached by volitional control or induced by positive emotions, which have been shown to slow down breathing (odors: [70]; pictures: [44]).

- *Second step: activation of the olfacto-limbic circuit*

Already in 1998, mechanical stimulation of the olfactory epithelium by air was shown to induce activation in the piriform, in entorhinal and parahippocampal regions, and also in a small portion of the orbitofrontal cortex [95]. More interestingly, it has been shown that stimulation of the nasal mucosa with periodical odorless airflow at a frequency of 0.05 Hz, reproducing a 8-s-long inspiration, with a constant pressure of 1.1 bar, completely independent of the subject's breathing, results in important changes in oscillatory activity in the limbic system and the DMN structures, with a particular involvement of mPFC and OFC along with the perception of having experienced an altered state of consciousness [88]. Thus, it seems that, provided that the olfactory epithelium is stimulated enough by airflow (optimal regime), it is not even necessary that airflow is synchronized with the central breathing to influence brain activity. In this view, it is noteworthy that, in comatose patients, puffing air into the nasal cavity, at a frequency range similar to regular respiration, increases the connectivity between DMN regions (particularly cingulate cortex, mPFC, insula) in the gamma frequency range [94]. Importantly, mPFC and OFC are densely connected with the different amygdala nuclei [15, 57] which also receive direct projections from the OB and/or piriform cortex (for review, see [71, 96]). Therefore, amygdala is probably recruited by air-induced olfactory pathway stimulation.

- *Third step: amygdala influences respiratory centers*

The limbic system is a central region in the modulation of breathing, amygdala nuclei, and respiratory regions being reciprocally connected [41]. Influence of amygdala on breathing has been evidenced in electrical stimulation experiences: electrical stimulation of the amygdala increases respiratory rate in animals [48] or reproduces apnea in human [28, 59, 92]. Furthermore, apnea appears in epileptic patients when the seizure extends to the amygdala [28, 78]. Hence, recruited by nasal airflow stimulation, amygdala nuclei could in turn influence respiratory regime.

- *Last step: influence of the respiratory regime on behavior and brain state*

As suggested by Yackle's study in mice, the respiratory regime can act on the state of arousal [106]. In this study, the authors succeeded in isolating a small sub-group of neurons in the pre-Bötzinger complex, a central nucleus in respiratory rhythmogenesis. These neurons project to the locus coeruleus, which through its diffuse projections to the entire cortex promotes the awake state. Showing that inhibition of these neurons induces a calm state in the mice, this study reveals that respiratory centers can control higher-order brain structures associated with behavioral arousal. If the interpretation of the authors is confirmed, this breathing corollary signal would thus serve to coordinate the brain state with the breathing pattern, explaining why a slow deep breathing accompanies relaxed state. Interestingly, the central nucleus of the amygdala being connected with autonomic system centers [96] could explain why the heart rate and the spontaneous respiratory rate decreased when a regular mechanical airflow is imposed to nasal epithelium [105]

Finally, being optimal for activating mechano-sensitivity of olfactory receptor cells, slow deep nasal breathing promotes changes in brain dynamics of an olfacto-limbic-respiratory circuit, providing a possibility to induce calm and relaxation by coordinating breathing regime and brain state.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

1. Ackels T, Jordan R, Schaefer AT, Fukunaga I (2020) Respiration-locking of olfactory receptor and projection neurons in the mouse olfactory bulb and its modulation by brain state. *Front Cell Neurosci* 14:220
2. Adrian ED (1942) Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J Physiol* 100:459–473
3. Adrian ED (1950) The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2:377–388
4. Adrian ED, Ludwig C (1938) Nervous discharges from the olfactory organs of fish. *J Physiol* 94:441
5. Bagur S, Lefort JM, Lacroix MM, de Lavilléon G, Herry C, Chouvaell M, Billand C, Geoffroy H, Benchenane K (2021) Breathing-driven prefrontal oscillations regulate maintenance of conditioned-fear evoked freezing independently of initiation. *Nat Commun* 12:1–15
6. Biskamp J, Bartos M, Sauer J-F (2017) Organization of prefrontal network activity by respiration-related oscillations. *Sci Rep* 7:1–11
7. Bouret S, Sara SJ (2002) Locus coeruleus activation modulates firing rate and temporal organization of odour-induced single-cell responses in rat piriform cortex. *Eur J Neurosci* 16:2371–2382

8. Bressler SL (1984) Spatial organization of EEGs from olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 57:270–276
9. Bressler SL (1987) Relation of olfactory bulb and cortex. I. Spatial variation of bulbocortical interdependence. *Brain Res* 409:285–293
10. Briffaud V, Fourcaud-Trocmé N, Messaoudi B, Buonviso N, Amat C (2012) The relationship between respiration-related membrane potential slow oscillations and discharge patterns in mitral/tufted cells: what are the rules? *PLoS ONE* 7:e43964
11. Buonviso N, Amat C, Litaudon P (2006) Respiratory modulation of olfactory neurons in the rodent brain. *Chem Senses* 31:145–154
12. Buonviso N, Amat C, Litaudon P, Roux S, Royet J-P, Farget V, Sicard G (2003) Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur J Neurosci* 17:1811–1819
13. Buonviso N, Chaput MA, Berthommier F (1992) Temporal pattern analyses in pairs of neighboring mitral cells. *J Neurophysiol* 68:417–424
14. Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108–4116
15. Carmichael ST, Price JL (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615–641. <https://doi.org/10.1002/cne.903630408>
16. Cavelli M, Castro-Zaballa S, Gonzalez J, Rojas-Libano D, Rubido N, Velásquez N, Torterolo P (2020) Nasal respiration entrains neocortical long-range gamma coherence during wakefulness. *Eur J Neurosci* 51:1463–1477
17. Cavelli M, Rojas-Libano D, Schwarzkopf N, Castro-Zaballa S, Gonzalez J, Mondino A, Santana N, Benedetto L, Falconi A, Torterolo P (2018) Power and coherence of cortical high-frequency oscillations during wakefulness and sleep. *Eur J Neurosci* 48:2728–2737
18. Cenier T, David F, Litaudon P, Garcia S, Amat C, Buonviso N (2009) Respiration-gated formation of gamma and beta neural assemblies in the mammalian olfactory bulb. *Eur J Neurosci* 29:921–930
19. Chaput M, Holley A (1979) Spontaneous activity of olfactory bulb neurons in awake rabbits, with some observations on the effects of pentobarbital anaesthesia. *J Physiol (Paris)* 75:939–948
20. Chaput M, Holley A (1980) Single unit responses of olfactory bulb neurones to odour presentation in awake rabbits. *J Physiol (Paris)* 76:551–558
21. Chaput MA (2000) EOG responses in anesthetized freely breathing rats. *Chem Senses* 25:695–701
22. Charpak S, Mertz J, Beaurepaire E, Moreaux L, Delaney K (2001) Odor-evoked calcium signals in dendrites of rat mitral cells. *Proc Natl Acad Sci* 98:1230–1234
23. Connelly T, Yu Y, Grosmaître X, Wang J, Santarelli LC, Savigner A, Qiao X, Wang Z, Storm DR, Ma M (2015) G protein-coupled odorant receptors underlie mechanosensitivity in mammalian olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci* 112:590–595
24. Courtiol E, Amat C, Thévenet M, Messaoudi B, Garcia S, Buonviso N (2011) Reshaping of bulbar odor response by nasal flow rate in the rat. *PLoS ONE* 6:e16445
25. Courtiol E, Hegoburu C, Litaudon P, Garcia S, Fourcaud-Trocmé N, Buonviso N (2011) Individual and synergistic effects of sniffing frequency and flow rate on olfactory bulb activity. *J Neurophysiol* 106:2813–2824
26. Cury KM, Uchida N (2010) Robust odor coding via inhalation-coupled transient activity in the mammalian olfactory bulb. *Neuron* 68:570–585
27. David F, Courtiol E, Buonviso N, Fourcaud-Trocmé N (2015) Competing mechanisms of gamma and beta oscillations in the olfactory bulb based on multimodal inhibition of mitral cells over a respiratory cycle. *eNeuro* 2(6):ENEURO.0018-15.2015. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0018-15.2015>
28. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, Kawasaki H, Oya H, Buzza C, Granner MA, Welsh MJ, Howard MA, Wemmie JA (2015) Breathing inhibited when seizures spread to the amygdala and upon amygdala stimulation. *J Neurosci* 35:10281–10289
29. Duchamp-Viret P, Kostal L, Chaput M, Lánský P, Rospars J-P (2005) Patterns of spontaneous activity in single rat olfactory receptor neurons are different in normally breathing and tracheotomized animals. *J Neurobiol* 65:97–114
30. Esclassan F, Courtiol E, Thévenet M, Garcia S, Buonviso N, Litaudon P (2012) Faster, deeper, better: the impact of sniffing modulation on bulbar olfactory processing. *PLoS ONE* 7:e40927
31. Folschweiller S, Sauer JF (2021) Respiration-driven brain oscillations in emotional cognition. *Front Neural Circuits* 15:761812. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.761812>
32. Fontanini A, Bower JM (2005) Variable coupling between olfactory system activity and respiration in ketamine/xylazine anesthetized rats. *J Neurophysiol* 93:3573–3581
33. Fontanini A, Bower JM (2006) Slow-waves in the olfactory system: an olfactory perspective on cortical rhythms. *Trends Neurosci* 29:429–437
34. Fontanini A, Spano P, Bower JM (2003) Ketamine-xylazine-induced slow (< 1.5 Hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *J Neurosci* 23:7993–8001
35. Fourcaud-Trocmé N, Briffaud V, Thévenet M, Buonviso N, Amat C (2018) In vivo beta and gamma subthreshold oscillations in rat mitral cells: origin and gating by respiratory dynamics. *J Neurophysiol* 119:274–289
36. Fourcaud-Trocmé N, Courtiol E, Buonviso N (2014) Two distinct olfactory bulb sublamina networks involved in gamma and beta oscillation generation: a CSD study in the anesthetized rat. *Front Neural Circuits* 8:88
37. Freeman WJ (1959) Distribution in time and space of prepyriform electrical activity. *J Neurophysiol* 22:644–665
38. Freeman WJ (1978) Spatial properties of an EEG event in the olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44:586–605
39. Freeman WJ, Schneider W (1982) Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors. *Psychophysiology* 19:44–56
40. Fukunaga I, Berning M, Kollo M, Schmaltz A, Schaefer AT (2012) Two distinct channels of olfactory bulb output. *Neuron* 75:320–329
41. Fulwiler CE, Saper CB (1984) Subnuclear organization of the efferent connections of the parabrachial nucleus in the rat. *Brain Res Rev* 7:229–259
42. Fumoto M, Sato-Suzuki I, Seki Y, Mohri Y, Arita H (2004) Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neurosci Res* 50:307–317
43. Girin B, Juventin M, Garcia S, Lefèvre L, Amat C, Fourcaud-Trocmé N, Buonviso N (2021) The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Sci Rep* 11:7044. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86525-3>
44. Gomez P, Stahel WA, Danuser B (2004) Respiratory responses during affective picture viewing. *Biol Psychol* 67:359–373
45. Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M (2007) Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat Neurosci* 10:348–354

