

## 인지 재활훈련 평가 시 단기 스트레스가 미치는 영향 연구

장익제 · 윤종인

대구가톨릭대학교 의료과학대학 의공학과

### The Evaluation of the Short-term Stress Effect on Cognitive Rehabilitation Training Assessment

Ik-Jae Jang and Jong-In Youn

Department of Biomedical Engineering, College of Medical Science, Catholic University of Daegu, Gyeongsan 712-702, Korea  
(Manuscript received 19 September 2014; revised 27 October 2014; accepted 31 October 2014)

**Abstract:** The cognitive rehabilitation training is important for treating many cognitive impairment conditions, including Parkinson's disease, stroke, and ADHD. In this study, we developed a new evaluation system to improve the measurement of the conventional evaluation systems for cognitive rehabilitation training. The developed system measured the activity of dopamine(DA) and an autonomic nervous system(ANS) with photoplethysmography and electromyography. The results demonstrated that the cognitive capacity was increased but the activity of DA was decreased with unbalanced ANS by short-term stress. Based on the results, the effect of short-term stress should be recognized for the cognitive rehabilitation training.

**Key words:** cognitive rehabilitation, dopamine, cognitive capacity, short-term stress

197

#### 1. 서 론

인지(cognition)란 인간이 환경과 만나 발생하는 정신 처리(mental processing)로써, 언어를 이해하거나 계산, 추론, 문제해결, 의사결정 등을 말하며, 인지장애(cognitive impairment)는 인지과정에 있어서 비정상적인 상태를 설명하는 포괄적인 용어이다[1,2]. 신경 해부학 기준에서 볼 때, 인지장애를 가진 환자는 전두엽이 결손 되어 뇌 내 기저핵과 전두엽을 연결하는 신경 루프에 기능 장애가 나타난다[3]. 신경루프는 도파민(dopamine)의 통로로서, T. Brozoski *et al.* 는 히말라야 원숭이의 전전피질내의 도파민 결손이 인지장애의 원인이 됨을 밝혔으며, 이후 많은 연구들을 통해 기저핵 내 위치한 흑질에서 도파민이 정상적으로

분비되지 않을 때 인지 장애가 나타나는 것으로 밝혀졌다[4,5]. 이러한 인지장애가 나타나는 질병으로는 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 치매 그리고 파킨슨병(Parkinson's disease)이 대표적이다[6]. 인지장애와 관련된 질병들은 인지연속성(cognitive continuum)과정에 따라 단계별로 질병이 악화된다. 따라서 인지능력이 경미한 상태인 경도인지장애(mild cognitive impairment)를 측정할 수 있다면 심각한 수준의 인지장애가 되는 것을 예방하고 재활을 할 수 있으므로, 인지능력의 측정과 재활방법이 중요하다[6,7].

병원에서 임상적으로 사용되고 있는 인지재활방법은 약물적 치료방법과 비약물적 치료방법으로 나뉜다. 약물적 치료방법은 아세틸콜린분해효소억제제(acetylcholinesterase inhibitor) 또는 콜린분해효소억제제(cholinesterase inhibitor)를 이용하여 시냅스 간극의 아세틸콜린 농도를 증가시켜 환자의 인지기능을 향상시키며, 비약물적 치료방법으로는 그림이나 사물을 이용하여 반복, 시간, 정확도 등의 파라미터를 측정하는 현실감각훈련, 인지자극요법, 기억력훈련이 있다[8-11]. 약물적 치료방법의 경우, 인지능력이 개선되는 효과가 있으나 식욕부진, 메스꺼움, 구토, 설사, 불면증 같은 부작용이

Corresponding Author : Jong-In Youn  
Department of Biomedical Engineering, College of Medical Science, Catholic University of Daegu 712-702, Korea  
TEL: +82-53-850-2511 / FAX: +82-53-850-2504  
E-mail : jyoun@cu.ac.kr

이 논문은 2012년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2012R1A1A2039274).

발생할 수 있기 때문에 비약물적 재활치료가 알츠하이머병과 파킨슨병 환자들을 대상으로 많이 연구되고 있다[12,13].

