

Université de Montréal

**Caractérisation du substrat neurologique impliqué
dans le traitement de stimuli visuels dynamiques
émotionnels : étude d'imagerie par résonance
magnétique fonctionnelle**

par

Sherif Karama

Département de physiologie

Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de PhD
en Sciences neurologiques

août, 2013

© Sherif Karama, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Caractérisation du substrat neurologique impliqué dans le traitement de stimuli visuels
dynamiques émotionnels : étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

présentée par :
Sherif Karama

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Sonia Lupien
président-rapporteur

Mario Beauregard
directeur de recherche

Yves Joannette
membre du jury

Shirley Fecteau
examineur externe

John Kalaska
représentant du doyen

RÉSUMÉ

Malgré l'engouement pour les neurosciences cognitives des émotions et les nombreuses publications des dernières décennies tentant d'élucider les bases neurobiologiques des émotions, nos connaissances sur le domaine restent embryonnaires. Plusieurs questions importantes restent toujours sans réponses incluant s'il existe ou non un système unique pour le traitement de stimuli émotionnels et s'il y a ou non des différences entre les hommes et les femmes pour le traitement de stimuli émotionnels. L'objectif de cette thèse est d'apporter certains éléments de réponses à ces questions à travers une caractérisation du substrat neurobiologique impliqué dans le traitement de stimuli émotionnels visuels et dynamiques. Ce travail a été mené via l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) cérébrale.

Le premier chapitre, subdivisé en quatre sections, permet de présenter la perspective dans laquelle s'inscrit la thèse. La première section de ce chapitre sert à établir certaines balises définitionnelles liées aux émotions. La seconde section, basée sur une lecture des textes originaux, retrace les faits historiques saillants de la neurobiologie des émotions allant de Charles Darwin à Joseph Ledoux. La troisième section débute où la seconde s'arrête et continue l'histoire de la neurobiologie des émotions à travers un résumé de toutes les principales méta-analyses d'imagerie fonctionnelle cérébrale des émotions. La dernière section du chapitre permet de présenter la problématique de recherche. La recherche, à proprement parler, qui constitue le corps de la thèse est ensuite présentée sous forme de trois articles. Enfin, les résultats de cette recherche et la manière dont ils s'inscrivent dans la continuité de nos connaissances actuelles font l'objet d'une discussion générale.

Le premier article (chapitre II) rapporte, chez les hommes et les femmes, les régions du cerveau qui sont plus activées lors du traitement de films érotiques que lors du traitement de films dits 'neutres'. Un chevauchement manifeste est observé entre les hommes et les femmes. Par contre, une activation significativement plus grande est observée chez les hommes pour l'hypothalamus, une région importante pour le

comportement sexuel à travers la phylogénie. De plus, chez les hommes seulement, l'activation hypothalamique est corrélée à l'excitation sexuelle subjective.

Comme la recherche présentée dans le premier article se sert de conditions expérimentales relativement longues pour l'IRMf (i.e. extraits de films de 3 minutes) et que ceci peut induire une nette diminution de signal en lien avec certaines contraintes de l'IRMf, le second article (chapitre III) examine les corrélats du traitement de stimuli sexuels en utilisant, cette fois, un paradigme d'IRMf classique où plusieurs extraits de films de 33 secondes sont présentés à la place. Cette étude démontre que, pour le traitement de stimuli sexuels, ce paradigme classique d'IRMf est beaucoup plus sensible que celui du premier article. De plus, comme ce paradigme mène à une reproduction des résultats du premier papier, ce travail soutient la perspective selon laquelle les paradigmes à époques courtes sont une alternative valide aux longues époques comme méthode d'étude du traitement de stimuli émotionnels.

Le troisième article (chapitre IV) capitalise sur le protocole du second article et démontre que les patrons d'activation associés au visionnement de courts extraits de films induisant du dégoût, de l'amusement, ou de l'excitation sexuelle, sont très étendus. Une analyse de conjonction formelle démontre un large chevauchement de ces patrons à travers les différents affects étudiés.

Enfin, le cinquième chapitre sert de discussion générale. Les questions des différences entre les hommes et les femmes dans le traitement des émotions, de l'existence ou non d'un système général pour le traitement des émotions, ainsi que de la manière dont un tel système pourrait être conçu, sont des points saillants de la discussion. Ces points sont abordés à la lumière des connaissances actuelles et des résultats des trois articles.

Mots-clés : émotion, affect, amusement, dégoût, excitation sexuelle, résonance magnétique fonctionnelle cérébrale

ABSTRACT

Despite the intense interest garnered by cognitive neurosciences of emotions and the numerous publications in recent decades attempting to partial the neurobiological basis of emotions, our knowledge of the area remains embryonic. Important questions that need to be answered include whether or not there exists a general system for processing emotional stimuli and whether or not there are differences between men and women in processing emotional stimuli. The main objective of this dissertation is to provide some answers to these questions by characterizing the neurobiological substrate involved in processing dynamic visual emotional stimuli. This work was conducted through cerebral functional magnetic resonance imaging (*fMRI*).

The first chapter, which is divided into four sections, lays the groundwork for the thesis. The first section of this chapter serves to clarify some definitional background related to emotions. The second section, based on a reading of the original texts, traces the salient historical facts of the neurobiology of emotions from Charles Darwin to Joseph Ledoux. The third section begins where the second ends and continues the history of the neurobiology of emotions through a summary of all the main functional brain imaging meta-analyzes of emotions. The final section of the chapter introduces the research problematic. The research itself, which constitutes the body of the dissertation, is then presented in the form of three articles. Finally, results of this research and how they fit into the continuity of our current knowledge form the basis of a general discussion.

The first paper (Chapter II) reports, in men and women, the brain regions that are more activated during the processing of erotic film excerpts than during the processing of so-called 'neutral' film excerpts. A clear overlap is observed between men and women. This being said, a significantly greater activation is observed in men for the hypothalamus, a region important for sexual behavior across the phylogeny. In addition, in men only, hypothalamic activation is correlated with reported sexual arousal.

As the research presented in the first paper uses relatively long experimental conditions for *fMRI* (i.e. 3-minute film excerpts) and as this can lead to a net signal decrease due to certain *fMRI* constraints, the second paper (Chapter III) examines correlates of processing sexual stimuli using, this time, a classic *fMRI* paradigm where several short film clips of 33 seconds are used instead. This study shows that, for the processing of sexual stimuli, this conventional *fMRI* paradigm is much more sensitive than the one used in the first paper. Importantly, given that this paradigm leads to a reproduction of results of the first paper, this work supports the view that short epochs are a valid alternative to long epochs as a method of studying the processing of emotional stimuli.

The third section (Chapter IV) capitalizes on the protocol of the second paper and demonstrates that the activation patterns associated with the viewing of short film excerpts inducing disgust, amusement, or sexual arousal, are extensive. A formal conjunction analysis shows a broad overlap of these patterns across the various affects studied.

Finally, the fifth chapter provides a general discussion of the results. The question of gender differences in processing emotional stimuli, of whether or not a general system for processing emotions exists, and of how it may be understood, represent important elements of the discussion. These points are discussed in light of current knowledge and of the results of the three papers.

Keywords: emotion, affect, amusement, disgust, sexual arousal, functional magnetic resonance neuroimaging

Table des matières

Identification du jury.....	iii
Résumé en français.....	v
Résumé en anglais.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xiii
Liste des figures.....	xv
Liste des abréviations.....	xvii
Dédicace.....	xviii
Remerciements.....	xix
1 – INTRODUCTION.....	1
1.1 – Au sujet des définitions d’émotions et d’affects.....	1
1.1.1 – Note sur les définitions d’émotions.....	1
1.1.2 – Définition et taxonomie des affects.....	2
1.2 – Perspective historique et faits saillants sur la neurobiologie des émotions.....	3
1.2.1 – La perspective de Charles Darwin.....	3
1.2.2 – William James et Carl Lange.....	4
1.2.3 – La critique de Walter Cannon et Philip Bard.....	6
1.2.4 – Le circuit de Papez.....	8
1.2.5 – Le syndrome de Klüver et Bucy.....	9
1.2.6 – Paul MacLean et le système limbique.....	10
1.2.7 – La vision de Joseph Ledoux et sa critique du système limbique.....	13
1.2.8 – Note sur l’état actuel des connaissances en lien avec les principaux modèles des émotions.....	15
1.3 Résumés des résultats des principales méta-analyses pan-cérébrales d’imagerie fonctionnelle des émotions.....	16
1.3.1 – La méta-analyse de Phan et al. (2002).....	16
1.3.2 – La méta-analyse de Wager et al. (2003).....	18

1.3.3 – La méta-analyse de Murphy et al. (2003).....	22
1.3.4 – La méta-analyse de Kober et al. (2008).....	25
1.3.5 – La méta-analyse de Vytal et Hamann (2010).....	31
1.3.6 – La méta-analyse de Lindquist et al. (2012).....	35
1.3.7 – La méta-analyse de Stevens et Hamann (2012).....	40
1.4 – Problématique.....	44
1.4.1 – Mise en contexte.....	44
1.4.2 – Modalités de présentation des stimuli émotionnels.....	45
1.4.3 – Sélection du type d’affects étudiés.....	46
1.4.4 – Rationnel de la première étude (publiée)	46
1.4.5 – Rationnel de la seconde étude.....	47
1.4.6 – Rationnel de la troisième étude (publiée)	48
2 – ARTICLE 1	
Résumé.....	51
Introduction.....	52
Méthodes.....	54
Résultats.....	58
Discussion.....	60
Conclusion.....	67
Remerciements.....	68
Légende du tableau et des figures.....	69
Références.....	71
Tableau 1.....	82
Figure 1.....	83
Figure 2.....	84
Figure 3.....	85
Figure 4.....	86

3 – ARTICLE 2

Résumé.....	89
Introduction.....	90
Méthodes.....	93
Résultats.....	96
Discussion.....	97
Conclusion.....	100
Remerciements.....	101
Légende des tableaux.....	102
Légende des figures.....	103
Références.....	104
Tableau 1.....	109
Tableau 2.....	110
Tableau 3.....	110
Figure 1.....	111
Figure 2.....	112

4 – ARTICLE 3

Résumé.....	115
Introduction.....	116
Méthodes.....	119
Résultats.....	126
Discussion.....	127
Remerciements.....	134
Légende des figures.....	135
Références.....	137
Figure 1.....	145
Figure 2.....	146
Figure 3.....	147
Figure 4.....	148
Figure 5.....	149

Figure 6.....	150
Tableau supplémentaire S1.....	151
Tableau supplémentaire S2.....	153
Tableau supplémentaire S3.....	155
Tableau supplémentaire S4.....	157
Tableau supplémentaire S5.....	159
Tableau supplémentaire S6.....	160
Tableau supplémentaire S7.....	161
5 – DISCUSSION GÉNÉRALE.....	163
5.1 – Résumé de la première étude.....	165
5.2 – Résumé de la deuxième étude.....	168
5.3 – Résumé de la troisième étude.....	171
5.4 – Éléments de réponses aux questions ayant motivé la thèse.....	175
5.4.1 – Y a-t-il des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les régions cérébrales impliquées dans le traitement de stimuli visuels affectivement chargés?.....	175
5.4.2 – Y a-t-il un réseau commun impliqué dans le traitement des stimuli visuels affectivement chargés? Si oui, dans quelle mesure ce réseau est-il compatible avec le concept de système limbique?.....	176
5.5 – Réflexions sur le concept de système limbique à la lumière des données actuelles.....	177
5.6 – Réflexions sur l’existence d’un système exclusivement dédié aux émotions.....	177
5.7 – Réflexions sur les courants localisationiste et constructiviste.....	178
5.8 – Autres apports de la thèse.....	180
5.9 – Implications cliniques de certains résultats de la thèse.....	180
5.10 – Impact de la densité vasculaire sur les patrons d’activations observés.....	181
5.10.1 – Impact de la densité vasculaire sur les patrons d’activations observées.....	181

5.10.2 – Impact de la faible résolution spatiale et temporelle du paradigme d’IRM <i>f</i> utilisé ici sur les résultats observés.....	182
5.10.3 – Limites dans l’analyse de relations entre les données subjectives rapportées et l’activation cérébrale.....	182
5.10.4 – Limites inhérentes au paradigme impliquant des stimuli visuels dynamiques.....	182
5.11 – Sommaire des principales conclusions.....	183
5.12 – Suggestions pour de futures études.....	184
6 – RÉFÉRENCES GÉNÉRALES.....	185

Liste des tableaux

ARTICLE 1

Tableau 1 : Coordonnées des régions cérébrales où un plus fort signal BOLD est noté chez les hommes et les femmes pour le traitement de films érotiques comparé au traitement de films neutres.....	82
---	----

ARTICLE 2 (hommes seulement)

Tableau 1 : Coordonnées des régions cérébrales où un plus fort signal BOLD est noté pour le traitement de films érotiques comparé au traitement de films neutres.....	109
---	-----

Tableau 2 : Coordonnées des régions cérébrales non déterminées <i>a priori</i> et où le signal BOLD reste statistiquement significatif malgré un seuillage corrigé pour comparaisons multiples à $p < 0.05$	110
---	-----

Tableau 3. Coordonnées des régions cérébrales où il y a une association significative entre le signal BOLD et le niveau d'excitation sexuelle rapporté.....	110
---	-----

ARTICLE 3 (hommes seulement)

Tableau supplémentaire S1 : Coordonnées des voxels avec forte activation pour le contraste 'amusement – neutre'.....	151
--	-----

Tableau supplémentaire S2 : Coordonnées des voxels avec forte activation pour le contraste 'amusement – neutre'.....	153
--	-----

Tableau supplémentaire S3 : Coordonnées des voxels avec forte activation pour le contraste 'excitation sexuelle – neutre'.....	155
--	-----

Tableau supplémentaire S4 : Coordonnées des voxels avec forte activation pour l'analyse de conjonction des contrastes 'amusement – neutre', 'amusement – neutre' et 'excitation sexuelle – neutre'.....	157
---	-----

Tableau supplémentaire S5 : Régions plus fortement activées pour la condition d'amusement que pour les conditions de dégoût et d'excitation sexuelle.....159

Tableau supplémentaire S6 : Régions plus fortement activées pour la condition de dégoût que pour les conditions d'amusement et d'excitation sexuelle.....160

Tableau supplémentaire S7 : Régions plus fortement activées pour la condition d'excitation sexuelle que pour les conditions d'amusement et de dégoût.....161

Liste des figures

ARTICLE 1

Figure 1 : Régions cérébrales où un plus fort signal BOLD est noté chez les hommes pour le traitement de films érotiques comparé au traitement de films neutres.....83

Figure 2 : Régions cérébrales où un plus fort signal BOLD est noté chez les femmes pour le traitement de film érotiques comparé au traitement de films neutres.....84

Figure 3 : Activation hypothalamique observée lors du contraste hommes-femmes pour le traitement de films érotiques comparé au traitement de films neutres.....85

Figure 4 : Analyse de régression démontrant une association positive entre l'activation hypothalamique chez les hommes et leur niveau d'excitation sexuelle ressentie.....86

ARTICLE 2 (hommes seulement)

Figure 1 : Régions cérébrales où un plus fort signal BOLD est noté pour le contraste 'érotisme –neutre'111

Figure 2 : Analyse de régression démontrant une association positive entre l'activation hypothalamique le niveau d'excitation sexuelle ressentie.....112

ARTICLE 3 (hommes seulement)

Figure 1 : Coupes sagittales et coronales à travers les principaux foyers d'activations significatives pour les contrastes 'amusement – neutre', 'dégoût – neutre', et 'excitation sexuelle – neutre'145

Figure 2 : Rendu tridimensionnel des activations significatives pour les contrastes 'amusement – neutre', 'dégoût – neutre', et 'excitation sexuelle – neutre'146

Figure 3 : Régions d'activation pour l'analyse de conjonction des contrastes 'amusement – neutre', 'amusement – neutre' et 'excitation sexuelle – neutre'	147
Figure 4 : Rendu tridimensionnel des régions d'activation pour l'analyse de conjonction des contrastes 'amusement – neutre', 'amusement – neutre' et 'excitation sexuelle – neutre'	148
Figure 5 : Coupes sagittales et coronales à travers les principaux foyers d'activations significatives spécifiques aux contrastes 'amusement – neutre', 'dégoût – neutre', et 'excitation sexuelle – neutre'	149
Figure 6 : Rendu tridimensionnel des régions d'activation spécifiques aux contrastes 'amusement – neutre', 'dégoût – neutre', et 'excitation sexuelle – neutre'	150

Liste des abréviations

ACCd	« Cognitive subdivision of the anterior cingulate cortex »
ALE	« Activation Likelihood Estimation »
BA	Aire de Brodmann
BOLD	« Blood Oxygen Level Dependent signal»
E	Condition érotique
EPI	« Obsessive-Compulsive Disorder »
FSH	« Follicle Stimulating Hormone »
FWE	« Familywise Error »
FWHM	« Full width at half maximum »
IRMf/ f MRI	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle / « Functional Magnetic Resonance Imaging »
LH	« Luteinizing Hormone »
MNI	« Montreal Neurological Institute »
MNS	« Mirror Neuron System »
MRI	« Magnetic Resonance Imaging »
MT+	Complexe mid-temporal
N	Condition neutre
NDA	« Not determined <i>a priori</i> »
OCD	« Obsessive-Compulsive Disorder »
rCBF	« Regional Cerebral Blood Flow »
ROI	« Region of Interest »
SA	« Sexual Arousal »
SD	« Standard Deviation »
SGP/PAG	Substance grise périaqueducule / « Periaqueductal Gray »
SMA	« Supplementary Motor Area »
SSPT	Syndrome de Stress Post-Traumatique
TEP/PET	Tomographie par émission de positon/ « Positron Emission Tomography »
V4	Région V4 du cortex visuel
V8	Région V8 du cortex visuel

À Roch et à Jean-Maxime

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Mario Beauregard d'avoir accepté de devenir mon principal directeur de thèse après le décès d'André Roch Lecours. Mario, tu as laissé libre cours à ma créativité et je t'en remercie. Aussi, je ne pourrais assez te remercier d'être resté, patiemment, mon directeur de thèse malgré mon interruption de 12 ans liée à mon externat en médecine à temps plein, à ma résidence en psychiatrie subséquente et, enfin, à mon fellowship qui m'était nécessaire pour assurer un poste universitaire à McGill. Je t'ai toujours dit que je terminerai ma thèse et tu m'as cru.

Un merci du fond du cœur à Roch. Merci de m'avoir pris sous ton égide. Merci pour ton soutien constant. Merci pour les soupers et les discussions passionnées. Merci d'avoir cru en moi. Tu me manques et tu me manqueras.

Un merci très spécial à Jean-Maxime qui, lui aussi, est parti. Sans ton aide, ça aurait été beaucoup plus difficile de terminer cette thèse.

Merci aussi à Laurent Descarries qui a été un grand soutien et sans qui je n'aurais pas eu l'opportunité de suivre le programme MD/PhD. J'aurais aimé votre présence lors de la défense de cette thèse.

Un gros merci à Sonia Lupien. Tes conseils étaient toujours justes et arrivaient à point. Tu ne le sais peut-être pas mais tu as eu un impact substantiel sur ma carrière.

Merci à Alfonso Caramazza de m'avoir accueilli à Harvard. L'année passée avec vous a beaucoup contribué à me donner confiance en mes habiletés.

Merci à Boualem Mensour, Gilles Beaudoin, et Pierre Bourgouin ainsi qu'aux technologues d'imagerie fonctionnelle de l'Hôpital Notre-Dame.

Je tiens aussi à remercier la faculté de médecine de l'Université de Montréal ainsi que les Fonds de Recherche en Santé du Québec (FRSQ maintenant FRQS) pour leur soutien financier.

Je remercie de tout mon cœur Louise et mon père, Adel, pour leur soutien constant et pour m'avoir laissé occuper une partie de leur maison pendant certaines périodes de rédaction. Je tiens enfin à tout particulièrement remercier Chantal et Alexandre qui ont été très patients en me permettant d'aller souvent dans ma 'caverne' et en 'retraites fermées'.

1 – INTRODUCTION

Malgré plus d'un siècle de recherche sur la neurobiologie des émotions, il n'y a toujours pas de consensus sur ce qui constitue un système des émotions (LeDoux, 2000) et même, sur ce que sont les émotions (Ledoux, 1984).

1.1 – Au sujet des définitions des émotions et des affects

1.1.1 – Note sur les définitions d'émotions

'Émotion' découle du latin *emovere* où le 'e' (variante de 'ex') signifie 'hors de' et où 'movere' signifie 'se mouvoir' ou 'bouger'. C'est dans cette veine que s'inscrit la première définition du mot 'émotion' que l'on retrouve dans le Petit Robert (2009) et qui nous vient du vieux français:

« Mouvement, agitation, d'un corps collectif pouvant dégénérer en troubles ».

Même si on voit se refléter dans cette définition l'association qui semble exister entre nos émotions et nos actions, elle n'en demeure pas moins plutôt éloignée de ce que l'on entend généralement par 'émotions'. Nous devons attendre la seconde définition pour voir apparaître un concept qui cadre mieux avec ce que probablement la majorité d'entre nous avons en tête en référence aux 'émotions':

«État de conscience complexe, généralement brusque et momentané, accompagné de troubles physiologiques (pâleur ou rougissement, accélération du pouls, palpitations, sensation de malaise, tremblements, incapacité de bouger ou agitation). – PAR EXT. Sensation (agréable ou désagréable), considérée du point de vue affectif » (Rey-Debove and Rey, 2009).

Quoique cette définition puisse plaire à plusieurs, il est important de noter qu'une définition unique et opérationnelle des émotions est un idéal qui, du moins pour le

moment, n'existe toujours pas. Ce manque de consensus découle probablement, entre autres, d'une confusion qui semble exister entre les concepts d'émotion en tant que 'ressenti' et d'émotion en tant que champs d'étude. En tant que champs d'étude, l'émotion inclue non seulement le 'ressenti' mais aussi, le traitement de l'information, les réactions physiologiques et les comportements lui étant associés (Ledoux, 1984).

Dans le cadre de cette thèse, j'adopte la vision initialement proposée par Papez où toute émotion peut être subdivisée en deux sous-composantes : l'expression émotionnelle et l'expérience émotionnelle (Papez, 1937).

Les différentes formes d'expression émotionnelle peuvent être conçues comme un répertoire de comportements dynamiques qui s'adaptent à travers nos expériences et qui sont déclenchées par tout stimulus endogène ou exogène considéré comme pertinent à nos besoins, nos buts, et/ou notre survie (Damasio, 2003).

Ces stimuli ont tendance à déclencher une cascade de réactions cognitives, physiologiques, et comportementales qui, prises dans leur ensemble, peuvent générer une sensation subjective consciente chez l'homme. Cette expérience consciente est ce qui peut être défini comme étant l'expérience émotionnelle (ou ressenti émotionnel) (Damasio, 2003).

1.1.2 – Définition et taxonomie des affects

Les affects, eux, peuvent être définis ici comme tout le spectre de nos sensations et existent sous plusieurs formes. Certains sont de simples sensations (e.g. caresse) ou des perturbations corporelles (e.g. fatigue, douleur) tandis que d'autres servent à jauger nos besoins homéostatiques (e.g. la faim ou la soif). Certains semblent plus faciles à décrire comme associées aux plaisirs et déplaisirs sensoriels (e.g. plaisirs gustatifs, dégoût) et d'autres, possiblement plus mystérieusement, peuvent être décrits comme des états d'excitation pouvant avoir des valences positives ou négatives (colère, euphorie). Quoiqu'ils se chevauchent et certaines zones grises existent, ces

différentes formes d'affects peuvent être classées en trois types grandes catégories (Panksepp, 2008):

- 1) Les affects sensoriels
- 2) Les affects homéostatiques
- 3) Les affects émotionnels (ou ressenti/expérience émotionnel)¹

1.2 – Perspective historique et faits saillants sur la neurobiologie des émotions

1.2.1 – La perspective de Charles Darwin

Après plus de trente ans d'études sur les émotions, Darwin arriva à la conclusion que plusieurs réactions émotionnelles chez les animaux ont leurs homologues chez l'homme et que certaines expressions émotionnelles chez l'homme sont des vestiges de manifestations émotionnelles transmises à travers notre phylogénie.

« We may confidently believe that laughter, as a sign of pleasure or enjoyment, was practiced by our progenitors long before they deserved to be called human; for very many kinds of monkeys, when pleased, utter a reiterated sound, clearly analogous to our laughter, often accompanied by vibratory movements of their jaws or lips, with the corners of the mouth drawn backwards and upwards, by the wrinkling of the cheeks, and even by the brightening of the eyes.

We may likewise infer that fear was expressed from an extremely remote period [in our phylogenetic tree], in almost the same manner as it now is by man; namely, by trembling, the erection of the hair, cold perspiration, pallor, widely opened eyes, the relaxation of most of the muscles, and by the whole body cowering downwards or held motionless » (Darwin, 1872).

¹ Les concepts d'émotion en tant que ressenti et d'affect émotionnel sont considérés ici comme sémantiquement équivalents.

Ce genre d'observations amena Darwin à proposer l'existence d'un ensemble restreint d'émotions de base qui seraient présentes à travers les espèces et les cultures et qui incluent la tristesse, la colère, la peur, et la surprise. Ces idées eurent une profonde influence sur les neurosciences affectives et amenèrent certains à rechercher les substrats physiologiques distincts des différentes émotions de base (Ekman and Friesen, 1971, Ekman, 1992).

1.2.2 – William James et Carl Lange

Un peu plus de dix après la publication de Darwin sur l'expression des émotions, William James et Carl Lange publièrent de manière indépendante « What is an Emotion? » (James, 1884) et « The Emotions » (Lange, 1885)². Quoique les ressemblances manifestes entre leurs idées firent en sorte qu'on fasse souvent référence à LA théorie des émotions de James-Lange, il n'en reste pas moins qu'il existe quelques distinctions à faire entre leurs positions respectives.

Prenant, comme exemple, un homme qui se mettrait à courir en voyant un ours, James proposa que la course précède la peur et non le contraire. Il basa sa thèse sur la constatation que les émotions étaient toujours accompagnées de réponses physiologiques comme l'augmentation du rythme cardiaque, les modifications de la tension musculaire, la moiteur des mains et autres modifications corporelles que nous sommes en mesure d'apprécier. Dans son expression la plus simple, James proposa que la rétroaction et la prise de conscience de ce type de sensations corporelles constituent et façonnent l'expérience émotionnelle (James, 1884). Selon lui, différentes modifications corporelles étaient associées à différents types d'émotions.

« Our natural way of thinking about these standard emotions is that the mental perception of some fact excites the mental affection called the emotion, and that this latter state of mind gives rise to the bodily expression. My thesis on the contrary is that *the bodily*

² Il est à noter que le philosophe australien Alexander Sutherland a aussi publié un traité similaire de manière indépendante qui, pour des raisons obscures, n'a pas atteint la notoriété de ceux de James et Lange.

changes follow directly the PERCEPTION of the exciting fact, and that our feeling of the [...] same changes as they occur IS the emotion » (James, 1884).

Comme James, Karl Lange mis une grande emphase sur la réaction physiologique mais, par contre, minimisa la contribution de la prise de conscience dans le façonnement de l'émotion. De plus, Lange se limita aux réactions vasomotrices alors que James pris une position plus large incluant tout changement somatique et viscéral³ (James, 1884, Lange, 1885). Néanmoins, tel que noté par James lui-même, les deux théories partageaient la prémisse que les réactions physiologiques étaient initiatrices des émotions.

À la lecture des textes originaux de James (James, 1884, 1890), on réalise que sa théorie des émotions est bien plus nuancée que ne le laisse croire la majorité des ouvrages qui en résumant les principaux points. Possiblement parce qu'il est frappant et simple à expliquer, l'exemple quelque peu simpliste de l'ours est souvent choisi pour tenter de facilement transmettre l'idée maîtresse de James. Or, cet exemple, qui n'en est qu'un parmi un très riche et subtil éventail évoqué par James, a fait l'objet de nombreuses critiques. Ces critiques semblent avoir mené à une grossière simplification, voire même une distorsion des idées de James. Par exemple, quoique James reconnaisse l'importance de la cognition dans les émotions, ceci n'est généralement pas rapporté, entraînant une image naïve des relations entre les différents éléments du processus émotionnel théorique qu'il proposait.

« When we teach children to repress their emotional talk and display, it is not that they may *feel* more -- quite the reverse. It is that they may *think* more; for, to a certain extent, whatever currents are diverted from the regions below, must swell the activity of the thought-tracts of the brain » (James, 1890).

³ À l'époque de James et Lange le concept de 'système nerveux autonome' n'existait pas.

James écrivit explicitement que son modèle ne s'appliquait qu'à certaines émotions de base⁴. De là, il décrivit avec une certaine attention les manifestations physiologiques associées à ces émotions. Avec le temps, son principe d'associer des manifestations physiologiques aux différentes émotions évolua et devint l'hypothèse de la 'spécificité autonome' qui propose que les émotions de base peuvent être distinguées par le biais de la réponse du système nerveux autonome leur étant associée (Levenson et al., 1992).

1.2.3 – La critique de Walter Cannon et Philip Bard

Une des critiques directes du modèle de James-Lange provint du modèle des émotions de Walter Cannon (Cannon, 1927), ironiquement un ancien étudiant de James (Benison et al., 1987). Cannon était devenu un imminent physiologiste ayant proposé l'existence de la réaction d'urgence (Cannon, 1915, Friedman, 2010). Selon lui, cette réaction consistait à réorienter le flux sanguin dans les régions du corps ayant tendance à être les plus sollicitées pendant les urgences (Cannon, 1915). Il considérait cette réaction comme étant une adaptation permettant de mieux faire face à des situations difficiles. Cannon était convaincu que la réponse d'urgence découlait d'une activation du système nerveux autonome. Or, à l'époque, la croyance était que lorsque le système nerveux autonome était activé, son activation se faisait toujours de la même manière quel qu'en soit le déclencheur. Sur la base de cette présumée uniformité de la réaction physiologique, Cannon conclut qu'elle ne pouvait servir, à elle seule, à distinguer les émotions entre elles. À ceci, Cannon ajouta que la réaction physiologique était bien trop lente pour expliquer certaines émotions qui se produisent rapidement.

Selon le modèle de Cannon, développé principalement entre 1928 et 1937 par son étudiant, Philip Bard, et connu sous le nom du modèle de Cannon-Bard, les émotions prennent naissance dans le cerveau et génèrent ensuite, de manière indépendante, l'expérience et les expressions émotionnelles (Cannon, 1927, Bard, 1928, 1929,

⁴ Lange partageait cette notion en insistant que les émotions de base nous servaient à mieux nous adapter à notre environnement (Lang 1994 provenant de Friedman 2010).

Cannon, 1931, Bard and Rioch, 1937). Cannon et Bard étaient des expérimentateurs aguerris et leur modèle se basait non seulement sur les hypothèses initiales de Cannon mais surtout sur des expériences sur des cerveaux de chats (Cannon, 1915, Bard and Rioch, 1937). Ils rapportèrent que suite à une décortication, les chats avaient tendance à manifester, soudainement, des réactions de rage maladroitement ciblées. Voulant établir quelles régions du cerveau étaient nécessaires à l'expression de la rage, Bard fit des lésions systématiques de plus en plus larges. La lésion critique s'avéra être une lésion de hypothalamus (Bard, 1929). En fait, sans hypothalamus, les réactions émotionnelles étaient devenues presque inexistantes. Même si certains signes de rages se manifestaient toujours, ils ne formaient plus un tout intégré et les signes qui persistaient étaient surtout causés par des stimulations extrêmement intenses et douloureuses.

À l'époque, une autre région sous-corticale du cerveau, le thalamus, était déjà connue comme point de relais entre la majorité des stimuli sensoriels et différentes régions du cerveau. Cannon et Bard postulèrent que le thalamus recevait les signaux sensoriels et les transférait au cortex et, en parallèle, à l'hypothalamus (Cannon, 1927, Bard, 1929). Sur la base de ces mécanismes, ils proposèrent que les stimuli émotionnels soient capables de shunter le cortex et activer directement l'hypothalamus, induisant potentiellement des réactions physiologiques et comportementales. Cannon et Bard n'éliminèrent pas pour autant la contribution du cortex dans les émotions, qu'ils considéraient responsable de l'expérience consciente des émotions ainsi que de certaines réactions associées. En d'autres termes, quoique pour eux le cortex puisse prendre conscience des phénomènes corporels, les émotions n'étaient pas tributaires de cette prise de conscience, contrairement à ce que James proposait (James, 1884, 1890, Cannon, 1927, Bard, 1929, Cannon, 1931). En plus de renverser le paradigme de James, Cannon et Bard amenèrent certains éléments de réponse sur la façon dont le cerveau transforme la perception de certains phénomènes en effets corporels.

1.2.4 – Le circuit de Papez

Dans les quelques années qui suivirent, adoptant la position de Cannon et Bard sur l'origine essentiellement strictement cérébrale des émotions, James W. Papez décrit un circuit des émotions (Papez, 1937) inspiré, entre autres, par les travaux de C. Judson Herrick (Herrick, 1933b). En 1933, ce dernier proposa que les parties les plus médianes du cerveau seraient phylogénétiquement relativement vieilles et impliquées dans des fonctions plus primitives que celles du cortex latéral (Herrick, 1933a, b). De plus, pour Herrick, les parties médianes du cerveau étaient associées et physiologiquement intégrées à l'hypothalamus tandis que les parties plus latérales étaient plutôt associées au thalamus (Herrick, 1933b, Papez, 1937).

En intégrant les idées de Herrick sur l'évolution différentielles des régions médianes et latérales du cerveau, aux observations de l'impact des lésions médianes sur les réactions émotionnelles ainsi qu'aux travaux de Cannon, Bard et d'autres (Cannon, 1927, Bard, 1928, 1929, Cannon, 1931, Penfield, 1933, Ranson, 1934, Bard and Rioch, 1937) sur le rôle de l'hypothalamus dans le contrôle des réactions émotionnelles, Papez proposa que les émotions découlent d'un flot d'information voyageant à l'intérieur d'un circuit de régions médianes anatomiquement connectées. Selon lui, les signaux neuronaux de ce circuit se propageraient de l'hippocampe aux corps mamillaires par le biais du fornix et passeraient ensuite aux noyaux antérieurs du thalamus par le biais du faisceau mamillo-thalamique pour ensuite se rendre au gyrus cingulaire antérieur par l'entremise du faisceau thalamo-cortical médian qui voyagerait dans le cingulum pour ensuite revenir à l'hippocampe.

Selon Papez, les pulsions endogènes (i.e. celles qui découlent des réflexions internes) accèderaient au circuit par le biais de l'hippocampe tandis que les pulsions exogènes (i.e. celles qui découlent directement de stimuli externes à l'individu) accèderaient au circuit par le biais des corps mamillaires.

Pour les pulsions endogènes, Papez proposa que l'accès à l'hippocampe en provenance du cortex se ferait par le biais du cortex cingulaire (Papez, 1937)⁵. Alternativement, il proposa que les pulsions exogènes découlent des afférences sensorielles somatiques et viscérales qui se rendent du thalamus ventral à l'hypothalamus (i.e. les corps mamillaires). En d'autres termes, selon Papez, les corps mamillaires serviraient de point d'entrée aux stimuli exogènes et teinteraient les expériences sensorielles, leur donnant leurs couleurs émotionnelles.

Que le point d'entrée dans le circuit soit l'hippocampe ou les corps mamillaires, le signal du circuit sortirait, selon Papez, par le biais des corps mamillaires. Ces derniers enverraient des signaux divers, incluant des signaux au tronc cérébral, pouvant induire une réponse corporelle.

Tel que souligné par Ledoux (Ledoux, 1996), les liens qui existent entre les différents éléments du circuit de Papez existent réellement. Ceci est d'autant plus remarquable que ces liens n'avaient pas été clairement démontrés à l'époque (Dalglish, 2004).

1.2.5 – Le syndrome de Klüver et Bucy

Dans les mêmes années où Papez publia sont traité sur le circuit qui porte maintenant son nom, Heinrich Klüver et Paul C. Bucy commençèrent à s'intéresser aux mécanismes épileptogènes de la mescaline (Neylan, 1997). Pour se faire, ils firent plusieurs lésions chez un singe macaque afin d'essayer d'éliminer les effets de la mescaline. Quoiqu'ils n'aient pas réussi à les éliminer, ils observèrent des changements marqués de comportement et reproduisirent systématiquement ces changements en infligeant les mêmes lésions sur d'autres singes (Klüver and Bucy, 1939).

⁵ Papez concevait le gyrus cingulaire antérieur comme la région réceptrice des émotions de la même manière, par exemple, que l'aire striée est la zone réceptrice des stimuli visuels.

Ces lésions, qui consistaient en des lobectomies temporales bilatérales incluant les amygdales⁶, l'uncus, et une grande partie de l'hippocampe, conduisaient les singes à 1) de fortes tendances orales dans l'examen d'objets qu'on leur présentait (i.e. ils les léchaient, les mordillaient, les mâchaient, ou les touchaient avec leurs lèvres et ce, sans discrimination); 2) une incapacité à déterminer la charge émotionnelle, incluant la dangerosité, des stimuli malgré une préservation de leur acuité visuelle (« psychic blindness » / « cécité corticale/psychique »); 3) une tendance irrésistible à examiner et à réagir à tous les stimuli visuels et à explorer les choses (« hypermétamorphose »); 4) un changement marqué dans les réactions émotionnelles qui se manifeste, entre autres, par une absence de réactions émotionnelles motrices et verbales généralement associées à la rage et à la peur; 5) une sexualité accrue (Klüver and Bucy, 1937, 1939). Par exemple, suite aux lésions, ces singes ne manifestaient plus de réactions de peur et pouvaient approcher des stimuli qui, auparavant, généraient systématiquement une forte réaction (e.g. un serpent vivant).

L'ensemble des symptômes décrit par Klüver et Bucy ont tant marqué la neurologie qu'il devint l'éponyme « syndrome de Klüver-Bucy ».

1.2.6 –Paul MacLean et le système limbique

En 1949, Paul D. MacLean raviva et étendit la théorie de Papez en l'intégrant aux données du syndrome de Klüver-Bucy et à la psychologie freudienne (MacLean, 1949, Maclean, 1952, 1955). À l'époque, il était assumé que dans la majorité des pathologies physiques focales ou systémiques dont l'étiologie semblait d'origine émotionnelle, le processus pathologique semblait découler de modifications du système nerveux autonome. Néanmoins, peu d'informations étaient disponibles sur les mécanismes pouvant permettre aux émotions d'agir sur le système nerveux autonome et ainsi potentiellement causer ces divers problèmes que MacLean concevait d'ordre psychosomatique tels les ulcères peptiques et l'asthme (MacLean, 1949). Les données l'amènèrent à relever l'importance de l'hypothalamus dans l'expression émotionnelle

⁶ Dans le cadre de cette thèse, le terme amygdale(s) fait exclusivement référence aux amygdales temporales et non aux amygdales cérébelleuses.

ainsi que le rôle du cortex dans l'élaboration de l'expérience consciente. Il désirait comprendre comment ces deux régions communiquent entre elles, permettant aux expériences conscientes d'influencer les réactions émotionnelles et comportementales.

Guidé, entre autres, par les travaux de Cannon, Bard, Herrick et Papez, ainsi que par des données cliniques rapportant que les foyers épileptiques localisés dans certaines parties du cortex médian (rhinencéphale) étaient fréquemment associés à de la dépression, de l'obsession et à de la nervosité (Jackson and Stewart, 1899, Jasper and Kershman, 1941, Gibbs et al., 1948), il proposa que le rhinencéphale était la région clé permettant au cortex latéral d'influencer le fonctionnement de l'hypothalamus.

Pour MacLean, tous les circuits impliqués dans les émotions menaient au cortex médian d'une manière ou d'une autre. Il releva que des stimulations de régions du rhinencéphale, mais non du cortex latéral (à l'exception de certaines parties du cortex orbitofrontal⁷ et de la partie postérieure du cortex moteur), étaient inductrices de réactions physiologiques. Sur cette base, il rebaptisa le rhinencéphale et le nomma « cerveau viscéral ».

«Hence the rhinencephalon might be justifiably considered a visceral brain and will be so referred to in the remainder of this paper to distinguish it from the neocortex which holds sway over the body musculature and subserves the function of the intellect» (MacLean, 1949).

MacLean en était venu à accepter la thèse de Herrick selon laquelle le cerveau viscéral cède graduellement le contrôle moteur aux aires néocorticales au fur et à mesure que l'on avance sur l'échelle phylogénétique (Herrick, 1933b). Par contre, il proposa, même chez les formes animales les plus évoluées, la conservation de liens étroits entre l'hypothalamus et le cerveau viscéral, laissant ainsi ce dernier continuer à dominer la sphère émotionnelle.

⁷ Le célèbre neuroanatomiste Paul Ivan Yakovlev considérait que la surface orbitomédiane des lobes frontaux appartenait au mesopallium, un cortex phylogénétiquement plus vieux que le neopallidum/neocortex (cortex à proprement parler).

« From anatomic and physiologic considerations [such as obtaining food or orally disposing of an enemy, reproducing, emotions and so forth], it might be inferred that the visceral brain continues to subserve such functions in higher forms, including man » (MacLean, 1949).

Selon MacLean, le rôle premier du cerveau viscéral, qu'il a ultimement rebaptisé « système limbique⁸ » en 1952 (Maclean, 1952), était lié à la survie de l'individu et de l'espèce. Ce système incluait le circuit de Papez auquel MacLean avait essentiellement ajouté, dans sa forme finale, les cortex orbito-frontaux et les amygdales. En somme, le système limbique comprend, bilatéralement, l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le gyrus cingulaire, le septum, l'hypothalamus, les corps mamillaires, les amygdales, le thalamus, le fornix, et les cortex préfrontaux médians et orbito-frontaux.

Enfin, en 1970, MacLean introduisit le concept de cerveau tri-unique selon lequel le cerveau des mammifères évolués est la résultante de trois tendances évolutives distinctes et localisées anatomiquement de manière concentrique et hiérarchique : le cerveau reptilien (tronc cérébral et noyaux gris centraux), le cerveau paléo-mammalien (similaire au système limbique) et enfin, le cerveau néomammalien (neocortex) (MacLean, 1970). Selon Maclean, les humains, primates et autres mammifères évolués auraient un cerveau constitué de ces trois composantes tandis que les mammifères moins évolués auraient, selon MacLean, un cerveau essentiellement constitué par les cerveaux paléo-mammalien et reptilien. Enfin, les reptiles, oiseaux et autre vertébrés auraient un cerveau exclusivement reptilien.

MacLean proposa que ces différents cerveaux fonctionnent en utilisant une symbolique et des codes de communication très différents, rendant ainsi les échanges entre eux difficiles. C'est, par cette potentielle difficulté de communication qu'il

⁸ Terme emprunté à Paul Broca qui ne l'utilisa essentiellement que de manière descriptive (i.e. sans fonction particulière lui étant clairement associée).

s'expliqua que la source de certains gestes et de certaines sensations puisse rester inconsciente.

Les travaux de Paul D. MacLean ont eu et continuent d'avoir un impact important sur notre conception du « cerveau des émotions ». Après tout, il a réussi un certain tour de force en intégrant les données de la neurologie clinique et animale à celles de la neuroanatomie, à des principes d'évolution, et à des concepts psychanalytiques. Malgré tout, sa théorie n'est pas entièrement compatible avec ce que nous observons aujourd'hui.

1.2.7 La vision de Joseph Ledoux et sa critique du système limbique

Comme MacLean, Joseph Ledoux, un chercheur réputé en neurosciences des émotions, considère qu'il soit nécessaire de considérer le cerveau émotionnel selon une perspective évolutive. De plus, il adhère au concept selon lequel les parties du cerveau ayant différents âges phylogénétiques ne puissent pas facilement communiquer entre eux. Néanmoins, Ledoux considère que les détails spécifiques de la théorie du système limbique restent sans fondements réels (Ledoux, 1996).

