

Université de Montréal

Au cœur de la série télé Friends:

Corrélations inter-sujets de l'activité cérébrale et cardiaque à l'aide des quantités massives
de données individuelles du projet CNeuroMod

Par François Lespinasse

Département de psychologie,
Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
(M.Sc.) en psychologie

Avril 2023

© François Lespinasse, 2023

Université de Montréal

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Ce mémoire intitulé

Au cœur de la série télé Friends:

Corrélations inter-sujets de l'activité cérébrale et cardiaque à l'aide des quantités massives de données individuelles du projet CNeuroMod

Présenté par

François Lespinasse

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Simona Brambati

Présidente-rapporteuse

Pierre Bellec

Directeur de recherche

Pierre Rainville

Directeur de recherche

Guillaume Dumas

Membre du jury

Résumé

Les Corrélations Inter-Sujets (ISC) des signaux corps-cerveaux permettent-elles de repérer les processus affectifs partagés par deux individus ? Le présent mémoire propose une approche complémentaire pour étudier les ISC corps-cerveaux en réponse à des récits audiovisuels en analysant les enregistrements multimodaux de six participants ayant regardé quatre saisons de la série télévisée Friends. Nous avons tenté de déterminer si une activité cardiaque synchronisée, mesurée à l'aide des ISC du rythme cardiaque (HR-ISC), se produit dans les mêmes fenêtres temporelles qu'une synchronisation de l'activité localisée dans les aires cérébrales reliées aux émotions chez chaque paire de sujets séparément.

Les analyses ISC de l'activité cérébrale (mesurée avec imagerie par résonance magnétique fonctionnelle; IRMf) et cardiaque (mesurée avec la photopléthysmographie; PPG) ont été effectuées dans le contexte d'une tâche de visionnement libre incluse dans le projet Courtois-Neuromod (Bellec & Boyle, 2019; Boyle et al., 2022) consistant à écouter des épisodes de Friends. Des ISC temporelles univariées ont été utilisées pour estimer le degré de synchronisation propre à chaque paire d'individus.

Nos résultats, en accord avec la littérature, ont montré un niveau plus élevé d'ISC cérébrales pour les aires sensorielles que pour les aires non-sensorielles (Kauppi et al., 2010; Nastase et al., 2019). Les paires de sujets ont également montré un niveau significatif de synchronisation cardiaque moyenne. Contrairement à notre hypothèse, la modélisation de la variabilité des ISC cérébrales et cardiaques chez chaque paire de sujets suggère que la synchronisation cardiaque ne coïncide pas linéairement avec une synchronisation temporellement stable ou localisée de l'activité cérébrale.

Mots-clés : émotion, narrativité, corrélation inter-sujet, rythme cardiaque, IRMf, données massives

Abstract

Can shared affective processes of two individuals be tracked down by brain-body Inter-Subject Correlations (ISC)? We propose a complementary approach to investigating brain-body ISC in response to audiovisual narratives by analyzing multimodal recordings from six subjects who watched four seasons of the Friends TV show. We specifically asked whether consistent cardiac activity assessed using heart rate ISC (HR-ISC) yields localized synchronization in emotional areas of the brain in each pair of subjects.

ISC analyses of brain (functional magnetic resonance imaging; fMRI) and cardiac (photoplethysmography; PPG) activity were carried out in the context of a free viewing task included in the Courtois-Neuromod project (Bellec & Boyle, 2019; Boyle et al., 2022). Univariate temporal ISC were used to estimate the degree of synchronization specific to each pair of individuals.

Our results are in line with the literature in showing a distinctive level of Brain-ISC for sensory and non-sensory areas (Kauppi et al., 2010; Nastase et al., 2019). Moreover, every subject showed a significant level of cardiac synchronization as nonparametric hypothesis testing reports average HR-ISC is larger than zero. Modeling the variability of Brain-ISC and HR-ISC in specific pairs of subjects suggests that cardiac synchronization does not linearly coincide with temporally stable nor localized synchronization in the brain. On this ground, we suggest that subjects submitted to the same audiovisual narrative might not synchronize as they access a shared cognitive representation (Madsen & Parra, 2022; Nastase et al., 2019) but rather as they perform similar “mental actions” (Sandved-Smith et al., 2021).

Keywords : emotions, narrativity, intersubject correlation, heart rate, fMRI, big data

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des figures	7
Liste des sigles et abréviations	8
Remerciements	10
Avant-Propos.....	11
Introduction	13
Positionnement de l'enjeu de recherche.....	14
Synchronisé avec qui, ou encore avec quoi ?	14
Opérationnalisation : la synchronisation de quoi, et comment la mesure-t-on ?.....	16
Question de recherche : où est-ce synchronisé dans mon cerveau lorsque mon cœur l'est ?	19
Revue de littérature	20
La synchronisation : un principe transversal en neurosciences.....	20
Le cerveau traite l'information narrative à diverses échelles temporelles	25
Le rythme cardiaque de deux personnes est-il substantiellement synchronisé?.....	29
Les ISC multimodales pour repérer des processus affectifs partagés	31
Objectifs et hypothèses du projet de Maîtrise	33
Hypothèses confirmatoires	33
Hypothèse exploratoire.....	34
Objectifs conceptuels.....	34
Objectifs méthodologiques.....	35
Article.....	36
Introduction	36
Problem.....	36
Background.....	37
Objectives and hypotheses	40

Results	41
Brain inter-subject correlations	41
Heart-rate intersubject correlations	44
Multimodal intersubject correlation	47
Discussion	50
Methods	52
Experimental setup and participants.....	52
Reproducibility	53
Stimuli	54
Data acquisition	55
Data preparation	57
Quality control.....	61
Multimodal ISC maps: Regressing Brain-ISC with HR-ISC	61
Discussion générale.....	65
Synchronisation cérébrale et cardiaque durant le visionnement de Friends	65
Limitations	67
Idiosyncrasie dans l'organisation fonctionnelle ou mauvais design?	69
Conclusion.....	70
Références bibliographiques	73
Annexe	86

Liste des figures

Figure 1	16
Figure 2	17
Figure 3	42
Figure 4	43
Figure 5	45
Figure 6	49
Figure 7	56
Figure 8	58

Liste des sigles et abréviations

Coll. : collaborateurs (colleagues)

IRMf: Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

BOLD : signaux d'oxygénation sanguine (blood oxygenation level dependent)

PPG: Photopléthysmographie

ISC: corrélation inter-sujet (intersubject correlation)

Brain-ISC : corrélation inter-sujet cérébrale

ISFC : connectivité fonctionnelle inter-sujet

HR: rythme cardiaque (heart rate)

HR-ISC : corrélation inter-sujet cardiaque

HRV : variabilité du rythme cardiaque (heart rate variability)

GLM: modèle général linéaire

*“There is no contradiction between the scientific study of the mind,
and a personal quest for meaning.”*

Francisco Varela; MIT A.I. Lab Lecture series 1997

Je dédie ce mémoire à ma propre personne.

Dans l'intention de me rappeler de quoi je suis capable.

Remerciements

Je remercie ma mère qui a toujours cru en moi de façon inconditionnelle. Il est pour toi ce diplôme, maman. Ta curiosité et ta gentillesse ont généré une arborescence infinie d'idées chez moi. Ton ouverture et ta sensibilité m'ont permis de me développer en la personne que je suis aujourd'hui. Je remercie mon père de m'avoir ouvert le chemin avec toute la concrétude dont il est capable, et les conditions dont il a héritées. Étant le dernier d'une famille de quatre gars qui a vécu beaucoup de défis, je ressens beaucoup de gratitude pour tous les chemins que mes frères ont défrichés avant moi. Ils m'ont supporté de près comme de loin dans mon parcours académique. Ce mémoire est empreint de toutes les intuitions que nous avons bâties ensemble, et il se veut une démonstration de la subversivité bienveillante dont nous sommes capables.

Je remercie également mes amis.es d'avoir démontré un aussi gros empan attentionnel lorsque je parlais de mes travaux. Les discussions de fin de soirée autour d'un verre et les bons soupers ont été un refuge pour moi lorsque je ressentais l'oppression latente du système bureaucratique qui coordonne nos efforts de recherche, aussi diverses soient-ils. Votre dévouement dans votre propre démarche académique m'a grandement inspiré et m'a permis d'entretenir ma passion pour l'humain et son système nerveux. Ed, fish, Thom, PL, Antoine, Yann, Simon. J'en oublie.

J'éprouve également beaucoup de reconnaissance pour mes co-directeurs, m'ayant offert une bulle d'épanouissement intellectuel et technique incomparable. Ces dernières années ont été truffées de défis et de complications logistiques, mais nos valeurs communes et l'humanité dont ils ont fait preuve m'ont donné l'espoir nécessaire pour continuer. Un merci tout spécial à Jacques Courtois et sa fondation pour sa généreuse contribution financière. Jacques, le robin des bois.

Si j'ai réussi à mobiliser autant de passion et de discipline pour la fin de mon parcours, c'est certainement parce que j'ai eu la chance de cohabiter dans un havre de paix avec mon amoureuse, Alice Lepage-Acosta. Ta douceur et ta créativité ont su me rappeler à plusieurs reprises pourquoi je m'imposais ce parcours. Sans toi, Alice, je doute que les pages suivantes auraient vu le jour avec autant d'intention. Nos plus grands rêves sont à portée de main, tout comme les plus petits.

Avant-Propos

De vastes montants de capitaux sont actuellement injectés dans la recherche en neurosciences pour mieux comprendre les fonctions et l'anatomie du cerveau. À l'échelle mondiale, il s'agit d'une entreprise plus ou moins concertée de milliards de dollars (Hutton, 2020). L'agenda des neurosciences est pluriel et multisectoriel. Cela comprend des développements scientifiques à l'intersection de l'ingénierie, de l'informatique, de la psychologie, etc. Le projet Courtois sur la modélisation neuronale (CNeuroMod) est exemplaire de cette intégration de divers domaines scientifiques.

CNeuroMod (cneuromod.ca) propose de fournir un accès à des centaines d'heures de données intra-individuelles cérébrales et corporelles aux chercheurs du monde entier. L'objectif est généralement d'étudier les différents domaines fonctionnels du système nerveux humain pour « renforcer » des « algorithmes d'apprentissage profond » à l'aide de réseaux de neurones biologiques (*brain-augmented learning*). Le projet comprend du développement d'infrastructures associés à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle, et rassemble les différentes expertises des chercheurs et chercheuses du Centre de recherche de l'institut universitaire Gériatrique de Montréal y étant associé. Dans cette visée, l'équipe a contribué à plusieurs solutions logicielles open source pour le traitement de grandes quantités de données multimodales du système nerveux, permettant l'accès à des outils de traitement de données, de modélisation et de visualisation de pointe.

Le travail actuel tente de saisir cette opportunité historique en situant tout d'abord le rôle du projet CNeuroMod par rapport aux enjeux épistémologiques qui auraient, selon moi, façonné sa définition et ses objectifs. Considérant sa grande portée, CNeuroMod pourrait contribuer à une culture de « neuroenchancement ». Il s'agit de la tendance des individus, tels que des non-experts, des experts et des étudiants dans le domaine des neurosciences, à considérer les technologies issues

d'imagerie cérébrale « peu probables [comme] hautement plausibles » (Ali et al., 2014). L'approche choisie consiste à mettre en œuvre une recherche neuroscientifique informée par cet enjeu. Je me suis donc concentré principalement sur des modèles et des méthodes simples axés sur les données, qui incluent le moins de présupposés possible sur l'expérience vécue des participants dans le scanner d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

Un autre problème épistémologique auquel le projet est confronté est le « cerveau-centrisme ». Ce terme fait référence à la tendance de la recherche neuroscientifique à surestimer la contribution du système nerveux central (Colombetti, 2014). Les effets pervers de cela sont visibles dans la recherche en imagerie cérébrale, où les initiatives visant à collecter l'activité physiologique - comme l'électrocardiogramme, la photopléthysmographie, l'activité électrodermale et l'activité respiratoire - sont sapées par des inégalités d'accès aux ressources et des problèmes de standardisation du format des données.

Je mentionne ces observations épistémologiques car il est nécessaire d'agir en tant que communauté scientifique afin de faciliter l'analyse de ces signaux. Je crois fermement que des normes définies par ces communautés, puis des développements open source qui ne dépendent pas seulement des milieux académiques, agiront comme incitatifs à cet effet. Il est également important de traiter ces questions épistémologiques en amont car elles informent les lecteurs sur l'approche choisie afin d'aborder le sujet général de l'ouvrage actuel : l'analyse des phénomènes affectifs à l'aide de la corrélation temporelle inter-individuelle de l'activité cardiaque et cérébrale. Comme le contexte expérimental dans lequel les participants ont été observés contraint fortement leur expérience émotionnelle, il est extrêmement important de reconnaître que des biais potentiels peuvent contaminer à la fois leurs réponses affectives, ainsi que le développement de systèmes intelligents qui intégreront ou modéliseront des facultés affectives avec les données générées.

Introduction

La structuration de l'identité d'une personne est intimement liée aux histoires qu'elle se raconte et aux narratifs auxquels elle est exposée (Constant et al., 2019; Hesp et al., 2019). Certains avancent que l'organisation même de la société repose sur la régulation de ces narratifs à de multiples échelles, soit de l'échelle biologique à sociale (Guénin-Carlut, 2022; Ramstead et al., 2016). On réfère globalement à la synchronisation inter-individuelle de l'activité biologique comme le reflet d'une capacité à formuler une compréhension commune d'un narratif (Nastase et al., 2019). Cette synchronisation est étudiée en laboratoire comme dans « le vrai monde » (Dikker et al., 2017; Matusz et al., 2019), en simultanée comme en différé, pour comprendre l'extension sociale de la cognition (Froese & Krueger, 2020), ainsi que l'alignement inter-individuel des fonctions (Bazeille et al., 2021).

En transformant leur scanner d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) en salle de cinéma, Hasson et coll. (2004) ont été les premiers à renverser les conventions méthodologiques de la neuroimagerie en proposant l'étude de la corrélation inter-sujets (ou intersubject correlations; ISC) lors du visionnement libre d'extraits de films. Plutôt que de visualiser une carte d'activité cérébrale, ils proposaient de visualiser la synchronisation de celle-ci durant le film. Cette tâche dite « naturaliste » (*naturalistic* en anglais) – que nous appellerons tâche narrative – a contribué à valider que la synchronisation inter-individuelle se produisait bel et bien de façon non-simultanée. L'étude des ISC suscite ainsi un intérêt grandissant, notamment en raison de ses nombreuses contributions potentielles en neurosciences sociales, cognitives et affectives (Brooks et al., 2021; Dikker et al., 2014; Nastase et al., 2019), desquelles ont émergé toute sorte d'applications à l'intersection des arts, des sciences et de l'éducation (Cohen et al., 2018; Dikker et al., 2019).

Le présent manuscrit témoigne d'une investigation cherchant à vérifier la synchronisation au sein d'une quantité massive de données cérébrales et cardiaques chez les mêmes six personnes ayant écouté quatre saisons de la série télé Friends dans le cadre du projet Courtois-NeuroMod (CNeuroMod-Friends) (Bellec & Boyle, 2019; Boyle et al., 2022). Il a pour objectif de rapporter la démarche scientifique ayant mené à l'élaboration d'analyses ISC dans le contexte de cette tâche narrative. Cette investigation a été conduite dans le but de valider l'application de la méthodologie des ISC au niveau des dyades de participants durant près de 40 heures d'enregistrement multimodaux. Le manuscrit rend également compte d'une exploration cherchant à modéliser le rapport entre les ISC cérébrales et cardiaques pour chacune des paires de participants.

D'abord, il est important de préciser la portée de la présente étude en spécifiant les enjeux qu'elle considère, ainsi qu'en définissant certains concepts clés qui s'y rapportent. Ensuite, la littérature sur laquelle elle s'appuie sera exposée de manière à mettre en relief les liens conceptuels ayant conduit aux hypothèses, aux analyses ainsi qu'à l'interprétation des résultats. Elle se conclut par la définition des objectifs du projet de Maîtrise et le dévoilement des hypothèses. Ces éléments seront par la suite approfondis dans l'article scientifique faisant l'objet du présent mémoire. Enfin, les principaux résultats seront également discutés dans la dernière section (Discussion générale) afin d'offrir des pistes de réflexion quant aux limites des méthodes d'analyse utilisées. Cette discussion tentera de mettre en lumière les particularités du jeu de données en vue des futurs développements empiriques et théoriques en ce qui a trait la synchronisation inter-individuelle.

Positionnement de l'enjeu de recherche

Synchronisé avec qui, ou encore avec quoi ?

Le corpus d'études d'ISC considéré repose sur des paradigmes expérimentaux de tâches narratives où l'on présente des films, des vidéos éducatifs ou encore des livres audios aux

participants (Madsen & Parra, 2023; Nastase et al., 2019). L'avantage de ce paradigme consiste à laisser les participants explorer des stimuli complexes socio-culturellement familiers dans un environnement qui est habituellement très contrôlé (Hasson et al., 2004, 2008).

L'étude des ISC nécessite alors un design expérimental et analytique particulier puisqu'elle n'opère pas à partir des postulats conventionnels des neurosciences. Plutôt que de modéliser l'activité cérébrale sur la base d'a priori portant sur le contenu des stimuli présentés au participant, on tente de prédire le signal de l'un à partir de celui de l'autre (Kumar et al., 2022; Nastase et al., 2019). Par exemple, contrairement aux études présumant qu'une photo du visage d'un acteur exprimant de la peur suscitera une activation neuronale associée à cette émotion (Barrett & Bar, 2009; Russell, 2003), l'approche sans-modèle (ou *model-free*) des ISC pourra effectuer une inférence à propos du vécu des participants qu'à partir de la corrélation de leurs signaux mesurée a posteriori (Nastase et al., 2019). À défaut d'avoir une description systématique et objective des stimuli, il a été démontré que des stimuli narratifs, se rapportant plus naturellement à la réalité quotidienne des participants, évoqueront des réponses neurophysiologiques plus fortes et plus fidèles (Nguyen et al., 2019; Vanderwal et al., 2015). On dit donc des tâches narratives qu'elles ont plus de validité écologique (Hasson et al., 2008; Sonkusare et al., 2019).

Il est évident que l'étude des ISC a fortement contribué à la recherche neuroscientifique. Néanmoins, les tâches narratives ont priorisé l'étude du niveau moyen d'ISC à l'échelle des groupes de participants (aspect normatif de la synchronisation) (Chen et al., 2016). La plupart des données de neuroimagerie ouvertement accessibles n'offre donc qu'un phénotypage superficiel de chaque individu. Les propositions conceptuelles issues de ces analyses comportent plusieurs limitations en ce qui a trait à la variabilité du fonctionnement cérébral ainsi que des différentes interprétations possibles des narratifs, tant au niveau inter- qu'intra-individuel (Gao et al., 2020; Naselaris et al., 2021). Le jeu de données multimodal CNeuroMod-Friends figure donc à l'opposé

de la tendance des études reposant sur les tâches narratives (voir Figure 1) en favorisant le nombre d'heure d'acquisition par participant par rapport au nombre de participants.

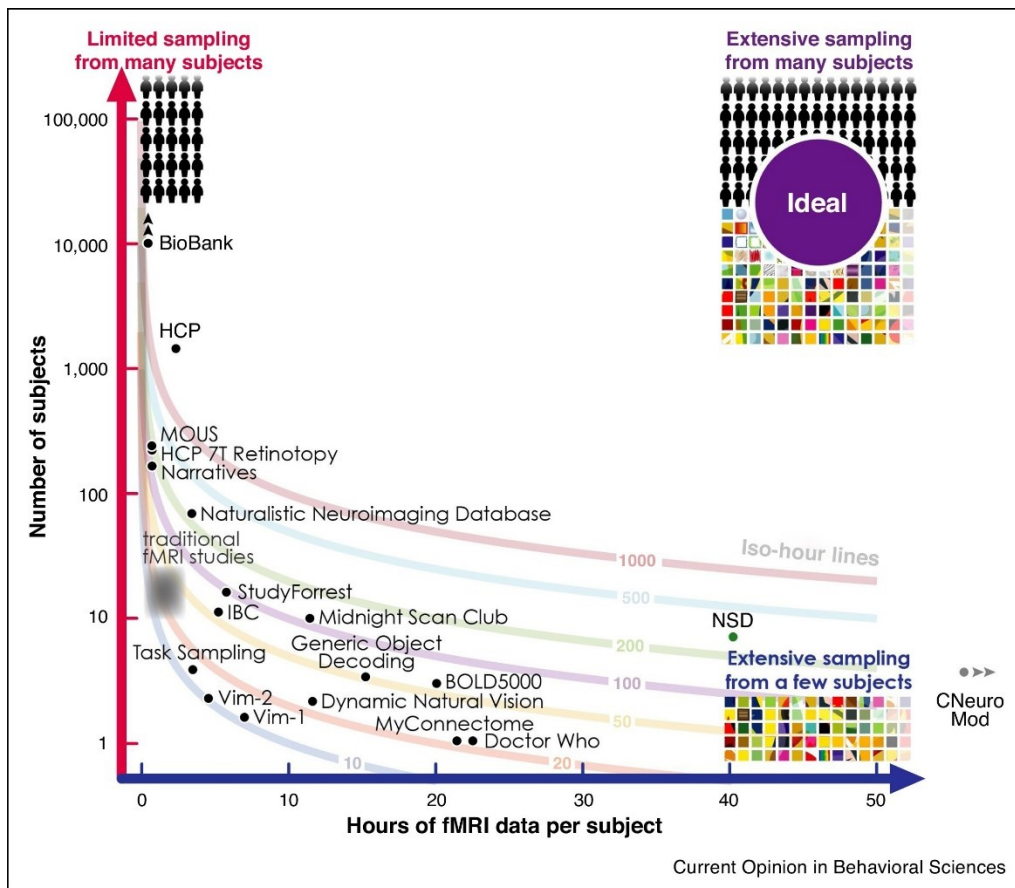


Figure 1

Le projet CNeuroMod par rapport aux autres grands projets d'acquisition. Le projet CNeuroMod est loin devant les rares projets ayant favorisé l'acquisition intensive de données individuelles par rapport aux grandes tailles d'échantillons. Il se situe complètement à l'opposé des initiatives de collecte de données cérébrales normatives. Le présent mémoire se concentre sur l'analyse d'un sous-ensemble de ces données (40h), c'est-à-dire les acquisitions Friends. La figure est empruntée de Naselaris et coll. (2021) (Figure 1. *Trade-off between number of subjects and amount of data per subject*).

Opérationnalisation : la synchronisation de quoi, et comment la mesure-t-on ?

Le niveau de synchronisation des composantes du système nerveux est généralement estimé à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (Kumar et al., 2022; Nastase et al., 2019). Si $r=1$, les signaux sont temporellement corrélés et jugés parfaitement synchronisés. Si $r=-1$ les signaux reflètent une activité opposée. Si $r=0$, l'activité n'est pas reliée entre les deux sujets (indépendance linéaire). Le coefficient résumerait les composantes partagées, idiosyncratiques et spontanées du

décours temporel d'un signal (voir Figure 2). Pour l'IRMf, une valeur d'ISC correspondrait à la similitude des variations en oxygénation sanguine pour un voxel ou une région donnée, tandis que pour l'activité cardiaque, cela correspondrait à la similitude des variations en termes d'accélération et décélération relative du rythme (Madsen & Parra, 2022; Pérez et al., 2021).

