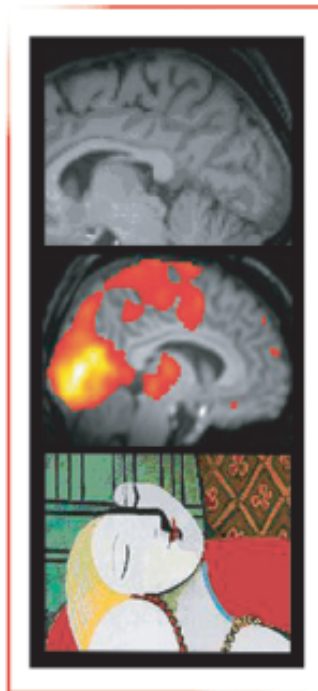


Corrélatés cérébraux de la consolidation de la mémoire émotionnelle Etude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle



- Virginie Sterpenich -

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences
Juillet 2008

Détail du tableau « Le rêve »
Pablo Picasso
1932

Université de Liège
Faculté des Sciences
Centre de Recherches du Cyclotron

**Corrélatés cérébraux de la consolidation de la mémoire
émotionnelle.
Etude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.**

Virginie Sterpenich

Promoteur : Pr Pierre Maquet
Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences
Juillet 2008

**Composition du jury présent lors de la défense orale le 2 juillet 2008 à
l'Université de Liège**

Prof. Jean-Pierre Thomé, Président du jury
Université de Liège

Dr. Pierre Maquet, Promoteur
Université de Liège

Prof. Patrick Vuilleumier
Université de Genève

Prof. Philippe Peigneux
Université libre de Bruxelles

Dr. Fabienne Collette
Université de Liège

Prof. Pascal Poncin
Université de Liège

Merci !

Avant tout, je tiens à remercier tout spécialement Pierre Maquet qui m'a accueillie au Centre de Recherches du Cyclotron, m'a suivie et aiguillée tout au long de ces quatre années de doctorat. Son enthousiasme communicatif, son immense savoir scientifique, sa disponibilité, sa motivation, et ses précieux conseils m'ont fait découvrir et apprécier le domaine passionnant des neurosciences.

Je remercie également le Fond National de la Recherche Scientifique de m'avoir permis de réaliser cette thèse, et de partager et communiquer mes résultats aux quatre coins d'Europe, voire du monde.

Un grand merci aussi à André Luxen, grand horloger du cyclotron, qui m'a permis, grâce aux nombreuses démarches qu'il a entreprises, d'aller présenter mes résultats dans tous ces congrès, si enrichissants dans la vie d'un scientifique.

Je voudrais remercier les professeurs Jean-Pierre Thomé, Patrick Vuilleumier, Philippe Peigneux, Fabienne Collette et Pascal Poncin, d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, d'y consacrer du temps et de me donner la chance d'en débattre avec eux.

Merci encore à Evelyne, Christian, Fabienne et Christophe pour leur précieuse aide technique, électronique et statistique.

Je tiens tout spécialement à remercier tous les membres du CRC qui rendent le quotidien agréable et qui participent activement à la bonne ambiance du labo.

Tout d'abord, merci Geneviève qui a tout suivi, tout compris, tout subi, et qui m'a soutenue jusqu'au bout. A Gilles qui, malgré lui, a subi notre « girls power » dans le petit bureau du haut. A Christina avec qui j'ai partagé de nombreuses pauses papotes et aux locataires qui ont réussi à survivre au grand bureau d'en bas : Fred, Thanh, Martin, Luca, Ariane et Laura. Merci aussi à tous les autres : Mélanie, Caroline, Dorothee, Todd, Steven, Audrey, Marie, Pierre, Quentin, Victor, Gaétan, Eric, Christine, Annick, Brigitte, Géraldine, Annabelle, Stephen, Manu et Gilberte.

Je remercie tous ceux qui ont passé des longues heures en tant que témoin le jour et surtout la nuit, pour m'aider, tout en faisant bien entendu avancer la science. Ils connaissent maintenant les plaisirs du travail nocturne et les affres d'un sommeil dérangé...

Je tiens à faire un petit clin d'œil à tous les volontaires qui ont accepté de participer à mes diverses études, qui ont pris de leur temps et un peu de notre argent pour venir essayer de dormir au labo ou dans le scanner. Sans eux, cette recherche n'aurait pas de substance. Une dernier clin d'œil au scanner IRM qui n'a pas flanché quand j'avais besoin de lui et que j'entendrai encore longtemps bourdonner...

Un énorme merci à mes amis, à mes sœurs et à mes parents, qui durant quatre ans, ont patiemment écouté et tenté d'apprécier le contenu de mes recherches. Avec eux, j'ai passé de nombreux très bons moments en dehors du labo. Merci notamment à tous ceux qui m'ont aidée dans la dernière ligne droite et qui ont relu cette thèse. Merci aussi à Steph pour ses talents de graphiste.

Enfin, mon plus grand merci va à Fabrice qui me soutient au quotidien et qui me rend heureuse de puis tant d'années. Merci !

Résumé

La mémoire est la capacité du système nerveux à bénéficier de l'expérience. La trace mnésique est initialement fragile et nécessite une période de consolidation pour la rendre résistante aux interférences. La consolidation s'opère au niveau microscopique et au niveau systémique, probablement par une réorganisation de la trace mnésique dans des aires cérébrales différentes. La mémoire est une entité hétérogène. Elle comprend la mémoire déclarative, qui est la mémoire des faits et des événements et qui dépend des régions temporales médiales, et la mémoire procédurale, qui est la mémoire des habilités motrices. Plusieurs facteurs peuvent influencer la consolidation de la mémoire déclarative, notamment l'émotion et le sommeil.

Les événements émotionnels sont mieux mémorisés que les événements neutres. Cette augmentation des performances provient de l'activation de l'amygdale, qui module le cortex temporal médial lors de la présentation d'informations émotionnelles. D'autre part, le sommeil est propice à la consolidation de la mémoire. En effet, une privation de sommeil altère les performances, des stimulations durant le sommeil permettent de renforcer les souvenirs et les schémas cérébraux associés à une tâche durant l'éveil sont réactivés durant le sommeil post-apprentissage. Il existe un nombre très limité d'études ayant investigué le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle. Pourtant, chez l'homme, une période de sommeil est plus favorable à la récupération d'événements émotionnels par rapport à des événements neutres qu'une période d'éveil équivalente. Les corrélats cérébraux impliqués dans la consolidation de la mémoire émotionnelle, favorisée ou non par le sommeil, n'ont jamais été investigués. Répondre à cette question représente l'objectif principale de cette thèse. Nous avons réalisé quatre études en imagerie par résonance magnétique chez l'homme.

Dans la première étude de cette thèse, nous avons étudié les corrélats cérébraux de la récupération de la mémoire émotionnelle à l'éveil. Les volontaires ont encodé des visages neutres présentés dans un contexte émotionnel ou neutre. La récupération des visages a été réalisée cinq minutes après la session d'encodage. Nous avons observé que l'amygdale et le cortex temporal médial sont significativement plus recrutés pour les visages reconnus encodés dans un contexte émotionnel que ceux encodés dans un contexte neutre. Par une mesure du diamètre pupillaire, nous avons ensuite corrélé la

réponse cérébrale de la récupération avec l'éveil émotionnel autonome induit lors de l'encodage. Nous avons observé qu'une région du tronc cérébral compatible avec le locus coeruleus est significativement activée lors de la récupération des visages encodés dans un contexte émotionnel, en proportion de l'éveil autonome. Nous avons également démontré que le locus coeruleus était fonctionnellement connecté à l'amygdale. Ce résultat démontre pour la première fois le rôle du locus coeruleus dans la récupération de la mémoire émotionnelle chez l'homme. Celui-ci est un site majeur de la sécrétion de noradrénaline, qui est elle-même impliquée dans la modulation de l'hippocampe par l'amygdale, modulation qui favorise la mémorisation des stimuli émotionnels.

Dans la deuxième étude de cette thèse, nous avons étudié le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle. Après avoir encodé des images négatives, neutres et positives, les volontaires ont été séparés en deux groupes. La moitié des volontaires a été autorisée à dormir, tandis que les autres ont été privés de sommeil la nuit suivant l'encodage. Après deux nuits de récupération, nous avons testé le rappel des stimuli émotionnels et neutres. La privation de sommeil altère les performances pour les images neutres et positives mais pas pour les images négatives qui induisent un éveil émotionnel plus large. Au niveau cérébral, les sujets autorisés à dormir recrutent significativement plus l'hippocampe et le cortex préfrontal médial pour le rappel des stimuli émotionnels. Ces régions sont fonctionnellement connectées, ce qui reflète probablement le processus de consolidation. Les sujets privés de sommeil recrutent un réseau alternatif, incluant l'amygdale et le cortex occipital, uniquement pour les stimuli négatifs, ce qui leur permet de pallier l'effet délétère de la privation de sommeil sur la mémoire.

Dans la troisième étude de cette thèse, nous avons étudié le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle à long terme. Nous avons contacté les volontaires de l'étude précédente 6 mois plus tard et nous leur avons demandé de se souvenir des images présentées lors de l'encodage. Nous avons observé que les sujets autorisés à dormir activaient significativement plus le cortex médial préfrontal, l'amygdale et le cortex occipital que les sujets privés de sommeil 6 mois plus tôt. De plus, l'amygdale est fonctionnellement connectée à ces deux régions corticales. Ce résultat indique que le sommeil favorise la réorganisation graduelle de la trace

mnésique émotionnelle au cours du temps dans des régions corticales et amygdaliennes.

Dans la quatrième étude de cette thèse, nous avons étudié le rôle particulier du sommeil paradoxal ou sommeil REM (Rapid Eye Movement sleep) dans la consolidation des souvenirs émotionnels. Les sujets ont encodé des amorces auditives associées à la présentation de visages négatifs ou neutres. Nous avons présenté ces amorces durant le sommeil REM phasique de fin de nuit et avons observé une augmentation du rappel des visages négatifs et neutres par rapport à un groupe de sujets ayant réalisé le même encodage mais n'ayant pas reçu d'amorces durant le sommeil. Nous avons réalisé plusieurs groupes contrôles afin de vérifier que cette augmentation de performances était due à une plasticité cérébrale spécifique du sommeil REM. Nous avons également montré que la trace mnésique neutre et émotionnelle a été réorganisée au niveau cortical dans un réseau auditif-visuel dans lequel la trace mnésique a été encodée. Ce réseau cérébral est spécifique au groupe de sujets ayant reçu des sons conditionnés durant le sommeil REM et n'est pas présent dans les autres groupes contrôles. Ces résultats démontrent donc que le sommeil REM est favorable à la consolidation des traces mnésiques déclaratives.

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le sommeil est un état favorable à la consolidation de la trace mnésique émotionnelle. Nous avons observé qu'une période de sommeil réorganise les souvenirs dans des aires cérébrales différentes. Ceci plaide en faveur de la théorie classique de la consolidation qui préconise que la trace mnésique fraîchement acquise s'établit dans des aires corticales différentes lorsqu'elle est consolidée. Plusieurs aires cérébrales semblent jouer un rôle majeur dans cette consolidation : l'amygdale qui est impliquée dans l'augmentation de la mémorisation des souvenirs émotionnels, l'hippocampe qui est responsable de l'encodage des informations déclaratives et qui se désengage progressivement du réseau cérébral qui sous-tend l'information, le cortex préfrontal médial qui intervient dans la récupération de la mémoire émotionnelle à long terme.

Table des matières

Partie théorique

| | |
|--|-----------|
| 1. La mémoire..... | 16 |
| 1.1. Les différents systèmes de mémoires | 16 |
| 1.2. Les substrats cérébraux de la mémoire déclarative..... | 18 |
| 1.3. La consolidation de la mémoire à long terme | 20 |
| 1.3.1. Le modèle classique de la consolidation..... | 21 |
| 1.3.2. Le modèle de la trace multiple..... | 23 |
| 2. La mémoire émotionnelle..... | 24 |
| 2.1. Que sont les émotions ? | 24 |
| 2.1.1. Définition des émotions | 24 |
| 2.1.2. Neurobiologie des émotions | 25 |
| 2.1.3. Emotion et cognition..... | 26 |
| 2.1.4. Le système noradrénergique | 29 |
| 2.2. Etude de la mémoire émotionnelle chez l'animal | 30 |
| 2.2.1. Rôle de l'amygdale | 31 |
| 2.2.2. Rôle des hormones de stress dans la consolidation | 32 |
| 2.3. Etude de la mémoire émotionnelle chez l'homme..... | 34 |
| 2.3.1. Etude chez les patients cérébrolésés | 35 |
| 2.3.2. Encodage..... | 36 |
| 2.3.3. Récupération | 37 |
| 2.3.4. Rôle de la noradrénaline dans la consolidation..... | 40 |
| 3. Rôle du sommeil dans la consolidation mnésique..... | 41 |
| 3.1. Qu'est ce que le sommeil ? | 41 |
| 3.1.1. Le sommeil non-REM..... | 44 |
| 3.1.2. Le sommeil REM..... | 44 |
| 3.2. Sommeil et mémoire déclarative | 46 |
| 3.2.1. Privation de sommeil | 47 |
| 3.2.4. Stimulation pendant le sommeil..... | 54 |
| 3.2.3. Réactivations cérébrales pendant le sommeil | 56 |
| 4. La mémoire émotionnelle et le sommeil | 63 |
| 5. Objectifs de cette thèse | 66 |

Partie expérimentale

| | |
|--|------------|
| Méthodologie | 72 |
| 1. Principes physiques de l'IRM..... | 72 |
| 1.1. Principe de l'imagerie par résonance magnétique | 72 |
| 1.2. L'imagerie fonctionnelle..... | 75 |
| 2. Analyse statistique des données IRMf..... | 76 |
| 2.1. Pré-traitement..... | 76 |
| 2.2. Modèle linéaire général et matrice de design | 77 |
| 2.3. Inférences statistiques | 78 |
| | |
| 1. The locus coeruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans..... | 80 |
| Abstract..... | 81 |
| 1.1. Introduction..... | 82 |
| 1.2. Materials and methods | 83 |
| 1.3. Results..... | 88 |
| 1.3.1. Behavioural results..... | 88 |
| 1.3.2. fMRI results | 89 |
| 1.4. Discussion..... | 93 |
| 1.4.1. Behavioural performances | 94 |
| 1.4.2. Pupillary measures | 94 |
| 1.4.3. Functional MRI data | 95 |
| | |
| 2. Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection | 98 |
| Abstract..... | 99 |
| 2.1. Introduction..... | 100 |
| 2.2. Material and methods..... | 103 |
| 2.3. Results..... | 110 |
| 2.3.1. Sleep parameters | 110 |
| 2.3.2. Behavioral results..... | 110 |
| 2.3.3. Functional MRI results | 113 |
| 2.4. Discussion..... | 123 |
| Conclusions..... | 127 |
| | |
| 3. Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory | 129 |
| Abstract..... | 130 |
| 3.1. Introduction..... | 131 |
| 3.2. Material and methods..... | 133 |
| 3.3. Results..... | 139 |
| 3.3.1. Sleep parameters | 139 |
| 3.3.2. Behavioral results..... | 139 |
| 3.3.3. Pupillary size..... | 140 |
| 3.3.4. Functional MRI results | 141 |
| 3.4. Discussion..... | 150 |
| 3.4.1. Comments on behavioral results..... | 150 |

| | |
|---|------------|
| 3.4.2. Progressive reorganization of declarative memories. Influence of emotion and sleep..... | 151 |
| 3.4.3. Cellular mechanisms of memory consolidation during sleep..... | 154 |
| 3.5. Conclusions..... | 155 |
| 4. Auditory cues delivered during REM sleep enhance human declarative memory | 156 |
| Abstract..... | 157 |
| 4.1. Introduction..... | 158 |
| 4.2. Results..... | 159 |
| 4.3. Discussion..... | 166 |
| 4.4. Material and method | 167 |
| Discussion générale et perspectives | |
| <hr/> | |
| Résumé des résultats principaux..... | 178 |
| Quels sont les mécanismes impliqués dans la consolidation de la mémoire émotionnelle durant le sommeil ?..... | 183 |
| Proposition d'un scénario | 189 |
| Du sommeil REM ou non-REM, quel est celui qui influence la consolidation de la mémoire émotionnelle ?..... | 190 |
| Quel est le rôle des différents neurotransmetteurs ? | 191 |
| Perspectives..... | 192 |
| Conclusion | 196 |
| Références..... | 197 |
| Liste des publications..... | 215 |
| Appendices..... | 217 |
| Supporting tables of the chapter 2 | 217 |
| Supporting tables of the chapter 3 | 225 |
| Supporting tables of the chapter 4 | 229 |