MacLean a principalement basé la théorie du système limbique sur la prémisse que ce système était constitué de cortex phylogénétiquement relativement âgé et primitif. Or, quoiqu'il soit vrai que certains neuroanatomistes, en utilisant les outils de l'époque, aient pu avoir tendance à conclure que seuls les mammifères évolués puissent posséder un cortex latéral (Ledoux, 1996), les résultats de travaux plus récents, se basant sur de nouvelles techniques d'analyse, vinrent remettre en question ces conclusions (Karten and Shimizu, 1991). En effet, certains démontrèrent que dans certaines régions, le cortex cérébral d'animaux dits 'peu évolués' satisfaisait aux critères du néocortex (Northcutt and Kaas, 1995). La confusion des premiers travaux sur le sujet fut probablement liée au fait que ce neocortex n'était tout simplement pas exactement au même endroit que chez les mammifères plus évolués. Cette simple observation, bien entendu, rendit pour Ledoux, la notion de système limbique, de rhinencéphale ou de cerveau viscéral, plutôt suspecte (Ledoux, 1991).

Un autre point de contention serait lié au fait de définir le système limbique en fonction de sa connectivité avec l'hypothalamus. Grâce à de nouvelles techniques d'analyses anatomiques, il a été démontré que les connections de l'hypothalamus ne se limitent pas au système limbique mais incluent l'ensemble des niveaux du système nerveux (Ledoux, 1996).

MacLean a aussi proposé que le système limbique puisse être identifié en fonction de son implication dans les fonctions autonomes. Quoique certaines régions faisant traditionnellement partie du système limbique semblent effectivement impliquées dans des fonctions de contrôle du système nerveux autonome, d'autres régions, tel l'hippocampe, sont maintenant plutôt considérés comme impliquées préférentiellement dans des fonctions mnésiques plutôt qu'émotionnelles (Buzsaki and Moser, 2013).

Sur la base de l'ensemble de ces points, Ledoux conclut que la théorie du système limbique n'est pas acceptable. Ceci dit, nier l'existence du système limbique n'est pas équivalent à nier l'existence d'un système préférentiellement impliqué dans le traitement d'information émotionnelle. Bien que l'existence d'un tel système ne fasse pas consensus, un modèle généralement accepté et expliquant un système de conditionnement de peur a été bien caractérisé par Ledoux (Ledoux, 1994).

À l'aide d'un paradigme de conditionnement classique de peur chez des rats et d'une combinaison d'études lésionnelles et de techniques de traçage anatomique, Ledoux caractérisa le système neurologique responsable de la réaction de peur. Il commença, entre autres, par démontrer qu'une destruction bilatérale complète du cortex auditif n'interfère pas, étonnement, avec le conditionnement de peur, contrairement à une lésion bilatérale des corps genouillés médians qui sont des points de relais entre les colliculi inférieurs et les cortex auditifs. Quoique le cortex auditif soit le principal récepteur des efférences des corps genouillés, des expériences additionnelles démontrèrent que ces derniers projettent aussi aux amygdales (Ledoux et al., 1988). De plus, certaines lésions des amygdales ont exactement le même effet que des lésions

des corps genouillés, suggérant l'existence de connections entre ces structures (Kapp et al., 1984, Davis, 1992b, a, Gray et al., 1993, LeDoux, 1993, 1995, Ledoux, 1996). De la même manière, certaines études démontrèrent que le cortex visuel n'était pas nécessaire au conditionnement de peur induit par stimuli visuels mais que l'amygdale était cruciale pour ce type de conditionnement (Ledoux et al., 1989, Ledoux, 1996).

Ces résultats amenèrent Ledoux à conclure que des projections sensorielles sous-corticales seraient pour plusieurs, sinon pour toutes les modalités sensorielles, nécessaires et suffisante pour l'induction d'un conditionnement de peur et cela, en contraste frappant avec les structures corticales qui, elles, ne sembleraient pas nécessaires à ce conditionnement (Ledoux, 1996). Ledoux fit attention de ne limiter ses conclusions qu'à la peur et ne tira donc pas de conclusions au sujet des autres types d'émotions. Néanmoins, il sembla finir par favoriser une vision selon laquelle chaque émotion de base a un réseau neuronal lui étant préférentiellement dédié. Ceci étant dit, Ledoux, comme d'autres avant lui, continua à soutenir l'idée que l'expérience émotionnelle serait probablement sous-tendue par les régions néocorticales (Ledoux, 1996).

1.2.8 Note sur l'état actuel des connaissances en lien avec les principaux modèles des émotions

Les travaux de Joseph Ledoux et d'autres portèrent un dur coup au concept de système limbique et amenèrent une sérieuse remise en question de l'existence d'un système unique et général impliqué dans le traitement de toutes les émotions. Néanmoins, toujours actuellement, certains défendent une perspective selon laquelle nous avons bel et bien un système général préférentiellement impliqué dans le traitement des émotions tandis que d'autres défendent la thèse de multiples systèmes relativement indépendants et dédié chacun à différentes émotions ou catégories d'émotions (Dalglish, 2004, Lindquist et al., 2012). Ceci dit, il existe aussi des modèles hybrides comme, par exemple, le modèle de Davidson (valence asymmetry model) (Davidson et al., 1990) où il est proposé que les émotions à valence négative sont gérées par des

régions de l'hémisphère gauche tandis que les émotions à valence positive sont gérées, elles, par des régions de l'hémisphère droit. L'imagerie cérébrale a beaucoup ajouté de données pouvant potentiellement éclairer la validité de ces différentes visions du cerveau des émotions.

1.3 – Résumés des principales méta-analyses des études pan-cérébrales d'imagerie fonctionnelle des émotions sur des sujets sains

Grâce, en partie, au développement des techniques de neuroimagerie fonctionnelle, l'étude des soubassements neuronaux de l'expérience affective constitue aujourd'hui l'un des champs de recherche les plus actifs des neurosciences modernes. Les deux dernières décennies ont été témoins de la publication de milliers d'études d'imagerie cérébrale s'attaquant directement ou indirectement à la question des affects et des émotions. Les résultats provenant des principales méta-analyses menées sur plusieurs de ces études sont ici résumés et discutés afin de donner une vue d'ensemble des avancées dans le domaine.

1.3.1 La méta-analyse de Phan et al. (Phan et al., 2002)

Cette méta-analyse constitue une des premières méta-analyses importantes des études d'imagerie fonctionnelle sur les émotions. Les auteurs la justifient par le fait que les types d'émotions étudiées ainsi que les méthodes d'induction émotionnelle utilisées (i.e. visuelle, auditive, remémoration d'évènements personnels marquants, etc.) varient d'une étude à l'autre et, que prisent individuellement, ces études n'ont souvent pas la puissance et la sensibilité nécessaires pour tracer un portrait clair des régions impliquées dans le traitement des émotions. Les auteurs cherchèrent à déterminer s'il y avait des régions communes activées pour l'ensemble des tâches émotionnelles ou si, plutôt, les patrons d'activations variaient en fonction de ces tâches. Pour ce faire, ils répertorièrent les études ayant examinés les corrélats de l'induction émotionnelle par modalité visuelle, auditive, et/ou par rappel pour les émotions discrètes de joie, de peur, de colère, de tristesse, et de dégoût. Au total, ils inclurent 43 études de

tomographie par émission de positons (TEP) et 12 études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

Même s'ils ne trouvèrent aucune région systématiquement activée pour l'ensemble des tâches émotionnelles, ils observèrent que dans 50% des études, le cortex préfrontal médian était activé. De plus, aucune émotion ne menait préférentiellement à une activation du cortex préfrontal médian. En revanche, ils observèrent une activation de l'amygdale dans 60% des études sur la peur, une activation des noyaux gris centraux dans 70% des études sur la joie et dans 60% des études sur le dégoût, et une activation du gyrus cingulaire sub-calleux dans 46% des études sur la tristesse. Quoique ces régions correspondent, de manière absolue, aux régions préférentiellement activées pour les différentes émotions mentionnées, les auteurs ne rapportent pas, à l'exception de la tristesse, la comparaison statistique directe entre l'association entre une région donnée et une émotion donnée et l'activation de cette même région pour d'autres émotions. Ceci est singulier et suggère que les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives (à l'exception de la tristesse).

En ce qui concerne les méthodes d'induction, les auteurs observèrent que les études utilisant l'induction par stimulation visuelle étaient associées à une activation des aires occipitales (surtout BA18 et BA19) significativement plus fréquemment que dans les études par induction auditive ou par rappel d'épisodes autobiographiques. Un portrait similaire était observé pour l'activation des amygdales qui étaient, elles aussi, significativement plus fréquemment observées lors de la stimulation visuelle que lors de la stimulation auditive ou par rappel autobiographique. De plus, les études où les sujets étaient actifs⁹ pendant la présentation des stimuli et les études où l'induction émotionnelle se faisait par un effort de rappel autobiographique, rapportaient une activation du gyrus cingulaire antérieur plus fréquemment que les études où on présentait aux sujets des stimuli émotionnels de manière passive⁸. Enfin, les études

⁹ Les études avec composante active pouvaient inclure, par exemple, des épreuves de discrimination ou d'évaluations à faire pendant la présentation de stimuli émotionnels. Dans les études passives, les sujets visionnaient ou entendaient les stimuli sans avoir de tâche à faire simultanément à la présentation de stimuli.

d'induction émotionnelle par rappel autobiographique étaient aussi plus fréquemment associées à l'activation de l'insula.

L'ensemble de ces patrons d'activations fut interprété comme suggérant que le cortex préfrontal avait un rôle général dans les émotions, que l'amygdale était préférentiellement activée pour la peur¹⁰, que les noyaux gris centraux étaient impliqués dans les réactions d'approche ou d'éloignement, et que le gyrus cingulaire sub-calleux était préférentiellement associé à la tristesse. Les auteurs proposèrent aussi que l'induction par stimuli visuels activait préférentiellement les amygdales et le cortex occipital, que l'induction par rappel autobiographique était associée à une activation du gyrus cingulaire antérieur et des amygdales et que, de manière générale, les tâches d'induction émotionnelle associées à un effort cognitif impliquaient le gyrus cingulaire et l'insula.

1.3.2 La méta-analyse de Wager et al. (Wager et al., 2003)

L'année suivant la publication de la méta-analyse de Phan et al. (2002), la même équipe publia une autre méta-analyse (Wager et al., 2003). Cette fois, les auteurs adoptèrent une approche dimensionnelle (plutôt qu'une approche examinant des émotions discrètes) et examinèrent l'hypothèse selon laquelle la valence (i.e. émotions positives ou négatives) ainsi que la nature de rapprochement ou de retrait des émotions sont associées à des patrons d'activations différents et que ces patrons d'activations varient entre les hommes et les femmes. Pour ce faire, ils inclurent 65 études d'imagerie fonctionnelle (TEP et IRMf – les proportions respectives de ces différents types d'études n'étaient pas indiquées) publiées entre 1992 et 2002. Leurs hypothèses de travail étaient les suivantes :

Hypothèse 1 :

*L'hémisphère droit est plus impliqué dans le traitement des émotions que l'hémisphère gauche.

¹⁰ Ils nuancèrent cette conclusion en mettant en évidence que les stimuli générant la peur sont souvent des stimuli intenses, et proposèrent la potentielle alternative que l'amygdale réagissait à la saillance des stimuli plutôt qu'à la peur en tant que telle.

Cette hypothèse est basée sur le modèle, initialement proposée par Mills en 1912 (Mills, 1912), selon lequel les émotions sont traitées principalement par l'hémisphère droit ainsi que sur des études plus récentes selon lesquelles le côté gauche du visage serait plus expressif chez les sujets humains sains (Sackeim and Gur, 1978), que l'intonation serait plus facilement reconnue lorsque présentée à l'oreille gauche (Erhan et al., 1998), et que les stimuli présentés à l'hémi-champs gauche auraient davantage tendance à être jugés comme émotionnels que lorsque présentés à l'hémi-champs droit (Levine and Levy, 1986).

Les analyses de cette étude ne démontrèrent aucune évidence d'implication préférentielle de l'hémisphère droit dans le traitement des émotions.

Hypothèse 2 :

*Les patrons d'activations régionaux diffèrent systématiquement en fonction de la nature positive ou négative des émotions et/ou pour les émotions induisant une tendance de rapprochement ou de retrait.

Cette hypothèse est basée sur le modèle de Davidson mentionné plus haut. Ce modèle est compatible avec des études suggérant que les patients avec lésions de l'hémisphère gauche (principalement du lobe latéral préfrontal) auraient tendance à devenir déprimés (Sackeim et al., 1982, Morris et al., 1996, Paradiso et al., 1999) tandis que les patients avec lésions de l'hémisphère droit auraient plutôt tendance à démontrer des signes d'euphorie souvent inappropriée (Starkstein et al., 1989). L'hypothèse 2 est subdivisée de la manière suivante :

2a : Certaines régions ont un patron de latéralisation pour le traitement des émotions.

2b : Certaines régions réagissent en fonction de la valence des émotions et/ou de leur nature d'incitation d'approche ou d'éloignement.

2c : Les activations spécifiques régionales sont latéralisées en fonction de la valence des émotions et/ou de leur nature d'incitation d'approche ou d'éloignement.

Les principaux résultats de cette méta-analyse offrent un certain support pour les hypothèses 2a et 2b :

Cortex frontal latéral :

Les émotions d'approche eurent une légère tendance à activer davantage l'hémisphère frontal latéral gauche que l'hémisphère frontal latéral droit (contrairement à ce qui est proposé par l'hypothèse 1). Cependant, aucune tendance de latéralisation ne fut observée lorsque les émotions furent regroupées en émotions positives ou négatives.

Amygdales :

Les émotions de retrait eurent tendance à activer les amygdales plus fréquemment que les émotions d'approche mais aucune différence de niveau d'activation ne fut observée lorsque les émotions positives furent comparées aux émotions négatives. Une certaine latéralisation gauche (contrairement à ce qui est proposé par l'hypothèse 1) de l'activation de l'amygdale fut observée pour les émotions négatives.

Cortex frontal médian :

Le cortex frontal médian fut activé bilatéralement par les émotions d'approche. Ceci dit, une latéralisation gauche fut observée pour les émotions de retrait.

Noyaux gris centraux :

Les émotions positives eurent une plus forte probabilité d'être associées à une activation des noyaux gris centraux.

Cervelet et insula :

Les émotions négatives et les émotions de retrait eurent une plus forte probabilité d'être associées à l'activation de l'insula et du cervelet que les émotions positives ou d'approche.

Interprétations générale des résultats de l'hypothèse 2

La nature très locale des effets de latéralisation, lorsqu'observés, suggère que considérer que l'hémisphère gauche, dans son ensemble, soit impliqué préférentiellement dans certaines émotions semblerait être une grossière simplification. Observer des effets de latéralisations locaux du même côté pour différentes régions et ce, pour des émotions de nature présumée opposée en termes de valence et/ou de la dimension de rapprochement/retrait, suggère un niveau de complexité qui va au-delà des modèles proposés jusqu'à maintenant.

Hypothèse 3 :

*Les hommes et les femmes ont des patrons d'activations différents.

Ils justifient principalement cette hypothèse par les nombreuses études démontrant que les femmes sont émotionnellement plus expressives que les hommes (Kring and Gordon, 1998) [possiblement en lien avec des pressions socio-culturelles (Grossman and Wood, 1993)], qu'elles ont une plus grande réactivité psycho-physiologique que les hommes (Kring and Gordon, 1998, Orozco and Ehlers, 1998), et qu'elles ont tendance à avoir un degré de latéralisation moins prononcé que les hommes (Bowers and LaBarba, 1988, Hines et al., 1992, Russo et al., 2000). L'hypothèse 3 est subdivisée de la manière suivante :

3a : Les femmes exhibent un niveau d'activation général plus fort que les hommes.

3b : Les femmes ont un plus grand degré d'activation dans certaines régions et les hommes, un plus grand degré d'activation, pour d'autres régions.

3c : Les hommes ont un patron d'activation relativement plus latéralisé que les femmes

3d : Les patrons d'activations sont latéralisés différemment chez les hommes et les femmes.

Les résultats de cette méta-analyse n'offrent pas de support pour l'hypothèse 3a ou 3b. Par contre, les hommes exhibèrent un patron d'activation plus latéralisé. Plus précisément, une plus grande activation de l'hémisphère droit fut observée chez les hommes. De plus, certaines différences entre les hommes et les femmes furent observées pour les régions suivantes :

Gyrus cingulaire sub-calleux, cervelet et tronc cérébral :

Les femmes exhibèrent un plus haut niveau d'activation du tronc cérébral, du cervelet, et du gyrus sub-calleux que les hommes.

Cortex cérébral postérieur :

Les hommes exhibèrent une plus forte activation du cortex pariétal et occipital que les femmes.

Wager et al., conclurent à l'existence d'un certain degré de latéralisation et de quelques différences entre les hommes et les femmes mais, ici aussi, ces effets sont bien plus complexes et nuancés que ne le laissent croire les différents modèles proposés à ce jour.

1.3.3 La méta-analyse de Murphy et al. (Murphy et al., 2003)

Murphy et collègues publièrent leur méta-analyse quelques mois après celle de Wager et al. (2003). Néanmoins, contrairement à ces derniers qui n'inclurent que 65 études d'imagerie fonctionnelle dans leur analyse, Murphy et ses collègues inclurent, sur la base de critères de sélection quelque peu différents, 106 études (62 études de TEP et 44 études d'IRMf). Comme Wager et al. (2003) avant eux, un des principaux rationnels de leur méta-analyse était d'examiner les hypothèses de latéralisation

hémisphérique dans le traitement des émotions. Comme Phan et al. (2002), ils cherchèrent à identifier des patrons d'activations spécifiques à certaines émotions discrètes. Aussi, ils adoptèrent une approche mixte et examinèrent autant l'hypothèse selon laquelle la valence et/ou la nature de rapprochement ou de retrait des émotions sont associées à des patrons d'activations différents que l'hypothèse selon laquelle il existerait des corrélats neurobiologiques à la joie, la peur, la colère, la tristesse, et le dégoût.

Ils confirmèrent certains des résultats de Wager et al. (2003), à savoir qu'il n'y avait pas de prédominance d'activations de l'hémisphère droit dans le traitement des émotions. Ils confirmèrent aussi que les émotions à valence positive n'avaient pas tendance à avoir une distribution très différente de celle des émotions à valence négative. Par contre, où Wager et al. (2003) trouvèrent que les émotions de retrait avaient une certaine propension à activer la région frontale gauche, Murphy et al. (2003) rapportèrent que les émotions de rapprochement étaient associées à plus d'activation de régions de l'hémisphère gauche que de l'hémisphère droit mais que les émotions induisant des réactions de retrait avaient un patron d'activation symétrique.

En examinant les patrons de distribution des activations, ils observèrent que le patron associé à la peur différait significativement des patrons associés à la colère et à la tristesse. Par contre, étonnement, le patron de la peur ne différait pas statistiquement du patron de la joie. De plus, la distribution des patrons de tristesse et de joie ne différait pas de manière significative. Ils observèrent aussi que le patron du dégoût différait significativement des patrons de peur, de colère, de joie, et de tristesse. De plus, le patron de la colère différait significativement du patron de tristesse et était presque significativement différent de celui de la joie.

Enfin, ils identifièrent, pour chaque émotion, la ou les régions activées le plus fréquemment. Sur cette base, ils rapportèrent que la peur était principalement associée à l'activation de l'amygdale, le dégoût, à l'activation de l'insula et des noyaux gris centraux (principalement le globus pallidus), la colère, à l'activation du cortex

préfrontal latéral, la joie et la tristesse, à l'activation du gyrus cingulaire antérieur et du cortex préfrontal dorso-médian. Il est important de réaliser que ces associations ne sont que l'identification des régions les plus fréquemment associées aux diverses émotions. Ceci n'implique donc pas qu'il y ait une différence significative entre la probabilité d'observer l'implication de ces régions respectives pour une émotion donnée et la probabilité d'observer l'implication de ces mêmes régions pour d'autres émotions. Ceci étant dit, l'association notée entre l'amygdale et la peur est similaire à ce qui avait été rapporté par Phan et al. (2002).

Il y a beaucoup de ressemblances et certaines contradictions entre les observations de Murphy et al. (2003), d'un côté, et celles de Phan et al. (2002) et de Wager et al. (2003), de l'autre. Quoique les ressemblances ne sont pas surprenantes étant donné que les études inclues dans ces méta-analyses se recoupent énormément, les contradictions sont plus difficiles à expliquer et pourraient découler de subtiles différences méthodologiques. De manière générale, les observations rapportées dans ces différentes méta-analyses semblent quelque peu disparates et dépourvues de fil conducteur. Il est par conséquent difficile d'en extraire un ou quelques principes clairs. Ce qui plutôt ressort de ces méta-analyses est qu'il ne semble pas y avoir d'adéquation entre, d'un côté, les construits dimensionnels des émotions ou les différentes catégories d'émotions et, de l'autre, les patrons d'activation observés en imagerie fonctionnelle. Bien entendu, il serait prudent de rester ouvert à la possibilité que le manque de principe clair pouvant découler de ces méta-analyses reflète un manque de puissance statistique, un problème de résolution spatiale ou temporelle inhérent à l'imagerie fonctionnelle et/ou, l'existence d'autres faiblesses méthodologiques, autant au niveau des études inclues dans ces méta-analyses que des méthodes méta-analytiques elles-mêmes. Une des avenues à considérer sérieusement est que nos construits des émotions, autant en ce qui a trait aux différentes émotions (e.g. peur, joie, etc...) qu'aux différentes catégories d'émotions (émotions d'approche ou de retrait, émotions à valences positives ou négatives, etc...) ne reflètent pas l'architecture de notre cerveau et la façon dont il traite l'information. Une des

premières tentatives formelles de l'exploration de cette possibilité a été menée par Kober et ses collègues (Kober et al., 2008).

1.3.4 La méta-analyse de Kober et al. (Kober et al., 2008)

Cinq ans après la méta-analyse de Wager et al. (2003), Hedy Kober, travaillant sous la supervision de Tor Wager, publia, en 2008, une nouvelle méta-analyse des études en neuroimagerie fonctionnelle des émotions (Kober et al., 2008). Kober et ses collègues prirent une direction très différente de celle prise par les méta-analyses publiées antérieurement. Ils reconnurent que la validité des associations pouvant être établies entre les patrons d'activations cérébrales et les catégorisations émotionnelles sont, au mieux, aussi valides que ne le sont les catégories utilisées. Selon eux, les catégories d'émotions discrètes (e.g. joie, tristesse, peur,...), d'émotions positives ou négatives, d'émotions induisant un désir de rapprochement ou d'éloignement, ou toutes autres formes de catégorisation des émotions, sont potentiellement arbitraires et pourraient, comme mentionné plus haut, ne pas avoir d'homologues clairs dans le cerveau.

Sur cette base, Kober et al., (2008) décidèrent de se laisser guider par les données plutôt que d'imposer *a priori* une catégorisation arbitraire. Ils étudièrent les patrons d'activations de 162 études d'imagerie fonctionnelle des émotions (57 en TEP et 105 en IRMf). Leur première étape fut de créer une carte cérébrale des régions qui avaient une forte probabilité d'être activées à travers l'ensemble des études incluses dans leur méta-analyse (ils appelèrent cet ensemble de régions « l'espace neural référentiel des émotions »). Leur seconde étape fut de localiser les régions cérébrales ayant tendance à être co-activées pour ensuite mettre en évidence les différents réseaux impliqués lors du traitement d'information émotionnelle. L'ensemble de cette stratégie est compatible avec la psychologie constructiviste où les émotions découleraient de la façon dont se combinent différents processus cérébraux de base non spécifiques aux émotions (e.g. augmentation du rythme cardiaque). Leur analyse révéla six réseaux relativement indépendants et dont les régions sont co-activées. Ils les nommèrent et les caractérisèrent *a posteriori* comme suit :

Les réseaux occipito/visuel associatif et postérieur médian

Le réseau occipito/visuel associatif inclut, bilatéralement, l'aire visuelle V8, la partie supérieure du cervelet, et le complexe MT+. Il inclut aussi, du côté droit, l'aire visuelle V4 et certaines portions du cortex latéral temporal postérieur et latéral occipital. Le réseau postérieur médian inclut le gyrus cingulaire postérieur et l'aire visuelle primaire. Ces deux réseaux, qui sont étroitement connectés structurellement et fonctionnellement, ont probablement un rôle conjoint dans le traitement de l'information visuelle et dans la modulation de processus attentionnels impliqués dans le traitement de stimuli émotionnels. En fait, de manière générale, les régions de ces deux réseaux (à l'exception du cervelet) sont reconnues pour être impliquées dans le traitement de stimuli visuels et l'activation de ces réseaux dans ce contexte a été interprétée comme suggérant 1) que les stimuli visuels étaient visuellement plus complexes que les stimuli non émotionnels et/ou que 2) les stimuli visuels émotionnels, de par leur nature propre, amènent une plus grande activation des aires visuelles, possiblement à travers une modulation attentionnelle. Cette seconde possibilité est supportée par l'existence connue de projections provenant de régions du système limbique qui moduleraient l'activation des aires visuelles, possiblement pour permettre un traitement plus approfondi des stimuli émotionnels (Freese and Amaral, 2005). Ceci semblerait compatible avec le fait que les décisions que nous devons souvent prendre, lorsque nous sommes confrontés à ces stimuli ont généralement plus d'impact sur notre bien-être immédiat que les décisions que nous devons prendre en lien avec des stimuli plus neutres. En d'autres termes, une évaluation relativement détaillée des stimuli visuels ayant une nature émotionnelle conférerait un avantage évolutif. En ce qui concerne l'implication du cervelet, elle peut être interprétée comme possiblement liée à la planification motrice accrue qui découle des réactions que nous avons face à des stimuli émotionnels. Une alternative, reconnue par Kober et al. (2008), par contre, serait que le cervelet jouerait un rôle direct dans le traitement de stimuli émotionnels (Snider and Maiti, 1976, Schmahmann and Sherman, 1998).

Le réseau cognitif moteur

Ce réseau inclut le gyrus frontal inférieur bilatéral, l'opercule frontal droit, et l'aire supplémentaire pré-motrice gauche. L'aire supplémentaire pré-motrice est considérée comme sous-jacente à la représentation des actions intentionnelles (Lau et al., 2004) tandis que le gyrus frontal inférieur et l'opercule frontal ont été impliqués, entre autres, dans les émotions, dans les tâches de mémoire de travail, dans diverses tâches d'inhibition ou de sélection de réponse ainsi que dans des exercices où il faut alterner d'une tâche à l'autre (Gabrieli et al., 1998, Aron et al., 2003, Aron et al., 2004, Badre et al., 2005, Wager et al., 2005, Kober et al., 2008). De plus, le gyrus frontal inférieur et l'opercule frontal sont présumés faisant partie d'un vaste circuit frontopariétal permettant d'être attentif aux stimuli potentiellement significatifs (Corbetta and Shulman, 2002, Kober et al., 2008). Ceci dit, si cette interprétation de leur activation dans ce contexte est correcte, on aurait pu s'attendre à voir une co-activation et inclusion de certaines aires pariétales dans ce réseau, ce qui n'est pas le cas. Quoiqu'il en soit, en examinant les données de Kober et al. (2008) on note que les études qui ont observé une activation simultanée de toutes les composantes du réseau cognitif moteur, ont eu tendance à inclure une composante de contrôle cognitif. Enfin, comme les deux réseaux discutés précédemment, le réseau cognitif moteur n'est probablement pas un réseau spécifique aux émotions. Cette position supporterait la vision constructiviste de ce groupe.

Le réseau paralimbique latéral

Ce réseau est composé de plusieurs noyaux. Un de ces noyaux d'activation inclue la partie ventro-antérieure de l'insula droite, l'opercule frontal droit, le pôle temporal droit, et le cortex orbitofrontal bilatéral. Un autre noyau de ce réseau inclut, bilatéralement, l'insula antérieure et le cortex orbitofrontal. Un troisième noyau constitue une jonction, bilatéralement, entre l'insula ventro-antérieure, le cortex temporal, et le cortex orbitofrontal. Un quatrième noyau d'activations inclut le milieu (selon un axe antéro-postérieur) de l'insula bilatéralement ainsi que la partie dorsale du putamen. Le dernier noyau d'activations de ce réseau comprend l'hippocampe, le striatum ventral et l'insula gauches.

Selon les auteurs, ce groupe fonctionnel semblerait principalement impliqué dans certains processus motivationnels. Ceci est supporté, entre autres, par des données suggérant que le cortex orbitofrontal et le striatum ventral sont impliqués dans les processus de récompense et de punition ainsi que d'évaluation de la valeur des stimuli (Delgado et al., 2000, O'Doherty et al., 2004). Ceci étant dit, l'insula dorso-antérieure droite serait aussi impliquée dans l'intéroception et dans la représentation des réponses corporelles (Craig, 2002, Critchley et al., 2004).

Il est notoire aussi de voir apparaître ici l'implication de l'hippocampe, une région faisant traditionnellement partie du système limbique mais dont les lésions chez l'animal n'ont pas tendance à mener à des déficits émotionnels clairs. Selon Kober et al. (2008), l'activation ici de l'hippocampe, en conjonction avec son implication dans la mémoire, suggère que la récupération de faits biographiques aurait un rôle à jouer dans les émotions. Cette interprétation ne semble pas cadrer avec le fait qu'une hippocampectomie bilatérale ne soit généralement pas associée à une perte d'information autobiographique (à part, peut-être, pour celles liées aux quelques semaines préopératoires)(Squire, 1992). Une alternative, qui m'apparaît plus plausible, serait que l'activation accrue de l'hippocampe observée ici serait associée à un enregistrement plus intense de l'information déclarative émotionnelle pour un éventuel rappel plus tard. Cet accès à l'information autobiographique pourrait améliorer la probabilité de survie d'un individu étant donné que l'information émotionnelle revêt généralement une importance accrue pour le bien-être des individus.

Le réseau du cortex préfrontal médian

Ce réseau est composé du cortex préfrontal dorsomédian, du gyrus cingulaire antérieur (prégénual), et du gyrus cingulaire antérieur dorsal. Selon les auteurs, l'ensemble de ce réseau aurait un rôle à jouer dans la génération et la régulation des émotions (Kober et al., 2008).

Il existe un lien entre les phobies spécifiques et la peur conditionnée d'une part, et une hyperactivation du gyrus cingulaire antérieur dorsal, d'autre part (Etkin and Wager, 2007). Cette même région a aussi été rapportée comme hypoactive chez des patients souffrant d'un syndrome de stress post-traumatique (SSPT) (Etkin and Wager, 2007). Ces données sont interprétées par Kober et al. (2008) comme suggérant un lien direct entre une fonction altérée de cette région et un dérèglement de l'affect. Hors, à la lumière de la littérature sur l'implication de cette partie du gyrus cingulaire dans les processus attentionnels (Posner and DiGirolamo, 1998, Weissman et al., 2005), une position alternative serait que les altérations fonctionnelles de cette région du gyrus cingulaire antérieur découlent plutôt d'une modification des processus attentionnels et de vigilance associées à la peur conditionnée, à la phobie spécifique ainsi qu'au SSPT. Observer une hypoactivation plutôt qu'une hyperactivation dans le SSPT pourrait découler d'une habitude secondaire à une hypervigilance/hyperactivation soutenue (contrairement au SSPT, la phobie spécifique et la peur conditionnée sont des phénomènes transitoires). Ceci dit, le gyrus cingulaire subgénéral, lui, est connu comme hypoactif en dépression (Mayberg et al., 2000) et la stimulation cérébrale profonde (deep brain stimulation) de cette région a été associée à des rémissions presque instantanées dans des cas de dépression réfractaires (Mayberg et al., 2005). Ceci supporte une implication directe de cette sous-région dans l'affect.

En ce qui concerne le cortex préfrontal médian, son rôle reste à clarifier. Comme noté dans la méta-analyse de Phan et al (2002) dont il est question plus haut, cette région est fréquemment observée active dans les paradigmes émotionnels. Une hypothèse qui gagne du terrain est que cette région est impliquée dans certains processus métacognitifs tels que ceux où un individu doit juger de l'état psychologique d'une autre personne ou même juger de son propre état émotionnel (Adolphs, 2001, Lane and McRae, 2004).

Il est à noter que selon les analyses de connectivité fonctionnelle menées par Kober et al. (2008), le cortex préfrontal médian serait associé directement au réseau paralimbique latéral et au réseau limbique central (voir prochaine section) mais qu'il

serait indirectement associé au réseau cognitif moteur via le réseau paralimbique qui jouerait un rôle d'intermédiaire entre ces deux régions. Ceci peut être interprété comme suggérant que le cortex préfrontal médian serait plus étroitement lié à l'affect qu'à des réponses cognitivo-motrices.

En somme, pour Kober et al. (2008), le cortex préfrontal médian servirait probablement davantage d'interface entre le contexte cognitif et l'affect tandis que les régions du gyrus cingulaire antérieur seraient plutôt impliquées dans le contrôle de la réponse physiologique affective. Pourquoi ces régions, qui semblent avoir des rôles respectifs relativement bien délimités, restent si étroitement liées qu'elles ne forment qu'un seul réseau dans les analyses de connectivité fonctionnelle de Kober et al. (2008) est une question qui reste à élucider.

Le réseau limbique central

Ce réseau comprend l'amygdale, l'hypothalamus, le thalamus, la substance grise périaqueducale (SGP), le globus pallidus ventral, et le striatum (noyau caudé et putamen) ventral.

Chez l'animal, la SGP est considérée comme un modulateur important de la réponse autonome liée aux émotions (Wager et al., 2008). Elle reçoit des afférences corticales provenant, entre autres, des cortex préfrontal médian et orbitofrontal et communique étroitement avec l'hypothalamus (qui est impliqué, entre autres, dans la réponse au stress et dans les processus homéostatiques) ainsi qu'avec des noyaux du tronc cérébral qui sont connus, chez l'humain, comme impliqués dans certaines réponses physiologiques (Barrett et al., 2007, Wager et al., 2008).

En ce qui concerne l'amygdale, elle a très fréquemment été observée comme activée lors des paradigmes émotionnels mais son rôle exact dans l'induction ou l'expérience émotionnel est loin d'être clair. Il est vrai qu'elle a un rôle à jouer dans la peur conditionnée, comme démontré par Ledoux et mentionné plus haut, mais son rôle, contrairement à ce qui a initialement été véhiculé dans les quelques années qui ont

suivi les travaux de Ledoux, semble s'étendre à un bien plus vaste répertoire que celui de la peur. Elle a, en effet, aussi été activée par des stimuli induisant du dégoût et lors du visionnement de visages exprimant la joie (Breiter et al., 1996, Whalen et al., 2001). De plus, il a souvent été suggéré que l'amygdale est impliquée dans l'évaluation de la valeur émotionnelle (Phelps and Anderson, 1997), de la saillance et de la nouveauté d'un stimulus (Wright et al., 2006, Barrett et al., 2007). Il est possible que la difficulté à identifier un rôle clair pour l'amygdale découle du fait que ce qu'on nomme l'amygdale est constitué de trois sous-composantes (les noyaux basolatéral, cortico-médian, et central) qui peuvent être davantage subdivisées en une vingtaine de noyaux distincts (Swanson and Petrovich, 1998).

En ce qui concerne le striatum ventral, il a un rôle à jouer dans la prédiction des récompenses (O'Doherty et al., 2004). Enfin, l'activation de la composante thalamique de ce réseau a été observée centrée sur le noyau dorsomédian, une région ayant de forts liens réciproques avec divers circuits du prosencéphale, permettant possiblement une certaine communication entre diverses régions du cortex (Edelman and Tononi, 2001).

Selon Kober et al. (2008), de tous les réseaux identifiés dans leur méta-analyse, le réseau limbique central est celui qui semble avoir le plus d'homologues dans le monde animal. Selon eux, il aurait un rôle dans la régulation des réponses autonomes liées aux émotions et serait un centre d'intégration des signaux émotionnels provenant, entre autres, du cortex préfrontal médian, orbitofrontal et de l'insula. Il projetterait ensuite ces signaux vers certains noyaux du tronc cérébral et de l'hypothalamus (Kober et al., 2008, Wager et al., 2008)

1.3.5 La méta-analyse de Vytal et Hamann (Vytal and Hamann, 2010)

N'ayant pas été convaincus par les résultats plutôt négatifs des méta-analyses de Phan et al. (2002) et de Murphy et al. (2003) ayant spécifiquement adressé la question de l'existence potentielle de corrélats neuroanatomiques distincts pour chaque émotion soi-disant 'de base', Vytal et Hamann réévaluèrent la situation en 2010. Cette décision

fut motivée par 1) l'ajout de plusieurs nouvelles études publiées depuis la méta-analyse de Murphy et al. de 2003, qui était la dernière sur la question et 2) le perfectionnement, par Laird et al. (2005), de l'Activation Likelihood Estimation (ALE) (Chein et al., 2002, Turkeltaub et al., 2002), une méthode méta-analytique particulièrement sensible à la localisation spatiale des foyers d'activations rapportés par les différentes études (Vytal and Hamann, 2010)¹¹. Contrairement à plusieurs autres méta-analyses qui associent chaque foyer d'activation à une région donnée relativement étendue avant d'en venir à l'analyse statistique, la méthode ALE préserve la localisation tridimensionnelle des foyers pour ses analyses.

Dans leur méta-analyse, Vytal et Hamann inclurent 83 études et firent deux types d'analyses: les analyses de consistance et les analyses de spécificité. Les analyses de consistance servirent à voir s'il existait des foyers neuroanatomiques s'activant fortement et relativement systématiquement pour chaque émotion tandis que les analyses de spécificité, à mettre en évidence les foyers ou patrons d'activations uniques à chaque émotion. Dans cette méta-analyse, Vytal et Hamann concentrèrent leurs efforts sur la joie, la tristesse, la colère, la peur, et le dégoût.

Résultats des analyses de consistance

Pour la joie, neuf foyers furent identifiés; les deux principaux localisés au niveau du gyrus temporal supérieur droit et du gyrus cingulaire antérieur gauche. Pour la tristesse, 35 foyers furent identifiés; les deux principaux localisés au niveau des gyri fronto-médian gauche et frontal inférieur droit. Pour la colère, 13 foyers furent identifiés; les deux principaux localisés au niveau des gyri frontal inférieur gauche et para-hippocampique droit. Pour la peur, 11 foyers furent identifiés; les deux principaux localisés au niveau de l'amygdale temporale de chaque hémisphère. Pour le dégoût, 16 foyers furent identifiés; les deux principaux chevauchant l'insula et le gyrus frontal inférieur de chaque hémisphère.

¹¹ Il est à noter que la méthode ALE se rapproche beaucoup de la 'Multilevel Kernel Density Analysis' (MKDA) utilisée par Kober et al. (2008). Cependant, contrairement à la méthode ALE, la MKDA prend en considération la non-indépendance qui puisse exister entre les foyers d'activation provenant d'une même étude et module le poids des études en fonction du nombre de participants.

Résultats des analyses de spécificité

Pour ces analyses, les auteurs comparèrent toutes les paires possibles des cinq émotions étudiées. Ceci donna lieu à 20 comparaisons (i.e. 10 paires de contrastes et leur inverse e.g. joie-tristesse et tristesse-joie). Dans 75% des cas, un foyer identifié qui discriminait une émotion d'une autre était identique à un des deux principaux rapportés dans les analyses de consistance pour une émotion donnée. Nous notons cinq exceptions. Lorsque comparés à la joie, la tristesse était associée à une activation statistiquement plus forte du gyrus temporal médian droit et le dégoût, à une activation statistiquement plus forte du putamen droit. Lorsque comparés à la colère, la peur était associée à une activation statistiquement plus forte du putamen gauche, et le dégoût, à une activation statistiquement plus forte du putamen droit. Finalement, lorsque comparé à la peur, le dégoût était associé à une activation statistiquement plus forte du putamen droit. Quoique ça n'ait pas été discuté par les auteurs, aucune association entre ces foyers et les émotions appariées n'avaient été mises en évidence dans les analyses de consistance, suggérant que ces foyers spécifiques à chacune de ces émotions étaient hypo-activés dans l'autre émotion (i.e. l'émotion contre laquelle une autre émotion est directement comparée). Par exemple, pour le contraste 'peur – colère', il est possible que le putamen gauche ait été hypo-activé pour la colère plutôt que suractivé pour la peur et ainsi de suite pour les autres contrastes où il semble y avoir contradiction entre les analyses de consistance et de discrimination.

Une analyse qui a manqué et qui aurait permis de confirmer la spécificité d'une région donnée aurait été de comparer une émotion contre une somme pondérée des autres émotions. Ceci aurait permis de confirmer la spécificité de l'activation d'une région contre, simultanément, les patrons d'activations de toutes les autres émotions étudiées.

Il est notoire que Vytal et Hamann tentèrent de voir si les différences obtenues entre leur méta-analyse et celle de Murphy et al. (2003) (dans Phan et al (2002), il n'y a pas eu de comparaison directe entre les émotions) étaient dues au nombre d'études supplémentaires incluses dans leur méta-analyse ou plutôt à la méthode ALE. Pour ce faire, ils refirent leurs analyses en n'incluant que les études considérées dans la méta-

analyse de Murphy et al. Les résultats obtenus furent essentiellement inchangés, suggérant que les différences de résultats rapportées par rapport à Murphy et al. étaient surtout liées à la méthode ALE. Ceci dit, l'inclusion d'un plus grand nombre d'études ne fut pas négligeable et servi à augmenter le degré de significativité ainsi que le nombre de foyers détectés.

Il serait théoriquement possible que les résultats de Vytal et Hamann observés ici découlent de l'existence d'un biais plus ou moins systématique à une modalité donnée pour une émotion donnée. Si ceci était le cas, leurs observations de patrons spécifiques pour chaque émotion pourraient plutôt refléter l'impact de la modalité utilisée plutôt que l'émotion étudiée. Hors, ceci ne semble pas être le cas à lumière d'une analyse supplémentaire où seulement les études où la modalité utilisée était la présentation de photos de différentes expressions faciale (la modalité la plus fréquemment utilisée) et où Vytal et Hamann rapportèrent plus ou moins les mêmes patrons d'activations et de spécificité pour chaque émotion observés dans leur analyse principale.

Selon Vytal et Hamann, leurs résultats supportent la théorie des émotions de base dans le sens où des régions spécifiques du cerveau ont tendance à être sollicitées spécifiquement pour une émotion donnée. Toujours selon eux, l'existence de données provenant de différents domaines suggèrent que les émotions de base puissent être discriminées psychologiquement, physiologiquement, et neurologiquement. Bien entendu, ceci n'est pas en contradiction avec l'existence d'émotions plus complexes combinant plusieurs émotions de base et ayant comme corrélats neuroanatomiques plus ou moins la somme des foyers associés à chacune des émotions les constituant (e.g. le dépit pourrait être associé à l'activation de régions associées à la colère et à la tristesse).

Quoique Vytal et Hymann puissent avoir raison, une alternative compatible avec leurs résultats est néanmoins possible. En effet, les mêmes régions du cerveau pourraient être associées à l'ensemble des émotions mais à divers degrés et, dans certains cas, certains foyers pourraient être tellement peu sollicités (ou même négativement) qu'ils

pourraient ne pas être mis en évidence dans l'analyse de consistance de Vytal et Hamann, malgré sa sensibilité statistique accrue. Cette vision des choses est évaluée dans la méta-analyse de Kristen Lindquist et al. (2012).

1.3.6 La méta-analyse de Lindquist et al. (Lindquist et al., 2012)

Cette méta-analyse est la suite logique des méta-analyses des équipes dirigées par Tor Wager et Lisa Feldmann-Barrett. Cette/ces équipe(s) ont publié quatre des sept principales méta-analyses des émotions sur des sujets sains (Phan et al., 2002, Wager et al., 2003, Kober et al., 2008, Lindquist et al., 2012). Il est intéressant de noter qu'après avoir initialement étudié les émotions selon la perspective localisationiste des émotions de base, cette équipe a graduellement gravité vers une position plus constructiviste où, comme mentionné plus haut (voir second paragraphe de la section 1.3.4), les émotions découleraient de la façon dont se combinent différents processus cérébraux de base qui ne sont pas spécifiques aux émotions.

Lindquist et al. (2012) ont évalué si les résultats des études d'imagerie sur les émotions semblent davantage compatibles avec l'approche localisationiste ou plutôt, avec l'approche psychologique constructiviste. Ils avancèrent, à la manière de Vytal et Hamann (2010), qu'un support pour l'approche localisationiste se manifesterait par des activations à la fois consistantes et spécifiques à travers les études et ce, pour une catégorie d'émotions donnée. À l'inverse, un support pour l'approche constructiviste se manifesterait par l'observation de l'activation des mêmes régions pour plusieurs catégories d'émotions. De plus, ces régions seraient considérées connues pour être impliquées dans d'autres processus (e.g. langage, attention, conceptualisation).