현재 보편적으로 쓰이는 인지재활 방법은 컴퓨터 기반의 인지재활 프로그램으로써[14], 체계적이고 표준화된 훈련과제를 제공할 뿐만 아니라 과제 수행에 대한 정확하고 즉각적인 피드백을 제공하는 장점이 있다[15,16]. 실제 병원에서 실행할 경우, 재활치료가 환자 옆에서 인지재활 프로그램의 방법을 가이드 및 모니터링을 하고, 인지장애 환자는 컴퓨터 앞에 앉아 화면에 나타나는 문제들을 인지한 뒤 게임패드나 키보드 같은 입력장치를 사용하여 문제들을 해결한다. 하지만, 환자의 상태 또는 측정장소의 환경과 관련된 스트레스를 고려하지 않을 시, 인지재활 측정에 오류가 발생할 수 있다. J. Lawler *et al.* 는 환경에 의한 스트레스가 일시적으로 혈압과 심박수를 높이는 것을 입증하였으며, R. Rocha *et al.* 는 피실험자가 같은 넓이의 측정공간에서도 온도와 소음이 변할 시, 생체신호의 결과가 다르게 나타남을 확인하였다[17,18]. 또한 신경정신의학 분야에서는 스트레스에 의한 기억력과 집중력의 변화에 대해서 연구가 진행되어 왔으며 만성스트레스와 달리 단기간의 자극에 의한 단기스트레스(short-term stress)는 일시적인 기억력강화를 일으키는 것으로 알려져 있다[19-21]. G. Whitehead *et al.* 는 단기스트레스가 시냅스의 전달효율이 커진 상태인 장기강화를 더욱 증가시켜 기억력을 향상시킴을 입증하였다[22].

따라서, 본 연구에서는 측정환경에서 유도되는 단기스트레스가 인지능력에 미치는 영향을 조사하고자 하였다. G. Dreisbach 가 제시한 인지능력 실험을 기반으로 기억력 훈련에 속하는 인지재활 프로그램을 개발하였고, 비접촉식으로 단기스트레스를 유도하기 위해 헤드폰으로 소음을 듣게 하였다. 스트레스상태를 판단하기 위해 맥박(pulse signal)을 측정하여 심박변이도(Heart rate variability, HRV)분석법 중 보편적으로 쓰이는 Mean-RR과 SDNN을 측정하였다[23-27]. 심박의 최대크기 간의 평균거리인 Mean-RR과 표준편차인 SDNN을 통해 자율신경계의 상태를 확인 할 수 있다[25]. 또한 인지능력을 판단하기 위해 비침습적(non-invasive) 도파민 활성화 측정법인 눈깜박임(eye blink rate)을 측정하였다[28]. 이 데이터들을 바탕으로 인지재활 프로그램 수행 시, 단기스트레스에 의한 인지평가의 오류를 검증하였다. 이러한 결과는 병원 내 인지재활 평가 방식을 개선시키고 정밀한 인지능력 분석방법을 연구하는데 기여할 수 있을 것이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. Subjects

본 연구는 20대의 성인남녀 10명(남성 5명, 여성 5명)을

대상으로 실험을 수행하였다. 피실험자들의 평균나이는  $21.4 \pm 2.7$ 이며, 심장 및 안면근육 질환자는 배제하였다. 실험을 수행하기 전 인지재활 프로그램의 사용방법을 설명하였다. 측정 시스템은 독립적인 공간에 설치하여, 소음을 제외한 다른 환경에 의한 스트레스를 최소화하였다. 또한 피실험자가 외부환경에서 받은 자극이 인지측정에 영향을 끼칠 것으로 생각되어, 측정 공간에서 10분간 휴식시간을 가진 뒤 실험을 수행하였다. 본 실험은 이틀에 걸쳐 총 2차례 수행하였으며, 정상상태와 스트레스상태로 나누어 측정하였다. 피실험자들 중 남성 3명과 여성 2명은 첫날에 정상상태 측정 후 다음날 스트레스상태를 측정하였고, 나머지 남성 2명과 여성 3명은 반대의 순서로 측정하였다.

### 2. Measurement system

피실험자들은 단기스트레스가 유도된 상태에서 생체신호들과 인지능력을 측정하기 위하여 헤드폰으로 소음을 10분간 듣고 실험에 임하였다. 개발된 인지재활 프로그램 수행과 동시에 맥박과 눈깜박임을 측정하였고, 맥박과 눈깜박임의 측정시간은 인지재활 프로그램의 과제를 모두 수행한 시간으로 설정하였다(그림 1). 맥박신호를 측정하기 위하여 생체신호측정장치(HK-214, iWorx, USA)에 포함되어 있는 단일채널의 맥박센서를 왼쪽 검지손가락에 착용하고, 도파민과 관계되는 자의적인 눈깜박임을 측정하기 위하여 EMG 센서(Muscle Sensor v3, Advancer Tech., USA)의 3개 표면전극(electrodes)을 오른쪽 눈 밑의 눈꺼풀 부분 부위에 부착하였다[29]. 측정된 모든 생체신호와 인지재활 프로그램 결과는 DAQ board(USB6210, National Instrument, USA) 와 A/D converter를 통해 컴퓨터로 전송되고, 알고리즘이 수식화된 프로그램(LabVIEW)으로 신호처리를 하였다.