46. Gschwend O, Beroud J, Carleton A (2012) Encoding odorant identity by spiking packets of rate-invariant neurons in awake mice. *PLoS ONE* 7:e30155
47. Hammer M, Schwale C, Brankač J, Draguhn A, Tort AB (2021) Theta-gamma coupling during REM sleep depends on breathing rate. *Sleep* 44:zsab189
48. Harper RM, Frysinger RC, Trelease RB, Marks JD (1984) State-dependent alteration of respiratory cycle timing by stimulation of the central nucleus of the amygdala. *Brain Res* 306:1–8
49. Herrero JL, Khuvis S, Yeagle E, Cerf M, Mehta AD (2018) Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *J Neurophysiol* 119(1):145–159. <https://doi.org/10.1152/jn.00551.2017>
50. Hummel T, Frasnelli J (2019) The intranasal trigeminal system. *Handb Clin Neurol* 164:119–134
51. Ito J, Roy S, Liu Y, Cao Y, Fletcher M, Lu L, Boughter JD, Grtn S, Heck DH (2014) Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration. *Nat Commun* 5:3572. <https://doi.org/10.1038/ncomms4572>
52. Jerath R, Edry JW, Barnes VA, Jerath V (2006) Physiology of long pranayamic breathing: neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Med Hypotheses* 67:566–571
53. Jung F, Witte V, Yanovsky Y, Klumpp M, Brankač J, Tort ABL, Draguhn A (2022) Differential modulation of parietal cortex activity by respiration and θ oscillations. *J Neurophysiol* 127(3):801–817. <https://doi.org/10.1152/jn.00376.2021>
54. Karalis N, Sirota A (2022) Breathing coordinates cortico-hippocampal dynamics in mice during offline states. *Nat Commun* 13:1–20
55. Kay LM (2005) Theta oscillations and sensorimotor performance. *Proc Natl Acad Sci* 102:3863–3868
56. Kay LM, Laurent G (1999) Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats. *Nat Neurosci* 2:1003–1009
57. Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN, Whalen PJ (2011) The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res* 223:403–410
58. Kőszeghy Á, Lasztóczy B, Forró T, Klausberger T (2018) Spike-timing of orbitofrontal neurons is synchronized with breathing. *Front Cell Neurosci* 12:105
59. Lacuey N, Hupp NJ, Hampson J, Lhatoo S (2019) Ictal Central Apnea (ICA) may be a useful semiological sign in invasive epilepsy surgery evaluations. *Epilepsy Res* 156:106164
60. Litaudon P, Amat C, Bertrand B, Vigouroux M, Buonviso N (2003) Piriform cortex functional heterogeneity revealed by cellular responses to odours. *Eur J Neurosci* 17:2457–2461
61. Litaudon P, Garcia S, Buonviso N (2008) Strong coupling between pyramidal cell activity and network oscillations in the olfactory cortex. *Neuroscience* 156:781–787
62. Liu Y, McAfee SS, Heck DH (2017) Hippocampal sharp-wave ripples in awake mice are entrained by respiration. *Sci Rep* 7:1–9
63. Lockmann AL, Laplagne DA, Leão RN, Tort AB (2016) A respiration-coupled rhythm in the rat hippocampus independent of theta and slow oscillations. *J Neurosci* 36:5338–5352
64. Lutz A, Greischar LL, Rawlings NB, Ricard M, Davidson RJ (2004) Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proc Natl Acad Sci* 101:16369–16373
65. Macrides F, Chorover SL (1972) Olfactory bulb units: activity correlated with inhalation cycles and odor quality. *Science* 175:84–87
66. Macrides F, Eichenbaum HB, Forbes WB (1982) Temporal relationship between sniffing and the limbic theta rhythm during odor discrimination reversal learning. *J Neurosci* 2:1705–1717
67. Maier E, Lauer S, Brecht M (2020) Layer 4 organization and respiration locking in the rodent nose somatosensory cortex. *J Neurophysiol* 124:822–832
68. Manabe H, Mori K (2013) Sniff rhythm-paced fast and slow gamma-oscillations in the olfactory bulb: relation to tufted and mitral cells and behavioral states. *J Neurophysiol* 110:1593–1599
69. Manns ID, Alonso A, Jones BE (2003) Rhythmically discharging basal forebrain units comprise cholinergic, GABAergic, and putative glutamatergic cells. *J Neurophysiol* 89:1057–1066
70. Masaoka Y, Koiwa N, Homma I (2005) Inspiratory phase-locked alpha oscillation in human olfaction: source generators estimated by a dipole tracing method. *J Physiol* 566:979–997
71. McDonald AJ (1998) Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* 55:257–332
72. Moberly AH, Schreck M, Bhattarai JP, Zweifel LS, Luo W, Ma M (2018) Olfactory inputs modulate respiration-related rhythmic activity in the prefrontal cortex and freezing behavior. *Nat Commun* 9:1–10
73. Moberly AH, Schreck M, Bhattarai JP, Zweifel LS, Luo W, Ma M (2018) Olfactory inputs modulate respiration-related rhythmic activity in the prefrontal cortex and freezing behavior. *Nat Commun* 9:1528. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03988-1>
74. Mofleh R, Kocsis B (2021) Respiratory coupling between prefrontal cortex and hippocampus of rats anaesthetized with urethane in theta and non-theta states. *Eur J Neurosci* 54:5507–5517
75. Mofleh R, Kocsis B (2021) Delta-range coupling between prefrontal cortex and hippocampus supported by respiratory rhythmic input from the olfactory bulb in freely behaving rats. *Sci Rep* 11:1–11
76. Neville KR, Haberly LB (2003) Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J Neurophysiol* 90:3921–3930. <https://doi.org/10.1152/jn.00475.2003>
77. Nguyen Chi V, Müller C, Wolfenstetter T, Yanovsky Y, Draguhn A, Tort ABL, Brankač J (2016) Hippocampal respiration-driven rhythm distinct from theta oscillations in awake mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 36:162–177. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2848-15.2016>
78. Nobis WP, Otárola KAG, Templer JW, Gerard EE, VanHaerents S, Lane G, Zhou G, Rosenow JM, Zelano C, Schuele S (2019) The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg* 132:1313–1323
79. Noble DJ, Hochman S (2019) Hypothesis: pulmonary afferent activity patterns during slow, deep breathing contribute to the neural induction of physiological relaxation. *Front Physiol* 10:1176. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01176>
80. Onoda N, Mori K (1980) Depth distribution of temporal firing patterns in olfactory bulb related to air-intake cycles. *J Neurophysiol* 44:29–39
81. Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, Tjosvold L, Vandermeer B, Liang Y, Bialy L, Hooton N, Buscemi N, Dryden DM, Klassen TP (2007) Meditation practices for health: state of the research. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* (155):1–263
82. Ottoson D (1955) Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta Physiol Scand Suppl* 35:1–83
83. Pager J (1980) An efferent respiratory modulation demonstrated in the olfactory bulb of the rat. *C R Seances Acad Sci D* 290:251–254
84. Pager J (1981) Respiratory modulation of unit activity in the olfactory bulb of tracheotomized rats. *Comptes Rendus Seances Acad Sci Ser III Sci Vie* 293:835–838
85. Park Y-J, Park Y-B (2012) Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice. *Complement Ther Med* 20:393–399
86. Perl O, Ravia A, Rubinson M, Eisen A, Soroka T, Mor N, Secundo L, Sobel N (2019) Human non-olfactory cognition phase-locked with inhalation. *Nat Hum Behav* 3:501–512

87. Phillips ME, Sachdev RN, Willhite DC, Shepherd GM (2012) Respiration drives network activity and modulates synaptic and circuit processing of lateral inhibition in the olfactory bulb. *J Neurosci* 32:85–98
88. Piarulli A, Zaccaro A, Laurino M, Menicucci D, De Vito A, Bruschini L, Berrettini S, Bergamasco M, Laureys S, Gemignani A (2018) Ultra-slow mechanical stimulation of olfactory epithelium modulates consciousness by slowing cerebral rhythms in humans. *Sci Rep* 8:1–17
89. Poo C, Isaacson JS (2009) Odor representations in olfactory cortex: “sparse” coding, global inhibition, and oscillations. *Neuron* 62:850–861
90. Potter H, Chorover SL (1976) Response plasticity in hamster olfactory bulb: peripheral and central processes. *Brain Res* 116:417–429
91. Ravel N, Pager J (1990) Respiratory patterning of the rat olfactory bulb unit activity: nasal versus tracheal breathing. *Neurosci Lett* 115:213–218
92. Rhone AE, Kovach CK, Harmata GI, Sullivan AW, Tranel D, Ciliberto MA, Howard MA, Richerson GB, Steinschneider M, Wemmie JA, Dlouhy BJ (2020) A human amygdala site that inhibits respiration and elicits apnea in pediatric epilepsy. *JCI Insight* 5(6):e134852. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.134852>
93. Rojas-Libano D, Wimmer del Solar J, Aguilar-Rivera M, Montefusco-Siegmund R, Maldonado PE (2018) Local cortical activity of distant brain areas can phase-lock to the olfactory bulb’s respiratory rhythm in the freely behaving rat. *J Neurophysiol* 120:960–972
94. Salimi M, Javadi AH, Nazari M, Bamdad S, Tabasi F, Parsazadegan T, Ayene F, Karimian M, Gholami-Mahtaj L, Shadnia S, Jamaati H, Salimi A, Raoufy MR (2021) Nasal air puff promotes default mode network activity in mechanically ventilated comatose patients: a noninvasive brain stimulation approach. *Neuro-modulation S1094-7159(21)06412-6*. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.11.003>
95. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998) Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392:282–286
96. Swanson LW, Petrovich GD (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21:323–331
97. Tort ABL, Ponsel S, Jessberger J, Yanovsky Y, Brankač J, Draguhn A (2018) Parallel detection of theta and respiration-coupled oscillations throughout the mouse brain. *Sci Rep* 8:6432. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24629-z>
98. Tsanov M, Chah E, Reilly R, O’Mara SM (2014) Respiratory cycle entrainment of septal neurons mediates the fast coupling of sniffing rate and hippocampal theta rhythm. *Eur J Neurosci* 39:957–974. <https://doi.org/10.1111/ejn.12449>
99. Ueki S, Domino EF (1961) Some evidence for a mechanical receptor in olfactory function. *J Neurophysiol* 24:12–25
100. Vanderwolf CH (1992) Hippocampal activity, olfaction, and sniffing: an olfactory input to the dentate gyrus. *Brain Res* 593:197–208
101. Vanderwolf CH (2001) The hippocampus as an olfacto-motor mechanism: were the classical anatomists right after all? *Behav Brain Res* 127:25–47
102. Viczko J, Sharma AV, Pagliardini S, Wolansky T, Dickson CT (2014) Lack of respiratory coupling with neocortical and hippocampal slow oscillations. *J Neurosci* 34:3937–3946
103. Walsh RR (1956) Single cell spike activity in the olfactory bulb. *Am J Physiol-Leg Content* 186:255–257
104. Wilson DA (1998) Habituation of odor responses in the rat anterior piriform cortex. *J Neurophysiol* 79:1425–1440
105. Wu R, Liu Y, Wang L, Li B, Xu F (2017) Activity patterns elicited by airflow in the olfactory bulb and their possible functions. *J Neurosci* 37:10700–10711
106. Yackle K, Schwarz LA, Kam K, Sorokin JM, Huguenard JR, Feldman JL, Luo L, Krasnow MA (2017) Breathing control center neurons that promote arousal in mice. *Science* 355:1411–1415
107. Yanovsky Y, Ciatipis M, Draguhn A, Tort AB, Brankač J (2014) Slow oscillations in the mouse hippocampus entrained by nasal respiration. *J Neurosci* 34:5949–5964
108. Yu X, Fumoto M, Nakatani Y, Sekiyama T, Kikuchi H, Seki Y, Sato-Suzuki I, Arita H (2011) Activation of the anterior prefrontal cortex and serotonergic system is associated with improvements in mood and EEG changes induced by Zen meditation practice in novices. *Int J Psychophysiol* 80:103–111
109. Zelano C, Jiang H, Zhou G, Arora N, Schuele S, Rosenow J, Gottfried JA (2016) Nasal respiration entrains human limbic oscillations and modulates cognitive function. *J Neurosci* 36:12448–12467
110. Zhong W, Ciatipis M, Wolfenstetter T, Jessberger J, Müller C, Ponsel S, Yanovsky Y, Brankač J, Tort AB, Draguhn A (2017) Selective entrainment of gamma subbands by different slow network oscillations. *Proc Natl Acad Sci* 114:4519–4524