Pour leur méta-analyse, Lindquist et al. incluent les résultats de 91 études d'imagerie (TEP ou IRMf) publiées entre 1993 et 2007 ayant examinées les émotions discrètes (perçues ou ressenties) suivantes : colère, dégoût, peur, joie, et tristesse. Ils commencèrent leurs analyses en faisant particulièrement attentions aux principales régions du cerveau qui, selon certaines études (et une vision très simpliste et étriquée de la position localisationiste), sont considérées particulièrement liées aux émotions de

peur (amygdale), de dégoût (insula antérieure), de tristesse (gyrus cingulaire antérieure), et de colère (gyrus orbitofrontal). Dans leur méta-analyse, aucune de ces régions ne démontra à la fois un patron d'activation consistant et spécifique pour une émotion donnée (et aucune région de se démarqua pour l'émotion de joie). Sur la base de ces résultats, ils rejetèrent la position localisationiste et adoptèrent plutôt des alternatives constructivistes pour ces régions tout en revisitant les réseaux dont ils avaient signalé l'existence en 2008 (Kober et al., 2008).

Dans le cadre de leur vision constructiviste, ils proposèrent que l'amygdale aurait un rôle majeur à jouer dans l'identification et le signalement d'informations extéroceptives saillantes ayant un impact potentiel sur la survie (ceci est en accord avec plusieurs études antérieures (Sander et al., 2003, Whalen, 2007, Adolphs, 2008, Pessoa and Adolphs, 2010). Pour l'insula, ils proposèrent une implication dans la prise de conscience des différentes sensations corporelles (Craig, 2002) et affectives (Craig, 2009) car elle semblerait particulièrement impliquée dans les sensations corporelles viscérales telle la distension gastrique (Wang et al., 2008). D'ailleurs, une stimulation électrique de l'insula a évoqué des sensations de picotements au niveau des lèvres, des dents, des bras et autres (Penfield and Faulk, 1955).

Toujours dans le cadre de la vision constructiviste mais, cette fois, de manière plus spéculative, ils proposèrent que le cortex orbitofrontal serait un centre d'intégration des sensations extéroceptives et intéroceptives et servirait à guider le comportement. Enfin, ils conceptualisèrent le gyrus cingulaire antérieur (régions pré-génuales, sub-génuales et antérieures du gyrus midcingulaire) comme faisant partie d'un réseau servant à la régulation viscérale dans les situations d'actions motivées (Devinsky et al., 1995) et à l'attribution des ressources attentionnelles nécessaires à la sélection d'une réponse motrice appropriée (Mansouri et al., 2009).

Se basant sur les résultats de Kober et al. (2008) ainsi leurs résultats (Lindquist et al., 2012), ils proposèrent le 'conceptual act model'. Selon ce modèle, rappelant la thèse de William James (James, 1884) et l'emphase que Schachter et Singer (Schachter and

Singer, 1962) mirent sur la composante situationnelle dans l'interprétation de nos sensations, les émotions émergeraient des sensations d'origines internes et externes combinées à une connaissance, implicite ou explicite, des expériences passées. D'après la psychologie constructiviste, tous les états mentaux, qu'ils soient liés aux émotions ou non, se produisent par le biais d'opérations psychologiques ou « d'ingrédients » de l'esprit. L'objectif ultime de l'approche psychologique constructiviste est l'identification de ces opérations soi-disant « primaires » i.e. des opérations psychologiques qui ne peuvent être davantage réduites en composantes psychologiques plus simples car, avec toute réduction supplémentaire, ils arrêteraient d'être des entités psychologiques et deviendraient des entités biologiques.

Quoique Lindquist et al., (2012) concèdent que leur 'conceptual act model' n'en soit qu'à un stade d'ébauche qui devra être étoffée à l'aide de recherches ultérieures, ils n'en décrivent pas moins pour autant plusieurs composantes essentielles. La première consiste en toutes les afférences sensorielles provenant du corps tels que les sensations viscérales, vasculaires, somatiques et motrices. Ils nomment cette composante 'affect fondamental'. Pour les auteurs, leur concept d'affect fondamental est un terme servant à décrire les représentations mentales des changements corporels perçus comme des sensations plaisantes ou déplaisantes.

La seconde composante de leur modèle consiste en l'attribution automatisée et sans efforts d'un sens aux différentes sensations corporelles. Selon les auteurs, cette attribution de sens se réaliserait par le biais de régions du cerveau accédant aux expériences passées afin d'en utiliser le contenu pour l'interprétation du moment présent. Ce réseau a tendance à être actif lorsqu'on se rappelle du passé, qu'on imagine le futur, qu'on tente de prédire les pensées et les sensations des autres dans un contexte donné, ou lorsqu'on essaie d'attribuer un sens à des sensations extéroceptives. Pour les émotions, ce réseau ferait une estimation de la cause des changements corporels perçus chez soi ou ce qui a causé les changements corporels perçus chez les autres (Lindquist et al., 2012).

La troisième composante du modèle est l'usage du langage pour ancrer les catégories d'émotions. Cet ancrage par le langage agirait de concert avec l'attribution de sens (seconde composante). Les auteurs justifient l'inclusion de cette composante car ils considèrent les catégories émotionnelles comme des catégories abstraites et floues sans points de repères clairs et adhèrent à la position que l'homme utilise les mots, dans l'absence de repères pour une catégorie abstraite donnée, comme un outil servant à délimiter cette catégorie (Barsalou and Wiemer-Hastings, 2005).

La quatrième et dernière composante de leur modèle est ce qu'ils appellent « attention exécutive ». Cette composante, qui est propre à leur modèle, consiste en tous les processus qui permettent de déterminer quelles sensations corporelles (de source endogène ou exogène) et quelle(s) représentation(s) des expériences passées seront privilégiées (et lesquelles seront supprimées) afin de créer la gestalt émotionnelle du moment.

Ce modèle de la neurobiologie des émotions est à la fois original et attrayant. Qu'ils aient en fin de comptes plutôt raison ou non, cette contribution est importante ne serait-ce que pour les discussions qu'elle va sûrement susciter. Ceci dit, l'enthousiasme des auteurs, quoique contagieux, pourrait découler d'une comparaison quelque peu injuste entre leur vision constructiviste flexible et une vision localisationniste rigide et trop simplifiée à laquelle probablement personne n'adhère réellement. En effet, il n'y a probablement aucun chercheur en neurosciences affectives qui adhère à cette forme de la vision localisationniste et qui considère donc qu'il existe une correspondance simple, claire, et spécifique entre une région donnée du cerveau et une émotion donnée. Lindquist et collègues semblent adopter la vision constructiviste par défaut à la lumière de résultats qui ne concordent pas avec leur représentation de la vision localisationniste.

Il est important de mettre en évidence que leurs résultats sont en directe contradiction avec les résultats de la méta-analyse de Vytal et Hamann (2010). Des différences

subtiles de choix analytiques¹² entre la méta-analyse de Lindquist et ses collègues et celle de Vytal et Hamann sont très probablement en cause car les études incluses dans les deux méta-analyses sont essentiellement les mêmes. Le fait que de simples choix de méthodes analytiques puissent engendrer des résultats si opposés, sèment un doute sur les conclusions de ces méta-analyses.

Un autre élément à prendre en considération dans la méta-analyse de Linquist et collègues est que leurs analyses se sont limitées au réseau des régions activées pour l'ensemble des émotions discrètes étudiées (réseau essentiellement superposable à l'espace neural référentiel des émotions présenté dans la méta-analyse de Kober et al. (2008). Quoique spéculatif, il est possible que ceci fût un facteur limitant dans la recherche de régions spécifiques à certaines émotions cibles dans les cas où des régions spécifiques à une émotion donnée soient situées à l'extérieur de ce réseau.

Une autre limite à garder en tête est la résolution spatiale de l'imagerie fonctionnelle. Quoique celle-ci puisse varier selon les paramètres et modalités d'acquisition, elle est typiquement de plusieurs ordres de grandeur plus faible que celle des études d'électrophysiologie où la stimulation de sites extrêmement rapprochés peuvent engendrer des réactions émotionnelles très différentes (Valenstein et al., 1968). En d'autres termes, en assumant que les choix analytiques de Lindquist et collègues soient les bons, il est possible que la résolution spatiale de l'imagerie fonctionnelle ne soit pas en mesure de mettre en évidence des régions ayant une certaine spécificité pour une émotion donnée même si cette spécificité existait réellement.

Enfin, Linquist et collègues auraient possiblement trouvé des données suggérant une certaine spécificité s'ils avaient évalué des patrons de covariance entre différentes régions plutôt que de se limiter à l'étude d'activations de régions données.

¹² Il est à noter qu'autant Linquist et al. que Vytal et Hamann firent des choix analytiques justifiables. Quoique les types exacts de contrastes diffèrent entre les deux études, ils restent des approches classiques et bien acceptées dans les deux cas. En effet, où Vytal et Hamann ont comparé les émotions par paires, Linquist et al. ont comparé chaque émotion à la moyenne de toutes les autres.

1.3.7 La méta-analyse de Stevens et Hamann (2012)

Dans cette méta-analyse, Stevens et Hamann abordèrent directement les différences entre les hommes et les femmes au sujet du substrat lié aux émotions. Ils justifiaient cette méta-analyse par le fait (1) qu'il a souvent été rapporté que les femmes réagissent plus que les hommes aux stimuli émotionnels, (2) que peu d'études individuelles ont mis en évidence ces différences (possiblement en lien avec leur inhérente faible puissance statistique) et que (3) les quelques méta-analyses sur le sujet ont regroupé émotions positives et négatives [voir méta-analyse de Wager et al. (2003)] quand il eut plutôt fallu les analyser séparément à la lumière du fait que les quelques études sur les émotions négatives ont plus systématiquement démontré des différences d'activation cérébrales entre les hommes et les femmes que ne l'ont fait les études sur les émotions positives.

Ici aussi, Stevens et Hamann utilisèrent la méthode d'analyse ALE [voir plus haut, section sur la méta-analyse de Vytal et Hamann (2010)]. Ils analysèrent les patrons d'activations des études ayant rapporté les coordonnées des maxima d'activation pour les hommes et les femmes séparément (sans faire de sous-analyses en fonction des méthodes d'induction). Les études sur des patients ou sur des sujets ayant moins de 18 ans ou plus de 55 ans furent exclues. Sur cette base, ils répertorièrent 44 études. Il est à noter que ceci constitue une augmentation de 147% par rapport au nombre d'études incluses dans les analyses similaires de Wager et al. (2003).

Ils commencèrent par cataloguer les émotions positives et négatives de ces 44 études en plus de les analyser conjointement. Les émotions négatives incluent, entre autres, le dégoût, la peur, la colère, la tristesse, ou toute autre émotion perçue comme ayant une valence négative par les sujets des études examinées. Les émotions positives, quant à elles, incluent les émotions associées à des sensations considérées plaisantes comme la joie, l'amusement et l'excitation sexuelle.

Pour l'analyse ALE (qui, utilise l'approche de 'maximum likelihood'), un déséquilibre dans le nombre ou les types de modalités utilisées (films, photos, mots,

etc...) entre les femmes et les hommes pourrait affecter les résultats. Pour cette raison, Stevens et Hamann firent deux types d'analyses; la première fut faite en sélectionnant les contrastes de sorte à ce qu'il n'y ait pas de débalancement de type ou de nombre d'émotions entre les hommes et les femmes (32 émotions négatives et 16 émotions positives pour les hommes ainsi que pour les femmes – aucun contraste érotique ne fut gardé car ils ne purent en trouver un nombre égal pour les hommes et les femmes). La seconde, quant à elle, fut faite avec l'ensemble des contrastes des 44 études initialement répertoriées (51 émotions négatives pour les femmes et 41 pour les hommes; 18 émotions positives pour les femmes et 22 pour les hommes).

*Différences entre hommes et femmes pour les émotions négatives
(paradigme équilibré)*

Une des différences les plus claires entre les hommes et les femmes fut, chez les femmes, une activation significativement plus fréquente de l'amygdale et de l'hippocampe gauches. Ceci étant dit, comparées aux hommes, de plus fréquentes activations pour les femmes furent aussi observées au niveau de l'hypothalamus, du thalamus gauche, du gyrus occipital médian droit, des gyri temporaux inférieurs et médians droits, ainsi que des gyri frontal et cingulaire antérieur droits.

Chez les hommes des activations plus fréquentes que chez les femmes furent observées au niveau du gyrus sensoriel primaire, du gyrus frontal inférieur, et de l'insula (toutes du côté droit). On observa aussi une plus forte activation chez les hommes au niveau du gyrus temporal supérieur droit, du putamen droit, du gyrus cingulaire postérieur gauche, et des gyri temporal médian et fusiforme gauches.

*Différences entre hommes et femmes pour les émotions positives
(paradigme équilibré)*

Des activations plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes furent observées au niveau des gyri temporaux inférieurs et médians droits ainsi que du gyrus temporal supérieur gauche et du gyrus frontal dorso-médian gauche.

Chez les hommes, des activations clairement plus fréquentes que chez les femmes furent observées du côté gauche au niveau du gyrus sub-calleux, de l'uncus, et de l'amygdale. De plus, des maxima d'activation significativement plus forts chez les hommes que chez les femmes furent observés au niveau du gyrus frontal inférieur (bilatéralement), du gyrus temporal supérieur gauche, du gyrus fusiforme droit, et du gyrus frontal médian gauche.

*Différence entre hommes et femmes pour les émotions dans leur ensemble
(paradigme équilibré)*

Lorsque les émotions positives et négatives furent combinées, des maxima d'activations furent observés, du côté gauche, comme étant significativement plus fréquents chez les femmes que chez les hommes au niveau du thalamus, du noyau sous-thalamique, du globus pallidus, du noyau caudé, du gyrus cingulaire antérieur, des corps mamillaires, de l'hippocampe, et des gyri frontaux moyen et inférieur. De plus, des activations significativement plus fréquentes chez les femmes furent observées du côté droit et inclurent le gyrus occipital médian, le gyrus temporal inférieur, le gyrus cingulaire antérieur, et le gyrus frontal médian.

De toutes les régions observées chez les hommes, pour les émotions dans leur ensemble, comme étant plus souvent activées que chez les femmes, la plus nette différence fut observée au niveau de certaines régions du gyrus frontal inférieur. De plus, des probabilités d'activations plus élevées furent observées, à gauche, pour le gyrus cingulaire postérieur et l'insula et à droite, pour le gyrus fusiforme. Une activation significativement plus prononcée chez les hommes fut aussi observée dans un ensemble de régions droites contiguës incluant le gyrus temporal supérieur, le claustrum, le putamen, et l'amygdale.

Résultats incluant tous les contrastes

Afin de s'assurer que la non inclusion de certains contrastes dans le but d'équilibrer le type de stimuli entre les hommes et les femmes n'aie pas eu d'impact sur leurs résultats, Stevens et Hamann refirent toutes leurs analyses avec l'ensemble des

contrastes des 44 études. Ceci produisit des résultats plutôt similaires à celui de leur protocole équilibré mais avec des étendues d'activations plus vastes (probablement en partie liées à une puissance statistique accrue).

Conclusions au sujet des résultats de cette méta-analyse

Selon cette méta-analyse, les différences entre les hommes et les femmes dépendent, entre autres, de la valence des stimuli (i.e. émotions positives vs négatives). Plus spécifiquement, la majorité des régions où on observa des activations plus fréquentes chez les femmes fut pour les émotions négatives tandis que le contraire fut observé pour les émotions positives, où c'est plutôt chez les hommes que l'on observa les activations les plus fréquentes. La région où les différences entre les genres était la plus claire et convaincante était au niveau de l'amygdale gauche. Cette région était significativement plus activée chez les femmes pour les émotions négatives et significativement plus activée chez les hommes pour les émotions positives.

Il est aussi intéressant de noter que parmi les régions activées plus systématiquement chez les femmes que chez les hommes, on retrouve le gyrus cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médian; deux régions dont l'activation a souvent été associée à la dépression et à l'affect triste (Mayberg et al., 1997, Mayberg et al., 1999). L'activation de ces régions a été associée à la rumination et à la tendance à centrer son attention sur les aspects négatifs d'une situation passée (Ray et al., 2005, Denson et al., 2009). Prises ensembles, ces données semblent compatibles avec la plus grande prévalence de rumination et de dépression majeure chez les femmes (Thomsen et al., 2005, Leach et al., 2008).

Ceci étant dit, la majorité des autres différences rapportées par Stevens et Hamann (2012) entre les hommes et les femmes sont difficiles, voire impossibles, à interpréter à cause de leur association à des régions très éparse, n'ayant pas de schéma clair, et qui semblent presque avoir été sélectionnées au hasard. Bien entendu, la nature n'est pas tenue d'être simple et nous observons ici possiblement de réelles différences. Par contre, certains artefacts ou facteurs confondants pourraient être liés à certaines

observations. Par exemple, la différence de volume entre les cerveaux des hommes et des femmes (Lenroot et al., 2007) pourrait être associée à de faibles différences de co-registation qui, à leur tour, pourraient avoir un effet sur la localisation exacte des maxima rapportés. Cet effet pourrait possiblement être du même ordre de grandeur que ceux rapportés ici pour les différences observées entre les hommes et les femmes. De la même manière, il est possible que de petites différences entre les hommes et les femmes dans le nombre, le type et/ou l'intensité des stimuli présentés aient été maintenues malgré les efforts des auteurs de bâtir des protocoles équivalents. En fin de comptes, tout ceci n'implique pas que ces différences sont inexistantes mais qu'un saint scepticisme est de mise. D'un autre côté, des différences plus claires auraient peut-être été observées si on avait examiné chaque émotion séparément au lieu de simplement s'en tenir à séparer les émotions en émotions positives et négatives.

Tout ceci étant dit, les différences rapportées dans les probabilités de voir des régions activées en fonction du sexe des sujets et de la valence des émotions cibles, cache une très grande similarité dans les patrons d'activation entre les hommes et les femmes. De la même manière, la force de l'effet pour ces différences n'est pas indiquée. À la lumière des figures rapportées dans cette méta-analyse, les patrons d'activations entre les hommes et les femmes sont virtuellement identiques et tout porte à croire que dans la majorité des cas, quoique ces différences soit statistiquement significatives, elles sont très faibles en terme de grandeur de l'effet. Quoiqu'il en soit, l'effort est admirable et constitue néanmoins un bond en avant lorsque l'on compare cette méta-analyse aux méta-analyses publiées précédemment.

1.4 Problématique

1.4.1 - Mise en contexte

Malgré l'engouement pour les neurosciences affectives et les nombreuses publications des dernières décennies tentant d'élucider les bases neurobiologiques des affects et des émotions, nos connaissances sur le domaine restent embryonnaires. La vue d'ensemble que nous apporte la révision des principales méta-analyses rapportées ici

nous permet d'entrevoir certaines des questions les plus importantes dans le domaine. D'une part, la question de l'existence ou non d'un substrat général impliqué dans l'ensemble des processus affectifs reste pertinente, que celui-ci se divise ou non en plusieurs sous-composantes et dont certaines pourraient ou non servir aussi à des processus non affectifs. D'autre part, les différences entre les hommes et les femmes sur la neurobiologie des émotions sont peu étudiées et demeurent peu claires malgré des différences manifestes, qu'elles soient d'origine culturelle et/ou biologique, incluant les différences de prévalence pour différentes psychopathologies comme la dépression et les troubles anxieux.

Le but principal de cette thèse est de tenter d'apporter certains éléments de réponse à ces questions à travers l'exploration, via la résonance magnétique fonctionnelle, du substrat neurologique activé lors du traitement de stimuli visuels émotionnels dynamiques. Le corps de cette thèse comporte trois volets présentés sous forme de deux études publiées et d'une étude soumise pour publication.

1.4.2 - Modalités de présentation des stimuli émotionnels

Nous avons choisis d'étudier les émotions par le biais de leur induction par courts extraits de films. À l'époque, la modalité visuelle principale pour l'étude des émotions en imagerie fonctionnelle consistant en des photographies de situations plaisantes, déplaisante ou encore de visage de gens exprimant certaines émotions ciblées. Très probablement à cause des différences entre les modalités visuelles de présentation de stimuli émotionnels les plus fréquemment utilisées et la modalité visuelles que nous avons préconisé d'utiliser, ce choix fut associé à une certaine résistance du milieu scientifique. D'un côté, quoiqu'il soit certainement vrai que des extraits de films soient des stimuli difficiles, voire peut-être impossible, à parfaitement homogénéiser et à contrôler, leur utilisation a été justifiée par le fait qu'ils sont plus représentatifs/évocateurs de situations vécues tous les jours que les images statiques ne peuvent l'être. Il est notoire que dans les dernières années, il a été démontré que les extraits de films sont parmi les stimuli les plus efficaces pour l'induction d'une

émotion cible (Hasson et al., 2004, Goldin et al., 2005, Reinders et al., 2005, Rottenberg et al., 2007).

1.4.3 - Sélection du type d'affects étudiés

Les types d'affects furent sélectionnés, entre autre, sur la base des contraintes de temps associées à la résonance magnétique fonctionnelle. Il était important d'être capable d'induire rapidement des réactions émotionnelles de façon spécifique et consistante car il est difficile d'exiger d'un sujet qu'il ait à rester plus de 45 minutes, sans bouger, dans le dispositif de résonance magnétique. Trois types de réactions affectives nous sont apparues comme appropriées à étudier ici; l'excitation sexuelle, le dégoût, et l'amusement. Afin de bâtir une image aussi complète que possible de la neurobiologie des émotions, nous voulions non seulement voir s'activer les régions associées au traitement de stimuli émotionnels mais aussi celles impliquées dans leur ressenti. Quoique la tristesse ait été considérée, il nous a semblé que l'évoquer via un film pourrait nécessiter le temps nécessaire à permettre un certain attachement aux personnages. Un autre exemple d'émotion qui ne fut pas considérée outre mesure fut la peur. Quoique la réaction de peur ait probablement été l'émotion la plus sérieusement étudiée grâce, entre autres, aux travaux de Joseph Ledoux (Ledoux, 1996), induire une réelle réaction de peur nécessite aussi une certaine immersion dans un film afin de se baigner du contexte. D'un autre côté, on pourrait faire valoir qu'induire de la peur à un point où on générerait des réactions de sursaut pourraient être rapidement évoquées. Quoique ceci soit probablement vrai, le mouvement associé à la réaction de sursaut pourrait causer des artefacts de mouvement prononcés sur les images de résonance magnétique, rendant toute analyse ultérieure essentiellement impossible.

1.4.4 - Rationnel de la première étude (publiée)

En 2002, peu était connu au sujet de la neurobiologie du traitement de films émotionnels. Quoique, déjà à l'époque, nous avons mené des expériences sur le dégoût, l'amusement et l'excitation sexuelle, le premier article fut exclusivement centré sur le substrat neurologique impliqué dans le traitement de stimuli érotiques. La

motivation derrière ce choix était liée au fait qu'une seule étude avait été publiée sur la neurobiologie du traitement de stimuli érotiques et que, par conséquent, presque rien n'était connu sur le sujet (Stoleru et al., 1999). De plus, nous considérons l'excitation sexuelle induite par extraits de films non seulement comme permettant d'étudier les émotions mais aussi, comme une modalité hors pair pour étudier les différences entre les hommes et les femmes à la lumière des différences bien connues entre les sexes au sujet de leur réactivité aux stimuli sexuels visuels (Kinsey et al., 1948, Kinsey et al., 1953, Koukounas and McCabe, 1997). Cette première étude de la thèse, publiée en 2002, constitue la troisième étude d'imagerie fonctionnelle publiée sur le substrat neurobiologique de l'excitation sexuelle et la première qui examina les différences d'activations fonctionnelles entre les hommes et les femmes dans le traitement de stimuli érotiques.

1.4.5 - Rationnel de la seconde étude

Nos premières études utilisèrent des périodes relativement longues (i.e. environ 3 minutes); le rationnel étant qu'une courte époque de trente à quarante de secondes¹³, comme il était généralement de mise en IRM fonctionnelle, serait trop courte pour l'induction d'une réaction émotionnelle et de la détection d'une activation cérébrale corolaire. Dans nos premières études, nous avons implicitement assumé que les bénéfices d'une longue période d'induction émotionnelle aurait contrebalancé les artefacts d'IRMf qui serait inévitablement induits par de longues périodes d'induction. Hors, notre position n'était pas démontrée. Dans la seconde étude, le paradigme classique, où la durée des époques (i.e. les périodes de présentation de stimuli) est entre 30 et 40 secondes, fut adopté. Cette étude permis de tester, pour la modalité visuelle, si un protocole à courtes époques donnerait des activations dans des régions similaires à celles observées pour un protocole à longues époques. Comme nous voulions comparer nos résultats à ceux observés pour l'érotisme, cette étude se limita aux stimuli érotiques.

¹³ Un paradigme événementiel nous paraissait incompatible avec les buts de notre étude. De plus, il aurait été moins sensible, tout étant égal par ailleurs.

1.4.6 - Rationnel de la troisième étude (publiée)

Les quelques études qui ont cherché à mettre en évidence l'existence d'un réseau de régions cérébrales impliquées dans les émotions, n'ont trouvé qu'un chevauchement modeste entre les différentes émotions. Selon certains (Kober et al., 2008), il est possible que ceci ait été dû à la faible puissance statistique que l'on retrouve généralement dans les études individuelles. C'est d'ailleurs pour pallier entre autres à ce problème que Kober et al. (2008) ont mené leur méta-analyse. Ceci dit, il reste possible qu'un protocole sensible puisse permettre à une étude individuelle de démontrer un chevauchement clair et étendu entre les différentes émotions. Ceci permettrait de confirmer les résultats de Kober et al. (2008) en éliminant les différents facteurs confondants potentiellement présents dans les méta-analyses. La troisième étude présentée ici combine, pour la première fois, plusieurs stratégies permettant d'optimiser la sensibilité des études d'IRMf sur le traitement des affects et des émotions. Elle s'attaque directement à l'existence potentielle et à la caractérisation, s'il existe, d'un système général pour le traitement des émotions.

2 – ARTICLE 1 (publié)

Karama S., Lecours A.R., Leroux J.-M., Beaudoin G, Bourgouin P, Beaugard M. Areas of Brain Activation in Males and Females During Viewing of Erotic Film Excerpts. *HUMAN BRAIN MAPPING*, vol.16, pp. 1-13, 2002

***Cité plus de 225 fois jusqu'à maintenant selon le « Science Citation Index »**

Areas of Brain Activation in Males and Females During Viewing of Erotic Film Excerpts

Sherif Karama *, ‡

André Roch Lecours *, †, ‡

Jean-Maxime Leroux ∞

Pierre Bourgouin †, ‡, ∞

Gilles Beaudoin ∞

Sven Joubert ‡

and

Mario Beauregard *, †, ‡, ∞, ●

* Université de Montréal, Centre de recherche en sciences neurologiques, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

† Montreal Neurological Institute, McGill University, Montréal, Québec, Canada, H3A 2B4

‡ Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3W 1W5

∞ Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, Département de radiologie, Montréal, Québec, Canada, H2L 4M1

● Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7.

Keywords: erotica; sexual arousal; sexual behavior; sex differences; gender differences; emotion; motivation; functional magnetic resonance imaging; limbic system; hypothalamus

ABSTRACT

Various lines of evidence indicate that men generally tend to experience greater sexual arousal to erotic stimuli than women. Yet, little is known regarding the neurobiological processes underlying such a gender difference. In order to investigate this issue, functional magnetic resonance imaging was used to compare the neural correlates of SA in twenty male and twenty female subjects. Brain activity was measured while male and female subjects were viewing erotic film excerpts. Results showed that the level of perceived SA was significantly higher in male than in female subjects. When compared with viewing emotionally neutral film excerpts, viewing erotic film excerpts was associated, for both genders, with bilateral Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) signal increases in the anterior cingulate, medial prefrontal, orbitofrontal, insular, and occipitotemporal cortices, as well as in the amygdala and the ventral striatum. Only for the group of male subjects was there evidence of a significant activation of the hypothalamus, a sexually dimorphic area of the brain known to play a pivotal role in physiological arousal and sexual behavior. When directly compared between genders, this activation was found to be significantly greater in male subjects. Furthermore, for male subjects only, the magnitude of hypothalamic activation was positively correlated with reported levels of SA. These findings reveal the existence of similarities and dissimilarities in the way the brain of both genders responds to erotic stimuli. They further suggest that the greater SA generally experienced by men, when viewing erotica, may be related to the functional gender difference found here with respect to the hypothalamus.

INTRODUCTION

It has been recently proposed that human sexual arousal (SA), which is usually triggered by external stimuli and/or endogenous factors, is a multidimensional experience comprising four closely interrelated and coordinated components, i.e., cognitive, emotional, motivational, and physiological (Stoléru et al., 1999). The cognitive component involves a process of appraisal through which a stimulus is evaluated as a sexual incentive. The emotional component refers to the specific hedonic quality of SA. The motivational component relates to the processes that direct behavior to a sexual goal. Finally, the physiological component regards the autonomic and endocrinological responses (e.g., cardiovascular, respiratory, genital) associated with SA (for a more detailed discussion of this model, see Stoléru et al., 1999; see also Redouté et al., 2000).

In order to identify the neural substrate of the various components of SA, Stoléru and colleagues (Redouté et al., 2000) used Positron Emission Tomography (PET) to investigate changes in regional cerebral blood flow (rCBF) in male subjects presented with visual sexual stimuli (e.g., film excerpts). Statistical Parametric Mapping was used to locate brain areas whose activation accompanied the processing of the sexual stimuli and correlated with markers of SA. Results showed that the right orbitofrontal cortex activation was correlated with both the cognitive and motivational components of the proposed model. They also revealed that the rostral portion of anterior cingulate cortex (Brodmann area – BA 24) and the posterior portion of the hypothalamus activations were correlated with the autonomic component of SA, whereas activations in BA 9 and BA 32 were related to the level of perceived emotion.

Of all the brain areas identified as involved in the regulation of sexual behavior in animals, the hypothalamus is arguably the one having most frequently been claimed to play a pivotal role in such a function (Sachs and Meisel, 1994; Pfaff et al., 1994). Indeed, it has been shown that lesions of the hypothalamic medial preoptic area produce a deleterious effect on copulation in males of many species, including fish (Macey et al., 1974), lizards (Wheeler and Crews, 1978), birds (Balthazart and

Surlemont, 1990), rats (Larsson and Heimer, 1964; Twiggs et al., 1978), dogs (Hart, 1974), and monkeys (Slimp et al., 1978). Further, electrical stimulation of the same area has been found to have a facilitatory effect on this biological function (Malsbury, 1971). Likewise, in rats, transplantation of preoptic tissue from male neonates to the preoptic area of female littermates has been demonstrated to increase their proclivity to manifest sexual behavior during adulthood (Arendash and Gorski, 1982). In addition, in female mammals of various species, neurons of the hypothalamic ventromedial nucleus have been shown to be involved in the induction of sexual receptivity (Mathews and Edwards, 1977; Clark et al., 1981) and in the facilitation of lordosis posturing (Carrer et al., 1973; Dorner et al., 1975; Malsbury et al., 1977).

Interestingly, striking sexual dimorphisms in size, shape, and cellular morphology have been demonstrated in various hypothalamic subregions (Hofman and Swaab, 1989). For instance, morphometric studies have reported that the volume of the preoptic area is more than twice as large in men than in women (Allen et al., 1989) and contains about twice as many cells (Allen et al., 1989; Hofman and Swaab, 1991). Furthermore, there is some evidence that gender differences also exist relative to the synaptic patterns of connectivity of this hypothalamic region (Raisman and Field, 1971). It has been proposed that such dimorphism, which may result from the early influences of gonadal hormones (Goy and McEwen, 1980), might somehow be linked to gender differences in sexual behavior (Allen et al., 1989; Hofman and Swaab, 1991). The fact that one of the subnuclei of the preoptic area, designated as INAH-3, has been shown to be larger in heterosexual men than in both women and homosexual men (LeVay, 1991), appears to reinforce such a tantalizing hypothesis. Along the same lines, the central division of the bed nucleus of the stria terminalis (BSTc), a fiber bundle reciprocally linking the hypothalamus to the temporal amygdalae (Carpenter, 1983) and playing an important role in the regulation of mammalian sexual behavior (Emery and Sachs, 1976), has recently been found to be significantly larger in men than in women (Zhou et al., 1995). Although the size of this region seems to be independent of sexual orientation, a female-sized BSTc was demonstrated to be a correlate of male-to-female transsexuality (Zhou et al., 1995). These findings

can be taken as supporting the view that various divisions of the hypothalamus play a key role in the regulation of human sexuality.

From a phenomenological point of view, several lines of evidence indicate that men generally report greater SA to visually presented erotic stimuli than women (Murnen and Stockton, 1997; Koukounas and McCabe, 1997; Kinsey et al., 1948, 1953), and that men's reports of SA usually correlate highly with physiological indices of such an arousal while in women, such a correlation has often failed to be evidenced (Koukounas and McCabe, 1997; Rosen and Beck, 1988).

In light of all that precedes, the present functional magnetic resonance imaging (fMRI) study was undertaken to compare the neural substrate of SA in healthy male and female subjects. Given the psychological gender differences related to SA, and the neurobiological gender differences found in the hypothalamus, we predicted that viewing erotica would be associated with a different pattern of hypothalamic activation in male versus female subjects.

METHODS

Selection and validation of stimuli

Two types of visual material were used for the validation of stimuli: erotic film excerpts and emotionally neutral film excerpts. Subjects recruited for the validation of stimuli did not participate in the present fMRI study.

Erotic stimuli. Erotic stimuli consisted of film excerpts depicting sexual interactions between a man and a woman. Vaginal intercourse was displayed in some of the scenes. Given that women tend to experience more disgust than men during viewing of erotic film excerpts (Koukounas and McCabe, 1997), a selection procedure was implemented in order to minimize the chances of selecting excerpts that female subjects would perceive as disgusting. In order to do so, twenty erotic film excerpts were first presented to five female subjects for evaluation (mean age \pm SD of 25 ± 3 years). Each subject, sitting alone in a room, was asked to rate, for each excerpt,

perceived disgust on a scale ranging from 0 (lowest) to 8 (highest). On the basis of these ratings, an average score was established for each excerpt. The six excerpts with the lowest average scores for disgust were collated to make up one erotic film segment lasting 179 seconds. The reported average score of subjective disgust for these six excerpts was 0.167.

Neutral stimuli. Stimuli designated as emotionally neutral were chosen from a series of more than 120 short film excerpts selected by the present investigators based on their assumed lack of potential to induce any significant emotional reaction. Social interactions and human faces were present in all excerpts. Twenty subjects, ten males and ten females, were recruited for the validation of these excerpts. The mean age \pm SD was 26 ± 2 years for males and 24 ± 3 years for females. Each subject, sitting alone in a room, had to report on six scales, each ranging from 0 (lowest) to 8 (highest), the levels of surprise, amusement, sadness, fear, disgust, and anger produced by each excerpt. For each excerpt, an average score was calculated as a compound of all six basic emotions (Ekman, 1992). Thirteen excerpts had an average score below 1. From these thirteen excerpts, six were chosen randomly and collated to make up one neutral film segment lasting 179 seconds.

Electrodermal and subjective responses to retained stimuli. Twelve new subjects (six males and six females) were recruited in order to evaluate the electrodermal and subjective responses to both the erotic and neutral film segments. The mean age of these subjects \pm SD was 27 ± 3 years for males and 20 ± 1 years for females. Each subject was first asked to sit quietly alone in a silent room for a period of 15 minutes while a baseline measure of electrodermal responses, based on the number of supra-threshold discrete increases in skin conductance, was established. Subjects were then shown both erotic and neutral film segments. The order of presentation of the segments was counterbalanced across subjects. Segments were separated by a period of 10 minutes during which each subject had to report on seven scales, each ranging from 0 (lowest) to 8 (highest), the levels of SA, surprise, amusement, sadness, fear,

disgust, and anger produced by each segment. An analysis of variance revealed, for male subjects only, a significantly greater number of discrete increases in skin conductance during the erotic condition than during both neutral and baseline conditions ($p < 0.001$). Male subjects also showed a significantly greater number of discrete increases in skin conductance than female subjects during the erotic condition ($p < 0.005$). Two male subjects and one female subject were subsequently excluded from the analysis because of technical problems. The reported averages of subjective SA for these subjects were 4.8 (SD=1.1) for male subjects and 3.2 (SD=1.7) for female subjects. These ratings of SA were significantly greater in male than in female subjects ($p < 0.05$). For the neutral condition, the average of all seven scales of emotional reaction was 0.6 (SD=0.4) for male subjects and 0.5 (SD=0.4) for female subjects.

Subjects

Forty right-handed heterosexual university students (20 males and 20 females) with no history of neurological or psychiatric illness participated in this study. Right-handedness was determined using the Edinburgh Laterality Scale (Oldfield, 1971). Mean age \pm SD was 25 ± 4 years for male subjects and 24 ± 3 years for female subjects. Subjects were asked to avoid sexual contact leading to orgasm for 24 hours prior to imaging. Only female subjects outside of their ovulatory period, that is, in a period ranging from less than 11 days or more than 17 days after the beginning of their last menses, participated to this study. Follow-up phone calls were made in order to verify the date of the beginning of these females' next menses. Subjects having been scanned during a period ranging between 11 and 17 days before their next menses were to be discarded from the study. No subjects needed to be discarded on the basis of this last exclusion criterion.

Experimental procedure

Subjects were scanned during two experimental conditions: an 'erotic' condition (E), consisting in the passive viewing of the erotic film segment, and an emotionally 'neutral' condition (N), consisting in the passive viewing of the neutral film segment.

The neutral condition served as a baseline for possible confounding variables such as eye movements and processing of dynamic visual stimuli. Each condition lasted for the duration of each film segment, that is to say, 179 seconds. The two conditions were separated by a resting period of 25.6 seconds, during which subjects viewed a blank cyan screen. The order of presentation of the two experimental conditions was counterbalanced across subjects. At the end of the scanning session, each subject was asked to rate the level of his/her perceived SA on a scale ranging from 0 (lowest) to 8 (highest).

Stimuli presentation and image acquisition

During fMRI sessions, film clips were presented through goggles connected to an MR compatible video system (Resonance Technology, Inc., Van Nuys, CA, USA). Echoplanar images (EPI) were acquired on a 1.5 Tesla MRI system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany). Twenty-eight slices (5 mm thick) were acquired every 6.4 seconds in an inclined axial plane, aligned with the AC-PC axis. These T2* weighted functional images were acquired using an EPI pulse sequence (TR = 0.8 ms, TE = 54 ms, Flip = 90°, FOV = 215 mm, Matrix = 128 x 128). Following functional scanning, high-resolution data were acquired via a T1-weighted 3D volume acquisition obtained using a gradient echo pulse sequence (TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, Flip = 12°, FOV = 250 mm, Matrix = 256 x 256).

Image analysis

Data were analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM96, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Scans were realigned and spatially normalized using the standard Montreal Neurological Institute (MNI) template. Images were then convolved in space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (full width at half maximum –FWHM– of 8mm) to improve the signal-to-noise ratio and to accommodate for residual variations in functional neuroanatomy that usually persist between subjects after spatial normalization. Effects at each and every voxel were estimated using the general linear model. Voxel values for each contrast yielded a statistical parametric map of the t statistic, subsequently transformed

to the unit normal distribution. A ‘random-effects model’ was implemented by creating one summary scan per subject per condition. Second level analyses were then conducted in order to produce the (E-N) contrasts for each group and to directly compare both groups for this contrast *i.e.* (E-N) contrast X group interaction. This procedure adequately accounts for inter-subject variability and allows one to make inferences on the population of which participants are deemed representative (Friston and Frackowiak, 1997; Holmes and Friston, 1998).

Height thresholds

Visual sexual stimuli can be viewed as a form of emotionally laden stimuli (Lang et al., 1995). In humans, brain regions that previously have been reported to be implicated in the processing of emotionally laden visual stimuli include: the hypothalamus, thalamus, medial prefrontal cortex, anterior temporal cortex, occipitotemporal cortex, amygdala, hippocampal formation, and the ventral striatum (Lane et al., 1997a; Lane et al., 1997b; Reiman et al., 1997). Furthermore, the anterior cingulate, occipitotemporal, and orbitofrontal cortices, as well as the insula, the ventral striatum, the claustrum, the nucleus accumbens, the parietal lobules, the thalamus, and the hypothalamus have all been shown to respond to sexually explicit films in male subjects (Redouté et al., 2000; Stoléru et al., 1999). For each of the brain areas above-mentioned, a set of coordinates was calculated, for each hemisphere, by taken the average for each orthogonal axis X, Y, and Z of reported Talairach coordinates (Talairach and Tournoux, 1988). Predetermined regions of interest (ROI) were limited by spheres having a radius of 3 mm and for center, the calculated average reported coordinates. For these *a priori* ROIs, height threshold was set at $p < 0.001$ ($z = 3.09$), uncorrected for multiple comparisons. For other brain areas, height threshold was set at $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons.

RESULTS

Behavioral data. From a subjective point of view, the viewing of the erotic film segment was reported to induce a transient state of SA in both male and female

subjects. The mean levels of reported SA \pm SD were 3.8 ± 1.2 for male subjects and 2.6 ± 1.7 for female subjects. These ratings of SA were significantly greater in male subjects than in female subjects ($p < 0.005$).

fMRI data. When the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) activity associated with viewing the emotionally neutral film segment was subtracted from that associated with viewing the erotic film segment, significant ($p < 0.001$, uncorrected) bilateral loci of activation were noted, in both male and female subjects, in the medial prefrontal cortex (BA 9 and 10), the orbitofrontal cortex (BA 47), the anterior cingulate cortex (BA 24), the insular cortex, the occipitotemporal cortex (BA 21, 37, 39), the amygdala, and the ventral striatum (see Table I, Fig.1 and Fig. 2).

Moreover, male subjects showed significant activation in the thalamus ($z = 3.59$, $p < 0.0002$, uncorrected) and hypothalamus ($z = 4.48$, $p < 0.000004$, uncorrected) (see Table 1 and Fig. 2). In contrast, in female subjects, a non-significant trend in hypothalamic activation was detected ($z = 2.59$, $p < 0.0048$, uncorrected) and no thalamic activation was evidenced.

For *a priori* established ROIs, only in the hypothalamus was the activation significantly greater in male subjects than in female subjects ($z = 3.11$, $p < 0.001$, uncorrected) (see Fig. 3). When the rating of perceived SA was used as a covariate in the analysis, no gender difference was evidenced in hypothalamic activation at the uncorrected $p < 0.001$ threshold. Furthermore, no *a priori* determined ROIs were found to be significantly greater in female subjects. For areas not a priori determined, no activation was detected in any gender for a corrected $p < 0.05$ threshold and no gender difference was detected when using such a threshold.

Regression Analysis. Given the pivotal role of the hypothalamus in sexual behavior, regression maps were also produced in order to assess the significance of the association between reported individual level of SA and magnitude of hypothalamic activation. This analysis, which was implemented by using an analysis of covariance,

was conducted on all forty subjects, with the groups of male and female subjects analyzed separately. At each voxel, the significance of the regression was assessed by a *t* statistic that was subsequently transformed into a *Z* score.

The ROI for the regression analysis was restricted to the volume of the evidenced hypothalamic activation in male subjects, that is, 158 mm³. Height threshold levels were calculated by taking into account this limited search volume, using *Tstat_threshold*. This matlab code, which is based on the work of Worsley and colleagues (Worsley et al., 1996), calculates acceptable *t* level as a function of search volume, FWHM, voxel volume, degrees of freedom, and desired significance level. Given the above, in order to target a corrected $p < 0.05$ level, acceptable height threshold was calculated to be $p < 0.004$ ($z = 2.65$), uncorrected.

This regression analysis revealed the existence of a positive correlation between male subjects' reports of SA and magnitude of hypothalamic activation ($z = 3.27$, $p < 0.0006$, uncorrected) (see Fig. 4). No such correlation was detected in female subjects, even for a low height threshold value of $p < 0.1$ ($z = 1.29$), uncorrected.

DISCUSSION

From a phenomenological point of view, the results of this study are consistent with previous work suggesting that men generally experience greater SA than women in response to erotica (Murnen and Stockton, 1997; Koukounas and McCabe, 1997; Kinsey et al., 1948, 1953). From a neurobiological perspective, viewing of the erotic film segment produced, in both male and female subjects, significant bilateral activation in the medial prefrontal, orbitofrontal, insular, and occipitotemporal cortices, as well as in the amygdala, the ventral striatum, and the anterior cingulate cortex. In male subjects only, processing of the erotic film segment was also associated with significant activation in the hypothalamus and thalamus. Furthermore, a regression analysis revealed the existence of a positive correlation between the intensity of the SA experienced by male subjects and the magnitude of hypothalamic activation. No such correlation was noted in female subjects.