그림 2는 개발된 인지재활 평가 프로그램의 인터페이스이며 피실험자들의 이해력을 높이기 위해 직관적으로 디자인

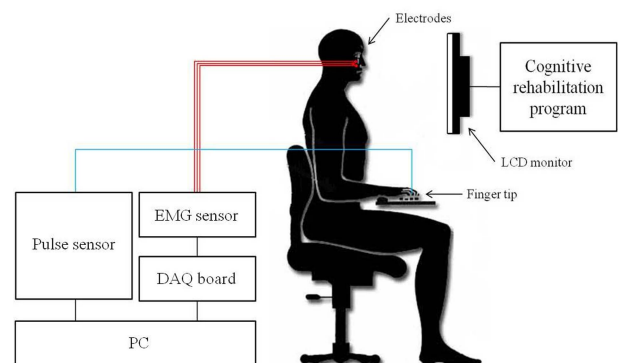


그림 1. 단기 스트레스 측정 시스템의 구성.

Fig. 1. The configuration of short-term stress measurement system.

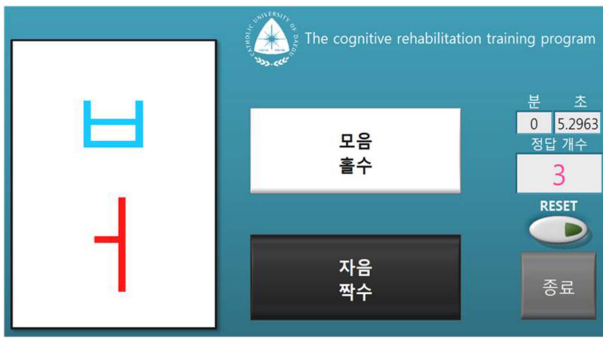


그림 2. 개발된 인지재활 평가 프로그램의 인터페이스.  
Fig. 2. User interface of the cognitive rehabilitation program.

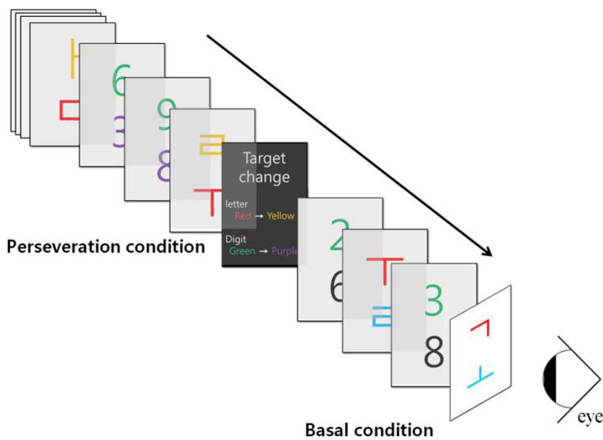


그림 3. 인지재활프로그램의 27-34번째 예시.  
Fig. 3. Examples for Trials 27-34 in switch condition.

하였다. 인터페이스의 좌측에는 글자 또는 숫자카드가 나타나고, 중간에 두 가지 버튼을 통해 target을 선택할 수 있다. 우측에는 프로그램의 실행시간, 정답 개수가 나타난다.

인지 재활 평가프로그램은 그래픽 기반의 프로그래밍인 LabVIEW(LabVIEW2012, National Instrument, USA)를 이용하여 개발되었으며, G.Dreisbach가 제시한 인지능력 실험을 기반으로 알고리즘을 적용하였다[23](그림 3). 본 실험에서는 보속증(perseveration)을 유도함으로써 상황에 따라 반응을 전환할 수 있는 인지유연성(cognitive flexibility)을 판단하며, 총 60개의 카드가 제시하는 과제를 풀어야 한다. 하나의 카드에는 두 개의 글자 또는 숫자가 제시되며, 정답(target)이 되는 색상의 글자 혹은 숫자를 선택한 뒤, 글자인 경우 모음과 자음을 구분하고 숫자인 경우 홀수와 짝수를 맞추는 방식이다. 이때 정답이 아닌 글자 혹은 숫자는 인지를 방해하는 역할(distractor)을 한다. 프로그램을 시작하면 랜덤으로 target과 distractor의 색상이 결정되며, 초기상태(basal condition)에서 30개 카드의 과제를 수행한다. 이후에 target과 distractor의 색상이 변경되어 초기 상태에서 보속증상태로 전환된다. 보속증상태로 전환 시,