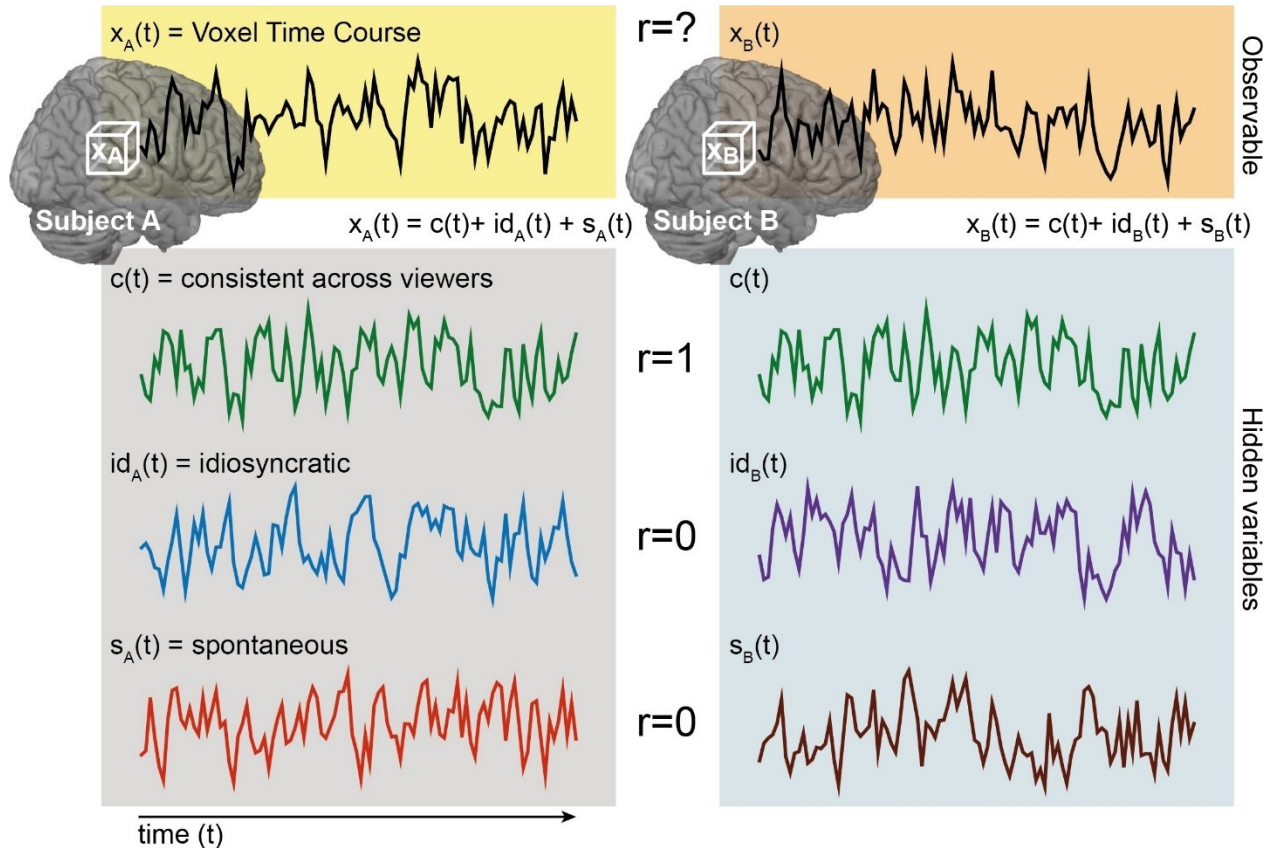


Figure 2

Les composantes du coefficient ISC. Le décours temporel d'un signal IRMf pour un voxel ($X_A[t]$) peut être décomposé en trois, selon Nastase et coll. (2019). (1) Les variations partagées ($c[t]$), (2) les variations propres à l'individu ou idiosyncratique ($id_A[t]$), et (3) les variations spontanées ($s_A[t]$). Le coefficient résumerait donc la contribution de chacune de ces composantes. Figure tirée de Nastase et al. (2019), Figure 1, *The Logic of ISC analysis*.

Le terme synchronisation sera donc utilisé pour référer à la similitude de l'activité biologique de deux personnes ou plus, alors que le terme ISC sera évoqué précisément pour référer à la métrique employée pour estimer ce niveau de similitude (soit, la corrélation temporelle univariée). Le type d'ISC utilisé dans la présente étude ne considère que des voxels ayant les

mêmes coordonnées dans la corrélation. Toutes les ISC ont été calculées par paire (*pairwise*), et moyennées pour toutes les paires impliquant un participant.

La corrélation inter-cerveaux (Brain-ISC) peut être mesurée pour être associée au déroulement temporel des processus perceptifs, cognitifs et affectifs des participants (Cutting & Armstrong, 2019; Jääskeläinen et al., 2008; Lahnakoski et al., 2014). De même, la synchronisation inter-cœurs (HR-ISC) peut être mesurée pour investiguer la similitude des processus du système nerveux autonome (Czepiel et al., 2021; Madsen & Parra, 2022; Moore & Calkins, 2004; So et al., 2021).

Plusieurs composantes du système nerveux semblent être synchronisées lorsqu'on se « branche » à la même source narrative (Madsen & Parra, 2022, 2023; Stuldreher, Thammasan, Van Erp, et al., 2020), y compris l'activité électrodermale et les pupilles. Parmi ces composantes, les études de tâches narratives se sont principalement concentrées sur la synchronisation cérébrale (Nastase et al., 2019), soit à l'aide de l'électroencéphalogramme (EEG) et l'IRMf. De plus, notons que l'analyse de la synchronisation cardiaque en tâche narrative ne s'est réalisée qu'avec l'EEG (Madsen & Parra, 2022, 2023; Stuldreher, Thammasan, Van Erp, et al., 2020). Celle-ci peut être mesurée à l'aide de l'électrocardiogramme ou de la photopléthysmographie mesurant le pouls (PPG). La présente étude repose sur des analyses ISC calculées à partir des signaux IRMf et PPG. Les données IRMf ont l'avantage de préciser quelles structures cérébrales sont synchronisées.

D'ailleurs, une vaste littérature (Beissner et al., 2013; Byun et al., 2019; Gray et al., 2009; Holzman & Bridgett, 2017; Kragel & Labar, 2014; Laborde et al., 2017; Lane et al., 2009; Thayer & Sternberg, 2006) montre que l'activité des insulas, du cortex cingulaire antérieur et des amygdales – un groupe de régions regroupé dans le réseau central autonome (CAN) – coordonne la régulation du rythme cardiaque. Ce processus de régulation cœur-cerveau reflète l'aspect corporel central aux émotions, soit au repos comme lors de l'exécution de tâches cognitives et affectives (Candia-Rivera et al., 2022; Park et al., 2012; Valenza et al., 2014, 2020). Il y a donc

vraisemblablement une réciprocité particulièrement complexe à investiguer entre les systèmes autonomes périphérique et central en contexte de visionnement libre. Celle-ci peut être investiguée à l'aide l'IRMf et du PPG.

Étant donné le rapport que semblent entretenir l'activité cérébrale et cardiaque à l'échelle individuelle, serait-il possible de se servir de la synchronisation cardiaque pour localiser des structures cérébrales émotionnelles dont l'activité est synchronisée en même temps?

Question de recherche : où est-ce synchronisé dans mon cerveau lorsque mon cœur l'est ?

À notre connaissance, encore aucune étude n'a tiré profit de la résolution spatiale de l'IRMf pour vérifier si certaines régions cérébrales étaient plus synchronisées que d'autres lorsque l'activité cardiaque des participants est similaire. Pourtant, il est bien établi que la variabilité du rythme cardiaque est régulée par l'activité de certaines régions cérébrales, particulièrement par les régions du CAN (Laborde et al., 2017; Thayer & Sternberg, 2006; Yoo et al., 2018). Par conséquent, il est probable que les ISC cérébrales et cardiaques soient statistiquement reliées. Évidemment, une quantité massive de données individuelles multimodales est requise pour vérifier cela.

Les paradigmes de tâches narratives sont confrontés à un certain scepticisme à l'égard de la fiabilité des mesures dérivés puisqu'ils reposent sur une petite quantité de donnée chez chaque individu (Gratton & Braga, 2021). Ce type d'échantillonnage néglige le contrôle de la variabilité propre à chacun, et ainsi, « introduit une variance non-nécessaire et indésirable » (Naselaris et al., 2021). Enfin, la recherche basée sur les tâches narratives n'a toujours pas déterminé à quel point la compréhension de deux personnes peut être similaire puisqu'elle ne s'est intéressée qu'à l'aspect normatif de la synchronisation (Chen et al., 2016).

Une question clé demeure sans réponse : existe-t-il une relation entre la synchronisation de régions cérébrales spécifiques et celle de l'activité cardiaque? Notre étude propose de modéliser

cette relation en mesurant des ISC sur un grand nombre de données individuelles permettant capturer la variance partagée propre à l'activité biologique de chaque paire d'individus.

Revue de littérature

La revue de littérature est conçue de façon à présenter tous les niveaux du concept de synchronisation. D'abord, la synchronisation de l'activité biologique au sein d'un seul individu, puis la synchronisation inter-individuelle au niveau cérébral, ainsi qu'au niveau cardiaque. Finalement, la synchronisation conjointe des deux modalités. Les objectifs et les hypothèses du projet de Maîtrise sont présentés en guise de conclusion de la revue, juste avant l'article.

La synchronisation : un principe transversal en neurosciences

La synchronisation peut être considérée comme un principe transversal des neurosciences dans la mesure où elle joue un rôle fondamental à tous les niveaux anatomiques du système nerveux d'un organisme (Ahn & Rubchinsky, 2017). La synchronisation serait un facteur clé de l'intégration de l'ensemble des fonctions de l'organisme (Engel et al., 1999; McCraty et al., 2009; Varela et al., 2001). Cette première section tente de circonscrire le principe de la synchronisation en neuroscience afin de clarifier en quoi son utilisation est distinctive dans le contexte des études reposant sur les ISC et les tâches narratives.

Connectivité et intégration fonctionnelle

La synchronisation permet l'intégration fonctionnelle requise aux processus cognitifs de haut-niveau (Varela et al., 1974, 2001). En IRMf, l'analyse des dépendances spatiales du décours temporel de l'activité cérébrale est communément désignée par le terme générique de connectivité fonctionnelle, pouvant être résumée par le coefficient de corrélation de Pearson (Friston, 1994, 2003, 2011). Les premières analyses de connectivité fonctionnelle ont permis d'estimer l'intégration fonctionnelle en mesurant la co-activation (ou le niveau de synchronisation) entre un

voxel source (provenant d'une région anatomique dont la fonction est connue) et le reste des voxels (Biswal et al., 1995). Si on corrèle l'ensemble des voxels à un seul voxel source dans la région fonctionnelle M1 du cortex moteur, on obtient une carte du réseau somato-moteur. Même chose avec la vision si on corrèle un voxel source de la région V1 du cortex occipital au reste des voxels.

Réseaux cérébraux et études de tâches au repos

Il a été démontré que les signaux d'oxygénation sanguine (BOLD) de l'IRMf montraient des régions co-activées similaires entre les participants au repos (Fox & Raichle, 2007; Greicius et al., 2003). Plutôt que de définir des régions sur la base d'a priori neuroanatomiques, ces études de connectivité fonctionnelle au repos ont démontré que la corrélation des fluctuations spontanées de l'ensemble des paires de voxels révèlent une organisation fonctionnelle relativement reproductible.

Il est établi que l'anti-corrélation observée entre le réseau du mode-par-défaut (DMN) et le réseau attentionnel dorsal (DAN ou *task-positive network*) est présente au repos de même que lors d'une tâche (Fox et al., 2005). Cette démonstration renforcerait l'hypothèse de la présence de transitions spontanées entre les deux réseaux, expliquant l'orientation interne et externe de l'attention d'un point de vue neurobiologique. Il est théorisé (Berkovich-Ohana & Glicksohn, 2014) que ces transitions spontanées sont coordonnées par des réseaux impliqués dans les fonctions exécutives et affectives tel que le réseau ventral attentionnel (VAN ou *fronto-parietal network* ou *Saliency*) (Grossi & Trojano, 2015), et le CAN (Beissner et al., 2013). Le DMN, quant à lui, serait associé aux processus du soi narratifs (Berkovich-Ohana & Glicksohn, 2014).

Il semblerait donc que chaque « événement mental » évoqué par une expérimentation neuroscientifique ne repose pas sur des « îles » d'activation neuronale, mais plutôt sur des signaux cérébraux faibles provenant de sources distribuées au travers le système nerveux (Schyns et al., 2009; Westlin et al., 2023). En effet, même des tâches de discrimination sensorielle unimodale sont

associées à des réponses cérébrales distribuées spatialement (Liang et al., 2013). Cela veut dire que l'ensemble des cortex sensoriels sont mobilisés pour reconnaître un stimulus visuel, par exemple.

Certaines méthodes de connectivité fonctionnelle proposent de contourner la présomption de localisation et d'alignement inter-individuel des fonctions (Westlin et al., 2023). Notamment, des méthodes ont mené à la définition d'atlas cérébraux fonctionnels ne reposant pas sur des normes anatomiques fixes, tel que le *Dictionary of Functional Modes* (Dadi et al., 2020), utilisé dans la présente étude. Il s'agit d'un modèle qui permet de dériver les régions fonctionnelles d'intérêts à partir des noyaux de voxels dont l'activité a été regroupée parce qu'elle est optimale à la discrimination d'états cognitifs. Ces régions fonctionnelles peuvent se chevaucher partiellement.

Ces développements méthodologiques facilitent l'analyses de facultés neuropsychologiques complexes qui semblent reposer sur des processus distribués (Barrett, 2017; Barrett & Satpute, 2013). À cet effet, l'approche constructionniste (Barrett & Lindquist, 2012; Lindquist, 2012; Wager et al., 2015) conçoit la neurobiologie des émotions par la dynamique entre les grands réseaux fonctionnels. De façon similaire, le cadre théorique enactif (Colombetti, 2013) conçoit les émotions comme le reflet d'une capacité inhérente des organismes générer du sens à partir de cette dynamique à l'échelle de l'ensemble du corps (auto-organisation, ou autopoïèse) (Allen & Friston, 2018; Colombetti, 2013; Lewis, 2005), présente au repos comme en action. Le paradigme des tâches narratives est ainsi idéal pour sonder l'organisation fonctionnelle sous-jacente aux émotions évoquées durant le visionnement.

Le système nerveux en dehors de la boîte crânienne

Les analyses de connectivité fonctionnelles issues de cerveaux au repos a mené à l'identification des grands réseaux cérébraux canoniques (Fox et al., 2005; Sonkusare et al., 2019). Cette méthodologie a servi de base pour démontrer que le paradigme des tâches narratives offraient

des patrons d'activité cérébrale plus forts et plus fiables qu'au repos (Nguyen et al., 2019; Vanderwal et al., 2015). Mais, qu'en est-il des réponses corporelles? À quel point sont-elles reliées à l'activité cérébrale?

De nombreux efforts de recherche ont été déployés pour cerner les contributions des systèmes corporels dans les processus cognitifs de haut-niveau, comme la mémoire et l'attention (Allen & Friston, 2018; Friedman & Thayer, 1998; Hansen et al., 2003; Riganello et al., 2019; Thayer & Friedman, 2002). Une méta-analyse comptabilisant des études psychophysiologiques incluant plusieurs types de tâches (cognitives, affective, etc.) identifie la composante haute-fréquence de la variabilité du rythme cardiaque comme un marqueur de la régulation de soi (Holzman & Bridgett, 2017). La variabilité du rythme cardiaque refléterait ainsi l'adaptation de l'organisme aux besoins environnementaux et internes. En d'autres mots, l'effort adaptatif relié à la perception d'un stimulus émotionnel peut être mesuré à l'aide de la variabilité cardiaque. L'activité du CAN déterminerait en partie la fonction adaptative de cette variabilité.

D'abord, certaines critiques soulèvent que les données de connectivité fonctionnelle au repos ne sont pas suffisamment contrôlées pour l'effet confondant des variations cardiorespiratoires (Glover et al., 2000; Tripathi & Garg, 2022; Van Buuren et al., 2009). Au fait de ces critiques, le traitement des signaux BOLD de la présente étude repose sur la stratégie de régression global du signal qui consiste à dériver artificiellement l'activité cardiorespiratoire (Murphy & Fox, 2017). Le coefficient dérivé est utilisé lors d'une étape subséquente de traitement de signal pour filtrer la composante cardiorespiratoire des signaux.

Évidemment, il importe de dissocier les relations fonctionnelles qu'entretiennent l'activité autonome et l'activité cérébrale des variations strictement cardiorespiratoire des signaux BOLD. En appliquant la méthodologie appropriée, il a été démontré que les sources afférentes et efférentes des signaux cardiaques et cérébrales peuvent être modélisées (Candia-Rivera et al., 2022). Bien

qu'elle ait informé les hypothèses, ce type de modélisation sort du cadre de la présente étude. Pourtant, s'il est vrai que l'activité autonome et centrale s'influence mutuellement, est-il approprié de concevoir qu'une activité cardiaque synchronisée entre deux personnes est suffisante pour indiquer leur niveau d'engagement? Si oui, est-ce que des régions du CAN ou du VAN se mobilisent de façon systématique entre les participants lors du visionnement d'une scène engageante?

La synchronisation et l'intersubjectivité

Nous avons vu que la synchronisation joue un rôle fondamental dans l'intégration fonctionnelle du système nerveux, et qu'elle se déroule à plusieurs échelles temporelles et spatiales différentes. Soit, elle peut par exemple se dérouler à l'échelle d'une aire cérébrale spécialisée pour le traitement d'information sensorielle. Ou alors, elle peut se dérouler entre plusieurs aires cérébrales co-activées. Finalement, nous avons vu que la synchronisation peut s'opérer entre les composantes autonomes et centrales du système nerveux, tel est le cas pour la variabilité du rythme cardiaque et l'activité du CAN.

Considérant la quantité de travaux présentant la synchronisation comme étant au cœur de communication (inter-)neuronale (Fell, 2004), il est curieux que la littérature neuroscientifique n'ait pas déjà discuté plus largement d'une théorie s'inspirant du concept d'intersubjectivité de la phénoménologie pour offrir une explication conceptuelle exhaustive à la synchronisation inter-individuelle des signaux biologiques (Di Bernardo, 2021; Valencia & Froese, 2020). Pourtant, il ne fait aucun doute que la synchronisation soit un principe transversal des neurosciences en ce qu'elle permet de concilier la régulation des échelles sociales aux échelles biologiques et psychologiques (Guénin-Carlut, 2022; Nummenmaa et al., 2018). En effet, d'un point de vue

strictement biologique, l'humain cherche à se synchroniser avec l'environnement afin de maintenir un équilibre allostatique (Seth & Friston, 2016).

Il serait ainsi tout à fait logique que la synchronisation de l'activité de toutes ces échelles spatiales d'un système nerveux s'étende à l'échelle inter-individuelle (Di Bernardo, 2021; Flores-González, 2008; Froese & Krueger, 2020). Notamment, la synchronisation inter-cerveaux et inter-cœurs a été associée au sentiment de connexion (Fu et al., 2021), à l'empathie (Dor-Ziderman et al., 2021), à l'engagement attentionnel (Cohen et al., 2018; Czepiel et al., 2021; Madsen & Parra, 2022; Pérez et al., 2021) et à la compréhension commune des stimuli narratifs (Nastase et al., 2019; Nguyen et al., 2019; Noble et al., 2019).

Alors que les neurosciences sont parfois critiquées pour survaloriser des thèses « cerveau-centriques » (Colombetti & Zavala, 2019), l'agenda de recherche des sciences cognitives incarnées et enactives se radicalise pour comprendre l'extension sociale de la cognition humaine (*socially-extended mind*) (Bruineberg & Rietveld, 2014; Colombetti et al., 2018; Froese & Krueger, 2020; Kiverstein & Miller, 2015). Cette approche conçoit la synchronisation de façon intégrative comme le reflet de l'auto-organisation des humains à l'échelle individuelle et inter-individuelle.

Le présent mémoire propose d'interpréter la synchronisation inter-individuelle en présumant que la constitution même de l'expérience subjective dépend d'un contexte intersubjectif (Di Bernardo, 2021). Le visionnement libre serait ainsi structuré par des « normes perceptuelles » issues du milieu socioculturel des participants (Lajoie, 2016).

Le cerveau traite l'information narrative à diverses échelles temporelles

Les principaux résultats issus de l'étude de la synchronisation cérébrale en contexte de tâches narratives, ainsi que leurs interprétations conceptuelles, sont présentés dans la prochaine section afin de supporter les hypothèses qui en ont découlées.

Existe-il une délimitation entre les aires sensorielles et non-sensorielles?

Une analyse ISC de la modalité cérébrale permet de mesurer « à quel point les cerveaux travaillent de façon similaire » (Hasson et al., 2004). Un certain consensus est établi par rapport aux deux niveaux de traitement des narratifs (*lower-order, higher-order processing regions*) (Nastase et al., 2019). Les processus de bas niveau seraient reflétés par des corrélations fortes ($r > 0.5$) dans les cortex sensoriels traitant le stimulus audiovisuel. Les processus de haut-niveau, eux, seraient des mécanismes aperceptifs se rapportant au raisonnement requis pour comprendre l'histoire transmise par le stimulus audiovisuel, et seraient reflétés par des corrélations modérées ($r > 0.2$). En IRMf, ces deux niveaux seraient organisés de manière fonctionnellement distincte, et aussi, selon des bandes de fréquences spécifiques (Kauppi et al., 2010). La synchronisation des variations hémodynamiques basses fréquences (0-0.01Hz) implique les régions du traitement haut niveau dans des aires cérébrales antérieures, tandis que les variations hautes fréquences (0.02-0.04Hz) impliquent les régions de traitement bas-niveau situées dans des aires occipito-temporales.

Ces deux niveaux de traitements dissocient, par exemple, le réseau de la vision du DMN (Lahnakoski et al., 2014). En utilisant des segments de films joués à l'envers et randomisés, Hasson et coll. (2008) ont démontré que les ISC des aires sensorielles étaient atténuées, alors que celles des régions de haut niveau demeuraient substantielles. Le cerveau traiterait donc l'information narrative à plusieurs échelles temporelles. Sur cette base, il a été inféré que les participants emploient des stratégies cognitives similaires pour comprendre l'histoire à partir du peu d'indices sensoriels présentés. Par ailleurs, cette expérimentation a été répliquée chez des personnes souffrant de troubles de la conscience (Iotzov et al., 2017). Ce travail a montré que les individus qui ont une amélioration de symptômes ont de plus fortes valeurs de ISC, reflétant une compréhension narrative se rapprochant de la norme. C'est l'inverse pour les personnes

diagnostiquées sur le spectre de l'autisme, qui montre des patrons d'ISC divergents (Hasson et al., 2009).

Généralement, les patrons de connectivité fonctionnelle du DMN sont hautement reproductibles entre les participants neurotypiques exposés au même narratif, contrairement à ceux qui sont exposés à des stimuli incohérents (Simony et al., 2016), ou à ceux qui ont des traits de personnalités divergents (Jääskeläinen et al., 2020), ou encore une neurobiologie divergente (Hasson et al., 2009; Nguyen et al., 2019). L'organisation fonctionnelle d'un cerveau serait vraisemblablement reliée aux stratégies utilisées par la personne pour résoudre les différentes échelles temporelles d'un narratif.

Il est intéressant de noter que certains développements méthodologiques (Boukhdhir et al., 2020; Salehi et al., 2018) mettent en relief la diversité de l'organisation fonctionnelle au cours du temps pour un même participant au sein des populations neurotypiques. Plutôt que de miser sur la définition de normes en termes d'alignement des fonctions cérébrales, serait-il possible qu'une grande quantité de données individuelles analysées à l'aide de la méthodologie des ISC permette de faire la lumière sur la diversité de l'organisation fonctionnelle de personnes neurotypiques?

Passivité et isomorphismes

Mis-à-part la définition des deux niveaux de traitement de l'information narrative, la recherche sur les ISC cérébrales a décrit le décours temporel de la synchronisation de manière à valider qu'elle reflète effectivement la similitude des réponses émotionnelles des participants (Jääskeläinen et al., 2008; Kriegeskorte et al., 2008).

Certains travaux montrent que les individus ayant des rapports subjectifs plus similaires ont également des ISC plus fortes dans les régions du DMN (Lahnakoski et al., 2014; Nummenmaa et al., 2012; Saalasti et al., 2019). Par exemple, à la suite de la présentation d'un segment de film,

Saalasti et coll. demandaient aux participants de rapporter des mots clés qui ont fait l'objet d'une analyse sémantique latente mesurant la similitude de leur répertoire de mots. La similitude entre leur répertoire était associée à la similitude des patrons de connectivité fonctionnelle du DMN.

Cette correspondance entre les ISC cérébrales et les rapports subjectifs est comprise comme un isomorphisme de second ordre (ou *second-order isomorphism*) (Kriegeskorte et al., 2008). Un isomorphisme réfère généralement à la correspondance de forme entre les propriétés physiques d'un stimulus et celles de l'organisme qui cherche à l'intégrer (Scheerer, 1994; Shepard & Chipman, 1970). De la même façon, l'isomorphisme de second-ordre présume qu'il y a une correspondance entre les propriétés narratives d'un stimulus et le vécu. Ce genre d'analyse présume une certaine passivité de la part du participant (Lutz et al., 2002), et néglige de considérer l'engagement actif (agentivité) dont il fait preuve dans son exploration des stimuli narratifs.

Considérant la variabilité inter- et intra-individuelle en termes de compréhension des narratifs ainsi qu'en terme de leur représentation dans l'activité cérébrale, le nombre d'heures d'enregistrement a été préféré à une quantité substantielle de rapports subjectifs dans le cadre de la présente étude. Nous présumons donc que la synchronisation cardiaque transmet une information pertinente quant à la mobilisation des ressources affectives des participants. Sur la base de ces considérations méthodologiques (voir Gratton & Braga, 2021; Naselaris et al., 2021), le projet CNeuroMod a présenté plusieurs saisons de la série télé Friends à son petit nombre de participants.

En résumé, puisque l'ensemble des études en ISC cérébrale s'est affairé à investiguer l'aspect normatif de la synchronisation (Chen et al., 2016; Nastase et al., 2019), le jeu de données CNeuroMod-Friends représente une rare opportunité pour qualifier la diversité des organisations fonctionnelles en s'intéressant à chaque paire de participants au travers leur cartes de synchronisation cérébrale. La synchronisation du rythme cardiaque peut être utilisée pour tirer parti de la variabilité temporelle de ces cartes de synchronisation propre à chaque paire.

Le rythme cardiaque de deux personnes est-il substantiellement synchronisé?

Cette section vise à recueillir les observations de synchronisation cardiaque présentes dans le corpus des études ISC, eu égard aux spécificités de notre paradigme.