Finding a significant hypothalamic activation, in male subjects, in response to visually presented erotic stimuli, corroborates the results of a recent PET study (Redouté et al., 2000) that demonstrated, in males, a correlation between activation in the hypothalamus and measures of penile tumescence. Moreover, the positive correlation found here between the intensity of SA experienced by male subjects and the magnitude of hypothalamic activation supports the model proposed by Stoléru and colleagues (Stoléru et al., 1999; Redouté et al., 2000) according to which the hypothalamus is involved in the autonomic component of SA.

By revealing the existence of a functional sex difference in the hypothalamus, a region of the brain known to play a crucial role in the regulation of sexual behavior and physiological arousal (Sachs and Miesel, 1994; Allen et al., 1989; Pfaff et al., 1994; Kupfermann, 1991), the present study also suggests the existence of a certain dissimilarity in the way men and women respond to visually presented erotic stimuli. More specifically, the significantly greater hypothalamic activation found in males could be viewed as suggesting that male subjects were physiologically more aroused in response to the erotic film segment than female subjects. The fact that the gender difference in hypothalamic activation failed to reach significance when the rating of SA was used as a covariate, strongly suggests that this differential pattern of hypothalamic response was somehow related to the gender difference found regarding the perceived level of SA evoked by the erotic stimuli.

In light of the known involvement of the hypothalamus in physiological arousal, the positive correlation, in male subjects, between magnitude of hypothalamic activation and reported level of SA might be taken as mirroring previous work showing a high degree of concordance between men's reported SA and physiological indices of sexual response, such as penile tumescence (Sakheim et al., 1984). In the same vein, not evidencing, here, a relationship between magnitude of hypothalamic activation and reported level of SA in female subjects fits rather nicely with the failure, in prior studies, to consistently establish a strong concordance between reported SA and

physiological indices of sexual response in women, such as increase in vaginal blood volume (Koukounas and McCabe, 1997; Rosen and Beck, 1988).

The area of the thalamus found activated here, in male subjects, appears to be in the general vicinity of the mediodorsal nucleus. This area of the brain is known to receive inputs from the amygdaloid complex, the temporal neocortex, and the caudal orbitofrontal cortex (Carpenter, 1991). It is believed to be involved in aspects of emotional processing (Rico and Cavada, 1998; Oyoshi et al., 1996). Yet, given the lack of a significant difference, in terms of thalamic activation, when male subjects were directly compared with female subjects, the gender difference regarding the thalamus should be viewed only as a trend and, hence, considered cautiously.

With the exception of the hypothalamus and the thalamus, there was a high degree of similitude, between male and female subjects, in terms of the brain regions associated with viewing the erotic film excerpts. The amygdala represents one such instance of a brain region that was activated for both groups of subjects. Several lines of evidence strongly suggest that this brain structure plays a crucial role in the processing and expression of emotions (Ledoux, 1996). More specifically, it has been postulated, based upon a variety of evidence, that the amygdala is a key brain area in the evaluation of the emotional content of complex perceptual cues (Gallagher and Chiba, 1996). In keeping with this, functional brain imaging data recently gathered by our group (Beauregard et al., submitted) as well as by other researchers (O'Doherty et al., 2001), indicate that the amygdala can be activated by emotionally pleasant stimuli, besides being implicated in the processing of affectively unpleasant stimuli (Whalen et al., 1998; Lane et al., 1997b; Reiman et al., 1997; Breiter et al., 1996a, 1996b; Morris et al., 1996). Within such a perspective, the amygdala activation noted here may be related to the appraisal process through which the erotic stimuli depicted in the erotic film excerpt were evaluated as a sexual incentive.

Activation of the occipitotemporal area accords with the results of recent functional neuroimaging studies that have shown that, when compared with neutral visual

stimuli, emotionally pleasant visual stimuli elicit increased activation in this cortical region (Beauregard et al., 1998; Lane et al., 1999). Assuming that viewing emotionally laden stimuli automatically elicits increased attentional tapping, the occipitotemporal activation noted in this study would be consistent with the hypothesis that attention to visual stimuli can modulate neural activity in the extrastriate visual cortex (Chawla et al., 1999; Büchel et al., 1998; Lane et al., 1997b; O'Craven et al., 1997; Treue and Maunsell, 1996; Corbetta et al., 1991). This modulatory effect may be implemented by the amygdala, given the reentrant projections that this brain structure sends to the various levels of the ventral visual stream (Amaral et al., 1992). Such a modulatory action might constitute an evolutionary beneficial trait permitting a more efficient attention to stimuli having a strong survival value.

As discussed by Davidson and colleagues (Davidson et al., 1999), insular cortex activation has been evidenced in a wide range of functional brain imaging studies aimed at characterizing the neural correlates of emotion, ranging from symptom provocation experiments in anxiety-disordered patients (Rauch et al., 1995) to pharmacological manipulations designed to elicit an emotional response in normal subjects (Breiter et al., 1997), and to studies examining areas of the brain activated during viewing of emotionally laden stimuli (Lane et al., 1997a). Furthermore, intraoperative stimulation of the insular cortex prior to temporal lobectomy has been shown, in human epileptic patients, to evoke autonomic reactions (Oppenheimer et al., 1992). This last finding is clearly consistent with the fact that the insular cortex is highly interconnected with regions involved in autonomic regulation (Cechetti, 1994). Given such findings, the insular activation noted here may be a neural correlate of the autonomic changes associated with SA.

The orbitofrontal cortex has been shown to be implicated in the representation of rewards, such as pleasant touch (Francis et al., 1999). Consistent with this, Stoléru and colleagues (Redouté et al., 2000) found a positive correlation between rCBF and penile tumescence in male subjects to whom erotic stimuli were presented. Based on this finding, these researchers proposed that the orbitofrontal activation noted in their

PET study may have been related to the representation of the pleasant bodily sensations induced by penile tumescence. In the context of the present investigation, we surmise that the activation of the orbitofrontal cortical area may be linked to the cognitive representation of the rewarding genital changes that accompanied SA.

The medial prefrontal cortex has previously been shown to be activated during the recall of happy, sad or disgusting moments in one's life or during viewing of stimuli known to elicit these three emotional states (Lane et al., 1997a). These findings led Lane and colleagues (Lane et al., 1997a) to suggest that this region participates in aspects of emotional processing that are independent of valence, type or method of induction. Although the exact function of this cortical area remains to be elucidated, there is some evidence that the medial prefrontal cortex is involved in the conscious experience of emotion (Reiman et al., 1997). Here, we concur with Redouté and colleagues (Redouté et al., 2000) that the activation seen in the medial prefrontal cortical region may be related to the level of perceived emotion and not to the sexual quality of emotion *per se*.

In both male and female subjects, activation was found here in the dorsal cognitive subdivision of the anterior cingulate cortex (ACcd) (areas 24 b'-c'; see Bush et al., 2000; and Devinsky et al., 1995). Based on clinical and functional neuroimaging studies, various executive functions have been ascribed to ACcd, including stimulus-response selection. This subdivision of the anterior cingulate cortex has reciprocal connections with premotor and supplementary motor areas. It has been shown to be involved in skeletomotor control in monkeys (Devinsky et al., 1995). Here, we propose that the activation of ACcd is related to the executive modulation of the skeletomotor activities that normally characterize SA. Such a modulatory action might be associated with an inhibitory control of the arousal resulting from viewing the erotic film segment.

Regions of the ventral striatum, including the putamen and caudate nucleus, have been found activated during viewing of emotionally laden stimuli (Lane et al., 1997a). In

cocaine addicts, the ventral striatum has been shown to increase in activity following cocaine infusion (Breiter et al., 1997). This later finding is consistent with the view that this brain area participates in the motivational aspect of goal-directed behavior (Schultz et al., 1992). In the same vein, activation in the right caudate nucleus has been reported to correlate with the urge to perform handwashing rituals in patients suffering from obsessive-compulsive disorder (OCD) (McGuire et al., 1994). More closely related to the present issue, and as discussed by Stoléru and colleagues (Stoléru et al., 1999), hypersexuality has been evidenced in patients suffering from circumscribed lesions of the caudate nuclei (Richfield et al., 1987). Stoléru and colleagues (Stoléru et al., 1999) noted that in both the above-mentioned McGuire and colleagues study (McGuire et al., 1994) and during viewing of erotica, subjects are simultaneously confronted with the urge to act and with the impossibility to do so, hence suggesting a role for the ventral striatum in the control of the motor expression of SA, that is, in withholding the motor output of SA. Such a role could be implemented through the anatomic projections that the striatum receives from the cognitive subdivision of the anterior cingulate cortex (Devinsky et al., 1995).

The present results replicate, to a considerable extent, findings from previous functional imaging studies aimed at characterizing the brain areas involved in processing sexually explicit visual stimuli (Redouté et al., 2000; Stoléru et al., 1999). Indeed, most areas reported activated in these two studies were found activated in the present investigation. However, while Stoléru and colleagues (1999) noted activation in the right insula, the right lateral orbitofrontal cortex, the right caudate nucleus, and the left anterior cingulate cortex, here activation in these areas was detected bilaterally. In addition, while Redouté and colleagues (2000) found activation in the claustrum, no activation in this area was seen here. These minor discrepancies are likely due to methodological differences between the present investigation and the Stoléru and colleagues (1999) and Redouté and colleagues (2000) studies. For instance, while these above-mentioned investigations used PET, fMRI was used here. Also, while data from the above-mentioned studies were analyzed using a fixed-effects model, data from the present investigation were analyzed using a random-

effects model. Finally, there were subtle differences between the stimuli selected here and those chosen in the Stoléru colleagues (1999) and Redouté and colleagues (2000) studies.

One of the limitations of this study concerns the lack of objective measures of SA. These measures, which would have certainly helped controlling the effect of potentially confounding variables (e.g. desire to conform, shyness, and the like), were not taken because the magnetic susceptibilities associated with the psychophysiological apparatus required to do such measures tends to hinder the concomitant gathering of fMRI and psychophysiological data. With regard to this question, we are currently examining various technical avenues that may be useful in circumventing this problem.

Another limitation of the present study pertains to selecting only female subjects outside of their ovulatory period. This selection criterion was mainly chosen on the basis of the eventuality that the sudden surges in LH (luteinizing hormone) and FSH (follicle stimulating hormone) occurring at mid menstrual cycle might influence brain activation patterns. Given that female mammals of various species become sexually more responsive at mid menstrual cycle (Harvey, 1987; Spitz et al., 1975), one could argue that such a selection procedure resulted in a bias in terms of sexual arousability that might explain, at least partially, the gender differences found here. However, evidence for an association between modulation of sexual receptivity or arousability and phases of the menstrual cycle in human females appears inconsistent and even contradictory. Indeed, Meuwissen and Over state (Meuwissen and Over, 1992) that the 32 studies on human female sexual responsiveness considered in a literature review conducted by Schreiner-Engel (Schreiner-Engel, 1979), included 8 in which peak sexual responsiveness was at ovulation, 8 at the premenstrual phase, 8 at the postmenstrual phase, and 4 during menstruation. Meuwissen and Over (1992) also report similar discrepancies from a more recent literature review encompassing, this time, 64 studies (Meuwissen, (1990). Still, given the uncertainty about this issue, for

the present results to be generalized to the entire female population, neural correlates of viewing visual erotica will have to be examined in females at mid menstrual cycle.

In view of the usual fMRI standards, one may justifiably question the duration (179 seconds) of both the emotionally neutral and erotic film segments that were used in the present paradigm. Several factors explain the choice of such a design. First, there is some evidence suggesting that, for both male and female subjects, SA evoked in response to visually presented erotic stimuli accrues for at least the first two minutes of viewing such stimuli (Rubinsky et al., 1987). Interestingly, the sexually film clips presented to male subjects in the Redouté et al. (2000) study lasted also 3 minutes. Secondly, a recent functional neuroimaging study (Lazar et al., 2000) of the relaxation response and meditation has demonstrated that it is possible to use fMRI to measure, during relatively long periods of time (e.g., 6 minutes blocks), BOLD signal changes that can be differentiated from low-frequency noise (e.g., cardiorespiratory artefacts). Recent work carried out by our group (unpublished observations) indicates that the present results are replicable using a more conventional fMRI paradigm (e.g., 30 – 40 s epochs with repeated measurements).

CONCLUSION

The present findings reveal the existence of similarities and dissimilarities between genders in terms of the way the brain responds to erotic stimuli. Indeed, it was demonstrated here that, in both male and female subjects, viewing erotic film excerpts was associated with the functional activation of a neural circuit encompassing brain areas that have recently been claimed to be involved in the various dimensions (e.g., cognitive, emotional, motivational, physiological) that characterize SA. By providing evidence for differences in patterns of response to sexual stimuli in the hypothalamus, a region of the brain known to be involved in physiological arousal and sexual behavior, these results also provide evidence for the existence of differences in the way men and women respond to visual sexual stimuli.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by studentships from the M.D./Ph.D. program of Université de Montréal and from the FCAR/FRSQ Funds to S.K., and by a grant from the Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal to M.B. We thank Drs. Karl Friston and Keith Worsley for their help regarding statistical analyses. We are also grateful to Drs. Laurent Descarries, Eric Fimbel, Yves Joanette, and Sonia Lupien for their judicious comments. Finally, we wish to thank the staff of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, Département de radiology, as well as Christian Carola, André Gamache, Jean-Sébastien Robitaille, and Paule Samson for their skillful technical assistance.

TABLE AND FIGURE CAPTIONS

Table I. Brain regions showing significant BOLD signal increases in male and female subjects when the brain activity associated with viewing the neutral film excerpt was subtracted from that associated with viewing the erotic film excerpt. Coordinates, given in mm, are defined in the Talairach and Tournoux stereotaxic space (Talairach and Tournoux, 1988).

Figure 1 Areas of significant BOLD signal increases in male subjects when brain activation associated with viewing the emotionally neutral film excerpt was subtracted from that associated with viewing the erotic film excerpt. Accompanying sagittal and coronal slices through ROIs are provided for the sake of clarity. BOLD signal changes for these slices are coregistered on top of normalized brain sections from the Montreal Neurological Institute stereotactic space. Coordinates (x and y) are given in mm and refer to locations in the stereotaxic atlas of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). Activation is displayed as a Z score-statistical map coded according to the color bars. Height threshold is set at $p < 0.001$ ($z = 3.09$). The neurological convention has been chosen for orientation of coronal sections in all figures i.e., left is left and right is right. A. Medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, thalamus and hypothalamus. B. Orbitofrontal cortex. C. Insular cortex. D. Amygdala. E. Ventral striatum and hypothalamus. F. Occipitotemporal cortex.

Figure 2. Areas of significant BOLD signal increases in female subjects when brain activation associated with viewing the emotionally neutral film excerpt was subtracted from that associated with viewing the erotic film excerpt. As in Figure 1, height threshold is set at $p < 0.001$ ($z = 3.09$). A. Medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, thalamus and hypothalamus. B. Orbitofrontal cortex. C. Insular cortex. D. Amygdala. E. Ventral striatum. F. Occipitotemporal cortex.

Figure 3. Hypothalamic activation for the Male minus Female contrast when brain activation associated with viewing the emotionally neutral film excerpt was subtracted from that associated with viewing the erotic film excerpt. Height threshold is set at $p < 0.001$ ($z = 3.09$).

Figure 4. Regression map showing significant positive correlation between individual BOLD signal increases in the hypothalamus and individual reported SA in male subjects. Height threshold is set at $p < 0.004$ ($z = 2.65$).

REFERENCES

- Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. 1989. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J. Neurosc.* 9: 497-506.
- Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, Carmichael ST. 1992. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton, J, editor. *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*. New York: Wiley, p.1-66.
- Arendash GW, Gorski RA. 1982. Enhancement of sexual behavior in female rats by neonatal transplantation of brain tissue from males. *Science* 217:1276-1278.
- Balthazart J, Surlémont C. 1990. Copulatory behavior is controlled by the sexually dimorphic nucleus of the quail POA. *Brain Res. Bull.* 25: 7-14.
- Beauregard M, Karama S, Leroux JM, Lecours AR, Beaudoin G, Bourgouin P. 1998. The functional neuroanatomy of amusement, disgust and sexual arousal. Paper presented at the 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. Montréal, Québec, Canada.
- Beauregard M, Lévesque J, Bourgouin P. Neural correlates of the conscious self-regulation of emotion. Submitted to *J Neuroscience*.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN et al. 1996a. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiat.* 53: 595-606.

Breiter HC, Etcoff NL, Whalen WA, Kennedy DN, Rauch SL, Buckner RL, et al. 1996b. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875-887.

Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. 1997. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19: 591-611.

Büchel C, Josephs O, Rees G, Turner R, Frith CD, Friston KJ. 1998. The functional anatomy of attention to visual motion: A functional MRI study. *Brain* 121: 1281-1294.

Bush G, Luu P, Posner MI. 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences* 4: 215-222.

Carpenter MB. 1991. *Core text of neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 481 p.

Carpenter MB. 1983. *Human neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 872 p.

- Carrer H, Asch G, Aron C. 1973. New facts concerning the role played by the ventromedial nucleus in the control of estrous cycle duration and sexual receptivity in the rat. *Neuroendocrinology* 13:129-138.
- Cechetto, D.F. 1994. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 29: 362-373.
- Chawla D, Rees G, Friston KJ. 1999. The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nature Neurosci.* 2: 671-676.
- Clark AS, Pfeifle JK, Edwards DA. 1981. Ventromedial hypothalamic damage and sexual proceptivity in female rats. *Physiol. Behav.* 27: 597-602.
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. 1991. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J. Neurosci.* 11: 2383-2402.
- Davidson RJ, Irwin W. 1999. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cogn. Sc.* 3:11-21.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior 118: 279-306.
- Dorner G, Dockett F, Gotz F. 1975. Male-like sexual behavior of female rats with unilateral lesions in the hypothalamic ventromedial nucleus region. *Endokrinologie* 65: 133-137.

- Ekman P. 1992. An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion* 6: 169-200.
- Emery DE, Sachs BD. 1976. Copulatory behavior in male rats with lesions in the bed nucleus of the stria terminalis. *Physiol. Behav.* 17: 803-806.
- Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E. 1999. The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *NeuroReport* 10: 453-459.
- Friston KJ, Frackowiak RSJ. 1997. Images of the future: A philosophical coda. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, editors. *Human brain function*. San Diego: Academic Press, P 487-517.
- Gallagher M, Chiba AA. 1996. The amygdala and emotion. *Curr. Op. Neurobiol.* 6: 221-227.
- Goy RW, McEwen BS. 1980. *Sexual differentiation of the brain*. Cambridge: MIT Press, 223p.
- Hart BL. 1974. The medial preoptic-anterior hypothalamic area and sociosexual behavior of male dogs: A comparative neuropsychological analysis. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 86: 328-349.
- Harvey SM. 1987. Female sexual behavior: Fluctuations during the menstrual cycle. *J. of Psychosom. Res.* 31: 101-110.

- Hofman MA, Swaab DF. 1989. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: A comparative morphometric study. *J. Anat.* 164: 55-72.
- Hofman MA, Swaab DF. 1991. Sexual dimorphism of the human brain: Myth and reality. *Exp. Clin. Endocrinol.* 98: 161-170.
- Holmes AP, Friston KJ. 1998. Generalisability, random effects & population inference, *NeuroImage* 7: S754. [Abstract]
- Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. 1948. *Sexual Behavior in the Human Male*. Philadelphia: Saunders, 804 p.
- Kinsey A, Pomeroy W, Martin C, Gebhard P. 1953. *Sexual Behavior in the Human Female*. Philadelphia: Saunders, 863 p.
- Koukounas E, McCabe M. 1997. Sexual and emotional variables influencing sexual response to erotica. *Behav. Res. Ther.* 35: 221-231.
- Kupfermann I. 1991. Hypothalamus and limbic system: Peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of neural science*. Norwalk: Appleton and Lange, P 735-749.
- Lane RD, Reiman EM, Geoffrey LA, Schwartz GE, Davidson RJ. 1997a. Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am. J. Psychiatry* 154: 926-933.

Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, et al. 1997b. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35:1437-1444.

Lane RD, Chua PM-L, Dolan RJ. 1999. Common effects of emotional valence, arousal and attention on neural activation during visual processing of pictures. *Neuropsychologia* 37: 989-997.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. 1995. The International Affective Picture System (IAPS): Photographic Slides. The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida.

Larsson K, Heimer L. 1964. Mating behavior of male rats after lesions in the preoptic area. *Nature* 202: 413-414.

Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H. 2000. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *NeuroReport* 11: 1581-1585.

Ledoux J. 1996. *The emotional brain*. New York: Simon & Schuster, 384 p.

LeVay S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253: 1034-1037.

- Macey MJ, Pickford GE, Peter RE. 1974. Forebrain localization of the spawning reflex response to exogenous neurohypophysial hormones in the killifish, *Fundulus heteroclitus*. *J. Exp. Zool.* 190: 269-280.
- Malsbury CW, Kow L-M, Pfaff DW. 1977. Effects of medial hypothalamic lesions on the lordosis response and other behaviors in female golden hamsters. *Physiol. Behav.* 19: 223-237.
- Malsbury CW. 1971. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiol. Behav.* 7: 797-805.
- Mathews D, Edwards DA. 1977. The ventromedial nucleus of the hypothalamus and the hormonal arousal of sexual behaviors in the female rat. *Horm. Behav.* 8: 40-51.
- McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. 1994. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br. J. Psychiat.* 164: 459-468.
- Meuwissen I, Over R. 1992. Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Archives of Sexual Behavior* 21 (2): 101-119.
- Meuwissen I. 1990. Fantasy-induced sexual arousal across the menstrual cycle. Unpublished Ph.D. thesis, Bundoora: La Trobe University.
- Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, et al. 1996. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383: 812-815.

- Murnen SK, Stockton M. 1997. Gender and self-reported sexual arousal in response to sexual stimuli: A meta-analytic review. *Sex Roles* 37: 135-153.
- O'Craven KM, Rosen BR, Kwong KK, Treisman A, Savoy RL. 1997. Voluntary attention modulates fMRI activity in human MT-MST. *Neuron* 18: 591-598.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85: 1315-1321.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. 1992. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 42: 1727-1732.
- Oyoshi T, Nishijo H, Asakura T, Takamura Y, Ono T. 1996. Emotional and behavioral correlates of mediodorsal thalamic neurons during associative learning in rats. *J. Neurosci.* 16: 5812-5829.
- Pfaff DW, Schwartz-Giblin S, McCarthy MM, Kow L-M. 1994. Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors. In Knobil E, Neill JD, editors. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, P 107-220.
- Raisman G, Field PM. 1971. Sexual dimorphism in the preoptic area of the rat. *Science* 173: 731-733.

- Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, et al. 1995. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch. Gen. Psychiatry* 52(1): 20-28.
- Redouté J, Stoléru S, Grégoire M-C, Costes N, Cinotti N, Lavenne F, et al. 2000. Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human Brain Mapping* 11: 162-177.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, et al. 1997. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am. J. Psychiatry* 154: 918-925.
- Richfield EK, Twyman R, Berent S. 1987. Neurological syndrome following bilateral damage to the head of the caudate nuclei. *Ann. Neurol.* 22: 768-771.
- Rico B, Cavada C. 1998. Adrenergic innervation of the monkey thalamus: an immunohistochemical study. *Neurosci.* 84: 839-847.
- Rosen RC, Beck JG. 1988. *Patterns of sexual arousal*. New York: The Guilford Press, 404 p.
- Rubinsky HJ, Eckerman DA, Rubinsky EW, Hoover CR. 1987. Early-phase physiological response patterns to psychosexual stimuli: Comparison of male and female patterns. *Archives of Sexual Behavior* 16: 45-56.

- Sachs BD, Meisel RL. 1994. The physiology of male sexual behavior. In Knobil E, and Neill JD, editors. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, P 3-105.
- Sakheim DK, Barlow DH, Beck JG, Abrahamson DJ. 1984. The effect of an increased awareness of erectile cues on sexual arousal. *Beh. Res. Ther.* 22:151-158.
- Schreiner-Engel P. 1979. Female sexual arousability: Its relation to gonadal hormones and the menstrual cycle. Unpublished Ph.D. dissertation, New York: New York University.
- Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. 1992. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci.* 12: 4595-4610.
- Spitz CJ, Gold AR, Adams DB. 1975. Cognitive and hormonal factors affecting coital frequency. *Archives of Sexual Behavior* 4: 249-263.
- Slimp JC, Hart BL, Goy RW. 1978. Heterosexual, autosexual and social behavior of adult male rhesus monkeys with medial preoptic-anterior hypothalamic lesions. *Brain Res.* 142: 105-122.
- Stoléru S, Grégoire M-C, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, et al. 1999. Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch. Sex. Behavior* 28: 1-21.
- Talairach J, and Tournoux P. 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme, 122 p.

- Treue S, Maunsell JH. 1996. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* 382: 539-541.
- Twiggs DG, Popolow HB, Gerall AA. 1978. Medial preoptic lesions and male sexual behavior: Age and environmental interactions. *Science* 200: 1414-1415.
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McLnerney SC, Lee MB, Jenike MA. 1998. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J. Neurosci.* 18: 411-418.
- Wheeler JM, Crews D. 1978. The role of the anterior hypothalamus-preoptic area in the regulation of male reproductive behavior in the lizard, *Anolis carolinensis*: Lesion studies. *Horm. Behav.* 11: 42-60.
- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. 1996. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping* 4: 58-73.
- Zhou J-N, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF. 1995. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68-70.

Table 1

*Table 1. Voxels with peak Z scores within regions
of significant cerebral BOLD signals in men and women*

Region	Brodmann area	Talairach Coordinates			Z-score
		x	y	z	
Left Medial Prefrontal Cortex	9	-2	55	23	3.88
Right Medial Prefrontal Cortex	9	2	61	15	3.85
Left Orbitofrontal Cortex	47	-48	21	-8	3.42
Right Orbitofrontal Cortex	47	44	20	-20	3.63
Left Anterior Cingulate Gyrus	24	-2	15	23	3.12
Right Anterior Cingulate Gyrus	24	2	21	23	3.4
Left Thalamus		-2	-13	10	3.42
Right Thalamus		4	-13	10	3.59
Left Hypothalamus		-4	-5	-15	4.48
Right Hypothalamus		4	-5	-15	4.18
Left Insular Cortex		-40	9	-11	3.66
Right Insular Cortex		40	9	-14	3.66
Left Ventral Striatum		-24	-4	-4	4.42
Right Ventral Striatum		20	-4	-6	4.11
Left Amygdala		-18	-8	-16	4.27
Right Amygdala		14	-9	-18	3.28
Left Occipitotemporal Cortex	21	-51	-54	16	3.28
Right Occipitotemporal Cortex	37	50	-54	3	3.88
Women					
Left Medial Prefrontal Cortex	10	-4	53	3	3.12
Right Medial Prefrontal Cortex	10	2	58	-1	4.41
Left Orbitofrontal Cortex	47	-36	18	-19	4.08
Right Orbitofrontal Cortex	47	51	19	-12	3.31
Left Anterior Cingulate Gyrus	24	-2	15	21	3.09
Right Anterior Cingulate Gyrus	24	4	19	21	3.64
Left Insular Cortex		-32	9	-16	3.65
Right Insular Cortex		30	9	-18	3.64
Left Ventral Striatum		-18	-5	-6	3.67
Right Ventral Striatum		16	-5	-4	3.56
Left Amygdala		-18	-1	-22	3.97
Right Amygdala		18	-1	-20	4.84
Left Occipitotemporal Cortex	39	-59	-55	23	3.43
Right Occipitotemporal Cortex	21	61	-55	12	3.41

Figure 1

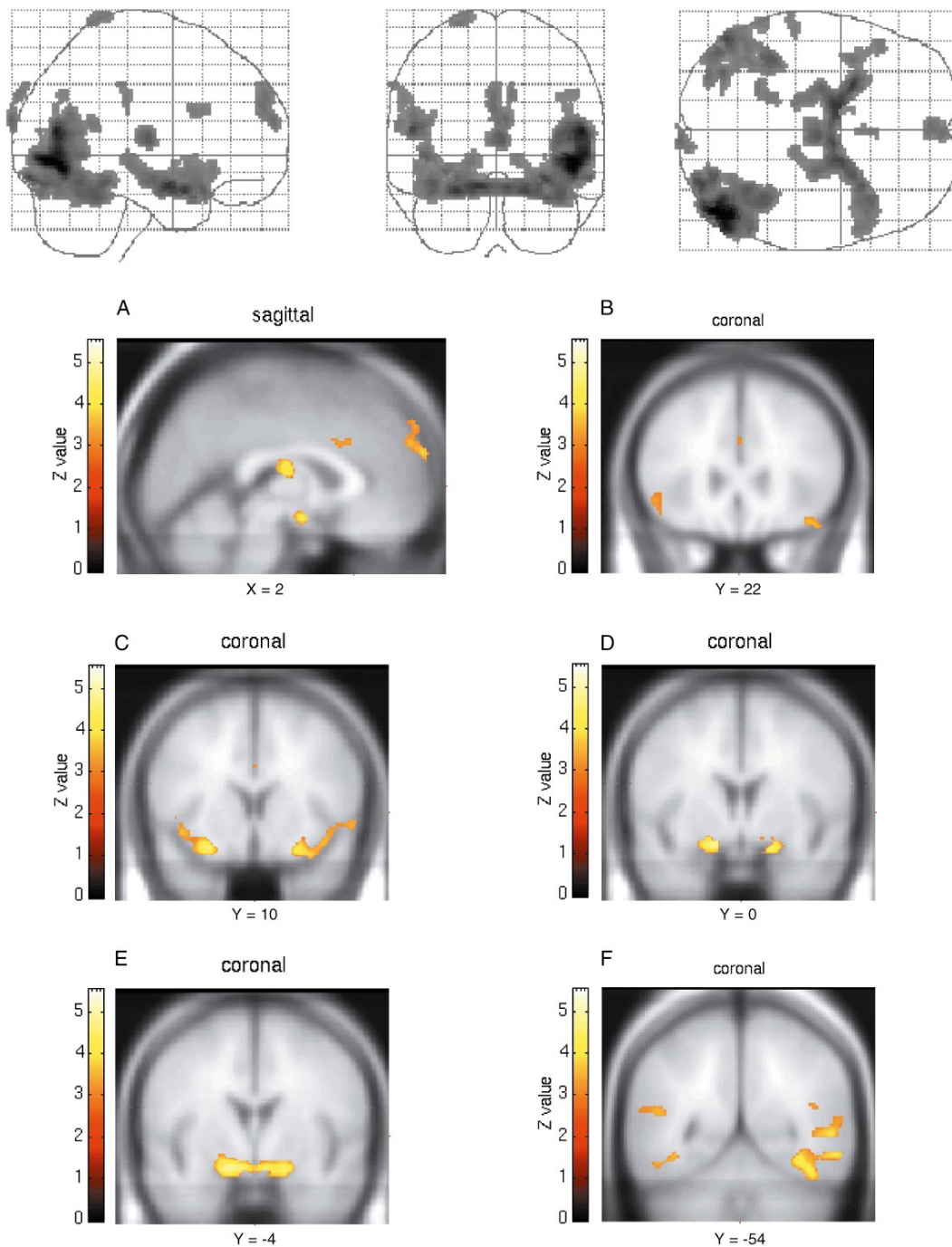


Figure 2

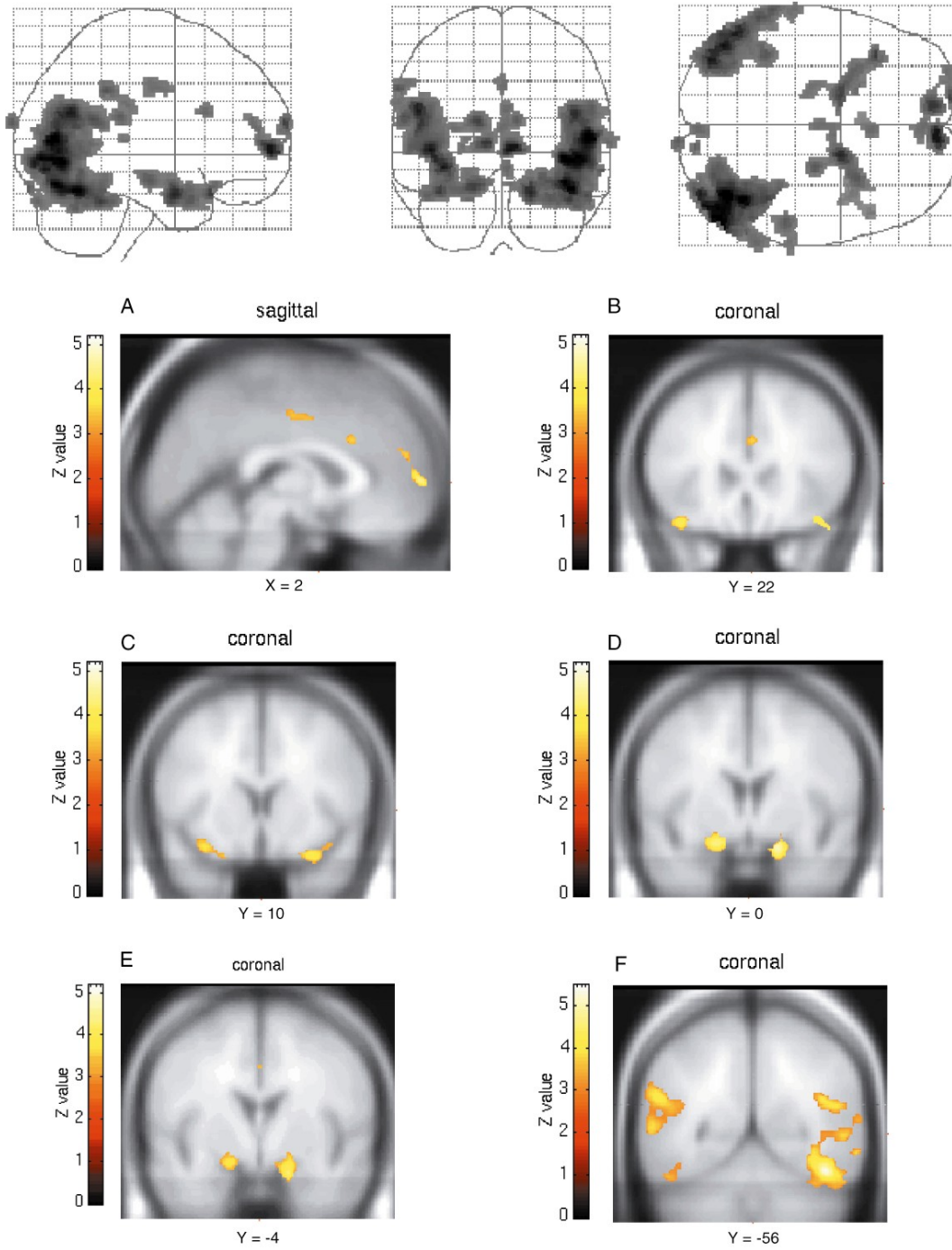


Figure 3

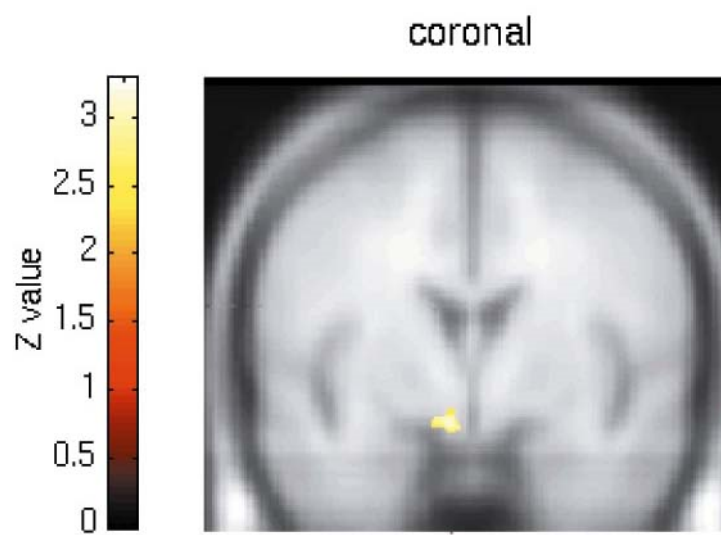
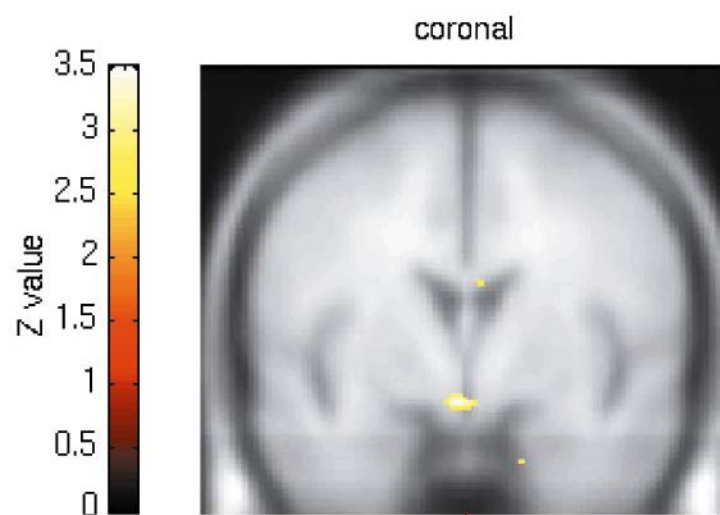


Figure 4



3 – ARTICLE 2 (à être soumis)

Karama S., Leroux J.-M., Beaugard M. Areas of brain activation during viewing of erotic film excerpts using a randomized short block fMRI design. *Brain Imaging and Behavior (to be submitted)*

Areas of brain activation during viewing of erotic film excerpts using a randomized short block fMRI design

Sherif Karama ^{1, 2, 3}

Jean-Maxime Leroux ⁵

and

Mario Beauregard ^{2, 4, 5, 6}

¹ McGill University, Department of Psychiatry, Research and Training building, 1033 Pine Avenue West, Montreal, Quebec, H3A 1A1

² Université de Montréal, Centre de recherche en sciences neurologiques, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

³ Montreal Neurological Institute, McConnell Brain Imaging Center, McGill University, Montréal, Québec, Canada, H3A 2B4

⁴ Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Québec, Canada, H3W 1W5

⁵ Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, Département de radiologie, Montréal, Québec, Canada, H2L 4M1

⁶ Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7.

ABSTRACT

Most *f*MRI block design studies examining various aspects of human sexual behavior have been designed with relatively long condition durations (>40 sec/block), with conditions not counterbalanced for order of presentation, or with conditions of interest placed in different runs. Such methodological strategies have been justified on the psychological grounds that erotic conditions might contaminate control conditions if viewed prior to them or within the same run, or that long condition durations are needed to elicit high enough levels of arousal to produce corollary BOLD signal changes in the brain. However, these strategies ignore the possibility that technical limitations inherent in such designs (e.g. low frequency noise) may actually outweigh their purported benefits. To date, the question of whether or not a short block design can be as efficient as long block designs to study the neural underpinnings of human sexual behavior remains to be ascertained. Here, BOLD signal was measured while 12 heterosexual male subjects viewed, in random order, alternating 33 sec blocks of neutral and sexually arousing film excerpts. All blocks were interleaved with 33 sec baseline periods during which subjects viewed a blank cyan screen. Analyses were conducted using a random effects model. Regions of activation were detected in the insula, amygdala, ventral striatum, hypothalamus, thalamus, midbrain, precuneus, occipitotemporal, medial prefrontal, lateral orbitofrontal and anterior and posterior cingulate cortices as well as in the cerebellum and brain stem. A regression analysis revealed a positive correlation between reported levels of sexual arousal and activations in areas that include the hypothalamus and cerebellum. In summary, the present block design produced activations that are congruent with the literature using only 12 subjects. These results render questionable the absolute necessity of using nonstandard block design protocols for the study of various aspects of human sexual behavior and emotion and further suggest that conventional short block designs may actually be preferable from both cost and time investment perspectives.

INTRODUCTION

Several functional neuroimaging studies have been conducted during the last few years to better understand the neural underpinnings of various aspects of human sexual behaviour (Tiihonen et al., 1994; Stoléru et al., 1999; Rauch et al., 1999; Redouté et al., 2000; Deliganis et al., 2002; Park et al., 2001a; 2001b; Bocher et al., 2001; Beauregard et al., 2001; Arnow et al., 2002; Karama et al., 2002; Montorsi et al., 2003a, 2003b; Holstege et al., 2003; Mouras et al., 2003; Barch et al., 2003; Hamann et al., 2004; Redouté et al., 2005; Ferretti et al., 2005; Gizewski et al., 2006; Sundaram et al., 2010). Positron Emission Tomography (PET) studies have shown that passive viewing of erotic stimuli could be associated with significant loci of activation in the extrastriate, prefrontal and anterior cingulate cortices, as well as in the midbrain, thalamus, hypothalamus, insula, and striatum (Stoléru et al., 1999; Rauch et al., 1999; Redouté et al., 2000; Bocher et al., 2001). Functional magnetic resonance imaging (*f*MRI) studies have also been carried out to identify the brain regions where increased activation was associated with viewing erotic stimuli (Garavan 2000; Park 2001a, 2001b; Beauregard 2001; Karama 2002; Arnow, 2002; Barch et al., 2003; Montorsi et al., 2003a, 2003b; Hamman et al, 2004; Ferretti et al., 2005; Sundaram et al., 2010). Overall, the results of these *f*MRI studies were fairly consistent with those of the above-mentioned PET studies; that is, activations were detected mostly in the same limbic and paralimbic areas. In a few of these studies (Redouté et al., 2000; Arnow et al., 2002; Ferretti et al., 2005), positive correlations were found between measures of penile tumescence and intensity of activation in a few brain regions e.g.insula, striatum, amygdala, anterior cingulate, secondary somatosensory, extrastriate and temporal cortices as well as in the hypothalamus. In keeping with this, a previous *f*MRI study conducted by our group (Karama et al., 2002) showed a positive correlation in male subjects between reported levels of sexual arousal induced by erotic film excerpts and magnitude of activation of the hypothalamus, a brain structure known to play a key role in the regulation of sexual behaviour in animals and humans (Pfaff et al., 1994; Sachs and Meisel, 1994).

To date, most block design *fMRI* studies that investigated the neural substrate underlying the visual processing of erotic stimuli were designed with relatively long condition durations when compared with *fMRI* standards (e.g. 240 sec. for Garavan et al., 2000; between 120 and 240 sec. for Park et al., 2001a, 2001b; 179 sec. for Karama et al., 2002; between 108 and 543 sec. for Arnow et al., 2003; 180 sec. for Ferretti et al., 2005; 180 sec. for Sundaram et al., 2010; 90 seconds for Oh et al., 2013). The reason behind using such long condition durations stemmed mainly from the belief that it would take a relatively long time to reach high enough levels of sexual arousal to yield detection of corollary BOLD signal changes. However, for *fMRI*, such condition durations are generally not optimal i.e. are susceptible to low-frequency noise which may actually outweigh their purported gain (Zarahn et al., 1997; Smith et al., 1999; Friston et al., 2000). In order to circumvent this problem, Beauregard et al. (2001) used short condition durations, presenting four 32 sec. sequences of emotionally neutral video excerpts followed by four 32 sec. erotic video excerpts (all interleaved with 15 sec resting blocks), with the rationale that presenting the neutral conditions before the sexual arousal conditions would prevent the potential psychological contamination of the neutral stimuli by the erotic stimuli. While using such a design is probably more efficient than using a longer duration block design, it does not control for possible order of presentation confounds. Montorsi et al. (2003a), using erotic video-induced sexual arousal, also implemented a short block design. In this study, subjects viewed 24 consecutive nonrandom but alternating 40 sec. neutral and erotic scenes. No baseline period was incorporated between conditions. To account for psychological contamination between conditions, the first and last five seconds of each block were eliminated from the analysis. While findings were consistent with previous work, levels of statistical significance were generally lower than those found in studies using longer block durations. It is noteworthy however, that whereas 16 subjects participated in this study, only 6 were normal controls. Finally, Gizewski et al. (2006) had 47 healthy subjects with no history of neurological or psychiatric disorders view alternating 31 sec. epochs of neutral and erotic film excerpts. Importantly, the stimuli used were the same as those used in the present study. Here, conditions were not interleaved with a resting period and no procedure

was implemented to account for potential psychological contamination between conditions. Results were nonetheless congruent with the literature with evidence of limbic and paralimbic areas of activation.