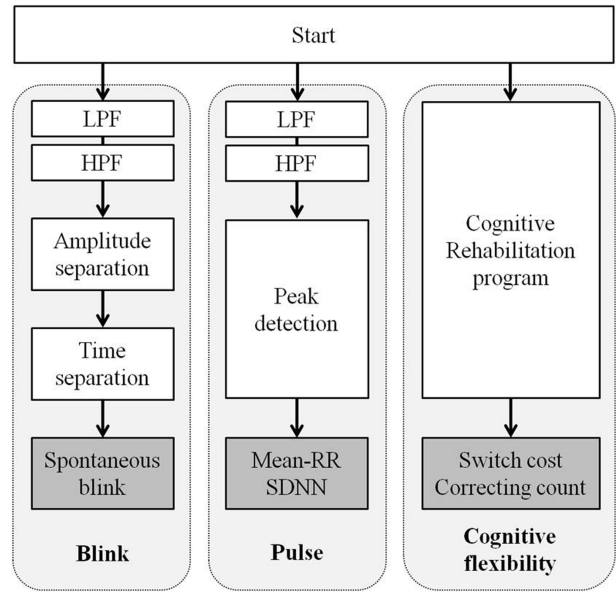


그림 4. 신호처리 알고리즘.  
Fig. 4. Signal-processing algorithm.

target 색상은 새롭게 결정되고 distractor 색상은 이전 상태인 초기상태의 target 색상으로 변경되어 남은 30개 카드의 과제를 수행한다.

### 3. Signal processing

본 실험에서 측정된 눈깜박임 신호, 맥박신호 그리고 인지재활 프로그램 결과로 나타나는 인지유연성은 각각의 신호처리 절차가 독립적으로 이루어진다(그림 4).

눈깜박임은 EMG를 이용하여 눈꺼풀의 자의적 움직임을 통한 근전도 신호를 측정하였다. 표면전극으로부터 측정된 원신호는 500Hz의 low-pass filter(LPF)와 10Hz의 high-pass filter(HPF)를 거쳐 잡음(noise)이 제거된 근전도 신호로 개선된다.

맥박은 finger tip에서 측정되며, 심박변이도(Heart rate variability, HRV)분석법을 통해 교감신경(sympathetic nerve)과 부교감신경(parasympathetic nerve)의 균형을 분석하여 자율신경계(autonomic nerve) 활성도를 판단할 수 있다[24]. 압전센서로 측정된 원신호는 4.8Hz의 LPF와 0.15Hz의 HPF를 거쳐 맥박 신호로 나타난다.

인지 유연성은 인지재활 프로그램의 결과값인 switch cost와 correcting count를 통해 판단할 수 있다. switch cost는 1문제를 해결하는데 걸리는 시간이고 correcting count는 올바른 target을 선택한 횟수이다. 실험에서 측정된 맥박, 눈깜박임, 인지 유연성 결과값들은 paired t-test를 통해 정상상태와 스트레스상태에서의 평균값들을 비교하였으며, P-value = 0.05 미만을 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였다.

### III. 결과 및 고찰

그림 5는 10명의 피실험자들이 정상상태와 스트레스상태로 나눠 인지재활 평가 프로그램을 수행하면서 맥박 신호를 측정된 결과이다. 정상상태에서 인지재활 평가 프로그램을 수행한 결과, Mean-RR은  $70.84 \pm 3.16$ 이고 SDNN은  $65.7 \pm 8.66$ 으로 나타났다. 반면에 스트레스상태에서 인지재활 평가 프로그램을 수행한 결과, Mean-RR은  $66.8 \pm 3.43$ 이고 SDNN은  $41.8 \pm 4.36$ 으로 나타났다. 정상상태에서 스트레스상태로 변경되면서 Mean-RR과 SDNN 모두 감소하는 결과를 보였으며, 통계학적으로도 유의한 값을 나타내었다 (Mean-RR :  $P = 0.01$ , SDNN :  $P = 0.01$ ). 이러한 결과는 J. Taelman *et al.* 이 수행한 휴식상태(rest)와 스트레스상태(mental task)에서의 HRV를 비교한 결과와 동일한 경향성을 보인다[24]. 또한 이러한 경향은 스트레스에 의해 교감신경 활성화도(sympathetic activity)가 상승됨을 나타내므로, 결론적으로 소음에 의한 단기스트레스 유도가 효과적으로 이루어졌다고 판단할 수 있다.