Une bande de fréquence de la variabilité cardiaque comme marqueur de l'engagement

Nous avons vu que le CAN coordonne des afférences et efférences du système autonome, régulant ainsi le rythme cardiaque (Beissner et al., 2013; Critchley & Harrison, 2013; Grossi & Trojano, 2015; Holzman & Bridgett, 2017; Lane et al., 2009b; Thayer & Lane, 2000). Le rythme cardiaque refléterait donc l'activité autonome du système nerveux périphérique et il serait influencé par des processus cognitifs et émotionnels. Il est bien établi que les composantes sympathique et parasympathique, qui contribuent toutes deux aux modulations du rythme au sein d'un individu, peuvent être estimées à partir des mesures dérivées de la variabilité cardiaque (HRV) (Pham et al., 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Les ISC cardiaques permettraient d'inférer la similitude de l'activité du système nerveux autonome sur la base de l'accélération et la décélération du rythme cardiaque entre les participants (Pérez et al., 2021). Plusieurs études ont examiné la synchronisation du rythme cardiaque, mais la plupart d'entre elles se déroulaient dans un contexte d'enregistrement simultané entre deux participants. La synchronisation cardiaque en temps-réel a notamment été observée entre un client et son psychothérapeute (Kodama et al., 2018; Koole et al., 2019), entre les mères et les nourrissons (Moore & Calkins, 2004), entre des élèves en contexte d'apprentissage (Dikker et al., 2017), et entre des partenaires romantiques, des amis et des inconnus (Czepiel et al., 2021).

À notre connaissance, quatre groupes de recherche ont mesuré la synchronisation cardiaque dans un contexte d'enregistrement non-simultané durant l'exécution d'une tâche narrative. Les HR-ISC ont permis de mesurer le niveau d'engagement relatif des participants (Pérez et al., 2021),

de détecter des patrons de réponses associés à des scènes de films émotives spécifiques (Steiger et al., 2019), et de prédire les segments de films préférés (So et al., 2021). Lorsque modélisée avec la synchronisation cérébrale, la synchronisation du rythme cardiaque a servi à détecter le locus attentionnel (Studlherer et al. 2020, 2021) et prédire la performance à une tâche de mémoire (Madsen & Parra, 2022).

De façon générale, le niveau de synchronisation cardiaque est plus faible en comparaison au niveau de synchronisation des aires sensorielles primaires lors du visionnement libre de contenu narratif. On cherche alors à identifier des fenêtres temporelles spécifiques où le rythme cardiaque montre une réponse cohérente entre les participants.

Comment détecter un moment de synchronisation cardiaque ?

Il importe de préciser certains défis méthodologiques propres aux HR-ISC considérant l'ambiguïté des preuves révélées à ce jour en ce qui les concerne. L'étude de Pérèz et coll. (2021) a été prise en considération dans la formulation des hypothèses, car elle précise clairement les niveaux moyens des coefficients des HR-ISC. Ils sont très faibles ($r < 0.1$). L'étude suggère que le cadre temporel de la co-modulation du rythme se situe dans les hautes fréquences HRV, soit dans un intervalle d'environ 10 secondes. Considérant cela, des segments de 45 secondes ont été employés pour effectuer les analyses de la présente étude. Il s'agit de la fenêtre temporelle minimale identifiée pour observer les modulations hautes fréquences de la HRV (Pham et al., 2021).

Une autre observation intéressante de l'étude de Pérèz et coll. (2021) considère la sensibilité statistique permise par la corrélation de Pearson en ce qui a trait à la détection de segments significativement synchronisés. Au total, Pérèz et coll. ont évalué 432 valeurs d'ISC (27 participants x 16 segments) pour leur significativité, et seulement 13 valeurs d'ISC répartis sur 4

segments de 60 secondes avaient un niveau de HR-ISC statistiquement significatif. Pérèz a donc effectué ses analyses sur la cohérence moyenne du spectre de la HRV entre des sous-groupes de participants, esquivant ainsi le problème de détection de segments significatifs.

Précisons donc le dilemme statistique des HR-ISC par paire de participants: si on tente d'améliorer la résolution temporelle à laquelle on détecte une synchronisation cardiaque, on réduit le nombre d'échantillons considéré dans le calcul de la corrélation. Cela demande en absolu un coefficient très élevé. Un compromis doit être fait entre le nombre de degré de liberté admis par la corrélation, et le nombre de corrélation à calculer en tout (nombre de segments disponibles). À vrai dire, la durée optimale des segments d'enregistrements à partir desquels sont calculés les ISC reste encore à définir (Chen et al., 2016), surtout en ce qui a trait à l'analyse par paire (Chen et al., 2017).

Le présent mémoire tente alors de repousser les limites des analyses HR-ISC en proposant des tests de significativité propre à chaque paire. En effet, la quantité importante de données par sujet nous permet de dériver une distribution nulle en calculant des ISC avec des segments temporellement non-reliés pour chaque paire. Ceci donne des tests statistiques moins contraints par les dépendances des données. On obtiendrait une distribution nulle propre à chaque paire de sujets, tandis que les tests non-paramétriques conventionnels reposent sur la génération de coefficients artificiels à partir de la moyenne recalculée en retirant un participant à la fois, des milliers de fois (en anglais : *subject-wise permutation*) (Chen et al., 2016).

Les ISC multimodales pour repérer des processus affectifs partagés

Tel que mentionné plus haut, certains designs expérimentaux ont permis d'identifier des niveaux de synchronisation propres à des sous-groupes de participants exposées aux mêmes conditions expérimentales, ou ayant des dispositions neuropsychologiques similaires. Dans le cadre de la présente étude, la HR-ISC est proposée comme prédicteur afin d'identifier des régions cérébrales synchronisées lorsqu'une paire semble engagée affectivement.

Plusieurs choix méthodologiques de la présente étude contrastent avec les travaux précédents en ISC multimodales. L'étude de Stuldreher et coll., par exemple, propose une classification aveugle des conditions expérimentales auxquelles sont exposés les participants par l'utilisation d'un algorithme de *clustering* (regroupant les participants sur la base de la similitude de leur activité biologique). Cette étude a rapporté des niveaux de synchronisation significatifs au niveau cérébral, cardiaque et électrodermal. À défaut d'être interprétable, la modélisation proposée semble démontrer le pouvoir prédictif des patrons de synchronisation multimodale en ce qui a trait l'état attentionnel des participants.

Sinon, en observant les variations dans la cohérence du spectre cérébral et cardiaque chez un même individu et entre les individus, Madsen & Parra (2022) ont montré que la synchronisation intra-individuelle est nécessaire pour que s'en établisse une à l'échelle inter-individuelle. Cette modélisation a offert plus d'interprétabilité à la synchronisation multimodale associée aux différentes conditions, mais elle reposait toujours sur une estimation normative de celle-ci. Ils ont stipulé qu'un « processus cognitif » commun des stimuli complexes est « *sine qua non* » à la synchronisation inter-individuelle.

Considérant cette affirmation, à quel point est-ce que la synchronisation multimodale reflète des processus affectifs partagés? On est en lieu de se demander si un processus affectif précède un processus cognitif partagé. En effet, Madsen & Parra (2023) ont proposé que des processus du système nerveux autonome pourraient faciliter la synchronisation cérébrale au travers leur interaction avec des processus haut niveau (*bottom-up effects*). Spécifiquement, cette bidirectionnalité a été démontré depuis l'association entre la cohérence des fluctuations cardiaques entre les sujets et la cohérence des fluctuations cérébrales au niveau des aires frontocentrales.

Les études revues ont toutes misé sur une estimation normative de la synchronisation multimodale, et ce, à l'aide de l'électroencéphalogramme. Ces travaux semblent ainsi présupposer

un alignement des fonctions associées à l'activité cérébrale, alors qu'elles n'offrent pas la résolution spatiale pour le vérifier. Or, nous avons vu que l'organisation fonctionnelle (neuroanatomique) d'une personne change au cours du temps, et qu'elle est hautement variable d'un individu à l'autre (Bazeille et al., 2021; Boukhdhir et al., 2020; Gratton & Braga, 2021; Naselaris et al., 2021)

Tenant compte de la variabilité intra-individuelle et inter-individuelles des expériences vécues par les participants durant le visionnement d'un narratif, il importe de modéliser le rapport entre les ISC cérébrales et cardiaque, et ce, comme étant spécifique à chaque paire. En effet, il serait osé de prétendre qu'un niveau normatif de synchronisation reflète le même processus affectif pour l'ensemble des participants. Néanmoins, si les processus autonomes peuvent avoir un effet sur la synchronisation cérébrale, est-il possible de localiser des structures cérébrales émotionnelles étant systématiquement synchronisé en même temps que le cœur?

En résumé, le paradigme des tâches narratives a mené à l'établissement de méthodes d'analyse permettant de capturer la bidirectionnalité du rapport entre les systèmes nerveux autonome et central. Cependant, plusieurs limitations ont été identifiées dans cette revue. Elles concernent une trop grande dépendance sur l'aspect normatif de la synchronisation, et la présupposition d'un alignement inter-individuel des fonctions. La modélisation proposée dans la présente étude a tenté de vérifier si la HR-ISC permet de localiser des régions synchronisées.

Objectifs et hypothèses du projet de Maîtrise

Hypothèses confirmatoires

Nous avons prédit que les ISC cérébrales montreraient un niveau de synchronisation élevé dans les aires sensorielles comparativement aux aires non-sensorielles, et que la HR-ISC montrerait des niveaux moyens plus faibles. Ces prédictions reposaient sur l'hypothèse que les niveaux de

synchronisation (propres à chaque modalité) rapportées dans la littérature seraient similaires à ceux dans le jeu de données CNeuroMod-Friends.

Hypothèse exploratoire

Les analyses ont été conçues en considérant la vaste distribution de l'activité cérébrale associée aux différents événements mentaux occasionnés par le contenu narratif audiovisuel au sein d'un seul individu (Gratton & Braga, 2021; Naselaris et al., 2021; Westlin et al., 2023). Nous avons donc posé l'hypothèse que la synchronisation multimodale repose sur un processus de construction de représentations (Colombetti et al., 2018; Kiverstein & Miller, 2015; Lindquist, 2012). Nos hypothèses ne s'appuyaient donc pas sur la présomption d'une représentation partagée entre les participants, mais plutôt des actions mentales construisant des représentations corrélées.

Étant donné que les mesures de variabilité cardiaque sont reconnues pour discriminer certains états émotionnels (Kreibig et al., 2007, 2013; Lane et al., 2009), et que la synchronisation cardiaque est établie comme prédicteur d'état complexe (Czepiel et al., 2021; Pérez et al., 2021; So et al., 2021; Stuldreher, Thammasan, Van Erp, et al., 2020), nous avons posé l'hypothèse que le niveau de HR-ISC pouvait être utilisé de façon analogue aux rapports subjectifs. Nous estimions qu'une synchronisation multimodale, propre à une paire, pourrait être localisée dans les aires cérébrale liées aux processus affectifs. Nous considérons que les régions du VAN et du CAN seraient synchronisées en même temps que le cœur.

Objectifs conceptuels

Le premier objectif était de mesurer l'engagement actif des participants à l'aide des ISC cérébrales et cardiaques séparément. Le second objectif était de modéliser le rapport entre les ISC cérébrales et cardiaques afin de déterminer si des régions cérébrales émotionnelles pourraient être synchronisées en parallèle du rythme cardiaque. Afin d'éviter la répétition, le lecteur est référé à la section « objectives and hypotheses » de l'article pour de plus amples détails.

Objectifs méthodologiques

Puisque tous les travaux investiguant les ISC en tâche narrative se sont affairés à démontrer l'aspect normatif de la synchronisation (Chen et al., 2016), la présente étude avait pour objectif méthodologique de déterminer si les longs enregistrements chez des dyades de participants montraient des niveaux de synchronisation cohérents avec ceux de la littérature. De plus, les statistiques de synchronisation cardiaque propre à chaque paire ont fait l'objet d'une analyse approfondie qui a permis de mettre en perspective à quel point le rythme cardiaque de deux personnes est similaire. Cet objectif méthodologique a été motivé entre autres par le besoin de valider le pipeline de traitement d'une quantité massive de signaux PPG.

Bien que ce dernier objectif sorte en partie du cadre de la question de recherche, il importe de préciser qu'une des tâches scientifiques centrales du mémoire a été de développer un pipeline de traitement des données physiologiques. La section « Methods » de l'article scientifique au cœur du mémoire tente évidemment de mettre en relief les solutions développées dans le cadre du projet de maîtrise. Cependant, ces considérations sont très techniques et méritent d'être rapportées dans un autre contexte. C'est pourquoi elles sont plutôt légèrement soulevées dans la discussion générale du mémoire, et abordées dans un autre article scientifique, joint annexe, dont je suis un des co-auteurs (voir Makowski et al., 2021).

Article

CNeuroMod-Friends: does intersubject correlation of heart rate yield localized brain synchronization while watching TV?

François Lespinasse¹, Pierre Bellec^{1,2}, Julie Boyle², Basile Pinsard², Pierre Rainville^{1,2}

¹Université de Montréal, ²Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Introduction

Stories help us make sense of our day-to-day life. From myths to TV shows, we constantly create and transform narratives to shape ourselves and the world. Narratives are such a key factor of social organization that even military agencies invest in research seeking to understand their neural underpinnings (Defense Advanced Research Projects Agency, n.d.). A DARPA-funded literature review from Nastase et al. (2019) discussed how intersubject correlation analysis (ISC) of brain activity can indicate common understanding of narratives between individuals. This review supports the use of ISC as a measure of synchrony between brains working – non-simultaneously – to comprehend the same story. Nastase and colleagues (coll.) also inspired new research in suggesting ways to estimate shared or idiosyncratic “locus of attention” (Stuldreher, Thammasan, van Erp, et al., 2020) and “cognitive processes” (Madsen & Parra, 2022) using multiple components of the nervous system.

Problem

Beyond brain activity, another key open question is how research should further probe other types of shared processes such as affective ones? Generally, ISC analysis of brain activity is seen as a novel unbiased model-free paradigm which can alleviate shortcomings of conventional methods by offering a way to assess inter-individual alignment of signals in a so-called naturalistic experimental setting (free viewing of narratives). This framework has been extended to different modalities of the nervous system, including cardiac activity (HR-ISC) (Pérez et al., 2021).

However, research capitalized on normative (group-level) interpretation of ISC (Chen et al., 2016), and did not specify the possible ranges in the degree of similarity between biological activity from two neurotypical individuals.

This manuscript reports on a free-viewing experiment conducted in the context of the Courtois-NeuroMod project (Bellec & Boyle, 2019; Boyle et al., 2022), and tries to offer a complementary perspective on ISC by investigating its variability across pairs of subjects, and over lengthy multimodal recordings. Specifically, a small sample of subjects (n=6) underwent extensive fMRI scanning sessions with concurrent recordings of biosignals while they watched four seasons of the Friends TV show (CNeuroMod-Friends). ISC was computed on fMRI (Brain-ISC) and heart rate (HR-ISC) signals (derived from pulse photoplethysmography) respectively, then both measures were used to generate Multimodal-ISC maps using general linear models for each pair.

Background

ISC has proven to be a valuable tool for investigating the extent to which “brains work alike when asked to freely view a movie” (Hasson et al., 2004) and how “complex stimuli evoke reliable, selective, and time-locked activity” (Hasson et al., 2010). The use of ISC paradigms allows for the examination of unconstrained perceptual processes without a priori assumptions about the complex stimuli. The moment-to-moment level of ISC in lower-order regions is thought to reflect mainly common sensory processing, while ISC in higher-order brain regions is thought to reflect common understanding of the narrative (Lahnakoski et al., 2014; Nguyen et al., 2019a; Nummenmaa et al., 2018). In a clever experimental design, Hasson and coll. (2008) showed that shuffling scenes from a movie and even playing them backwards rendered weak ISC in lower-order regions, while ISC in higher-order regions was somewhat preserved, as subjects could still understand the story. This

led researchers to suggest temporal receptive windows specific to narrative processing allowed participants to resolve their understanding of the story in time.

The initial ISC experiments during free-viewing of narratives showed that the “brain processes information at various timescales” (Kauppi et al., 2010) and motivated researchers to study the shared neural representations across participants associated to their subjective reports (Nummenmaa et al., 2012). This association was further investigated under the umbrella of representational similarity analysis (Kriegeskorte et al., 2008), suggesting that the coincidence between the similarity of subjective reports and the similarity of brain responses should be interpreted as “second-order isomorphisms”. Isomorphisms imply the passivity of subjects with regards to the association between their subjective and neurophysiological responses. In the context of the present study, we hypothesize that HR reflects the emotional state of subjects (Kreibig, 2010; Rainville et al., 2006), and use HR-ISC as a proxy to shared affective process (Czepiel et al., 2021).

We take an enactive approach (Colombetti, 2013) to interpreting synchronization evoked by the free-viewing paradigm as we assume participants to engage, through acts of perception, with the story they are presented with. We refer to perception as “the active, selective sampling of the world by an embodied agent” (Ramstead et al., 2020). We speculate that synchronization may be related to similar “mental action” (Sandved-Smith et al., 2021) which would rely on complex, nonlinear, multi-scale brain-body processes.

Little is known about the extent to which autonomic activity can consistently be affected in specific pairs of subjects. Research in Multimodal and HR-ISC (Madsen & Parra, 2022, 2023; Pérez et al., 2021) only reports low correlations of HR compared to brain activity, and appears to be focused on defining an optimal time scale for assessing co-modulation of HR across subjects. Interestingly, Madsen & Parra found that autonomic activity can have bottom-up effects on brain

synchrony using electroencephalogram, but it is still unknown whether any specific brain structure synchronization relates to HR-ISC.

Although these Multimodal-ISC studies are based on sound methodology to monitor engagement, they often rely on short duration recordings (~20mins) using moderate sample sizes ($n < 50$). Such paradigms emphasize on the normative aspect of synchrony. They do not hold enough statistical power to make inferences about the variability of ISC in specific pairs of subjects. It is important to stress that there are large inter-individual variations both in terms of the different understanding of the narratives (Kauppi et al., 2010; Nummenmaa et al., 2012), and in terms of the alignment in the so-called neural representations associated with them. Sophisticated modeling techniques exist to account for the inter-individual misalignment of anatomical regions and their functional counterpart (Bazeille et al., 2021), and for the intra-individual dynamic reconfigurations of functional networks (Boukhdhir et al., 2020). Although these methodological considerations are important, they fell out of the scope of the present study.

Considering these shortcomings, a large-scale quantity of fMRI and pulse data from the same individuals could lead to better assessment of the significance of brain-body synchronization for a given pair of individuals, specifically for HR-ISC. The proper estimation of their shared brain-body processes requires lengthy recordings and nonparametric hypothesis-testing specific to them. In fact, lengthy recordings in specific pairs allow for a more granular investigation of the variability in inter-brain and inter-heart synchrony. Coherently, as HR is shown to be regulated by brain structures related to affective processing (Beissner et al., 2013; Candia-Rivera et al., 2022; Lane et al., 2009; Valenza et al., 2020), we examined the extent to which consistent cardiac responses between two subjects yielded localized ISC in these areas.

Objectives and hypotheses

We sought to characterize shared affective processes through the joint analysis of HR- and Brain-ISC within each pair of subjects in the CNeuroMod-Friends dataset. To that end, multiple ISC analyses were performed and lead to estimate synchronization in our massive quantities of brain and cardiac data in six individuals (i.e., 15 pairs). We sought to verify whether findings of group-level ISC could be observed in specific pairs of subjects for both modalities separately. In a subsequent step, we explored concomitant synchronization in the two modalities by asking whether there is any localized Brain-ISC related to HR-ISC. We relied on general linear modeling (GLM) in each pair of subjects to do so.

Drawing from the above-mentioned ISC literature, we predicted that “lower-order” sensory processing of the audiovisual stimuli would exhibit more consistent responses in associated brain areas (occipital and temporal cortices), whereas “higher-order” processing (anterior and mid-cortical areas) would be associated to less synchrony. We also hypothesized that the engagement of subjects relies on multiscale brain-body processes and that consistent HR responses are related to shared affective processing. Based on recent findings (Pérez et al., 2021), we expected HR responses to be less synchronized than brain areas associated with higher-order processing. We hypothesized brain synchronization in regions of the saliency/ventral attentional and central autonomic networks to coincide with synchronization of heart rate.

The following section reports results from pairwise univariate temporal ISCs of brain and HR data separately, then extends on this framework by reporting on multimodal ISC models computed from each pair of subjects.

Results

Brain inter-subject correlations

High ISC across pairs and segments in occipital and temporal cortices during video watching

We first aimed to quantify Brain-ISC across multiple seasons of friends and verify the presence of substantial synchrony in expected areas. Such ISC measures can be derived at multiple timescales, and we rely here on short overlapping segments of 45 s. As expected, the ISC brain maps averaged across all observations showed high ISC (up to $r=0.5$). The peaks of which were in occipital and temporal regions, and fairly symmetrical across hemispheres (Figure 3A). We also noted weaker ISC, in the range $r=0.15-0.4$, in precuneus cortex as well as frontal areas.

Brain-ISC maps appear to have qualitative differences across pairs of subjects

Some heterogeneity was expected in the amplitude of ISC across brain regions, as past findings (Nastase et al., 2019; Nguyen et al., 2019a) demonstrated that shared responses in higher-order associative regions may be more variable across subjects than in lower-order sensory processing regions. This variability was visually assessed by comparing Brain-ISC maps of the different pairs of subjects. The pairgrid summary in Figure 3B shows qualitative differences between all Brain-ISC maps, indicating that some pairs of subjects have more consistent neural responses than other pairs of subjects in anterior areas. For instance, frontal midline and language areas seem to be more synchronized between sub-01 and sub-02 than between sub-05 and sub-06. Particularly, the supplementary motor area, prefrontal cortex and inferior frontal gyrus seem to exhibit stronger synchronization in sub-01 and sub-02, whereas in sub-05 and sub-06, these regions do not appear to be synchronized.

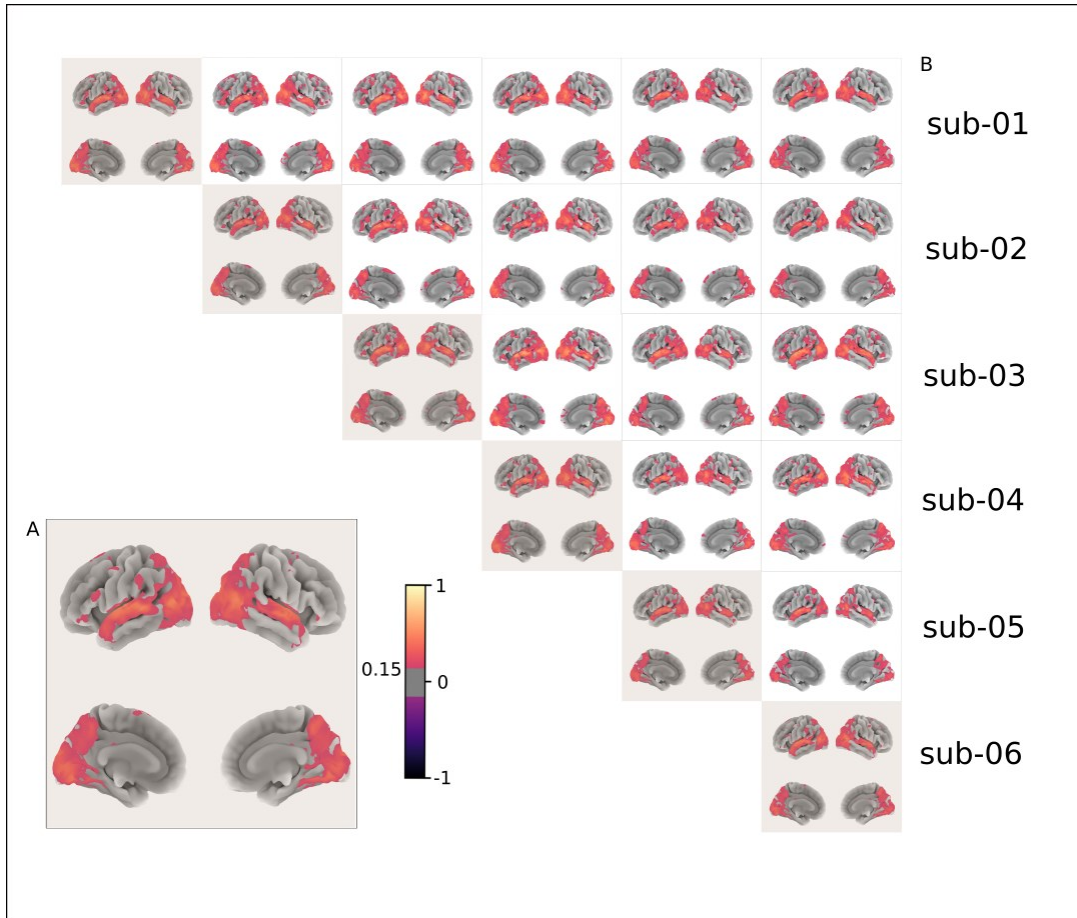


Figure 3

Brain-ISC. Univariate temporal ISC were computed on voxel-based brain volumes (MNI 152 anatomical template). Panel A shows 4 views of the same voxel based univariate ISC image, averaged across all segments and subjects. Panel B shows a pair grid of the same 4 views ISC images, averaged across segments for each of a single pair of subjects. The diagonal shows the average across all pairs involving a given subject.

A reproducible gradient in Brain-ISC exist in canonical resting-state networks across subjects

We aimed to further quantify the spatial heterogeneity of ISC values across major functional brain networks. For that purpose, we generated new univariate ISC analyses on 256 time series based on a functional brain parcellation – DiFuMo, proposed by Dadi, Varoquaux and coll. (2020). We summarized the distributions of these parcel-based ISC values by grouping them into canonical resting-state networks based on Yeo, Krienen and coll. (2011) and averaging ISC values in each network.