Also recently, Mouras et al. (2003) used erotic and neutral photographs within a short block design (21 sec. blocks) counterbalanced for order of presentation but with neutral and erotic stimuli presented in different runs. Because of hardware limitations, dorsal and ventral parts of the brain were not scanned during the same run. Due to insufficient spatial overlap between subjects for the lower part of the brain, group analyses were strictly conducted for the upper part of the brain. A fixed-effects group analysis instead of a random effects analysis was implemented for the upper part of the brain and only individual analyses were conducted for the lower part of the brain. Using a fixed-effects analysis as well as not conducting a group analysis for the lower part of the brain limits the inferential power of this work to the group of subjects that participated in this study. Finally, Hamann and colleagues (2004), using a block design with 20 sec blocks, corroborated previous findings by showing that viewing erotic photographs was associated with activations in the hypothalamus, amygdala, ventral striatum, anterior cingulate and temporo-parieto-occipital cortices.

While *fMRI* designs using photographs have provided insights into the neural underpinnings of various aspects of human sexual behavior, film excerpts clearly have a more naturalistic aspect which may potentially make them suitable to providing a more complete understanding of human sexual behavior (Hasson et al., 2004; Reinders et al., 2005). In line with this, Ferretti et al. (2005) reported that, when compared with film excerpts, still images activated only a subset of the neural substrate shown to correlate with sexual arousal. To date however, the question of whether or not a short block design can be efficient for studying the neural underpinnings of human sexual behavior using film excerpts, has not been ascertained. The present *fMRI* study was specifically conducted to address this issue. Given the relatively high degree of convergent findings pertaining to the brain areas activated during viewing of erotic stimuli despite substantial differences in protocols between brain imaging studies, we

hypothesized that erotic film excerpts viewed within a randomized short block design would yield increased activation in the same areas found activated in previous *fMRI* studies that implemented protocols with longer blocks, non-random or non-alternating condition designs, or conditions of interest placed in different runs.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirteen right-handed heterosexual male subjects, between 22 and 30 years of age (mean age: 26.1; SD: 2.6), were recruited to participate in the experiment. Handedness was determined by means of the Edinburgh Laterality Scale (Oldfield, 1971). Exclusion criteria included a history of past or present neurological or psychiatric illness as well as sexual dysfunction. All subjects gave informed written consent and the study was approved by the ethics committee of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame.

One subject had to be eliminated from the analysis due to a malfunction of the goggles, leaving 12 subjects for further analyses.

Selection and validation of stimuli

Two types of stimuli were used: neutral and erotic film excerpts. The neutral excerpts, which were extracted from non erotic films or documentaries, depicted various scenes of male-female non erotic social interactions (e.g. gardening, renovation, interviews, and the like). These excerpts included, as did the erotic stimuli, exterior as well as interior scenes. The neutral scenes were purposely of varied content to avoid having comparisons with the erotic stimuli reflect differences related to a specific type of neutral stimulus. The erotic excerpts depicted scenes of explicit sexual interactions between a man and a woman. Vaginal intercourse was shown in some of the scenes. Both neutral and erotic stimuli were in color. Sound was turned off. All stimuli were selected from a set of stimuli previously validated through subjective as well as electrodermal response patterns on another group of subjects (for details, see Karama et al., 2002).

Experimental design

Subjects were scanned during two experimental conditions: an ‘erotic’ condition (E), consisting in the passive viewing of the erotic film excerpts, and a ‘neutral’ condition (N), consisting in the passive viewing of the neutral film excerpts. During a run, subjects viewed three 33 sec. blocks of neutral film excerpts and three 33 sec. blocks of erotic film excerpts. To avoid psychological contamination of conditions, neutral and erotic blocks were interleaved with 33 sec. baseline blocks during which subjects viewed a blank cyan screen. This color was selected because it appeared, to the present investigators, to be the most soothing. Each run began with such a baseline period and order of presentation of neutral and erotic conditions was randomized between subjects. There was only one run per subject.

After each run, subjects were asked to rate, from 0 to 8 (with 8 being the highest), the average levels of sexual arousal, surprise, amusement, sadness, fear, disgust, and anger experienced during the run.

Stimuli presentation and scanning parameters

During the *f*MRI session, film excerpts were presented through goggles connected to an MR compatible video system (Resonance Technology, Inc., Van Nuys, CA, USA). Echoplanar images (EPI) were acquired on a 1.5 Tesla system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany). Twenty-eight slices (5 mm thick) were acquired every 3.0 seconds in an inclined axial plane, aligned with the AC-PC axis. T2*-weighed functional images were acquired using an EPI pulse sequence (TR = 3 sec, TE = 42 msec, Flip = 90°, FOV = 215 mm, Matrix = 64 x 64). Following functional scanning, high-resolution data were acquired via a T1-weighted, three-dimensional volume acquisition obtained using a standard MPRAGE sequence (TR = 9.7 msec, TE = 4 msec, Flip = 12°, FOV = 250 mm, Slice thickness = 1 mm, Matrix = 256 x 256).

Image analysis

Data were analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Scans were realigned and spatially normalized using the standard Montreal Neurological Institute (MNI) template. Images were then convolved in space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (full width at half maximum –FWHM– of 12mm) to improve the signal-to-noise ratio and to accommodate for residual variations in functional neuroanatomy that usually persist between subjects after spatial normalization. This smoothing kernel was larger than the one used in our previous study (8mm in Karama et al., 2002) in order to account for the larger innate voxels of the present acquisition which were approximately 1.5 times larger in all three axes. High pass filtering was set to 128 seconds. Data was smoothed with a low pass filter to attenuate high-frequency components. This procedure essentially imposes a known autocorrelation on the intrinsic autocorrelation of the data, permitting an effective estimation of degrees of freedom (Friston et al., 2000). In order to decide whether or not to use global proportional scaling, correlations between task and global signal were computed using `rd_taskcorr` (http://www-psych.stanford.edu/~kalina/SPM99/Tools/rd_global.html). Given that a positive correlation was detected between the erotic condition and global signal (Pearson's $r = 0.65$, $p=0.03$, two-tailed), global proportional scaling was declined. Effects at each and every voxel were estimated using the general linear model. The E and N conditions were explicitly modeled in the design matrix while the baseline condition was modeled implicitly. A first-level E-N contrast was produced for every subject and subsequently used at the second-level. A second-level, 'mixed-effects' model (Holmes and Friston, 1998) was implemented, with the subjects as the random-effect factor, to produce the 'E-N' contrast. Voxel values yielded a statistical parametric map of the t statistic, subsequently transformed to the unit normal distribution. Height threshold was set at $p<0.001$, uncorrected for multiple comparisons, for *a priori* determined regions of interest (ROI) and at $p<0.05$, corrected, for regions not *a priori* determined. *A priori* determined ROI were limited to spheres having radii of 9 mm and for center, the coordinates reported in our previous study that had used the same

stimuli (in collated form) within a longer block design (Karama et al., 2002). The ROI therefore encompassed the insula, amygdala, ventral striatum, hypothalamus, thalamus, occipitotemporal, medial prefrontal and lateral orbitofrontal cortices. Other groups have shown response of these areas to erotic stimuli (Stoléru et al., 1999; Rauch et al., 1999; Redouté et al., 2000; Park et al., 2001a; 2001b; Bocher et al., 2001; Beauregard et al., 2001; Arnow et al., 2002; Montorsi et al., 2003a, 2003b; Mouras et al., 2003; Barch et al., 2003; Hamann et al., 2004; Ferretti et al., 2005; Gizewski et al., in press).

A regression map was also generated in order to assess the statistical significance of the association between individual level of reported sexual arousal and magnitude of brain activation. This analysis was conducted at the second level by using, as an independent variable, the average reported level of sexual arousal for each erotic excerpt for each subject and, as a dependent variable, individual maps of brain activation that had been already estimated at the first level by the procedure explained above. This regression analysis was conducted on all 12 subjects. At each voxel, the significance of the regression was assessed by a *t* statistic that was subsequently transformed into a *Z* score. ROI for the regression analysis were predetermined by the mask of the activation map of the standard E-N analysis. Height threshold was set at $p < 0.001$, uncorrected.

RESULTS

Self-report data

Viewing the erotic excerpts was reported to induce transient states of sexual arousal in all subjects. The mean level of reported sexual arousal \pm SD was 4.2 ± 1.1 .

fMRI data

A priori search ($p < 0.001$, uncorrected): The E minus N contrast revealed significant bilateral foci of activation in the insula, amygdala, ventral striatum, posterior hypothalamus, thalamus, occipitotemporal, medial prefrontal, lateral orbitofrontal, and anterior cingulate cortices (see Table 1 and Figure 1). Peak levels of statistical

significance were higher than those found in our previous effort (see Karama et al, 2002 for details) for each of these regions.

Brain regions not *a priori* determined ($p < 0.05$, corrected): The E minus N contrast revealed further significant loci of activation in the cerebellar hemispheres and vermis as well as in the somatosensory cortices, precuneus, posterior cingulate, and brain stem (see Table 2).

Regression analysis

A significant correlation was evidenced between subjects' reports of sexual arousal and magnitude of hypothalamic activation ($z = 4.13$, $p < 0.000017$) (see Figure 2 and Table 3). Furthermore, such an association was also evidenced for the cerebellum, temporal lobe, parietal cortex, as well as for the orbitofrontal and medial prefrontal cortices (see Table 3).

DISCUSSION

From a subjective point of view, the short duration of the erotic blocks seemed sufficient to induce a transient state of sexual arousal in all subjects. Importantly, the present results are consistent with those of previous studies with respect to the brain areas activated in response to visual erotic stimuli and demonstrate that short block designs can produce activations congruent with the literature using only 13 subjects. In keeping with previous work (Karama et al., 2002), a correlation was also found between reported levels of sexual arousal and magnitude of hypothalamic activation. While objective measures of sexual arousal (e.g. penile tumescence) would perhaps have produced an even higher level of correlation, experienced arousal can be viewed, at least for normal controls, as a valid measure of arousal that complements physiological measures (Sakheim et al., 1983; Roy et al., 1998).

When compared with other studies examining correlates of sexual arousal in normal controls using film excerpts within a short block design (Beauregard et al., 2001; Gizewski et al, in press), the present work revealed a more extensive pattern of

activation with higher general levels of statistical significance. For instance, in the Beauregard et al. study, activations were generally not bilateral and some areas not even shown as activated (e.g. ventral striatum). Similarly, Gizewski et al. (in press) did not find evidence for an association between hypothalamic activation and reported sexual arousal despite having used the exact same stimuli as those used here. As both of these studies collected more data than in the present work, discrepancies in findings are very probably attributable to basic differences in design. For instance, whereas Beauregard et al. (2001) placed all neutral conditions before erotic conditions, we opted for a design where order of presentation was randomly determined between subjects to account for potential order effects. Also, while Gizewski et al. did not interleave neutral and erotic conditions with a baseline block, we opted for the use of such a block between conditions in order to minimize potential psychological contamination between conditions. Adding a baseline period probably also contributed to increasing signal to noise ratio by accounting for baseline drift (Smith et al., 1999).

Although specifics of most activated areas will not be discussed here as they have extensively been discussed previously (see Redouté et al., 2000; Karama et al., 2002; Ferretti et al., 2005), cerebellar and somatosensory areas merit some attention as they have not frequently been found involved in the processing of erotic stimuli.

Clinical neuropsychological data have shown that cerebellar lesions can produce a blunting of affect (Schmahmann and Sherman, 1998). Snider and Maiti (1976) have shown that stimulation of the cerebellar vermis may induce a complex pattern of behavior suggestive of arousal in animals. In keeping with this, a recent study has shown that in male monkeys the cerebellum's positive BOLD signal may be increased by odors from a novel receptive female monkey (Ferris et al., 2004). In the present context, it may therefore be suggested that the cerebellar activation found here is a corollary of increased arousal in our subjects. In keeping with this, levels of cerebellar activation were shown, in the regression analysis, to be associated with reported levels of sexual arousal. Alternatively, given that the cerebellum has been shown to be

involved in oculomotor control (Voogd et al., 2005; Machner et al., 2005), it could also be argued that its activation has had more to do with increased eye movements during viewing of erotic excerpts than being a corollary of sexual arousal. Indeed, it is plausible that subjects tended to scan more actively the erotic excerpts than the neutral excerpts. In the same vein, it could further be argued that there might be more movement of the actors within the erotic scenes relative to neutral scenes and that this difference in levels of movement of the actors could explain differential cerebellar activation. While this is indeed possible, differences in amount of movement within the scenes of the erotic and neutral films were not striking; in other words and as an example, the movement generated by someone using a hammer or moving furniture in the neutral excerpts appeared equal in amount to the movement associated with intercourse seen in the erotic films. Not finding cerebellar activation in longer block designs may be due to a relatively fast habituation of the cerebellum. Further work will be needed to clarify these issues.

As in the present study, the somatosensory cortex has previously been found activated during the visual processing of erotic stimuli (Hamann et al., 2004). This finding can be interpreted in light of the somatic-marker hypothesis (Damasio, 1996). According to this hypothesis, emotional responses require one to access changes in the representation of bodily states. Damasio (1996) postulated that the somatosensory cortex may be instrumental to this process. Based on this hypothesis, we tentatively submit that the somatosensory activation noted here reflects activation of sensory maps during transient states of film-induced sexual arousal.

Limitations and caveats

First, having the same brain areas activated with both short and long block designs should not be construed as necessarily meaning that these two paradigms induce the exact same kind of brain processing. For instance, activated areas in both long and short block designs, while being similar in terms of regions, might be different in terms of the kind of processing that is implemented in each of these regions. Second, although present results may suggest a relative superiority of short block designs over

their long block counterparts, they do not necessarily invalidate the potential utility of long block designs as these might be useful in cases where some behavior requires some time to be expressed (*e.g.* plateau phase of the sexual response cycle). Third, it must be kept in mind that the present findings only pertain to the visual modality and should not be generalized to other modalities (*e.g.* auditory, somatosensory). Otherwise stated; the duration of conditions (short versus long) might have an influence on brain activation patterns for other sensory modalities. Fourth, this study was conducted exclusively on male subjects. While this precludes us from generalizing results to the female population, it remains reasonable to think that present findings would probably apply as well to this population because of the strong concordance between genders in brain activation patterns evidenced in previous work (Karama et al. 2002; Hamann et al., 2004). Finally, it has been suggested that using more arousing stimuli (*e.g.* sports) may be a more effective control for erotic stimuli than using relatively neutral stimuli (Arnou et al, 2002). Indeed, using more arousing control stimuli may permit the detection of brain areas that are more specific to sexual arousal. However, despite this clear potential benefit, such an approach also carries the risk of not revealing regions of the brain that are of prime importance in sexual arousal because of the possibility of having the arousal components associated with both control and erotic conditions cancel themselves out when contrasted. The two approaches (sports or neutral stimuli for control conditions) should therefore probably be viewed as complementary to one another in terms of potential for identifying areas of the brain involved in sexual arousal.

CONCLUSION

Findings show that using erotic film excerpts and a conventional short block design paradigm can be of use for the study of the neural underpinnings of human sexual behaviour. More specifically, it is shown that short block designs can produce activation maps that are congruent with the literature using only 12 subjects. The present design holds the promise of revealing facets of the underpinnings of human sexuality and with greater efficiency from both cost and time investment perspectives.

As sexual arousal could be viewed as a form of emotion, the present paradigm may also be of benefit for the study of other emotions.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by studentships from the M.D./Ph.D. program of Université de Montréal and from the FCAR/FRSQ Funds to S.K., and by a grant from the Département de radiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal to M.B. Finally, we wish to thank Manon Bélair, neuroradiologist, and the staff of the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, Département de radiology for their skillful technical assistance.

TABLE CAPTIONS

Table1. Coordinates of significant BOLD signal peaks when the brain activity associated with viewing the neutral film excerpts was subtracted from that associated with viewing the erotic film excerpts. In order to facilitate comparison, we have provided coordinate peaks that are generally spatially close to the ones reported in our previous work (Karama et al., 2002). Coordinates, given in mm, are defined in MNI stereotactic space (Montreal Neurological Institute, Canada).

Table2. Coordinates of significant BOLD signal peaks in regions not *a priori* determined and that survived a corrected $p < 0.05$ threshold.

Table3. Coordinate peaks of regions of significant association between magnitude of BOLD signal and level of subjective sexual arousal

FIGURE CAPTIONS

Figure1. Areas of significant BOLD signal differences for the E-N contrast coregistered on top of normalized brain sections from the Montreal Neurological Institute templates. Coordinates are given in mm. Z values are indicated by the color bar and threshold is set to $p < 0.001$, uncorrected. **(A)** Image showing activations of the cerebellum, brain stem, hypothalamus, thalamus, precuneus, posterior and anterior cingulate as well as medial prefrontal cortices. Note that the prefrontal regions of activation are bordering on a ventral area of inhomogeneity. **(B)** Image showing activations of the cerebellum, extrastriate and lateral orbitofrontal cortices, amygdala, insula, and hypothalamus.

Figure2. Regression map showing statistically significant association between magnitude of hypothalamic BOLD signal and reported level of experienced sexual arousal. Height threshold is set at $p < 0.001$, uncorrected. For coordinates, see table 3.

REFERENCES

- Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML (2002): Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 125: 1014-1023.
- Barch BE, Reber PJ, Levitt MR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M, Bailey JM (2003): Neural correlates of sexual arousal in heterosexual and homosexual male. *Society for Neuroscience Vol. 29 [Abstract]*.
- Beauregard M, Lévesque J, Bourgouin P (2001): Neural correlates of the conscious self-regulation of emotion. *J. Neurosci.* 21 (RC165): 1-6.
- Bocher M, Chisin R, Parag Y, Freedman N, Meir Weil Y, Lester H, Mishani E, Bonne O (2001): Cerebral activation associated with sexual arousal in response to a pornographic clip: A 15O-H2O Pet study in heterosexual men. *Neuroimage* 14: 105-117.
- Damasio AR (1996): The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B351*, 1413-1420.
- Deliganis AV, Maravilla KR, Heiman JR, Carter WO, Garland PA, Peterson BT, Hackbert L, Cao Y, Weisskoff RM (2002): Female genitalia : dynamic MR imaging with use of MS-325 initial experiences evaluating female sexual response. *Radiology* 225 (3): 791-799.
- Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Di Matteo R, Merla A, Montorsi F, Pizzella V, Pompa P, Rigatti P, Rossini PM, Salonia A, Tartaro A, Romani GL (2005): Dynamics of male sexual arousal: Distinct components of brain activation revealed by fMRI. *Neuroimage* 26, 1086-1096.

- Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J-B (2000): To Smooth or Not to Smooth? Bias and Efficiency in fMRI Time-Series Analysis. *Neuroimage* 12, 196-208.
- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho J-K, Sperry L, Ross TJ (2000): Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 157(11): 1789-1798.
- Gizewski ER, Krause E, Karama S, Baars A, Senf W, Forsting M (*In press*): There are differences in cerebral activation between females in distinct menstrual phases during viewing of erotic stimuli: a fMRI study. *Exp Brain Res*, 174(1): 101-108.
- Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004): Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7(4): 411-416.
- Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R (2004): Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science* 303: 1634-1640.
- Holmes AP, Friston KJ (1998): Generalisability, random effects & population inference, *NeuroImage* 7: S754. [Abstract]
- Holstege G, Georgiadis JR, Paans AMJ, Meiners LC, van der Graaf FHCE, Simone Reinders AAT (2003): Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 23(27): 9185-9193.
- Karama S, Lecours AR, Leroux J-M, Bourgouin P, Beaudoin G, Joubert S, Beaugard M (2002): Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Map* 16: 1-13.

- Machner B, Sprenger A, Kömpf D, Heide W (2005): Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport* 16 (13): 1507-1511.
- Montorsi F, Perani D, Anchisi D, Salonia A, Scifo P, Rigioli P, Deho F, De Vito ML, Heaton J, Rigatti P, Fazio F (2003a): Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine : results of a placebo-controlled study. *Europ Urol* 43: 405-411.
- Montorsi F, Perani D, Anchisi D, Salonia A, Scifo P, Rigioli P, Zanoni M, Heaton JP, Rigatti P, Fazio F (2003b): Apomorphine-induced brain modulation during sexual stimulation: a new look at central phenomena related to erectile dysfunction. *Int. J Impot Res* 15: 203-209.
- Mouras H, Stoléru S, Bittoun J, Glutron D, Péligrini-Issac M, Paradis AL, Burnod Y (2003): Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 20: 855-869.
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Park K, Kang HK, Seo JJ, Kim HJ, Ryu SB, Jeong GW (2001a): Blood-Oxygenation-Level-Dependent functional magnetic resonance imaging for evaluating cerebral regions of female sexual arousal response. *Urology* 57 (6): 1189-1194.
- Park K, Seo JJ, Kang HK, Ryu SB, Kim HJ, Jeong GW (2001b): A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Intern. J. Impotence Res.* 13: 73-81.

- Pfaff DW, Schwartz-Giblin S, McCarthy MM, Kow L-M (1994): Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors. In Knobil E, Neill JD, editors. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press, P 107-220.
- Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Orr SP, Lasko M, Macklin ML, Fischman AJ, Pitman RK (1999): Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Res* 91: 1-10.
- Redouté J, Stoléru S, Grégoire M-C, Costes N, Cinotti N, Lavenne F, Le Bars D, Forest MG, Pujol JF (2000): Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Human Brain Mapping* 11: 162-177.
- Redouté J, Stoléru S, Pugeat M, Costes N, Lavenne F, Le Bars D, Dechaud H, Cinotti L, Pujol JF (2005): Brain processing of visual sexual stimuli in treated and untreated hypogonadal patients. *Psychoneuroendocrinology* 30(5), 461-482.
- Reinders AATS, den Boer JA, Büchel C (2005): The robustness of perception. *European Journal of Neuroscience* 22: 524-530.
- Roy JM, Petitot J, Pachoud B, Varela FJ (1998): Beyond the gap. An introduction to naturalizing phenomenology. In: Petitot FJ, Varela J-M, Pachoud B, editors. *Naturalizing Phenomenology: Issues in Contemporary Phenomenology and Cognitive Science*. Stanford: Stanford University Press. p1-80.
- Sakheim DK, Barlow DH, Beck JG, Abrahamson DJ (1984): The effect of an increased awareness of erectile cues on sexual arousal. *Behav Res Ther* 22: 151-158.
- Schmahmann JD, Sherman JC (1998): The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121: 561-579.
- Sachs BD, Meisel RL (1994): The physiology of male sexual behavior. In: Knobil E, Neill JD, editors. *Physiology of reproduction*. New York: Raven Press. p 3-105.

- Smith AM, Lewis BK, Ruttimann UE, Ye FQ, Sinnwell TM, Yang Y, Duyn JH, Frank JA (1999): Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage* 9(5): 526-533.
- Snider RS, Maiti A (1976): Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J. Neurosci Res* 2: 133-146.
- Stoléru S, Grégoire M-C, Gérard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D (1999): Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch. Sex. Behavior* 28: 1-21.
- Tiihonen J, Kuikka J, Kupila J, Partanen K, Vainio P, Airaksinen J, Eronen M, Hallikainen T, Paanila J, Kinnunen L, Huttunen J (1994): Increase in cerebral blood flow of right prefrontal cortex in man during orgasm. *Neurosci Lett* 170: 241-243.
- Voogd J, Barmack NH (2005): Oculomotor cerebellum. *Prog in Brain Res* 151: 231-268.
- Zarahn E, Aguirre G, D'Esposito M (1997): A Trial-Based Experimental Design for fMRI. *Neuroimage* 6: 122-138.

Table 1. Voxels with peak Z scores in a priori determined ROI for the E-N contrast

<i>Region</i>	<i>MNI template coordinates</i>			<i>Z-score</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
<i>Left Medial Prefrontal Cortex</i>	-6	51	18	5.4
<i>Right Medial Prefrontal Cortex</i>	6	54	18	10.76
<i>Left Orbitofrontal Cortex</i>	-42	15	-9	4.22
<i>Right Orbitofrontal Cortex</i>	45	21	-21	4.86
<i>Left Anterior Cingulate Gyrus</i>	-2	9	23	4.17
<i>Right Anterior Cingulate Gyrus</i>	6	15	24	4.67
<i>Left Thalamus</i>	-12	-21	0	12.7
<i>Right Thalamus</i>	9	-18	-3	15.19
<i>Left Hypothalamus</i>	-3	-9	-12	8.15
<i>Right Hypothalamus</i>	3	-9	-12	6.42
<i>Left Insular Cortex</i>	-42	-3	-9	9.92
<i>Right Insular Cortex</i>	45	-9	-6	10.36
<i>Left Ventral Striatum</i>	-24	-4	-4	5.54
<i>Right Ventral Striatum</i>	20	-4	-6	5.9
<i>Left Amygdala</i>	-18	-2	-18	5.77
<i>Right Amygdala</i>	-18	-3	-18	6.15
<i>Left Occipitotemporal Cortex</i>	-42	-72	-6	14.91
<i>Right Occipitotemporal Cortex</i>	48	-66	-6	16.29

Table 2. Coordinates of significant BOLD signal peaks in regions not a priori determined and that survived a corrected $p < 0.05$ threshold for the E-N contrast

Region	MNI template coordinates			Z-score
	x	y	z	
Cerebellum vermis	0	-66	-39	10.6
left hemisphere	-18	-54	-39	17.55
right hemisphere	6	-63	-39	9.96
Posterior cingulate	6	-12	33	11.73
Right precuneus	9	-48	45	9.92
Left somatosensory cortex	-48	-36	21	10.5
Right somatosensory cortex	54	-24	21	14.82

Table 3. Coordinate peaks of regions of significant association between magnitude of BOLD signal and level of subjective sexual arousal

Region	MNI template coordinates			Z-score
	x	y	z	
Right Medial Prefrontal Cortex	18	33	39	5.72
Right Orbitofrontal Cortex	39	48	-6	6.16
Right Hypothalamus	9	-3	-6	3.46
Left Hypothalamus	-3	-9	-9	4.15
Right Temporal Lobe	45	-12	-18	5.68
Right Temporal Cortex	54	-12	-36	4.62
Left Temporal Lobe	-33	-30	6	4.78
Left Posterior Temporal Lobe	-21	-63	6	5.43
Right Posterior Temporal Lobe	33	-66	3	5.75
Left Cerebellar Hemisphere	-24	-84	-45	4.86
Right Cerebellar Hemisphere	12	-84	-45	4.66

Figure 1

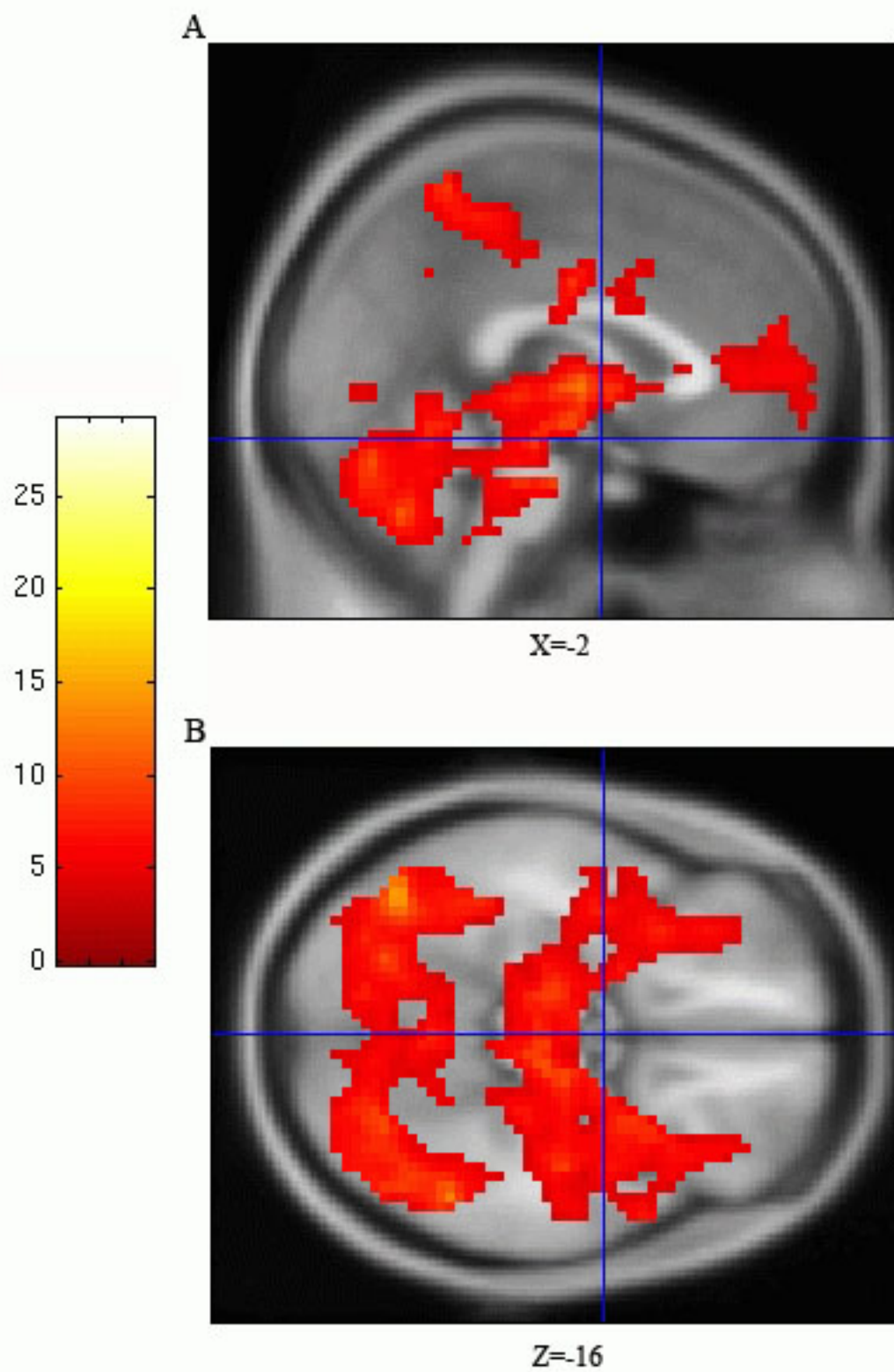
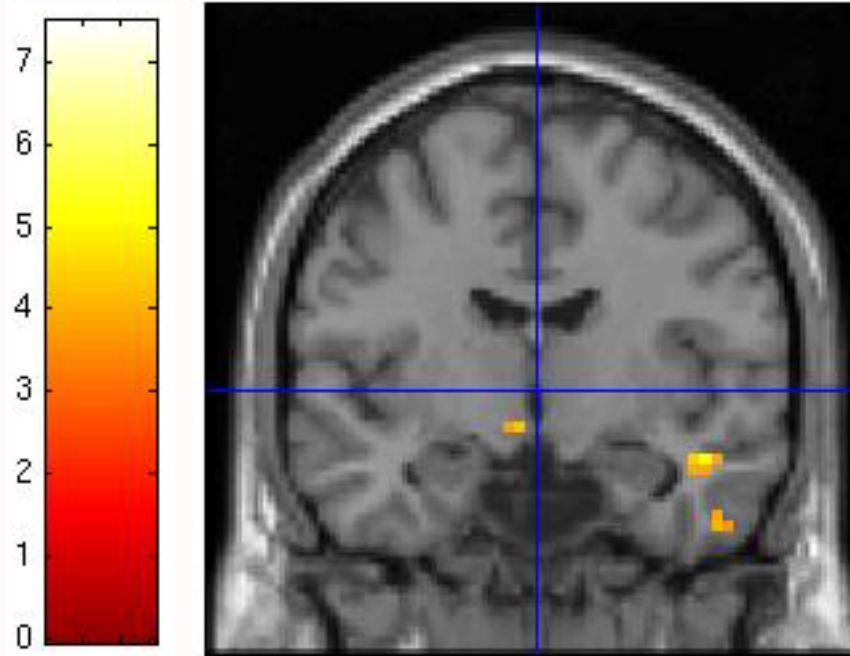


Figure 2



4 – ARTICLE 3 (publié)

Karama S., Jorge Armony, Beauregard M. There is a distributed, bilateral, and symmetrical set of brain areas involved in processing emotionally-laden arousing visual stimuli in human males. *PLoS ONE*, 6(7):e22343

Film excerpts shown to specifically elicit various affects lead to overlapping activation foci in a large set of symmetrical brain regions in males

Sherif Karama^{1,2,3,*},

Jorge Armony²,

Mario Beauregard³

1- McConnell Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada

2- Douglas Mental Health University Institute, Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montréal, QC, Canada

3- Université de Montréal, Centre de recherche en sciences neurologiques, Montréal, Québec, Canada

Keywords: Emotion, affect, fMRI, limbic, arousal, sexual arousal, disgust, amusement, conjunction

ABSTRACT

While the limbic system theory continues to be part of common scientific parlance, its validity has been questioned on multiple grounds. Nonetheless, the issue of whether or not there exists a set of brain areas preferentially dedicated to emotional processing remains central within affective neuroscience. Recently, a widespread neural reference space for emotion which includes limbic as well as other regions was characterized in a large meta-analysis. As methodologically heterogeneous studies go into such meta-analyses, showing in an individual study in which all parameters are kept constant, the involvement of overlapping areas for various emotion conditions in keeping with the neural reference space for emotion, would serve as valuable confirmatory evidence. Here, using *f*MRI, 20 young adult men were scanned while viewing validated neutral and effective emotion-eliciting short film excerpts shown to quickly and specifically elicit disgust, amusement, or sexual arousal. Each emotion-specific run included, in random order, multiple neutral and emotion condition blocks. A stringent conjunction analysis revealed a large overlap across emotion conditions that fit remarkably well with the neural reference space for emotion. This overlap included symmetrical bilateral activation of the medial prefrontal cortex, the anterior cingulate, the temporo-occipital junction, the basal ganglia, the brainstem, the amygdala, the hippocampus, the thalamus, the subthalamic nucleus, the posterior hypothalamus, the cerebellum, as well as the frontal operculum extending towards the anterior insula. This study clearly confirms for the visual modality that processing emotional stimuli leads to widespread increases in activation that cluster within relatively confined areas, regardless of valence.

INTRODUCTION

The limbic system theory is arguably the most famous view on the neural architecture of human emotion (Dalgleish, 2004). According to this theory, all aspects of emotions are mediated by a specialized group of brain structures forming an integrated neural system (Maclean, 1955, Murphy et al., 2003). Although this single-system view of emotions continues to be part of common medical and scientific parlance, its validity has been questioned on multiple grounds ranging from neuroanatomy and neuropathology to brain imaging (Ledoux, 1991, Calder et al., 2001, Murphy et al., 2003). This being said, a broad single-system view of emotions remains attractive to many despite there being no clear consensus as to what exact regions may constitute it (Damasio, 1998, Murphy et al., 2003, Panksepp, 2005). A single system for processing emotions would obviously be made up of subsystems relatively specialized in different aspects of emotions. However, if such a system indeed exists, a broad description of the set of areas that constitute it could serve as an important step to more meaningful analyses of the respective contributions and dynamics of its subsystems (Wager et al., 2008).

In the last few years, meta-analyses have begun to tackle such issues by examining patterns of activation across brain imaging studies of emotion (emotion is used throughout the text to refer to both so-called discrete emotions [e.g. disgust] as well as to affective states [e.g. sexual arousal]) (Phan et al., 2002, Murphy et al., 2003, Wager et al., 2003, Kober et al., 2008). While all of these meta-analyses have sought to identify patterns of activation specific to given emotional states, some have also examined findings across imaging studies “in search of specific regions associated with emotional activation in general” (Phan et al., 2002). Although these meta-analyses have provided important insights through improved statistical power over single studies, their assessment of the degree of overlap across emotions may still have been influenced by methodological issues such as the relying on reported peaks of activation within broader areas of activation (Barrett, 2006).

Recently, a neural reference space for emotion-related phenomena (defined as “the set of brain regions thought to instantiate emotions and related affective states” (Wager et al., 2008)) was characterized in a large meta-analysis using an analytical approach relatively less susceptible to reporting conventions between individual studies than approaches used by other similar meta-analyses (Wager et al., 2008). While the neural reference space for emotion and the network of areas that characterizes the limbic system do share some common areas, they are not isomorphic constructs. According to this meta-analysis, the neural reference space for emotion was observed not only to comprise many areas within the original limbic system but to further consist of areas not traditionally part of the limbic system such as the frontal operculum, the superior temporal cortex, the basal ganglia, the insula, the brainstem, and the cerebellum (Wager et al., 2008).

While individual studies of emotion have generally reported the involvement of limbic and paralimbic structures, few have explicitly commented on the overlap across emotion conditions (George et al., 1996, Lane et al., 1997, Reiman et al., 1997, Beauregard et al., 1998, Sprengelmeyer et al., 1998, Davidson and Irwin, 1999, Damasio et al., 2000, Davis and Whalen, 2001, Gur et al., 2002, Levesque et al., 2003, Pelletier et al., 2003, Kober et al., 2008, Posner et al., 2009, Trautmann et al., 2009). Those that have looked at the overlap have generally reported a relatively modest across-emotion overlap when compared with the widespread regions constituted by the neural reference space for emotion. While this may be due to power issues as alluded to by Phan et al. (2002), it may also in part be due to the fact that studies that have looked at the overlap have done so using visual inspection alone instead of a formal conjunction analysis. On the other hand, as meta-analyses compound methodologically heterogeneous studies, it remains possible that the joint contribution of different effects from various studies led to the large number of foci defining the neural reference space for emotion.

Because of such issues, being able to show in an individual study, in which all parameters are kept constant, the involvement of overlapping areas for various

emotion conditions in keeping with the neural reference space for emotion would serve as important complementary and confirmatory evidence. Here, such an attempt was made using functional magnetic resonance imaging (*fMRI*) to formally examine, through a stringent conjunction analysis, the extent of overlap in regions exhibiting changes in activation during viewing of validated effective emotion-eliciting film excerpts known to quickly and specifically elicit disgust, amusement, or sexual arousal (note that other emotions like fear, sadness, or anger, for instance, can be difficult to consistently and quickly elicit out of context and usually require longer exposure times to eliciting stimuli (Rottenberg et al., 2007)). The decision of using film excerpts was not only made on the basis of their being more naturalistic than static images but also because they have been shown to be among the most effective means of eliciting specific target emotions (Hasson et al., 2004, Goldin et al., 2005, Reinders et al., 2005, Rottenberg et al., 2007).

What distinguishes the current work from previous studies on emotion is that it uses, in combination, many strategies to improve sensitivity so as to maximise the chances of confirming an overlap between emotions if it exists. While each of these strategies has been used in previous efforts, this is the first time that they are used in combination. These strategies include: 1) using validated film excerpts instead of still pictures; 2) using a formal conjunction analysis instead of visual inspection to assess overlap; 3) using a sensitive short epoch box-car design (see methods for rationale) instead of an event-related protocol. Note that most recent studies have used an event-related protocol instead of a box-car design. While the use of event-related protocols can be preferable and justifiable in many cases, it remains, all being equal, less powerful/sensitive than a box-car design (Friston et al., 1999b).

It should be emphasized that the goal of the current work is not to disambiguate the specific functions (*e.g.*, cognitive processing and appraisal, adaptive physiological changes, motivation, preparation to act...) of the various components of a putative general emotion system or network but to confirm its existence and identify its constituting elements for the visual modality.

For the current work, regions of interest (ROIs) for studying the degree of overlap across emotions were all the areas of the neural reference space identified previously by Wager et al. (2008). These comprised localized foci within the periaqueductal gray, thalamus, subthalamic nucleus, hypothalamus, amygdala, hippocampus, basal ganglia, insula, frontal operculum, anterior and posterior cingulate gyrus, temporal pole, medial prefrontal cortex, inferior frontal cortex, pre-supplementary motor area (SMA), posterior inferior temporal cortex, posterior superior temporal cortex, striate cortex, lateral occipital cortex, temporo-occipital junction, and cerebellar hemispheres.

A secondary (and exploratory) aim of the current work was also to locate foci of activation specific to each of the three target emotions. Regions that were expected to exhibit significantly higher levels of activation for a given emotion compared with the other two emotions were difficult to determine given the few studies directly contrasting the emotions examined here. In light of this and given that this aim was secondary and exploratory, no ROIs were *a priori* determined for these analyses.

METHODS

The ethics committee of the Research Center of the University of Montreal Hospital Center (Notre-Dame Hospital) approved the study. Subjects gave written informed consent to participate in this study.

Subjects

In order to avoid any potential confounding effect of hormonal changes associated with the menstrual cycle this study was exclusively conducted on 20 right-handed male subjects. The age of these subjects ranged from 21 to 30 years (Mean \pm SD: 25.5 \pm 3.4). Handedness was determined by means of the Edinburgh Laterality Scale (Oldfield, 1971). Exclusion criteria included a history of neurological or psychiatric illness. All subjects gave informed written consent after the nature of the experiment was explained.

Selection and validation of stimuli

Two types of silent visual stimuli were used: neutral film excerpts and emotion-eliciting film excerpts.

Matching of Neutral and Emotion-eliciting stimuli

In order to minimize confounders, excerpts from both neutral and emotion conditions were matched as closely as possible. Both types of stimuli included exterior and interior scenes as well as daytime and evening scenes. Further, both sets of stimuli were in color and depicted scenes of social interaction. There were no systematic image intensity differences between the two sets of stimuli.

Neutral Stimuli

Stimuli designated as neutral were chosen from a series of more than 120 short film excerpts selected by the present investigators on the basis of their believed lack of potential to induce any significant emotional reaction. These excerpts, which were extracted from movies or documentaries, depicted various scenes of social interactions (e.g. gardening, renovation, etc...). Ten male subjects (mean age \pm sd: 26 ± 2) who did not participate in the *fMRI* aspect of the study were recruited for the validation of these excerpts. Each subject, sitting alone in a room, had to report on scales, each ranging from 0 (lowest) to 8 (highest), the levels of sexual arousal, surprise, amusement (specified to be impulse to laugh), sadness, fear, disgust, and anger produced by each excerpt. For each excerpt, an average score was calculated as a compound of sexual arousal and of the six basic emotions (Ekman, 1992). Thirteen excerpts had an average score below 1 for each emotion and were collated in order to make up nine 33-sec blocks of neutral stimuli.

Emotion-eliciting stimuli

The emotion-eliciting film excerpts depicted scenes shown to elicit amusement (comedy), disgust (scenes of mutilation), or sexual arousal (explicit male-female interactions). These stimuli, which can be viewed as generally activating in nature

(i.e., leading to increased vigilance or arousal), were selected given their potential to quickly (i.e., within 30 sec) induce an emotional state.

For each 33-sec excerpts, the same validation procedure as that used for the neutral stimuli was implemented with the same ten male subjects. In order to minimize surprise, subjects were told that they would be viewing emotionally-laden film excerpts aimed at eliciting amusement, disgust, or sexual arousal.

For the amusement-eliciting stimuli, the three excerpts with the highest reported average levels of amusement were retained from a series of 21 such excerpts. These three excerpts had, respectively, average scores of 4.1 (SD = 1.4), 4.3 (SD = 1.5), and 4.4 (SD = 1.7) for amusement, and 1.5 or below for each of the other emotions.

For the disgust-eliciting stimuli, the three excerpts with the highest reported average levels of disgust were retained from a series of 29 such excerpts. These three excerpts had, respectively, an average score of 5.3 (SD = 1.6), 6.0 (SD = 1.3), and 4.9 (SD=1.5) for disgust and 1.1 or below for each of the other emotions.

For the sexual arousal-eliciting stimuli, the three excerpts with the highest reported average levels of sexual arousal were retained from a series of 20 such excerpts. These three excerpts had a mean score of 4.4 (SD = 1.3), 4.5 (SD = 1.4), and 4.7 (SD = 1.2) for sexual arousal and below 1 for each of the other emotions.

Experimental design

The reason for selecting stimuli that could quickly induce an emotional state was to minimize, as much as possible, known low frequency noise artifacts inherent to long epoch *f*MRI designs. The vast majority of studies that have used a box-car design in combination with film excerpts to study emotions have done so with relatively long condition durations (typically more than 90 sec/block). Such a methodological strategy has been justified on grounds that a long duration of a given emotion condition is needed to elicit a strong enough emotion and corollary BOLD signal

changes in the brain. However, this strategy ignores the possibility that technical limitations inherent in fMRI (e.g. low frequency noise is known to have a potentially significant impact with condition length above 40 sec (Zarahn et al., 1997, Smith et al., 1999, Friston et al., 2000) may actually more than outweigh its purported benefits.