Liste des abréviations

| | |
|---------|---------------------------------------|
| a.u. | arbitrary units |
| ANOVA | Analyse de la variance |
| BOLD | Blood Oxygen Level dependent |
| EEG | Electroencéphalogramme |
| EMG | Electromyogramme |
| EOG | Electroculogramme |
| EPI | Echo Planar Imaging |
| FOV | Field of View |
| FMRI | Functional magnetic resonance imaging |
| FWHM | Full width at half maximum |
| GLM | General linear model |
| KSS | Karolinska Sleepiness Scale |
| LC | Locus coeruleus |
| MNI | Montreal Neuroscience Institute |
| MTL | Medial temporal lobe |
| Non-REM | Non rapid eye movement |
| PET | Positron Emission Tomography |
| PGO | Ponto - geniculo - occipital wave |
| PPM | Posterior probability map |
| REM | Rapid eye movement |
| RF | Radio frequency |
| SD | Standard deviation |
| SPM | Statistical parametric mapping |
| SWS | Slow wave sleep |
| TE | Echo time |
| TR | Repetition time |
| VMPFC | Ventral medial prefrontal cortex |

Partie théorique

1. La mémoire

La mémoire est la capacité du système nerveux à bénéficier de l'expérience. Elle régit l'essentiel de nos activités, qu'elles soient professionnelles, quotidiennes ou de loisirs. Elle construit aussi bien l'identité, les connaissances, l'intelligence, la motricité et l'affectivité de chacun de nous.

La mémoire s'établit en trois grandes étapes : l'encodage, la consolidation et la récupération. L'encodage est l'exposition à un nouveau stimulus et est la phase durant laquelle celui-ci est stocké en mémoire. L'information est ensuite rappelée lors de la phase de récupération. Entre ces deux moments, la consolidation est la période durant laquelle la trace mnésique est transformée dans la mémoire à long terme (Dudai, 2004). En effet, la mémoire fraîchement acquise est fragile et sensible aux interférences. Elle nécessite une période de consolidation afin de transformer la trace fragile en une forme plus stable et plus résistante qui est distribuée dans des aires cérébrales différentes (McGaugh, 2000).

Le but de ce travail est d'étudier l'influence et l'interaction de deux facteurs qui agissent sur la consolidation de la mémoire, soit l'émotion et le sommeil. Avant de décrire l'impact des émotions et du sommeil sur la consolidation mnésique, nous allons préciser ce qu'est la mémoire.

1.1. Les différents systèmes de mémoires

L'étude des patients cérébro-lésés a mis en évidence une double dissociation dans les substrats cérébraux de la mémoire. Une lésion bilatérale du lobe temporal médial produit une amnésie antérograde, c'est-à-dire une incapacité à former de nouveaux souvenirs. Le cas le plus connu est celui du patient H.M. qui a subi une ablation d'une partie du lobe temporal médial afin de traiter une épilepsie sévère. Sa capacité à former de nouveaux souvenirs a été grandement altérée (Corkin, 2002). Ce trouble du comportement comprend l'incapacité à former des souvenirs relatifs à des événements et l'incapacité d'acquérir de nouvelles informations sur le monde extérieur. Pourtant, ce patient, comme d'autres patients amnésiques portant une lésion bilatérale du lobe temporal médial (LTM), est capable d'acquérir d'autres formes d'apprentissage qui peuvent être mémorisées parfois pendant plus d'un an (Gabrieli et al., 1993). D'un

autre côté, des patients atteints de la maladie d'Huntington ou de la maladie de Parkinson montrent une altération des performances sur des tâches d'apprentissage moteur et d'apprentissage d'habilités, comme apprendre une règle probabilistique (Knowlton et al., 1996). Ces deux maladies sont associées à une dégénérescence du noyau caudé.

Ces résultats suggèrent que la mémoire n'est pas une entité simple, mais qu'elle est hétérogène et qu'elle contient plusieurs systèmes sous-tendus par des aires cérébrales différentes. Suite à ces études sur la dissociation de la mémoire chez les patients cérébro-lésés, la mémoire humaine a été classée en distinguant le système déclaratif et le système non déclaratif (Squire and Zola, 1996)(Figure 1). Selon Tulving, la mémoire déclarative est la mémoire des informations basées sur des faits verbalisables et accessibles consciemment. Elle est elle-même subdivisée en mémoire sémantique et épisodique. La mémoire sémantique regroupe les connaissances du monde indépendamment du contexte spatio-temporel dans lequel elle a été acquise (par exemple, je sais que Bruxelles est la capitale de la Belgique mais je ne sais plus où et quand je l'ai appris). La mémoire épisodique concerne les événements qui s'établissent dans le temps et dans l'espace (je me souviens de notre visite de la ville de Bruxelles samedi dernier). Elle est caractérisée par la capacité consciente de revivre l'expérience et elle forme un lien entre les événements passés, présents et futurs (Tulving, 2001). Les modèles actuels de la mémoire déclarative mettent en avant l'importance des structures du lobe temporal médial, notamment l'hippocampe.

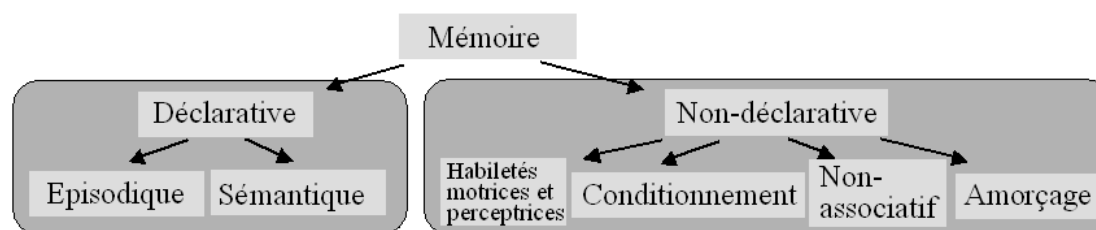


Figure 1 : La mémoire est subdivisée en mémoire déclarative et non-déclarative, qui comprennent chacune plusieurs divisions

La mémoire non déclarative permet d'acquérir une habileté par la pratique de manière graduelle. Elle s'exprime par l'activité du sujet et son contenu ne peut être consciemment verbalisé (Eustache and Desgranges, 2008). La mémoire non-déclarative inclut la mémoire procédurale qui comprend l'apprentissage des habilités

motrices et perceptives, l'apprentissage associatif, le conditionnement et l'amorçage (Squire and Zola, 1996)(Figure 1).

L'ensemble de ces catégories peut être regroupé dans la mémoire à long terme, par comparaison à la mémoire à court terme ou la mémoire de travail. La mémoire de travail fait référence à la capacité de traiter et de stocker temporairement une quantité limitée d'informations nécessaires pour réaliser diverses activités, comme comprendre, apprendre et raisonner (Baddeley, 2003). Même si la séparation de la mémoire en différents systèmes est plus commode, ceux-ci opèrent rarement isolément dans la vie de tous les jours. Dans ce travail, nous nous intéresserons particulièrement à la mémoire déclarative et à la récupération d'événements épisodiques émotionnels ou neutres.

1.2. Les substrats cérébraux de la mémoire déclarative

L'existence de systèmes de mémoire distincts a été déduite des anomalies de comportements observés chez les patients cérébro-lésés. Ces observations impliquent que les différents systèmes de mémoires fassent intervenir des structures cérébrales distinctes. Ainsi, la mémoire déclarative nécessite l'intégrité du lobe temporal médial (LTM), notamment de l'hippocampe.

L'hippocampe est une région du système limbique qui se situe dans chaque hémisphère. Le lobe limbique contient deux gyri : le premier se situe dans la partie supérieure et est successivement appelé le gyrus parahippocampique, le gyrus cingulaire et le gyrus para-terminal. Le second gyrus est situé dans la partie interne du système limbique et se nomme l'hippocampe; il est subdivisé en trois segments : la tête antérieure, le corps et la queue postérieure. Le corps de l'hippocampe est composé de deux couches de substances grises : la première est divisée en 4 zones (de CA1 à CA4) et la seconde est appelée le gyrus denté (Hayman et al., 1998). Au bout de l'hippocampe se trouve l'amygdale que nous décrirons ultérieurement. Les informations sont traitées de manière hiérarchique dans l'hippocampe. Elles sont d'abord perçues par les cortex sensitifs et associatifs puis arrivent aux cortex adjacents de l'hippocampe (le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique). Elles passent ensuite dans le cortex entorhinal, dans le gyrus denté puis dans CA3, CA1 et enfin dans le subiculum (Squire et al., 2004). De plus, l'hippocampe possède de

nombreuses connexions bidirectionnelles avec plusieurs régions corticales, notamment avec le cortex préfrontal (Figure 2).

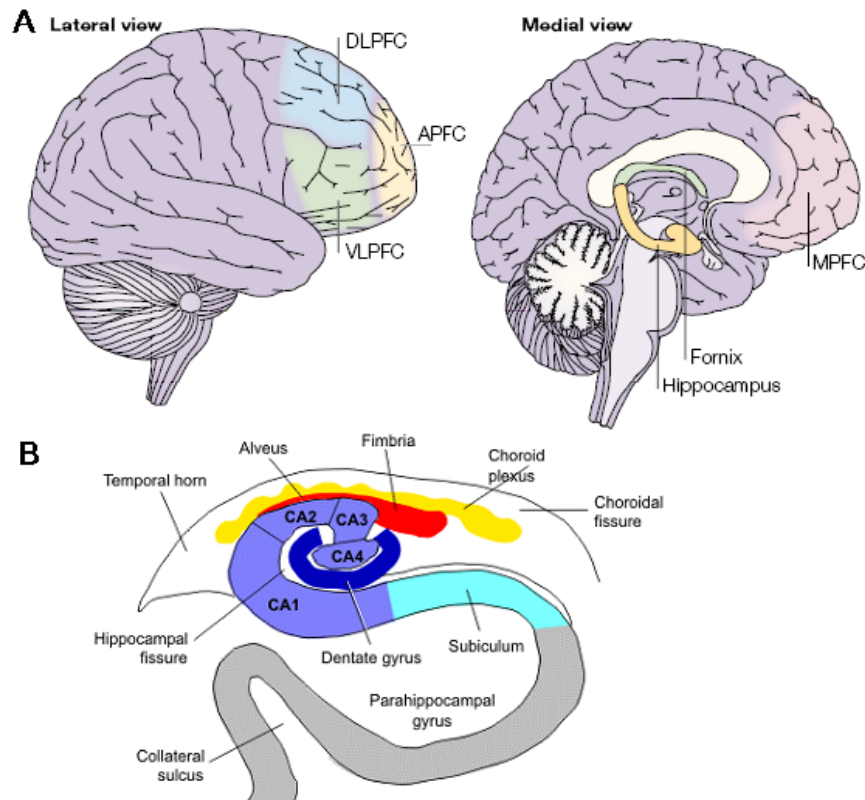


Figure 2 : Anatomie des régions cérébrales impliquées dans la mémoire déclarative. **A** Le cortex préfrontal est constitué des régions antérieures (APFC), dorsolatérale (DLPFC), ventrolatérale (VLPFC), et médiale (MPFC). **B** Le lobe temporal médial comprend l'hippocampe, l'amygdale, le cortex entorhinal, le cortex périrhinal et le cortex parahippocampique. (Rempel-Clower and Barbas, 2000; Simons and Spiers, 2003)

La neuro-imagerie fonctionnelle a été utilisée pour déterminer les régions cérébrales impliquées dans la mémoire déclarative chez les sujets sains. Les premières études ont exploré l'encodage, qui est la phase d'apprentissage des informations. Elles ont utilisé le paradigme de la mémoire subséquente qui consiste à comparer les régions qui sont plus actives pour les stimuli qui seront ultérieurement récupérés que pour les stimuli qui seront ultérieurement oubliés. Les auteurs ont montré qu'une augmentation du signal était observée dans l'hippocampe lors de la présentation de mots ou d'images ultérieurement remémorés (Brewer et al., 1998; Wagner et al., 1998). L'hippocampe est également activé de manière significative lors de la récupération (Squire et al., 1992; Henson et al., 2005) et son activité est corrélée avec le niveau de performances (Nyberg et al., 1996; Desgranges et al., 1998). L'hippocampe n'est pas la seule région

impliquée dans le processus de récupération. La région préfrontale est fréquemment activée dans des tâches variées de rappel épisodique, notamment la partie droite antérieure et la partie dorsolatérale (Squire et al., 1992; Buckner et al., 1996; Fletcher et al., 1996; Rugg et al., 1996; Otten and Rugg, 2001; Henson et al., 2005). La région pariétale, notamment le précuneus, est aussi associée à la récupération épisodique (Otten and Rugg, 2001; Cavanna and Trimble, 2006).

Les études concernant la consolidation de la mémoire épisodique présentent une certaine hétérogénéité dans les résultats, qui est probablement due à la nature variable des stimuli (des mots, des sons, des images, etc) et au processus cognitif impliqué dans la tâche. Il est possible de distinguer deux formes de conscience de la récupération épisodique: la reconnaissance fournit des informations sur le contexte dans lequel l'épisode a été rencontré et la familiarité fournit l'information sur l'item mais sans connaissance du contexte dans lequel il a été encodé. Il a été proposé que la reconnaissance dépend essentiellement de l'hippocampe et que la familiarité dépend des cortex adjacents (Rugg and Yonelinas, 2003). Chez les patients lésés au niveau de l'hippocampe, le processus de familiarité est préservé, contrairement à la reconnaissance (Manns et al., 2003). Des études en neuro-imagerie chez le sujet sain confirment que des régions différentes du lobe temporal médial participent aux deux processus. L'hippocampe et différentes régions corticales (le cortex préfrontal médial, le cingulaire postérieur) s'activent lors de la reconnaissance (Eichenbaum et al., 2007). Le cortex entorhinal, le cortex préfrontal latéral et le précuneus s'activent lors de la familiarité (Yonelinas et al., 2005). Une triple dissociation entre l'hippocampe antérieur, postérieur, le parahippocampe, le cortex entorhinal et les processus de reconnaissance, familiarité et nouveauté est encore débattue (Daselaar et al., 2006; Davies, 2006).