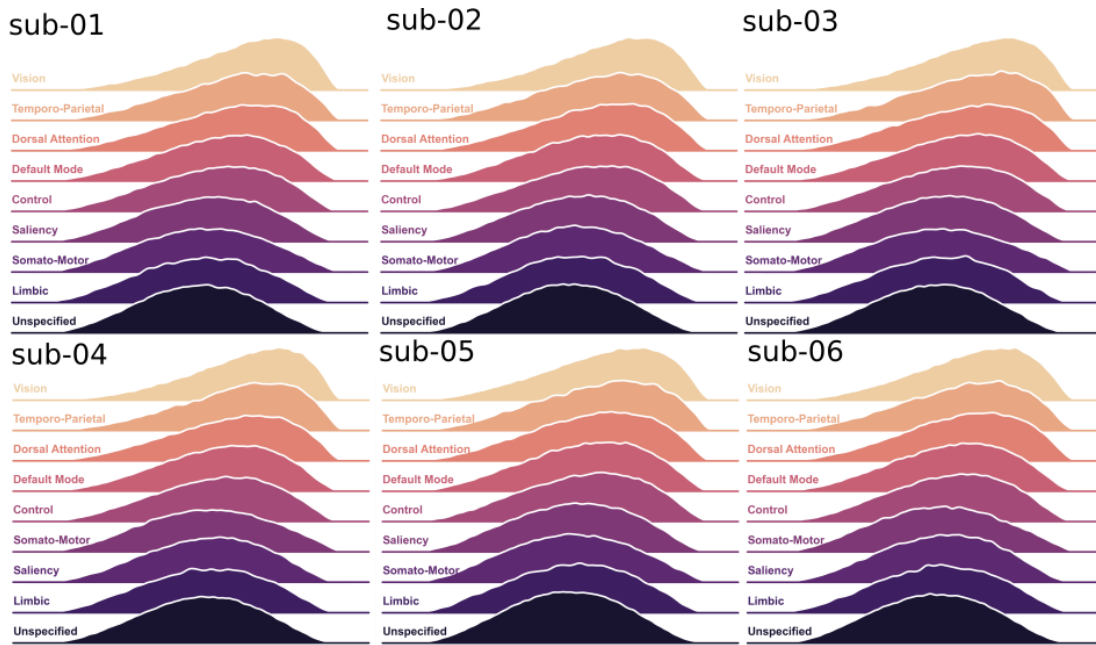


Figure 4

Parcel-based Brain-ISC. Density estimates for each subject showing parcel-based ISC amplitude ranking across canonical resting-state networks. The ranking of distributions of coefficients derived from 256 DiFuMo regions are arranged by the magnitude of the average ISC value of their associated canonical resting-state networks (organized using the 17 networks of Yeo et al., 2011). The x-axis of all ridge plots ranges from -1 to 1, while y-axis is a normalized density estimate.

A consistent ranking of ISC amplitude of the functional networks was observed across participants (Figure 4). The vision, temporo-parietal and dorsal attention networks exhibited higher ISC (median ISC ranging from 0.30 to 0.37) and a more consistent ranking, whereas the default mode, control and saliency networks were synchronized to a lesser extent (median ISC ranging from 0.13 to 0.22). The ranking of saliency and somato-motor networks was inverted in two subjects (sub-04 and sub-06). These results show that Brain-ISC values are organized as a gradient across canonical functional networks, and that the ranking of ISC amplitude in these networks is largely reproducible across subjects.

Heart-rate intersubject correlations

Average HR-ISC across all observations is small but significant

To assess synchrony of autonomic activity, instantaneous HR was derived from pulse oximeter signals in which systolic peaks were detected. Pairwise ISC of continuous pulse rate signals were calculated for each segment of 45s, after interpolation of normalized pulse intervals at each TR. We also constructed a null distribution of HR-ISCs computed using shuffled segments. Precisely, a hundred iterations of time series shuffling were used to perform non-parametric hypothesis testing. To test whether ISC was present in cardiac activity, the empirical average HR-ISC and its confidence intervals across all segments and pairs were compared to the 100 bootstrapped averages (seen in Figure 5A). p values are assessed nonparametrically using the averages of the 100 bootstrap simulations through the equation proposed by Davison and Hinkley (1997). The average ISC across all pairs of subjects and segments is small ($r=0.02$, $p=0.01$), but significant compared to the null distribution (ranging from $r=-0.01$ to $r=0.01$).

Subject-level and pair-level hypothesis testing

To assess whether there was any correlation in cardiac activity in specific subjects and pairs, empirical averages HR-ISC were compared to resampled averages specific to each subject/pair using the above-mentioned procedure. Significance was again assessed through Davison-Hinkley p value equation and corrected for multiple tests through Benjamini/Hochberg false discovery rate correction (FDR-BH). The observed average HR-ISC values are typically small and the empirical and null distributions largely overlap. Nonetheless, all subjects show a significant average HR-ISC (see the diagonal on Figure 5B). Average HR-ISCs that clearly differ from the null range between $r=0.02$ to $r=0.03$ ($p=0.012$), except for sub-02 ($r=0.01$, $p=0.012$) and sub-06 ($r<0.01$, $p=0.05$) who have a weaker, but significant average.

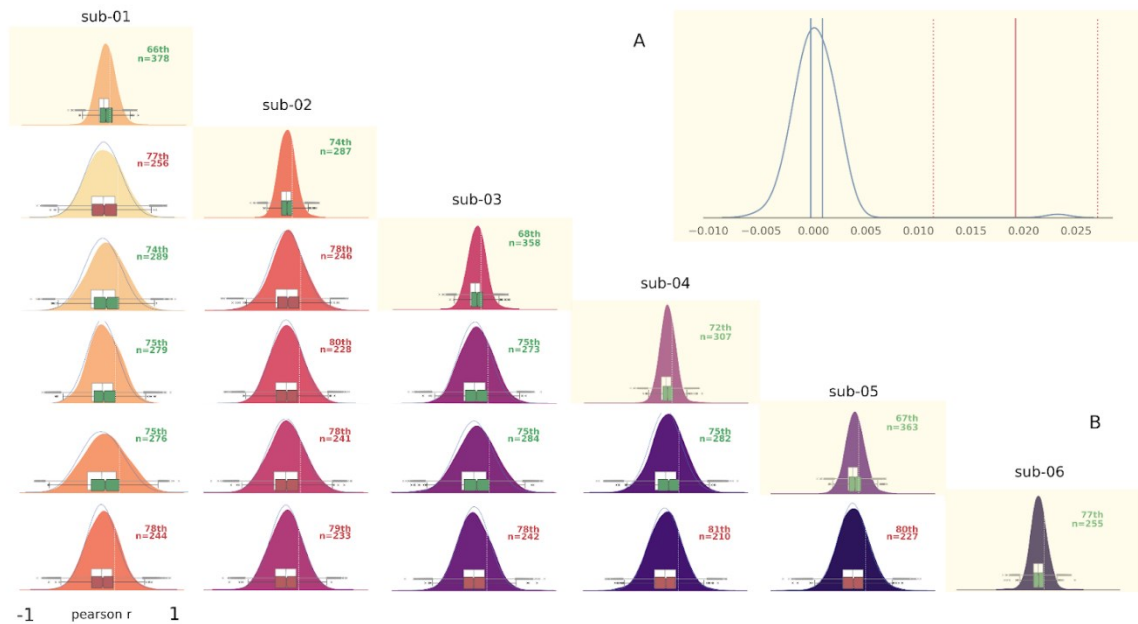


Figure 5

HR-ISC. The empirical HR-ISC average and confidence intervals (at 95%) across all observations are represented by the red vertical lines, while the distribution of 100 bootstrapped average computed from unrelated segments is shown by the kernel density estimate drawn in blue (confidence intervals at 95% are indicated by vertical lines) on Panel A. The HR-ISC pairgrid (of panel B) shows a smoothed kernel density estimate (KDE), using the same scale on the y-axis of each plot. HR-ISC values (Pearson r correlation coefficient) are placed on the x-axis, ranging from $r=-1$ to $r=1$. The empirical distribution of each pair of participants is presented on the pairgrid, where the average of all pairs involving a given subject is on the diagonal. The white box inside each KDE plot corresponds to the null distribution associated with each pair and subject, to which the empirical values are compared (FDR, $\alpha=0.05$). The blue line represents the KDE associated with the null. Green boxes report a significant departure from the null, while red boxes show non-significant differences. The percentile associated with the determined threshold of 80% of values in the null distribution (indicated by the dashed white line), as well as the number of segments over that threshold in the empirical distributions are indicated on the top right corner of each plot.

Notably, all pairs involving either sub-06 or sub-02 did not differ significantly from the null distribution (see pairgrid on Figure 5B), whereas pairs involving sub-01, sub-03, sub-04 and sub-05 have average HR-ISC values ranging from $r=0.02$ to $r=0.05$. This result is consistent with subject-level hypothesis testing reporting a weak average HR-ISC for sub-02 and sub-06.

HR-ISC are highly variable across subjects and over time

When evaluating the ISCs across all pairs involving a given individual, the coefficients were averaged in each segment, rendering values that ranged from $r=-0.4$ to $r=0.4$ (see the diagonal

on Figure 3B), while values for a given pair of subjects showed an even higher degree of variation, from $r=-0.75$ to $r=0.75$ (see the pairgrid on Figure 5B). Evidently, the average HR-ISC does not reflect the large variations in synchrony of cardiac activity, whether across time or across subjects. A subject could be significantly synchronized with another in specific segments, even though their average ISC value across segments could indicate low synchrony. Conversely, for a given segment, the average ISC across subjects may be low while specific pairs of subjects may exhibit high ISC.

Therefore, we assume the probability of a segment exhibiting true synchronization of HR between any subject, at any time across observations, is higher when the ISC value is above the average of their empirical distribution and is null when the r value is similar or below it. As all subjects show a significant mean HR-ISC, can we confidently claim that the positive tails of each distribution exhibit fair levels of synchronization? In spite of the demonstrated significance of the empirical averages, whether at the level of subjects or pairs, the significance of individual segments cannot be established by such a hypothesis testing procedure.

Selection of segments which show a higher level of HR-ISC for each subject pair

As HR-ISC were highly variable across short segments, we wanted to quantify how many segments showed a statistically fair level of HR-ISC for each subject pair. To this end, we conducted nonparametric statistical tests by generating a null distribution of HR-ISC based on shuffled segments of instantaneous HR, as stated above. The value of (unshuffled) HR-ISC for a particular segment was then compared to the null distribution to generate an empirical p value under the null (frequency), which was corrected using FDR-BH. Such a procedure allowed for the identification of only a handful of significantly synchronized segments throughout the dataset (9 segments for 15 pairs x 1114 segments). As seen in the pairgrid of Figure 5B, null distributions largely overlap with the empirical one in every pair of subjects.

We sought to strike a balance between false negative and false positive and used a threshold at 20% of the positive tail of the null distribution, uncorrected for multiple comparisons. We found at least 25% of segments in each significant pair of subjects to be above this threshold, compared to 20% expected on average, under the null. We infer that subjects with low overall average HR-ISC can also show a substantial number of segments with a fair level cardiac synchronization, but our ability to reliably detect statistically significant segments is impaired by the small number of samples considered in each correlation ($n=6$, $n_pairs=15$).

Taken together, distributions shown on Figure 5B demonstrate the limits of relying on average ISC values to detect the presence of cardiac synchrony, while also showing a plausible range of values indicating a fair degree of cardiac synchrony between two individuals in 45s segments.

Multimodal intersubject correlation

Massive univariate regressions testing for associations between cardiac and brain synchrony do not reach statistical significance

We hypothesized that the shared affective understanding of the TV series would be reflected in synchronous multiscale brain-body processes, i.e., in a linear and voxel-wise relationship between Brain-ISC and HR-ISC. To test that hypothesis, we investigated whether regions of specific brain networks (saliency/ventral attentional and central autonomic) tend to synchronize over similar segments as HR. Specifically, we regressed values of Brain-ISC (dependent variable) calculated on 45s segments using corresponding HR-ISC values (independent variable, or predictor), for each voxel and each pair of subjects separately.

Cluster-level inferences with false positive rate thresholding ($\alpha < 0.05$, uncorrected for multiple comparisons) were used to explore associations between Brain-ISC and HR-ISC in within-pair GLMs (see Figure 6A). This highly liberal thresholding technique rendered weak associations ($z < 5$) that were observed in multiple pairs of subjects and seemed to bear even more spatial heterogeneity than Brain-ISC in higher-order cortical regions. These Multimodal-ISC maps had highly variable effect sizes across pairs, suggesting the presence of sparsely correlated brain signals coinciding with cardiac synchrony. We used FDR correction to further inspect significance of associations and found only one pair with significant beta coefficients across the entire brain maps. Associations between cardiac and brain synchrony are spatially incongruent between pairs of subjects.

We looked at the spatial congruence of the multimodal ISC maps between every pair involving a given subject, as well as between all pairs. The spatial congruence of Multimodal-ISC is seen here as the proportion of pairs showing voxels passing the false positive rate threshold (Figure 6A, and diagonal of Figure 6B). Subjects who show associations between HR-ISC and Brain-ISC also exhibit congruent Multimodal-ISC in regions of networks involved in higher-order functions. For instance, sub-01 and sub-04 particularly stand out from the rest of the group in terms of predicted Brain-ISC as the dorsal anterior cingulate cortex and dorso-lateral prefrontal cortex (regions from the CAN and Saliency networks) appear to show consistent responses. This association between HR- and Brain-ISC in pair sub-01-sub-04 was reported as significant by FDR thresholding.

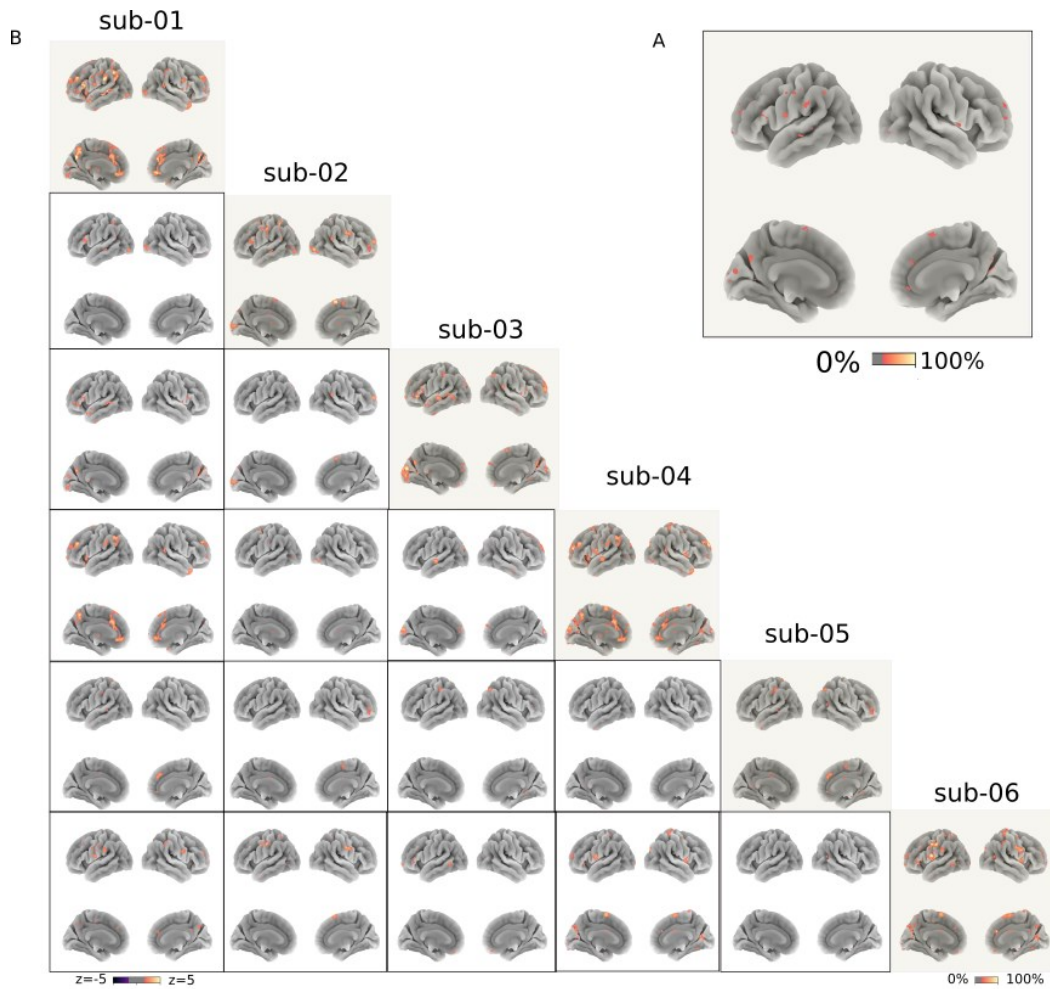


Figure 6

Multimodal ISC. Brain-ISC presented in Figure 2 are regressed, here on the pairgrid, by their associated HR-ISC value (seen on the pairgrid of figure 4) and shown with a z-score map (on B) that indicate the predicted synchronized regions for a given pair. The diagonal showing the proportion of pairs involving a given subject showing the same significant voxels, and panel A showing the proportion across all pairs.

Overall, Multimodal-ISC maps did not appear to engage systematically the same regions across pairs (see Figure 6A). The congruence map between every pair of subjects only captures a few significant voxels of synchrony (based on a threshold uncorrected for multiple comparisons), scattered across the cortex. Congruence maps indicate that Multimodal ISC are not reproducible across pairs of individuals. To verify if multimodal ISC may be reproducible over time for a given

pair of subjects, we computed two GLM per pair of subjects using a split-half approach that also yielded no congruence (even in pair sub-01-sub-04).

Discussion

As we expected, results from Brain-ISC are consistent with past findings showing peaks of ISC in sensory areas of the brain, and more spatial heterogeneity in ISC of higher-order areas (Nastase et al., 2019). Results are also coherent with findings from Pérèz and coll. (2021) of a low average HR-ISC computed on interpolated instantaneous HR signals. Lengthy recordings allowed enough statistical power to detect significant HR-ISC on average at the level of subject and pairs. An arbitrary threshold was defined for fair levels of cardiac synchronization as the detection of significant segments through FDR-HB rendered no substantial discoveries. Taken together, results from ISC in both modalities demonstrate the feasibility of using such an analysis to estimate synchronization in only 6 individuals. However, the associations between HR-ISC and brain-ISC did not bear any stability in time, space or across pairs.

Analyses were based on the premise that the subjects were engaged enough to understand the story. Moments of high HR-ISC were expected to reflect the mobilization of affective resources, and to correlate to consistent involvement of brain regions known for their role in affectivity – namely, regions of the saliency/ventral attention (Yeo et al., 2011) and central autonomic (Beissner et al., 2013; Thayer & Lane, 2000). Our results reflect the blind spot of ISC analyses in that they entail no localized univariate temporal correlations of brain activity to moments when people’s hearts are estimated as most engaged.

The framework provided by Nastase and coll. (2019) does not explain how brains might work differently in understanding the stories they are shown using perhaps different representations, and living different experiences. The correlation coefficient itself is a summary of

the degree of synchronization that entails no temporal information. Therefore, we cannot argue about the specific moments when subjects were synchronized, and neither can we say that they were synchronized in response to the exact same representational content. Our results lead to questioning the assumed delineation of sensory/non-sensory areas as shared affective processes leveraged by Multimodal-ISC maps show confounding synchronous brain activity in both lower- and higher-order areas. Accordingly, our results may shed light on the diversity of individual functional brain organization by revealing the transitory and non-localized nature of brain-body synchronization under narrative engagement.

The enactive framework of perception (Ramstead et al., 2016, 2020; Sandved-Smith et al., 2021) provided the necessary approach to interpret results, and account for the active engagement of the subjects with regards to their exploration of socio-culturally familiar audiovisual narratives. Rather than systematically disclosing shared representations, here, synchronization is thought to reflect similar mental activity that constructs correlated representations. Future research should perhaps investigate which semantic or narrative representation lead to more normative perceptions (Bouizegarene et al., 2023; Constant et al., 2019)

More research is needed to disentangle the spatiotemporal patterns of intra-individual from inter-individual brain-body synchronization. Research should investigate which Brain-ISC patterns are associated with the varying levels of HR-ISC, namely using larger sample size and integrating all modalities of the nervous system to intersubject functional connectivity measures (ISFC). For instance, Multimodal ISC was modeled to predict Brain-ISC using HR-ISC, but the reverse could be interesting: modeling HR-ISC levels with ISFC patterns. Moreover, as subjective reports were not collected, the study could benefit from semantic analyses of the narratives. The surge in multimodal large language models (OpenAI, 2023) could help in annotating the scripts of the TV

shows along with the visual features in each frame. These analyses could benefit from the manual segmentation of scenes by relying on segments as consistent “narrative unit”, as opposed to arbitrary time windows on which to compute ISC.

In conclusion, results show that large quantities of multimodal data recorded in a small group of subjects are suitable for ISC analyses of both brain activity and HR. Results offer precisions as to the degree of brain-heart synchronization in specific pairs of healthy adult individuals. Having tested for associations between the variability of Brain-ISC and HR-ISC in the suggested Multimodal-ISC linear models, we conclude that cardiac synchronization does not consistently coincide with any systematically localized univariate correlation in brain activity over time and across pairs of individuals.

Methods

Experimental setup and participants

A total of six healthy participants (3 men and 3 women) were involved in different experimental tasks either reproduced from published designs or designed by the Courtois-Neuromod team itself. We have analyzed data from subjects viewing the Friends TV show. Data acquisition took place at the Functional Neuroimaging Unit of the Research Centre of the Geriatric University Institute of Montreal. Participants had no history of neurological disorders. Participants had normal or corrected-to-normal vision. The study was approved by the local ethics committee (CIUSSS de l'Île-de-Montréal). All research was conducted in conformity with the declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and with the local committee's guidelines. All participants gave written informed consent, filled an MRI compatibility questionnaire before each

scanning session, and received financial compensation for their time while participating in the study.

Participants were selected for their willingness to commit to an intensive MRI study of unprecedented scale in terms of the number of hours of scanning. Before getting in the scanner, participants were instructed to apply peripheral recording electrodes themselves. The scanner environment can be challenging, and participants may be repeatedly exposed to high levels of noise, and subject to fatigue due to spending regular time refraining from moving in a restricted space. For this reason, participants were invited to take part in activities that support resilience (i.e. yoga and meditation) for their well-being, and the quality of their audition was assessed regularly (Fortier et al., 2023). It should be noted that a recent study on chromosomal abnormalities following intense exposure to MRI concluded to the safety of MR technology for deep imaging datasets, although the amount of exposure of the participants in the present study exceeds that of the group they used, from the individual brain charting project (Herate et al., 2022).

Reproducibility

All the documentation related to the research project is accessible via a Github repository (https://github.com/courtois-neuromod/flesp_friends-isc). This repository follows a standardized structure (Cookiecutter, 2018) issued from data science best practices allowing anyone to perform all analysis steps and generate figures from the project by following simple instructions.

The organization of physiological and neural data follows the Brain Imaging Data Structure standards (BIDS) (Gorgolewski et al., 2016). The dataset used in the context of that study is openly available (after registration for access) and it includes raw as well as preprocessed and derivatives (analysis-ready) data. Detailed documentation of the full dataset is available online (<https://docs.cneuromod.ca/en/latest/>).

Hypotheses were not pre-registered for this study as the objectives of the analyses are mainly exploratory. The following sections further provide details on signal processing strategies used for large-scale quantities of peripheral nervous system's activity and explain the rationale behind the proposed approach of multimodal intersubject correlation.

Stimuli

All visual stimuli were projected using a Epson Powerlite L615U projector. The videos were projected through a waveguide onto a blank screen located in the MRI room.

Friends

The dataset used in this study contains functional data acquired while showing participants all episodes of seasons 1-4 of the Friends TV show in English, for a total of 14 hours of recordings per subject. Each episode is cut into segments of 11 minutes to allow more flexible scanning and give participants opportunities for breaks. Also, a fade-in/fade-out was applied to audio and light of the video to avoid inducing startle responses. An effort was made to cut out the credits scene as much as possible to avoid any repetition effect. A small overlap between the segments of a same episode was implemented to allow participants to catch up with the storyline. Segments of the same episodes were usually shown in the same scanning session to avoid participants forgetting the storyline of the episode.

The Friends TV show was chosen as a free-viewing task in the Courtois-NeuroMod data collection program. As we have already noted, subjects are asked to get scanned on a weekly basis for several years, so subject engagement is a key consideration in the selection of stimuli. Watching a TV series was identified as an engaging task.

Free-viewing tasks are considered “naturalistic” in that they evoke more ecologically valid responses from human subjects as they rely on audiovisual narratives taken from their socio-cultural context (Nastase et al., 2019; Nguyen et al., 2019b; Sonkusare et al., 2019). Including a relatable socio-cultural narrative in the study may enhance the reliability of subjects’ brain-body responses (Nguyen et al., 2019).

Other reasons to use this TV series include the limited complexity of the storylines, with six main characters (three men, three women) and a limited number of recurring locations, such as apartments and a coffee shop. Each episode has a mostly self-contained narrative, such that delays between sessions should have limited influence on the understanding of the story.