Publisher’s note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

11.4 MDP

Echelle A1 (affect) :

Caractère désagréable, inconfort et gêne des sensations respiratoires :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Echelle QS (qualificateurs sensoriels) :

Je dois fournir un travail ou un effort musculaire pour respirer

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Je manque d'air ou j'étouffe ou je sens que j'ai besoin d'air

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

J'ai la sensation que ma poitrine et mes poumons sont serrés ou comprimés

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Je dois me concentrer ou faire un effort mental pour respirer

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Je respire fort

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

→ Phrase qui s'applique le mieux aux sensations respiratoires du sujet

Echelle A2 (affect) :

Déprimé(e)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Anxieux(se)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Frustré(e)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

En colère

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Effrayé(e)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11.5 STAI long form

QUESTIONNAIRE D'AUTO-EVALUATION de C.D. SPIELBERGER et AL.
Inventaire d'Anxiété Etat-Trait / forme Y-A

E	T

Consignes : Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **ACTUELS**.

		Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. Je me sens calme	•	•	•	•	•
2. Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté	•	•	•	•	•
3. Je suis tendu(e), crispé(e)	•	•	•	•	•
4. Je me sens surmené(e)	•	•	•	•	•
5. Je me sens tranquille, bien dans ma peau	•	•	•	•	•
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e)	•	•	•	•	•
7. L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment	•	•	•	•	•
8. Je me sens content(e)	•	•	•	•	•
9. Je me sens effrayé(e)	•	•	•	•	•
10. Je me sens à mon aise (je me sens bien)	•	•	•	•	•
11. Je sens que j'ai confiance en moi	•	•	•	•	•
12. Je me sens nerveux (nerveuse), irritable	•	•	•	•	•
13. J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur)	•	•	•	•	•
14. Je me sens indécis(e)	•	•	•	•	•
15. je suis décontracté(e), détendu(e)	•	•	•	•	•
16. Je suis satisfait(e)	•	•	•	•	•
17. Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse)	•	•	•	•	•
18. Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouteré(e)	•	•	•	•	•
19. Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e)	•	•	•	•	•
20. Je me sens de bonne humeur, aimable	•	•	•	•	•

© Copyright 1968, 1977 by Charles D. Spielberger. All rights reserved

QUESTIONNAIRE D'AUTO-EVALUATION de C.D. SPIELBERGER et AL.
Inventaire d'Anxiété Etat-Trait / forme Y-A

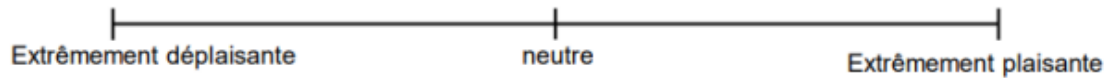
E	T

Consignes : Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis entourez parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **HABITUELS**.

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21. Je me sens de bonne humeur, aimable	•	•	•	•
22. Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e)	•	•	•	•
23. Je me sens content(e) de moi	•	•	•	•
24. Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres	•	•	•	•
25. J'ai un sentiment d'échec	•	•	•	•
26. Je me sens reposé(e)	•	•	•	•
27. J'ai tout mon sang-froid.....	•	•	•	•
28. J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter	•	•	•	•
29. Je m'inquiète à propos des choses sans importance	•	•	•	•
30. Je me sens heureux (heureuse)	•	•	•	•
31. J'ai des pensées qui me perturbent	•	•	•	•
32. Je manque de confiance en moi	•	•	•	•
33. Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	•	•	•	•
34. Je prends facilement des décisions	•	•	•	•
35. Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur	•	•	•	•
36. Je suis satisfait(e)	•	•	•	•
37. Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.....	•	•	•	•
38. Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement	•	•	•	•
39. Je suis une personne posée, solide, stable.....	•	•	•	•
40. Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis	•	•	•	•

11.6 Profil odeurs

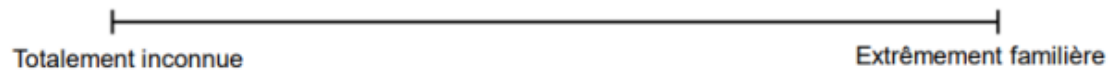
1) Appréciation (*L'odeur que vous sentez est elle:*)



2) Eveil (*L'odeur que vous sentez provoque chez vous un éveil :*)



3) Familiarité (*L'odeur que vous sentez vous est elle:*)



4) Intensité (*L'odeur que vous ressentez est-elle :*)



5) Evocation (*L'odeur que vous sentez vous évoque un (des) souvenir(s) :*)



11.7 Questionnaire de fin de session

1) Je me sens calme :

Pas du tout |-----| Complètement

2) Je me sens tendu(e), crispé(e) :

Pas du tout |-----| Complètement

3) Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e) :

Pas du tout |-----| Complètement

4) Je suis décontracté(e), détendu(e) :

Pas du tout |-----| Complètement

5) Je suis satisfait(e) :

Pas du tout |-----| Complètement

6) Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse) :

Pas du tout |-----| Complètement

7) Je suis relaxé(e) :

Pas du tout |-----| Complètement

8) Intensité de l'odeur

Extrêmement faible |-----| Extrêmement forte

12 Bibliographie

- Ahmadi, Z., Sandberg, J., Shannon-Honson, A., Vandersman, Z., Currow, D.C., Ekström, M., 2018. Is chronic breathlessness less recognised and treated compared with chronic pain? A case-based randomised controlled trial. *Eur Respir J* 52, 1800887. <https://doi.org/10.1183/13993003.00887-2018>
- Alaoui-Ismaili, O., Vernet-Maury, E., Dittmar, A., Delhomme, G., Chanel, J., 1997. Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem Senses* 22, 237–248. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.3.237>
- Alegre, M., Labarga, A., Gurtubay, I., Iriarte, J., Malanda, A., Artieda, J., 2003. Movement-related changes in cortical oscillatory activity in ballistic, sustained and negative movements. *Exp Brain Res* 148, 17–25. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1255-x>
- Allard, E., Canzoneri, E., Adler, D., Morélot-Panzini, C., Bello-Ruiz, J., Herbelin, B., Blanke, O., Similowski, T., 2017. Interferences between breathing, experimental dyspnoea and bodily self-consciousness. *Sci Rep* 7, 9990. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11045-y>
- Anderson, T.M., Ramirez, J.-M., 2017. Respiratory rhythm generation: triple oscillator hypothesis. *F1000Res* 6, 139. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10193.1>
- Anlló, H., Herer, B., Delignières, A., Bocahu, Y., Segundo, I., Mach Alingrin, V., Gilbert, M., Larue, F., 2020. Hypnosis for the Management of Anxiety and Dyspnea in COPD: A Randomized, Sham-Controlled Crossover Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15, 2609–2620. <https://doi.org/10.2147/COPD.S267019>
- Arshamian, A., Gerkin, R.C., Kruspe, N., Wnuk, E., Floyd, S., O’Meara, C., Garrido Rodriguez, G., Lundström, J.N., Mainland, J.D., Majid, A., 2022. The perception of odor pleasantness is shared across cultures. *Current Biology* 32, 2061–2066.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.062>
- Augustine, J.R., 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Research Reviews* 22, 229–244. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(96\)00011-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(96)00011-2)
- Ballanger, B., Bath, K.G., Mandairon, N., 2019. Odorants: a tool to provide nonpharmacological intervention to reduce anxiety during normal and pathological aging. *Neurobiol Aging* 82, 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.06.007>
- Banzett, R.B., Lansing, R.W., Brown, R., Topulos, G.P., Yager, D., Steele, S.M., Londoño, B., Loring, S.H., Reid, M.B., Adams, L., 1990. “Air hunger” from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 81, 1–17. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(90\)90065-7](https://doi.org/10.1016/0034-5687(90)90065-7)
- Banzett, R.B., O’Donnell, C.R., Guilfoyle, T.E., Parshall, M.B., Schwartzstein, R.M., Meek, P.M., Gracely, R.H., Lansing, R.W., 2015. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J* 45, 1681–1691. <https://doi.org/10.1183/09031936.00038914>
- Banzett, R.B., Pedersen, S.H., Schwartzstein, R.M., Lansing, R.W., 2008a. The Affective Dimension of Laboratory Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 1384–1390. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1675OC>
- Banzett, R.B., Pedersen, S.H., Schwartzstein, R.M., Lansing, R.W., 2008b. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 1384–1390. <https://doi.org/10.1164/rccm.200711-1675OC>
- Barrett, L.F., Simmons, W.K., 2015. Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci* 16, 419–429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>