BOLD signal changes were measured during each of the three experimental conditions: amusement, disgust, and sexual arousal. There was one run per condition and each subject was exposed to the three runs in random order. There was a 5 min break between runs to make sure subjects were still comfortable and to ask them for their ratings after each run (see below). In each run, subjects were exposed to both three neutral and three condition specific 33-sec blocks. Order of presentation of the neutral and respective emotional condition blocks within a run was randomized and varied between subjects. Further, the order of presentation of the various runs was randomized between subjects. Neutral and condition-specific blocks were interleaved with 33-sec baseline blocks during which subjects viewed a blank cyan screen. Each run began with such a baseline block. It is important to note that having nine neutral blocks allowed for the use of different neutral stimuli for each emotional condition (i.e., three neutral blocks per condition). Finally, the order of presentation of the various runs was randomized between subjects.

Prior to scanning (which was mainly done between 1pm and 5pm), subjects were told to simply relax and watch the film clips. To minimize surprise, they were also told that they would be viewing short emotionally-laden film excerpts aimed at inducing amusement, disgust, or sexual arousal. After each run, subjects were asked to rate, from 0 to 8, the average levels of sexual arousal, surprise, amusement, sadness, fear, disgust, and anger experienced during the run.

Stimuli presentation and scanning parameters

During fMRI sessions, film clips were presented through goggles connected to an MR compatible video system (Resonance Technology, Inc., Van Nuys, CA, USA). MR compatible earphones were provided but were used only to convey instructions to the

subjects. Sound was turned off during the runs. Earplugs were used to minimize the distracting sound of the fMRI device. Echoplanar images (EPI) were acquired on a 1.5-Tesla system (Magnetom Vision, Siemens Electric, Erlangen, Germany). Twenty-eight slices (5 mm thick) were acquired in an inclined axial plane, aligned with the AC-PC axis. T2*-weighted functional images were acquired using an EPI pulse sequence (TR = 3000 msec, TE = 54 msec, Flip = 90°, FOV = 215 mm, Matrix = 64 x 64, Voxel size ~ 3.4 mm²). Following functional scanning, high-resolution data were acquired via a T1-weighted three-dimensional volume acquisition obtained using a gradient echo pulse sequence (TR = 9.7 msec, TE = 4 msec, Flip = 12°, FOV = 250 mm, Matrix = 256 x 256, Voxel size ~ 1 mm²). One hundred thirty-two volumes were acquired in each run and each subject underwent three sessions for a total of 396 volumes acquired per subject.

Image pre-processing

The first three volumes of each run (which were within the baseline condition -- i.e. while seeing a blank cyan screen) were discarded to minimize artifacts that are known to occur in the first few volumes. Every functional brain volume of each subject was then visually examined to identify artifacts due to head movement or to scanner field distortions. Head movement was corrected using a 6 parameter (rigid body) spatial transformation with the fourth image (i.e., after discarding the first three) serving as the reference image. Plots of the transformation were also examined to assess degree of movement for each subject for each run. No epoch-correlated head movements were noted. However, one subject had to be eliminated from the analysis due to too much (>1.5 mm in x, y, or z axis) movement during two of the three runs and another subject had to be eliminated due to a malfunction of the goggles. This left 18 subjects for statistical analyses.

Image analysis

Data were analyzed using Statistical Parametric Mapping (SPM5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Scans were spatially normalized using the standard Montreal Neurological Institute (MNI) template. Images were then

convolved in space with a three-dimensional isotropic gaussian kernel (full width at half maximum –FWHM– of 8 mm) to improve the signal-to-noise ratio and to accommodate for residual variations in functional neuroanatomy that usually persist between subjects after spatial normalization. High pass filtering was set to 264 sec. as warranted by examination of the domain frequency plots. For each condition, effects at every voxel were estimated using the general linear model. For each run, the emotional and neutral conditions were explicitly modeled in the design matrix while the baseline condition was modeled implicitly. First-level ‘Amusement minus Neutral’, ‘Disgust minus Neutral’, and ‘Erotica minus Neutral’ were produced for each subject. A second-level, ‘mixed-effects’ model with the subjects as the random-effect factor was implemented to produce the ‘Amusement minus Neutral’, ‘Disgust minus Neutral’, and ‘Erotica minus Neutral’ contrasts for the whole group. Corrections for non-sphericity were applied. Voxel values yielded a statistical parametric map of the t statistic. Height threshold was set to $p \leq 0.001$, uncorrected for multiple comparisons, for the *a priori* determined regions of interest and only clusters comprising at least 10 voxels were examined. In order to be considered inside a region of interest, peak activation foci had to be within 10 mm, in either hemisphere, of regions identified by Wager et al. (2008) and be inside the same anatomical structure as these peak coordinates. Foci that survived the 0.001 threshold but that were not *a priori* determined are reported for convenience only and should be viewed as trends unless they survived a 0.05 FWE-corrected threshold. Indeed, using an uncorrected $p = 0.001$ threshold is very likely to produce false positives given the number of comparisons. However, when one finds positive signal that has frequently been reported in prior studies, the chance that this signal is a false positive is greatly decreased. The reverse is also true: the chance that a signal is a false positive becomes relatively high when few or no previous studies have reported the finding.

As visual inspection of functional images or of tables of peaks may make it difficult to unveil subtle yet genuine overlaps between emotional conditions, a conjunction analysis of the three second-level contrasts (Friston et al., 1999a, Friston et al., 2005, Nichols et al., 2005) was implemented. As we explicitly wanted to assess overlap in

regions independently activated in each emotional condition, the very conservative conjunction null method described by Nichols et al. (2005) was used. The conjunction null method is more conservative than the conjunction global method. For a voxel to be identified as activated using the conjunction null method, it has to be independently activated in each of the examined comparisons. In contrast, for a conjunction analysis using the global null method, a voxel can be considered activated due to the 'sum' of effects of the examined comparisons. In other words, the global null method may lead to the categorization of a voxel as significantly activated even if it's not activated in all contrasts (e.g. in situations where a highly significant activation in some of the contrasts statistically 'outweighs' the non-significant contrasts). Similarly, it can also lead to the categorization of a voxel as significantly activated in situations where no contrast by itself yields a significant activation of the given voxel but in which the combination/sum of contrasts yields it as significant. For more details regarding the differences between the conjunction null and global null methods, see Nichols et al. (2005) and Friston et al. (2005).

Regions of interest were determined as above. The threshold for the conjunction null analysis was also set to an uncorrected p value of 0.001 for these regions of interest. As the neutral stimuli differed between contrasts, this ended up being relatively strict for a conjunction as a given voxel had to survive a 0.001 threshold for each and every contrast (i.e. amusement > neutral, disgust > neutral, and sexual arousal > neutral). Here also, regions that survived the 0.001 threshold but that were not *a priori* determined are reported for convenience only and should be viewed only as mild trends unless they survived a 0.05 FWE-corrected threshold.

In order to examine activation foci specific to each emotion condition, each emotion was contrasted against the union of the other two emotions after weighing each of the latter by a factor of 0.5. For instance, to identify foci specific to amusement, the following contrast was used: (Amusement > Neutral) > 0.5*[(Disgust > Neutral) + (Sexual Arousal > Neutral)]. The same process was implemented for Disgust and

Sexual Arousal. The same threshold scheme as the one implemented above was also used here.

RESULTS

From a subjective point of view, the film excerpts within the ‘disgust condition’ run were reported to induce transient states of disgust (mean \pm SD: 5.0 ± 1.5). Similarly, transient states of amusement were reported for the ‘amusement condition’ run (3.6 ± 1.5) and transient states of sexual arousal for the ‘sexual arousal condition’ run (4.6 ± 1.2). For each run, reported mean transient emotional states for other emotions than the target emotion were all below 1.5.

The Amusement minus Neutral, Disgust minus Neutral, and Sexual Arousal minus Neutral contrasts each revealed symmetrical, bilateral, and widely distributed foci of activation in *a priori* determined ROIs that included the medial prefrontal cortex, the anterior cingulate, the temporo-occipital junction, the basal ganglia, the brainstem, the amygdala, the hippocampus, the thalamus, the subthalamic nucleus, the posterior hypothalamus, the cerebellum, as well as the inferior frontal gyrus at the level of the frontal operculum extending towards the anterior insula. This was the case despite the fact that different neutral film excerpts were used for each of the respective neutral conditions. For a more exhaustive list of the various foci of activation, see Figures 1 and 2 as well as supporting information Tables S1, S2, and S3).

The conjunction null analysis formally confirmed the substantial overlap between emotional conditions of each of the above mentioned brain regions (see Figures 3 and 4 as well as supporting information Table S4).

Activation foci preferentially activated by the amusement condition, when contrasted with the disgust and sexual arousal conditions, comprised the *a priori* determined temporal cortex regions and bilateral temporo-parieto-occipital cortex (see Figures 5 and 6 as well as supporting information Table S5). Similarly, the *a priori* determined insula, frontal operculum, globus pallidus, amygdala, fusiform and lateral occipital

areas were all shown to be preferentially activated by the disgust condition when contrasted with the amusement and sexual arousal conditions (see Figures 5 and 6 as well as supporting information Table S6). For the sexual arousal condition, the *a priori* determined ventral striatum, amygdala, anterior cingulate cortex, ventral medial prefrontal cortex, and precuneus were shown to be preferentially activated when contrasted with the amusement and disgust conditions (see Figures 5 and 6 as well as supporting information Table S7).

DISCUSSION

The most striking finding of the current work is arguably the clear across-emotion overlap of activation foci that includes various limbic and paralimbic areas. Finding this overlap for such a wide range of validated emotional stimuli strongly suggests the existence of a large network preferentially involved in processing emotional visual stimuli that are activating in nature, regardless of their valence. Importantly, results fit remarkably well with the neural reference space for emotion as characterized by Wager et al. (2008). Indeed, of all the structures identified by Wager et al. (2008), essentially only the cuneus and pre-SMA failed to survive the conjunction analysis. Conversely, foci within the SMA, superior posterior temporal cortex, inferior parietal lobule, inferior occipital cortex, temporo-occipital junction, posterior cingulate gyrus, and vermis were observed here despite not having been among the regions of the neural reference space characterized by Wager et al. (2008). Of these, foci within the SMA, the inferior parietal lobule, the inferior occipital cortex, and the temporo-occipital junction survived the very stringent 0.05 FWE-corrected threshold for the conjunction analysis, suggesting that they are genuinely involved regions despite not having been determined *a priori*.

While the goal of the current work was mainly to confirm the existence and describe the constituting elements of a neural reference space for emotion for the visual modality, nothing precludes speculations about the observed pattern of activation. Along those lines and in light of the nature of the selected stimuli, it could be speculated that activation in some of the observed areas may be partially modulated by

the greater attention paid to emotion-inducing stimuli as a consequence of their being intrinsically more ‘interesting’ than their neutral counterparts. This would certainly be compatible with a suggested role in selective attention for the anterior insula (Nelson et al., 2010) and the known modulation of extrastriate areas by selective attention (Chawla et al., 1999). Whatever may be the case, it should be stated that the modulation of attention for the processing of emotional stimuli is likely unavoidable. In fact, it could be argued that while not all stimuli that draw our attention are emotionally laden (e.g. salient objects), stimuli that do not draw our attention are likely not those that are consciously interpreted as highly emotional. Having said this, it would be rather implausible that all areas of the emotion network observed here were solely activated due to selective attention differences between neutral and emotional conditions as most regions have not generally been associated with attention modulation (Simpson et al., 2000, Corbetta and Shulman, 2002).

As some of the task-positive network regions are involved here, it could be argued that the network observed here is, in fact, the task-positive network (Fox et al., 2005, Fransson, 2005, Toro et al., 2008). The task-positive network comprises a set of regions that are routinely activated together and believed to be involved in focused attention and working memory (Fox et al., 2005). These regions are typically found to be anticorrelated with another set of regions which are routinely deactivated by the same tasks that lead to activation of the task-positive network (Fox et al., 2005). Finding areas in common with the task-positive network is not surprising as, has been argued above, emotional stimuli likely do command more attention than neutral stimuli. However, ascribing the pattern of activation simply to the task-positive network is a position that is difficult to defend given that 1) the network observed here goes well beyond the task-positive network, involving areas of the cerebellum, many subcortical structures, as well as the medial prefrontal cortex, that are not part of the task-positive network and that 2) typically accompanying deactivated regions (i.e. the task-negative network) were absent. In fact, some of the regions expected to be found ‘de-activated’ (as part of the task-negative network) when eliciting the task-positive network were actually found to be activated (e.g. medial prefrontal cortex).

Evidence of brainstem involvement is a notable feature of the set of regions found activated here as it has frequently been identified as important in animal models of affective behavior (Panksepp, 2007). Nuclei within the brainstem have reciprocal connections with the medial prefrontal cortex, the insula, and the amygdala, among others (Ongur and Price, 2000, Amaral, 2003, Barbas et al., 2003). In keeping with this, these three regions were all shown here to be activated across emotional conditions. Finding brainstem activation in the midbrain periaqueductal gray (PAG) is compatible with its known role in modulating various homeostatic and other physiological reactions including heart rate, blood flow to the face, and pupillary dilation (Lovick, 1992); reactions that may all be part of a coordinated emotional response.

The frontal operculum, observed here at a level contiguous with the anterior insula, is one of the areas most consistently reported as activated across brain imaging studies (Wager et al., 2004). This region has been hypothesized to serve a critical role in conceptual processing associated with meaning such as that found in appraisal (Wager et al., 2008). In line with this, manipulation of the context in which painful or emotion-inducing stimuli are presented modulates activation in this area (Benedetti et al., 2005).

Given the lack of a motor component to the current study, SMA activation may appear surprising. Yet, accruing evidence supports the existence of anatomic-functional links between traditional limbic areas and premotor/motor areas via cingulate and prefrontal cortical areas (Oliveri et al., 2003). In fact, it has been shown that emotional states generated by visual cues can trigger movements through SMA involvement while movements in response to neutral visual cues do not elicit preferential SMA activation (Oliveri et al., 2003). Such evidence supports the view that the SMA may be part of a neural network by which emotions interact with and modify motor planning (Oliveri et al., 2003).

Similarly, as the cerebellum has traditionally been mostly viewed as playing a crucial role in coordination and motor control, it is tempting to speculate that its involvement here may be related to motor planning during affective states. While this may be the case, evidence has begun to also suggest a more direct role in emotion-related phenomena. Indeed, it has been shown that cerebellar lesions can produce a blunting of affect and inappropriate social conduct (Schmahmann and Sherman, 1998) while stimulation of the cerebellar vermis may induce a pattern of behavior suggestive of arousal in animals (Snider and Maiti, 1976). Importantly, the cerebellum is connected with a network of ‘traditional’ limbic structures such as the hypothalamus, the dorsomedial prefrontal cortex, and the dorsomedial thalamic nucleus (Wager et al., 2008).

It is noteworthy that the posterior inferior frontal gyrus, the adjacent ventral premotor cortex, the inferior parietal lobule, as well as the posterior superior temporal sulcal area were all observed here as activated across emotion conditions. While the first three regions have been reported to exhibit mirror neuron properties and to constitute the human mirror neuron system (MNS), the fourth is believed to provide visual input to this system (Iacoboni and Dapretto, 2006). Together, all four regions make-up neural circuitry viewed as crucial for imitation which, in turn, is considered central for the development of fundamental social skills as it is believed, among other things, to be involved in understanding the goals, intentions, and desires of others (Iacoboni, 2005). As noted in the last few years, the parietal MNS appears to be involved in the motoric description of an action (Iacoboni et al., 1999, Chaminade et al., 2005) while the frontal MNS appears more concerned with the goal of the action (Iacoboni et al., 1999, Koski et al., 2002). As it could be argued that assessment of intentions in emotional situations is generally more useful and perhaps more computationally demanding than in so-called ‘neutral’ situations, it could be speculated that finding activation of this network in the current context may be related to its relative sensitivity to socio-emotional cues.

For extensive discussions about the potential roles in emotion of other areas observed here, see Phan et al, (2002), Murphy et al. (2003), Wager et al., (2003, 2008) and Kober et al. (2008). Overall, as the network observed here includes brain regions known, from previous work, to be intimately involved in homeostasis, arousal, appraisal, and attention, results could be speculated to suggest the existence of a set of areas meant to improve the way we deal with activating emotional stimuli as these are arguably the ones with the greatest potential of having an immediate impact on our lives.

The current work also provides results pertaining to regions preferentially activated for each of the three emotion conditions studied here. All three emotion-specific analyses led to activations in many foci, therefore suggesting a preferential involvement of these areas for these emotion conditions. As this aspect of the work is clearly exploratory with a threshold set to an uncorrected $p = 0.001$ and no *a priori* determined ROIs, results will need replication. Having said this, it is noteworthy that the hypothalamus was missing from the set of regions preferentially activated for the sexual arousal condition when contrasted with the other emotion conditions. Indeed, while it was clearly observed for the sexual arousal condition, it was not significantly more activated when compared with the other two emotion conditions. This somewhat contrasted with work from Walter et al. (2008) where hypothalamic activation was observed to be significantly stronger when viewing erotic pictures than when viewing non-erotic pictures matched for arousal, dominance, and valence. A possible explanation for this is the use, here, of film excerpts (that elicited hypothalamic activation for all three emotion conditions) in contrast to the use of still pictures as was done by Walter et al. (2008). This said, it should be emphasized that the hypothalamus governs the endocrine system and is a major player in animal models of emotion in general (i.e. not just sexual arousal). It is involved in regulating motivated and homeostatic behavior and interacts with the autonomic nervous system through reciprocal connections with the PAG and other brainstem nuclei (Saper et al., 1976, Sowards and Sowards, 2003, Wager et al., 2008).

Limitations and caveats

First, it is well known that emotions can influence respiration and heart rate. As these can in turn influence global BOLD signal, a concern could be that observed BOLD changes in the network identified here may essentially be due to respiration or heart rate-induced BOLD changes rather than to emotion-induced neuronal activation. This, however, is unlikely as respiration and heart rate effects have a characteristic spatial profile that spreads throughout gray matter with the largest signal changes being in the medial occipital cortex, precuneus, posterior cingulate, as well as in the vicinity of the posterior sagittal and transverse sinuses (Birn et al., 2009). With the exception of a very small area within the right posterior cingulate gyrus (23 voxels), none of the above regions were observed in the conjunction analysis. Further, current findings were highly localized instead of widespread.

Second, current findings only pertain to the visual modality and to male subjects. Obviously, whether or not results would hold for female subjects or whether or not validated arousing emotion-inducing stimuli involving other sensory modalities would lead to overlapping regions of activation across emotional conditions remains to be ascertained.

Third, it could be argued that informing subjects, prior to scanning, that they would view film clips aimed at eliciting one of the three target emotions may have biased them towards these emotions. If such a bias was present, it would likely have led to less spatially extensive patterns of activation for each emotion condition as it would have increased the probability that the patterns of activation reflect, for a given condition, only contributions from the emotion under study rather than those from multiple emotions (under the assumption, of course, that multiple emotions each make a certain degree of specific contribution on top of the common regions of activation). As such, this potential bias could possibly have led to less extensive shared activation in the conjunction analysis. Assuming the existence of such a bias, conclusions regarding the large overlap between disparate emotional conditions would actually be

strengthened as the overall pattern would be present despite a further increased probability of only eliciting the target emotion.

Fourth, testosterone levels are known to influence emotional behavior (e.g. aggressive behavior) (van Wingen et al., 2011) and to follow a circadian rhythm (Gupta et al., 2000). Further, testosterone has been, in previous work, positively associated with amygdalar and orbitofrontal reactivity during processing of emotional stimuli in healthy young (Derntl et al., 2009) and middle-aged (Manuck et al., 2010) men (van Wingen et al., 2011). In light of this, it is possible that the exact time of scanning during the day may have influenced results. Here, all subjects were scanned in the afternoon; a time when testosterone tends to reach moderate levels. It could therefore be speculated that different trends of activation in the amygdala and prefrontal cortex could have been observed had scanning been done at other times during the day. Having said this, the amygdala and orbitofrontal cortex (which appear to be the main areas to be worried about in the current context) are among the brain areas most frequently observed in emotion studies (some of which were conducted 1) at presumably different hours than when our work was conducted and 2) on females subjects (i.e., in subjects having much lower testosterone levels). This suggests that modulation by testosterone likely had a small effect, if any, and therefore did not have a strong influence on the major conclusion of the study; namely that visual stimuli known to elicit various emotions evoke similar, large and distributed patterns of activation.

Finally, it is important to keep in mind that *f*MRI measures activity integrated across populations of neurons and that brain regions shown here to be consistently activated across emotional conditions are grossly defined, spanning at times a few cm in diameter. Such relatively large regions likely harbor various subsets of areas dedicated to different processes. In fact, areas spanning even a few mm are not consistently dedicated to any one process and individual neurons may participate in a number of functional circuits (Wager et al., 2008). This suggests that finding a given region activated across different emotional conditions does not imply that a

necessarily identical process is occurring within that region for different emotional states. Consistent with this view is the fact that in rats and humans, stimulation of brain sites that are only a few mm apart can elicit very different affective responses (Valenstein et al., 1968). Nonetheless, the current results provide very clear evidence that viewing arousing/activating emotional stimuli leads to increases in activation that cluster within relatively confined and identifiable areas.

In summary, we have shown the existence of a general set of brain areas preferentially activated when male subjects view arousing validated film excerpts, regardless of their valence. Given that this network includes brain regions known from previous work to be intimately involved in homeostasis, arousal, appraisal, and attention, results could be speculated to suggest the existence of a set of areas meant to improve the way we deal with activating emotional stimuli as these are arguably the ones with the greatest potential of having an immediate impact on our lives. While this network is composed of most limbic areas, it further includes many areas not part of the limbic system. In light of this, results are only partially compatible with the limbic system theory and therefore support the view that it's obsolete (Ledoux, 2002).

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank the staff of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Hôpital Notre-Dame, Département de radiology, as well as and more specifically Boualem Mensour and Jean-Maxime Leroux for their skillful technical assistance.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 1

Sagittal and coronal slices across the main areas of supra-threshold areas of activation for the ‘Amusement condition minus Neutral’, ‘Disgust condition minus Neutral’, and ‘Sexual arousal condition minus Neutral’ contrasts. Note the similarities between contrasts. All contrasts clearly show involvement of medial prefrontal cortex, supplementary motor area, hypothalamus, thalamus, amygdala, ventral insula, and cerebellum.

FIGURE 2

Three-dimensional rendered images of areas of supra-threshold areas of activation for the same contrasts as Figure 1. Here again, there similarities are obvious between contrasts. All contrasts clearly show involvement of the frontal operculum, dorsolateral prefrontal cortex, premotor and motor cortices, temporo-occipital regions, and cerebellum.

FIGURE 3

Areas of significant BOLD signal changes for the ‘amusement minus neutral’, ‘disgust minus neutral’, and ‘sexual arousal minus neutral’ conjunction null analysis conducted at the second level. Accompanying sagittal, coronal and horizontal slices through most ROIs are provided. BOLD signal changes for these slices are coregistered on top of normalized brain sections from the Montreal Neurological Institute (MNI) stereotaxic space template. Coordinates (x, y, and z) are given in mm and refer to locations in MNI stereotaxic space. Height threshold is set to $p = 0.001$, uncorrected. The neurological convention has been chosen for orientation of coronal sections in all figures i.e., left is left and right is right. **A:** Medial prefrontal cortex, frontal operculum encroaching on anterior insula, thalamus, lateral occipital gyrus **B:** Medial prefrontal cortex, anterior cingulate, thalamus, brainstem, cerebellum **C:** Supplementary motor area, thalamus, amygdala **D:** Temporo-occipital junction, cerebellum.

FIGURE 4

Three-dimensional rendered images of areas of significant activation for the same contrast as Figure 3. Note the involvement of the frontal operculum, temporo-occipital regions, cerebellum, and lateral temporal, premotor as well as motor cortices.

FIGURE 5

Sagittal, coronal, and/or axial slices across the main areas of supra-threshold activated areas for the ‘Amusement condition-specific’, ‘Disgust condition-specific’, and ‘Sexual arousal condition-specific’ contrasts. Slices were selected so as to show most involved areas. Amusement-specific temporal, medial occipital and precuneus areas are shown on top. Disgust condition-specific periaqueductal, posterior pons, left amygdala, left hypothalamus, and cerebellar areas are shown in the middle and Sexual arousal-condition-specific medial prefrontal, posterior cingulate, cerebellar, and precuneus regions are shown at the bottom.

FIGURE 6

Three-dimensional rendered images of supra-threshold of activated areas for the same contrasts as Figure 5. Temporal cortical involvement is shown to be specific here to the Amusement condition, lateral occipital and fusiform areas to the Disgust condition, and superior parietal and posterior inferior temporal areas to the Sexual arousal condition.

REFERENCES

- Amaral DG (2003) The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann N Y Acad Sci* 1000:337-347.
- Barbas H, Saha S, Rempel-Clower N, Ghashghaei T (2003) Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci* 4:25.
- Barrett LF (2006) The Structure of Emotion: Evidence From Neuroimaging Studies. *Current Directions In Psychological Science* 15.
- Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E (1998) The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9:3253-3258.
- Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK (2005) Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci* 25:10390-10402.
- Birn RM, Murphy K, Handwerker DA, Bandettini PA (2009) fMRI in the presence of task-correlated breathing variations. *Neuroimage* 47:1092-1104.
- Calder AJ, Lawrence AD, Young AW (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2:352-363.
- Chaminade T, Meltzoff AN, Decety J (2005) An fMRI study of imitation: action representation and body schema. *Neuropsychologia* 43:115-127.
- Chawla D, Rees G, Friston KJ (1999) The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nat Neurosci* 2:671-676.

Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.

Dalgleish T (2004) The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 5:583-589.

Damasio AR (1998) Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 26:83-86.

Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3:1049-1056.

Davidson RJ, Irwin W (1999) The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 3:11-21.

Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6:13-34.

Derntl B, Windischberger C, Robinson S, Kryspin-Exner I, Gur RC, Moser E, Habel U (2009) Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology* 34:687-693.

Ekman P (1992) An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion* 6:169-200.

Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (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* 102:9673-9678.

Fransson P (2005) Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Human brain mapping* 26:15-29.

- Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ (1999a) Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 10:385-396.
- Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J (2000) To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage* 12:196-208.
- Friston KJ, Penny WD, Glaser DE (2005) Conjunction revisited. *Neuroimage* 25:661-667.
- Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM (1999b) Stochastic designs in event-related fMRI. *NeuroImage* 10:607-619.
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Herscovitch P, Post RM (1996) Gender differences in regional cerebral blood flow during transient self-induced sadness or happiness. *Biol Psychiatry* 40:859-871.
- Goldin PR, Hutcherson CA, Ochsner KN, Glover GH, Gabrieli JD, Gross JJ (2005) The neural bases of amusement and sadness: a comparison of block contrast and subject-specific emotion intensity regression approaches. *Neuroimage* 27:26-36.
- Gupta SK, Lindemulder EA, Sathyan G (2000) Modeling of circadian testosterone in healthy men and hypogonadal men. *J Clin Pharmacol* 40:731-738.
- Gur RC, Schroeder L, Turner T, McGrath C, Chan RM, Turetsky BI, Alsop D, Maldjian J, Gur RE (2002) Brain activation during facial emotion processing. *Neuroimage* 16:651-662.
- Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R (2004) Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science* 303:1634-1640.

Iacoboni M (2005) Neural mechanisms of imitation. *Current opinion in neurobiology* 15:632-637.

Iacoboni M, Dapretto M (2006) The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature reviews Neuroscience* 7:942-951.

Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999) Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286:2526-2528.

Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wager TD (2008) Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 42:998-1031.

Koski L, Wohlschlagel A, Bekkering H, Woods RP, Dubeau MC, Mazziotta JC, Iacoboni M (2002) Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions. *Cerebral cortex* 12:847-855.

Lane RD, Reiman EM, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ (1997) Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am J Psychiatry* 154:926-933.

Ledoux J (1991) Emotion and the limbic system concept. *Concepts in neuroscience* 2:169-199.

Ledoux J (2002) *Synaptic Self*. Viking Penguin.

Levesque J, Joanette Y, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M (2003) Neural correlates of sad feelings in healthy girls. *Neuroscience* 121:545-551.

Lovick TA (1992) Inhibitory modulation of the cardiovascular defence response by the ventrolateral periaqueductal grey matter in rats. *Exp Brain Res* 89:133-139.

- Maclean PD (1955) The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 73:130-134.
- Manuck SB, Marsland AL, Flory JD, Gorka A, Ferrell RE, Hariri AR (2010) Salivary testosterone and a trinucleotide (CAG) length polymorphism in the androgen receptor gene predict amygdala reactivity in men. *Psychoneuroendocrinology* 35:94-104.
- Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003) Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:207-233.
- Nelson SM, Dosenbach NU, Cohen AL, Wheeler ME, Schlaggar BL, Petersen SE (2010) Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct* 214:669-680.
- Nichols T, Brett M, Andersson J, Wager T, Poline JB (2005) Valid conjunction inference with the minimum statistic. *Neuroimage* 25:653-660.
- Oldfield OC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
- Oliveri M, Babiloni C, Filippi MM, Caltagirone C, Babiloni F, Cicinelli P, Traversa R, Palmieri MG, Rossini PM (2003) Influence of the supplementary motor area on primary motor cortex excitability during movements triggered by neutral or emotionally unpleasant visual cues. *Exp Brain Res* 149:214-221.
- Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.
- Panksepp J (2005) Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans. *Conscious Cogn* 14:30-80.

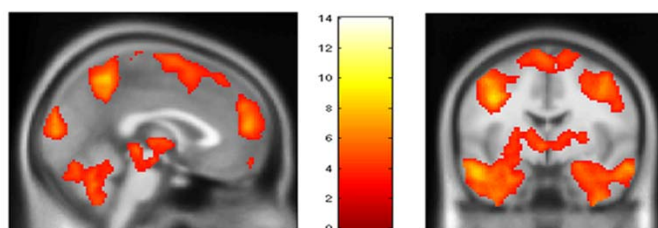
- Panksepp J (2007) Neurologizing the Psychology of Affects: How Appraisal-Based Constructivism and Basic Emotion Theory Can Coexist. *Perspectives On Psychological Science* 2:281-296.
- Pelletier M, Bouthillier A, Levesque J, Carrier S, Breault C, Paquette V, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, Beauregard M (2003) Separate neural circuits for primary emotions? Brain activity during self-induced sadness and happiness in professional actors. *Neuroreport* 14:1111-1116.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331-348.
- Posner J, Russell JA, Gerber A, Gorman D, Colibazzi T, Yu S, Wang Z, Kangarlu A, Zhu H, Peterson BS (2009) The neurophysiological bases of emotion: An fMRI study of the affective circumplex using emotion-denoting words. *Hum Brain Mapp* 30:883-895.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ, Yun LS, Chen K (1997) Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am J Psychiatry* 154:918-925.
- Reinders AA, den Boer JA, Buchel C (2005) The robustness of perception. *Eur J Neurosci* 22:524-530.
- Rottenberg J, Rey R, Gross J (2007) Emotion Elicitation Using Film Clips. In: *The Handbook of Emotion Elicitation and Assessment* (Coan, J. A. and Allen, J. J. B., eds): Oxford University Press.
- Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM (1976) Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res* 117:305-312.

- Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 (Pt 4):561-579.
- Sewards TV, Sewards MA (2003) Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull* 61:25-49.
- Simpson JR, Ongur D, Akbudak E, Conturo TE, Ollinger JM, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME (2000) The emotional modulation of cognitive processing: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2:157-170.
- Smith AM, Lewis BK, Ruttimann UE, Ye FQ, Sinnwell TM, Yang Y, Duyn JH, Frank JA (1999) Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage* 9:526-533.
- Snider RS, Maiti A (1976) Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res* 2:133-146.
- Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998) Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* 265:1927-1931.
- Toro R, Fox PT, Paus T (2008) Functional coactivation map of the human brain. *Cerebral cortex* 18:2553-2559.
- Trautmann SA, Fehr T, Herrmann M (2009) Emotions in motion: dynamic compared to static facial expressions of disgust and happiness reveal more widespread emotion-specific activations. *Brain Res* 1284:100-115.
- Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW (1968) Modification of motivated behavior elicited by electrical stimulation of the hypothalamus. *Science* 159:1119-1121.

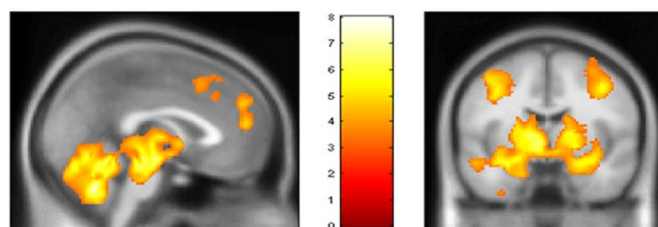
- van Wingen GA, Ossewaarde L, Backstrom T, Hermans EJ, Fernandez G (2011) Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience*.
- Wager TD, Feldman Barrett L, Bliss-Moreau E, Lindquist KA, Duncan S, Kober H, Joseph J, Davidson M, Mize J (2008) The Neuroimaging of Emotion. In: *Handbook of Emotions* (Lewis, M. et al., eds), p 848 New York: The Guildford Press.
- Wager TD, Jonides J, Reading S (2004) Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *Neuroimage* 22:1679-1693.
- Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003) Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19:513-531.
- Zarahn E, Aguirre G, D'Esposito M (1997) A trial-based experimental design for fMRI. *Neuroimage* 6:122-138.