1.3. La consolidation de la mémoire à long terme

L'hypothèse de la consolidation de la mémoire a été proposée par Müller et Pilzecker (Müller and Pilzecker, 1900) après avoir observé que le rappel d'items s'améliore durant les premières minutes après l'encodage mais que l'apprentissage de nouveaux stimuli diminue les performances. Ceci suggère qu'il existe un intervalle de temps durant lequel des associations consolident la mémoire. La consolidation implique une réorganisation au niveau synaptique et au niveau macroscopique. Au niveau

synaptique, la consolidation induit la stabilisation des changements de connectivité synaptique dans des circuits localisés, comme la croissance de nouvelles connexions synaptiques via la potentialisation à long terme (Malenka and Nicoll, 1999) ou la restructuration de connexions déjà existantes (Dudai, 2004). Ces changements se réalisent dans les heures qui suivent l'apprentissage. Ils dépendent d'une cascade d'événements qui est initialisée par l'activation synaptique, qui induit le recrutement d'un second messager qui active des facteurs de transcription et finalement qui induisent eux-même la synthèse de nouvelles protéines requises pour les changements structurels (Dudai, 2004). Toute manipulation qui interfère avec une des parties de la cascade d'événements bloque la formation de la trace mnésique. Par contre, la consolidation au niveau systémique est un processus plus lent qui implique la réorganisation graduelle des régions cérébrales qui supportent la mémoire. Il existe deux hypothèses principales sur la consolidation à long terme.

1.3.1. Le modèle classique de la consolidation

Selon le modèle classique de la consolidation (Buzsaki, 1996), l'encodage des informations sensorielles, motrices et cognitives s'effectue dans diverses aires corticales primaires (visuelles, auditives, etc) et associatives. L'hippocampe intègre les informations provenant de ces différents modules et établit des associations entre ces informations dans une trace mnésique cohérente. Les réactivations successives des réseaux hippocampo-corticaux permettraient de renforcer les connexions de ce réseau (soit en renforçant les liaisons pré-existantes, soit en en créant de nouvelles). L'augmentation progressive des connexions cortico-corticales rendrait les nouvelles traces indépendantes de l'hippocampe et celles-ci seraient intégrées dans des mémoires corticales pré-existantes. Les changements de connexions entre l'hippocampe et le cortex seraient rapides tandis que les modifications des connexions entre les aires corticales seraient lentes (Squire and Alvarez, 1995; Dudai, 2004; Frankland and Bontempi, 2005) (Figure 3). Ce processus repose sur des réactivations du schéma de l'éveil, notamment durant le sommeil. Le cortex préfrontal serait un site potentiel de la consolidation à long terme. Il possède de nombreuses connexions aux aires primaires et limbiques et est situé de manière optimale pour intégrer et synthétiser les informations à long terme d'un grand nombre de sources (Frankland

and Bontempi, 2006). Le rôle précis du cortex préfrontal dans la consolidation à long terme mérite de plus amples investigations.

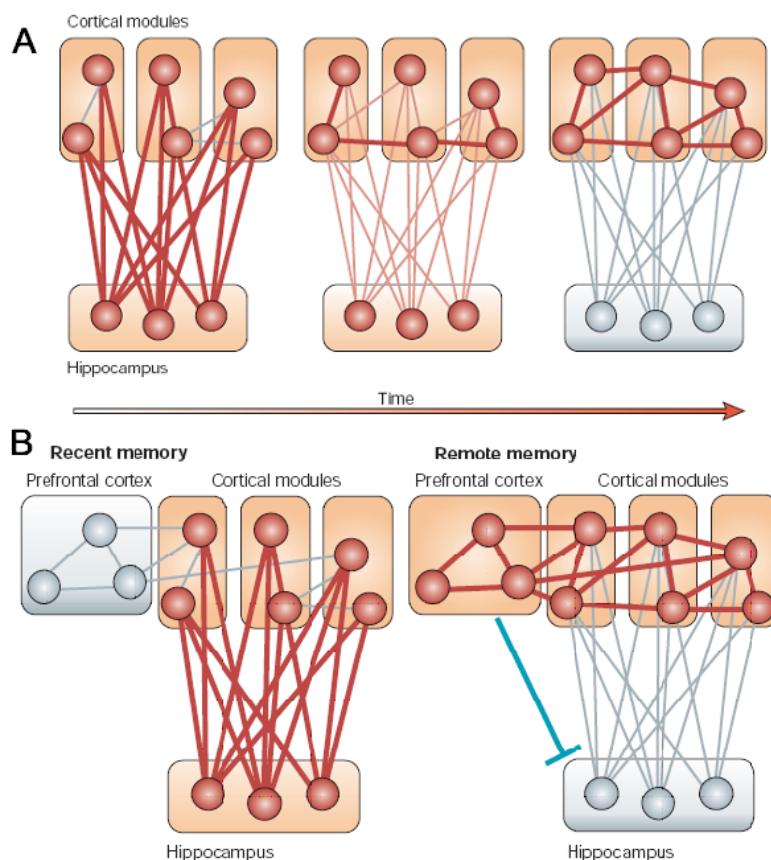


Figure 3 : **A** : Le modèle classique de la consolidation et **B** : le rôle progressif du cortex préfrontal dans la mémoire à long terme.

Le modèle classique de la consolidation s'appuie sur diverses preuves expérimentales. La plupart des patients amnésiques, possédant une lésion bilatérale des hippocampes, montrent une amnésie rétrograde graduelle pour les souvenirs déclaratifs, c'est-à-dire qu'ils oublient les souvenirs récents mais pas les souvenirs anciens, avec un gradient d'oubli plus ou moins prononcé (Sagar et al., 1985; Squire and Alvarez, 1995). Le patient H.M. avait perdu des souvenirs récents, proches de l'opération, mais pouvait se remémorer des événements de son enfance. Son amnésie rétrograde s'étalait sur environ 11 ans (Sagar et al., 1985). L'amnésie rétrograde est donc incomplète et progressive dans le temps selon un gradient appelé le gradient de Ribot. Celui-ci dépend de l'importance de la lésion du lobe temporal médial et du type de mémoire déclarative testée (Squire and Alvarez, 1995). Ceci suggère que les souvenirs anciens ne dépendent plus de l'hippocampe, contrairement aux souvenirs récents, et sont donc stockés dans des régions différentes. De même, chez l'animal, des lésions de la formation hippocampique produisent des amnésies rétrogrades temporelles, pouvant

aller de quelques jours à plusieurs semaines, et affectent préférentiellement les traces mnésiques récentes (Cho et al., 1993; Clark et al., 2002). Chez l'homme, l'IRM fonctionnelle a permis de montrer que l'activité de l'hippocampe diminue au cours du temps et inversement au cortex médial préfrontal lors de la récupération d'images (Takashima et al., 2006).

1.3.2. Le modèle de la trace multiple

Un second modèle appelé « modèle de la trace multiple » est présenté comme une alternative du modèle classique et s'appuie sur trois observations. Premièrement, l'hippocampe s'active significativement lors du rappel de détails autobiographiques anciens (Gilboa et al., 2004). Deuxièmement, les lésions du lobe temporal médial produisent une amnésie rétrograde totale non graduelle pour certains types de mémoire autobiographique (c'est-à-dire que les souvenirs anciens ne sont pas mieux remémorés que les souvenirs récents, comme décrit dans le paragraphe précédent). Troisièmement, la taille de la lésion de l'hippocampe est proportionnelle au gradient d'oubli (Cipolotti et al., 2001). Ces données suggèrent donc que la mémoire à long terme dépend de l'hippocampe. Le modèle de la trace multiple propose que les informations soient stockées dans des réseaux distribués incluant l'hippocampe et des régions corticales. La réactivation post-apprentissage du souvenir générerait des traces multiples dans l'hippocampe et dans les aires corticales. Ces traces hippocampiques fourniraient les détails temporels et spatiaux du souvenir. Les auteurs de cette théorie distinguent la consolidation à long terme d'informations riches en items épisodiques, qui dépendrait toujours de l'hippocampe, tandis que la récupération d'items sémantiques ne dépendrait pas spécifiquement de l'hippocampe (Nadel and Moscovitch, 1997).

En conclusion, la mémoire est un système hétérogène qui est constitué de différents systèmes, reposant sur des régions cérébrales distinctes. La mémoire déclarative épisodique semble dépendre du lobe temporal médial, et majoritairement de l'hippocampe. Enfin, la mémoire nécessite une période de consolidation plus ou moins variable dans le temps afin de rendre les nouvelles informations résistantes aux interférences. La trace mnésique est alors réorganisée dans des régions cérébrales différentes.

2. La mémoire émotionnelle

Comme nous venons de le décrire, différents facteurs peuvent affecter la consolidation de la mémoire. Dans ce chapitre, nous allons étudier le rôle facilitateur de l'émotion sur la mémoire. Avant de nous intéresser au sujet proprement dit, nous allons introduire le concept des émotions.

2.1. Que sont les émotions ?

2.1.1. Définition des émotions

Au XIX^e siècle, William James (James, 1890) décrit que les émotions représentent un ensemble autonome spécifique qui dépend de modifications physiologiques (comme une variation du rythme cardiaque ou la dilatation pupillaire). Plus récemment, dans la continuité de la théorie de James, Damasio (Damasio, 2003) propose que les comportements émotionnels sont contrôlés par le système nerveux périphérique, c'est-à-dire qu'une émotion est perçue au niveau cérébral lorsqu'il y a des variations particulières au niveau physiologique. Il propose que les émotions sont des collections de réponses chimiques et neuronales produites par le cerveau quand il détecte la présence d'un stimulus compétent (c'est-à-dire un stimulus qui a une valence émotionnelle suffisante). Il sépare les émotions du sentiment émotionnel qui est la représentation mentale des changements physiologiques qui caractérisent une émotion (Damasio, 2001). Au contraire, Weiskrantz (Weiskrantz, 1968) propose le schéma inverse en suggérant qu'il y a des régions cérébrales spécifiques qui traitent d'abord les stimuli émotionnels et qui envoient ensuite le message approprié au corps, induisant ainsi une réponse physiologique. Les études de Paul Ekman sur les expressions faciales ont également influencées ces théories et suggèrent une base innée biologique pour les expériences émotionnelles. Il établit un nombre limité et universel d'expressions faciales qui représentent les bases de notre répertoire émotionnel. Il s'agit de la colère, du dégoût, de la peur, de la tristesse, de la joie, de la honte et de la culpabilité.

Actuellement, les émotions sont définies comme des états psychologiques et physiologiques complexes, qui donnent une valence plus ou moins forte aux

événements extérieurs. Elles se manifestent par un ensemble unique, spécifique, reconnaissable et stéréotypé de comportements et d'éveil autonome (Dolan, 2002). Les émotions sont moins sensibles à nos intentions que les autres états psychologiques et elles sont souvent en avance ou en contradiction avec notre propre considération à leur propos. Enfin, les émotions ont un impact sur notre perception globale du monde extérieur et sur plusieurs aspects de la cognition (par exemple, si nous sommes tristes, le monde paraît moins lumineux, nous avons du mal à nous concentrer et nous devenons sélectifs de certains souvenirs) (Dolan, 2002). Les stimuli émotionnels produisent des changements physiologiques comme l'activation corticale mesurée par l'EEG, l'augmentation de la pression sanguine, du rythme cardiaque ou de la réponse cutanée galvanique.

L'éventail d'émotions qu'un organisme est capable de générer reflète la complexité de sa niche écologique. Selon Darwin (Darwin, 1872), les émotions sont des comportements hérités par la sélection naturelle pour maximiser l'adaptation à l'environnement. En effet, les émotions ont un rôle évolutif important. Un organisme a intérêt à détecter rapidement et à mémoriser les événements saillants (c'est-à-dire potentiellement dangereux, comme un serpent ou une araignée) plutôt que les événements insignifiants pour la survie. Notre motivation la plus fondamentale est de minimiser le danger et de maximiser la récompense (Williams and Gordon, 2007).

Selon la théorie de Lang, les émotions sont séparées en deux dimensions orthogonales : la valence (négative ou positive) et l'intensité (de faible à forte). Les émotions négatives (aversives ou défensives) correspondent au système d'évitement qui répond à la présence d'événements déplaisants, tandis que les émotions positives (ou appétitives) répondent aux stimuli plaisants (Lang and Davis, 2006).

2.1.2. Neurobiologie des émotions

Plusieurs aires cérébrales sont impliquées dans le traitement et la perception des émotions. Elles ont été identifiées grâce à des études chez l'animal et chez l'homme. La région la plus fréquemment décrite est l'amygdale. L'amygdale est une structure complexe comportant plusieurs noyaux. Ces différents noyaux se distinguent par des critères histologiques et possèdent également des fonctions différentes. L'amygdale est constituée d'une division plus primitive, la région cortico-médiale qui inclut le noyau cortical, médial et central, et une division plus récente du point de vue de

l'évolution, la région basolatérale, qui comprend le noyau latéral, basal et basal accessoire. L'amygdale latérale est considérée comme le site majeur de réception des informations, notamment des systèmes sensoriels visuel, auditif, somatosensoriel, olfactif et gustatif. L'amygdale reçoit également de nombreuses connexions du cortex frontal et du lobe temporal médial, incluant l'hippocampe. Le noyau central est le site de l'envoi des informations aux noyaux du tronc cérébral, qui contrôlent les réponses physiologiques, à de nombreuses aires cérébrales comme l'hypothalamus, les systèmes modulateurs, le striatum, les cortex associatifs comme le cortex préfrontal, mais aussi directement à l'hippocampe ou indirectement via le cortex entorhinal. Enfin, il existe des connexions entre les divers noyaux de l'amygdale afin de transférer les informations reçues pour influencer le comportement (Amaral et al., 1992a; LeDoux, 2007).

Il n'y a pas que l'amygdale qui intervienne dans le traitement des émotions. Plusieurs régions sont fréquemment décrites par l'imagerie fonctionnelle chez l'homme pour être impliquées dans la perception et la génération des émotions. L'amygdale (Liberzon et al., 2000; Simpson et al., 2000; Garavan et al., 2001; Pessoa et al., 2002; Yang et al., 2002; Vuilleumier et al., 2003) et le cortex préfrontal ventromédial (Heinzel et al., 2005), notamment le cortex orbitofrontal, jouent le rôle d'interface entre la perception de stimuli émotionnels et l'exécution de l'émotion. Les régions responsables de l'exécution de l'émotion sont l'hypothalamus (Damasio et al., 2000; Liberzon et al., 2000; Simpson et al., 2000), le nucleus accumbens et le tronc cérébral (Damasio et al., 2000; Simpson et al., 2000). Ces structures envoient directement les signaux chimiques et neurologiques au corps et aux régions cérébrales cibles pour établir l'état émotionnel. L'insula (Damasio et al., 2000; Simpson et al., 2000), le cortex cingulaire (Damasio et al., 2000; Maddock et al., 2003) et la région somatosensorielle (Pourtois et al., 2004) sont également activés lors de la perception d'émotions.