그림 6은 정상상태와 스트레스상태에서 인지재활 평가 프로그램을 수행할 때의 눈깜박임 횟수를 평균화하여 나타낸 것이다. 정상상태에서 인지재활 평가 프로그램을 수행한 결과, 초기상태(basal condition)일 때의 눈깜박임 횟수는  $15.7 \pm 3.7$ 이고, 보속증상태(perseveration condition)일 때의 눈깜박임 횟수는  $19.6 \pm 4.08$ 이다. 초기상태에서 보속증상태로 변경되면서 눈깜박임 횟수가 증가하는 결과를 보였다. 스트레스상태의 경우, 눈깜박임 횟수가 초기상태에서  $10.7 \pm 2.76$ , 보속증상태일 때  $15.6 \pm 4.21$ 로 나타났다. 스트레스상태에서도 초기상태에서 보속증상태로 변경되면서

눈 깜박임 횟수가 증가하는 결과를 보였으며 통계학적으로도 유의한 값을 나타내었다(정상상태 :  $P = 0.01$ , 스트레스상태 :  $P = 0.02$ ). 기존의 연구를 통해 인간은 과거의 기억된 정보를 떠올리려 할 때 눈깜박임이 증가하는 것으로 밝혀졌으며, 본 실험의 결과에서도 target의 조건변화에 대해서 기억을 떠올리려 했기 때문에 눈깜박임이 증가하였다고 볼 수 있다[28,30]. 정상상태와 스트레스상태에서의 눈깜박임을 비교하여 보면, 스트레스상태로 변경되면서 눈깜박임이 감소하는 경향을 보인다. A. Bentivoglio *et al.* 의 연구에서 눈 깜박임은 읽거나 시각적인 자극에 의해 집중이 높아질 때 감소된다고 주장하였으며, K. fukuda *et al.* 연구결과에서

200

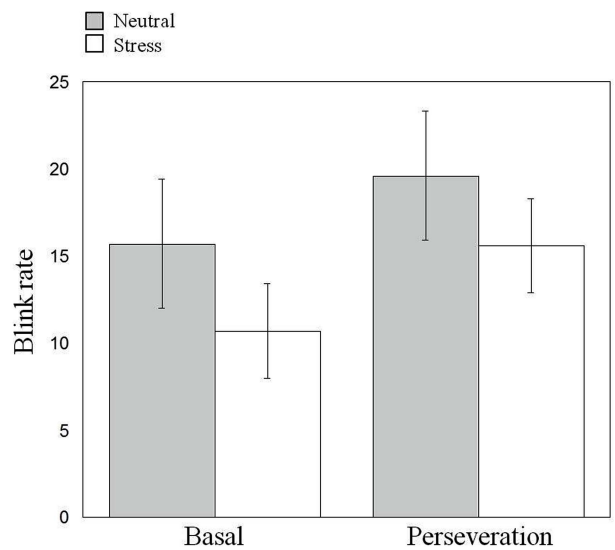


그림 6. basal과 perseveration의 눈깜박임 비교.  
Fig. 6. The difference in blink rate between normal and perseveration mode.

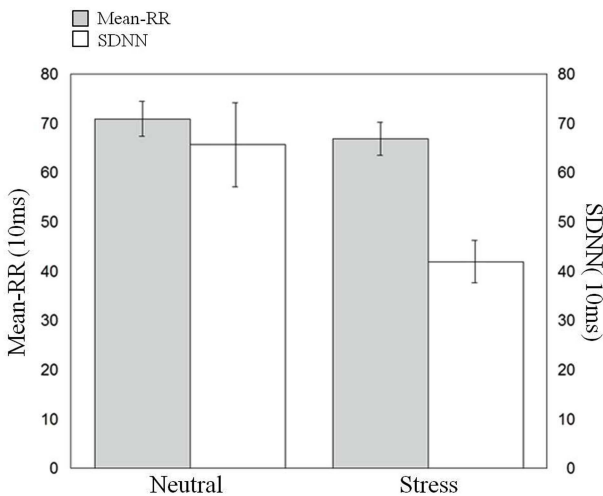


그림 5. 정상과 스트레스상태의 HRV분석 비교.  
Fig. 5. The difference in Mean-RR and SDNN between neutral and stressed state.