- Başoğlu, M., 2017. Effective management of breathlessness: a review of potential human rights issues. *Eur Respir J* 49, 1602099. <https://doi.org/10.1183/13993003.02099-2016>
- Başoğlu, M., Livanou, M., Crnobarčić, C., 2007. Torture vs other cruel, inhuman, and degrading treatment: is the distinction real or apparent? *Arch Gen Psychiatry* 64, 277–285. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.277>
- Bazelot, M., Bocchio, M., Kasugai, Y., Fischer, D., Dodson, P.D., Ferraguti, F., Capogna, M., 2015. Hippocampal Theta Input to the Amygdala Shapes Feedforward Inhibition to Gate Heterosynaptic Plasticity. *Neuron* 87, 1290–1303. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.024>
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Bertrand, B., Vigouroux, M., Holley, A., 2002. Autonomic nervous system responses to odours: the role of pleasantness and arousal. *Chem Senses* 27, 703–709. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.703>
- Berridge, C.W., Waterhouse, B.D., 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 42, 33–84. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(03)00143-7)
- Betka, S., Adler, D., Similowski, T., Blanke, O., 2022. Breathing control, brain, and bodily self-consciousness: Toward immersive digiceuticals to alleviate respiratory suffering. *Biological Psychology* 171, 108329. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2022.108329>
- Bianquis, C., Rolland-Debord, C., Rivals, I., Similowski, T., Morélot-Panzini, C., 2024. Dyspnoea relief as an inherent benefit of high flow nasal cannula therapy: A laboratory randomized trial in healthy humans. *Respirology* 29, 46–55. <https://doi.org/10.1111/resp.14580>
- Bijanki, K.R., Kovach, C.K., McCormick, L.M., Kawasaki, H., Dlouhy, B.J., Feinstein, J., Jones, R.D., Howard, M.A., 2014. Case report: stimulation of the right amygdala induces transient changes in affective bias. *Brain Stimul* 7, 690–693. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.05.005>
- Bishop, S.J., Jenkins, R., Lawrence, A.D., 2007. Neural processing of fearful faces: effects of anxiety are gated by perceptual capacity limitations. *Cereb Cortex* 17, 1595–1603. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl070>
- Blomkvist, A., Hofer, M., 2021. Olfactory Impairment and Close Social Relationships. A Narrative Review. *Chem Senses* 46, bjab037. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab037>
- Bocca, E., Antonelli, A.R., Mosciaro, O., 1965. Mechanical Co-Factors in Olfactory Stimulation. *Acta Oto-Laryngologica* 59, 243–247. <https://doi.org/10.3109/00016486509124558>
- Boers, E., Barrett, M., Su, J.G., Benjafield, A.V., Sinha, S., Kaye, L., Zar, H.J., Vuong, V., Tellez, D., Gondalia, R., Rice, M.B., Nunez, C.M., Wedzicha, J.A., Malhotra, A., 2023. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open* 6, e2346598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46598>
- Brannan, S., Liotti, M., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Robillard, R., Abplanalp, B., Stofer, K., Denton, D., Fox, P.T., 2001. Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2029–2034.
- Brown, R.P., Gerbarg, P.L., 2009. Yoga breathing, meditation, and longevity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1172, 54–62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04394.x>
- Brown, S.J., Mundel, T., Brown, J.A., 2007. Cardiac vagal control and respiratory sinus arrhythmia during hypercapnia in humans. *J Physiol Sci* 57, 337–342. <https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP009407>
- Buchanan, T.W., Tranel, D., Adolphs, R., 2003. A Specific Role for the Human Amygdala in Olfactory Memory. *Learn Mem* 10, 319–325. <https://doi.org/10.1101/lm.62303>
- Buonviso, N., Amat, C., Litaudon, P., 2006. Respiratory modulation of olfactory neurons in the rodent brain. *Chem. Senses* 31, 145–154. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj010>

- Buonviso, N., Amat, C., Litaudon, P., Roux, S., Royet, J.-P., Farget, V., Sicard, G., 2003. Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *Eur. J. Neurosci.* 17, 1811–1819.
- Bureau, C., Niérat, M.-C., Decavèle, M., Rivals, I., Dangers, L., Beurton, A., Virolle, S., Deleris, R., Delemazure, J., Mayaux, J., Morélot-Panzini, C., Dres, M., Similowski, T., Demoule, A., 2024. Sensory interventions to relieve dyspnoea in critically ill mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 63, 2202215. <https://doi.org/10.1183/13993003.02215-2022>
- Buzsáki, G., Llinás, R., 2017. Space and time in the brain. *Science* 358, 482–485. <https://doi.org/10.1126/science.aan8869>
- Caminiti, F., De Salvo, S., De Cola, M.C., Russo, M., Bramanti, P., Marino, S., Ciurleo, R., 2014. Detection of olfactory dysfunction using olfactory event related potentials in young patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 9, e103151. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103151>
- Campenni, C.E., Crawley, E.J., Meier, M.E., 2004. Role of suggestion in odor-induced mood change. *Psychol Rep* 94, 1127–1136. <https://doi.org/10.2466/pr0.94.3c.1127-1136>
- Carlson, H., Leitão, J., Delplanque, S., Cayeux, I., Sander, D., Vuilleumier, P., 2020. Sustained effects of pleasant and unpleasant smells on resting state brain activity. *Cortex* 132, 386–403. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.06.017>
- Carmichael, S.T., Clugnet, M.C., Price, J.L., 1994. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 346, 403–434. <https://doi.org/10.1002/cne.903460306>
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Thiebaut de Schotten, M., 2013. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, 1724–1737. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001>
- Chang, K.-M., Shen, C.-W., 2011. Aromatherapy benefits autonomic nervous system regulation for elementary school faculty in taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, 946537. <https://doi.org/10.1155/2011/946537>
- Chang, Q., Liu, R., Shen, Z., 2013. Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities. *International Journal of Cardiology* 169, e6–e8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.121>
- Chapman, K.R., Rebuck, A.S., 1983. Inspiratory and expiratory resistive loading as a model of dyspnea in asthma. *Respiration* 44, 425–432. <https://doi.org/10.1159/000194580>
- Chen, S., Tan, Z., Xia, W., Gomes, C.A., Zhang, X., Zhou, W., Liang, S., Axmacher, N., Wang, L., 2021. Theta oscillations synchronize human medial prefrontal cortex and amygdala during fear learning. *Sci Adv* 7, eabf4198. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abf4198>
- Chen, Z., Qin, Y., Peng, M., Zhao, W., Shi, X., Lai, D., Yin, E., Yan, Y., Yao, D., Liu, T., 2023. Event-related potential patterns of selective attention modulated by perceptual load. *Brain Behav* 13, e2907. <https://doi.org/10.1002/brb3.2907>
- Cheng, Y.-C., Su, M.-I., Liu, C.-W., Huang, Y.-C., Huang, W.-L., 2022. Heart rate variability in patients with anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 76, 292–302. <https://doi.org/10.1111/pcn.13356>
- Chu, S., Downes, J.J., 2002. Proust nose best: odors are better cues of autobiographical memory. *Mem Cognit* 30, 511–518. <https://doi.org/10.3758/bf03194952>
- Colebatch, J.G., Adams, L., Murphy, K., Martin, A.J., Lammertsma, A.A., Tochon-Danguy, H.J., Clark, J.C., Friston, K.J., Guz, A., 1991. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J. Physiol. (Lond.)* 443, 91–103. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018824>
- Cortes, C., Vapnik, V., 1995. Support-vector networks. *Mach Learn* 20, 273–297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- Courtiol, E., Amat, C., Thévenet, M., Messaoudi, B., Garcia, S., Buonviso, N., 2011a. Reshaping of bulbar odor response by nasal flow rate in the rat. *PLoS ONE* 6, e16445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016445>

- Courtiol, E., Hegoburu, C., Litaudon, P., Garcia, S., Fourcaud-Trocmé, N., Buonviso, N., 2011b. Individual and synergistic effects of sniffing frequency and flow rate on olfactory bulb activity. *J. Neurophysiol.* 106, 2813–2824. <https://doi.org/10.1152/jn.00672.2011>
- Craig, A.D., 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 655–666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Craig, A.D.B., 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Davenport, P.W., Chan, P.-Y.S., Zhang, W., Chou, Y.-L., 2007. Detection threshold for inspiratory resistive loads and respiratory-related evoked potentials. *J Appl Physiol* (1985) 102, 276–285. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01436.2005>
- Davenport, P.W., Friedman, W.A., Thompson, F.J., Franzén, O., 1986. Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. *J Appl Physiol* (1985) 60, 1843–1848. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.60.6.1843>
- Davidson, R.J., 2004. What does the prefrontal cortex “do” in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biol Psychol* 67, 219–233. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.03.008>
- de Groot, J.H.B., Smeets, M.A.M., Rowson, M.J., Bulsing, P.J., Blonk, C.G., Wilkinson, J.E., Semin, G.R., 2015. A sniff of happiness. *Psychol Sci* 26, 684–700. <https://doi.org/10.1177/0956797614566318>
- Decavèle, M., Bureau, C., Campion, S., Nierat, M.-C., Rivals, I., Wattiez, N., Faure, M., Mayaux, J., Morawiec, E., Raux, M., Similowski, T., Demoule, A., 2023. Interventions Relieving Dyspnea in Intubated Patients Show Responsiveness of the Mechanical Ventilation-Respiratory Distress Observation Scale. *Am J Respir Crit Care Med* 208, 39–48. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0188OC>
- Demoule, A., Decavele, M., Antonelli, M., Camporota, L., Abroug, F., Adler, D., Azoulay, E., Basoglu, M., Campbell, M., Grasselli, G., Herridge, M., Johnson, M.J., Naccache, L., Navalesi, P., Pelosi, P., Schwartzstein, R., Williams, C., Windisch, W., Heunks, L., Similowski, T., 2024. Dyspnoea in acutely ill mechanically ventilated adult patients: an ERS/ESICM statement. *Eur Respir J* 63, 2300347. <https://doi.org/10.1183/13993003.00347-2023>
- Demoule, A., Verin, E., Montcel, S.T. du, Similowski, T., 2008. Short-term training-dependent plasticity of the corticospinal diaphragm control in normal humans. *Respir Physiol Neurobiol* 160, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2007.09.007>
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Diego, M.A., Jones, N.A., Field, T., Hernandez-Reif, M., Schanberg, S., Kuhn, C., McAdam, V., Galamaga, R., Galamaga, M., 1998. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Int. J. Neurosci.* 96, 217–224. <https://doi.org/10.3109/00207459808986469>
- Dixon, M.L., Thiruchselvam, R., Todd, R., Christoff, K., 2017. Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychol Bull* 143, 1033–1081. <https://doi.org/10.1037/bul0000096>
- Dlouhy, B.J., Gehlbach, B.K., Kreple, C.J., Kawasaki, H., Oya, H., Buzza, C., Granner, M.A., Welsh, M.J., Howard, M.A., Wemmie, J.A., Richerson, G.B., 2015. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci* 35, 10281–10289. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0888-15.2015>
- Donzel-Raynaud, C., Straus, C., Bezzi, M., Redolfi, S., Raux, M., Zelter, M., Derenne, J.-P., Similowski, T., 2004. Upper airway afferents are sufficient to evoke the early components of respiratory-related cortical potentials in humans. *J Appl Physiol* (1985) 97, 1874–1879. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01381.2003>