Data acquisition

MRI

Neuroimaging data was recorded using a Siemens 3T Prisma Fit MRI system and a 64 channels head coil. Subjects wore personalized head cases made of polystyrene foam block to limit head movement.

A multiband (single-echo) functional (T2* BOLD) sequence (TR = 1.49s; TE = 37 ms; flip angle = 52°; voxel size = 2mm³) was used to record volumes made up of 60 slices (multiband factor of 4, i.e. 4x15 slices) consisting of a matrix of 96 by 96. An anatomical scan was also done in each participant using a T1-weighted MPRAGE 3D sagittal sequence (duration 6:38 min, TR = 2.4 s, TE = 2.2 ms, flip angle = 8 deg, voxel size = 0.8 mm isotropic, R=2 acceleration).

Physiological signals

Physiological signals were collected throughout the BOLD acquisitions. They were recorded with the MRI-compatible acquisition system of BIOPAC (MP160) and the

AcqKnowledge© software. Participants place the recording electrode on their skin themselves. The sampling frequency is the same for all physiological modalities, i.e. 10kHz.

A total of five signals were recorded with the BIOPAC (see Figure 7, MRI room), including a trigger channel indicating the repetition time of the scanner (5V trigger signal with interval 1.49s). This trigger was used to synchronize the four recorded physiological modalities and the BOLD acquisitions with the stimuli from the task. The present study focuses on cardiovascular activity only. Although a thorough analysis of the respiratory (RSP) and electrodermal activity (EDA) would be relevant for the chosen paradigm, these modalities fell out of the scope of the study.

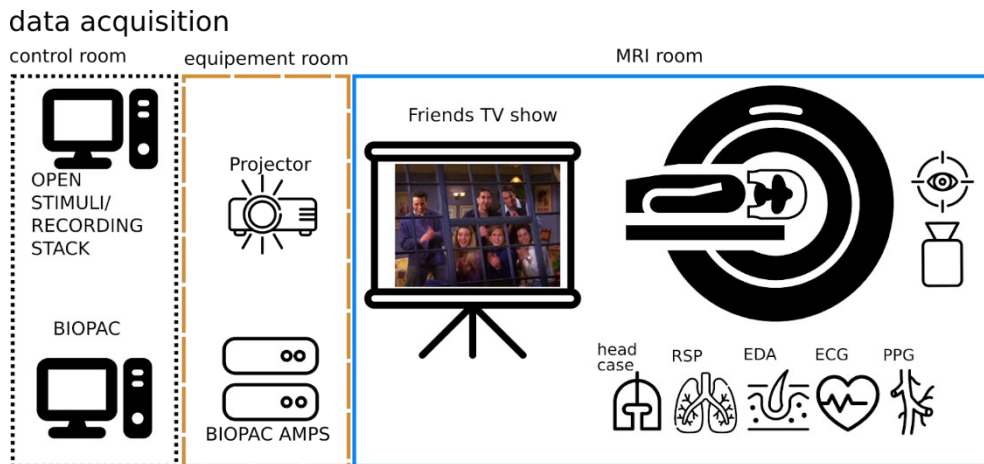


Figure 7

Data acquisition. A schematic representation of the experimental setup. The neuroimaging facility is divided into 3 rooms. Control room includes one Siemens system for starting the fMRI scanner and one computer with a home-designed software stack connected to the projector. This stack is designed to receive a trigger signal from the scanner for synchronization of the fMRI acquisition to the stimuli presentation. This system also received eye-tracker camera feed. Another system is included to receive the BIOPAC acquisitions only. BIOPAC input signals include all physiological modalities (RSP, EDA, ECG, PPG) and a 5V trigger channel to co-register with fMRI runs.

Cardiovascular activity was captured by photoplethysmography (PPG, with BIOPAC amplifier PPG100C). This allows the acquisition of pulsatile activity of the cardiovascular system. Although we also acquired electrocardiographic signals (ECG), this manuscript only considers PPG signals because they require simpler processing steps. The PPG trace is an indirect measure of

local blood volume and is used to detect the arterial pulse. The PPG is affected by motion artifacts, and (to a lesser extent than ECG) by magnetic field distortions. The PPG sensor was positioned on the hallux (big toe), except for one of our participants (sub-03), for whom the PPG sensor was placed on the ankle over the posterior tibial artery to obtain a more reliable pulse signal. A low-pass filter integrated in the amplifier ensures part of the denoising before the digitization of the signals.

Data preparation

Various methodological recommendations are considered in order to assure the transparency and validity of results, especially for HR data (Quintana, 2017; Shaffer & Ginsberg, 2017; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology., 1996). This section outlines data preparation procedures from raw data to analysis-ready dependent variables. Code for neuromod data preparation can be found in a github repository (https://github.com/courtois-neuromod/ds_prep).

Segmentation and conversion

The aforementioned BIDS standard is employed to organize and share fMRI and physiological signals, derivatives (processed data), as well as stimuli. Neuroimaging data is acquired in segments of approximately 10 minutes, while physiological signals are continuously recorded in-between fMRI sequences. While neuroimaging data benefits from an already well-established standardized pipeline for their conversion, physiological signals suffer from a lack of standardization in their processing methods (Bulte & Wartolowska, 2017). Recently, open-source tools have emerged from the community-based efforts to analyze physiological signals collected in fMRI setups, namely phys2bids (Alcalá et al., 2023) which can convert BIOPAC (.acq) data to BIDS format.

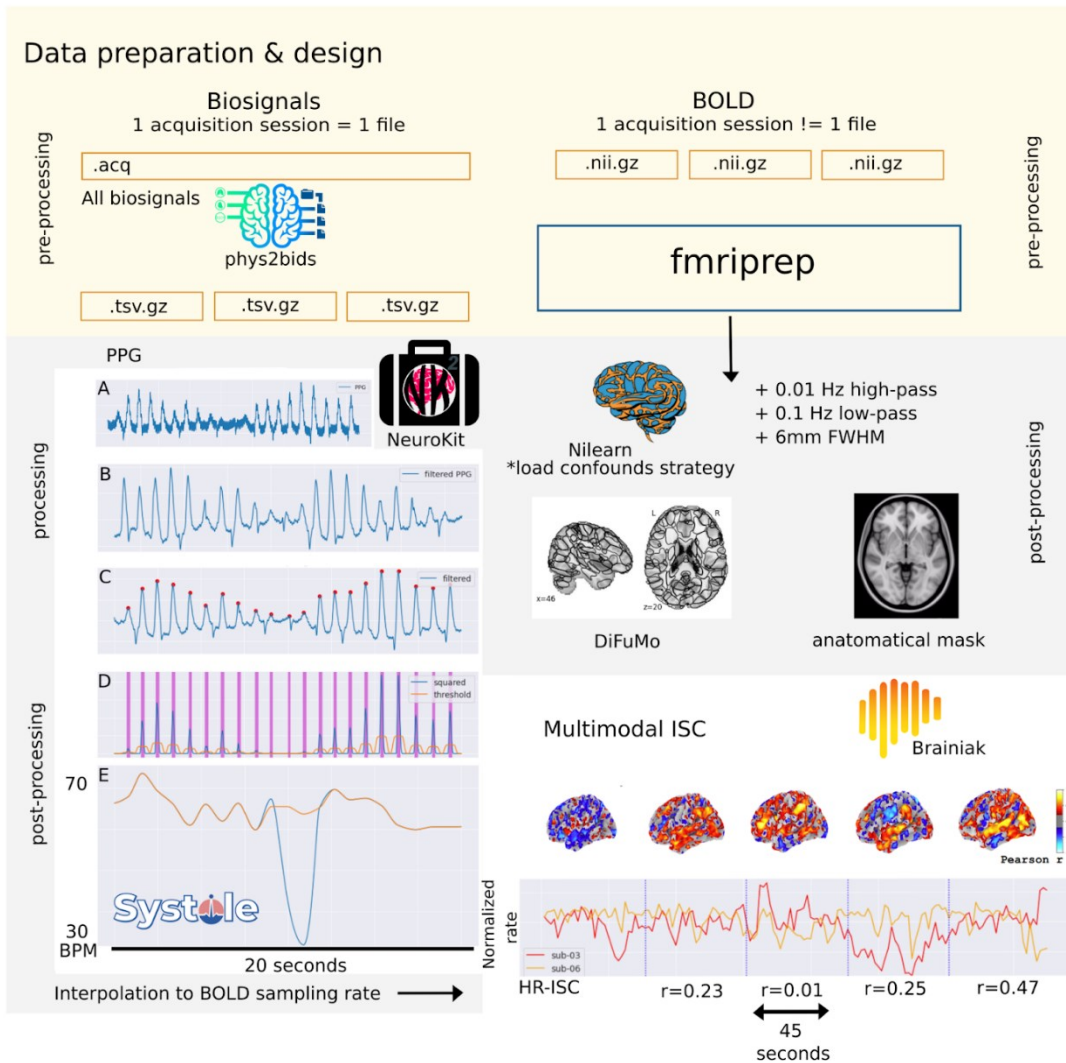


Figure 8

Data preparation workflows. The figure presents the separate preparation workflows for the two modalities. On the left, biosignals are segmented and converted in BIDS format (pre-processing), then the processing workflow of the PPG is broken down into main steps. All panels consider the same 20 seconds segment. Panel A shows the raw signal, while B shows the bandpassed (0.5Hz-8Hz). Panel C shows the detected systolic peaks. Panel D shows the threshold signal in orange and the purple shaded area of detection. Panel E shows the HR signal resulting from the artifact correction algorithm (in orange) compared to the one resulting from the initial peak detection procedure (in

blue). On the right, BOLD signals are preprocessed using fmriprep standardized pipeline. Then, Nilearn is used to apply further corrections using the load confounds strategy. The BOLD signals can either be projected into anatomical or DiFuMo space for analysis. Corrected time series from both modalities can be subjected to ISC analyses separately, or together for GLM modeling (Multimodal ISC). HR time series are interpolated from corrected pulse intervals to the BOLD sampling rate. Both modalities are segmented in non-overlapping windows of 45 seconds. Univariate ISC values are computed for each time window.

Processing of fMRI data

Results from BOLD activity included in this manuscript come from generic preprocessing procedure performed using fmriprep 20.2 (Esteban et al., 2018). Details of the preprocessing is available on CNeuroMod documentation website (docs.cneuromod.ca)

Global signal regression is used for the postprocessing of images using the *load confounds strategy* implemented in the Nilearn python package (Abraham et al., 2014). This post processing procedure filters the BOLD time series between 0.01 and 0.1Hz and applies a full-width half maximum smoothing kernel of 6mm. In this step, components derived in earlier image preprocessing are included to perform the global signal regression and enhance signal-to-noise ratio by removing them, as they are thought to reflect physiological activity confounds in the fMRI signals. Using both individual anatomical masks and the functional regressors (confounds) to clean BOLD signals was shown to output more robust results. These confounds can be found along other derivative files for each acquisition session of the CNeuroMod dataset.

Analyses were performed using both voxel-wise and parcel-based fMRI time series. Both post-processing approaches used the same filtering and smoothing parameters, and relied on the *load confounds strategy* to enhance signal-to-noise ratio. The voxel-wise images were derived using anatomical masking, while the parcellation was carried out using the Dictionary of Functional

Modes (DiFuMo) (Dadi et al., 2020). This post-processing approach allowed the extraction of functionally relevant region-of-interest signals that rely on neighboring voxel activity rather than spatial coordinates. A vector of 256 (partially) overlapping functional regions was derived for each run.

Processing of pulse signal

Once pulse signals are segmented and converted, a band-pass filter is applied to remove low-frequency trends (low-cut: 0.5Hz) and high frequency noise (hi-cut: 8Hz). Band-pass filtering parameters as well as the systolic (pulse) peak detection algorithm are based on work from Elgendi et al. (2013), and Nabian et al. (2018). The detection procedure implemented in both NeuroKit2 (Makowski et al. 2020), systole (Legrand & Allen, 2022), and HeartPy (van Gent et al., 2019) python packages, which were all used for processing the PPG signal.

This detection pipeline uses an adaptive threshold that is defined for each individual signal by computing its square power and by smoothing the resultant with a moving average filter. The kernel size of this smoothing filter is based on a physiological criterion which assumes that systolic phases happen in a window of 600 milliseconds, while its peak stays at a local maxima for about 100 milliseconds (see Figure 8D, shaded purple area). A “threshold signal” can then be constructed from this physiologically-informed smoothed counterpart of the original bandpassed signal (see Figure 8D, orange line). A local maxima can be identified in time windows where the original signal surpasses the (smoothed) threshold signal.

The exact time index where the peak of the bandpassed PPG signal is identified is then kept in a list. From this list, time intervals between successive peaks are derived in milliseconds. These interval values are finally corrected by an algorithm that uses syntactic rules to discriminate

between valid peaks and intervals from artifactual ones (Lipponen & Tarvainen, 2019). This artifact classification technique can represent an index of the quality of recordings.

Finally, an instantaneous heart rate (HR) signal is constructed through a linear interpolation of the corrected pulse interval values (in ms) to the scanner's number of volumes in the functional acquisition (Figure 8E). It is subsequently transformed to z-score. An acquisition run contains approximately 600 heartbeats from which intervals are used to provide a standardized measure of HR associated to each BOLD signal sample.

Quality control

Quality control practices in physiological data analysis lack best practices documentation (Bottenhorn et al., 2022; Quintana, 2017). The amount of recorded data constrained us to consider procedures that do not rely solely on visual inspection. In the context of this study, we piloted a computer-assisted quality control procedure for pulse signals by visually inspecting subsets of signals that were judged for their quality based on average pulse interval measures. This aspect of our work merits a systematic and coordinated investigation of best practices for processing physiological signals. To put it briefly, we did develop a robust quality assessment procedure to limit the number of outliers present in our dataset but did not set out to test its reliability in a systematic manner.

Multimodal ISC maps: Regressing Brain-ISC with HR-ISC

Univariate temporal correlations of brain and cardiac activity

Levels of synchronization are derived through correlations between BOLD signals and correlations between instantaneous HR signals across subjects. ISC is a time-locked measure of similarity between two signals or more that is summarized with Pearson r values (Hasson et al.,

2004). In accordance with Nastase et al. (2019) formal definition, we consider the signals to represent a linear combination of noise distortions (spontaneous changes, motion and physiological artifacts), idiosyncratic and shared brain-body responses to the stimuli. We computed univariate temporal ISC on BOLD and instantaneous HR signals separately, at the same timescale using segments of 45sec with one value per TR (30TRs). Univariate temporal ISC with BOLD signals means that the correlation is computed voxel-wise/parcel-wise, i.e., each voxel/parcel time series from a given brain is compared to its associated time series of another subject's brain. The same rationale is applied to the interpolated instantaneous HR signals.

We use the approach implemented in the Brainiak python package (Kumar et al., 2020) to compute ISCs. The pairwise ISC workflow outputs one coefficient value per pair of subjects (or pair of subjects' voxels/regions). Pairwise ISC values represent the degree of shared responses in a given pair of subjects. Pairwise ISCs were computed at three different timescales (varying signal length), namely 45 seconds, 2 minutes 30 seconds and the whole run, or half of a Friends episode (~12 minutes). Segments of 45 seconds (30 timepoints) were chosen for the analyses. Note that ISC computation violates the assumptions of common parametric tests, especially when computing correlation over short segments recorded during the same acquisition session. Analyzing this time dependence fell out of the scope of the study, and as a result, highly interdependent correlation values are obtained. Also, fMRI data follow a power law, and as such, can generate spurious correlations (Nastase et al., 2019)

Brain- and HR-ISC as variables in general linear models of Multimodal ISC

We applied a modeling approach permitted by the unique size of our data to assess whether the level of HR-ISC would be indicative of any consistently synchronized brain activity in regions related to affective processing. Recently, increasing attention is given to central-peripheral co-

modulation of ISC, which we refer to as multimodal ISC (Madsen & Parra, 2022; Stuldreher, Thammasan, van Erp, et al., 2020). Cited research looking at multimodal ISC was, to our knowledge, only conducted using EEG data. Coherently, we wanted to take advantage of the spatial resolution of fMRI to measure the spatial distribution of central synchronization (or Brain-ISC) related to peripheral synchronization (HR-ISC).

Multimodal ISC maps were generated from the regression of Brain-ISC maps by their associated HR-ISC coefficient value and were specific to each pair of subjects. We employed Fisher's transformation to interpret Pearson product-moment correlation coefficient to a standardized z score. A (second-level) General Linear Model implemented in Nilearn (Abraham et al., 2014) is used to calculate these multimodal ISC maps representing the varying degree of synchronization explained by HR-ISC values. As such, a simple massive univariate regression is computed for each pair of subjects) using their HR-ISC values and intercepts as predictors of Brain-ISC. We report one GLM per pair of subjects thresholded for False Positive Rate in cluster-level inference using a cluster size of 30 voxels. Finally, we sought to assess the overlap of predicted Brain-ISC between individual pairs (n=15) and also across all pairs involving a given subject. We relied on our highly liberal thresholding to conceptualize the spatial congruence as the proportion of pairs showing the same predicted voxel.

Non-parametric tests for proper assessment of significance

Non-parametric tests were applied to assess significance of HR-ISC. Empirical correlation values were tested against surrogate data from the shuffling of and the computation of ISC on unrelated segments. A null distribution was constructed specific for each subject and pair of subjects from 100 iterations of this shuffling procedure. Precisely, 1114 segments of standardized

and interpolated inter-pulse intervals were shuffled, rendering a null distribution of ISC coefficients: 100 shuffling iterations with 15 pairs along 1114 segments.

Assessment of the significance of pair-, subject- and group-level ISCs was done by computing the p value of each empirical average under the null frequency. The uncorrected p value is literally the percentage of bootstrapped averages that are greater than the given empirical average as we rely on 100 iterations. We used the equation from Davison & Hinkley (1997) who proposed to add one artificial observation to adjust for degrees of freedom specific to bootstrapping procedures. When assessing the significance of subject and pair average ISC, p values were corrected for multiple comparisons using the False Discovery Rate procedure.

Discussion générale

Synchronisation cérébrale et cardiaque durant le visionnement de Friends

Après avoir estimé la synchronisation à l'aide des ISC cérébrales et cardiaques, il est possible de conclure que les participants à la tâche narrative CNeuroMod-Friends étaient engagés activement dans l'activité de visionnement libre. Un découpage des séries temporelles en segments de 45 secondes a révélé la présence d'ISC significatives aussi bien dans la modalité cardiaque que cérébrale. Les coefficients de synchronisation cardiaque issus de ce découpage ont été utilisés a posteriori pour vérifier la localisation de synchronisation cérébrale y étant associée.

Les cartes de synchronisation cérébrale montrent des patrons connus

En accord avec nos prédictions, les cartes de synchronisation cérébrale montrent une distribution spatiale des ISC cohérentes avec la littérature. En effet, il a été démontré que les cerveaux exposés au même contenu narratif audiovisuel mobilisent de façon temporellement stable les signaux BOLD des régions occipito-temporales. Des ISC moyennes de $r=0.5$ dans ces aires cérébrales chez toutes les paires de participants, ainsi que des classements d'amplitude d'ISC par grands réseaux fonctionnels ont été suffisants pour conclure la validité de nos données IRMf. De manière intéressante, malgré variabilité intra- et inter-individuelle importante, le classement réaffirme la présence d'un gradient dans l'organisation fonctionnelle à l'échelle de l'ensemble du cerveau (Margulies et al., 2016; Samara et al., 2023; Westlin et al., 2023).

Valoriser une composante marginalisée du système nerveux, mais surtout vérifier sa validité

Les nombreux défis méthodologiques qu'a imposé la préparation des signaux PPG ont été relevés grâce à la collaboration communautaire dans ce domaine. En effet, malgré l'existence de lignes directrices pour l'interprétation et la publication de résultats issues des signaux cardiaques

(Billman et al., 2015; Laborde et al., 2017; Quintana, 2017; Shaffer & Ginsberg, 2017; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology., 1996), aucun pipeline de traitement standardisé n'existe pour les biosignaux enregistrés en contexte d'IRMf (Bottenhorn et al., 2022). La collaboration communautaire a permis l'identification de certaines meilleures pratiques considérant la quantité de données enregistrées. Notamment, cela s'est effectué au travers du développement du logiciel phys2bids (Alcalá et al., 2023) permettant la segmentation et la conversion des signaux physiologiques, ainsi que du logiciel NeuroKit2 (Makowski et al., 2021) permettant le nettoyage et l'extraction de variables d'intérêt (voir la publication en Annexe, citée près de 300 fois déjà). Ultimement, ces avancées méthodologiques ont rendu possible l'analyse de la synchronisation cardiaque.

Tel que prédit, les tests d'hypothèse non-paramétriques ont validé la présence de corrélations faibles mais significatives au sein des séries temporelles cardiaques. Au niveau du groupe et au niveau des sujets, les HR-ISC moyenne sont significatives sous l'hypothèse nulle construite à partir d'ISC calculées avec des segments de rythme cardiaque non-reliés. Au niveau des paires de sujets, les dyades impliquant les sujets 02 et 06 ne se distinguent pas clairement de la distribution nulle. Précisément, sur les 100 itérations de la procédure de rééchantillonnage, les moyennes de HR-ISC empiriques des paires impliquant 02 et 06 ne figurent pas parmi les 5 itérations ayant les moyennes (rééchantillonnées) les plus élevées. Les distributions empiriques et nulles de l'ensemble des paires se chevauchent largement. Tel qu'identifié dans la revue (Pérez et al., 2021; So et al., 2021), les HR-ISC souffrent d'un manque de sensibilité statistique pour détecter la synchronisation à l'échelle (temporelle) des segments. Les améliorations potentielles aux designs d'analyse des HR-ISC sont discutés plus loin.

Modélisation inconcluante; résultat négatif

Contrairement à notre hypothèse exploratoire, il ne serait pas possible de localiser des régions cérébrales dont la synchronisation peut être indiquée de façon systématique par le niveau de HR-ISC. Les cartes d'ISC Multimodales construites à partir de la régression linéaire massive des Brain-ISC par les HR-ISC montrent des distributions spatiales difficiles à interpréter. Premièrement, la direction des effets est difficile à estimer puisque tous les coefficients de Pearson ont été considérés (même les coefficients négatifs). Deuxièmement, malgré un seuillage très libéral des ISC prédites, les GLM utilisés rapportent des associations faibles entre la synchronisation des deux modalités. Troisièmement, les cartes de congruence confirment que ces associations sont temporellement instables et spatialement divergentes pour une même paire, et entre les paires.

Enfin, les résultats témoignent du fait que les analyses ISC peuvent être interprétées à l'échelle des paires d'individus si la quantité de données le permet. Nous précisons ainsi que les niveaux de synchronisation rapportés sont cohérents avec ceux des études normatives. Pour les ISC issues des signaux BOLD amalgamés en parcelles, la reproductibilité du classement des grands réseaux fonctionnels est très claire. En revanche, la grande variabilité des coefficients HR-ISC ainsi que la faiblesse des moyennes ont été des critères suffisants pour questionner la localisation de réponse cérébrales synchronisée en même temps que le cœur à partir de cette métrique. Nous rapportons donc un résultat négatif en ce qui a trait aux ISC multimodales.

Limitations

Il faudrait vérifier que les interactions cœurs-cerveaux sont complexes au sein d'un individu

Sachant que le tonus vagal (pouvant être estimé à partir d'un ratio hautes sur basses fréquences du rythme cardiaque) (Lane et al., 2009; Park & Thayer, 2014) et des mesures de complexité (tel que le *sample entropy*) (Valenza et al., 2014, 2020) ont été utilisé pour cartographier

l'activité de certaines régions spécifiques du CAN, nous avons posé l'hypothèse qu'il était possible de calculer des ISC multimodales propre à ces cartes pour chaque paire. En revanche, nous n'avons pas analysé la synchronisation entre l'activité cérébrale et cardiaque propre à un seul sujet par rapport au reste du groupe. En d'autres mots, nous avons observé la synchronisation inter-cœur et inter-cerveau pour chaque paire séparément, et nous avons testé la présomption de linéarité entre ces deux types de synchronisation, chez chacune des paires. L'analyse de la synchronisation intra-individuelle manque donc à la présente étude.

Manque de données qualitatives ou modèle trop simple?

À défaut de ne pas avoir collecté des observations phénoménologiques, les analyses de HR-ISC pourraient reposer sur des séries temporelles dérivées à partir de mesures HRV. En fait, comme le relevait la revue de littérature, il n'y aurait qu'une partie du spectre du signal instantanée de HR (haute fréquence HRV) qui refléterait l'engagement des participants (Pérez et al., 2021). Nous aurions donc pu dériver d'autres informations du signal PPG, y compris les hautes fréquences HRV. De même pour les Brain-ISC. Plutôt que de reposer sur des analyses univariées utilisant les paires de voxels avec les mêmes coordonnées, elles auraient pu considérer toutes les paires de voxels possibles entre deux cerveaux (ISC spatiotemporelles) (Nastase et al., 2019).

Puisque nous avons seulement calculé des ISC univariées temporelles, l'analyse d'ISC multimodales est limitée par des dépendances spatiales fixes entre les cerveaux. Pourtant, quelques démonstrations, présentées dans la revue, ont été faites à l'égard de patrons de connectivité liés à des compréhensions narratives ou émotionnelles idiosyncratiques (Herbec et al., 2015; Lahnakoski et al., 2014; Nummenmaa et al., 2012; Saalasti et al., 2019).