2.1.3. Emotion et cognition

L'attention et la perception sont les deux premières étapes dans le traitement d'un stimulus. Les facteurs comme l'émotion, qui modulent ces deux processus influenceront aussi les autres fonctions cognitives, comme la mémoire ou le raisonnement (Phelps, 2006). Les émotions favorisent l'attention et la rapidité de

détection de stimuli. Dans des tâches de recherche visuelle, le temps pris pour détecter un élément dépend du nombre d'éléments distracteurs. Cependant, des stimuli émotionnels, comme des visages avec des expressions négatives ou positives, ou des araignées et des serpents, sont plus rapidement détectés que des stimuli équivalents neutres (Ohman et al., 2001). Dans des tâches d'orientation spatiale, les réponses sont plus rapides pour les cibles apparaissant du même côté que les stimuli émotionnels et les réponses sont plus lentes lorsque les cibles sont du côté opposé (Armony and Dolan, 2002). Plusieurs études chez les volontaires sains ont montré une corrélation entre l'activation de l'amygdale et le cortex visuel lors de la perception de stimuli émotionnels (Morris et al., 1998; Lane et al., 1999; Simpson et al., 2000). Chez le singe, les neurones de l'amygdale basale sont directement connectés au cortex visuel primaire, mais aussi aux parties plus profondes vers le cortex temporal (Amaral et al., 1992b) (Figure 4). Ces résultats démontrent donc que l'émotion favorise la perception.

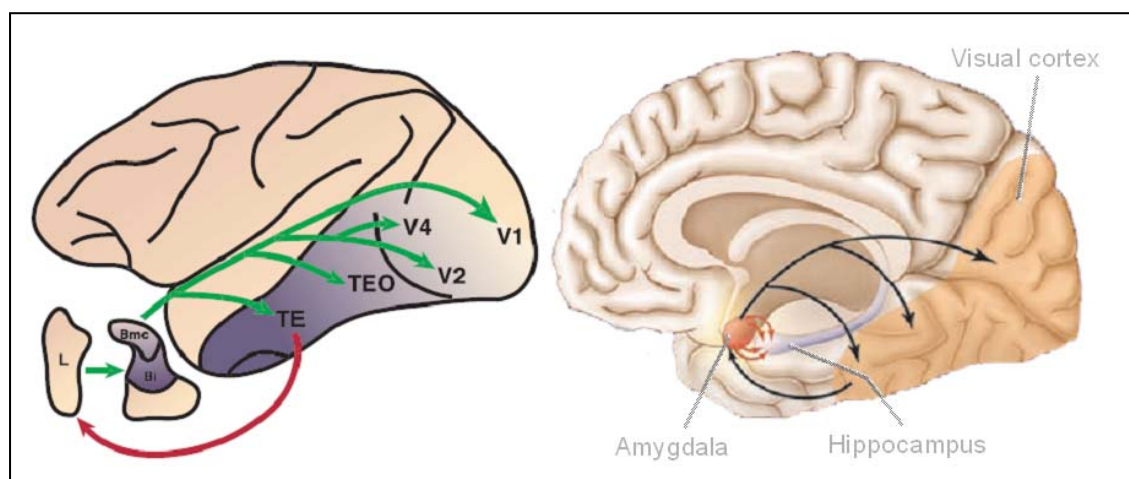


Figure 4 : Connexions anatomiques de l'amygdale avec le système visuel chez le singe (à gauche) et chez l'homme (à droite). L'amygdale contient différents noyaux : le noyau latéral (L) reçoit les informations des aires corticales supérieures tandis que les noyaux basaux (Bmc, Bi) projettent leurs connexions vers tous les cortex visuels (Dolan, 2002; Adolphs, 2004)

Deux possibilités peuvent expliquer le fait que les informations émotionnelles soient perçues plus rapidement : soit les informations visuelles atteignent l'amygdale par les voies visuelles corticales et l'amygdale les module en retour, soit les informations visuelles sont transférées à l'amygdale par un passage subcortical, incluant le thalamus et le colliculus supérieur (Adolphs, 2004). Ce passage sous-cortical

permettrait à l'amygdale de moduler le cortex visuel de manière très rapide et sans prendre conscience du stimulus. L'existence de ce réseau plus rapide a été démontrée par plusieurs études. Dans un protocole de présentation d'images subliminales, c'est-à-dire que le stimulus est présenté à une vitesse très rapide qui se situe en dessous du seuil de détection consciente, la mesure de la conductance cutanée est différente pour les stimuli émotionnels par rapport aux stimuli neutres alors qu'ils ne sont pas perçus consciemment (Esteves et al., 1994). La perception non consciente de ces stimuli émotionnels est liée à l'activation de l'amygdale (Morris et al., 1998). Un patient portant une lésion sur le cortex visuel primaire est capable de discriminer des expressions faciales émotionnelles, et cette discrimination est associée à l'activation de l'amygdale (Morris et al., 2001). Comparés à des sujets normaux, des patients avec des lésions de l'amygdale montrent une modulation du cortex visuel plus faible pour les stimuli émotionnels et cette diminution de la modulation du cortex visuel est proportionnelle à la lésion de l'amygdale (Vuilleumier et al., 2004). Dans une tâche sur la perception de visages combinant une attention spatiale variable (faible ou haute) et des expressions émotionnelles (neutres ou négatives), l'amygdale s'active en fonction de l'émotion mais indépendamment de la demande attentionnelle, contrairement au cortex fusiforme (impliqué dans la perception des visages) qui s'active uniquement en fonction de l'attention. De plus, les auteurs montrent que le cortex fusiforme droit s'active aussi en fonction de l'émotion, ce qui suggère une modulation de celui-ci par l'amygdale (Vuilleumier et al., 2001). Une autre étude en IRM fonctionnelle a séparé la perception de visages émotionnels en deux informations distinctes par la fréquence spatiale : les fréquences hautes et basses. Ils ont pu montrer une dissociation entre la réponse neuronale dans l'amygdale et dans le cortex visuel extrastrié en fonction de ces différentes fréquences spatiales pour la perception de visages émotionnels, suggérant qu'il existe deux voies différentes pour la perception d'informations émotionnelles (Vuilleumier et al., 2003). D'un autre côté, une étude montre que les régions impliquées dans la détection de visages émotionnels ne s'activent que lorsqu'il y a des ressources attentionnelles suffisantes (Pessoa et al., 2002).

Ces résultats démontrent que les émotions favorisent l'attention, mais que l'attention n'est pas nécessaire à la modulation de la perception par les émotions car il existe un réseau subcortical rapide. Il est également montré que l'amygdale est fortement connectée au cortex visuel lors de la perception des émotions.

2.1.4. Le système noradrénergique

Avant d'étudier le rôle des émotions dans la consolidation mnésique, il est important de faire une parenthèse sur le système noradrénergique. En effet, comme nous allons le voir dans les chapitres suivants, ce système joue un rôle important dans la mémoire émotionnelle mais également dans la régulation du sommeil.

La noradrénaline est une catécholamine qui joue le rôle d'hormone adrénargique, libérée dans le sang par la médullo adrénale. Elle joue également le rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central et sympathique, libérée par des neurones noradrénergiques.

En tant qu'hormone, la noradrénaline, ainsi que l'adrénaline, est relâchée lorsqu'un événement stressant induit des changements physiologiques. Elle est impliquée dans l'augmentation du rythme cardiaque, la libération de glucose pour le stockage d'énergie ou l'augmentation du système circulatoire vers les muscles (Aston-Jones et al., 1996).

Dans le cerveau, le principal site de synthèse de la noradrénaline est le locus coeruleus (LC). Le locus coeruleus est un noyau de la partie dorsale et rostrale du pont, à la hauteur du plancher du quatrième ventricule. Il envoie des projections à la moëlle épinière, au tronc cérébral, au cervelet, à l'hypothalamus, au thalamus, à l'amygdale, à l'hippocampe et au cortex. Il semble qu'un seul neurone noradrénergique puisse innerver la totalité du cortex cérébral par extrémité axonale. Le LC reçoit des afférences de l'hypothalamus, du cortex cingulaire, du cortex médial préfrontal et du noyau paragigantocellulaire. L'amygdale, notamment le noyau central, reçoit de nombreuses innervations du LC dérivant de différentes sources. Le noyau du tractus solitaire (NTS) envoie des projections adrénargiques du locus coeruleus vers l'amygdale directement ou via le noyau paragigantocellulaire (PGi) et le locus coeruleus (Berntson et al., 2003) (Figure 5).

La noradrénaline est libérée par des vésicules synaptiques et son action est propagée via la fixation à des récepteurs adrénargiques. Il existe deux types de récepteurs : alpha α et beta β qui peuvent être bloqués par des antagonistes spécifiques. La noradrénaline a un effet excitant sur l'ensemble du cerveau, (notamment sur l'EEG cortical et hippocampique (Aston-Jones et al., 1996)) et joue un rôle important dans l'éveil, l'attention, les émotions et l'apprentissage. L'activité du LC est modulée par

les cycles de veille-sommeil, son activité étant rapide à l'éveil, plus lente durant le sommeil lent et silencieuse durant le sommeil REM.

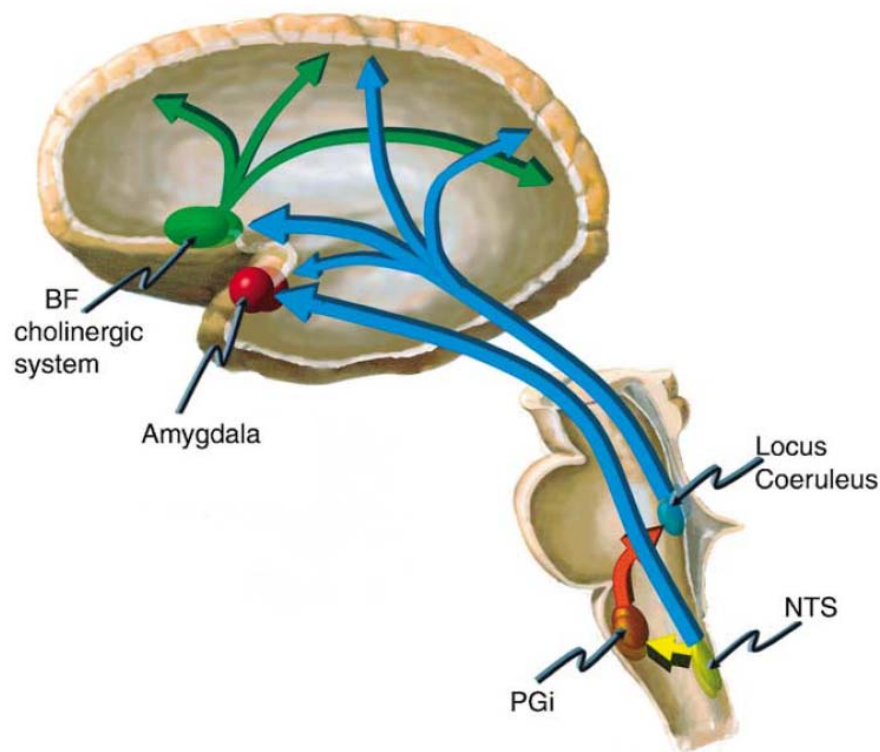


Figure 5 : Les informations viscérales sont transmises par les afférences vagales au NTS. Celui-ci envoie directement des projections adrénérgiques à l'amygdale ou envoie des projections au PGI, qui active le locus coeruleus qui active lui-même l'amygdale.

2.2. Etude de la mémoire émotionnelle chez l'animal

Nous venons de démontrer que les émotions modifient l'attention et augmentent la perception des stimuli. Cet avantage ne permet pas uniquement de donner une valeur aux événements émotionnels, mais surtout facilite leur disponibilité pour d'autres domaines de la cognition. En effet, les événements émotionnels sont mieux mémorisés que des événements équivalents neutres. Nous allons décrire ici les travaux principaux qui ont permis de mieux appréhender les mécanismes de la mémoire émotionnelle chez l'animal et puis chez l'homme.

2.2.1. Rôle de l'amygdale

Le conditionnement par la peur se situe dans le domaine de la mémoire non-déclarative et du conditionnement Pavlovien. Il représente le modèle le plus étudié d'apprentissage émotionnel car ses mécanismes neuronaux sont conservés à travers les espèces et peuvent être étudiés tant chez l'animal que chez l'homme. Durant ce conditionnement, un stimulus neutre (le stimulus conditionné : CS) est associé à la présentation d'un événement désagréable (le stimulus inconditionné : US) comme un choc électrique. Les sujets acquièrent rapidement de la peur (qui se manifeste par des tremblements chez le rat) lors de la présentation du stimulus conditionné car il prédit l'apparition du stimulus inconditionné. Ensuite, si le stimulus conditionné est représenté, la réponse à la peur diminue au cours du temps. Ce processus est appelé l'extinction du conditionnement. Le rôle de l'amygdale dans ce conditionnement a été découvert il y a longtemps chez les rongeurs. Une stimulation électrique de l'amygdale, juste après que les rats aient été entraînés à une tâche aversive, empêche l'acquisition de la mémoire (Goddard, 1964). Une lésion des noyaux basolatéraux et centraux de l'amygdale empêche la création du conditionnement de la peur (Phillips and LeDoux, 1992). Pendant le conditionnement par la peur, des changements électrophysiologiques se font dans l'amygdale basolatérale lors de la présentation du stimulus conditionné (Quirk et al., 1995). Le conditionnement induit une potentialisation à long terme, une forme de plasticité synaptique qui est à la base de l'apprentissage, le long des régions corticales et sous-corticales (notamment impliquées dans l'audition lorsque le stimulus conditionné est un son) jusqu'à l'amygdale (Rogan et al., 1997). Après l'induction de cette potentialisation à long terme, des modifications intracellulaires sont réalisées dans l'amygdale qui donnent lieu à la transcription de gènes et à la synthèse de protéines qui renforcent et stabilisent la trace mnésique (Lamprecht and LeDoux, 2004). Il semblerait que le cortex perirhinal puis le cortex entorhinal (qui constituent l'interface entre l'hippocampe et le néocortex) soient le lieu de passage de l'information entre l'amygdale et l'hippocampe chez le chat (Paz et al., 2006). Dans l'ensemble, ces études démontrent que l'amygdale joue un rôle important dans l'acquisition du conditionnement par la peur chez l'animal, qui est une forme de mémoire émotionnelle.

2.2.2. Rôle des hormones de stress dans la consolidation

McGaugh et collègues étudient depuis longtemps le rôle des hormones de stress libérées par un événement émotionnel dans la consolidation de la mémoire. Ils ont montré que des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques (comme le propranolol) injectés dans l'amygdale après l'apprentissage empêchent la mémorisation et l'injection simultanée de noradrénaline (ou d'antagonistes, comme le clenbuterol) bloque ce déficit mnésique (Liang et al., 1986; Ferry and McGaugh, 1999). L'infusion post-apprentissage de drogues dans l'amygdale influence les performances si elles sont testées 24 heures ou plus après l'entraînement, mais pas si elles sont testées seulement quelques heures après (Barros et al., 2002). Ce résultat indique que les traitements n'affectent que la consolidation à long terme. L'amygdale basolatérale semble être le site principal de la modulation de la mémoire par les drogues. Des lésions de l'amygdale basolatérale bloquent l'effet facilitateur de l'adrénaline sur la mémoire (McGaugh, 2004a). Des infusions d'antagonistes des récepteurs β -adrénergiques dans le noyau du tractus solitaire ou l'inactivation de celui-ci inhibent l'augmentation de la mémorisation due à la noradrénaline (Clayton and Williams, 2000). Ce résultat permet de déterminer la voie par laquelle passe le neurotransmetteur. L'effet de la noradrénaline implique donc l'activation des récepteurs β -adrénergiques situés sur le noyau du tractus solitaire qui projette directement sur l'amygdale.