- Duchamp-Viret, P., Kostal, L., Chaput, M., Lánský, P., Rospars, J., 2005. Patterns of spontaneous activity in single rat olfactory receptor neurons are different in normally breathing and tracheotomized animals. *Journal of neurobiology*.
<https://doi.org/10.1002/NEU.20177>
- Dutschmann, M., Bautista, T.G., Trevizan-Baú, P., Dhingra, R.R., Furuya, W.I., 2021. The pontine Kölliker-Fuse nucleus gates facial, hypoglossal, and vagal upper airway related motor activity. *Respir Physiol Neurobiol* 284, 103563.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103563>
- Ekström, M., Bajwah, S., Bland, J.M., Currow, D.C., Hussain, J., Johnson, M.J., 2018. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax* 73, 88–90. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209868>
- Ercoli, T., Masala, C., Cadeddu, G., Mascia, M.M., Orofino, G., Gigante, A.F., Solla, P., Defazio, G., Rocchi, L., 2022. Does Olfactory Dysfunction Correlate with Disease Progression in Parkinson’s Disease? A Systematic Review of the Current Literature. *Brain Sci* 12, 513. <https://doi.org/10.3390/brainsci12050513>
- Esser, R.W., Stoeckel, M.C., Kirsten, A., Watz, H., Taube, K., Lehmann, K., Magnussen, H., Büchel, C., von Leupoldt, A., 2017. Brain Activation during Perception and Anticipation of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol* 8, 617. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00617>
- Etkin, A., Egner, T., Kalisch, R., 2011. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* 15, 85–93.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
- Evans, K.C., 2010. Cortico-limbic circuitry and the airways: insights from functional neuroimaging of respiratory afferents and efferents. *Biol Psychol* 84, 13–25.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.02.005>
- Evans, K.C., Banzett, R.B., Adams, L., McKay, L., Frackowiak, R.S.J., Corfield, D.R., 2002. BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J. Neurophysiol.* 88, 1500–1511. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.3.1500>
- Evans, K.C., Shea, S.A., Saykin, A.J., 1999. Functional MRI localisation of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *J Physiol* 520, 383–392. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00383.x>
- Fang, S.-C., Wu, Y.-L., Tsai, P.-S., 2020. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biological Research For Nursing* 22, 45–56.
<https://doi.org/10.1177/1099800419877442>
- Farrell, M.J., Egan, G.F., Zamarripa, F., Shade, R., Blair-West, J., Fox, P., Denton, D.A., 2006. Unique, common, and interacting cortical correlates of thirst and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103, 2416–2421.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0511019103>
- Farruggia, M.C., Pellegrino, R., Scheinost, D., 2022. Functional Connectivity of the Chemosenses: A Review. *Front. Syst. Neurosci.* 16.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.865929>
- Fontanini, A., Bower, J.M., 2006. Slow-waves in the olfactory system: an olfactory perspective on cortical rhythms. *Trends Neurosci.* 29, 429–437.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.013>
- Fowler, W.S., 1954. Breaking point of breath-holding. *J Appl Physiol* 6, 539–545.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1954.6.9.539>
- Fuchs, S., Rochet-Capellan, A., 2021. The Respiratory Foundations of Spoken Language. *Annual Review of Linguistics* 7, 13–30. <https://doi.org/10.1146/annurev-linguistics-031720-103907>
- Gandevia, S.C., Rothwell, J.C., 1987. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol* 384, 109–118.
- Georges, M., Morawiec, E., Raux, M., Gonzalez-Bermejo, J., Pradat, P.-F., Similowski, T., Morélot-Panzini, C., 2016. Cortical drive to breathe in amyotrophic lateral sclerosis: a

- dyspnoea-worsening defence? *Eur. Respir. J.* 47, 1818–1828.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01686-2015>
- Ghibaudo, V., Granget, J., Dereli, M., Buonviso, N., Garcia, S., 2023. A unifying method to study Respiratory Sinus Arrhythmia dynamics implemented in a new toolbox.
<https://doi.org/10.31219/osf.io/qbuzy>
- Girin, B., Juventin, M., Garcia, S., Lefèvre, L., Amat, C., Fourcaud-Trocmé, N., Buonviso, N., 2021. The deep and slow breathing characterizing rest favors brain respiratory-drive. *Scientific Reports* 11, 7044. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86525-3>
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., Hämäläinen, M., 2013. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience* 7.
- Grandchamp, R., Delorme, A., 2011. Single-Trial Normalization for Event-Related Spectral Decomposition Reduces Sensitivity to Noisy Trials. *Front. Psychol.* 2.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00236>
- Grosmaître, X., Santarelli, L.C., Tan, J., Luo, M., Ma, M., 2007. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat. Neurosci.* 10, 348–354. <https://doi.org/10.1038/nn1856>
- Grossauer, A., Sidoroff, V., Heim, B., Seppi, K., 2023. Symptomatic Care in Multiple System Atrophy: State of the Art. *Cerebellum* 22, 433–446. <https://doi.org/10.1007/s12311-022-01411-6>
- Gu, X., Hof, P.R., Friston, K.J., Fan, J., 2013. Anterior Insular Cortex and Emotional Awareness. *J Comp Neurol* 521, 3371–3388. <https://doi.org/10.1002/cne.23368>
- Guex, R., Ros, T., Mégevand, P., Spinelli, L., Seeck, M., Vuilleumier, P., Domínguez-Borràs, J., 2022. Prestimulus amygdala spectral activity is associated with visual face awareness. *Cereb Cortex* 33, 1044–1057. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac119>
- Guzik, P., Piskorski, J., Krauze, T., Schneider, R., Wesseling, K.H., Wykretowicz, A., Wysocki, H., 2007. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci* 57, 63–71.
<https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP005506>
- György, B., 2006. A System of Rhythms: From Simple to Complex Dynamics, in: Buzsáki, G. (Ed.), *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, p. 0.
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195301069.003.0005>
- Harmata, G.I.S., Rhone, A.E., Kovach, C.K., Kumar, S., Mowla, M.R., Sainju, R.K., Nagahama, Y., Oya, H., Gehlbach, B.K., Ciliberto, M.A., Mueller, R.N., Kawasaki, H., Pattinson, K.T.S., Simonyan, K., Davenport, P.W., Matthew A. Howard, I.I.I., Steinschneider, M., Chan, A.C., Richerson, G.B., Wemmie, J.A., Dlouhy, B.J., 2023. Failure to breathe persists without air hunger or alarm following amygdala seizures. *JCI Insight* 8. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.172423>
- Haruki, Y., Ogawa, K., 2021. Role of anatomical insular subdivisions in interoception: Interoceptive attention and accuracy have dissociable substrates. *Eur J Neurosci* 53, 2669–2680. <https://doi.org/10.1111/ejn.15157>
- Hayes, A.W., Philip, J., Spruyt, O.W., 2006. Patient reporting and doctor recognition of dyspnoea in a comprehensive cancer centre. *Intern Med J* 36, 381–384.
<https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2006.01094.x>
- Heck, D.H., McAfee, S.S., Liu, Y., Babajani-Feremi, A., Rezaie, R., Freeman, W.J., Wheless, J.W., Papanicolaou, A.C., Ruzinkó, M., Sokolov, Y., Kozma, R., 2016. Breathing as a Fundamental Rhythm of Brain Function. *Front Neural Circuits* 10, 115.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00115>
- Herigstad, M., Hayen, A., Evans, E., Hardinge, F.M., Davies, R.J., Wiech, K., Pattinson, K.T.S., 2015. Dyspnea-Related Cues Engage the Prefrontal Cortex: Evidence From Functional Brain Imaging in COPD. *Chest* 148, 953–961.
<https://doi.org/10.1378/chest.15-0416>
- Herrero, J.L., Khuvis, S., Yeagle, E., Cerf, M., Mehta, A.D., 2018. Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *J. Neurophysiol.* 119, 145–159. <https://doi.org/10.1152/jn.00551.2017>

- Herz, R.S., 2009. Aromatherapy facts and fictions: a scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int. J. Neurosci.* 119, 263–290.
<https://doi.org/10.1080/00207450802333953>
- Heywood, P., Murphy, K., Corfield, D.R., Morrell, M.J., Howard, R.S., Guz, A., 1996. Control of breathing in man; insights from the “locked-in” syndrome. *Respir Physiol* 106, 13–20. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(96\)00060-6](https://doi.org/10.1016/0034-5687(96)00060-6)
- Holtz, K., Pané-Farré, C.A., Wendt, J., Lotze, M., Hamm, A.O., 2012. Brain activation during anticipation of interoceptive threat. *Neuroimage* 61, 857–865.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.019>
- Homma, I., Masaoka, Y., 2008. Breathing rhythms and emotions. *Exp. Physiol.* 93, 1011–1021. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042424>
- Huijgen, J., Dinkelacker, V., Lachat, F., Yahia-Cherif, L., El Karoui, I., Lemaréchal, J.-D., Adam, C., Hugueville, L., George, N., 2015. Amygdala processing of social cues from faces: an intracerebral EEG study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10, 1568–1576.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsv048>
- Igarashi, M., Ikei, H., Song, C., Miyazaki, Y., 2014. Effects of olfactory stimulation with rose and orange oil on prefrontal cortex activity. *Complementary Therapies in Medicine* 22, 1027–1031. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2014.09.003>
- Ikeda, K., Kawakami, K., Onimaru, H., Okada, Y., Yokota, S., Koshiya, N., Oku, Y., Iizuka, M., Koizumi, H., 2017. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci* 67, 45–62. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0475-y>
- Inman, C.S., Bijanki, K.R., Bass, D.I., Gross, R.E., Hamann, S., Willie, J.T., 2020. Human amygdala stimulation effects on emotion physiology and emotional experience. *Neuropsychologia* 145, 106722.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.019>
- Invitto, S., Mazzatenta, A., 2019. Olfactory Event-Related Potentials and Exhaled Organic Volatile Compounds: The Slow Link Between Olfactory Perception and Breath Metabolic Response. A Pilot Study on Phenylethyl Alcohol and Vaseline Oil. *Brain Sci* 9, 84. <https://doi.org/10.3390/brainsci9040084>
- Iwabe, T., Ozaki, I., Hashizume, A., 2014. The respiratory cycle modulates brain potentials, sympathetic activity, and subjective pain sensation induced by noxious stimulation. *Neurosci. Res.* 84, 47–59. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2014.03.003>
- Janssen, D.J.A., Wouters, E.F.M., Spruit, M.A., 2015. Psychosocial consequences of living with breathlessness due to advanced disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 9, 232–237. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000146>
- Jeran, J., Koritnik, B., Zidar, I., Belič, A., Zidar, J., 2013. Sniffing-related motor cortical potential: topography and possible generators. *Respir Physiol Neurobiol* 185, 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.10.006>
- Jerath, R., Edry, J.W., Barnes, V.A., Jerath, V., 2006. Physiology of long pranayamic breathing: neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Med. Hypotheses* 67, 566–571. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.042>
- Jiang, H., Schuele, S., Rosenow, J., Zelano, C., Parvizi, J., Tao, J.X., Wu, S., Gottfried, J.A., 2017. Theta Oscillations Rapidly Convey Odor-Specific Content in Human Piriform Cortex. *Neuron* 94, 207–219.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.03.021>
- Johnson, B.N., Mainland, J.D., Sobel, N., 2003. Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J Neurophysiol* 90, 1084–1094.
<https://doi.org/10.1152/jn.00115.2003>
- Julien, C., 2006. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovasc Res* 70, 12–21.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
- Juventin, M., Ghibaudo, V., Granget, J., Amat, C., Courtiol, E., Buonviso, N., 2023. Respiratory influence on brain dynamics: the preponderant role of the nasal pathway and deep slow regime. *Pflugers Arch* 475, 23–35. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02722-7>