Cependant, aucune de ces études n'a précisé le niveau de synchronisation multimodale propre à chacune des paires. Elles incluaient plutôt des rapports subjectifs permettant de reposer les inférences conceptuelles sur des observations psychométriques ou sémantiques. En fin de compte, la présente étude a préféré enregistrer plusieurs modalités du système nerveux, et ne pas couper l'expérience de visionnement. Il est possible que l'absence d'instruction formelle à rapporter son état émotionnel ait pu empêcher l'introduction de biais dans les réponses neurophysiologiques (G. J. Boyle et al., 2015).

Idiosyncrasie dans l'organisation fonctionnelle ou mauvais design?

Les analyses présentées reposent sur une méthodologie relativement simple visant à calculer un nombre massif de corrélations univariées. Ce premier niveau d'analyse a ensuite été utilisé pour modéliser la synchronisation multimodale, soit par une « corrélation de corrélation ». Ce modèle est basé sur deux présomptions : (1) celle d'un alignement des fonctions entre l'activité de voxels ayant les mêmes coordonnées dans deux cerveaux, et celle (2) d'un rapport linéaire entre la synchronisation des deux modalités. Or, ces modèles ne démontrent aucune stabilité temporelle et spatiale dans la synchronisation cérébrale prédite par la HR-ISC. Nous rapportons donc un résultat négatif dans la mesure où cela peut remettre en perspective certaines thèses localisationnistes formulées à l'endroit de la narrativité (Nastase et al., 2019) et des émotions (Russell, 2003).

Alignement des fonctions cardio-cérébrales

Comme il a déjà été noté, plutôt que s'en tenir à la composante temporelle (univariée) des corrélations, il serait d'abord pertinent de calculer des cartes de connectivité fonctionnelle pour chaque individu en tenant compte des signaux de variabilité cardiaque. Cette modélisation intra-individuelle des signaux corps-cerveaux pourrait valider la présence de régions dont l'activité est

synchronisée avec les variations cardiaques, tel que le CAN (Valenza et al., 2014, 2020), ou le VAN (Grossi & Trojano, 2015). Ensuite, des ISC spatiotemporelles pourraient être calculées pour intégrer également la composante cardiaque. On obtiendrait ainsi des cartes de connectivité fonctionnelle inter-sujet (ISFC) pour chaque paire de sujets et pour chaque segment. Ces cartes refléteraient tant la synchronisation de l'ensemble des rythmes biologiques à l'échelle individuelle qu'inter-individuelle. Ainsi, la variabilité inter-individuelle et intra-individuelles des réseaux fonctionnels (Bazeille et al., 2021; Boukhdhir et al., 2020) pourrait être investiguée conjointement aux interactions cœur-cerveaux.

Segment arbitraire ou unité narrative ?

La longueur des segments pourrait également être sujette à une étude de sensibilité statistique plus sophistiquée. Cependant, il est nécessaire de tenir compte du fait que l'humain traite l'information narrative à plusieurs échelles temporelles (Hasson et al., 2008). C'est pourquoi l'équipe CNeuroMod a produit des segmentations de scènes manuelles de chacune des émissions présentées aux participants. Ces segmentations devraient être intégrées à une prochaine itération de calcul des ISC Multimodales. Dans la même lignée, il serait également possible de générer des annotations depuis l'interprétation des images statiques provenant des épisodes par une IA (modèle de langage multimodal) (OpenAI, 2023). Ce processus d'annotations générées l'IA permettrait de relever des thèmes narratifs associés à plus de synchronisation inter-individuelle.

Conclusion

En somme, le résultat négatif reflète les limitations inhérentes du modèle et des données utilisés. En plus d'être vraisemblablement non-linéaire et complexe, nos modèles d'ISC multimodales semblent exposer une organisation beaucoup moins alignées inter-individuellement

des fonctions cardiaques en comparaison aux fonctions sensorielles, par exemple. À savoir, les régions cérébrales corrélées ne semblent pas systématiquement être les mêmes d'un moment de HR-ISC élevée à l'autre. Nous procédons donc à une interprétation *post-hoc* du résultat issus de notre exploration en jugeant que le rapport entre les deux synchronisation est non-linéaire.

Ce résultat négatif est cohérent avec le cadre enactiviste présenté en introduction (Colombetti, 2013; Froese & Krueger, 2020; Ramstead et al., 2016). Celui-ci précise que le vécu subjectif est ancré dans des dispositions neurobiologiques et corporelles ainsi que dans un contexte intersubjectif. Les observations du présent mémoire semblent appuyer l'idée selon laquelle ces dispositions seraient constitutives des éléments de sens repérés dans les stimuli narratifs. Les participants seraient engagés dans la compréhension de l'histoire dans la mesure où ils ont appris des « normes de perception » (Lajoie, 2016) issues de leur contexte socio-culturel. Il importe donc de préciser que leurs expériences vécues durant le visionnement des épisodes sont évidemment hautement différentes, donc il est possible qu'il en soit de même pour les représentations émotionnelles et intéroceptives y étant associées.

Nos ISC multimodales remettraient en question une thèse localisationniste des études en tâche narrative qui voudrait que la synchronisation multimodale implique de manière *sine qua non* des processus cognitifs partagés (Madsen & Parra, 2022, 2023) pouvant être cartographiées dans le cortex. À l'inverse, nous interprétons nos résultats de façon à rendre compte de l'agentivité des participants et de la diversité apparente de l'organisation fonctionnelle sous-jacente à la régulation cardiaque et des processus affectifs dont elle témoigne.

Compte tenu du cadre théorique choisi et des résultats passés présentés, il semble approprié de proposer que la synchronisation multimodale reflète un processus de construction de représentations (*mental action*) à plusieurs échelles de la cognition (Sandved-Smith et al., 2021).

Ce processus reposerait sur des représentations de bas niveau assez similaires au niveau inter-individuel pour être estimées globalement avec les ISC univariées. Il impliquerait cependant une organisation affective trop dissimilaire pour reposer une intégration fonctionnelle impliquant systématiquement les mêmes régions d'un moment de HR-ISC élevée à l'autre. Ce constat met en perspective l'intégration de plusieurs échelles de la cognition propre à l'éclairage théorique offert par le cadre enactif, incluant les échelles liées à son extension sociale et à son incarnation.

Il est stipulé depuis un certain temps (Gallese, 2003; Gallese & Goldman, 1998) qu'une aire cérébrale plus ou moins définie (chevauchant les régions du CAN et du VAN) serait constituée de neurones miroirs permettant de simuler des événements observés par des schémas intéroceptifs. Il s'agit d'une théorie neurobiologique populaire pour expliquer l'empathie. Cette perspective a été reprise au sein des paradigmes ISC dans l'intention d'observer des altérations dans l'alignement des signaux qui soient associées à des dispositions neurodivergentes, tel que l'autisme (Hasson et al., 2009). Je note ici la dimension éthique du modèle proposé au sein du mémoire en rappelant au lecteur l'importance de se doter d'un paradigme qui permet d'établir un spectre pour l'alignement inter-individuel des fonctions affectives. Le mémoire tente ainsi de suggérer des méthodes aidant le rapprochement des composantes pathologiques et normales de l'organisation fonctionnelle sous-jacente aux interactions cœur-cerveaux. Définitivement, les données multimodales individuelles massives CNeuroMod pourront contribuer à élucider à quel point les dynamiques cœur-cerveaux d'une personne sont similaires à celles d'une autre, et ce, sous plusieurs conditions expérimentales.

Références bibliographiques

- Abraham, A., Pedregosa, F., Eickenberg, M., Gervais, P., Mueller, A., Kossaifi, J., Gramfort, A., Thirion, B., & Varoquaux, G. (2014). Machine learning for neuroimaging with scikit-learn. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8(FEB), 14. <https://doi.org/10.3389/FNINF.2014.00014/BIBTEX>
- Ahn, S., & Rubchinsky, L. L. (2017). Potential mechanisms and functions of intermittent neural synchronization. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 11(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncom.2017.00044>
- Alcalá, D., Ayyagari, A., Bottenhorn, K., Bright, M., Caballero-Gaudes, C., Chavarría, I., Ferrer, V., Hayashi, S., Iacovella, V., Lespinasse, F., Markello, R., Moia, S., Oostenveld, R., Salo, T., Stickland, R., Uruñuela, E., Thiel, M. van der, & Zvolanek, K. (2023). *physiopy/phys2bids: BIDS formatting of physiological recordings*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.7734038>
- Ali, S. S., Lifshitz, M., & Raz, A. (2014). Empirical neuroenchantment: From reading minds to thinking critically. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(MAY), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00357>
- Allen, M., & Friston, K. J. (2018). From cognitivism to autopoiesis: towards a computational framework for the embodied mind. *Synthese*, 195(6), 2459–2482. <https://doi.org/10.1007/s11229-016-1288-5>
- Barrett, L. F. (2017). The theory of constructed emotion: an active inference account of interoception and categorization. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(1), 1–23. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSW154>
- Barrett, L. F., & Bar, M. (2009). See it with feeling: Affective predictions during object perception. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1521), 1325–1334. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0312>
- Barrett, L. F., & Satpute, A. B. (2013). Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: Towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3), 361–372. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.012>
- Barrett, L., & Lindquist, K. (2012). A functional architecture of the human brain: Emerging insights from the science of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.09.005.A>
- Bazeille, T., DuPre, E., Richard, H., Poline, J. B., & Thirion, B. (2021). An empirical evaluation of functional alignment using inter-subject decoding. *NeuroImage*, 245, 118683. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118683>
- Beissner, F., Meissner, K., Bär, K. J., & Napadow, V. (2013). The autonomic brain: An activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10503–10511. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1103-13.2013>
- Bellec, P., & Boyle, J. (2019). *Bridging the gap between perception and action: the case for neuroimaging, AI and video games*. <https://psyarxiv.com/3epws/download>

- Berkovich-Ohana, A., & Glicksohn, J. (2014). The consciousness state space (CSS)-a unifying model for consciousness and self. *Frontiers in Psychology*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00341>
- Billman, G. E., Huikuri, H. V., Sacha, J., & Trimmel, K. (2015). An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Frontiers in Physiology*, 6(February), 2013–2015. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00055>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/MRM.1910340409>
- Bottenhorn, K. L., Salo, T., Riedel, M. C., Sutherland, M. T., Robinson, J. L., Musser, E. D., & Laird, A. R. (2022). Denoising physiological data collected during multi-band, multi-echo EPI sequences. *BioRxiv*, 2021.04.01.437293. <https://doi.org/10.1101/2021.04.01.437293>
- Bouizegarene, N., Ramstead, M. J. D., Constant, A., Friston, K. J., & Kirmayer, L. J. (2023). Narrative as Active Inference: An Integrative Account of the Functions of Narratives Nabil. *Preprint*. <https://psyarxiv.com/47ub6/>
- Boukhdhir, A., Zhang, Y., Mignotte, M., & Bellec, P. (2020). Unraveling reproducible dynamic states of individual brain functional parcellation. *Network Neuroscience*, 1–41. https://doi.org/10.1162/netn_a_00168
- Boyle, G. J., Helmes, E., Matthews, G., & Izard, C. E. (2015). Measures of Affect Dimensions. In *Measures of Personality and Social Psychological Constructs*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386915-9.00008-5>
- Boyle, J., Pinsard, B., Bellec, P., Rainville, P., Brambati, S., Fuente, A., & Cyr, A. (2022). Courtois Neuromod project: a deep, multi-domain fMRI dataset to build individual brain models. *Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, poster #3034.
- Brooks, J. A., Stolier, R. M., & Freeman, J. B. (2021). Computational approaches to the neuroscience of social perception. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 16(8), 827–837. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSAA127>
- Bruineberg, J., & Rietveld, E. (2014). Self-organization, free energy minimization, and optimal grip on a field of affordances. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(AUG), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00599>
- Bulte, D., & Wartolowska, K. (2017). Monitoring cardiac and respiratory physiology during FMRI. *NeuroImage*, 154, 81–91. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.12.001>
- Byun, S., Kim, A. Y., Jang, E. H., Kim, S., Choi, K. W., Yu, H. Y., & Jeon, H. J. (2019). Entropy analysis of heart rate variability and its application to recognize major depressive disorder: A pilot study. *Technology and Health Care*, 27(S1), S407–S424. <https://doi.org/10.3233/THC-199037>
- Candia-Rivera, D., Catrambone, V., Barbieri, R., & Valenza, G. (2022). Functional assessment of bidirectional cortical and peripheral neural control on heartbeat dynamics: A brain-heart study on thermal stress. *NeuroImage*, 251, 119023. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2022.119023>

- Chen, G., Shin, Y. W., Taylor, P. A., Glen, D. R., Reynolds, R. C., Israel, R. B., & Cox, R. W. (2016). Untangling the relatedness among correlations, part I: Nonparametric approaches to inter-subject correlation analysis at the group level. *NeuroImage*, *142*, 248–259. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.023>
- Chen, G., Taylor, P. A., Shin, Y. W., Reynolds, R. C., & Cox, R. W. (2017). Untangling the Relatedness among Correlations, Part II: Inter-Subject Correlation Group Analysis through Linear Mixed-Effects Modeling. *NeuroImage*, *147*, 825. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.08.029>
- Cohen, S. S., Madsen, J., Touchan, G., Robles, D., Lima, S. F. A., Henin, S., & Parra, L. C. (2018). Neural engagement with online educational videos predicts learning performance for individual students. *Neurobiology of Learning and Memory*, *155*, 60–64. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2018.06.011>
- Colombetti, G. (2013). Enaction, Sense-Making, and Emotion. *Enaction*, *April*, 144–164. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9780262014601.003.0006>
- Colombetti, G., Krueger, J., & Roberts, T. (2018). Editorial: Affectivity Beyond the Skin. *Frontiers in Psychology*, *9*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01307>
- Colombetti, G., & Zavala, E. (2019). Are emotional states based in the brain? A critique of affective brainocentrism from a physiological perspective. *Biology and Philosophy*, *34*(5), 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10539-019-9699-6>
- Constant, A., Ramstead, M. J. D., Veissière, S. P. L., & Friston, K. (2019). Regimes of expectations: An active inference model of social conformity and human decision making. *Frontiers in Psychology*, *10*(MAR), 679. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00679/BIBTEX>
- Cookiecutter. (2018). *Cookiecutter python data science project template*. <http://drivendata.github.io/cookiecutter-data-science/>
- Critchley, H. D., & Harrison, N. A. (2013). Visceral Influences on Brain and Behavior. *Neuron*, *77*(4), 624–638. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.02.008>
- Cutting, J. E., & Armstrong, K. L. (2019). Large-scale narrative events in popular cinema. *Cognitive Research: Principles and Implications*, *4*(1). <https://doi.org/10.1186/s41235-019-0188-x>
- Czepiel, A., Fink, L. K., Fink, L. T., Wald-Fuhrmann, M., Tröndle, M., & Merrill, J. (2021). Synchrony in the periphery: inter-subject correlation of physiological responses during live music concerts. *Scientific Reports 2021 11:1*, *11*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00492-3>
- Dadi, K., Varoquaux, G., Machlouzarides-Shalit, A., Gorgolewski, K. J., Wassermann, D., Thirion, B., & Mensch, A. (2020). Fine-grain atlases of functional modes for fMRI analysis. *NeuroImage*, *221*, 117126. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2020.117126>
- Defense Advanced Research Projects Agency. (n.d.). *Narrative Networks*. Retrieved April 24, 2023, from <https://www.darpa.mil/program/narrative-networks>

- Di Bernardo, M. (2021). Neurophenomenology and Intersubjectivity: An Interdisciplinary Approach. *Axiomathes* 2021, 1–17. <https://doi.org/10.1007/S10516-021-09590-3>
- Dikker, S., Montgomery, S., Tunca, S., Dikker, S., Tunca, S., & Montgomery, S. (2019). Using Synchrony-Based Neurofeedback in Search of Human Connectedness. *Brain Art*, 161–206. https://doi.org/10.1007/978-3-030-14323-7_6
- Dikker, S., Silbert, L. J., Hasson, U., & Zevin, J. D. (2014). On the same wavelength: Predictable language enhances speaker-listener brain-to-brain synchrony in posterior superior temporal gyrus. *Journal of Neuroscience*, 34(18), 6267–6272. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3796-13.2014>
- Dikker, S., Wan, L., Davidesco, I., Kaggen, L., Oostrik, M., McClintock, J., Rowland, J., Michalareas, G., Van Bavel, J. J., Ding, M., & Poeppel, D. (2017). Brain-to-Brain Synchrony Tracks Real-World Dynamic Group Interactions in the Classroom. *Current Biology*, 27(9), 1375–1380. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2017.04.002>
- Dor-Ziderman, Y., Cohen, D., Levit-Binnun, N., & Golland, Y. (2021). Synchrony with distress in affective empathy and compassion. *Psychophysiology*, 58(10), e13889. <https://doi.org/10.1111/PSYP.13889>
- Elgendi, M., Norton, I., Brearley, M., Abbott, D., & Schuurmans, D. (2013). Systolic Peak Detection in Acceleration Photoplethysmograms Measured from Emergency Responders in Tropical Conditions. *PLOS ONE*, 8(10), e76585. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0076585>
- Engel, A. K., Fries, P., König, P., Brecht, M., & Singer, W. (1999). Temporal Binding, Binocular Rivalry, and Consciousness. *Consciousness and Cognition*, 8(2), 128–151. <https://doi.org/10.1006/ccog.1999.0389>
- Esteban, O., Markiewicz, C. J., Blair, R. W., Moodie, C. A., Isik, A. I., Erramuzpe, A., Kent, J. D., Goncalves, M., DuPre, E., Snyder, M., Oya, H., Ghosh, S. S., Wright, J., Durnez, J., Poldrack, R. A., & Gorgolewski, K. J. (2018). fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nature Methods* 2018 16:1, 16(1), 111–116. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0235-4>
- Fell, J. (2004). Identifying neural correlates of consciousness: The state space approach. *Consciousness and Cognition*, 13(4), 709–729. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.07.001>
- Flores-González, L. M. (2008). Phenomenological Views on Intersubjectivity: Towards a Reinterpretation of Consciousness. *Integrative Psychological and Behavioral Science* 2007 42:2, 42(2), 187–193. <https://doi.org/10.1007/S12124-007-9044-5>
- Fortier, E., Bellec, P., Boyle, J., & Fuente, A. (2023). MRI noise and auditory health: Can one hundred scans be linked to hearing loss? *Preprint*. <https://psyarxiv.com/7xkng/>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience* 2007 8:9, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. https://doi.org/10.1073/PNAS.0504136102/SUPPL_FILE/04136FIG5.PDF
- Friedman, B. H., & Thayer, J. F. (1998). Autonomic balance revisited: Panic anxiety and heart rate variability. *Journal of Psychosomatic Research*, 44(1), 133–151. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00202-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00202-X)
- Friston, K. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1–2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Friston, K. (2003). Functional Integration in the Brain. *Human Brain Function: Second Edition*, 68(October 2001), 971–997. <https://doi.org/10.1016/B978-012264841-0/50050-0>
- Friston, K. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Froese, T., & Krueger, J. (2020). *Lost in the socially extended mind: Genuine intersubjectivity and disturbed self-other demarcation in schizophrenia*. <https://doi.org/10.31234/OSF.IO/3GE6M>
- Fu, D., Incio-Serra, N., Motta-Ochoa, R., & Blain-Moraes, S. (2021). Interpersonal Physiological Synchrony for Detecting Moments of Connection in Persons With Dementia: A Pilot Study. *Frontiers in Psychology*, 12, 5797. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.749710/BIBTEX>
- Gallese, V. (2003). The Roots of Empathy: The Shared Manifold Hypothesis and the Neural Basis of Intersubjectivity. *Psychopathology*, 36(4), 171–180. <https://doi.org/10.1159/000072786>
- Gallese, V., & Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the theory of mind rreading. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(12), 493–501.
- Gao, J., Chen, G., Wu, J., Wang, Y., Hu, Y., Xu, T., Zuo, X. N., & Yang, Z. (2020). Reliability map of individual differences reflected in inter-subject correlation in naturalistic imaging. *NeuroImage*, 223(March), 117277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117277>
- Glover, G. H., Li, T.-Q., & Ress, D. (2000). *Image-Based Method for Retrospective Correction of Physiological Motion Effects in fMRI: RETROICOR*. <http://www.cmrr.umn.edu/soft->
- Gorgolewski, K. J., Auer, T., Calhoun, V. D., Craddock, R. C., Das, S., Duff, E. P., Flandin, G., Ghosh, S. S., Glatard, T., Halchenko, Y. O., Handwerker, D. A., Hanke, M., Keator, D., Li, X., Michael, Z., Maumet, C., Nichols, B. N., Nichols, T. E., Pellman, J., ... Poldrack, R. A. (2016). The brain imaging data structure, a format for organizing and describing outputs of neuroimaging experiments. *Scientific Data* 2016 3:1, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.44>
- Gratton, C., & Braga, R. M. (2021). Editorial overview: Deep imaging of the individual brain: past, practice, and promise. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 40, iii–vi. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.06.011>
- Gray, M. A., Rylander, K., Harrison, N. A., Wallin, B. G., & Critchley, H. D. (2009). Following One’s Heart: Cardiac Rhythms Gate Central Initiation of Sympathetic Reflexes. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1817–1825. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3363-08.2009>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258.
https://doi.org/10.1073/PNAS.0135058100/SUPPL_FILE/5058TABLE7.HTML
- Grossi, D., & Trojano, L. (2015). Neural bases of emotion regulation. *Handbook on Emotion Regulation: Processes, Cognitive Effects and Social Consequences*, 16(November), 127–141.
<https://doi.org/10.1038/nrn4044>
- Guénin-Carlut, A. (2022). Thinking like a State : Embodied intelligence in the deep history of our collective mind. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 1261(1), 012026. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/1261/1/012026>
- Hansen, A. L., Johnsen, B. H., & Thayer, J. F. (2003). Vagal influence on working memory and attention. *International Journal of Psychophysiology*, 48(3), 263–274.
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00073-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00073-4)
- Hasson, U., Avidan, G., Gelbard, H., Vallines, I., Harel, M., Minshew, N., & Behrmann, M. (2009). Shared and idiosyncratic cortical activation patterns in autism revealed under continuous real-life viewing conditions. *Autism Research*, 2(4), 220–231. <https://doi.org/10.1002/aur.89>
- Hasson, U., Furman, O., Clark, D., Dudai, Y., & Davachi, L. (2008). Enhanced Intersubject Correlations during Movie Viewing Correlate with Successful Episodic Encoding. *Neuron*, 57(3), 452–462. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.12.009>
- Hasson, U., Malach, R., & Heeger, D. J. (2010). Reliability of cortical activity during natural stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(1), 40–48.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.10.011>
- Hasson, U., Nir, Y., Levy, I., Fuhrmann, G., & Malach, R. (2004). Intersubject Synchronization of Cortical Activity During Natural Vision. *Science*, 303(5664), 1634–1640.
<https://doi.org/10.1126/science.1089506>
- Herate, C., Brochard, P., De Vathaire, F., Ricoul, M., Martins, B., Laurier, L., Deverre, J. R., Thirion, B., Hertz-Pannier, L., & Sabatier, L. (2022). The effects of repeated brain MRI on chromosomal damage. *European Radiology Experimental*, 6(1).
<https://doi.org/10.1186/S41747-022-00264-2>
- Herbec, A., Kauppi, J. P., Jola, C., Tohka, J., & Pollick, F. E. (2015). Differences in fMRI intersubject correlation while viewing unedited and edited videos of dance performance. *Cortex*, 71, 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.06.026>
- Hesp, C., Smith, R., Parr, T., Allen, M., Friston, K. J., & Ramstead, M. J. D. (2019). Deeply Felt Affect: The Emergence of Valence in Deep Active Inference. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 4, 1–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.07.011>
- Holzman, J. B., & Bridgett, D. J. (2017). Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74, 233–255. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.032>
- Hutton, N. (2020). *In-Silico*. <https://insilicofilm.com/>
- Iotzov, I., Fidali, B. C., Petroni, A., Conte, M. M., Schiff, N. D., & Parra, L. C. (2017). Divergent