Il a également été montré que la voie cholinergique intervient dans la consolidation de la mémoire émotionnelle puisque des antagonistes et des agonistes du système cholinergique injectés dans l'amygdale basolatérale diminuent et augmentent respectivement l'apprentissage (McGaugh, 2004a). L'injection post-apprentissage de corticostérone, le glucocorticoïde le plus fréquent chez le rat, produit aussi une augmentation de la réponse à la tâche, dépendante de la dose et du temps (Sandi and Rose, 1994a, b). Des lésions de l'amygdale basolatérale modulent l'efficacité des glucocorticoïdes injectés dans l'hippocampe, ce qui implique que l'amygdale et l'hippocampe soient fonctionnellement connectées pour favoriser la rétention d'information émotionnelle (Roosendaal et al., 1999). Chez des rats entraînés à un labyrinthe, l'injection de lidocaine dans l'amygdale bloque l'augmentation de la mémoire due à une injection de glutamate dans l'hippocampe (McGaugh, 2004b). Dans l'ensemble, ces résultats plaident en faveur de « l'hypothèse de la modulation de

la mémoire » (memory-modulation hypothesis) qui préconise que l'avantage mnésique à long-terme pour les stimuli émotionnels, comparés aux stimuli neutres, provient d'une influence neuromodulatrice de l'amygdale sur les processus de consolidation dans l'hippocampe, par un engagement des hormones de stress (Cahill et al., 1995; McGaugh, 2004b; LaBar and Cabeza, 2006). Des projections indirectes de l'hippocampe vers le cortex entorhinal pourraient être à la base de la connexion amygdalo-hippocampique induisant une augmentation de la mémoire (McGaugh, 2004a) (figure 6).

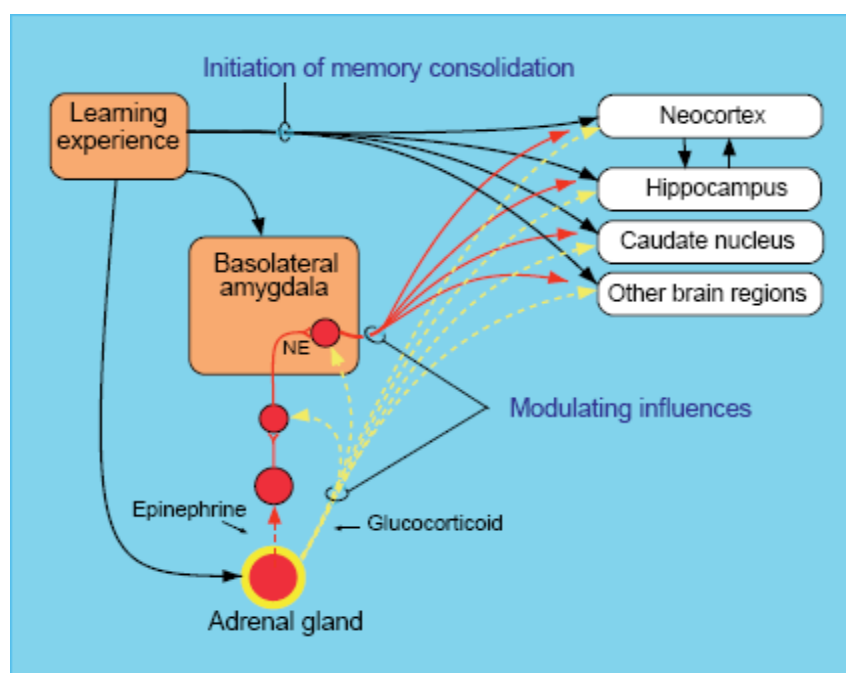


Figure 6 : Système neurobiologique de la régulation de la mémoire par les émotions. L'information nouvellement acquise active différentes régions, notamment l'hippocampe. Si le stimulus est émotionnel, il induit la libération des hormones de stress (comme l'adrénaline via la glande médullo adrénaie) qui activent l'amygdale. L'amygdale module ensuite la consolidation mnésique en modifiant la plasticité des autres régions cérébrales.

D'autres études ont montré que le locus coeruleus joue directement un rôle dans l'augmentation de performances d'une tâche de mémoire spatiale. Des rats ont été entraînés à un labyrinthe. Une partie d'entre eux a été stimulée dans le locus coeruleus avant l'entraînement et montre des performances supérieures à la tâche par rapport aux rats qui n'ont pas été stimulés. Les auteurs proposent que cet avantage soit dû à la libération de noradrénaline dans le cortex qui augmente l'état de vigilance des

animaux (Sara and Devauges, 1988). La stimulation dans le LC augmente les performances dans le labyrinthe, mais l'effet est bloqué par l'injection de propranolol (un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques) avant la stimulation. Ce résultat démontre que l'effet de la noradrénaline sur les augmentations de performances dépend des récepteurs β et est influencé par une action post-synaptique du neurotransmetteur (Devauges and Sara, 1991). L'idazoxan, un antagoniste des récepteurs α_2 qui induit une stimulation du locus coeruleus, permet aux rats d'améliorer leurs performances dans le labyrinthe lorsque la drogue est injectée juste avant la session de retest (Sara and Devauges, 1989). Ce résultat suggère que l'effet sur la mémoire est réalisé de manière centrale par l'augmentation de la décharge du LC et/ou par l'augmentation du taux de noradrénaline qui active les récepteurs β postsynaptiques. De plus, des rats placés dans un labyrinthe qui est modifié par de nouveaux signes distinctifs trouvent plus vite leur chemin s'il sont traités avec de l'idazoxan. Ceci démontre que la stimulation du LC augmente l'attention et facilite l'acquisition de nouvelles informations (Sara et al., 1994). Dans une autre étude, ces auteurs ont envoyé des chocs électriques chez des rats anesthésiés et ont mesuré l'activité spontanée neuronale dans le LC et dans l'amygdale basolatérale. Le LC répond à la stimulation électrique en fonction de l'intensité du choc tandis que l'amygdale est inhibée juste après la stimulation du LC. Enfin, le timolol, un antagoniste des récepteurs β -noradrénergiques, diminue significativement la réponse dans l'amygdale. Ces résultats montrent qu'il existe une relation directe entre l'amygdale et le locus coeruleus in vivo et que cette relation est probablement réalisée par la noradrénaline (Chen and Sara, 2007). Dans l'ensemble, ces derniers résultats montrent que le locus coeruleus est impliqué directement dans l'augmentation de l'attention qui permet une meilleure mémorisation. Cette région est fonctionnellement liée à l'amygdale en présence d'un stimulus émotionnel lors de l'encodage ou lors de la récupération.

2.3. Etude de la mémoire émotionnelle chez l'homme

Les premières découvertes sur les régions impliquées dans la mémoire émotionnelle chez l'homme ont été faites sur des patients cérébrolésés. Ensuite, les techniques de neuro-imagerie non invasives, comme la tomographie à émission de positon (TEP) et

la résonance magnétique fonctionnelle (fMRI), ont permis d'analyser les corrélats cérébraux de la mémoire émotionnelle chez le sujet sain. Les études se sont d'abord portées sur l'encodage puis sur la récupération. Ces études se sont attachées à déterminer s'il existe un mécanisme spécifique à la mémorisation des items émotionnels qui ne serait pas présent pour la mémorisation des items neutres. Enfin, des études récentes ont étudié le rôle de la phase de consolidation et l'impact du système noradrénergique sur celle-ci.

2.3.1. Etude chez les patients cérébrólésés

Les pathologies affectant uniquement l'amygdale sont rares. En effet, si la lésion s'étend dans le lobe temporal médial, notamment sur l'hippocampe, le patient devient amnésique et l'étude de la mémoire émotionnelle est compromise. Néanmoins, une pathologie rare affecte les amygdales par calcification : le syndrome Urbach-Wiethe. Ces patients ne montrent pas une augmentation spécifique de la mémoire pour des stimuli émotionnels comme des mots et des images (Markowitsch et al., 1994) ou des histoires émotionnelles (Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1997). Ceci suggère que l'augmentation de la mémoire des items émotionnels est grandement dépendante de l'activation de l'amygdale, activation produite par la présentation de ces stimuli. Chez les patients portant une lésion sur l'amygdale, on observe toujours une réponse à l'émotion, indépendamment de la mémoire (Cahill et al., 1995). D'un autre côté, certains aspects de la mémoire émotionnelle sont préservés, comme des mots neutres présentés dans un contexte émotionnel (Phelps et al., 1997). Ces patients pourraient alors recruter des informations qui sont interprétées directement par un dialogue entre l'hippocampe et le néocortex (LaBar and Cabeza, 2006). Enfin, une étude avec des patients atteints de lésions à l'amygdale et à l'hippocampe à des degrés divers montre que la sévérité des lésions est proportionnelle à la mémoire subséquente pour tous les stimuli lors de lésions de l'hippocampe et uniquement pour les stimuli émotionnels pour les lésions de l'amygdale. De plus, la sévérité de la lésion d'une des deux régions est liée à la perte de performances mnésiques liée à l'autre région (Richardson et al., 2004).

2.3.2. Encodage

Comme pour l'étude de la mémoire déclarative non émotionnelle, l'analyse des données de l'encodage se base sur le principe de l'effet de mémoire subséquente, c'est à dire que les auteurs comparent les items qui seront ultérieurement reconnus à ceux qui seront ultérieurement oubliés. Grâce à la tomographie par émission de positons, Cahill et al. montrent une corrélation entre l'activation de l'amygdale et le nombre de films aversifs rappelés 3 semaines après l'encodage (Cahill et al., 1996). Cette corrélation n'est pas observée pour le rappel des films neutres. Hamann et collègues élargissent ces observations et montrent une activation de l'amygdale bilatérale corrélée avec une augmentation d'un rappel à long terme pour des stimuli négatifs et positifs (Hamann et al., 1999). De plus, l'hippocampe s'active aussi avec le taux de mémorisation. Ces résultats ont été confirmés par l'imagerie par résonance magnétique qui offre une résolution temporelle plus grande (de l'ordre de la seconde) que la TEP (de l'ordre de la minute). La corrélation entre l'amygdale et les performances ultérieures dépend de l'intensité de l'émotion des stimuli, suggérant que cette région répond spécifiquement à chaque événement émotionnel (Canli et al., 2000). Mais il a été montré que l'amygdale ne répond pas à toutes les informations présentes à l'encodage et n'est notamment pas liée à la récupération du contexte émotionnel de l'encodage (Kensinger and Schacter, 2006). Un nouveau protocole a ensuite été élaboré pendant lequel des événements neutres sont encodés dans un contexte émotionnel ou neutre. Ceci permet de mettre en évidence l'effet de l'émotion indépendamment de l'aspect émotionnel intrinsèque au stimulus. Les auteurs ont montré que les contextes négatifs et positifs influencent de manière différente les corrélats cérébraux de l'encodage et que les items encodés dans un contexte négatif et ultérieurement reconnus induisent l'activation de l'amygdale (Erk et al., 2003). D'autres études ont démontré que l'activité de l'amygdale est corrélée avec l'activité du pôle temporal médial, suggérant un rôle modulateur de l'amygdale sur ces régions. Tout d'abord, Kilpatrick et collègues ont montré une influence de l'amygdale sur le gyrus parahippocampique. Ces régions sont fonctionnellement plus connectées pour des films émotionnels que pour des films neutres ultérieurement reconnus (Kilpatrick and Cahill, 2003). Ensuite, Dolcos et collègues observent que ce sont des parties différentes du lobe temporal médial qui sont fonctionnellement connectées à l'amygdale pour les items émotionnels et les neutres (Figure 7 A-B). L'avantage

mnésique pour les items émotionnels est réalisé dans la partie antérieure du lobe temporal médial (le cortex entorhinal) tandis qu'il est situé dans la partie postérieure du pôle temporal médial (le gyrus parahippocampique postérieur) pour les items neutres (Dolcos et al., 2004).

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que l'amygdale joue un rôle lors de l'encodage d'événements émotionnels et qu'elle module l'hippocampe, et plus généralement le pôle temporal médial, pour favoriser la mémoire subséquente. L'intégration et le traitement de la trace mnésique émotionnelle se font également dans d'autres régions cérébrales qui sont souvent observées mais moins discutées dans la littérature, notamment le cortex préfrontal (Erk et al., 2003; Kilpatrick and Cahill, 2003; Sergerie et al., 2005) et le cortex occipital (Erk et al., 2003).

2.3.3. Récupération

Après avoir étudié les corrélats cérébraux de l'encodage de la mémoire émotionnelle, les auteurs se sont attachés à déterminer les régions impliquées dans la récupération d'événements émotionnels chez l'homme. Les premières études ont mis en évidence une activation de l'amygdale lors de l'encodage, comme il a été décrit précédemment, et une activation du cortex occipital lors de la récupération qui est plus actif pour les stimuli visuels émotionnels que neutres (Taylor et al., 1998; Tabert et al., 2001). Grâce à un protocole en bloc, Dolan et collègues ont été les premiers à observer que l'amygdale est aussi active lors de la récupération, en même temps que le lobe temporal antérieur (Dolan et al., 2000). Ce résultat a été confirmé en fMRI, dans un protocole événementiel (Kensinger and Schacter, 2005). D'autres auteurs ont montré que l'effet de l'émotion sur la récupération émotionnelle est plus marqué à moyen terme (une semaine) qu'à court terme (une heure), ce qui suggère que le réseau cérébral évolue au cours du temps plus pour les stimuli émotionnels que les neutres (Quevedo et al., 2003). Un nouveau type de protocole a été établi afin de déterminer l'impact de l'émotion sur la mémoire indépendamment du caractère émotionnel intrinsèque des événements. Ces études permettent d'étudier la récupération du contexte émotionnel ou neutre sans contamination du contenu émotionnel, qui ne repose pas sur les mêmes mécanismes (Medford et al., 2005). Des mots neutres ont été encodés dans des phrases négatives, positives ou neutres. Lors de la remémoration

de mots neutres encodés dans un contexte émotionnel, les auteurs observent l'activation de l'amygdale, de l'hippocampe, et du lobe préfrontal (Maratos et al., 2001). Une autre équipe a confirmé l'implication de ces régions dans la récupération d'objets neutres présentés dans un contexte émotionnel ou neutre (Smith et al., 2004). La récupération de ces contextes émotionnels recrute également l'amygdale et le cortex frontal (Smith et al., 2005). En utilisant le même protocole, Erk et collègues ont observé l'engagement d'un réseau différent en fonction de la valence du contexte pour la récupération d'items neutres encodés dans un contexte émotionnel, mais ils n'observent pas l'activation de l'amygdale (Erk et al., 2005). Ces études identifient les corrélats cérébraux du rappel de stimuli émotionnels comparés aux neutres et des stimuli rappelés versus oubliés. Il est également possible de comparer d'autres types de réponses associées à la mémoire épisodique que nous avons décrites précédemment : les réponses de reconnaissance explicite ou par familiarité, qui sont sous-tendues par des mécanismes cérébraux différents (Yonelinas et al., 2005). La reconnaissance est particulièrement affectée par l'émotion (Ochsner, 2000). Des mots neutres ont été encodés dans un contexte négatif ou neutre déterminé par des expressions faciales variables. Le cortex fusiforme, l'hippocampe et l'amygdale sont réactivés lors de la reconnaissance mais pas lors de la familiarité, ce qui suggère que la reconnaissance est une récapitulation des régions impliquées lors de l'encodage. De plus, le cortex fusiforme est plus activé pour les mots reconnus lorsqu'ils ont été encodés dans un contexte émotionnel plutôt que neutre, ce qui suggère que l'amygdale et l'hippocampe contribuent à la récupération de stimuli émotionnels en coordonnant la réactivation de la trace mnésique stockée dans les aires corticales (Fenker et al., 2005). L'impact de l'émotion sur la mémorisation a également été étudié à long terme, soit un an après l'encodage. Les images émotionnelles sont mieux remémorées que les neutres à long terme et cet effet n'est significatif que pour la reconnaissance (pas pour la familiarité). L'amygdale et l'hippocampe sont plus actifs pour la récupération d'items émotionnels que neutres et plus pour les items reconnus que familiers, tandis que le cortex entorhinal est actif tant pour les réponses reconnues que familières. Ce résultat suggère que l'amygdale, liée à l'éveil émotionnel des stimuli, augmente l'activité de l'hippocampe, lié au mécanisme de reconnaissance pour faciliter la récupération d'items émotionnels (Dolcos et al., 2005) (Figure 7C). Néanmoins, il semblerait que l'effet de l'émotion sur la reconnaissance, qui est plus fort à long terme qu'à court terme, ne soit pas uniquement dépendant de

l'hippocampe. En effet, chez des patients amnésiques portant une lésion de l'hippocampe, un effet facilitateur de l'émotion est observé sur les réponses familières. L'émotion peut donc augmenter une mémoire épisodique indépendante de l'hippocampe (Sharot et al., 2007).