- Kalamangalam, G.P., Long, S., Chelaru, M.I., 2020. A neurophysiological brain map: Spectral parameterization of the human intracranial electroencephalogram. *Clinical Neurophysiology* 131, 665–675. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.061>
- Kanezaki, M., Terada, K., Ebihara, S., 2020. Effect of Olfactory Stimulation by L-Menthol on Laboratory-Induced Dyspnea in COPD. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.028>
- Kay, L.M., 2014. Circuit oscillations in odor perception and memory. *Prog Brain Res* 208, 223–251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00009-7>
- Keogh, E., Williams, E.M., 2021. Barriers to Prescribing Opioids in the Management of Chronic Breathlessness in COPD: A Review. *COPD* 18, 713–722. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.2000956>
- Kilintari, M., Raos, V., Savaki, H.E., 2014. Involvement of the superior temporal cortex in action execution and action observation. *J Neurosci* 34, 8999–9011. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0736-14.2014>
- Kimmerly, D.S., Morris, B.L., Floras, J.S., 2013. Apnea-Induced Cortical BOLD-fMRI and Peripheral Sympathoneural Firing Response Patterns of Awake Healthy Humans. *PLoS One* 8, e82525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082525>
- Kingyon, J., Behroozmand, R., Kelley, R., Oya, H., Kawasaki, H., Narayanan, N.S., Greenlee, J.D.W., 2015. High-gamma band fronto-temporal coherence as a measure of functional connectivity in speech motor control. *Neuroscience* 305, 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.069>
- Kleene, S.J., 2008. The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia. *Chem Senses* 33, 839–859. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn048>
- Kline, J.P., Blackhart, G.C., Woodward, K.M., Williams, S.R., Schwartz, G.E.R., 2000. Anterior electroencephalographic asymmetry changes in elderly women in response to a pleasant and an unpleasant odor. *Biological Psychology* 52, 241–250. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(99\)00046-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(99)00046-0)
- Kluger, D.S., Gross, J., 2021. Respiration modulates oscillatory neural network activity at rest. *PLoS Biol* 19, e3001457. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001457>
- Knowles, K.A., Olatunji, B.O., 2020. Specificity of Trait Anxiety in Anxiety and Depression: Meta-Analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clin Psychol Rev* 82, 101928. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101928>
- Kontaris, I., East, B.S., Wilson, D.A., 2020. Behavioral and Neurobiological Convergence of Odor, Mood and Emotion: A Review. *Front Behav Neurosci* 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00035>
- Koritnik, B., Azam, S., Andrew, C.M., Leigh, P.N., Williams, S.C.R., 2009. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulm Pharmacol Ther* 22, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.10.009>
- KORNHUBER, H., Deecke, L., 1965. Changes in the Brain Potential in Voluntary Movements and Passive Movements in Man: Readiness Potential and Reafferent Potentials. *Pflugers Archiv fur Die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 284, 1–17.
- Kreifelts, B., Ethofer, T., Huberle, E., Grodd, W., Wildgruber, D., 2010. Association of trait emotional intelligence and individual fMRI-activation patterns during the perception of social signals from voice and face. *Hum Brain Mapp* 31, 979–991. <https://doi.org/10.1002/hbm.20913>
- Kronland-Martinet, R., J.morlet, Grossmann, A., 2012. Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence* 01. <https://doi.org/10.1142/S0218001487000205>
- Krueger, F., Barbey, A.K., McCabe, K., Strenziok, M., Zamboni, G., Solomon, J., Raymond, V., Grafman, J., 2009. The neural bases of key competencies of emotional intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 22486–22491. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912568106>
- Krusemark, E.A., Li, W., 2012. Enhanced Olfactory Sensory Perception of Threat in Anxiety: An Event-Related fMRI Study. *Chemosens Percept* 5, 37–45. <https://doi.org/10.1007/s12078-011-9111-7>

- Krusemark, E.A., Novak, L.R., Gitelman, D.R., Li, W., 2013. When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation. *J Neurosci* 33, 15324–15332. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1835-13.2013>
- Kulason, S., Ratnanather, J.T., Miller, M.I., Kamath, V., Hua, J., Yang, K., Ma, M., Ishizuka, K., Sawa, A., 2022. A comparative neuroimaging perspective of olfaction and higher-order olfactory processing: on health and disease. *Semin Cell Dev Biol* 129, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.08.009>
- Kuroda, K., Inoue, N., Ito, Y., Kubota, K., Sugimoto, A., Kakuda, T., Fushiki, T., 2005. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur. J. Appl. Physiol.* 95, 107–114. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-1402-8>
- Laborde, S., Allen, M.S., Borges, U., Dosseville, F., Hosang, T.J., Iskra, M., Mosley, E., Salvotti, C., Spolverato, L., Zammit, N., Javelle, F., 2022. Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability: A systematic review and a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 138, 104711. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104711>
- Lacuey, N., Hampson, J.P., Harper, R.M., Miller, J.P., Lhatoo, S., 2019. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology* 92, e655–e669. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006920>
- Lacuey, N., Zonjy, B., Londono, L., Lhatoo, S.D., 2017. Amygdala and hippocampus are symptomatogenic zones for central apneic seizures. *Neurology* 88, 701–705. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003613>
- Laing, D.G., 1983. Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception* 12, 99–117. <https://doi.org/10.1068/p120099>
- Lanteaume, L., Khalfa, S., Régis, J., Marquis, P., Chauvel, P., Bartolomei, F., 2007. Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cereb Cortex* 17, 1307–1313. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl041>
- Larsson, M., Willander, J., Karlsson, K., Arshamian, A., 2014. Olfactory LOVER: behavioral and neural correlates of autobiographical odor memory. *Front. Psychol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00312>
- Laugsand, E.A., Sprangers, M.A., Bjordal, K., Skorpen, F., Kaasa, S., Klepstad, P., 2010. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes* 8, 104. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-104>
- Lavie, N., 2005. Distracted and confused?: selective attention under load. *Trends Cogn Sci* 9, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.004>
- Lavie, N., Fox, E., 2000. The role of perceptual load in negative priming. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26, 1038–1052. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.26.3.1038>
- Le Magnen, J., 1944. Étude des facteurs dynamiques de l'excitation olfactive. *L'Année psychologique* 45, 77–89. <https://doi.org/10.3406/psy.1944.8156>
- LeDoux, J.E., 2000. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23, 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>
- Lesting, J., Narayanan, R.T., Kluge, C., Sangha, S., Seidenbecher, T., Pape, H.-C., 2011. Patterns of coupled theta activity in amygdala-hippocampal-prefrontal cortical circuits during fear extinction. *PLoS One* 6, e21714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021714>
- Levy, D.A., Hopkins, R.O., Squire, L.R., 2004. Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learn Mem* 11, 794–796. <https://doi.org/10.1101/lm.82504>
- Li, S., Laskin, J.J., 2006. Influences of ventilation on maximal isometric force of the finger flexors. *Muscle Nerve* 34, 651–655. <https://doi.org/10.1002/mus.20592>
- Liotti, M., Brannan, S., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Abplanalp, B., Robillard, R., Lancaster, J., Zamarripa, F.E., Fox, P.T., Denton, D., 2001. Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 2035–2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2035>

- Liu, J., Hu, T., Zhang, M.-Q., Xu, C.-Y., Yuan, M.-Y., Li, R.-X., 2021. Differential efferent projections of GABAergic neurons in the basolateral and central nucleus of amygdala in mice. *Neurosci Lett* 745, 135621. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135621>
- Luckett, T., Phillips, J., Johnson, M.J., Farquhar, M., Swan, F., Assen, T., Bhattarai, P., Booth, S., 2017. Contributions of a hand-held fan to self-management of chronic breathlessness. *Eur. Respir. J.* 50. <https://doi.org/10.1183/13993003.00262-2017>
- Macefield, G., Gandevia, S.C., 1991. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J. Physiol. (Lond.)* 439, 545–558. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018681>
- MacNamara, A., Joyner, K., Klawohn, J., 2022. Event-related potential studies of emotion regulation: A review of recent progress and future directions. *Int J Psychophysiol* 176, 73–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.03.008>
- Mainland, J., Sobel, N., 2006. The sniff is part of the olfactory percept. *Chem. Senses* 31, 181–196. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj012>
- Makoshi, Z., Krolczak, G., van Donkelaar, P., 2011. Human supplementary motor area contribution to predictive motor planning. *J Mot Behav* 43, 303–309. <https://doi.org/10.1080/00222895.2011.584085>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., Mullol, J., 2018. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 18, 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Maris, E., Oostenveld, R., 2007. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods* 164, 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Marlow, L., Faull, O., Finnegan, S., Pattinson, K., 2019. Breathlessness and the brain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 13.
- Marsteller, L., Burianová, H., Sowman, P.F., 2014. High Gamma Oscillations in Medial Temporal Lobe during Overt Production of Speech and Gestures. *PLOS ONE* 9, e111473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111473>
- Marteau, T.M., Bekker, H., 1992. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Br J Clin Psychol* 31, 301–306. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1992.tb00997.x>
- Martino, P.F., Miller, D.P., Miller, J.R., Allen, M.T., Cook-Snyder, D.R., Handy, J.D., Servatius, R.J., 2020. Cardiorespiratory Response to Moderate Hypercapnia in Female College Students Expressing Behaviorally Inhibited Temperament. *Front Neurosci* 14, 588813. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.588813>
- Masaoka, Y., Koiwa, N., Homma, I., 2005. Inspiratory phase-locked alpha oscillation in human olfaction: source generators estimated by a dipole tracing method. *J Physiol* 566, 979–997. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.086124>
- Masaoka, Y., Sugiyama, H., Katayama, A., Kashiwagi, M., Homma, I., 2012. Slow breathing and emotions associated with odor-induced autobiographical memories. *Chem Senses* 37, 379–388. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr120>
- Massart, A., Hunt, D.P., 2021. Management of Refractory Breathlessness: a Review for General Internists. *J Gen Intern Med* 36, 1035–1040. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06439-0>
- McKay, L.C., Adams, L., Frackowiak, R.S.J., Corfield, D.R., 2008. A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 40, 1824–1832. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.058>
- McKay, L.C., Evans, K.C., Frackowiak, R.S.J., Corfield, D.R., 2003. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 95, 1170–1178. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00641.2002>
- Mehling, W.E., Price, C., Daubenmier, J.J., Acree, M., Bartmess, E., Stewart, A., 2012. The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLoS One* 7, e48230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048230>
- Morawiec, E., Raux, M., Kindler, F., Laviolette, L., Similowski, T., 2015. Expiratory load compensation is associated with electroencephalographic premotor potentials in