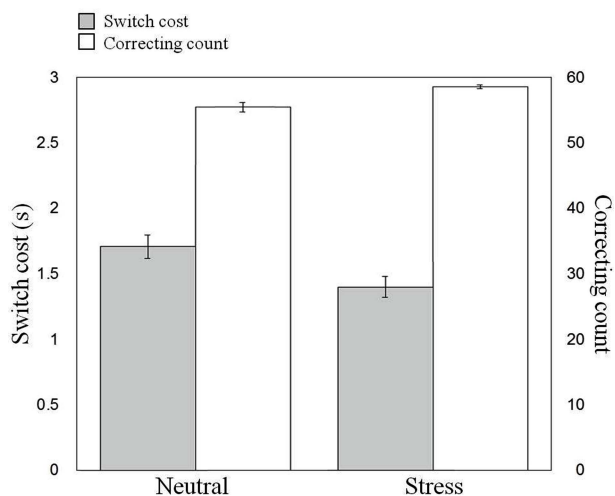


그림 7. 정상과 스트레스상태의 인지재활 프로그램 성적 비교.  
Fig. 7. The difference in correcting count and switch cost between normal and perseveration mode.

도 동일한 결과를 보였다[30,31]. 이러한 두 조건의 눈깜박임 비교를 통해서 단기스트레스에 의해 집중력이 일시적으로 높아졌음을 알 수 있다. 눈깜박임은 도파민의 활성도를 측정할 수 있는 비침습적 방법이며[32,33], 본 실험에서는 Dreisbach *et al* 에서 제시한 눈깜박임을 통한 인지능력 실험 중 도파민 활성도에 따른 인지유연성(cognitive flexibility)평가를 동일하게 적용하였다[23,29]. 따라서 스트레스에 의한 눈깜박임의 감소를 통해 인지유연성의 감소를 확인하고, 인체내의 도파민 활성도 역시 감소되었음을 확인할 수 있었다[32].

그림 7은 정상상태와 스트레스상태에서 인지재활 평가 프로그램의 수행시간과 정답 개수를 평균화하여 나타낸 것이다. 정상상태의 결과, switch cost는  $1.71 \pm 0.09$ 이고, correcting count는  $55.5 \pm 0.78$ 을 나타내었다. 스트레스상태의 결과, switch cost는  $1.4 \pm 0.08$ 이고, correcting count는  $58.6 \pm 0.33$ 을 나타내었다. 정상상태에서 스트레스상태로 변경되면서 switch cost가 감소하고 correcting count가 증가하는 결과를 보였으며, 통계학적으로도 유의한 값을 나타내었다(switch cost:  $P = 0.00$ , correcting count:  $P = 0.00$ ). 또한 정상상태에서 먼저 측정된 집단과 스트레스상태에서 먼저 측정된 집단을 비교한 결과, 각각 switch cost는 82.54%, 80.89%의 감소를 보였고, correcting count는 105.73%, 105.43%로 증가함을 보여 두 집단간의 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

이러한 결과를 통해 스트레스상태에서 더욱 빠르고 정확하게 인지한다는 것을 확인할 수 있는데, 이것은 긍정적인 상황에서 인지능력이 향상된다는 기존의 인지재활 평가 결과와는 반대의 경향을 나타낸다[34,35,36].

이러한 모든 결과들을 종합하여 보면, 단기스트레스로 유도된 일시적인 집중력 향상이 인지재활 프로그램의 성적을 높이며, 동시에 단기스트레스로 인해 도파민의 활성도를 감소시킨다. 인지재활 프로그램 수행 결과가 환자의 실제 인지능력이 아닌 데이터의 오류가 나타날 가능성이 있음을 반증하며, 더 나아가 진단오류를 범할 수 있는 가능성을 제시한다. 따라서 단기스트레스가 발생하지 않도록 환자의 상태나 인지재활 장소의 환경을 고려할 필요성이 있다. 스트레스를 최소화하기 위해서는, 인지재활 측정장소의 내부온도가 적절히 유지되고 외부소음이 들리지 않도록 방음처리를 하는 것이 효과적일 것이라 판단되며, 또한 의료진들의 시선을 의식하여 발생하는 긴장을 없애기 위해 환자와의 충분한 거리를 두는 것도 효과가 있을 것으로 생각된다.