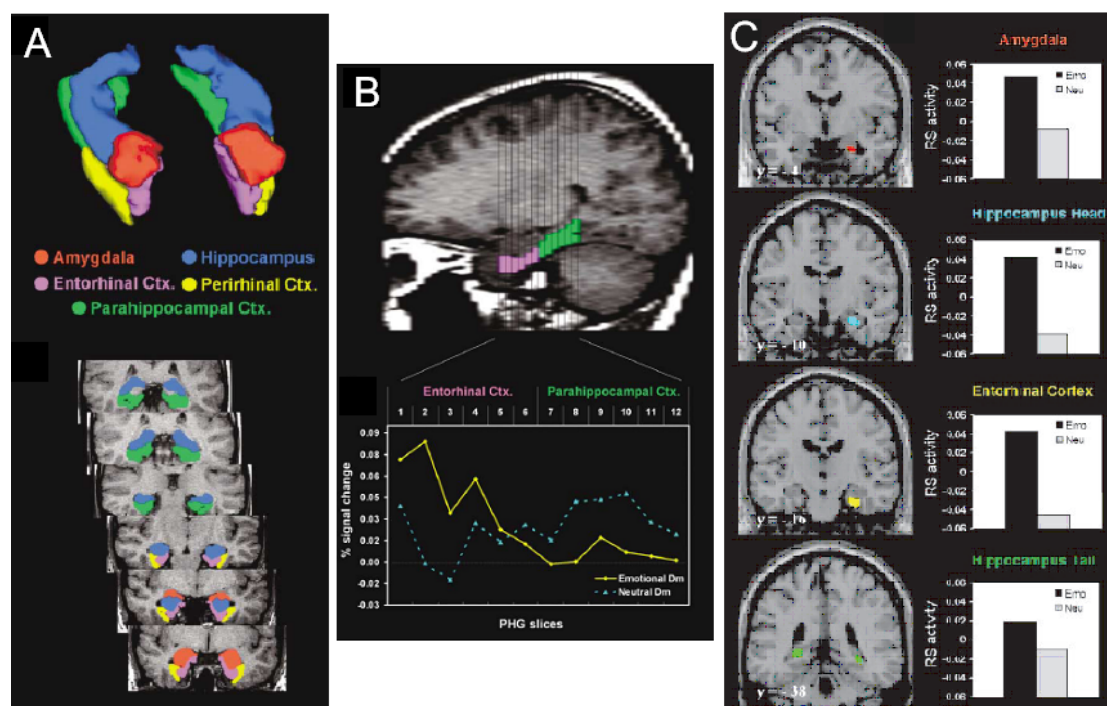


Figure 7 : A : Vue tridimensionnelle et coronale des régions temporales médiales impliquées dans la mémoire émotionnelle (Dolcos et al., 2004).

B : Dissociation fonctionnelle du cortex parahippocampique lors de l'encodage de stimuli émotionnels. Le cortex entorhinal est associé à la mémoire subséquente d'items émotionnels, tandis que le gyrus parahippocampique postérieur est impliqué dans la mémoire subséquente de stimuli neutres (en-dessous : coupe sagittale et taille de l'effet par coupe anatomique)(Dolcos et al., 2004).

C : Effet de la récupération émotionnelle un an après l'encodage dans les aires du système limbique. L'amygdale, le cortex entorhinal et l'hippocampe sont plus actifs pour la récupération d'items émotionnels que neutres, comme montré sur le graphique de droite, représentant le pourcentage du changement de signal (Dolcos et al., 2005).

Dans l'ensemble, les résultats des analyses sur la récupération de stimuli émotionnels ou de stimuli neutres encodés dans un contexte émotionnel impliquent l'activation de l'amygdale et du pôle temporal médial, lié à la mémoire. Une étude récente a montré que, lors de la récupération d'items émotionnels, la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et l'hippocampe augmente de manière bidirectionnelle et est sous le

contrôle du cortex orbitofrontal, une région impliquée dans la représentation de la valence émotionnelle (Smith et al., 2006).

2.3.4. Rôle de la noradrénaline dans la consolidation

Le rôle des hormones de stress, notamment l'adrénaline et les corticostéroïdes, a été investigué chez l'homme mais avec une précision anatomique moins grande que dans les études réalisées chez le rat (McGaugh, 2004a). Au niveau comportemental, l'administration d'un antagoniste des β -récepteurs, le propranolol, avant que les sujets ne voient des films émotionnels ou neutres, bloque l'effet de l'émotion sur la mémoire à long terme (Cahill et al., 1994; Hurlmann et al., 2005). Au contraire, une injection de noradrénaline (Cahill and Alkire, 2003) ou d'un antagoniste des α_2 -récepteurs (qui favorise la libération de noradrénaline) (O'Carroll et al., 1999) augmente les performances mnésiques émotionnelles à long terme. Une étude a comparé l'effet de deux antagonistes des récepteurs adrénergiques : le premier (le propranolol) peut facilement passer la barrière des vaisseaux sanguins et se retrouver dans le cerveau, tandis que le second, la nadolol, passe cette barrière moins facilement et agit donc au niveau périphérique. Les sujets ont encodé des films émotionnels et neutres et l'effet bénéfique de l'émotion sur la mémoire est bloqué uniquement lorsque les volontaires ont pris du propranolol. Ceci suggère que la modulation de la mémoire par la noradrénaline se fait par la voie centrale, dans le cerveau (van Stegeren et al., 1998). Enfin, l'activité de l'amygdale durant l'encodage de stimuli émotionnels est réduite par l'administration de propranolol, qui induit également une diminution de l'activité de l'hippocampe lors de la récupération de ces mêmes stimuli (Strange and Dolan, 2004).

En conclusion, l'amygdale est une région importante dans le traitement des émotions. Elle est fortement liée au cortex visuel et favorise la perception des émotions, soit par une augmentation de l'attention, soit par un réseau rapide sous-cortical. De plus, l'amygdale est impliquée dans l'encodage et la récupération des stimuli émotionnels et favorise le processus de consolidation en modulant l'activité de l'hippocampe. Enfin, cette modulation est réalisée par les différents neurotransmetteurs, notamment la noradrénaline qui est impliquée dans l'éveil émotionnel.

3. Rôle du sommeil dans la consolidation mnésique

Un second facteur influence grandement la consolidation de la mémoire : le sommeil. Avant de décrire les nombreuses études expérimentales qui plaident en faveur de cette hypothèse, nous allons d'abord décrire ce qu'est le sommeil, comme nous l'avons fait pour les émotions.

3.1. Qu'est ce que le sommeil ?

Nous dormons un tiers de notre vie. Pourtant, le rôle du sommeil reste incertain. Le sommeil n'est pas un état passif comme il l'a été longtemps considéré (Dement, 2005). La privation de sommeil est un comportement extrêmement répandu dans notre société et engendre des modifications de l'humeur, de l'attention et des performances (Bonnet, 2005). Elle modifie également la perception des émotions (Wagner et al., 2002), de l'anxiété (Greenberg et al., 1972) et altère la connexion entre l'amygdale et le cortex préfrontal qui permet un contrôle des émotions (Yoo et al., 2007b). La privation de sommeil chez l'animal peut même être létale, probablement suite à différentes complications au niveau de la thermorégulation, de la balance énergétique et des fonctions immunes (Rechtschaffen and Bergmann, 2002). La privation de sommeil chronique, qui touche environ 20 % de la population, induit une fatigue excessive durant l'éveil, des déficits cognitifs et des altérations des systèmes physiologiques (endocrinien, métabolique, immunitaire, cardiovasculaire, etc.) (Dinges et al., 2005).

Le sommeil peut être défini comme un comportement normal réversible accompagné d'une perception et d'une réponse à l'environnement diminuées. Le sommeil est également un amalgame complexe de processus physiologiques et comportementaux. Le sommeil est généralement accompagné d'une position allongée, un comportement calme et des yeux fermés (Carskadon and Dement, 2005).

La fonction du sommeil reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été étudiées : la conservation d'énergie (Berger and Phillips, 1995), la thermorégulation cérébrale (McGinty and Szymusiak, 1990), la détoxification cérébrale (Inoue et al., 1995) et la restauration tissulaire (Adam and Oswald, 1977). Une autre hypothèse est que le sommeil joue un rôle dans la plasticité cérébrale, dans l'apprentissage et dans la

consolidation de la mémoire (Maquet, 2001). C'est sur cette hypothèse que se base la majorité de cette thèse. Dans les paragraphes suivants, nous nous attachons à décrire les études expérimentales qui ont permis d'établir cette hypothèse.

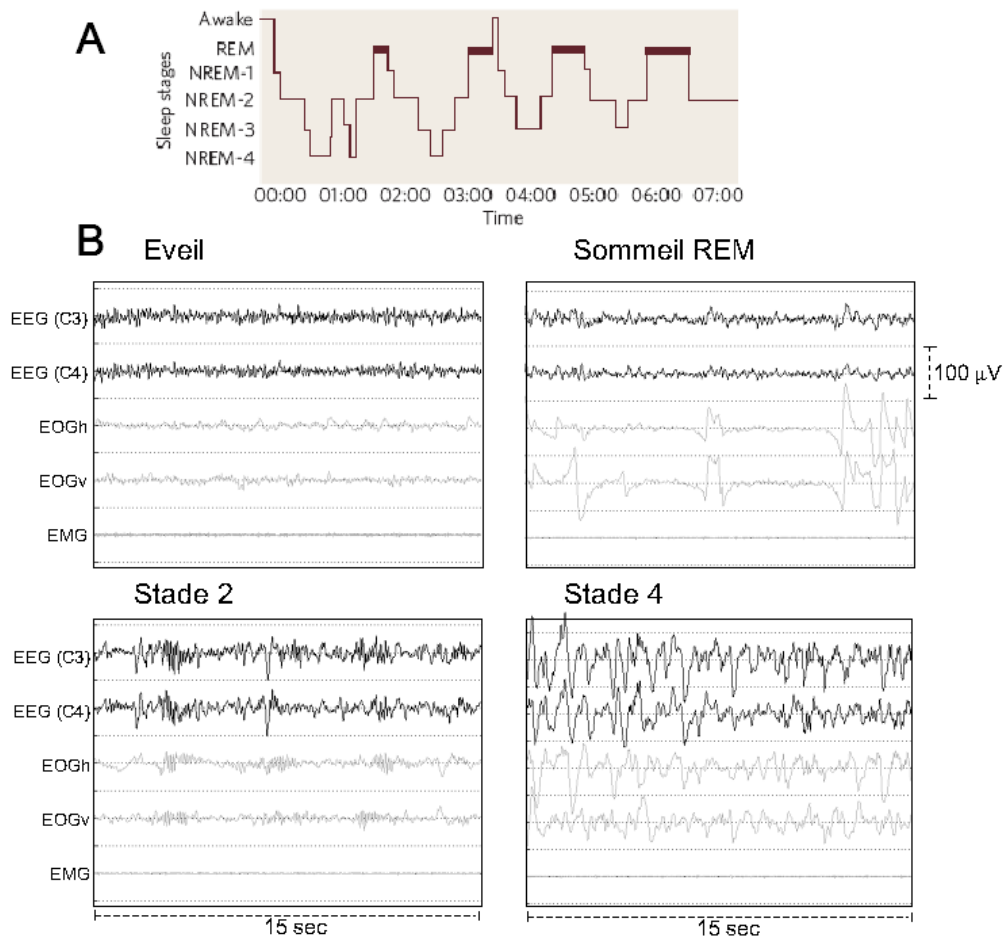


Figure 8 : A : Hypnogramme d'un jeune adulte. Représentation des différents stades de sommeil au cours d'une nuit.

B : Représentation des différents stades d'éveil et de sommeil (EEG : électroencéphalographie, EOG : électroculographie, EMG : électromyographie)

Chez les homéothermes, il existe deux types principaux de sommeil : le « Rapid Eye Movement sleep » ou sommeil REM ou sommeil paradoxal, et le sommeil non-REM ou sommeil lent ou sommeil à ondes lentes (Slow Wave Sleep, SWS). Le sommeil REM est caractérisé par une atonie musculaire (mesurée par l'EMG), une activité EEG de faible amplitude et de haute fréquence, des bouffées de saccades oculaires (mesurées par les EOG) (Figure 8B). Le sommeil non-REM est caractérisé par des oscillations spécifiques mesurées par l'EEG : les fuseaux de sommeil (« spindles »),

les ondes delta et les ondes lentes. Les fuseaux de sommeil sont des oscillations dont la fréquence varie entre 11 et 15 Hz (bande sigma) et durent au moins 0.5 seconde. Les ondes delta sont des oscillations de grande amplitude et de fréquence entre 1 et 4 Hz, tandis que les ondes lentes ont une fréquence inférieure à 1 Hz. Le sommeil non-REM est séparé en différents stades : le stade 2 ou sommeil lent léger contient des fuseaux de sommeil et des complexes K ; le stade 3 contient au moins 20% d'ondes lentes sur une période de 20 secondes ; le stade 4 contient plus de 50% d'ondes lentes sur une période (Rechtschaffen and Kales, 1968) (Figure 8B).

La durée et l'intensité du sommeil sont régulées par la pression homéostatique et par les rythmes circadiens. L'homéostasie traduit l'augmentation de la pression de sommeil avec la durée de la veille préalable. Le facteur homéostatique augmente lors de la journée et diminue durant le sommeil ; il est mesurable notamment par l'activité des ondes lentes (Borbély and Achermann, 2005). Les rythmes circadiens génèrent un rythme proche de 24 heures via une horloge interne, le noyau suprachiasmatique. Ils sont régulés par rapport aux stimuli extérieurs comme la lumière (Dijk and Franken, 2005). Durant la nuit, les périodes de sommeil REM et non-REM alternent selon un cycle ultradien ; le sommeil lent précédant toujours le sommeil REM chez les sujets sains. Chez l'homme, le cycle ultradien est d'environ 90-100 minutes. Mais les différents types de sommeils sont répartis de manière inégale durant la nuit. La première moitié de la nuit contient la plupart du sommeil lent profond (plus de 80% du temps de sommeil) tandis que la seconde partie de la nuit contient majoritairement du sommeil REM et du sommeil en stade 2 (Figure 8A).