- humans. *J Appl Physiol* (1985) 118, 1023–1030.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00201.2014>
- Morélot-Panzini, C., 2017. Fooling the brain to alleviate dyspnoea. *Eur. Respir. J.* 50.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01383-2017>
- Morélot-Panzini, C., Gilet, H., Aguilaniu, B., Devillier, P., Didier, A., Perez, T., Pignier, C., Arnould, B., Similowski, T., 2016. Real-life assessment of the multidimensional nature of dyspnoea in COPD outpatients. *Eur Respir J* 47, 1668–1679.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01998-2015>
- Mori, K., 1995. Relation of chemical structure to specificity of response in olfactory glomeruli. *Curr Opin Neurobiol* 5, 467–474. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80007-7](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80007-7)
- Moulton, D.G., Tucker, D., 1964. Electrophysiology of the olfactory system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 116, 380–428. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1964.tb45071.x>
- Müller, A., Mraz, T., Wouters, E.F., van Kuijk, S.M., Amaral, A.F., Breyer-Kohansal, R., Breyer, M.-K., Hartl, S., Janssen, D.J., 2023. Prevalence of dyspnea in general adult populations: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 218, 107379.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107379>
- Mulrow, C.D., Lucey, C.R., Farnett, L.E., 1993. Discriminating causes of dyspnea through clinical examination. *J Gen Intern Med* 8, 383–392.
<https://doi.org/10.1007/BF02600079>
- Munschauer, F.E., Mador, M.J., Ahuja, A., Jacobs, L., 1991. Selective paralysis of voluntary but not limbically influenced automatic respiration. *Arch Neurol* 48, 1190–1192.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230098031>
- Nierat, M.-C., Demiri, S., Dupuis-Lozeron, E., Allali, G., Morélot-Panzini, C., Similowski, T., Adler, D., 2016. When Breathing Interferes with Cognition: Experimental Inspiratory Loading Alters Timed Up-and-Go Test in Normal Humans. *PLoS ONE* 11, e0151625.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151625>
- Niérat, M.-C., Laviolette, L., Hudson, A., Similowski, T., Sévoz-Couche, C., 2017. Experimental dyspnea as a stressor: differential cardiovegetative responses to inspiratory threshold loading in healthy men and women. *J Appl Physiol* (1985) 123, 205–212. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00078.2017>
- Ninenko, I., Kleeva, D.F., Bukreev, N., Lebedev, M.A., 2023. An experimental paradigm for studying EEG correlates of olfactory discrimination. *Frontiers in Human Neuroscience* 17.
- Nishino, T., Tagaito, Y., Sakurai, Y., 1997. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 156, 309–313. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.9609059>
- Nobis, W.P., Schuele, S., Templer, J.W., Zhou, G., Lane, G., Rosenow, J.M., Zelano, C., 2018. Amygdala-stimulation-induced apnea is attention and nasal-breathing dependent. *Ann. Neurol.* 83, 460–471. <https://doi.org/10.1002/ana.25178>
- Ohman, A., 2005. The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 30, 953–958.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.019>
- Parshall, M.B., Schwartzstein, R.M., Adams, L., Banzett, R.B., Manning, H.L., Bourbeau, J., Calverley, P.M., Giff, A.G., Harver, A., Lareau, S.C., Mahler, D.A., Meek, P.M., O'Donnell, D.E., American Thoracic Society Committee on Dyspnea, 2012. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185, 435–452.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
- Pause, B.M., Lübke, K., Laudien, J.H., Ferstl, R., 2010. Intensified neuronal investment in the processing of chemosensory anxiety signals in non-socially anxious and socially anxious individuals. *PLoS ONE* 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010342>
- Pellegrino, R., Sinding, C., de Wijk, R.A., Hummel, T., 2017. Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiology & Behavior* 177, 13–19.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.04.006>

- Pérez-García, F., Lehongre, K., Bardinet, E., Jannin, P., Navarro, V., Hasboun, D., Fernandez-Vidal, S., 2015. Automatic Segmentation Of Depth Electrodes Implanted In Epileptic Patients: A Modular Tool Adaptable To Multicentric Protocols. *Epilepsia* 56, 227.
- Perl, O., Ravia, A., Rubinson, M., Eisen, A., Soroka, T., Mor, N., Secundo, L., Sobel, N., 2019. Human non-olfactory cognition phase-locked with inhalation. *Nat Hum Behav* 3, 501–512. <https://doi.org/10.1038/s41562-019-0556-z>
- Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., Liberzon, I., 2002. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 16, 331–348. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1087>
- Phelps, E.A., LeDoux, J.E., 2005. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 48, 175–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.025>
- Physiology of Breath-Hold Diving and the Ama of Japan: Papers, 1965. . National Academies Press, Washington, D.C. <https://doi.org/10.17226/18843>
- Piarulli, A., Zaccaro, A., Laurino, M., Menicucci, D., De Vito, A., Bruschini, L., Berrettini, S., Bergamasco, M., Laureys, S., Gemignani, A., 2018. Ultra-slow mechanical stimulation of olfactory epithelium modulates consciousness by slowing cerebral rhythms in humans. *Sci Rep* 8, 6581. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24924-9>
- Plailly, J., Villalba, M., Vallat, R., Nicolas, A., Ruby, P., 2019. Incorporation of fragmented visuo-olfactory episodic memory into dreams and its association with memory performance. *Sci Rep* 9, 15687. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51497-y>
- Plevkova, J., Kollarik, M., Poliacek, I., Brozmanova, M., Surdenikova, L., Tatar, M., Mori, N., Canning, B.J., 2013. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J Appl Physiol* (1985) 115, 268–274. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01144.2012>
- Prescott, J., Burns, J., Frank, R.A., 2010. Influence of Odor Hedonics, Food-Relatedness, and Motivational State on Human Sniffing. *Chem. Percept.* 3, 85–90. <https://doi.org/10.1007/s12078-010-9073-1>
- Proetz, A., 1938. Applied physiology of the nose and the accessory nasal sinuses. *The American Journal of Surgery* 42, 190–193. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(38\)91167-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(38)91167-5)
- Raux, M., Navarro-Sune, X., Wattiez, N., Kindler, F., Corre, M., Decavèle, M., Demiri, S., Demoule, A., Chavez, M., Similowski, T., 2019. Adjusting ventilator settings to relieve dyspnoea modifies brain activity in critically ill patients: an electroencephalogram pilot study. *Scientific Reports* 9, 16572. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53152-y>
- Raux, M., Ray, P., Prella, M., Duguet, A., Demoule, A., Similowski, T., 2007a. Cerebral cortex activation during experimentally induced ventilator fighting in normal humans receiving noninvasive mechanical ventilation. *Anesthesiology* 107, 746–755. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000287005.58761.e8>
- Raux, M., Straus, C., Redolfi, S., Morelot-Panzini, C., Couturier, A., Hug, F., Similowski, T., 2007b. Electroencephalographic evidence for pre-motor cortex activation during inspiratory loading in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 578, 569–578. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.120246>
- Raux, M., Tyvaert, L., Ferreira, M., Kindler, F., Bardinet, E., Karachi, C., Morelot-Panzini, C., Gotman, J., Pike, G.B., Koski, L., Similowski, T., 2013. Functional magnetic resonance imaging suggests automatization of the cortical response to inspiratory threshold loading in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 189, 571–580. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.08.005>
- Read, D.J., 1967. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 16, 20–32. <https://doi.org/10.1111/imj.1967.16.1.20>
- Richardson, J.T., Zucco, G.M., 1989. Cognition and olfaction: a review. *Psychol Bull* 105, 352–360. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.105.3.352>

- Roberts, S.C., Havlíček, J., Schaal, B., 2020. Human olfactory communication: current challenges and future prospects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 375, 20190258. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0258>
- Robin, O., Alaoui-Ismaïli, O., Dittmar, A., Vernet-Maury, E., 1999. Basic emotions evoked by eugenol odor differ according to the dental experience. A neurovegetative analysis. *Chem Senses* 24, 327–335. <https://doi.org/10.1093/chemse/24.3.327>
- Rolls, E.T., 2019. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct* 224, 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., de Araujo, I.E.T., 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18, 695–703. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02779.x>
- Root, C.M., Denny, C.A., Hen, R., Axel, R., 2014. The participation of cortical amygdala in innate, odour-driven behaviour. *Nature* 515, 269–273. <https://doi.org/10.1038/nature13897>
- Russo, M.A., Santarelli, D.M., O'Rourke, D., 2017. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe (Sheff)* 13, 298–309. <https://doi.org/10.1183/20734735.009817>
- Sakakibara, M., Hayano, J., 1996. Effect of slowed respiration on cardiac parasympathetic response to threat. *Psychosom Med* 58, 32–37. <https://doi.org/10.1097/00006842-199601000-00006>
- Sato, N., Ogura, R., Iwanami, Y., Okuni, I., Ebihara, S., 2023. L-Menthol Olfactory Stimulation Reduced Dyspnea Sensation during the 6 min Walk Test in Patients with Chronic Breathlessness Syndrome: A Pilot Study. *J Clin Med* 12, 5587. <https://doi.org/10.3390/jcm12175587>
- Schottelkotte, K.M., Crone, S.A., 2022. Forebrain control of breathing: Anatomy and potential functions. *Front Neurol* 13, 1041887. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1041887>
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L., Greicius, M.D., 2007. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J Neurosci* 27, 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shaffer, F., Ginsberg, J.P., 2017. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health* 5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- 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. *Front Psychol* 5, 1040. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Shaffer, F., Meehan, Z.M., Zerr, C.L., 2020. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research. *Front Neurosci* 14, 594880. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.594880>
- Shaffer, F., Shearman, S., Meehan, Z., 2016. The Promise of Ultra-Short-Term (UST) Heart Rate Variability Measurements. *Biofeedback* 44, 229–233. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-44.3.09>
- Sharma, A., Kumar, R., Aier, I., Semwal, R., Tyagi, P., Varadwaj, P., 2019. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Curr Neuropharmacol* 17, 891–911. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181206095626>
- Sharman, M., Gallea, C., Lehongre, K., Galanaud, D., Nicolas, N., Similowski, T., Cohen, L., Straus, C., Naccache, L., 2014. The Cerebral Cost of Breathing: An fMRI Case-Study in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *PLOS ONE* 9, e107850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107850>
- Sharshar, T., Hopkinson, N.S., Jonville, S., Prigent, H., Carlier, R., Dayer, M.J., Swallow, E.B., Lofaso, F., Moxham, J., Polkey, M.I., 2004. Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 560, 897–908. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.061150>
- Shibasaki, H., Hallett, M., 2006. What is the Bereitschaftspotential? *Clinical Neurophysiology* 117, 2341–2356. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.025>