#### IV. 결 론

본 연구는 측정환경에서 유도되는 단기스트레스가 환자의

인지성적에 미치는 영향을 조사하기 위해서 시도된 기초연구이다. 정상상태와 스트레스상태를 비교하기 위해서, 소음으로 단기스트레스를 유도하고 눈깜박임과 맥박을 측정하면서 인지재활프로그램을 수행하였다. 정상상태에서 스트레스상태로 변경되면서 집중력과 인지능력의 성적이 향상되지만, 도파민의 활성도는 감소되는 결과를 보였다. 이상의 연구 결과를 통해 단기스트레스는 피실험자들의 인지기능에 영향을 미치며, 환자의 경우 실제 인지능력이 아닌, 스트레스에 의한 일시적인 성적향상으로 데이터의 오류가 일어날 수 있음을 시사한다. 향후 연구에서는 환자를 대상으로 다양한 환경에 의한 스트레스가 인지능력에 미치는 영향을 확인하고, 이러한 단기스트레스를 최소화하는 조건들을 제시하고자 한다. 그리고 이러한 연구결과는 병원 내 인지재활 평가 방식을 개선시키고 정밀한 인지능력 분석방법을 연구하는데 기여할 것으로 기대한다.

#### Reference

- [1] R. Sternberg and K. Sternberg, *Cognitive psychology*, Boston, Cengage Learning, 2011, pp. 3-5.
- [2] C. Stanley, M. Lawrence and T. James, *Sensation and perception*, Texas, Harcourt Brace College Publisher, 1999, pp. 9.
- [3] M. Alexander, M. DeLong, P. Strick, "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex," *Annual review of neuroscience*, vol. 9, no. 1, pp. 357-381, 1986.
- [4] T. Brozoski, R. Brown, H. Rosvold and P. Goldman, "Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey," *Science*, vol. 205, no. 4409, pp. 929-932, 1979.
- [5] P. Damier, E. Hirsch, Y. Agid and A. Graybiel, "The substantia nigra of the human brain II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 122, no. 8, pp. 1437-1448, 1999.
- [6] C. Janvin, J. Larsen, D. Aarsland and K. Hugdahl, "Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia," *Movement Disorder*, vol. 21, no. 9, pp. 1343-1349, 2006.
- [7] R. Cools, R. Barker, B. Sahakian and T. Robbins, "Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease," *Brain*, vol. 124, no. 12, pp. 2503-2512, 2001.
- [8] N. Bohnen, D. Kaufer, R. Hendrickson, L. Ivanco, B. Lopresti, R. Koeppe, C. Meltzer, G. Constantine, J. Davis, C. Mathis, S. DeKosky and R. Moore, "Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 76, no. 3, pp. 315-319, 2005.
- [9] O. Zanetti, M. Oriani, C. Geroldi, G. Binetti, G. Frisoni, G. Giovannini and L. De Vreese, "Predictors of cognitive improvement after reality orientation in Alzheimer's disease," *Age and ageing*, vol. 31, no. 3, pp. 193-196, 2002.
- [10] D. Sitzer, E. Twamley and D. Jeste, "Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature," *Acta*