Le sommeil est aussi caractérisé par des variations au niveau des taux de différents neurotransmetteurs du cerveau. L'éveil est maintenu par des neurones de la formation réticulaire du tronc cérébral, qui activent le thalamus, l'hypothalamus et finalement le cortex. L'éveil est également maintenu grâce à différents neurotransmetteurs comme le glutamate, l'acétylcholine, la sérotonine, la noradrénaline, l'histamine et l'orexine qui sont présents à des niveaux élevés. Durant le sommeil, il existe un changement de régulation et les systèmes d'activation sont diminués. Ceci induit une hyperpolarisation du système thalamo-cortical qui passe d'un mode de décharge rapide et tonique à un mode plus lent et par bouffées, reflétant les fuseaux et les ondes lentes. Par rapport à l'éveil, le sommeil non-REM contient une faible quantité de noradrénaline, de sérotonine et d'acétylcholine. Par contre, l'acétylcholine augmente

pendant le sommeil REM jusqu'à un niveau proche de celui de l'éveil tandis que la sérotonine et surtout la noradrénaline diminuent (Jones, 2005).

3.1.1. Le sommeil non-REM

Chez l'animal, au niveau cellulaire, les fuseaux du sommeil sont générés par des neurones du thalamus, les neurones réticulaires (Steriade, 2005). Contrairement aux fuseaux de sommeil qui survivent uniquement avec des cellules du thalamus, les ondes lentes sont maintenues dans le cortex après une ablation du thalamus. Les neurones corticaux produisent une oscillation spontanée consistant en une dépolarisation et une hyperpolarisation prolongées. Les cellules corticales transmettent la dépolarisation aux noyaux thalamiques qui génèrent également un rythme retransmis au cortex (Steriade, 2005). Ces rythmes dépendent donc d'une machine oscillatoire entre le thalamus et le cortex, qui sont sous le contrôle du tronc cérébral et des systèmes modulateurs, et dont l'occurrence se fait en fonction de la pression homéostatique.

Chez l'homme, plusieurs études par imagerie fonctionnelle ont permis de déterminer les modifications cérébrales entre les différents stades de sommeil et l'éveil. Le sommeil non-REM, lorsqu'il est comparé à l'éveil ou au sommeil REM, présente une activité cérébrale générale et une activité régionale diminuées, notamment dans le pont dorsal, le mésencéphale, les thalami, les ganglions de la base, le tronc cérébral et l'hypothalamus. Il existe également une désactivation non-homogène dans le cortex et particulièrement dans les aires associatives comme le cortex préfrontal (Braun et al., 1997; Maquet et al., 1997; Dang-Vu et al., 2005). Une étude récente en fMRI a montré qu'il existe deux types de fuseaux de sommeil, les rapides et les lents, soutenus par des réseaux corticaux différents (Schabus et al., 2007).

3.1.2. Le sommeil REM

La plupart de nos rêves surviennent lors du sommeil REM (Dement and Kleitman, 1957). Les signes principaux du sommeil REM sont une réduction de l'amplitude de l'EEG, une atonie musculaire (qui peut être inhibée chez le chat pontique, qui présente alors des mouvements probablement liés aux rêves (Jouvet, 1994)), une diminution de la thermorégulation, et une constriction de la pupille. Ces changements

correspondent au sommeil REM tonique. Durant le sommeil REM phasique, un large potentiel électrique est produit dans le pont, puis se propage dans le noyau géniculé latéral et est ensuite observé dans le cortex occipital. A ce potentiel correspond à un type d'ondes particulières : les ondes ponto-géniculo-occipitales (PGO). Ces ondes apparaissent au début du sommeil REM mais sont surtout corrélées avec l'apparition des mouvements oculaires (Mouret et al., 1963). Les ondes PGO semblent représenter un processus fondamental du sommeil REM chez l'animal et seraient impliquées dans la maturation du système central et dans la plasticité cérébrale (Datta et al., 2004). Ces ondes sont accompagnées par la contraction rapide de certains muscles et par une respiration et un rythme cardiaque irréguliers.

Au niveau cellulaire, la région impliquée dans la génération du sommeil REM est le tronc cérébral, particulièrement le pont et les régions adjacentes. Ces régions et l'hypothalamus contiennent des cellules actives de manière maximale en REM (utilisant des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, le glutamate ou la glycine) et des cellules actives de manière minimale (utilisant des neurotransmetteurs comme l'adrénaline, la sérotonine ou l'histamine). C'est l'interaction entre ces différents types de cellules qui contrôle le sommeil REM (Siegel, 2005) et non la pression homéostatique comme pour le sommeil lent.

Chez l'homme, lorsque l'activité cérébrale du sommeil REM est comparée à l'éveil, plusieurs régions montrent une augmentation de leur activité, comme le thalamus, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, les aires temporo-occipitales, le cervelet et le noyau caudé. Au contraire, certaines régions montrent une diminution de leur activité, comme le cortex préfrontal dorso-latéral, le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et le cortex pariétal inférieur (Maquet et al., 1996a; Nofzinger et al., 1997; Maquet et al., 2005) (Figure 9A). L'activation de l'amygdale durant ce stade de sommeil est un résultat important qui permettrait d'expliquer le caractère souvent émotionnel des rêves et le rôle du sommeil REM dans la consolidation de la mémoire émotionnelle, comme nous allons le décrire plus loin. Une autre étude a montré que l'activation de l'amygdale est liée aux variations du rythme cardiaque de ce stade de sommeil (Desseilles et al., 2006). Il a également été montré une corrélation, durant le sommeil REM et non durant l'éveil, entre les mouvements oculaires et le cortex occipital et le corps géniculé du thalamus en PET (Peigneux et al., 2001b)(Figure 9B) et en IRMf (Wehrle et al., 2005)(Figure 9C), suggérant un lien controversé entre les saccades et les ondes PGO chez l'homme.

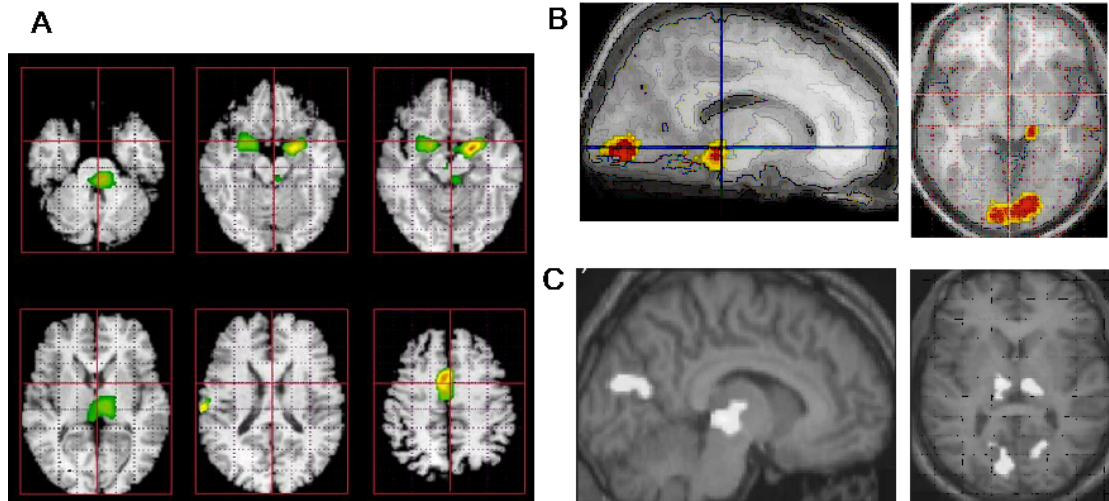


Figure 9 : Corrélats neuronaux du sommeil REM chez l'homme.

A : Régions cérébrales montrant une corrélation positive avec le sommeil REM, incluant notamment l'amygdale bilatérale, en PET (adapté de (Maquet et al., 1996a))

B : Régions cérébrales plus actives durant les mouvements oculaires du sommeil REM qu'à l'éveil, en PET (Peigneux et al., 2001b), et **C** : en fMRI (Wehrle et al., 2005) incluant le corps géniculé du thalamus et le cortex occipital, reflétant potentiellement les ondes PGO.

3.2. Sommeil et mémoire déclarative

Comme nous venons de le décrire, la fonction du sommeil reste encore mal connue. Une hypothèse propose que les périodes de sommeil sont favorables à la plasticité cérébrale, à l'apprentissage et à la mémoire. Même si l'idée a été émise il y a plus d'un siècle, les auteurs se sont penchés sur la relation entre ces deux processus depuis une dizaine d'années et de nombreuses revues ont été écrites à ce sujet (Buzsaki, 1998; Hasselmo, 1999; Maquet, 2001; Peigneux et al., 2001a; Wilson, 2002; Gais and Born, 2004b; Walker and Stickgold, 2004; Rauchs et al., 2005; Stickgold, 2005; Marshall and Born, 2007). L'approche conventionnelle est que le sommeil participe à la consolidation de la mémoire. Le sommeil et la mémoire sont des entités hétérogènes, car il existe différents types de sommeil et de mémoire. Selon la théorie du processus double (Smith, 1995; Plihal and Born, 1999), les sommeil REM et non-REM agissent chacun sur un type de mémoire différent : le sommeil non-REM permet de consolider la mémoire déclarative, dépendante de l'hippocampe, tandis que le sommeil REM permet de consolider la mémoire procédurale, indépendante de l'hippocampe. Selon la théorie séquentielle (Giuditta et al., 1995), il faut une

séquence particulière de succession de stades de sommeil pour consolider la mémoire, qui est reflétée par les différents cycles de sommeil durant la nuit. Les différents types de sommeil REM et non-REM joueraient donc un rôle complémentaire. Dans les paragraphes qui suivent, nous allons décrire les principales études qui ont été menées chez l'animal et chez l'homme pour confirmer l'hypothèse que le sommeil est impliqué dans la consolidation mnésique. Il existe 4 procédés qui permettent de tester l'hypothèse : (1) la privation de sommeil post-apprentissage, (2) les modifications du sommeil engendrées par une trace mnésique fraîche durant la journée, (3) des stimulations durant le sommeil qui permettent de réactiver la trace mnésique et d'augmenter les performances subséquentes et (4) la réactivation durant le sommeil de schémas neuronaux et cérébraux impliqués dans l'apprentissage à l'éveil. Nous allons majoritairement nous référer à des études sur la mémoire déclarative, car c'est le thème de ce travail, tout en faisant référence aux travaux majeurs réalisés sur la mémoire procédurale.

3.2.1. Privation de sommeil

Chez l'animal

Plusieurs études ont montré qu'une privation de sommeil altère les performances subséquentes sur différentes tâches. La majorité des privations de sommeil chez l'animal concernent le sommeil REM. En effet, une technique souvent utilisée consiste à faire dormir le rongeur sur une plate-forme placée sur un plan d'eau. Lorsque l'animal est en sommeil paradoxal, l'atonie musculaire caractéristique de ce type de sommeil lui fait prendre plus de place et le fait tomber dans l'eau, ce qui le réveille (Hennevin et al., 1995; Smith, 1995). Le degré de détérioration des performances est déterminé par la difficulté de la tâche. Les tâches aisées qui requièrent peu d'apprentissages et peu de modifications de comportements ne sont presque pas affectées par la privation de sommeil. Dans une étude plus récente, Datta et collègues ont démontré le rôle des ondes PGO dans la consolidation de la mémoire (Datta et al., 2004). Les auteurs ont entraîné des rats à traverser un labyrinthe. Certains rats ont reçu une injection de solution saline tandis que d'autres ont reçu une injection de carbachol dans le générateur des ondes PGO. Ensuite, certains rats ont été privés de sommeil REM tandis que d'autres ont été autorisés à dormir, après

l'apprentissage. Les rats privés de sommeil montrent une diminution des performances par rapport aux rats autorisés à dormir mais cette perte de performance a été contrebalancée par l'injection de carbachol et l'induction des ondes PGO durant le sommeil. Ce résultat suggère que l'activation des ondes PGO par du carbachol durant le sommeil REM permet de modifier la trace mnésique et que les ondes PGO sont un des facteurs intervenant dans la consolidation durant le sommeil. Ces résultats démontrent qu'une privation de sommeil REM altère les performances mnésiques sur une tâche spatiale, dépendante de l'hippocampe et que cet effet peut être contrebalancé par une stimulation des ondes PGO. La privation de sommeil lent ne peut pas être réalisée chez le rat car ce type de sommeil n'est pas dissocié des stades 1 et 2. Les protocoles impliquant une privation de sommeil sont des paradigmes controversés puisqu'ils sont contaminés par des effets non-spécifiques de la privation de sommeil, comme l'induction d'un stress (Pedrazzoli and Benedito, 2004).

Chez l'homme

Un premier type de protocole compare une période de rétention de 12 heures contenant soit du sommeil, soit de l'éveil, les sujets étant testés soit le soir puis le matin, soit le matin puis le soir. La mémoire épisodique (ici une tâche d'association entre un visage et un endroit) est favorisée lorsqu'une période de sommeil et non d'éveil survient après l'apprentissage (Talamini et al., 2008). Le sommeil de jour est aussi favorable à la consolidation puisqu'une sieste normale (de 30 minutes) ou très courte (de 6 minutes) est suffisante pour induire une augmentation des performances comparée à une période d'éveil (Lahl et al., 2008). Grâce à ce type de protocole, le rôle du sommeil dans l'interférence a été mis en avant. En effet, les performances à une tâche de vocabulaire sont meilleures lorsque le temps entre l'encodage et le sommeil est réduit, mais pas lorsque le temps entre le sommeil et la récupération est variable (Gais et al., 2006). Lorsque des participants apprennent une liste d'associations de mots et qu'une autre liste est présentée juste avant la récupération, une interférence apparaît et diminue les performances. Ellenbogen et collègues ont montré que le sommeil prévient cette interférence sur une tâche de mémoire déclarative (Ellenbogen et al., 2007). Le désavantage de ce type de protocole est que l'encodage et la récupération se font à des moments circadiens différents ce qui ne permet pas de mettre en évidence uniquement le rôle du sommeil. Les privations de

sommeil permettent d'éviter de confondre le moment de la journée et l'effet du sommeil, mais elles induisent un stress qui a longtemps été controversé et auquel les pertes mnésiques ont été attribuées (Siegel, 2001). Les privations partielles de sommeil permettent de mettre en évidence le rôle des différents types de sommeil, puisque la première partie de la nuit est majoritairement constituée de sommeil lent tandis que la seconde partie de la nuit est constituée majoritairement de sommeil REM. Au niveau comportemental, une des premières études utilisant ce type de protocole a mis en évidence le rôle du sommeil lent dans la consolidation d'une tâche d'apprentissage de paires de mots (Yaroush et al., 1971). Plus récemment, Plihal et Born ont confirmé ces résultats. Ils montrent que le sommeil lent favorise la mémoire déclarative tandis que le sommeil REM favorise la mémoire procédurale (Plihal and Born, 1999). La privation sélective de sommeil REM produit des résultats variables selon les tâches. Certaines études rapportent une diminution des performances sur une tâche déclarative (Tilley and Empson, 1978) tandis que d'autres ne l'observent pas (Chernik, 1972). Une étude plus récente montre que le rappel de listes de mots est perturbé lorsque le sommeil est fragmenté, mais pas lorsque l'éveil durant la nuit préserve les cycles de sommeil, ce qui suggère que l'organisation du sommeil est importante pour la consolidation mnésique (Ficca et al., 2000). Une autre étude comportementale a observé que les deux types de sommeil sont importants pour différents aspects de la consolidation épisodique puisque l'aspect spatial de la mémoire bénéficie du sommeil REM de fin de nuit tandis que le sommeil lent de début de nuit est bénéfique pour la dimension temporelle de la mémoire épisodique (Rauchs et al., 2004). Les techniques de neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence les régions cérébrales impliquées dans la récupération mnésique après privation ou non de sommeil, mettant en avant le réseau impliqué dans la consolidation. Il a été montré qu'une privation totale de sommeil sur une tâche de poursuite altère les performances, modifie les corrélats cérébraux et la connectivité fonctionnelle des régions impliquées dans la tâche (Maquet et al., 2003b). Ceci a été confirmé pour des tâches dépendantes de l'hippocampe. Même si les performances lors de la navigation dans un labyrinthe restent inchangées après privation ou non de sommeil, le réseau impliqué dans la récupération a été modifié, permettant une restructuration impliquant une connectivité plus grande entre le striatum (impliqué dans l'apprentissage moteur) et l'hippocampe (impliqué dans la mémoire spatiale) (Orban et al., 2006b). Dans une tâche de mémorisation de paires de mots, le sommeil

post-apprentissage augmente la réponse hippocampique et la connectivité entre l'hippocampe et le cortex médial préfrontal (impliqué dans la mémoire à long terme) lors d'un rappel deux jours après l'encodage par rapport à un groupe privé de sommeil. De manière intéressante, les auteurs ont convoqué les volontaires six mois plus tard et ont observé que le cortex médial préfrontal était plus activé pour les sujets autorisés à dormir que pour les sujets privés de sommeil, ce qui démontre que le sommeil favorise la réorganisation de la trace mnésique à long terme (Gais et al., 2007) (Figure 10A). Le rôle de l'hippocampe dans la récupération récente et celui du cortex médial préfrontal dans la récupération à long terme ont également été observés par une autre équipe, précisant ainsi que l'activation du cortex préfrontal médial est proportionnelle à la quantité de sommeil lent d'une sieste réalisée après l'encodage, trois mois plus tôt (Takashima et al., 2006) (Figure 10B). Ces derniers résultats plaident en faveur d'une réorganisation de l'information hippocampo-dépendante vers les aires corticales et laisse supposer que le sommeil joue un rôle dans cette consolidation, probablement via les oscillations particulières présentes durant le sommeil lent.