Figure 1

Amusement Conditon



Disgust Condition



Sexual Arousal Condition

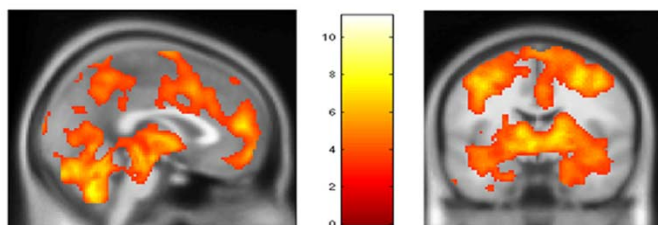


Figure 2

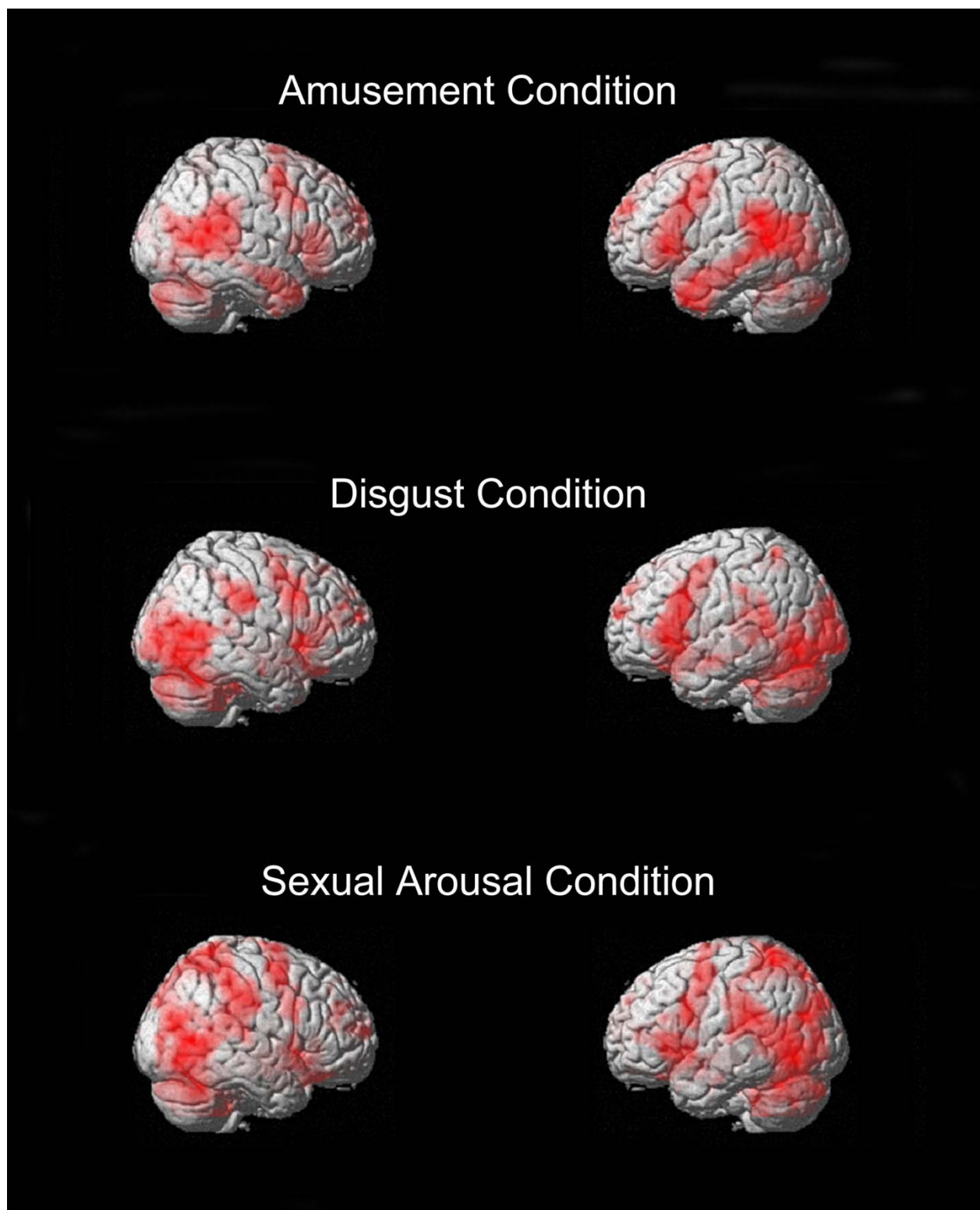


Figure 3

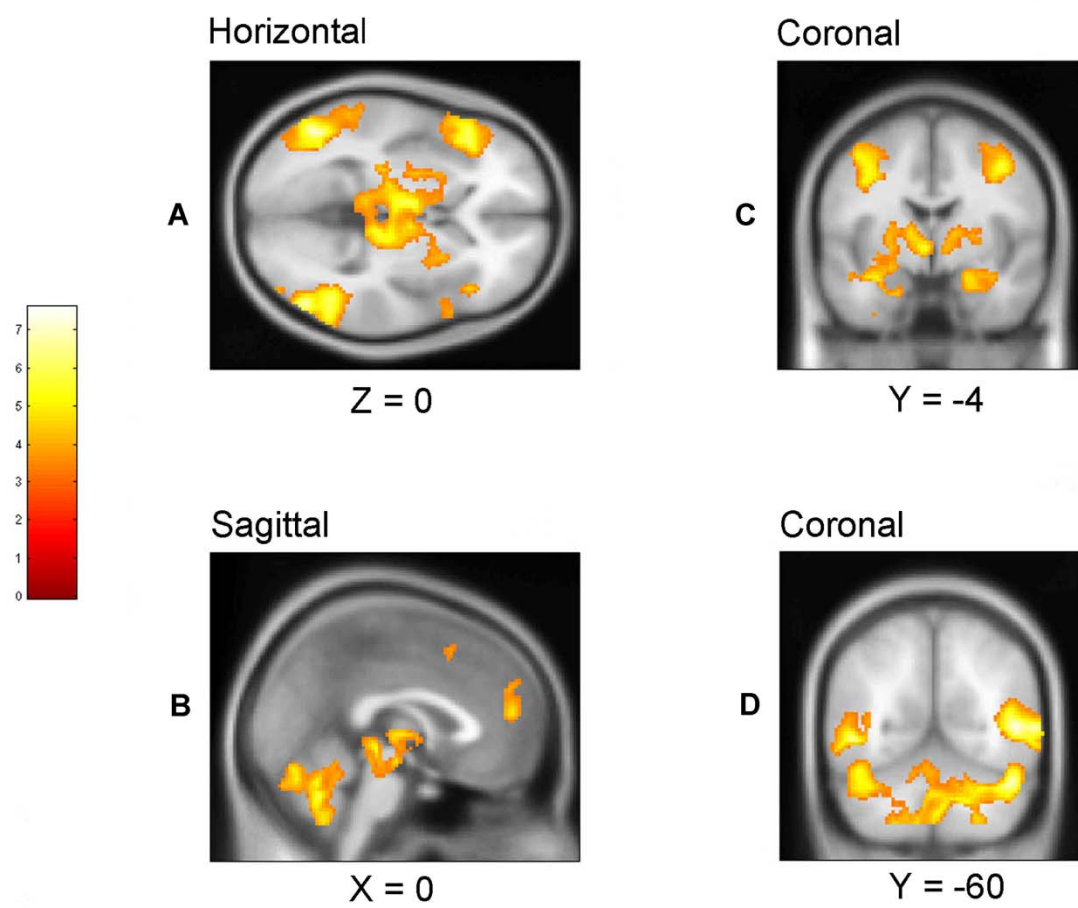


Figure 4

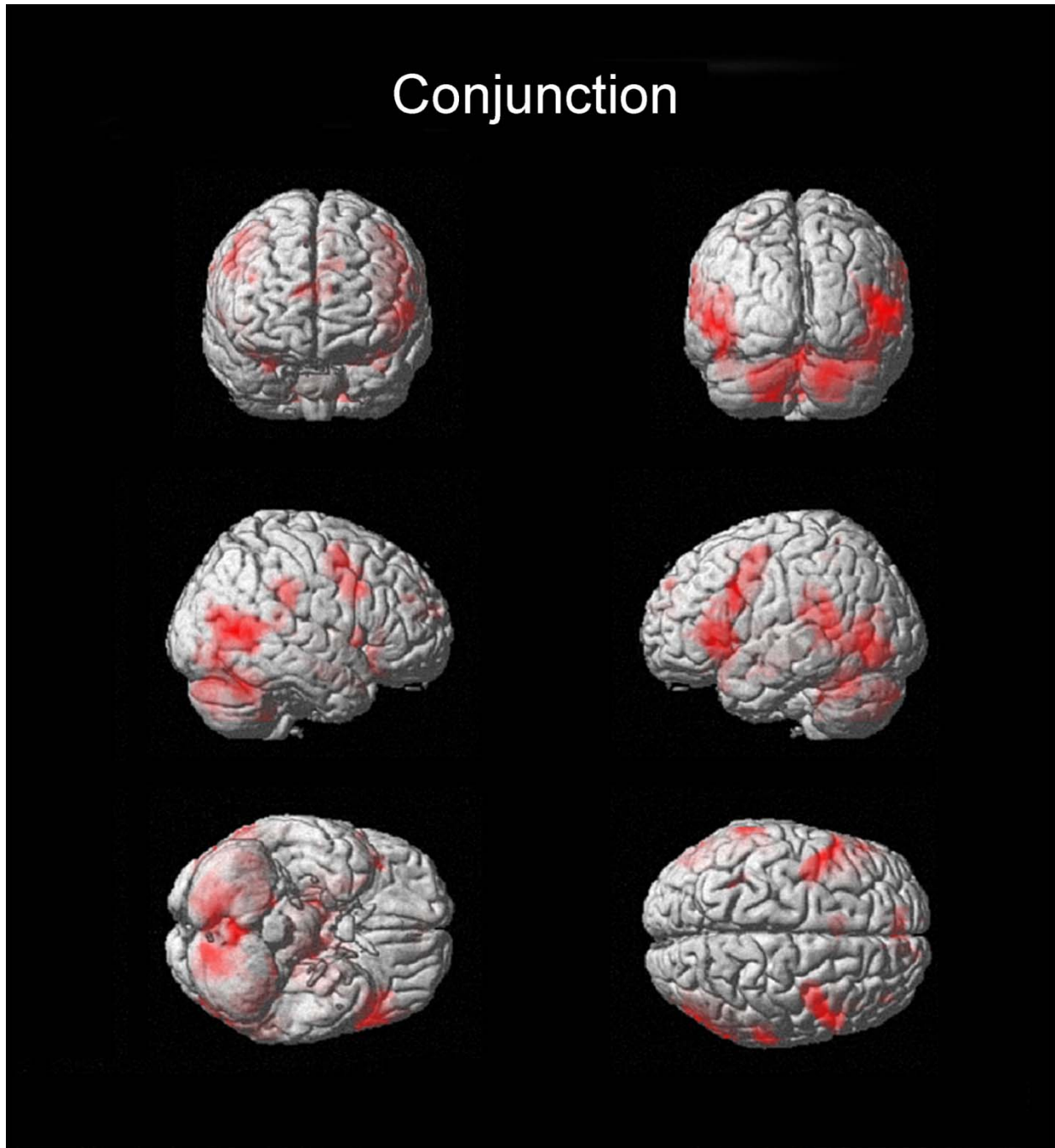


Figure 5

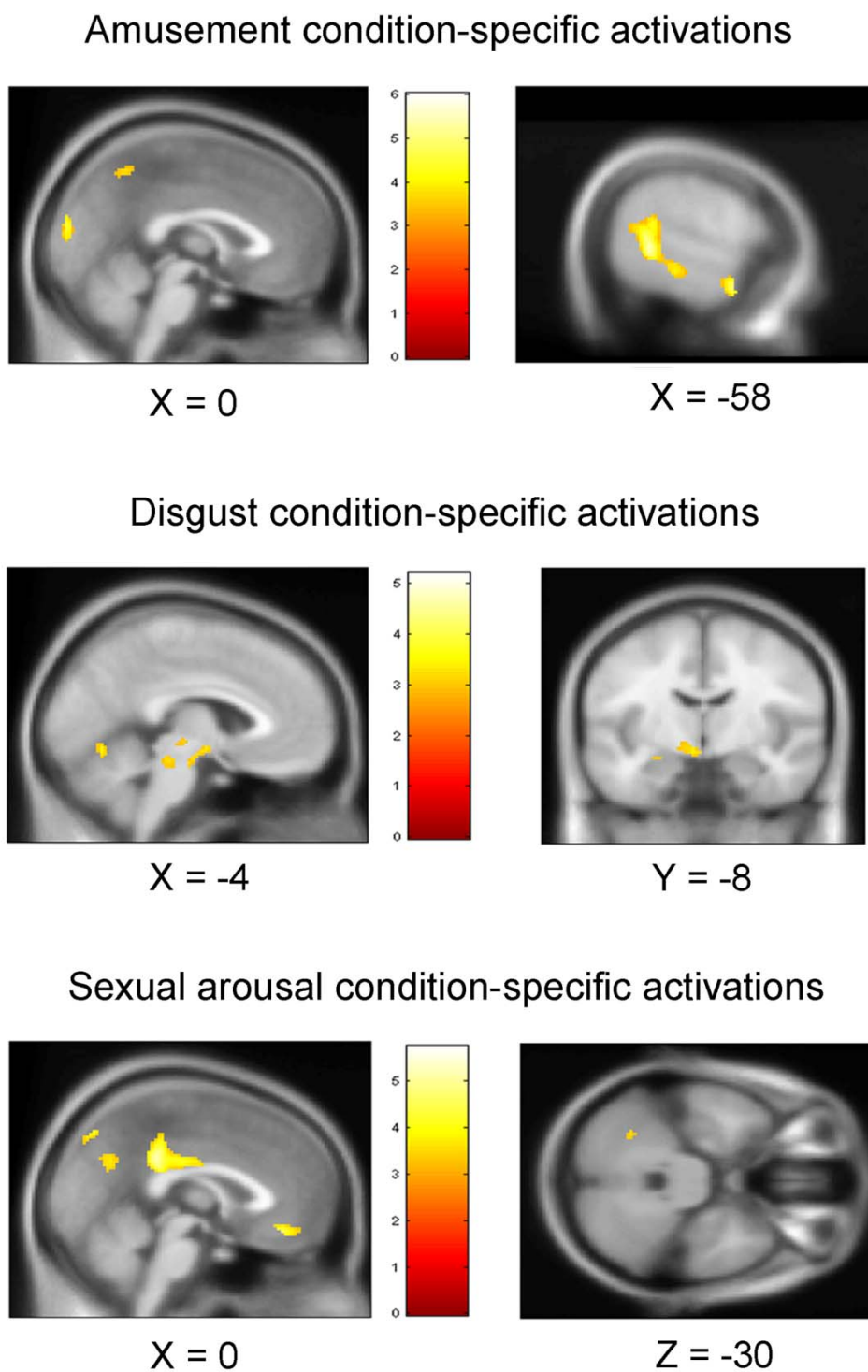
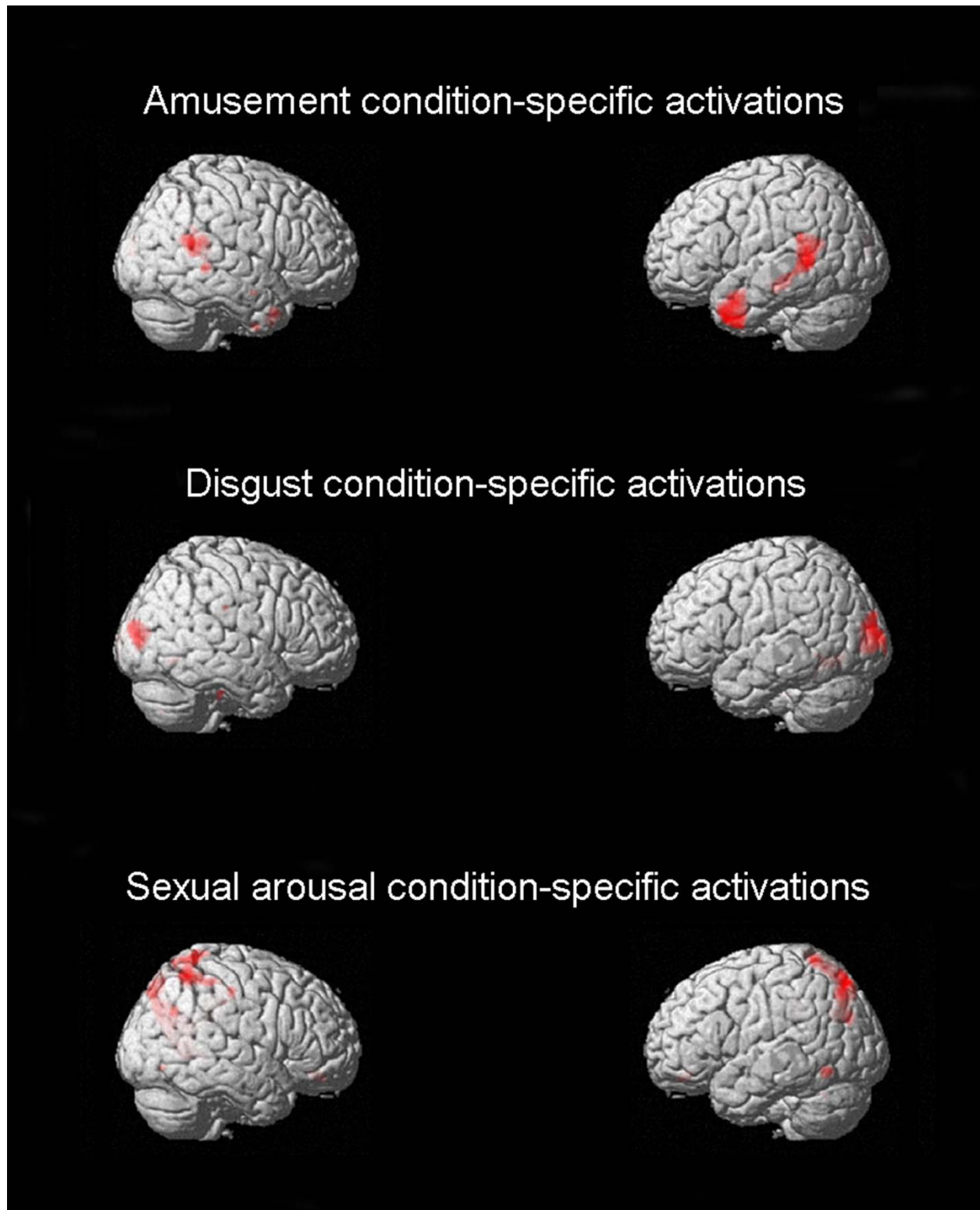


Figure 6



SUPPLEMENTARY TABLES

Table S1. Voxel peak coordinates for the 'amusement-neutral' contrast

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	-2, 54, 14	6.15
Orbitofrontal cortex	-38, 36, -18	3.7
Dorsomedial prefrontal cortex	-4, 46, 36	5.86
Supplementary motor Area	-6, 12, 62	6.27
Supplementary motor Area	-45, 10, 30	10.42 nda*
Supplementary motor Area	-44, 0, 40	10.60 nda*
Inferior frontal gyrus	-52, 22, 20	5.94
Frontal operculum	-52, 22, -4	9.53
Right Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	6, 52, 18	5.78
Orbitofrontal cortex	44, 26., -10	4.84
Dorsomedial prefrontal cortex	4, 52, 30	4.25
Supplementary motor area	12, 2, 72	5.46 nda
Supplementary motor area	44, 0, 54	7.43 nda*
Inferior frontal gyrus	48, 24, 12	4.52
Frontal operculum	56, 24, 6	4.16
Left Temporal		
Posterior inferior temporal cortex	-42, -44, -22	7.48
Posterior middle temporal cortex	-60, -44, 2	13.66 nda*
Posterior superior temporal cortex	-58, -48, 8	12.12 nda*
Middle temporal gyrus	-52, -28, -12	7.12 nda*
Middle temporal gyrus	-52, -12, -20	7.59 nda*
Temporal pole	-32, 10, -30	4.4
Right Temporal		
Posterior inferior temporal cortex	44, -52, -20	7.61
Posterior middle temporal cortex	54, -48, 4	8.67 nda*
Posterior superior temporal cortex	56, -48, 6	9.51
Middle temporal gyrus	52, 0, -24	6.37 nda
Temporal pole	42, 14, -32	6.38
Left Parietal		
Inferior parietal lobule	-62, -44, 26	8.61 nda*
Superior parietal lobule	-30, -48, 62	6.31 nda
Right Parietal		
Inferior parietal lobule	56, -36, 20	7.92 nda*
Superior parietal lobule	34, -42, 6	4.81 nda

nda : region not determined *a priori*

nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

CONTINUED ON NEXT PAGE

Table S1. Voxel peak coordinates for the 'amusement-neutral' contrast (continued)

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Occipital		
Lateral occipital cortex	-54, -72, 4	11.11
Inferior occipital cortex	-38, -80, -16	7.02
Medial V1	-4, -86, 4	6.86
Right Occipital		
Lateral occipital cortex	48, -74, 2	7.94
Inferior occipital cortex	38, -84, -14	12.07 nda*
Medial V1	4, -94, 8	8.7 nda*
Other Cortical Areas (Left)		
Temporo-occipital junction	-52, -58, 8	7.09 nda
Dorsal anterior cingulate gyrus	-6, 18, 30	3.71
Precuneus	-6, -52, 42	9.51 nda*
Other Cortical Areas (Right)		
Temporo-occipital junction	56, -60, 6	8.52
Precuneus	8, -56, 50	7.74 nda*
Left Subcortical		
Thalamus	-4, -16, 4	6.27
Subthalamic nucleus	-12, -12, -4	4.82
Dorsal posterior hypothalamus	-2, -4, -4	4.65 nda
Amygdala	-20, -12, -22	5.37
Hippocampus	-22, -18, -16	6.31 nda
Globus pallidus	-22, -4, -6	3.67
Periaqueductal gray	-4, -32, -14	6.67
Lower Brainstem	-6, -38, -42	4.30 nda
Right Subcortical		
Thalamus	8, -16, 6	6.37
Subthalamic nucleus	8, -14, -4	3.89
Dorsal posterior hypothalamus	4, -4, -6	3.66 nda
Amygdala	24, -2, -24	4.71
Hippocampus	28, -14, -18	7.34
Periaqueductal gray	8, -28, -14	6.41
Lower Brainstem	8, -36, -42	4.72 nda
Cerebellum		
Left cerebellar hemisphere	-40, -62, -20	4.07
Left cerebellar hemisphere	-20, -86, -27	7.50 nda*
Right cerebellar hemisphere	42, -58, -26	8.25
Right cerebellar hemisphere	18, -80, -42	14.18 nda*
Vermis	0, -62, -26	9.01 nda*

nda : region not determined *a priori*nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

Table S2. Voxel peak coordinates for the 'disgust-neutral' contrast

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left or MidSagittal Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	-2, 58, 22	5.72
Frontal pole	-10, 66, 18	4.39 nda
Supplementary motor cortex	-46, 8, 28	9.26 nda*
Supplementary motor cortex	0, 16, 52	5.01
Inferior frontal cortex	-42, 24, 18	7.31
Frontal operculum	-50, 24, 0	7.48
Right Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	6, 50, 20	4.96
Frontal pole	14, 64, 20	4.83 nda
Supplementary motor cortex	54, 22, 32	6.16 nda
Supplementary motor cortex	6, 14, 46	3.87
Inferior frontal cortex	50, 32, 10	4.87
Frontal operculum	44, 24, 10	4.54
Left Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	-42, -52, -22	3.98
Posterior superior temporal cortex	-54, -44, 6	4.12 nda
Middle temporal cortex	-54, -18, -18	4.47 nda
Middle temporal cortex	-52, -34, -6	4.81 nda
Temporal pole	-34, 12, -26	4.31
Right Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	46, -58, -24	8.42
Middle temporal cortex	58, -12, -22	4.19 nda
Temporal pole	40, 20, -26	5.26
Left Parietal Cortex		
Superior parietal lobule	-36, -50, 62	6.05 nda
Inferior parietal lobule	-60, -36, 20	6.48 nda
Right Parietal Cortex		
Superior parietal lobule	38, -44, 48	4.63 nda
Inferior parietal lobule	62, -38, 14	4.61 nda

nda : region not determined *a priori*

nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

CONTINUED ON NEXT PAGE

Table S2. Voxel peak coordinates for the 'disgust-neutral' contrast (continued)

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	-50, -64, -8	8.48
Lateral occipital cortex	-26, -88, 4	6.67 nda
Inferior occipital cortex	-36, -74, -16	3.8
Right Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	56, -66, 6	5.97
Other Cortical Areas (Left)		
Temporo-occipital junction	-54 -48, 4	5.45 nda
Dorsal anterior cingulate gyrus	-2, 26, 33	3.5
Anterior insula	-44, 20, -8	6.59
Other Cortical Areas (Right)		
Temporo-occipital junction	50, -62, 6	12.47
Dorsal anterior cingulate gyrus	6, 18, 34	3.67
Mid insula	46, 12, -6	4.53
Left Subcortical		
Thalamus	-6, -16, 2	5.58
Subthalamic nucleus	-10, -6, -8	4.89
Hypothalamus	-2, -4, -10	3.89
Amygdala	-24, -9 -16	4.29
Hippocampus	-26, -24, -14	4.87
Basal ganglia (caudate)	-12, 2, 14	5.26 nda
Basal ganglia (putamen)	-22, 10, 4	4.27
Basal ganglia (globus pallidus)	-14, -2, -2	5.49
Periaqueductal gray	-2, -30, -22	4.12
Posterior pons	-2, -28, -18	5.84
Right Subcortical		
Thalamus	10, -16, 4	6.34
Subthalamic nucleus	16, -16, -8	5.15
Hypothalamus	8, -4, -8	3.72
Amygdala	26, -2, -18	4.48
Hippocampus	26, -16, -16	5.09
Basal ganglia (caudate)	16, 10, 14	4.14 nda
Basal ganglia (putamen)	24, 4, 4	7.1
Basal ganglia (globus pallidus)	22, 0, -2	4.59
Periaqueductal gray	4, -24, -8	3.74
Posterior pons	8, -32, -20	7.72 nda*
Cerebellum		
Left cerebellar hemisphere	-44, -66, -26	3.75
Right cerebellar hemisphere	46, -60, -28	8.12
Vermis	2, -62, -38	6.24 nda

nda : region not determined *a priori*nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

Table S3 Voxel peak coordinates for the 'sexual arousal-neutral' contrast

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	-3, 54, 15	3.65
Medial ventral prefrontal cortex	-4, 58, -10	7.83
Supplementary motor area	-40, 12, 28	4.04 nda
Supplementary motor area	-40, 4, 40	6.78 nda
Supplementary motor area	-6, 8, 48	5.9
Inferior frontal sulcus	-48, 24, 8	4.35
Frontal operculum	-48, 18, 0	4.36
Right Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	8, 48, 16	6.11
Medial ventral prefrontal cortex	14, 50, 0	8.91
Supplementary motor area	48, 4, 52	5.82 nda
Supplementary motor area	54, 14, 30	5.67 nda
Supplementary motor area	10, 6, 52	4.03
Inferior frontal sulcus	46, 26, 6	4.83
Frontal operculum	48, 26, 4	4.02
Left Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	-42, -52, -22	9.47
Posterior superior temporal cortex	-62, -44, 14	6.89 nda*
Temporal pole	-24, 8, -26	5.88
Right Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	46, -52, -24	8.72
Posterior superior temporal cortex	60, -48, 6	4.19
Temporal pole	34, 14, -22	6.36
Left Parietal Cortex		
Inferior parietal lobule	-62, -30, 20	6.62 nda
Superior parietal lobule	-28, -54, 62	6.82 nda*
Right Parietal Cortex		
Inferior parietal lobule	62, -28, 38	8.83 nda*
Superior parietal lobule	36, -54, 58	7.43 nda*
Left Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	-50, -74, 6	10.14
Inferior occipital cortex	-34, -80, -18'	6.18
Medial occipital cortex	-2, -72, 6	3.92
Right Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	46, -74, -2	9.52
Inferior occipital cortex	52, -68, -12	9.18 nda*
Medial occipital cortex	2, -78, 0	4.46 nda

nda : region not determined *a priori*

nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

CONTINUED ON NEXT PAGE

Table S3 Voxel peak coordinates for the 'sexual arousal-neutral' contrast (continued)

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Other Cortical Areas (Left)		
Temporo-occipital junction	-50, -46, 4	5.18
Dorsal anterior cingulate gyrus	-4, 20, 26	3.56
Rostral dorsal anterior cingulate gyrus	-2, 40, 14	5.98
Posterior cingulate gyrus	-2, -54, 22	4.58
Anterior insula	-42, 20, -8	4
Mid insula	-40, 6, -4	6.40 nda
Ventral anterior insula	-30, 6, -14	4.93
Precuneus	-2, -54, 56	8.56 nda*
Other Cortical Areas (Right)		
Temporo-occipital junction	48, -60, 2	7.34
Dorsal anterior cingulate gyrus	8, 18, 34	3.96
Rostral dorsal anterior cingulate gyrus	2, 40, 12	5.28
Posterior cingulate gyrus	6, -52, 26	4.36
Anterior insula	42, 16, -8	5.28
Mid insula	40, 4, -4	5.15
Ventral insula	40, 8, -16	5.94
Precuneus	4, -54, 58	8.17 nda*
Left Subcortical		
Thalamus	-4, -14, 2	5.2
Subthalamic nucleus	-12, -8, -6	6.18
Hypothalamus	-6, 2, -10	5.29
Amygdala	-18, -6, -18	5.01
Hippocampus	-16, -16, -18	6.44 nda
Basal ganglia (caudate)	-10, 14, 2	4.57 nda
Basal ganglia (putamen)	-28, 4, 0	4.85
Basal ganglia (globus pallidus)	-14, -6, 2	5.63
Periaqueductal gray	-2, -26, -14	6.24
Dorsal pons	-4, -32, -40	4.98 nda
Right Subcortical		
Thalamus	2, -14, -4	6.13
Subthalamic nucleus	8, -16, -8	7.87
Hypothalamus	6, -2, -12	4.29
Amygdala	16, -6, -20	3.61
Hippocampus	24, -16, -18	6.48
Basal ganglia (caudate)	14, 12, 4	4.81 nda
Basal ganglia (putamen)	24, 0, 0	5.45
Basal ganglia (globus pallidus)	22, 2, -2	5.73
Periaqueductal gray	4, -26, -14	5.61
Dorsal pons	4, -30, -32	4.39 nda
Cerebellum		
Left cerebellar hemisphere	-42, -60, -24	4.75
Left cerebellar hemisphere	-44, -54, -30	9.17 nda*
Right cerebellar hemisphere	44, -56, -22	7.88
Right cerebellar hemisphere	40, -50, -30	8.2
Vermis	0, -68, -36	7.80 nda*

nda : region not determined *a priori*nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

Table S4 Voxel peak coordinates for the conjunction null analysis of the amusement-neutral', 'disgust-neutral', and 'sexual arousal-neutral' contrasts

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	-2, 52, 14	4.12
Orbitofrontal cortex	-36, 34, -18	3.78
Supplementary motor area	-6, 14, 52	4.19 nda
Supplementary motor area	-48, 12, 28	6.84 nda*
Supplementary motor area	-44, 4, 42	6.65 nda*
Inferior frontal gyrus	-48, 20, 12	3.91
Frontal operculum	-44, 22, 0	5.6
Right Frontal Cortex		
Medial prefrontal cortex	8, 54, 18	4.46
Orbitofrontal cortex	40, 28, -18	3.41 nda
Supplementary motor area	2, 14, 48	3.38 nda
Supplementary motor area	50, 6, 30	5.11 nda*
Supplementary motor area	44, 4, 48	4.82 nda
Frontal operculum	46, 26, 4	3.92
Left Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	-38, -68, -14	3.45
Posterior superior temporal cortex	-50, -40, 2	3.47 nda
Temporal pole	-30, 4, -22	3.56
Right Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	46, -56, -20	6.34
Posterior superior temporal cortex	52, -44, 6	4.03
Temporal pole	32, 16, -30	4.6
Left Parietal Cortex		
Inferior parietal lobule	-48, -30, 24	3.63 nda
Right Parietal Cortex		
Inferior parietal lobule	60, -30, 26	5.34 nda*

nda : region not determined *a priori*

nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

CONTINUED ON NEXT PAGE

Table S4 Voxel peak coordinates for the conjunction null analysis of the amusement-neutral, 'disgust-neutral', and 'sexual arousal-neutral' contrasts (continued)

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	-54, -68, 6	5.31
Inferior occipital cortex	-36, -76, -16	3.42
Right Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	50, -68, 2	6.84
Inferior occipital cortex	44, -50, -24	6.23 nda*
Other Cortical Areas (Left)		
Temporo-occipital junction	-50, -54, -4	5.11 nda*
Dorsal anterior cingulate gyrus	-6, 22, 30	3.31
Anterior insula	-38, 24, -6	3.61
Ventral anterior insula	-34, 4, -22	4.29
Other Cortical Areas (Right)		
Temporo-occipital junction	52, -54, 2	5.72
Posterior cingulate gyrus	12, -18, 38	3.87 nda
Mid insula	48, 12, -2	3.36
Left Subcortical		
Thalamus	-6, -14, 0	5.69
Subthalamic nucleus	-10, -12, -6	3.67
Dorsal posterior hypothalamus	-2, -4, -4	3.89 nda
Amygdala	-20, -8, -22	3.78
Hippocampus	-20, -14, -18	4.44 nda
Periaqueductal gray	-2, -30, -12	4.48
Right Subcortical		
Thalamus	6, -10, -2	4.35
Subthalamic nucleus	14, -18, -6	3.56
Dorsal posterior hypothalamus	4, -8, -6	3.6
Amygdala	22, -8, -20	5.1
Hippocampus	24, -14, -16	5.21
Periaqueductal gray	4, -30, -12	4.62
Cerebellum		
Left cerebellar hemisphere	-40, -58, -24	5
Right cerebellar hemisphere	42, -58, -30	6.55
Vermis	0, -62, -36	5.06 nda

nda : region not determined *a priori*

nda*: region not determined *a priori* but that survived a 0.05 FWE-corrected threshold

Table S5. Regions more activated for the amusement than for the disgust and sexual arousal conditions

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Temporal		
Posterior middle temporal cortex	-60, -46, 2	5.46
Middle temporal cortex	-52, -28, -12	5.01
Temporal pole	-54, 4, -24	6.02
Right Temporal		
Posterior middle temporal cortex	68, -40, -2	4.2
Temporal pole	34, 8, -40	4.44
Parietal		
Precuneus	0, -56, 54	3.73
Occipital		
Occipital cortex	4, -92, 10	4.89
Other Cortical Areas (Left)		
Temporo-parieto-occipital cortex	-52, -44, 8	5.87
Other Cortical Areas (Right)		
Temporo-parieto-occipital cortex	64, -56, 18	5.72

Table S6. Regions more activated for the disgust condition than for the amusement and sexual arousal conditions

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left Frontal Cortex		
Frontal operculum/anterior insula junction	-36, 30, 4	3.3
Right Parietal Cortex		
Postcentral gyrus	68, -24, 30	3.49
Left Temporal Cortex		
Fusiform gyrus	-28, -60, -10	3.99
Right Temporal Cortex		
Fusiform gyrus	32, -62, -8	3.46
Left Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	-26, -88, 6	5.17
Lateral occipital cortex	-26, -94, 24	3.88
Right Occipital Cortex		
Lateral occipital cortex	32, -90, 12	4.55
Other Cortical Area		
Right ventral mid insula	40, 8, -14	3.3
Subcortical Areas		
Periaqueductal gray	0, -16, -18	3.44
Posterior pons	0, -30, -20	3.42
Left globus pallidus	-8, -6, -10	3.33
Left amygdala	-26, -6, -16	3.14
Let hypothalamus	-7, -6, -12	3.13
Cerebellum		
Vermis	0, -70, -10	3.71

Table S7. Regions more activated for the sexual arousal condition than for the amusement and disgust conditions

Region Name	X, Y, Z Coordinates (MNI)	t value
Left and Mid-Sagittal Frontal Cortex		
Medial ventral prefrontal cortex	-4, 40, -16	4.14
Medial ventral prefrontal cortex	0, 38, -16	4.55
Right Frontal Cortex		
Medial ventral prefrontal cortex	4, 38, -16	4.58
Left Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	-56, -62, -12	4.14
Right Temporal Cortex		
Posterior inferior temporal cortex	42, -74, -10	3.55
Left Parietal Cortex		
Superior parietal lobule	-22, -54, 68	4.39
Superior parietal lobule	-26, -74, 52	5.29
Right Parietal Cortex		
Superior parietal lobule	28, -50, 70	4.35
Superior parietal lobule	36, -54, 56	5.17
Other Cortical Areas (Left)		
Anterior cingulate cortex	-4, 36, -14	3.83
Posterior cingulate gyrus	-4, -38, 32	4.59
Precuneus	-8, -78, 44	4.25
Precuneus	-2, -76, 48	3.61
Other Cortical Areas (Right)		
Right anterior cingulate	4, 36, -12	3.75
Posterior cingulate gyrus	2, -38, 32	5.41
Precuneus	6, -78, 50	4.62
Precuneus	8, -70, 38	4.13
Cerebellum		
Left cerebellar hemisphere	-28, -60, -30	3.35

5 – DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette thèse est d'ajouter à notre compréhension des régions cérébrales impliquées dans le traitement des émotions. Plus spécifiquement, cette thèse contribue à la caractérisation des régions préférentiellement activées lors du traitement d'informations visuelles dynamiques à haute charge émotionnelle. Cette approche contraste et peut paraître en tension avec la vaste majorité des études dans le domaine qui, elles, ont plutôt favorisé l'utilisation de stimuli visuels statiques. Un des avantages clairs de l'utilisation de stimuli statiques est la capacité d'isoler les variables et de facilement contrôler certains facteurs confondants entre les différents types de stimuli. Quoique cette approche ait permis de grandes avancées dans le domaine, elle a un coût non négligeable: la perte de la validité écologique des stimuli. En effet, les stimuli visuels qui génèrent ou modulent les émotions de notre quotidien sont généralement de nature dynamique. Isoler une sous-composante de ces stimuli pour fins d'études approfondies est certainement une étape cruciale à une bonne compréhension des microprocessus impliqués dans nos émotions mais ne permet pas de capturer la vaste panoplie d'événements se produisant dans le cerveau lors de situations réelles. D'un autre côté, il ne faudrait pas non plus se leurrer en imaginant qu'utiliser des extraits de films règle la question. Après tout, regarder des extraits de films couché et emberlificoté dans l'appareillage de la résonance magnétique est, en soit, une situation bien éloignée de notre réalité quotidienne. À toutes fins pratiques, dans la mesure où l'étude des émotions puisse être menée dans des situations aseptisées de laboratoire, les approches statiques et dynamiques sont complémentaires car la première tente de décomposer le traitement émotionnel en ses sous-composantes tandis que la seconde cible plutôt l'identification des corrélats neurobiologiques associée à la somme des sous-composantes. Cette seconde approche revêt tout son utilité sur la base des faits que 1) nous ne connaissons toujours pas les différentes sous-composantes du système émotionnel et, même si elles étaient toutes connues, 2) il n'est pas clair que la somme en question corresponde à une simple addition des sous-composantes ou à une intégration plus complexe de celles-ci.

Les trois études ont permis de démontrer un vaste réseau associé au traitement émotionnel (du moins pour la modalité visuelle). Ceci dit, la seconde étude, de nature

plus méthodologique, a servi de pont entre les deux. Sans la seconde étude, la troisième étude n'aurait pas été possible. Bien entendu, un certain acte de foi a été nécessaire car il n'était pas certain que l'amélioration du ratio signal/bruit observé lors de la seconde étude pour les stimuli de nature sexuelle se serait avérée vraie pour le dégoût et l'amusement.

5.1 – Résumé de la première étude

Dans cette première étude, les corrélats neurobiologiques associés au traitement de l'information visuelle érotique furent examinés chez 20 hommes et 20 femmes (hors de leur phase ovulatoire). Dans un premier temps, un long processus de validation des stimuli affectifs fut entamé. Des femmes et des hommes, autres que ceux qui allaient participer ultérieurement aux études par résonance magnétique fonctionnelle, prirent part aux différentes étapes de validation qui incluent l'analyse de réponses subjectives et électrodermales. Ce processus servit à identifier, parmi plus d'une centaine de courts extraits de films, les extraits qui n'avaient pas tendance à induire une réaction affective différente de celle de repos (extraits neutres) et les extraits qui avaient tendance à induire, chez les femmes et les hommes, un certain niveau d'excitation sexuelle. Nous fîmes particulièrement attention à la spécificité de l'induction affective. En d'autres termes, nous voulions éviter que les films érotiques induisent trop systématiquement des réactions affectives autres que l'excitation sexuelle. Par exemple, comme les femmes rapportent, plus fréquemment que les hommes, du dégoût face à certains types de films érotiques (Koukounas and McCabe, 1997), quelques extraits durent être éliminés sur cette base. Aussi, afin de contrôler, autant que possible, l'effet de surprise, les sujets furent prévenus qu'ils verraient des extraits conçus pour induire une réaction affective¹⁴. Dans un deuxième temps, les meilleurs extraits neutres ainsi que ceux induisant de manière spécifique une certaine excitation sexuelle chez les femmes et les hommes, furent présentés à d'autres sujets pendant des sessions d'IRMf.

¹⁴ Comme la période de validation fut faite pour les stimuli induisant respectivement de l'amusement, du dégoût, ou de l'excitation sexuelle, les sujets furent prévenus qu'ils pourraient voir des stimuli de ce type.

Nous suivîmes le paradigme classiquement utilisé en imagerie fonctionnelle (i.e. comparer une condition 'd'activation' à une condition de 'base'). Ici, les patrons d'activations associés au traitement de stimuli érotiques furent comparés à ceux associés au traitement de stimuli neutres; l'assomption implicite étant que les stimuli neutres annuleraient statistiquement les régions liées au traitement de l'information visuelle dynamique qui, quoiqu'elle fasse partie intégrante du traitement des stimuli érotiques, serait de peu d'intérêt scientifique ici.

Les hommes rapportèrent une plus forte excitation sexuelle que les femmes. Au niveau neurobiologique, des patrons d'activations très similaires furent observés chez les hommes et les femmes dans plusieurs régions dites 'limbiques' ainsi que dans des régions traditionnellement ne faisant pas partie du système limbique. Pour les deux sexes, une activation fut observée dans le cortex préfrontal médian, le cortex orbitofrontal, le gyrus cingulaire antérieur, l'insula, la jonction temporo-occipitale, les amygdales, et le striatum ventral. Des activations de l'hypothalamus et du thalamus furent aussi observées, mais seulement chez les hommes. Par contre, seule l'activation au niveau de l'hypothalamus fut observée comme étant significativement plus forte chez les hommes que chez les femmes. De plus, l'activation de l'hypothalamus fut positivement associée, chez les hommes, au degré d'excitation sexuelle rapportée.

Comme les hommes ont rapporté une plus grande excitation sexuelle que les femmes, trouver une plus grande activation de l'hypothalamus chez les hommes est en accord avec l'implication bien connue de cette région dans la régulation du comportement sexuel et de l'excitation physiologique (Pfaff et al., 1994, Sachs and Meisel, 1994). De plus, trouver une association entre l'activation hypothalamique et l'excitation sexuelle seulement chez les hommes pourrait être le reflet du fort degré de concordance souvent rapporté seulement chez les hommes, entre les indices d'excitation sexuelle (e.g. mesures de tumescence pénienne) et l'excitation sexuelle

subjective (Sackheim et al., 1984, Rosen and Beck, 1988, Koukounas and McCabe, 1997)¹⁵.

Cette première étude, faite à l'aide de films érotiques validés, confirma l'implication de plusieurs régions limbiques dans le traitement de stimuli érotiques. De plus, un corrélat clair et plausible des différences entre les hommes et les femmes fut mis en évidence.

Une des limites importantes de cette étude est le manque de données objectives d'excitation sexuelle. Ces mesures auraient permis de contrôler certaines variables confondantes telles, par exemple, le désir de se conformer aux attentes perçues ou même la timidité (qui pourrait empêcher un sujet d'admettre une excitation sexuelle). À l'époque, l'équipement permettant de faire ce genre de mesures à l'intérieur d'un dispositif d'IRMf, n'était pas accessible. Une autre limite de cette étude concerne la sélection exclusive de femmes hors de leur période ovulatoire. Ceci fut justifié par le fait que les montées de LH et FSH, qui se produisent pendant cette période de leur cycle, pourraient affecter les patrons d'activations cérébrales. Comme les femelles de la majorité des mammifères deviennent sexuellement plus réactives lors de leur période ovulatoire (Spitz et al., 1975, Harvey, 1987), il est possible que ce critère d'exclusion soit lié aux différences observées ici entre les hommes et les femmes. En d'autres termes, si nous avons sélectionné exclusivement des femmes en période ovulatoire, elles auraient possiblement réagi avec davantage d'excitation sexuelle et, quoique nous spéculons, avec une activation hypothalamique qui n'aurait pas été différente de celle observée chez les hommes. Ceci étant dit, les données qui existent sur le lien entre la réceptivité sexuelle chez la femme et la période du cycle ovulatoire est, au mieux, ténue et même contradictoire (Meuwissen and Over, 1992). Quoique Gizewski et al. (Gizewski et al., 2006) aient observé, pendant la présentation de films érotiques, des patrons d'activation plus forts du gyrus cingulaire antérieur, du cortex orbitofrontal ainsi que de l'insula chez des femmes en période ovulatoire que

¹⁵ Chez les femmes, l'association entre l'excitation sexuelle rapportée et les mesures d'excitation physiologique est généralement très faible ou parfois nulle, selon les études.

chez des femmes en phase menstruelle, il n'y a peu ou pas de différences au niveau de l'hypothalamus, suggérant que les différences d'activation hypothalamiques entre les hommes et les femmes de notre étude n'étaient pas nécessairement dues à l'exclusion de femmes en période ovulatoire. Il est à noter cependant que Gizewski et al. (2006) utilisèrent un paradigme à époques courtes (i.e. 30 secondes au lieu de 3 minutes) et qu'ils ne trouvèrent pas de différences d'activation hypothalamique entre les hommes et les femmes¹⁶, quelle que soit la phase du cycle des femmes. Une troisième limitation de l'étude fut l'utilisation de longues époques (i.e. 3 minutes par condition) plutôt que de courtes époques (30-40 secondes), plus standard en imagerie. L'utilisation de ces longues époques fut justifiée par des données suggérant que l'excitation sexuelle, telle qu'induite par des stimuli sexuels, a tendance à augmenter pendant les deux premières minutes de visualisation de stimuli érotiques (Rubinsky et al., 1987). Malgré cette justification psychologique pour l'utilisation de longues époques, il est possible que la dérive des signaux de basse fréquence (i.e. retrouvée lors des longues conditions), phénomène bien connu en IRMf (Friston et al., 2000), ait plus que contrebalancé les gains présumés d'un plus long contact continu avec les stimuli érotiques. Des éléments de réponse à cette question sont trouvés dans la deuxième étude.

5.2 – Résumé de la deuxième étude

Cette étude examina la possibilité d'utiliser un protocole classique à courtes époques pour étudier les soubassements neurobiologiques de l'excitation sexuelle à l'aide de l'IRMf. Les mêmes stimuli que ceux utilisés pour la première étude furent utilisés, pour faciliter la comparaison, mais tronqués en plusieurs séquences de 33 secondes. Les différentes séquences, qu'elles soient neutres ou érotiques, étaient présentées semi-aléatoirement d'un sujet à l'autre et séparées par des séquences de repos, aussi de 33 secondes, où rien n'était présenté aux sujets (i.e. un écran complètement bleu était

¹⁶ Néanmoins, des différences furent notées, en faveur des hommes, principalement pour les amygdales et l'insula, bilatéralement, ainsi que pour le thalamus gauche. Les différences entre les hommes et les femmes furent identiques, que le groupe de femme soit en période ovulatoire ou en phase menstruelle.

présenté). Afin de garder les analyses aussi simples que possibles, seuls des hommes prirent part à l'étude. À la fin de la session, les sujets devaient indiquer le niveau général d'excitation sexuelle ressenti pour l'ensemble des stimuli sexuels. Douze hommes participèrent à cette étude.

Le niveau d'excitation sexuelle rapportée n'était pas significativement différent de celui rapporté dans la première étude (exactement 4.15 ± 1.1 pour la seconde étude contre 3.8 ± 1.2 pour la première étude : $t = 0.97$, $p = 0.34$, test bilatéral).

Toutes les régions rapportées dans la première étude comme significativement plus actives pour la condition érotique par rapport à la condition neutre le furent aussi ici. De plus, les niveaux de significativité étaient généralement plus élevés ici malgré le fait qu'il y avait environ 50% moins d'hommes que dans la première étude. Aussi, des associations entre l'excitation sexuelle rapportée et l'activation cérébrale furent observées pour le cortex préfrontal médian et orbitofrontal, l'hypothalamus, des régions des lobes temporaux ainsi que pour le cervelet, une région du cerveau dont l'activation n'avait pas dépassé le seuil de significativité dans la première étude.

Quoique le cervelet soit traditionnellement associé à l'équilibre et au mouvement, une implication dans le traitement de l'affect est de plus en plus reconnue. Par exemple, des lésions cérébelleuses peuvent produire un émoussement de l'affect (Schmahmann and Sherman, 1998). Inversement, une stimulation du vermis cérébelleux peut induire des comportements complexes ressemblant à une excitation¹⁷ accrue (Snider and Maiti, 1976). Dans la même veine, une activation du cervelet a été détectée chez des singes mâles exposés à l'odeur d'une guenon sexuellement réceptive (Ferris et al., 2004). Quoique ceci suggère que l'activation cérébelleuse puisse être en parti de nature affective, il reste néanmoins possible que son activation observée ici reste néanmoins associée à certains aspects de la motricité comme, par exemple, une exploration visuelle accrue des scènes sexuelles (Machner et al., 2005, Voogd and Barmack, 2006).

¹⁷ Noter que cette excitation induite n'est pas nécessairement de nature sexuelle.

Une autre région activée ici mais non dans la première étude est le cortex somatosensoriel. Cette région, aussi observée comme activées dans d'autres études sur l'excitation sexuelle (Hamann et al., 2004, Gizewski et al., 2006, Wehrum et al., 2013) ainsi que sur les émotions (Damasio et al., 2000, Van den Stock et al., 2011, Saxbe et al., 2012), peut être interprétée à la lumière de l'hypothèse du marqueur somatique d'Antonio Damasio (Damasio, 1996). Selon cette hypothèse, des marqueurs¹⁸ influenceraient nos réponses face à des situations de la vie courante. Les marqueurs seraient en quelque sorte des processus biorégulateurs agissant en nous fournissant des informations sur les changements corporels internes liés aux différents choix qui s'offrent à nous à un moment donné. Quoique pour Damasio, le cortex préfrontal ventromédian serait crucial à ce processus, le cortex somatosensoriel serait aussi impliqué.

Observer ici une activation du cervelet et du cortex somatosensoriel, contrairement à ce qui avait été observé dans la première étude, peut découler d'une sensibilité accrue du protocole découlant de la répétition des conditions et de sa moins grande susceptibilité aux artefacts de basse fréquence. Alternativement, la différence des patrons d'activations pourrait être attribuable à une adaptation de certaines régions ne se produisant, possiblement, que suite à une exposition relativement prolongée à un type de stimuli.

Il est important de garder en tête qu'observer ici un patron d'activation similaire à celui noté dans la première étude n'implique pas que les mêmes processus prennent place. Aussi, même si les résultats semblent suggérer une certaine supériorité du paradigme à époques courtes sur celui à époques longues, ils n'invalident pas l'utilité potentielle des protocoles à époques longues (e.g. dans les cas où on chercherait explicitement à identifier certains corrélats neurobiologiques de la phase de plateau de l'excitation sexuelle).

¹⁸ Ces marqueurs pourraient être des sensations corporelles ou des représentations abstraites de ces sensations.

Bien entendu, de par les sujets inclus et la modalité unique d'induction utilisée ici (i.e. modalité visuelle), les résultats de cette étude ne peuvent être généralisés aux femmes et à d'autres modalités (e.g. modalité auditive (Fecteau et al., 2007)). Aussi, on pourrait faire valoir la position selon laquelle les stimuli montrant des scènes sportives soient des contrôles plus appropriés à utiliser ici que des stimuli neutres (Arnou et al., 2002). D'un côté, les stimuli exhibant des scènes de sports pourraient en effet permettre l'identification des corrélats de l'excitation qui seraient plus spécifiques à l'excitation sexuelle. Inversement, les stimuli de scènes de sports pourraient cacher des activations importantes, voire nécessaires, à l'excitation sexuelle (qu'elles soient spécifiques ou non à celle-ci). Selon cette perspective, les deux approches devraient être considérées comme complémentaires plutôt qu'en opposition.

Enfin, un dernier point à soulever est la presque parfaite adéquation entre les régions observées ici et les régions proposées par Kober et al. (2008) comme importantes dans le traitement de stimuli émotionnels. En d'autres termes, le réseau de régions activées ici n'est probablement pas spécifique au traitement de stimuli sexuels mais plutôt préférentiellement impliqué dans le traitement de stimuli affectifs. Une évaluation explicite de cette proposition est faite dans la troisième étude.

5.3 – Résumé de la troisième étude

Le but de cette étude était d'évaluer, à l'aide du protocole d'IRMf sensible de la seconde étude, dans quelle mesure les mêmes régions se retrouvent activées lors du traitement de stimuli visuels ayant pour but de générer de l'amusement, du dégoût, ou de l'excitation sexuelle. Le rationnel étant que l'observation d'un large chevauchement pour des affects si disparates aurait tendance à suggérer, du moins pour les études associées à une augmentation du niveau d'éveil ou d'excitation, qu'il existe un réseau de régions préférentiellement impliqué dans le traitement de stimuli émotionnels.

L'existence d'un tel réseau a déjà été suggérée dans le passé et la théorie la plus connue sur le sujet est, bien entendu, la théorie du système limbique. Quoique celle-ci continue d'être citée et de faire partie du langage courant et même spécialisé, plusieurs données accumulées au fil des années cadrent mal avec la théorie du système limbique telle que proposée par MacLean (Maclean, 1955). Néanmoins, le concept d'un réseau de régions données ayant tendance à s'activer systématiquement lors du traitement de stimuli émotionnels, quelle qu'en soit leur nature, demeure attrayant. Quoiqu'il en soit, si un tel réseau reflète bel et bien notre physiologie, il devrait être possible de le caractériser.

Les études sur le sujet ont révélé un chevauchement plutôt modeste entre les différentes émotions, suggérant qu'un tel réseau n'existe pas. Ceci étant dit, il est possible que ces études aient souffert d'une trop faible puissance statistique pour la détection de ce chevauchement (Phan et al., 2002, Wager et al., 2008). D'ailleurs, la méta-analyse de Kober et al., (2008)¹⁹ dont il est question en introduction a mis en évidence un ensemble de régions préférentiellement impliquées pour le traitement des émotions. Cependant, les méta-analyses, de par leur nature, amalgament une série d'études utilisant des protocoles très différents et dont les différences ne sont pas nécessairement d'emblée évidentes. Cet amalgame pourrait faire en sorte qu'un certain type d'études contribue à l'observation de certains foyers d'activation, qu'un autre type d'études contribue à l'observation de foyers d'activation différents, et que la somme des activations puisse statistiquement créer un chevauchement plus large qu'il n'existe en réalité. Pour cette raison, il est important de confirmer un tel chevauchement à l'aide d'une étude assez sensible et où toutes les variables sont maintenues constantes. Ici, armés du protocole utilisé dans notre seconde étude, nous avons examiné la question.