- Psychiafrica Scandinavica*, vol. 114, no. 2, pp. 75-90, 2006.
- [11] W. Spaulding, S. Fleming, M. Sullivan, D. Storzbach and M. Lam, "Cognitive functioning in schizophrenia: implications for psychiatric rehabilitation," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 25, no. 2, pp. 275-289, 1999.
- [12] H. Kavirajan and L. Schneider, "Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials," *The Lancet Neurology*, vol. 6, no. 9, pp. 782-792, 2007.
- [13] C. Bottino, I. Carvalho, A. Alvarez, R. Avila, P. Zukauskas, S. Bustamante, F. Andrade, S. Hototian, F. Saffi and C. Camargo, "Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study," *Clinical Rehabilitation*, vol. 19, no. 8, pp. 861-869, 2005.
- [14] G. Cipriani, A. Bianchetti and M. Trabucchi, "Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment," *Archives of gerontology and geriatrics*, vol. 43, no. 3, pp. 327-335, 2006.
- [15] M. Hofmann, C. Hock, A. Kühler and F. Müller-Spahn, "Interactive computer-based cognitive training in patients with Alzheimer's disease," *Journal of Psychiatric Research*, vol. 30, no.6, pp. 493-501, 1996.
- [16] M. Hofmann, A. Rösler, W. Schwarz, F. Müller-Spahn, K. Kräuchi, C. Hock and E. Seifritz, "Interactive computer-training as a therapeutic tool in Alzheimer's disease," *Comprehensive psychiatry*, vol. 44, no. 3, pp. 213-219, 2003.
- [17] J. Lawler, R. Cox, J. Hubbard, V. Mitchell, G. Barker, W. Trainor and B. Sanders, "Blood pressure and heart rate responses to environmental stress in the spontaneously hypertensive rat," *Physiology & behavior*, vol. 34, no. 6, pp. 973-976, 1985.
- [18] R. Rocha, M. Porto, M. Morelli, N. Maestá, P. Waib and R. Burini, "Effect of environmental stress on blood pressure during the working journey," *Revista de Saúde Pública*, vol. 36, no. 5, pp. 568-575, 2002.
- [19] B. McEwen and R. Sapolsky, "Stress and cognitive function," *Current opinion in neurobiology*, vol. 5, no. 2, pp. 205-216, 1995.
- [20] M. Henckens, E. Hermans, Z. Pu, M. Joëls and G. Fernández, "Stressed memories: how acute stress affects memory formation in humans," *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 32, pp. 10111-10119, 2009.
- [21] E. De Kloet, M. Joëls and F. Holsboer, "Stress and the brain: from adaptation to disease," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, no. 6, pp. 463-475, 2005.
- [22] G. Whitehead, J.H. Jo, E. Hogg, T. Piers, D.H. Kim, G. Seaton, H. Seok, G. Bru-Mercier, G.H. Son, P. Regan, L. Hildebrandt, E. Waite, B.H. Kim, T. Kerrigan, K.J. Kim, D. Whitcomb, G. Collingridge, S. Lightman and K.W. Cho, "Acute stress causes rapid synaptic insertion of Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors to facilitate long-term potentiation in the hippocampus," *Brain*, vol. 136, no. 12, pp. 3753-3765, 2013.
- [23] G. Dreisbach and T. Goschke, "How positive affect modulates cognitive control: reduced perseveration at the cost of increased distractibility," *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, vol. 30, no. 2, pp. 343-353, 2004.
- [24] J. Taelman, S. Vandeput, E. Vlemincx, A. Spaepen and S. Van Huffel, "Instantaneous changes in heart rate regulation due to mental load in simulated office work," *European Journal of Applied Physiology*, vol. 111, no. 7, pp. 1497-1505, 2011.
- [25] M. Kumar, M. Weippert, R. Vilbrandt, S. Kreuzfeld and R. Stoll, "Fuzzy evaluation of heart rate signals for mental stress assessment," *Fuzzy Systems, IEEE Transactions on*, vol. 15, no. 5, pp. 791-808, 2007.
- [26] H. M. Seong, J. S. Lee, W. S. Kim, H. S. Lee, Y. R. Youn and T. M. Shin, "The analysis of mental stress using time-frequency analysis of heart rate variability signal," *J. Biomed. Eng. Res.*, vol. 25, no. 6, pp.581-587, 2004.
- [27] J. C. Lee, J. E. Kim and K. M. Park, "Pupil size variability as an index of autonomic activity-from the experiments of posture, sleepiness and cognitive task," *J. Biomed. Eng. Res.*, vol. 28, no. 1, pp.55-65, 2007.
- [28] G. Barbato, C. della Monica, A. Costanzo and V. De Padova, "Dopamine activation in Neuroticism as measured by spontaneous eye blink rate," *Physiology & behavior*, vol. 105, no. 2, pp. 332-336, 2012.
- [29] K. Kaneko and K. Sakamoto, "Evaluation of three of blinks with the use of electro-oculogram and electromyogram," *Perceptual and motor skills*, vol. 88, no. 3, pp. 1037-1052, 1999.
- [30] A. Bentivoglio, S. Bressman, E. Cassetta, D. Carretta, P. Tonali and A. Albanese, "Analysis of blink rate patterns in normal subjects," *Movement Disorders*, vol. 12, no. 6, pp. 1028-1034, 1997.
- [31] K. Fukuda, J. Stern, T. Brown and M. Russo, "Cognition, blinks, eye-movements, and pupillary movements during performance of a running memory task," *Aviation, space, and environmental medicine*, vol. 76, Supplement 1, pp. C75-C85, 2005.
- [32] C. Karson, "Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems," *Brain*, vol. 106, no. 3, pp. 643-653, 1983.
- [33] S. Chermahini and B. Hommel, "The (b) link between creativity and dopamine: spontaneous eye blink rates predict and dissociate divergent and convergent thinking," *Cognition*, vol. 115, no. 3, pp. 458-465, 2010.
- [34] G. Dreisbach, "How positive affect modulates cognitive control: The costs and benefits of reduced maintenance capability," *Brain and cognition*, vol. 60, no. 1, pp. 11-19, 2006.
- [35] A. Bolte, T. Goschke and J. Kuhl, "Emotion and intuition effects of positive and negative mood on implicit judgments of semantic coherence," *Psychological Science*, vol. 14, no. 5, pp. 416-421, 2003.
- [36] L. Phillips, R. Bull, E. Adams and L. Fraser, "Positive mood and executive function: evidence from stroop and fluency tasks," *Emotion*, vol. 2, no. 1, pp. 12-22, 2002.