- neural responses to narrative speech in disorders of consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(11), 784–792. <https://doi.org/10.1002/acn3.470>
- Jääskeläinen, I. P., Klucharev, V., Panidi, K., & Shestakova, A. N. (2020). Neural Processing of Narratives: From Individual Processing to Viral Propagation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14(June), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00253>
- Jääskeläinen, I. P., Koskentalo, K., Balk, M. H., Autti, T., Kauramäki, J., Pomren, C., & Sams, M. (2008). Inter-Subject Synchronization of Prefrontal Cortex Hemodynamic Activity During Natural Viewing. *The Open Neuroimaging Journal*, 2(1), 14–19. <https://doi.org/10.2174/1874440000802010014>
- Kauppi, J. P., Jääskeläinen, I. P., Sams, M., & Tohka, J. (2010). Inter-subject correlation of brain hemodynamic responses during watching a movie: Localization in space and frequency. *Frontiers in Neuroinformatics*, 4(MAR), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fninf.2010.00005>
- Kiverstein, J., & Miller, M. (2015). The embodied brain: Towards a radical embodied cognitive neuroscience. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(MAY), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00237>
- Kodama, K., Tanaka, S., Shimizu, D., Hori, K., & Matsui, H. (2018). Heart Rate Synchrony in Psychological Counseling: A Case Study. *Psychology*, 09(07), 1858–1874. <https://doi.org/10.4236/psych.2018.97108>
- Koole, S. L., Tschacher, W., Butler, E., Dikker, S., & Wilderjans, T. (2019). *In Sync with Your Shrink: The Vital Role of Interpersonal Synchrony in Psychotherapy*.
- Kragel, P. A., & Labar, K. S. (2014). Advancing emotion theory with multivariate pattern classification. In *Emotion Review* (Vol. 6, Issue 2, pp. 160–174). <https://doi.org/10.1177/1754073913512519>
- Kreibig, S. D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological Psychology*, 84(3), 394–421. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.03.010>
- Kreibig, S. D., Samson, A. C., & Gross, J. J. (2013). The psychophysiology of mixed emotional states. *Psychophysiology*, 50(8), 799–811. <https://doi.org/10.1111/psyp.12064>
- Kreibig, S. D., Wilhelm, F. H., Roth, W. T., & Gross, J. J. (2007). Cardiovascular, electrodermal, and respiratory response patterns to fear- and sadness-inducing films. *Psychophysiology*, 44(5), 787–806. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00550.x>
- Kriegeskorte, N., Mur, M., & Bandettini, P. (2008). Representational similarity analysis - connecting the branches of systems neuroscience. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2(NOV), 4. <https://doi.org/10.3389/NEURO.06.004.2008/BIBTEX>
- Kumar, M., Anderson, M. J., Antony, J. W., Baldassano, C., Brooks, P. P., Cai, M. B., Chen, P.-H. C., Ellis, C. T., Henselman-Petrusek, G., Huberdeau, D., Hutchinson, J. B., Li, Y. P., Lu, Q., Manning, J. R., Mennen, A. C., Nastase, S. A., Richard, H., Schapiro, A. C., Schuck, N. W., ... Norman, K. A. (2022). BrainIAK: The Brain Imaging Analysis Kit. *Aperture Neuro*, 2021(4), 1–63. <https://doi.org/10.52294/31bb5b68-2184-411b-8c00-a1dacb61e1da>
- Kumar, M., Ellis, C. T., Lu, Q., Zhang, H., Capotă, M., Willke, T. L., Ramadge, P. J., Turk-Browne,

- N. B., & Norman, K. A. (2020). BrainIAK tutorials: User-friendly learning materials for advanced fMRI analysis. *PLoS Computational Biology*, *16*(1), e1007549. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007549>
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 8, Issue FEB). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- Lahnakoski, J. M., Glerean, E., Jääskeläinen, I. P., Hyönä, J., Hari, R., Sams, M., & Nummenmaa, L. (2014). Synchronous brain activity across individuals underlies shared psychological perspectives. *NeuroImage*, *100*, 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.022>
- Lajoie, C. (2016). M. Doyon et T. Breyer, Normativity in Perception, Palgrave MacMillan, 2015. *Philosophiques*, *43*(1), 159–162. <https://doi.org/10.7202/1036477AR>
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009a). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, *44*(1), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>
- Lane, R. D., McRae, K., Reiman, E. M., Chen, K., Ahern, G. L., & Thayer, J. F. (2009b). Neural correlates of heart rate variability during emotion. *NeuroImage*, *44*(1), 213–222. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.07.056>
- Legrand, N., & Allen, M. (2022). Systole: A python package for cardiac signal synchrony and analysis. *Journal of Open Source Software*, *7*(69), 3832. <https://doi.org/10.21105/JOSS.03832>
- Lewis, M. D. (2005). Bridging emotion theory and neurobiology through dynamic systems modeling. *Behavioral and Brain Sciences*, *28*(2), 169–194. <https://doi.org/10.1017/S0140525X0500004X>
- Liang, M., Mouraux, A., Hu, L., & Iannetti, G. D. (2013). Primary sensory cortices contain distinguishable spatial patterns of activity for each sense. *Nature Communications*, *4*. <https://doi.org/10.1038/NCOMMS2979>
- Lindquist, K. A. (2012). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behavioral and Brain Sciences*, *35*(3), 121–143. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Lipponen, J. A., & Tarvainen, M. P. (2019). A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *Journal of Medical Engineering & Technology*, *43*(3), 173–181. <https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1640306>
- Lutz, A., Lachaux, J. P., Martinerie, J., & Varela, F. J. (2002). Guiding the study of brain dynamics by using first-person data: Synchrony patterns correlate with ongoing conscious states during a simple visual task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(3), 1586–1591. <https://doi.org/10.1073/PNAS.032658199/ASSET/C10354B4-C58F-4A5C-A27F-40E57FF2322A/ASSETS/GRAPHIC/PQ0326581005.JPEG>
- Madsen, J., & Parra, L. C. (2022). Cognitive processing of a common stimulus synchronizes brains, hearts, and eyes. *PNAS Nexus*, *1*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac020>

- Madsen, J., & Parra, L. C. (2023). Brain-body interaction during natural story listening. *BioRxiv*, 2023.01.31.526511. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.31.526511v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.31.526511v1.abstract>
- Makowski, D., Pham, T., Lau, Z. J., Brammer, J. C., Lespinasse, F., Pham, H., Schölzel, C., & Chen, S. H. A. (2021). NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing. *Behavior Research Methods*, 53(4), 1689–1696. <https://doi.org/10.3758/S13428-020-01516-Y/TABLES/3>
- Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., Bezgin, G., Eickhoff, S. B., Castellanos, F. X., Petrides, M., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(44), 12574–12579. https://doi.org/10.1073/PNAS.1608282113/SUPPL_FILE/PNAS.201608282SI.PDF
- Matusz, P. J., Dikker, S., Huth, A. G., & Perrodin, C. (2019). Are we ready for real-world neuroscience? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(3), 327. https://doi.org/10.1162/JOCN_E_01276
- McCraty, R., Atkinson, M., Tomasino, D., & Bradley, R. T. (2009). The coherent heart: Heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. *Integral Review*, 5(2), 10–115. [https://doi.org/Publication No. 06-022](https://doi.org/Publication%20No.%2006-022)
- Moore, G. A., & Calkins, S. D. (2004). Infants' Vagal Regulation in the Still-Face Paradigm Is Related to Dyadic Coordination of Mother-Infant Interaction. *Developmental Psychology*, 40(6), 1068. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.40.6.1068>
- Murphy, K., & Fox, M. D. (2017). Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI. *Neuroimage*, 154, 169. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.11.052>
- Nabian, M., Yin, Y., ... J. W.-I. journal of, & 2018, undefined. (n.d.). An Open-Source Feature Extraction Tool for the Analysis of Peripheral Physiological Data. *Ieeexplore.Ieee.Org*. Retrieved May 8, 2019, from <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8510820/>
- Naselaris, T., Allen, E., & Kay, K. (2021). Extensive sampling for complete models of individual brains. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 40, 45–51. <https://doi.org/10.1016/J.COBEHA.2020.12.008>
- Nastase, S. A., Gazzola, V., Hasson, U., & Keysers, C. (2019). Measuring shared responses across subjects using intersubject correlation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(6), 669–687. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz037>
- Nguyen, M., Vanderwal, T., & Hasson, U. (2019a). Shared understanding of narratives is correlated with shared neural responses. *NeuroImage*, 184(May 2018), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.010>
- Nguyen, M., Vanderwal, T., & Hasson, U. (2019b). Shared understanding of narratives is correlated with shared neural responses. *NeuroImage*, 184, 161–170.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.010>

- Noble, S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2019). A decade of test-retest reliability of functional connectivity: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage*, 203(August), 116157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116157>
- Nummenmaa, L., Glerean, E., Viinikainen, M., Jääskeläinen, I. P., Hari, R., & Sams, M. (2012). Emotions promote social interaction by synchronizing brain activity across individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(24), 9599–9604. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206095109>
- Nummenmaa, L., Lahnakoski, J. M., & Glerean, E. (2018). Sharing the social world via intersubject neural synchronisation. *Current Opinion in Psychology*, 24, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2018.02.021>
- OpenAI. (2023). *GPT-4 Technical Report*. <http://arxiv.org/abs/2303.08774>
- Park, G., & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: Cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in Psychology*, 5(MAY), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00278>
- Park, G., Van Bavel, J. J., Vasey, M. W., & Thayer, J. F. (2012). Cardiac vagal tone predicts inhibited attention to fearful faces. *Emotion*, 12(6), 1292–1302. <https://doi.org/10.1037/a0028528>
- Pérez, P., Madsen, J., Banellis, L., Türker, B., Raimondo, F., Perlberg, V., Valente, M., Niérat, M. C., Puybasset, L., Naccache, L., Similowski, T., Cruse, D., Parra, L. C., & Sitt, J. D. (2021). Conscious processing of narrative stimuli synchronizes heart rate between individuals. *Cell Reports*, 36(11). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109692>
- Pham, T., Lau, Z. J., Chen, S. H. A., & Makowski, D. (2021). Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/S21123998>
- Quintana, D. S. (2017). Statistical considerations for reporting and planning heart rate variability case-control studies. *Psychophysiology*, 54(3), 344–349. <https://doi.org/10.1111/psyp.12798>
- Rainville, P., Bechara, A., Naqvi, N., & Damasio, A. R. (2006). Basic emotions are associated with distinct patterns of cardiorespiratory activity. *International Journal of Psychophysiology*, 61(1), 5–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.024>
- Ramstead, M. J. D., Kirchhoff, M. D., & Friston, K. J. (2020). A tale of two densities: active inference is enactive inference. *Adaptive Behavior*, 28(4), 225–239. https://doi.org/10.1177/1059712319862774/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1059712319862774-FIG4.JPEG
- Ramstead, M. J. D., Veissière, S. P. L., & Kirmayer, L. J. (2016). Cultural affordances: Scaffolding local worlds through shared intentionality and regimes of attention. *Frontiers in Psychology*, 7(JUL), 1090. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2016.01090/BIBTEX>
- Riganello, F., Larroque, S. K., Perri, C. Di, Prada, V., Sannita, W. G., & Laureys, S. (2019). Measures of CNS-autonomic interaction and responsiveness in disorder of consciousness.

- Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00530>
- Russell, J. A. (2003). Core Affect and the Psychological Construction of Emotion. *Psychological Review*, 110(1), 145–172. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.110.1.145>
- Saalasti, S., Alho, J., Bar, M., Glerean, E., Honkela, T., Kauppila, M., Sams, M., & Jääskeläinen, I. P. (2019). Inferior parietal lobule and early visual areas support elicitation of individualized meanings during narrative listening. *Brain and Behavior*, 9(5), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1288>
- Salehi, M., Karbasi, A., Barron, D. S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). State-specific individualized functional networks form a predictive signature of brain state. *BioRxiv*, 203, 372110. <https://doi.org/10.1101/372110>
- Samara, A., Eilbott, J., Margulies, D. S., Xu, T., & Vanderwal, T. (2023). Cortical gradients during naturalistic processing are hierarchical and modality-specific. *NeuroImage*, 271, 120023. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2023.120023>
- Sandved-Smith, L., Hesp, C., Mattout, J., Friston, K., Lutz, A., & Ramstead, M. J. D. (2021). Towards a computational phenomenology of mental action: modelling meta-awareness and attentional control with deep parametric active inference. *Neuroscience of Consciousness*, 2021(1), 1–16. <https://doi.org/10.1093/NC/NIAB018>
- Scheerer, E. (1994). Psychoneural isomorphism: Historical background and current relevance. *Philosophical Psychology*, 7(2), 183–210. <https://doi.org/10.1080/09515089408573119>
- Schyns, P. G., Gosselin, F., & Smith, M. L. (2009). Information processing algorithms in the brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.09.008>
- Seth, A. K., & Friston, K. J. (2016). Active interoceptive inference and the emotional brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708). <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0007>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5(September), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shepard, R. N., & Chipman, S. (1970). Second-order isomorphism of internal representations: Shapes of states. *Cognitive Psychology*, 1(1), 1–17. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(70\)90002-2](https://doi.org/10.1016/0010-0285(70)90002-2)
- Simony, E., Honey, C. J., Chen, J., Lositsky, O., Yeshurun, Y., Wiesel, A., & Hasson, U. (2016). Dynamic reconfiguration of the default mode network during narrative comprehension. *Nature Communications*, 7(May 2015). <https://doi.org/10.1038/ncomms12141>
- So, T. Y., Li, M. Y. E., & Lau, H. (2021a). Between-subject correlation of heart rate variability predicts movie preferences. *PLoS ONE*, 16(2 February), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247625>
- So, T. Y., Li, M. Y. E., & Lau, H. (2021b). Between-subject correlation of heart rate variability predicts movie preferences. *PLOS ONE*, 16(2), e0247625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247625>
- Sonkusare, S., Breakspear, M., & Guo, C. (2019). Naturalistic Stimuli in Neuroscience: Critically

- Acclaimed. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(8), 699–714.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.05.004>
- Stuldreher, I. V., Thammasan, N., van Erp, J. B. F., & Brouwer, A. M. (2020). Physiological Synchrony in EEG, Electrodermal Activity and Heart Rate Detects Attentionally Relevant Events in Time. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.575521>
- Stuldreher, I. V., Thammasan, N., Van Erp, J. B. F., & Brouwer, A. M. (2020). Physiological synchrony in EEG, electrodermal activity and heart rate reflects shared selective auditory attention. *Journal of Neural Engineering*, 17(4). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aba87d>
- Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93(5), 1043–1065.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598068>
- Thayer, J. F., & Friedman, B. H. (2002). Stop that! Inhibition, sensitization, and their neurovisceral concomitants. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 123–130.
<https://doi.org/10.1111/1467-9450.00277>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, 61(3), 201–216.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
- Thayer, J. F., & Sternberg, E. (2006). Beyond heart rate variability: Vagal regulation of allostatic systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1088, 361–372.
<https://doi.org/10.1196/annals.1366.014>
- Tripathi, V., & Garg, R. (2022). Weak task synchronization of default mode network in task based paradigms. *NeuroImage*, 251(June 2021), 118940.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118940>
- Valencia, A. L., & Froese, T. (2020). What binds us? Inter-brain neural synchronization and its implications for theories of human consciousness. *Neuroscience of Consciousness*, 2020(1).
<https://doi.org/10.1093/NC/NIAA010>
- Valenza, G., Citi, L., Scilingo, E. P., & Barbieri, R. (2014a). Inhomogeneous point-process entropy: An instantaneous measure of complexity in discrete systems. *PHYSICAL REVIEW E*, 89, 52803. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.052803>
- Valenza, G., Citi, L., Scilingo, E. P., & Barbieri, R. (2014b). Inhomogeneous point-process entropy: An instantaneous measure of complexity in discrete systems. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 89(5), 052803.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.89.052803>
- Valenza, G., Passamonti, L., Duggento, A., Toschi, N., & Barbieri, R. (2020). *Uncovering complex central autonomic networks at rest: a functional magnetic resonance imaging study on complex cardiovascular oscillations*. *March*. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0878>
- Van Buuren, M., Gladwin, T. E., Zandbelt, B. B., Van Den Heuvel, M., Ramsey, N. F., Kahn, R. S., & Vink, M. (2009). Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Human Brain Mapping*, 30(9), 3031–3042.

<https://doi.org/10.1002/hbm.20729>

- van Gent, P., Farah, H., van Nes, N., & van Arem, B. (2019). Analysing noisy driver physiology real-time using off-the-shelf sensors: Heart rate analysis software from the taking the fast lane project. *Journal of Open Research Software*, 7(1). <https://doi.org/10.5334/jors.241>
- Vanderwal, T., Kelly, C., Eilbott, J., Mayes, L. C., & Castellanos, F. X. (2015). Inscapes : A movie paradigm to improve compliance in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 122(6188), 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.069>
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., & Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(4), 229–239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Varela, F., Maturana, H., & Uribe, R. (1974). Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. *BioSystems*, 5(4), 187–196. [https://doi.org/10.1016/0303-2647\(74\)90031-8](https://doi.org/10.1016/0303-2647(74)90031-8)
- Wager, T. D., Kang, J., Johnson, T. D., Nichols, T. E., Satpute, A. B., & Barrett, L. F. (2015). A Bayesian Model of Category-Specific Emotional Brain Responses. *PLoS Computational Biology*, 11(4), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004066>
- Westlin, C., Theriault, J. E., Katsumi, Y., Nieto-Castanon, A., Kucyi, A., Ruf, S. F., Brown, S. M., Pavel, M., Erdogmus, D., Brooks, D. H., Quigley, K. S., Whitfield-Gabrieli, S., & Barrett, L. F. (2023). Improving the study of brain-behavior relationships by revisiting basic assumptions. *Trends in Cognitive Sciences*, 27(3), 246–257. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.12.015>
- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>
- Yeo, T. B., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fisch, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125. <https://doi.org/10.1152/JN.00338.2011>
- Yoo, H. J., Thayer, J. F., Greening, S., Lee, T. H., Ponzio, A., Min, J., Sakaki, M., Nga, L., Mather, M., & Koenig, J. (2018). Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples. *Brain Structure and Function*, 223(2), 727–737. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1519-7>

Annexe

Behavior Research Methods (2021) 53:1689–1696
<https://doi.org/10.3758/s13428-020-01516-y>



NeuroKit2: A Python toolbox for neurophysiological signal processing

Dominique Makowski¹ · Tam Pham¹ · Zen J. Lau¹ · Jan C. Brammer² · François Lespinasse^{3,4} ·

Hung Pham⁵ · Christopher Scholzel⁶ · S. H. Annabel Chen^{1,7,8}

Accepted: 19 November 2020 / Published online: 2 February 2021
© The Psychonomic Society, Inc. 2021

Abstract

NeuroKit2 is an open-source, community-driven, and user-centered Python package for neurophysiological signal processing. It provides a comprehensive suite of processing routines for a variety of bodily signals (e.g., ECG, PPG, EDA, EMG, RSP). These processing routines include high-level functions that enable data processing in a few lines of code using validated pipelines, which we illustrate in two examples covering the most typical scenarios, such as an event-related paradigm and an interval-related analysis. The package also includes tools for specific processing steps such as rate extraction and filtering methods, offering a trade-off between high-level convenience and fine-tuned control. Its goal is to improve transparency and reproducibility in neurophysiological research, as well as foster exploration and innovation. Its design philosophy is centred on user-experience and accessibility to both novice and advanced users.

Keywords Neurophysiology · Biosignals · Python · ECG · EDA · EMG

Neurophysiological measurements increasingly gain popularity in the study of cognition and behavior. These measurements include electroencephalography (EEG), electrocardiography (ECG), electromyography (EMG) and electrodermal activity (EDA). Their popularity is driven by theoretical motivations (e.g., the growth of embodied or affective neuroscience; Kiverstein and Miller, 2015) as well

availability of recording devices (e.g., wearables; Yuehong et al., 2016). Moreover, the extraction of meaningful information from neurophysiological signals is facilitated by current advances in signal processing algorithms (Clifton et al., 2012; Roy et al., 2019). Unfortunately, these algorithms are often not distributed in a usable way (i.e., in the form of packaged code) which makes them inaccessible to researchers who do not have the time or experience to implement them. Moreover, many software tools for neurophysiological analyses are limited to a single type of signal (for instance ECG). This makes it inconvenient for researchers who might have to concurrently rely on a number of software packages to process and analyze multimodal data.

Additionally, psychology and neuroscience face a “reproducibility crisis” (Maizey & Tzavella, 2019; Miłkowski et al., 2018; Nosek et al., 2015; Topalidou et al., 2015) which has led to a profound reassessment of research practices (by researchers, publishers, funding agencies, etc.). The opacity of data

Dominique Makowski
dmakowski@ntu.edu.sg

¹ School of Social Sciences, Nanyang Technological University, HSS 04-19, 48 Nanyang Avenue, Singapore, Singapore

² Behavioural Science Institute, Radboud University, Nijmegen, Netherlands

³ Departement de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴ Centre de Recherche de l'Institut Universitaire Geriatrique de Montréal, Montréal, Canada

⁵ Eureka Robotics, Singapore, Singapore

⁶ Life Science Informatics, THM University of Applied Sciences, Giessen, Germany

⁷ Centre for Research and Development in Learning, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore

⁸ Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore

as practical reasons. The latter include low costs (especially compared with other imaging techniques, such as MRI or MEG), ease of use (e.g., portability, setup speed), and the increasing

processing, such as ill-specified, or inaccessible analysis pipelines, plays a major role in the crisis. This issue could in part be alleviated by making analyses code an integral part of scientific publications, rather than treating a paper as the sole and most important part of the research project. However, distributing the analysis script alongside the paper poses new challenges: Scripts must be shareable (not always feasible with closed-source and proprietary software or programming languages), accessible (well-documented and organized scripts) and reproducible (which is difficult for software relying on graphical user interfaces - GUI - in which the manual point-and-click sequence can be hard to automate).

NeuroKit2, addresses these challenges by offering a free, user-centered, and comprehensive solution for neurophysiological data processing, with an initial focus on bodily signals including ECG (electrocardiography is used to measure cardiac activity), PPG (photoplethysmogram is an optical measurement of blood flow), RSP (respiration measures), EDA (electrodermal

activity measuring the electrical conductance of the skin), EMG (electromyography measuring muscular activity) and EOG (electrooculography measuring eye movements). It also provides modality-independent functions that can be used for other modalities such as EEG (electroencephalography measuring electrical activity of the brain), for which more specific support is in development.

The open-source Python package is developed by a multi-disciplinary team that actively invites new collaborators. The target audience of *NeuroKit2* includes both experienced and novice programmers. Although being a programming-based tool, users not familiar with Python or other languages can start using the software (and improve their programming skills along the way) by following our step-by-step examples. Moreover, we also include a thorough tutorial on Python installation, as well as a “10 minutes introduction to Python” in the documentation. While many of the existing software caters to a single signal modality (e.g., *KUBIOS*©(Tarvainen et al., 2014), *HeartPy* (van

Gent et al., 2019) and *pyHRV* (Gomes et al., 2019) for ECG, *cvxEDA* (Greco et al., 2015), *Ledalab* (Benedek & Kaernbach, 2010), and *SCRalyze* (Bach, 2014) for EDA), *NeuroKit2* provides support for various signals and allows its users to process signals from multiple physiological modalities with a uniform application programming interface (API). It aims at being accessible, well-documented, well-tested, cutting-edge, flexible and efficient. The library allows users to select from a wide range of validated analysis pipelines and to create custom pipelines tailored to specific analyses requirements. Historically, *NeuroKit2* is the re-forged successor of *NeuroKit “1”* (Makowski, 2020), taking over its most successful features and design choices, and re-implementing them in a way that adheres to current best practices in open source software development.

NeuroKit2 offers a breadth of functionalities which includes, but is not limited to, signal simulation; data management (e.g., downloading existing datasets, reading and formatting files into a dataframe); event extraction

from signals; epoch extraction, signal processing (e.g., filtering, resampling, rate computation using different published algorithms detailed in the package’s documentation); spectral analyses; complexity and entropy analyses; and convenient statistical methods (e.g., K-means clustering, ICA or PCA). A variety of plotting functions allow for quick and expressive visualization of the signal processing and the resulting features.

The package is implemented in Python 3 (Van Rossum & Drake, 2009), which means that *NeuroKit2*’s users benefit from an large number of learning resources and a vibrant community. The package depends on relatively few, well established and robust packages from the numeric Python ecosystem such as *NumPy* (Harris et al., 2020), *pandas* (McKinney & et al. 2010), *SciPy* (Virtanen et al., 2020), *scikit-learn* (Pedregosa et al., 2011) and *Matplotlib* (Hunter, 2007) (with an additional system of optional dependencies), making *NeuroKit2* a viable dependency for other packages.

NeuroKit2's source code is available under the MIT license on GitHub (<https://github.com/neuropsychology/NeuroKit>). Its documentation (<https://neurokit2.readthedocs.io/>) is automatically built and rendered from the code and includes guides for installation and contribution, a description of the package's functions, as well as several "hands-on" examples and tutorials (e.g., how to extract and visualize individual heartbeats, how to analyze eventrelated data etc.). Importantly, users can add new examples by simply submitting a Jupyter notebook (Kluyver et al., 2016) to the GitHub repository. The notebook will automatically be displayed on the website, ensuring easily accessible and evolving documentation. Moreover, users can try out the example notebooks directly in their browser via a cloud-based *Binder* environment (Jupyter et al., 2018). Finally, the issue tracker on GitHub offers a convenient and public forum that allows users to report bugs, get help and gain insight into the development of the package. Our active

collaborators range from academics, professionals and practitioners in the life sciences and engineering fields (See the "authors" section on the package's documentation). Based on community feedback that we received (social networks, GitHub issues), *NeuroKit2* has attracted users of different profiles, ranging from those who are new to signal processing and programming to more experienced users.

NeuroKit2 aims at being reliable and trustworthy, including implementations of processing pipelines that have been described in peer-reviewed publications. Details and references regarding those pipelines are available in the package's documentation. Many pipelines have been tested against established software such as *BioSPPy* (Carreiras et al., 2015), *hrv* (Bartels & Pecanha, 2020), *PySiology* (Gabrieli et al., 2019), *HeartPy* (van Gent et al., 2019), *systole* (Legrand & Allen, 2020) or *nolds* (Scholzel, 2019). Additionally, the repository leverages a comprehensive test suite (using *pytest*) and continuous integration (using Travis-CI and GitHub actions) to ensure software stability and

quality. The test coverage and build status can transparently be tracked via the GitHub repository. Thanks to its collaborative and open development, *NeuroKit2* can remain cutting-edge and continuously evolve, adapt, and integrate new methods as they are emerging.