Afin de maximiser la sensibilité, nous avons combiné une série de stratégies. Quoique chacune de celles-ci ait été utilisée dans le passé, c'est la première fois que ces

¹⁹ Il est à noter que cette méta-analyse est essentiellement identique à celle de Wager et al. (2008), dont il est question dans la troisième étude.

stratégies sont toutes utilisées simultanément. Ces stratégies incluent l'utilisation d'extraits de films validés, d'une analyse de conjonction formelle et d'un protocole à époques courtes (plutôt qu'un protocole à époques longues ou un protocole événementiel) où les différentes conditions sont entrelacées par des périodes de 'repos'.

Il est important de clarifier que le but de l'étude n'était pas de distinguer les différentes composantes et fonctions d'un système général préférentiellement impliqué dans le traitement de stimuli émotionnels, mais plutôt d'identifier l'ensemble de ses composantes.

Pour les trois affects étudiés, un patron d'activation étendu et symétrique fut observé. L'ensemble de régions préférentiellement activées compris le cortex préfrontal médian, le gyrus cingulaire antérieur, la jonction temporo-occipitale, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, les amygdales, les hippocampes, le thalamus, les noyaux sous-thalamiques, l'hypothalamus postérieur, le cervelet, ainsi que le gyrus frontal inférieur au niveau de l'opercule frontal s'étendant jusqu'à l'insula. Un chevauchement entre ces régions fut confirmé par analyse de conjonction. Ces régions sont essentiellement les mêmes que celles observées par Kober et al. (2008) dans leur « espace neural de référence pour les émotions ».

Comme suggéré plus haut, cette étude reste silencieuse sur les rôles respectifs des différentes régions ou sous-ensembles de régions activées. Néanmoins, et quoique ceci soit spéculatif, il apparaît probable que l'activation de certaines régions soit modulée par le niveau supérieur d'attention qui est généralement sollicité par les stimuli affectifs en comparaison aux stimuli neutres. Plusieurs des régions activées à travers l'ensemble des types de stimuli affectifs inclues des régions fréquemment impliquées dans le contrôle de l'attention sélection (Nelson et al., 2010) ou sont modulées par celle-ci (e.g. aires extra-striées, (Chawla et al., 1999)). Ceci étant dit, l'ensemble des activations peut difficilement être exclusivement réduit à un phénomène attentionnel ne serait-ce que sur la base du fait que la majorité des régions activées ici ne sont pas

des régions qui sont connues pour être associées à la modulation attentionnelle (Simpson et al., 2000, Corbetta and Shulman, 2002).

De la même manière, quelques-unes des régions observées font partie du « task-positive network », un ensemble de régions généralement activées simultanément et impliquées dans les processus attentionnels et de mémoire de travail (Fox et al., 2005). De la même manière ici, l'ensemble des régions observées comme activées dans notre étude peut difficilement être simplement réduit à l'activation du « task-positive network » car plusieurs régions activées n'en font pas partie (e.g. cervelet, le cortex préfrontal médian et plusieurs structures sous-corticales).

Ceci étant dit, certaines limites sont importantes à signaler. Premièrement, le rythme cardiaque et la respiration sont des facteurs pouvant influencer les patrons d'activations cérébrales. Quoique ceux-ci ne correspondent pas à ce qu'on observe généralement en association avec les effets du rythme cardiaque et de la respiration, une certaine contamination des résultats reste possible. Deuxièmement, ayant étudié un groupe d'hommes et n'ayant utilisé que l'induction visuelle, les conclusions que l'on puisse tirer sur le traitement de stimuli affectifs doivent se limiter à l'induction par via cette modalité chez les hommes. Enfin, il est important de garder en tête que d'importantes différences entre les émotions pourraient être présentes à des échelles de résolution spatiotemporelles plus petites que celle de notre étude. Quoique cette remarque soit pertinente à notre étude, elle reste pertinente à la vaste majorité des études d'IRMf. En effet, les mesures d'IRMf intègrent des signaux provenant de larges populations de neurones et des régions observées comme activées de manière consistante à travers les différentes conditions affectives sont définies très grossièrement, allant parfois jusqu'à quelques centimètres de diamètre. Hors, des régions de cet ordre de grandeur arborent vraisemblablement des sous-ensembles de populations neuronales dédiées à des tâches très différentes. De plus, même à l'échelle de fractions de millimètres, des populations de neurones pourraient ne pas être exclusivement dédiées à une tâche spécifique et il faut noter que même des neurones individuels pourraient être impliqués dans différentes tâches (Wager et al., 2008). Ceci

nous met en garde contre une vision selon laquelle une région activée donnée soit nécessairement impliquée dans les mêmes processus pour tous les affects.

5.4 -- Éléments de réponses aux principales questions ayant motivé la thèse

5.4.1 – Y a-t-il des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les régions cérébrales impliquées dans le traitement de stimuli visuels affectivement chargés?

Les résultats de la première étude de cette thèse suggèrent une grande similarité, entre les hommes et les femmes, dans les régions préférentiellement impliquées dans le traitement d'extraits de films érotiques. Quoiqu'uniquement sur cette base on ne puisse généraliser cette conclusion à l'ensemble de la sphère affective/émotionnelle, les similitudes, chez les hommes, existant entre les patrons d'activations observés dans la troisième étude pour l'érotisme, le dégoût, et l'amusement, combinées aux données de Stevens et Hamann (Stevens and Hamann, 2012), laissent croire que l'on aurait observé des patrons similaires pour les trois affects chez les femmes et, par conséquent, des patrons similaires entre les hommes et les femmes pour les trois affects étudiés.

Bien entendu, Stevens et Hamann (2012) ont aussi mis en évidence certaines différences entre les hommes et les femmes (e.g. une plus grande activation de l'amygdale gauche chez les femmes pour les émotions/affects à valence négative). De plus, notre première étude ainsi qu'une autre de Hamann (2004), démontrent une plus grande activation de l'hypothalamus chez les hommes lors du traitement de stimuli érotiques. Quoiqu'il en soit, les différences entre les hommes et les femmes, lorsqu'observées, semblent modestes en termes de taille d'effet et leur raison d'être n'est pas claire. Elle pourraient être, entre autres, attribuables à des différences de biais attentionnels (Schirmer et al., 2008), des différences dans les expériences passées (Cahill and van Stegeren, 2003), des différences dans le déroulement temporel des réactions émotionnelles (Gard and Kring, 2007) des différences dans les processus de régulation émotionnelle (McRae et al., 2008), à de subtiles différences de latéralisation

hémisphérique dans le traitement de l'information émotionnelle (Wager et al., 2003), et à des différences génétique, hormonales, et/ou même culturelles (Stevens and Hamann, 2012). Bien entendu, ces facteurs pourraient interagir entre eux et certains pourraient être la cause de certains autres.

5.4.2 -- Y a-t-il un réseau commun impliqué dans le traitement des stimuli visuels à haute charge émotionnelle?

Les résultats de la troisième étude confirment, du moins pour le traitement de stimuli visuels affectivement chargés et ayant une nature plutôt excitatrice, qu'il existe bel et bien un ensemble de régions préférentiellement systématiquement activées lors de leur traitement. Quoique celles-ci incluent la majorité des régions du système limbique, l'adéquation entre l'ensemble de ces régions et le système limbique est imparfaite. En fait, plusieurs régions d'activation commune entre les différents affects étudiés ne font pas partie du système limbique et, à l'inverse, certaines régions faisant traditionnellement partie du système limbique (e.g. corps mamillaires, gyrus cingulaire postérieur) n'ont pas été observés comme activés dans la troisième étude. Ceci étant dit, il est à noter que Stevens et Hamann (2012) ont observé une activation différentielle des corps mamillaires entre les hommes et les femmes et que la proximité des corps mamillaires à la zone de l'hypothalamus postérieur observée dans la troisième étude ne nous permet pas d'en éliminer entièrement l'implication étant donné la relative faible résolution de notre protocole.

Il est intéressant de constater que les régions de chevauchement entre les différents affects observées dans la troisième étude sont aussi extrêmement similaires aux régions mises en évidence dans les méta-analyses de Kober et al., (2008), Wager et al. (2008) et de Lindquist et al. (2012). Comme décrit plus haut, ces derniers ont trouvé ce chevauchement sur plusieurs émotions (induites via plusieurs modalités) non examinées dans notre troisième étude, suggérant que les résultats de la troisième étude puissent être généralisables à l'ensemble de la sphère affective/émotionnelle. Prises ensembles, ces données suggèrent donc qu'il existe bel et bien un réseau de régions préférentiellement impliqué lorsqu'on traite des stimuli émotionnels.

5.5 Réflexions sur le concept de système limbique à la lumière des données actuelles

À la lumière des résultats de cette thèse et du corpus de données maintenant disponibles (Kober et al., 2008, Wager et al., 2008, Lindquist et al., 2012), on pourrait être tenté de conclure que le système limbique, dans sa forme classique, devrait simplement être adapté/modifié pour correspondre aux régions souvent activées lors du traitement de stimuli émotionnels. Par exemple, on pourrait être tenté de considérer que le système limbique ne devrait pas être constitué des régions lui étant traditionnellement assignées mais plutôt des régions observées dans notre troisième étude ou dans les analyses de Lindquist et al. (2012). Hors, en examinant les réflexions de MacLean (Maclean, 1955) et les travaux de Papez qui les ont inspirées (1937), on constate que le système limbique n'est pas simplement la somme de diverses composantes que MacLean croyait être impliquées dans le traitement des émotions mais constitue plutôt un concept faisant référence à des régions du cerveau traditionnellement considérées comme phylogénétiquement vieilles et qui, de surcroît, seraient justement celles qui seraient responsables de nos émotions. C'est de cette adéquation, qui est la pierre angulaire du système limbique, que le concept de MacLean tire toute son élégance et sa raison d'être. Sans cette adéquation (qui ne semble pas tenir la route – voir introduction et Ledoux (1996)), le concept de système limbique n'a pas sa raison d'être. En fin de comptes, je n'ai pas de difficulté à accepter qu'il puisse exister un réseau de régions préférentiellement impliquées (du moins pour la modalité visuelle) dans le traitement des émotions mais il ne s'agit pas du système limbique ou d'un nouveau système limbique. Il s'agit d'un système préférentiellement impliqué dans le traitement des émotions.

5.6 Réflexions sur l'existence d'un système exclusivement dédié aux émotions

Accepter qu'il puisse exister un réseau de régions impliquées dans le traitement des émotions n'est pas équivalent à conclure que ce réseau soit exclusivement dédié aux émotions. En effet, plusieurs des régions observées comme systématiquement activées

dans notre troisième étude et rapportées dans les méta-analyses de Wager et al. (2008), Kober et al. (2008) et Lindquist et al. (2008) sont aussi associées à des formes de traitement de l'information non liées aux émotions. Un exemple parmi d'autres est l'opercule frontal, qui est systématiquement activé à travers les émotions et est bien connu pour son importance dans la production du langage (Dronkers et al., 2007).

5.7 Réflexions sur les courants localisationiste et constructiviste

Les adeptes de la position localisationiste considèrent que les différentes émotions ont un reflet clair dans la physiologie du cerveau (Lindquist et al., 2012). Il est assumé que les différents états émotionnels sont des entités biologiques de base qui ne peuvent être subdivisées davantage et qui sont héritées. Malgré le partage de ces idées, les adeptes de ce courant peuvent se subdiviser en plusieurs sous-groupes (non nécessairement mutuellement exclusifs) incluant :

- 1) Ceux qui considèrent que chaque émotion se range dans une famille d'états qui partagent un signal similaire (e.g. expression faciale), une même physiologie, les mêmes déclencheurs, la même expérience subjective incluant les pensées et les mémoires y étant associées (Ekman and Cordaro, 2011).
- 2) Ceux qui mettent plutôt l'emphase sur une approche développementale et considèrent que nous sommes tous nés avec un répertoire distinct d'émotions primaires qui sont des réactions données en réponse à des stimuli donnés ayant un impact potentiel sur notre survie. Ces émotions primaires serviraient de base aux émotions plus complexes qui se développent au fur et à mesure que nous vieillissons (Izard, 2011).
- 3) Ceux qui mettent l'emphase sur l'aspect évolutionniste des émotions, concluant que les émotions sont des comportements spécifiques adaptés qui sont partagés par d'autres mammifères et transmis à travers la phylogénie (Panksepp, 2007).

À l'autre extrême du spectre, les adeptes du courant constructiviste adoptent une position où les émotions seraient plutôt des événements psychologiques qui émergent

d'entités psychologiques de base qui ne sont pas spécifiques aux émotions. Les tenants de cette position proposent que les émotions découleraient de la façon dont se combinent différents processus cérébraux de base non spécifiques aux émotions et assument que le rôle d'une certaine région du cerveau, dans le cadre d'un état émotif donné, dépende entre autres des autres régions qui sont co-activées et/ou co-désactivées. Bien entendu, les données obtenues à ce jour ne permettent pas de clairement trancher entre ces deux courants. D'un côté, dans les trois études de cette thèse ainsi que dans les méta-analyses de Kober (2008), Wager (2008) et Lindquist (2012), plusieurs régions connues comme étant impliquées dans divers processus pouvant être indépendants des émotions (e.g. aires langagières, aires somatosensorielles, aires visuelles), ont été observées dans le traitement des stimuli émotionnels, procurant ainsi une certaine validité à la position constructiviste. Malgré ceci, adopter par défaut, comme les équipes de Tor Wager et de Lisa Feldman Barrett semblent l'avoir fait, la position constructiviste strictement sur la base de l'incapacité de trouver des corrélats spécifiques aux différentes émotions par le biais de l'imagerie fonctionnelle, est une position qui m'apparaît fragile. Après tout, la capacité à trouver ces corrélats spécifiques dépend de l'outil utilisé et l'imagerie fonctionnelle est bien connue, entre autres, pour sa relative piètre résolution spatiale. Quoiqu'il en soit, il m'apparaît peu plausible qu'il n'y ait aucun circuit héritable et localisable dont l'activation serait associée à une émotion de base à la lumière de l'existence rapportée d'expressions émotionnelles de base présentes à travers les espèces et les cultures (Darwin, 1872, Ekman and Friesen, 1971). De plus, comme les émotions (autant leur ressenti que leur expression) apparaissent souvent en lien avec des événements ayant un impact potentiel sur notre bien-être et même potentiellement sur notre survie, il serait peu plausible qu'au moins certaines émotions de base ne se soient pas développées à travers des pressions de nature évolutionnistes.

Quoique pour le moment ténu, un certain support est accordé à cette perspective dans la troisième étude de la thèse ainsi que dans la méta-analyse de Vytal et Hamann (2010), où chaque affect étudié était associé à des activations lui étant propres et ne faisant donc pas partie de l'ensemble des régions systématiquement activées pour

toutes les émotions étudiées. Ceci suggère que l'activation ou la désactivation de certaines régions supplémentaires soit nécessaire et fonction de l'affect ou de l'émotion spécifique étudiée. Ceci étant dit, les données de spécificités rapportées dans la troisième étude étaient exploratoires, avec un seuil de significativité statistique relativement bas et nécessitent donc d'être reproduites. De la même manière, Vytal et Hamann (2010), doivent être capable de démontrer que les spécificités qu'ils ont rapportées survivent à une évaluation statistique formelle où les activations qui apparaissent spécifiques à une émotion de base donnée le restent lorsque comparées au patron d'activation de l'ensemble des autres émotions de base.

Pour le moment, la position qui m'apparaît la plus plausible à la lumière de toutes les données disponibles est que la 'vérité' se situe quelque part entre les deux courants.

5.8 Autres apports de la thèse

Un des apports de cette thèse est la création de films standardisés à haute charge émotionnelle et le développement d'un protocole sensible pour l'étude des émotions en imagerie fonctionnelle par résonance magnétique. Les extraits de films ont d'ailleurs été utilisés par des chercheurs allemands (Gizewski et al., 2006) et, plus récemment, utilisés par l'équipe de Dr. Ahmad Hariri (Duke University).

5.9 Implications cliniques de certains résultats de la thèse

Les résultats de l'analyse de conjonction, soutenant l'existence d'un vaste réseau impliqué dans le traitement de stimuli émotionnels, suggèrent fortement que tout patient souffrant d'une lésion impliquant une des régions de ce réseau devrait faire l'objet d'une évaluation neuropsychologique orientée vers la détection de troubles de natures émotionnels. Quoique, comme mentionné plus haut, une vision exclusivement constructiviste soit probablement difficile à défendre, l'adoption du principe selon lequel différentes composantes psychologiques définies, dans une certaine mesure, par les différents réseaux mis en évidence par Kober et al. (2008), m'apparaît comme une

position tout à fait acceptable et utile à prendre en considération ici. En effet, des tâches neuropsychologiques émotionnelles centrées sur les différents rôles des sous-réseaux pourraient mettre en évidence de subtiles difficultés d'expressions ou d'expériences émotionnelles. Bien entendu, si on endosse la position constructiviste, les lacunes neuropsychologiques liées aux lésions de ces sous-réseaux ne se limiteraient pas à la sphère émotionnelle.

Aussi, si la perspective de Kober et al. (2008) est juste, elle implique potentiellement que certaines différences individuelles en termes de personnalité découleraient de la manière dont s'intègrent les différents sous-réseaux et/ou des différences dans le poids ou l'impact que prend chaque sous-réseaux. Par extension, certaines psychopathologies pourraient découler d'une dysfonction d'intégration des différents réseaux ou même d'une dysfonction d'un réseau particulier.

5.10 Note sur certaines limites potentielles des résultats des études incluses dans la thèse

5.10.1 -- Impact de la densité vasculaire sur les patrons d'activations observées

Une récente étude a mis en évidence une corrélation positive entre la densité vasculaire et le signal BOLD (Vigneau-Roy et al., 2013). À la lumière de ceci, il serait possible que certains des foyers d'activation observés dans les 3 études de cette thèse aient été influencés par le degré de densité vasculaire. Or, les régions où le plus grand impact de la densité vasculaire se fait sentir est au niveau du cuneus, du précuneus, du culmen, et des régions de Brodmann 9, 10, et 47. À l'exception du culmen, ces régions ne sont pas prédominantes dans la majorité des analyses de cette thèse, suggérant que la vaste majorité des foyers d'activation observés ici ne sont pas des artefacts liés à la densité vasculaire.

5.10.2 – Impact de la faible résolution spatiale et temporelle du paradigme d'IRMf utilisé ici sur les résultats observés

La faible résolution spatiale et temporelle du paradigme d'imagerie utilisé pour les travaux de cette thèse a certainement eu un impact sur les résultats observés. Par exemple, il est possible qu'il existe de subtiles différences dans l'actualisation temporelle de composantes des patrons d'activations pour les différents affects/émotions. De la même manière, une résolution spatiale accrue aurait peut-être mis en évidence des différences où la résolution utilisée n'a pu mettre en évidence qu'un chevauchement.

5.10.3 – Limites dans l'analyse de relations entre les données subjectives rapportées et l'activation cérébrale

Quoique la relation entre l'excitation sexuelle rapportée et l'activation cérébrale ait été étudiée dans les deux premiers articles de cette thèse, le lien entre l'expérience émotionnelle et l'activation cérébrale pour les autres émotions n'a pas été examiné. Pourtant, une telle analyse aurait permis d'établir un lien entre le ressenti et l'activation cérébrale pour ces autres émotions et de voir si cette association diffère à travers les émotions étudiées malgré le chevauchement observé entre celles-ci. Ceci étant dit, il ne faut pas perdre de vue que les données subjectives ne correspondent pas nécessairement au réel ressenti de l'individu. En effet, il est bien connu que, dans certains cas, les sujets peuvent tenter de répondre aux attentes de l'investigateur plutôt que de donner l'intensité réelle de leur ressenti. De la même manière, certains sujets peuvent être mal-à-l'aise de fournir la réelle valeur de leur ressenti (e.g. certains pourraient être mal-à-l'aise d'avouer avoir ressenti une forte excitation sexuelle).

5.10.4 – Limites inhérentes au paradigme impliquant des stimuli visuels dynamiques

Une des forces de cette étude consiste en l'utilisation de stimuli dynamiques visuels validés permettant de cibler, avec une certaine spécificité, les émotions d'intérêts et de permettre d'examiner simultanément les corrélats liés à l'ensemble du processus émotionnel (i.e. du traitement initial de l'information visuelle à l'expérience

émotionnelle). Hors, ce paradigme comporte un coût non négligeable : l'impossibilité de caractériser les différentes sous-composantes du traitement émotionnel. Quoiqu'une analyse de covariance à la manière de Kober et al. (2008) soit possible et que l'identification de différents sous-réseaux puisse aussi être confirmée ici, ce paradigme ne permettrait pas d'identifier le rôle des différents sous-réseaux.

5.11 – Sommaire des principales conclusions

1) À part pour l'hypothalamus, il existe pour le traitement de stimuli visuels érotiques une grande similarité entre les patrons d'activations des hommes et des femmes.

2) Le traitement de stimuli visuels érotiques induit une activation significativement plus forte de l'hypothalamus chez les hommes que chez les femmes.

3) L'excitation sexuelle rapportée suite au traitement de stimuli visuels érotiques est positivement corrélée à l'activation de l'hypothalamus chez les hommes.

4) Les avantages de l'utilisation de courtes époques pour les paradigmes d'activation émotionnelles via des stimuli visuels dynamiques semblent en contrebalancer les inconvénients.

5) Le traitement de stimuli visuels affectivement chargés et ayant une nature plutôt excitatrice induisent une activation d'un même ensemble de régions, quelle que soit la valence des stimuli.

6) Les patrons d'activation rapportés pour le traitement de stimuli érotiques n'est pas spécifique au traitement de nature érotique car il est observé pour d'autres modalités d'affects/émotions.

7) Il n'y a qu'un chevauchement partiel entre les régions du système limbique tel que proposé par MacLean et l'ensemble des régions activées ici dans le traitement de stimuli visuels affectivement chargés.

5.12 – Suggestions pour de futures études

Bien entendu, malgré les quelques décennies d'imagerie fonctionnelle en neurosciences affectives, il n'en reste pas moins que nous n'en sommes qu'à nos premiers balbutiements et avons donc encore beaucoup à faire.

Les études d'imagerie doivent commencer à éviter de suggérer que l'activation localisée à un certain endroit, souvent très grossièrement défini, ne constitue le reflet que d'un seul processus. Par exemple, l'activation que nous observons au niveau de la jonction temporo-occipitale droite est constituée d'environ 20 000 voxels. Il est commun d'essayer d'attribuer à cet amalgame de voxels, un processus unique. Hors, nous savons très bien que les rôles des différentes régions cérébrales peuvent varier d'un millimètre à l'autre.

Nous devons aussi arrêter de nous limiter à des études corrélationnelles entre l'activation d'une région et une tâche expérimentale et plutôt commencer à étudier les patrons de connectivité structurale et fonctionnelle entre différentes régions. Il est possible que le rôle de différentes régions varie plus en moins en fonction des autres régions qui sont co-activées ou désactivées. Dans la même veine, maintenant qu'un réseau préférentiellement impliqué dans le traitement des stimuli visuels semble avoir commencé à être caractérisé, mettre à jour les contributions des différentes composantes de ce réseau et comprendre comment elles interagissent entre elles, est une prochaine étape nécessaire à notre compréhension des affects et des émotions.

Finalement, essayer de comprendre comment les variables interindividuelles influencent les résultats d'imagerie est une avenue prometteuse (Hermann et al., 2013). Il ne serait pas surprenant de constater que les associations entre les patrons d'activations fonctionnelles varient en fonctions de certains traits de personnalité des individus ou même de l'humeur du moment.

6 – RÉFÉRENCES GÉNÉRALES

Adolphs R (2001) The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 11:231-239.

Adolphs R (2008) Fear, faces, and the human amygdala. *Curr Opin Neurobiol* 18:166-172.

Arnow BA, Desmond JE, Banner LL, Glover GH, Solomon A, Polan ML, Lue TF, Atlas SW (2002) Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain* 125:1014-1023.

Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW (2003) Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 6:115-116.

Aron AR, Shohamy D, Clark J, Myers C, Gluck MA, Poldrack RA (2004) Human midbrain sensitivity to cognitive feedback and uncertainty during classification learning. *J Neurophysiol* 92:1144-1152.

Badre D, Poldrack RA, Pare-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD (2005) Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron* 47:907-918.

Bard P (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the central nervous system. *Am J Physiol* 84:490-513.

Bard P (1929) Emotion. I. The neuro-humoral basis of emotional reactions. In: *The Foundations of Experimental Psychology* (Murchison, C., ed), pp 449-487 Worcester: Clark University Press.

Bard P, Rioch DM (1937) A study of four cats deprived of neocortex and additional portions of the forebrain. *Johns Hopkins Med J* 60:73-153.

Barrett LF, Mesquita B, Ochsner KN, Gross JJ (2007) The experience of emotion. *Annu Rev Psychol* 58:373-403.

- Barsalou LW, Wiemer-Hastings K (2005) Situating abstract concepts. In: Grounding cognition: The role of perception and action in memory, language, and thought (Pecher, D. and Zwaan, R., eds), pp 129-163 Cambridge: Cambridge University Press.
- Benison S, Barger AC, Wolfe EL (1987) Walter B. Cannon: The Life and Times of a Young Scientist. Cambridge, MA: Belknap/Harvard University Press.
- Bowers CA, LaBarba RC (1988) Sex differences in the lateralization of spatial abilities: a spatial component analysis of extreme group scores. *Brain Cogn* 8:165-177.
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17:875-887.
- Buzsaki G, Moser EI (2013) Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci* 16:130-138.
- Cahill L, van Stegeren A (2003) Sex-related impairment of memory for emotional events with beta-adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem* 79:81-88.
- Cannon WB (1915) *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage*. New York: D. Appleton & Co.
- Cannon WB (1927) The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology* 39:106-124.
- Cannon WB (1931) Again the James-Lange and the thalamic theories of emotion. *Psychological Review* 38:281-295.
- Chawla D, Rees G, Friston KJ (1999) The physiological basis of attentional modulation in extrastriate visual areas. *Nat Neurosci* 2:671-676.

- Chein JM, Fissell K, Jacobs S, Fiez JA (2002) Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiol Behav* 77:635-639.
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:201-215.
- Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3:655-666.
- Craig AD (2009) How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10:59-70.
- Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ (2004) Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7:189-195.
- Dalgleish T (2004) The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 5:583-589.
- Damasio A (2003) *Looking for Spinoza: Joy, sorry, and the feeling brain*. New York: Harcourt.
- Damasio AR (1996) The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351:1413-1420.
- Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3:1049-1056.
- Darwin C (1872) *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. New York and London: D. Appleton and Company.
- Davidson RJ, Ekman P, Saron CD, Senulis JA, Friesen WV (1990) Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. I. *J Pers Soc Psychol* 58:330-341.
- Davis M (1992a) The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 13:35-41.

- Davis M (1992b) The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15:353-375.
- Delgado MR, Nystrom LE, Fissell C, Noll DC, Fiez JA (2000) Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *J Neurophysiol* 84:3072-3077.
- Denson TF, Pedersen WC, Ronquillo J, Nandy AS (2009) The angry brain: neural correlates of anger, angry rumination, and aggressive personality. *J Cogn Neurosci* 21:734-744.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1):279-306.
- Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis EA (2007) Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain* 130:1432-1441.
- Edelman GM, Tononi G (2001) *A Universe of Consciousness: how matter becomes imagination*: Basic Books.
- Ekman P (1992) An argument for basic emotions. *Cognition and Emotion* 6:169-200.
- Ekman P, Cordaro DT (2011) What is meant by calling emotions basic. *Emotion Review* 3:364-370.
- Ekman P, Friesen WV (1971) Constants across cultures in the face and emotion. *J Pers Soc Psychol* 17:124-129.
- Erhan H, Borod JC, Tenke CE, Bruder GE (1998) Identification of emotion in a dichotic listening task: event-related brain potential and behavioral findings. *Brain Cogn* 37:286-307.

- Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164:1476-1488.
- Fecteau S, Belin P, Joanette Y, Armony JL (2007) Amygdala responses to nonlinguistic emotional vocalizations. *Neuroimage* 36:480-487.
- Ferris CF, Snowdon CT, King JA, Sullivan JM, Jr., Ziegler TE, Olson DP, Schultz-Darken NJ, Tannenbaum PL, Ludwig R, Wu Z, Einspanier A, Vaughan JT, Duong TQ (2004) Activation of neural pathways associated with sexual arousal in non-human primates. *J Magn Reson Imaging* 19:168-175.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (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* 102:9673-9678.
- Freese JL, Amaral DG (2005) The organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 486:295-317.
- Friedman BH (2010) Feelings and the body: the Jamesian perspective on autonomic specificity of emotion. *Biol Psychol* 84:383-393.
- Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline J (2000) To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. *Neuroimage* 12:196-208.
- Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE (1998) The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:906-913.
- Gard MG, Kring AM (2007) Sex differences in the time course of emotion. *Emotion* 7:429-437.

- Gibbs EL, Gibbs FA, Fuster B (1948) Psychomotor epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry* 60:331-339.
- Gizewski ER, Krause E, Wanke I, Forsting M, Senf W (2006) Gender-specific cerebral activation during cognitive tasks using functional MRI: comparison of women in mid-luteal phase and men. *Neuroradiology* 48:14-20.
- Goldin PR, Hutcherson CA, Ochsner KN, Glover GH, Gabrieli JD, Gross JJ (2005) The neural bases of amusement and sadness: a comparison of block contrast and subject-specific emotion intensity regression approaches. *Neuroimage* 27:26-36.
- Gray TS, Piechowski RA, Yracheta JM, Rittenhouse PA, Betha CL, van der Kar LD (1993) Ibotenic acid lesions in the bed nucleus of the stria terminalis attenuate conditioned stress induced increases in prolactin, ACTH, and corticosterone. *Neuroendocrinology* 57:517-524.
- Grossman M, Wood W (1993) Sex differences in intensity of emotional experience: a social role interpretation. *J Pers Soc Psychol* 65:1010-1022.
- Hamann S, Herman RA, Nolan CL, Wallen K (2004) Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat Neurosci* 7:411-416.
- Harvey SM (1987) Female sexual behavior: fluctuations during the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 31:101-110.
- Hasson U, Nir Y, Levy I, Fuhrmann G, Malach R (2004) Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science* 303:1634-1640.
- Hermann A, Leutgeb V, Scharmuller W, Vaitl D, Schienle A, Stark R (2013) Individual differences in cognitive reappraisal usage modulate the time course of brain activation during symptom provocation in specific phobia. *Biology of mood & anxiety disorders* 3:16.

Herrick CJ (1933a) The Functions of the Olfactory Parts of the Cerebral Cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 19:7-14.

Herrick CJ (1933b) Morphogenesis of the Brain. *Journal of Morphology* 54:233-258.

Hines M, Chiu L, McAdams LA, Bentler PM, Lipcamon J (1992) Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behav Neurosci* 106:3-14.

Izard CE (2011) Forms and functions of emotions: Matters of emotion-cognition interactions. *Emotion Review* 3:371-378.

Jackson JH, Stewart P (1899) Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with intellectual aura (dreamy state) in a patient who had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporo-sphenoidal lobe. *Brain* 22:534-549.

James W (1884) What is an Emotion? *Mind* 9:188-205.

James W (1890) The Emotions. In: *Principles of Psychology*, vol. 2 New York: Holt.

Jasper H, Kershman J (1941) Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Archives of Neurology and Psychiatry* 45:903-943.

Kapp BS, Pascoe JP, Bixler MA (1984) The amygdala: A neuroanatomical systems approach to its contributions to aversive conditioning. In: *Learning and computational neuroscience: Foundations of adaptive networks* (Gabriel, M. and Moore, J., eds) Cambridge: MIT Press.

Karten HJ, Shimizu T (1991) Are visual hierarchies in the brains of the beholders? Constancy and variability in the visual system of birds and mammals. In: *The changing visual system* (Bagnoli, P. and Hodos, W., eds), pp 51-59 New York: Plenum.

- Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE (1948) *Sexual Behavior in the Human Male*. Philadelphia: Saunders.
- Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE, Gebhard P (1953) *Sexual behavior in the human female*. Philadelphia: Saunders.
- Klüver H, Bucy PC (1937) "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in Rhesus monkeys. *American Journal of Physiology* 119:352-353.
- Klüver H, Bucy PC (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Archives of Neurology and Psychiatry* 42:979-1000.
- Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wager TD (2008) Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 42:998-1031.
- Koukounas E, McCabe M (1997) Sexual and emotional variables influencing sexual response to erotica. *Behav Res Ther* 35:221-230.
- Kring AM, Gordon AH (1998) Sex differences in emotion: expression, experience, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 74:686-703.
- Laird AR, Fox PM, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, Turkeltaub PE, Kochunov P, Fox PT (2005) ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 25:155-164.
- Lane RD, McRae K (2004) Neural substrates of conscious emotional experience: a cognitive-neuroscientific perspective. In: *Consciousness, emotional self-regulation and the brain* (Beauregard, M., ed), pp 87-122 Amsterdam: John Benjamins.
- Lange CG (1885) *The mechanisms of the emotions* (Classic's Editor's note: This is a translation of a passage from Lange's *Om Sindsbevaegelser* (1885) from

Lange's Ueber Gemüthsbewegungen. Eine psycho-physiologische Studie (1887). In: *The Classical Psychologists* (Rand, B., ed), pp 672-684 Boston: Houghton Mifflin.

Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE (2004) Attention to intention. *Science* 303:1208-1210.

Leach LS, Christensen H, Mackinnon AJ, Windsor TD, Butterworth P (2008) Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 43:983-998.

Ledoux J (1991) Emotion and the limbic system concept. *Concepts in neuroscience* 2:169-199.

Ledoux J (1996) *The emotional brain*. New York: Simon & Schuster.

Ledoux JE (1984) *Cognition and Emotion: Processing Functions and Brain Systems*. In: *Handbook of Cognitive Neuroscience* (Gazzaniga, M. S., ed), pp 357-368 New York: Plenum Publishing Corp.

LeDoux JE (1993) Emotional memory systems in the brain. *Behav Brain Res* 58:69-79.

LeDoux JE (1995) Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol* 46:209-235.

LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155-184.

LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ (1988) Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 8:2517-2529.

Ledoux JE, Romanski LM, Xagoraris AE (1989) Indelibility of subcortical emotional memories. *Journal of Neuroscience* 8:2517-2519.

- Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN (2007) Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 36:1065-1073.
- Levenson RW, Ekman P, Heider K, Friesen WV (1992) Emotion and autonomic nervous system activity in the Minangkabau of west Sumatra. *J Pers Soc Psychol* 62:972-988.
- Levine SC, Levy J (1986) Perceptual asymmetry for chimeric faces across the life span. *Brain Cogn* 5:291-306.
- Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF (2012) The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci* 35:121-143.
- Machner B, Sprenger A, Kompf D, Heide W (2005) Cerebellar infarction affects visual search. *Neuroreport* 16:1507-1511.
- MacLean PD (1949) Psychosomatic disease and the visceral brain; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosom Med* 11:338-353.
- Maclean PD (1952) Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4:407-418.
- Maclean PD (1955) The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 73:130-134.
- MacLean PD (1970) The triune brain, emotion and scientific bias. In: *The neurosciences: Second study program* (Schmitt, F. O., ed), pp 336-349 New York: Rockefeller University Press.

- Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ (2009) Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 10:141-152.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT (1997) Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8:1057-1061.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48:830-843.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156:675-682.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660.
- McRae K, Ochsner KN, Mauss IB, Gabrieli JD, Gross JJ (2008) Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group Processes & Intergroup Relations* 11:143-162.
- Meuwissen I, Over R (1992) Sexual arousal across phases of the human menstrual cycle. *Arch Sex Behav* 21:101-119.
- Mills CK (1912) The cortical representation of emotion, with a discussion of some points in the general nervous system mechanism of expression in its relation to organic nervous disease and insanity. *Proceedings of the American Medico-Psychological Association* 19:297-300.

- Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Hopwood MJ (1996) Lesion location and poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:399-403.
- Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003) Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3:207-233.
- Nelson SM, Dosenbach NU, Cohen AL, Wheeler ME, Schlaggar BL, Petersen SE (2010) Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Struct Funct* 214:669-680.
- Neylan TC (1997) Temporal Lobe and Behavior: Klüver and Bucy's Classic. *Journal of Neuropsychiatry* 9:606-620.
- Northcutt RG, Kaas JH (1995) The emergence and evolution of mammalian neocortex. *Trends Neurosci* 18:373-379.
- O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004) Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304:452-454.
- Orozco S, Ehlers CL (1998) Gender differences in electrophysiological responses to facial stimuli. *Biol Psychiatry* 44:281-289.
- Panksepp J (2007) Neurologizing the Psychology of Affects: How Appraisal-Based Constructivism and Basic Emotion Theory Can Coexist. *Perspectives On Psychological Science* 2:281-296.
- Panksepp J (2008) The Affective Brain and Core Consciousness. In: *Handbook Affective Emotions* (Lewis, M. et al., eds), pp 47-67 New York: The Guildford Press.
- Papez JW (1937) A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 38:725-743.

Paradiso S, Chemerinski E, Yazici KM, Tartaro A, Robinson RG (1999) Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:664-667.

Penfield W (1933) The Wesley M. Carpenter Lecture: The Influence of the Diencephalon and Hypophysis Upon General Autonomic Function. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 9:613-637.

Penfield W, Faulk ME, Jr. (1955) The insula; further observations on its function. *Brain* 78:445-470.

Pessoa L, Adolphs R (2010) Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci* 11:773-783.

Pfaff DW, Schwartz-Giblin S, McCarthy MM, Kow L-M (1994) Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors. In: *Physiology of reproduction* (Knobil, E. and Neill, J. D., eds) New York: Raven Press.

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16:331-348.

Phelps EA, Anderson AK (1997) Emotional memory: what does the amygdala do? *Curr Biol* 7:R311-314.

Posner MI, DiGirolamo GJ (1998) Executive attention: Conflict, target detection, and cognitive control. In: *The attentive brain* (Parasuraman, R., ed) Cambridge: MIT Press.

Ranson SW (1934) The Hypothalamus: Its Significance for Visceral Innervation and Emotional Expression. *Tr Coll Physicians Philadelphia* 2:222-242.

- Ray RD, Ochsner KN, Cooper JC, Robertson ER, Gabrieli JD, Gross JJ (2005) Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5:156-168.
- Reinders AA, den Boer JA, Buchel C (2005) The robustness of perception. *Eur J Neurosci* 22:524-530.
- Rey-Debove J, Rey A (2009) *Le Nouveau Petit Robert de la Langue Française*.
- Rosen RC, Beck JG (1988) *Patterns of sexual arousal*. New York: The Guildford Press.
- Rottenberg J, Rey R, Gross J (2007) Emotion Elicitation Using Film Clips. In: *The Handbook of Emotion Elicitation and Assessment* (Coan, J. A. and Allen, J. J. B., eds): Oxford University Press.
- Rubinsky HJ, Eckerman DA, Rubinsky EW, Hoover CR (1987) Early-phase physiological response patterns to psychosexual stimuli: comparison of male and female patterns. *Arch Sex Behav* 16:45-56.
- Russo P, Persegani C, Papeschi LL, Nicolini M, Trimarchi M (2000) Sex differences in hemisphere preference as assessed by a paper-and-pencil test. *Int J Neurosci* 100:29-37.
- Sachs BD, Meisel RL (1994) The physiology of male sexual behavior. In: *Physiology of reproduction* (Knobil, E. and Neill, J. D., eds) New York: Raven Press.
- Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N (1982) Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Arch Neurol* 39:210-218.
- Sackeim HA, Gur RC (1978) Lateral asymmetry in intensity of emotional expression. *Neuropsychologia* 16:473-481.

Sackheim DK, Barlow DH, Bech JG, Abrahamson DJ (1984) The effect of an increased awareness of erectile cues on sexual arousal. *Behaviour Research and Therapy* 22:151-158.

Sander D, Grafman J, Zalla T (2003) The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci* 14:303-316.

Saxe DE, Yang XF, Borofsky LA, Immordino-Yang MH (2012) The embodiment of emotion: language use during the feeling of social emotions predicts cortical somatosensory activity. *Soc Cogn Affect Neurosci*.

Schachter S, Singer JE (1962) Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychol Rev* 69:379-399.

Schirmer A, Escoffier N, Zysset S, Koester D, Striano T, Friederici AD (2008) When vocal processing gets emotional: on the role of social orientation in relevance detection by the human amygdala. *Neuroimage* 40:1402-1410.

Schmahmann JD, Sherman JC (1998) The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 (Pt 4):561-579.

Simpson JR, Ongur D, Akbudak E, Conturo TE, Ollinger JM, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME (2000) The emotional modulation of cognitive processing: an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2:157-170.

Snider RS, Maiti A (1976) Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res* 2:133-146.

Spitz CJ, Gold AR, Adams DB (1975) Cognitive and hormonal factors affecting coital frequency. *Arch Sex Behav* 4:249-263.

Squire LR (1992) Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99:195-231.

- Starkstein SE, Robinson RG, Honig MA, Parikh RM, Joselyn J, Price TR (1989) Mood changes after right-hemisphere lesions. *Br J Psychiatry* 155:79-85.
- Stevens JS, Hamann S (2012) Sex differences in brain activation to emotional stimuli: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 50:1578-1593.
- Stoleru S, Gregoire MC, Gerard D, Decety J, Lafarge E, Cinotti L, Lavenne F, Le Bars D, Vernet-Maury E, Rada H, Collet C, Mazoyer B, Forest MG, Magnin F, Spira A, Comar D (1999) Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch Sex Behav* 28:1-21.
- Swanson LW, Petrovich GD (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21:323-331.
- Thomsen DK, Mehlsen MY, Viidik A, Sommerlund B, Zachariae R (2005) Age and gender differences in negative affect - Is there a role for emotion regulation? *Personality and Individual Differences* 38:1935-1946.
- Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002) Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16:765-780.
- Valenstein ES, Cox VC, Kakolewski JW (1968) Modification of motivated behavior elicited by electrical stimulation of the hypothalamus. *Science* 159:1119-1121.
- Van den Stock J, Tamietto M, Sorger B, Pichon S, Grezes J, de Gelder B (2011) Cortico-subcortical visual, somatosensory, and motor activations for perceiving dynamic whole-body emotional expressions with and without striate cortex (V1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:16188-16193.
- Vigneau-Roy N, Bernier M, Descoteaux M, Whittingstall K (2013) Regional variations in vascular density correlate with resting-state and task-evoked blood oxygen level-dependent signal amplitude. *Hum Brain Mapp*.
- Voogd J, Barmack NH (2006) Oculomotor cerebellum. *Prog Brain Res* 151:231-268.

- Vytal K, Hamann S (2010) Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 22:2864-2885.
- Wager TD, Feldman Barrett L, Bliss-Moreau E, Lindquist KA, Duncan S, Kober H, Joseph J, Davidson M, Mize J (2008) The Neuroimaging of Emotion. In: *Handbook of Emotions* (Lewis, M. et al., eds), p 848 New York: The Guildford Press.
- Wager TD, Jonides J, Smith EE, Nichols TE (2005) Toward a taxonomy of attention shifting: individual differences in fMRI during multiple shift types. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5:127-143.
- Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003) Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19:513-531.
- Wang GJ, Tomasi D, Backus W, Wang R, Telang F, Geliebter A, Korner J, Bauman A, Fowler JS, Thanos PK, Volkow ND (2008) Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage* 39:1824-1831.
- Wehrum S, Klucken T, Kagerer S, Walter B, Hermann A, Vaitl D, Stark R (2013) Gender commonalities and differences in the neural processing of visual sexual stimuli. *The journal of sexual medicine* 10:1328-1342.
- Weissman DH, Gopalakrishnan A, Hazlett CJ, Woldorff MG (2005) Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cereb Cortex* 15:229-237.
- Whalen PJ (2007) The uncertainty of it all. *Trends Cogn Sci* 11:499-500.
- Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Fischer H, Wright CI, Rauch SL (2001) A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger. *Emotion* 1:70-83.

Wright CI, Wedig MM, Williams D, Rauch SL, Albert MS (2006) Novel fearful faces activate the amygdala in healthy young and elderly adults. *Neurobiol Aging* 27:361-374.