- Similowski, T., Serresse, L., 2019. Lessons from negative dyspnoea studies: arguments for the multidimensional evaluation of multidirectional therapeutic approaches. *Eur Respir J* 53, 1802471. <https://doi.org/10.1183/13993003.02471-2018>
- Similowski, T., Straus, C., Coïc, L., Derenne, J.P., 1996. Facilitation-independent response of the diaphragm to cortical magnetic stimulation. *Am J Respir Crit Care Med* 154, 1771–1777. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.6.8970369>
- Simonyan, K., Saad, Z.S., Loucks, T.M.J., Poletto, C.J., Ludlow, C.L., 2007. Functional neuroanatomy of human voluntary cough and sniff production. *Neuroimage* 37, 401–409. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.021>
- Sinding, C., Valadier, F., Al-Hassani, V., Feron, G., Tromelin, A., Kontaris, I., Hummel, T., 2017. New determinants of olfactory habituation. *Sci Rep* 7, 41047. <https://doi.org/10.1038/srep41047>
- Smith, J.C., Abdala, A.P.L., Rybak, I.A., Paton, J.F.R., 2009. Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 364, 2577–2587. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0081>
- Sobel, N., Prabhakaran, V., Desmond, J.E., Glover, G.H., Goode, R.L., Sullivan, E.V., Gabrieli, J.D., 1998. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 392, 282–286. <https://doi.org/10.1038/32654>
- Sobel, N., Thomason, M.E., Stappen, I., Tanner, C.M., Tetrud, J.W., Bower, J.M., Sullivan, E.V., Gabrieli, J.D., 2001. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 4154–4159. <https://doi.org/10.1073/pnas.071061598>
- Solano, J.P., Gomes, B., Higginson, I.J., 2006. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 31, 58–69. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007>
- Song, H.-S., Lehrer, P.M., 2003. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 28, 13–23. <https://doi.org/10.1023/a:1022312815649>
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., Bonfils, P., 2011. Olfactory system and emotion: common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 128, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007>
- Sowho, M., Amatoury, J., Kirkness, J., Patil, S., 2014. Sleep and Respiratory Physiology in Adults. *Clinics in Chest Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.002>
- Stoeckel, M.C., Esser, R.W., Gamer, M., Büchel, C., von Leupoldt, A., 2016. Brain Responses during the Anticipation of Dyspnea. *Neural Plast.* 2016, 6434987. <https://doi.org/10.1155/2016/6434987>
- Sun, N., Roberts, L., Cassell, M.D., 1991. Rat central amygdaloid nucleus projections to the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res Bull* 27, 651–662. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(91\)90041-h](https://doi.org/10.1016/0361-9230(91)90041-h)
- Sutton, S.K., Davidson, R.J., 2000. Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli. *Neuropsychologia* 38, 1723–1733. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(00\)00076-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(00)00076-2)
- Tabert, M.H., Steffener, J., Albers, M.W., Kern, D.W., Michael, M., Tang, H., Brown, T.R., Devanand, D.P., 2007. Validation and optimization of statistical approaches for modeling odorant-induced fMRI signal changes in olfactory-related brain areas. *Neuroimage* 34, 1375–1390. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.020>
- Takeuchi, H., Taki, Y., Nouchi, R., Sekiguchi, A., Hashizume, H., Sassa, Y., Kotozaki, Y., Miyauchi, C.M., Yokoyama, R., Iizuka, K., Nakagawa, S., Nagase, T., Kunitoki, K., Kawashima, R., 2013. Resting state functional connectivity associated with trait emotional intelligence. *NeuroImage* 83, 318–328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.044>
- Tatti, E., Cacciola, A., Carrara, F., Luciani, A., Quartarone, A., Ghilardi, M.F., 2023. Movement-related ERS and connectivity in the gamma frequency decrease with

- practice. *NeuroImage* 284, 120444.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120444>
- Thayer, J.F., Lane, R.D., 2000. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 61, 201–216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00338-4)
- Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., Le Bon, A.-M., Coureaud, G., 2014. The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Frontiers in Psychology* 5.
- Toni, I., Thoenissen, D., Zilles, K., 2001. Movement Preparation and Motor Intention. *NeuroImage* 14, S110–S117. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0841>
- Tremoureux, L., Raux, M., Ranohavimparany, A., Morélot-Panzini, C., Pouget, P., Similowski, T., 2014. Electroencephalographic evidence for a respiratory-related cortical activity specific of the preparation of prephonatory breaths. *Respir Physiol Neurobiol* 204, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.06.018>
- Ulloa, J.L., 2022. The Control of Movements via Motor Gamma Oscillations. *Front. Hum. Neurosci.* 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.787157>
- Underwood, R., Tolmeijer, E., Wibroe, J., Peters, E., Mason, L., 2021. Networks underpinning emotion: A systematic review and synthesis of functional and effective connectivity. *NeuroImage* 243, 118486. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118486>
- Vallat, R., 2018. Pingouin: statistics in Python. *Journal of Open Source Software* 3, 1026. <https://doi.org/10.21105/joss.01026>
- Van Toller, S., Behan, J., Howells, P., Kendal-Reed, M., Richardson, A., 1993. An analysis of spontaneous human cortical EEG activity to odours. *Chemical Senses* 18, 1–16. <https://doi.org/10.1093/chemse/18.1.1>
- Vanderwolf, C.H., 2001. The hippocampus as an olfacto-motor mechanism: were the classical anatomists right after all? *Behav Brain Res* 127, 25–47. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00354-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00354-0)
- Vender, R.L., Mauger, D., Walsh, S., Alam, S., Simmons, Z., 2007. Respiratory systems abnormalities and clinical milestones for patients with amyotrophic lateral sclerosis with emphasis upon survival. *Amyotroph Lateral Scler* 8, 36–41. <https://doi.org/10.1080/17482960600863951>
- von Leupoldt, A., Keil, A., Davenport, P.W., 2011. Respiratory-related evoked potential measurements using high-density electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 122, 815–818. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.10.031>
- von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H.J., Klose, H., Dahme, B., Büchel, C., 2009. Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage* 48, 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.015>
- von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H.J., Klose, H., Dahme, B., Büchel, C., 2008. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 1026–1032. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1821OC>
- von Leupoldt, A., Taube, K., Schubert-Heukeshoven, S., Magnussen, H., Dahme, B., 2007. Distractive auditory stimuli reduce the unpleasantness of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Chest* 132, 1506–1512. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1245>
- Wan, L., Van Diest, I., De Peuter, S., Bogaerts, K., Oyen, N., Hombroux, N., Van de Woestijne, K., Gallego, J., Van den Bergh, O., 2008. Repeated experiences of air hunger and ventilatory behavior in response to hypercapnia in the standardized rebreathing test: Effects of anxiety. *Biological Psychology* 77, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.10.013>
- Warren, D.W., Walker, J.C., Drake, A.F., Lutz, R.W., 1994. Effects of odorants and irritants on respiratory behavior. *Laryngoscope* 104, 623–626. <https://doi.org/10.1002/lary.5541040517>
- Wilson, R.C., Steward, O., 1978. Polysynaptic activation of the dentate gyrus of the hippocampal formation: An olfactory input via the lateral entorhinal cortex. *Exp. Brain Res.* 33, 523–534. <https://doi.org/10.1007/BF00235572>

- Xu, L., Liu, J., Wroblewski, K.E., McClintock, M.K., Pinto, J.M., 2020. Odor Sensitivity Versus Odor Identification in Older US Adults: Associations With Cognition, Age, Gender, and Race. *Chem Senses* 45, 321–330. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa018>
- Yackle, K., Schwarz, L.A., Kam, K., Sorokin, J.M., Huguenard, J.R., Feldman, J.L., Luo, L., Krasnow, M.A., 2017. Breathing control center neurons that promote arousal in mice. *Science* 355, 1411–1415. <https://doi.org/10.1126/science.aai7984>
- Yang, C.F., Kim, E.J., Callaway, E.M., Feldman, J.L., 2020. Monosynaptic Projections to Excitatory and Inhibitory preBötzing Complex Neurons. *Front Neuroanat* 14, 58. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00058>
- Yang, Q., Zhou, G., Noto, T., Templer, J.W., Schuele, S.U., Rosenow, J.M., Lane, G., Zelano, C., 2022. Smell-induced gamma oscillations in human olfactory cortex are required for accurate perception of odor identity. *PLoS Biol* 20, e3001509. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001509>
- Yang, Y., Wang, J.-Z., 2017. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Front Neural Circuits* 11, 86. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00086>
- Yeshurun, Y., Sobel, N., 2010. An odor is not worth a thousand words: from multidimensional odors to unidimensional odor objects. *Annu Rev Psychol* 61, 219–241, C1-5. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163639>
- Zaccaro, A., Piarulli, A., Laurino, M., Garbella, E., Menicucci, D., Neri, B., Gemignani, A., 2018. How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Front Hum Neurosci* 12, 353. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00353>
- Zarzo, M., 2008. Psychologic dimensions in the perception of everyday odors: Pleasantness and edibility. *Journal of Sensory Studies* 23, 354–376. <https://doi.org/10.1111/j.1745-459X.2008.00160.x>
- Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Evans, A.C., Meyer, E., 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360, 339–340. <https://doi.org/10.1038/360339a0>
- Zelano, C., Jiang, H., Zhou, G., Arora, N., Schuele, S., Rosenow, J., Gottfried, J.A., 2016. Nasal Respiration Entrain Human Limbic Oscillations and Modulates Cognitive Function. *J. Neurosci.* 36, 12448–12467. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2586-16.2016>
- Zhang, P.Z., Tapp, W.N., Reisman, S.S., Natelson, B.H., 1997. Respiration response curve analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 44, 321–325. <https://doi.org/10.1109/10.563302>
- Zheng, J., Anderson, K.L., Leal, S.L., Shestyuk, A., Gulsen, G., Mnatsakanyan, L., Vadera, S., Hsu, F.P.K., Yassa, M.A., Knight, R.T., Lin, J.J., 2017. Amygdala-hippocampal dynamics during salient information processing. *Nat Commun* 8, 14413. <https://doi.org/10.1038/ncomms14413>
- Zheng, J., Stevenson, R.F., Mander, B.A., Mnatsakanyan, L., Hsu, F.P.K., Vadera, S., Knight, R.T., Yassa, M.A., Lin, J.J., 2019. Multiplexing of Theta and Alpha Rhythms in the Amygdala-Hippocampal Circuit Supports Pattern Separation of Emotional Information. *Neuron* 102, 887-898.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.025>
- Zhou, G., Lane, G., Cooper, S.L., Kahnt, T., Zelano, C., 2019. Characterizing functional pathways of the human olfactory system. *Elife* 8, e47177. <https://doi.org/10.7554/eLife.47177>
- Zhou, G., Olofsson, J.K., Koubeissi, M.Z., Menelaou, G., Rosenow, J., Schuele, S.U., Xu, P., Voss, J.L., Lane, G., Zelano, C., 2021. Human hippocampal connectivity is stronger in olfaction than other sensory systems. *Prog Neurobiol* 201, 102027. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102027>
- Ziemann, A.E., Allen, J.E., Dahdaleh, N.S., Drebot, I.I., Coryell, M.W., Wunsch, A.M., Lynch, C.M., Faraci, F.M., Howard, M.A., Welsh, M.J., Wemmie, J.A., 2009. The amygdala is a chemosensor that detects carbon dioxide and acidosis to elicit fear behavior. *Cell* 139, 1012–1021. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.029>