Finally, we believe that the design philosophy of *NeuroKit2* contributes to an efficient (i.e., allowing to achieve a lot with few functions) yet flexible (i.e., enabling fine control and precision over what is done) UI. We will illustrate these claims with two examples of common usecases (the interval-related analysis on resting state data and the event-related analysis), and will conclude by discussing how *NeuroKit2* contributes to neurophysiological research by raising the standards for validity, reproducibility and accessibility.

Design philosophy

NeuroKit2 aims at being accessible to beginners and, at the same time, offering a maximal level of control to experienced users. This is achieved by

allowing beginning users to implement complex processing pipelines with a few functions, while still providing experienced users with fine-tuned control over arguments and parameters. In concrete terms, this trade-off is enabled by an API structure organized in three layers.

Low-level: Base utilities for signal processing

The basic building blocks are functions for general signal processing, i.e., filtering, resampling, interpolation, peak detection, etc. These functions are modality-independent, and include several parameters (e.g., one can change the filtering method, frequencies, and order, by overwriting the default arguments). Most of these functions are based on established algorithms implemented in *scipy* (Virtanen et al., 2020). Examples of such functions include `signalfilter()`, `signalinterpolate()`, `signalresample()`, `signaldetrend()`, and `signalfindpeaks()`.

Mid-level: Neurophysiological processing steps

The base utilities are used by mid-level functions specific to the different physiological modalities (i.e., ECG, RSP, EDA, EMG, PPG). These functions carry out modality-specific signal processing steps, such as cleaning, peak detection, phase classification or rate computation. Critically, for each type of signal, uniform function names are used (in the form `signaltypefunctiongoal()`) to achieve equivalent goals, e.g., `*clean()`, `*findpeaks()`, `*process()`, `*plot()`, making the implementation intuitive and consistent across different modalities.

For example, the `rspclean()` function uses `signalfilter()` and `signaldetrend()`, with different sets of default parameters that can be switched with a “method” argument (corresponding to different published or established pipelines). For instance, setting `method="khodadad2018"` will use the cleaning workflow described in Khodadad et al. (2018). However, if a user wants to build their own custom cleaning pipeline, they can use the

cleaning function as a template, and tweak the parameters to their desires in the low-level signal processing operations.

High-level wrappers for processing and analysis

The mid-level functions are assembled in high-level wrappers, that are convenient entry points for new users. For instance, the `ecgprocess()` function internally chains the mid-level functions `ecgclean()`, `ecgpeaks()`, `ecgquality()`, `ecgdelineate()`, and `ecgphase()`, as shown in Fig. 1. A specific processing pipeline can be selected with the `method` argument that is then propagated throughout the internal functions. Easily switching between processing pipelines allows for the comparison of different methods, and streamlines critical but time-consuming steps in reproducible research, such as the validation of data preparation and quality control (Quintana et al., 2016). Finally, the package includes convenience-functions (e.g., `bioprocess`) that enable the combined processing of multiple types

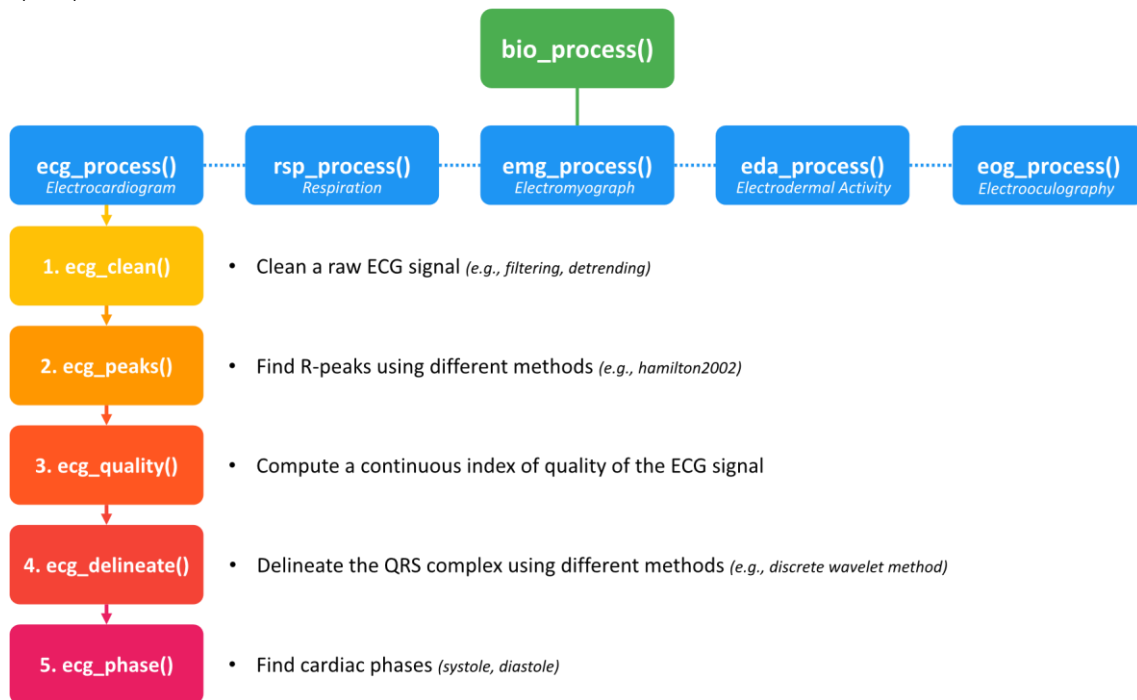


Fig. 1 Illustration of the NeuroKit2 package architecture, in the case of ECG signal processing

of signals at once (e.g., `framework to further explore physiological data processing. Importantly, more advanced users can build custom analysis pipelines by using the low- and mid-level functions, allowing for finer control over the processing parameters. We believe that this implementation is a well-calibrated trade-off between flexibility and user-friendliness.` `bioprocess(ecg=ecgsignal, eda=edasignal)`).

Performing an entire set of operations with sensible default parameters in one function can be rewarding, especially for beginners, allowing them to perform cutting-edge processing or replication of research steps without requiring much programming expertise. Moreover, it contributes to the demystification of the usage of programming tools (as opposed to GUI-based software such as *SPSS*, *Kubios*, or *Acqknowledge*), providing a welcoming

framework to further explore physiological data processing. Importantly, more advanced users can build custom analysis pipelines by using the low- and mid-level functions, allowing for finer control over the processing parameters. We believe that this implementation is a well-calibrated trade-off between flexibility and user-friendliness.

Installing NeuroKit2

NeuroKit2 is available on PyPI, a repository of software for the Python programming language. and can be installed using pip (via “`pip install neurokit2`” command). Detailed instructions on how to install Python are also available in the

installation section of the package's documentation.

Examples

In this section, we present two examples that illustrate the most common use-cases (Fig. 2).

Both examples can be accessed in an interactive format (without any prior installation) via a [Binder environment](#). The first example illustrates an interval-related paradigm where characteristics of physiological activity during a certain time interval

example datasets are available with the package and can be downloaded using the `data()` function. This utility reads comma separated values files (.csv) with the Pandas function `pd.read_csv()`, where each column is a different biosignal. Each row is a sample that correspond to signals' value at a given point in time. All examples use the 0.0.41 version release of *NeuroKit2*.

Interval-related paradigm

The first dataset corresponds to 5 minutes of physiological activity of a human participant at rest (eyes-closed in a seated position), with no specific instructions. It contains three channels

Table 1 Examples of features computed in different domains

Interval-related Features	Event-related Features
ECG Rate Characteristics (Mean, Amplitude)	ECG Rate Changes (Min, Mean, Max, Time of Min, Max, Trend)
Heart Rate Variability (HRV) indices	RSP Rate Changes (Min, Mean, Max, Time of Min, Max)
Respiratory Rate Variability (RRV) indices	RSP Amplitude Measures (Min, Mean, Max)
Respiratory Sinus Arrhythmia (RSA) indices	ECG and RSP Phase (Inspiration/Expiration, Systole/Diastole, Completion)
Number of SCR Peaks and mean amplitude	SCR peak and its characteristics (amplitude, rise time, recovery time)

(not necessarily tied to a specific and sudden event) are extracted. The second example presents an eventrelated paradigm, in which the interest lies in shorter-term physiological changes related to specific events (see Fig. 1 and Table 1). The

(ECG, PPG and RSP) sampled at a frequency of 100Hz.

```

# Load the package
import neurokit2 as nk

# Download the example dataset
data = nk.data("bio_resting_5min_100hz")

# Process the data
df, info = nk.bio_process(ecg=data["ECG"],
                          rsp=data["RSP"],
                          sampling_rate=100)

# Extract features
results = nk.bio_analyze(df, sampling_rate=100)

# Show subset of results
results[["ECG_Rate_Mean", "HRV_RMSSD", "RSP_Rate_Mean", "RSA_P2T_Mean"]]

```

Here, the aim was to illustrate a type of physiological analysis that we refer to as interval-related (or restingstate paradigm, as opposed to an event-related paradigm). After loading the package and the example dataset, each physiological signal is processed using `bioprocess()`. As we want to compute features related to the entire dataset (see Table 2), we can directly pass the whole dataframe to `bioanalyze()`, and compute the interval-related features. Users can choose a specific time interval from their dataset.

Interval-related analyses compute features of signal variability and activation patterns over a given period of time, including average heart and breathing rate, as well as indices of heart rate

variability (HRV) and respiratory sinus arrhythmia (RSA). *NeuroKit2* allows for the fast creation of standardized and reproducible pipelines to describe this kind of physiological activity.

Event-related Paradigm

This example dataset contains ECG, RSP and EDA signals of one participant who was presented with four emotional images (from the NAPS database; Marchewka et al., 2014) in a typical (albeit shortened) experimental psychology paradigm.

The signals are 2.5 minutes (150 seconds) long and are recorded at a frequency of 100Hz (note that the sampling rate is lower than usually required, see Quintana et al. (2016), in order to be able to include the example data in the *NeuroKit2* distribution). It has 4 channels including three physiological signals, and one corresponding to events marked with a photosensor (signal strength decreases when a stimulus appears on the screen).

```

# Load the package
import neurokit2 as nk

# Download the example dataset
data = nk.data("bio_eventrelated_100hz")

# Process the data
df, info = nk.bio_process(ecg=data["ECG"],
                          rsp=data["RSP"],
                          eda=data["EDA"],
                          sampling_rate=100)

# Find events
conditions = ["Negative", "Neutral", "Neutral", "Negative"]
events = nk.events_find(event_channel=data["Photosensor"],
                        threshold_keep='below',
                        event_conditions=conditions)

# Epoch the data
epochs = nk.epochs_create(data=df,
                           events=events,
                           sampling_rate=100,
                           epochs_start=-0.1,
                           epochs_end=4)

# Extract event related features
results = nk.bio_analyze(epochs, sampling_rate=100)

# Show subset of results
results[["Condition", "ECG_Rate_Mean", "RSP_Rate_Mean", "EDA_Peak_Amplitude"]]

```

In this example, the steps of the analysis are identical to the previous example, including loading the package, the dataset and processing the data. The difference is that stimulus onsets in the photosensor are detected separately with `eventsfind()`. Once we have the preprocessed signals and the location of events, we use `epochscreate()` to slice the data into segments corresponding to a time window (ranging from -0.1 to 4 seconds) around each stimulus. Finally, relevant features are computed for each epoch (i.e., each stimulus) by passing them to `bioanalyze()`.

Table 2 Subset of properties characterizing the physiological activity over a period of 5 minutes of resting-state

ECG Rate Mean	HRV RMSSD	RSP Rate Mean	RSA P2T-Mean
86.39	38.84	15.74	0.07

Table 3 Subset of the output related to event-related analysis characterizing the pattern of physiological changes related to specific stimuli

Condition	ECG Rate Mean	RSP Rate Mean	EDA Peak-Amplitude
Negative	-2.01	-0.15	0.93
Neutral	-3.13	1.40	0.41
Neutral	1.34	-0.34	0.02
Negative	-3.55	1.97	1.06

Notably, the features include the changes in rate of ECG and RSP signals (e.g. maximum, minimum and mean rate after stimulus onset, and the time at which they occur), and the peak characteristics of the EDA signal (e.g., occurrence of skin conductance response (SCR), and if SCR is present, its corresponding peak amplitude, time of peak, rise and recovery time). In addition, respiration and cardiac cycle phases are extracted (i.e., the respiration phase - inspiration/expiration - and cardiac phase - systole/diastole - occurring at the onset of event).

We hope that these examples demonstrate how straightforward the process of extracting features of physiological responses can be with *NeuroKit2*. This pipeline can easily scale up to group-level analyses by aggregating the average of features across participants. In addition to streamlining data analyses, *NeuroKit2* aims to allow researchers to extract an extensive suite of features that can be linked to neurocognitive processes. In this example (see Table 3), exposure to negative stimuli, as compared to neutral stimuli,

is related to stronger cardiac deceleration, higher skin conductance response, and accelerated breathing rate (note that this descriptive interpretation is given solely for illustrative purposes).

Discussion

NeuroKit2 is a neurophysiological signal processing library accessible to people across different levels of programming experience and backgrounds. For users who are novice programmers or are new to neurophysiology, the package presents an ideal opportunity for exploration and learning. The experienced programmer is encouraged to choose and validate the preprocessing and analysis pipelines most appropriate for their data. Suggestions for improvements or additions to the library are welcome and openly discussed in the community. Overall, the development of *NeuroKit2* is focused on creating an intuitive user-experience, as well

Domains of interest in physiological analyses

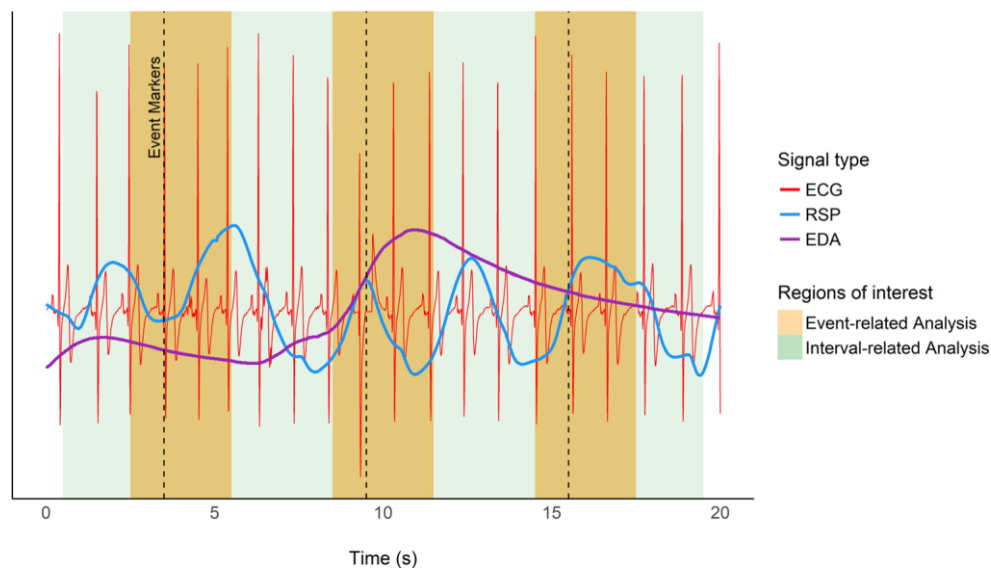


Fig. 2 Plot window displaying a period of raw electrocardiogram (ECG in red), respiration (RSP in blue) and electrodermal activity (EDA in purple) data. The green highlighted section, spanning from 0 to 20s, represents the periodic region of interest during interval-related analysis. The 3 event markers are indicated by dotted lines, and the orange highlighted sections spanning 0.1s before the onset of each event and ending 4s after the event, represent periodic regions of interest during event-related analysis. The link for generating the figure can be found on NeuroKit2's GitHub repository ([https://github.com/ neuropsychology/NeuroKit/blob/master/paper/make_figures.Rmd](https://github.com/neuropsychology/NeuroKit/blob/master/paper/make_figures.Rmd))

as building a collaborative community. Its modular structure and organization not only facilitate the use of existing and validated processing pipelines, but also create a fertile ground for experimentation and innovation.

The library is also a pragmatic answer to the broader need for transparent and reproducible methods in neurophysiology. The impact of our package on reproducibility in research is two-fold: firstly, while black-box software can be easy and convenient to use, users do not have access to the source code, making processing results subject to unknown idiosyncrasies of the underlying implementation of processing routines. This makes it difficult to identify the source of potential discrepancies in results obtained with other software and can lead to irreproducible findings. In contrast, *NeuroKit2* documents each step of the implementation along with the analysis method, allowing users to pin-point the analysis steps where differences might arise. While maintaining a focus on overall user-experience, the open-source nature of *NeuroKit2* encourages independent researchers to cross-validate research findings. Secondly, not only does *NeuroKit2* implement several methods for analysis, it also allows for the comparison of different algorithms. For instance, using a suite of open-source databases, different algorithms for ECG R-peak detection have been compared for their robustness (number of errors encountered), efficiency (computation time) and accuracy (absolute distance from true R-peak location), documented in the “Studies” section of the package's documentation. As *NeuroKit2* continues to work on benchmarking, we hope to support users in making more informed decisions regarding which method is most suited for their specific requirements.

NeuroKit2 also prioritizes a high standard of quality control during code development. This is done through automated testing using continuous integration, as well as striving for code simplicity and readability. The API is thoroughly documented, including working examples. We ensure that the documentation evolves alongside the code by including it in our continuous integration. While *NeuroKit2* currently has a fairly comprehensive documentation, more examples and tutorials will be added as the package grows and expands. Additionally, we provide thorough guidelines for new contributors who wish to contribute code or documentation.

We expect the package's future evolution to be driven by the communities' needs and the advances in related fields. For instance, although *NeuroKit2* already implements a lot of useful functions for EEG processing (such as entropy and fractal dimensions quantification), its support could be further improved (for example with high-level functions built on top of utilities provided by the leading EEG Python software, namely *MNE*, Gramfort et al. (2013)). Additionally, in the future we strive to support other types of bodily signals (e.g., electrogastrography EGG, electrooculography - EOG) and plan to optimize computational efficiency on large datasets. We also plan to further validate the available processing pipelines using public databases. In line with this objective, the support of standardized data structure formats (e.g. WFDB, BIDS, ...) could be extended.

In conclusion, we believe that *NeuroKit2* provides useful tools for anyone who is interested in analyzing physiological data collected with research-grade hardware or wearable “smart health devices”. By increasing the autonomy of researchers and practitioners, and by shortening the delay between data collection and results acquisition, *NeuroKit2* could be useful beyond academic research in neuroscience and psychology, including applications such as personal physiological monitoring and exercise science. Finally, we hope that *NeuroKit2* encourages users to become part

of a supportive open-science community with diverse areas of expertise rather than relying on closed-source and proprietary software, thus shaping the future of neurophysiology and its related fields.

Acknowledgments We would like to thank Prof. C. F. Xavier for inspiration, all the current and future contributors (<https://neurokit2.readthedocs.io/en/latest/authors.html>), and the users for their support. Additionally, Francois Lespinasse would like to thank the Courtois Foundation for its support through the Courtois-NeuroMod project (<https://cneuromod.ca>)

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interests The authors declare that the research was conducted in the absence of commercial or financial relationships that could constitute a conflict of interest.

References

- Bach, D. R. (2014). A head-to-head comparison of scalyze and ledalab, two model-based methods for skin conductance analysis. *Biological Psychology*, *103*, 63–68.
- Bartels, R., & Pecanha, T. (2020). HRV: A pythonic package for heart rate variability analysis. *Journal of Open Source Software*, *5*(51), 1867. <https://doi.org/10.21105/joss.01867>
- Benedek, M., & Kaernbach, C. (2010). A continuous measure of phasic electrodermal activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*(1), 80–91.
- Carreiras, C., Alves, A. P., Lourenco, A., Canento, F., Silva, H., Fred, A., & et al (2015). BioSPPy: Biosignal processing in Python. Retrieved from <https://github.com/PIA-Group/BioSPPy/>
- Clifton, D. A., Gibbons, J., Davies, J., & Tarassenko, L. (2012). Machine learning and software engineering in health informatics. *2012 first international workshop on realizing ai synergies in software engineering (raise)* (pp 37–41). IEEE.
- Gabrieli, G., Azhari, A., & Esposito, G. (2019). PySioology: A python package for physiological feature extraction. In *Neural approaches to dynamics of signal exchanges* (pp. 395–402). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8950-4_35
- Gomes, P., Margaritoff, P., & Silva, H. (2019). pyHRV: Development and evaluation of an open-source python toolbox for heart rate variability (hrv). *Proc. Int'l conf On electrical, electronic and computing engineering (icetran)*, 822–828.
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., & et al. (2013). MEG and eeg data analysis with mne-python. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 267.
- Greco, A., Valenza, G., Lanata, A., Scilingo, E. P., & Citi, L. (2015). CvxEDA: A convex optimization approach to electrodermal activity processing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *63*(4), 797–804.
- Harris, C. R., Millman, K. J., Van der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., & et al. (2020). Array programming with numpy. *Nature*, *585*(7825), 357–362.
- Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: a 2D graphics environment. *Computing in Science & Engineering*, *9*(3), 90–95.
- Jupyter, B., Forde, F., Granger, H. W., Akici, F., Lippa, D., Niederhut, D., & Pacer, M. (2018). Binder 2.0 - Reproducible, interactive, sharable environments for science at scale. In *Proceedings of the 17th Python in Science Conference*. <https://doi.org/10.25080/Majors-4af1f417-011%20,> (pp. 113–120).
- Khodadad, D., Nordebo, S., Mueller, B., Waldmann, A., Yerworth, R., Becher, T., & et al. (2018). Optimized breath detection algorithm in electrical impedance tomography. *Physiological Measurement*, *39*(9), 094001.
- Kiverstein, J., & Miller, M. (2015). The embodied brain: Towards a radical embodied cognitive neuroscience. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 237.
- Kluyver, T., Ragan-Kelley, B., Perez, F., Granger, B. E., Bussonnier, M., Frederic, J., & et al. (2016). Jupyter notebooks—a publishing format for reproducible computational workflows. *ELPUB*, 87–90.
- Legrand, N., & Allen, M. (2020). Systole: A python toolbox for preprocessing, analyzing, and synchronizing cardiac data. Retrieved from <https://github.com/embodied-computation-group/systole>
- Maizey, L., & Tzavella, L. (2019). Barriers and solutions for early career researchers in tackling the reproducibility crisis in cognitive neuroscience. *Cortex*, *113*, 357–359.

- Makowski, D. (2020). Neurokit: A python toolbox for statistics and neurophysiological signal processing (eeg, eda, ecg, emg...). Retrieved from <https://github.com/neuropsychology/NeuroKit.py>
- Marchewka, A., Zurawski, J. K., & Grabowska, A. (2014). The 'nencki affective picture system (naps): Introduction to a novel, standardized, wide-range, high-quality, realistic picture database. *Behavior Research Methods*, *46*(2), 596–610.
- McKinney, W., et al. (2010). Data structures for statistical computing in python. *Proceedings of the 9th python in science conference* (vol. 445, pp. 51–56). Austin.
- Miłkowski, M., Hensel, W. M., & Hohol, M. (2018). Replicability or reproducibility? on the replication crisis in computational neuroscience and sharing only relevant detail. *Journal of Computational Neuroscience*, *45*(3), 163–172.
- Nosek, B. A., Cohoon, J., Kidwell, M., & Spies, J. R. (2015). Estimating the reproducibility of psychological science. *Science*, *349*(6251), aac4716.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., & Duchesnay, E. (2011). Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, *12*, 2825–2830.
- Quintana, D., Alvares, G. A., & Heathers, J. (2016). Guidelines for reporting articles on psychiatry and heart rate variability (graph): Recommendations to advance research communication. *Translational Psychiatry*, *6*(5), e803–e803.
- Roy, Y., Banville, H., Albuquerque, I., Gramfort, A., Falk, T. H., & Faubert, J. (2019). Deep learning-based electroencephalography analysis: A systematic review. *Journal of Neural Engineering*, *16*(5), 051001.
- Scholzel, C. (2019). "Nonlinear measures for dynamical systems." Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3814723>
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J.-P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., & Karjalainen, P. (2014). A Kubios hrv—heart rate variability analysis software. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *113*(1), 210–220.
- Topalidou, M., Leblois, A., Boraud, T., & Rougier, N. (2015). P A long journey into reproducible computational neuroscience. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *9*, 30.
- van Gent, P., Farah, H., van Nes, N., & van Arem, B. (2019). HeartPy: A novel heart rate algorithm for the analysis of noisy signals. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, *66*, 368–378. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2019.09.015>
- Van Rossum, G., & Drake, F. L. (2009). *Python 3 reference manual*. CreateSpace: Scotts Valley.
- Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., & Contributors, S. (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, *17*, 261–272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- Yuehong, Y., Zeng, Y., Chen, X., & Fan, Y. (2016). The internet of things in healthcare: An overview. *Journal of Industrial Information Integration*, *1*, 3–13.

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