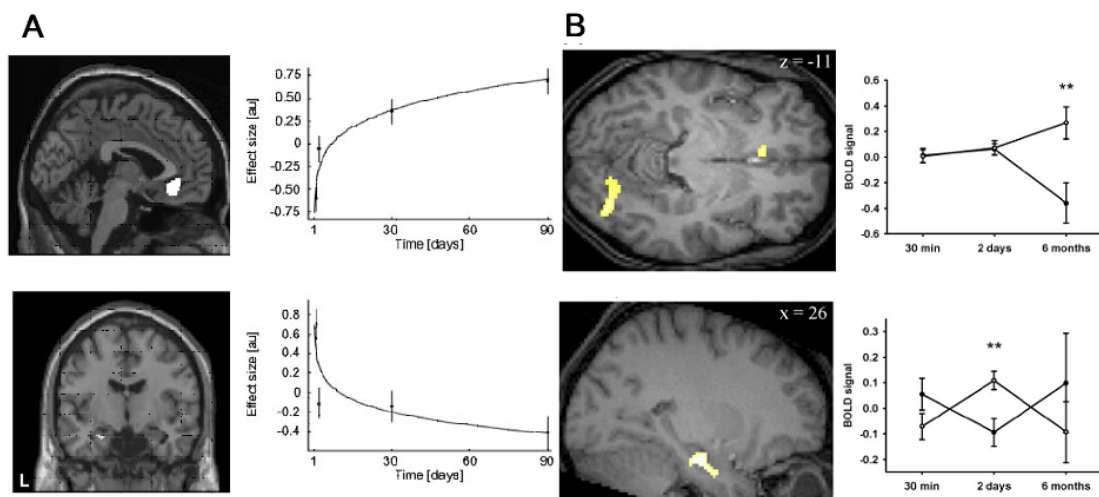


Figure 10 : Modification de l'activité du mPFC (en haut) et de l'hippocampe (en bas) au cours du temps

A : L'activité du mPFC augmente au cours du temps tandis que l'activité de l'hippocampe diminue au cours du temps (adapté de (Takashima et al., 2006))

B : L'activité dans ces régions dépend du sommeil post-apprentissage (adapté de (Gais et al., 2007))

3.2.2. Modification du sommeil

Chez l'animal

Comme il a été montré pour les protocoles de privation de sommeil, on observe une augmentation de la quantité de sommeil REM après un apprentissage important, mais pas après une tâche simple. De plus, cette augmentation est présente chez les animaux montrant de bonnes performances mais pas chez ceux qui montrent un faible apprentissage. Cette augmentation prédit la réussite à la tâche (Hennevin et al., 1995). La variation de la quantité de sommeil REM se présente dans une fenêtre de temps spécifique, durant laquelle la privation de sommeil induit une diminution de performances. Chez des rats entraînés à une tâche d'évitement, Datta et collègues observent une augmentation des ondes PGO après l'apprentissage durant les quatre premiers épisodes de sommeil REM. De plus, le changement de densité d'ondes entre la première et la troisième période est proportionnelle à l'amélioration des performances (Datta, 2000). Ces auteurs ont ensuite démontré que l'activation du générateur des ondes PGO après un apprentissage est concomitante avec l'induction de nombreux gènes impliqués dans la plasticité situés dans l'hippocampe et l'amygdale. L'induction de ces gènes est inhibée par une lésion du générateur des ondes PGO et est favorisée par la stimulation de celui-ci, ce qui suggère que les ondes PGO jouent un rôle majeur dans la plasticité cérébrale (Datta et al., 2008).

Les modifications du sommeil non-REM ont été moins étudiées. Elles montrent que la durée du sommeil non-REM est également allongée après un apprentissage, soit de conditionnement par renforcement positif, soit par une tâche d'évitement, ce qui plaide en faveur de l'hypothèse séquentielle et donc de l'implication des deux types de sommeil dans la consolidation mnésique (Giuditta et al., 1995). En utilisant une tâche proche de celle de l'association de mots chez l'homme, il a également été montré que la densité de fuseaux de sommeil et le nombre d'oscillations mesurées directement dans l'hippocampe sont significativement plus élevés durant le sommeil post-apprentissage, et plus particulièrement durant la première partie du sommeil, que durant le sommeil-contrôle chez le rat. Cette élévation du nombre de fuseaux est présente durant la récupération d'anciennes traces mnésiques (Eschenko et al., 2006; Eschenko et al., 2008). Ces mêmes auteurs ont enregistré l'activité neuronale dans le locus coeruleus chez des rats après un apprentissage. Étonnamment, le locus

coeruleus s'active de manière transitoire durant le sommeil lent deux heures après la mémorisation, ce qui induit que la noradrénaline joue un rôle dans la consolidation mnésique pendant le sommeil (Eschenko and Sara, 2008). La modification du sommeil post-apprentissage a été testée chez la Drosophile qui montre une modification de l'architecture du sommeil après une stimulation sociale, équivalente à un apprentissage (Ganguly-Fitzgerald et al., 2006). Ceci suggère que les modifications du sommeil après l'acquisition d'une trace mnésique fraîche sont présentes dans une grande partie du règne animal et constituent donc des mécanismes de base.

Chez l'homme

Des variations de sommeil REM (augmentation de la durée, du nombre d'épisodes, du pourcentage par rapport au sommeil total, de la densité de saccades oculaires ou le nombre de rêves) ont été rarement décrites chez l'homme après un apprentissage procédural (pour revue (Peigneux et al., 2001a; Stickgold, 2005)). En utilisant la tâche de discrimination visuelle, il a été montré que l'amélioration des performances après la nuit est corrélée avec la quantité de sommeil lent du premier quart de la nuit et avec la quantité de sommeil REM du dernier quart de la nuit, suggérant que les deux types de sommeil ont un rôle complémentaire dans la consolidation mnésique (Stickgold et al., 2000). Au niveau de la mémoire déclarative, une augmentation des performances sur une tâche de mémorisation de paires de mots est liée à la durée moyenne de chaque cycle et à la proportion de temps passé dans les cycles (Mazzoni et al., 1999). Des modifications post-apprentissage, comme la propagation du stade 2 et la modification de l'architecture du sommeil, ont été observées après la navigation dans un labyrinthe simple qui permet l'apprentissage, mais pas après la navigation dans un labyrinthe trop complexe qui ne permet pas l'apprentissage (Meier-Koll et al., 1999). Plus récemment, Gais et collègues ont proposé un apprentissage massif de paires de mots sémantiquement non-reliés à des volontaires et ont enregistré leur sommeil après l'encodage. Ils ont observé une augmentation significative de la densité de fuseaux de sommeil par rapport à un groupe contrôle, notamment durant la première partie de la nuit. De plus, la densité de fuseaux de sommeil est corrélée positivement avec les performances le lendemain (Gais et al., 2002) (Figure 11A). Ces auteurs ont aussi montré que la mémorisation induit une forte augmentation de la cohérence dans

différentes bandes de fréquences et notamment lors de l'occurrence des ondes lentes par rapport à un groupe contrôle (Molle et al., 2004).

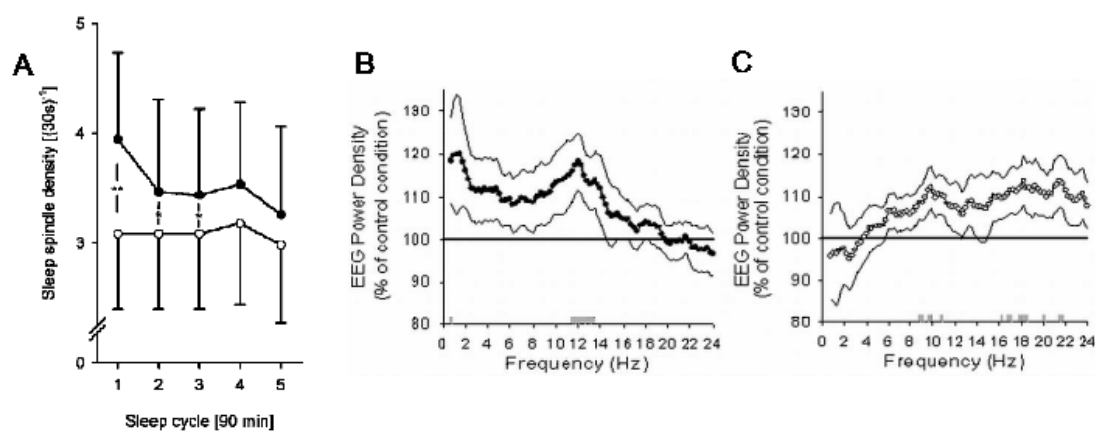


Figure 11: Modification du sommeil suite à un apprentissage.

A : La densité des fuseaux de sommeil durant la nuit est augmentée après un apprentissage récent, notamment durant les premiers cycles de la nuit (Gais et al., 2002).

B : La densité relative de fuseaux de sommeil d'un groupe ayant réalisé un apprentissage par rapport à un groupe contrôle augmente durant une sieste pour une tâche difficile *C* : mais pas pour une tâche facile (Schmidt et al., 2006).

Ces modifications post-apprentissage du sommeil nocturne ont récemment été confirmées lors du sommeil diurne. Les auteurs ont montré que la densité de fuseaux de sommeil augmente durant une sieste après un apprentissage difficile mais pas après un apprentissage facile, et que ce marqueur de sommeil est corrélé avec le taux d'apprentissage (Schmidt et al., 2006) (Figure 11 B-C). Ces résultats s'accordent avec la théorie selon laquelle la consolidation de nouvelles informations et leur intégration dans les réseaux à long terme se réalisent durant le sommeil, via des mécanismes de réactivation entre l'hippocampe et le cortex, via les fuseaux de sommeil et les ondes lentes. Mais la causalité de ces phénomènes n'est pas confirmée puisque les modifications du sommeil surviennent après l'apprentissage déclaratif. Une étude récente a montré que le sommeil lent n'est pas le seul type de sommeil modifié par un apprentissage. La densité et le nombre de fuseaux de sommeil sont augmentés après un apprentissage implicite tandis que la mémorisation de paires de mots induit une augmentation du rythme thêta pendant le sommeil REM, rythme impliqué dans la plasticité cérébrale (Fogel et al., 2007).

3.2.4. Stimulation pendant le sommeil

En dehors des privations de sommeil et des modifications du sommeil qu'une trace mnésique fraîchement acquise peut engendrer, il existe une autre méthode permettant de démontrer le rôle du sommeil dans la consolidation. Il s'agit de présenter une amorce qui peut être reconnue durant le sommeil car elle a été précédemment apprise ou associée à des stimuli appris. Cette amorce induit alors une augmentation des performances le lendemain ou crée une nouvelle association qui sera reconnue à l'éveil. La mise en évidence de ce genre de phénomène permettrait de conclure que le sommeil est un état permettant la plasticité cérébrale.

Chez l'animal

Un conditionnement simple peut être induit par des stimulations intracrâniennes chez le rat, uniquement durant le sommeil REM et non pas durant le sommeil lent. Ce conditionnement peut être transféré à l'éveil (Maho and Bloch, 1992). Ce résultat indique que le sommeil REM permet un encodage et qu'il garde la capacité de répondre à des stimuli. Dans une autre étude, les auteurs se sont attachés à déterminer si la trace mnésique acquise durant l'éveil reste dans le même état durant le sommeil REM. Des rats ont été entraînés dans un labyrinthe pour recevoir de la nourriture. La moitié d'entre eux a reçu une stimulation électrique durant le sommeil après l'apprentissage, tandis que les animaux contrôles n'ont pas reçu de stimulation. Les rats ayant reçu une stimulation durant le sommeil REM montrent une augmentation des performances, contrairement aux rats ayant reçu des stimulations durant le sommeil lent ou aux animaux contrôles (Hennevin et al., 1989). Ceci suggère que la consolidation de la trace mnésique peut être retravaillée en sommeil grâce à la présentation de stimuli adaptés.

Chez l'homme

Il existe peu d'études chez l'homme qui ont investigué la possibilité d'induire un conditionnement durant le sommeil. Par contre, des stimulations durant le sommeil peuvent induire des modifications de performances sur une tâche précédemment apprise. Dans une étude réalisée par Smith et collègues, des volontaires ont appris une

tâche logique complexe en présence ou non de sons constants (des amorces auditives). Durant la nuit, certains d'entre eux ont reçu ces sons durant le sommeil REM, soit pendant les saccades oculaires, soit hors saccades oculaires. Les sujets qui ont appris la tâche en présence des sons et qui ont entendu ces sons durant le sommeil REM phasique (en présence de saccades) montrent une nette augmentation des performances après la nuit, tandis que les sujets qui ont appris la tâche en présence des sons mais qui ont reçu ceux-ci durant le sommeil REM tonique ne montrent que de faibles augmentations des performances, non significatives. Enfin, les sujets qui ont appris la tâche sans les sons, ou ceux qui ont appris avec des sons mais sans présentation de ces sons durant le sommeil, ne montrent pas d'amélioration des performances. Ce résultat suggère que le sommeil REM phasique (probablement lié aux ondes PGO) est un substrat favorable pour induire la reconsolidation d'une trace mnésique procédurale (Smith and Weeden, 1990).

Plus récemment, l'équipe de Rash et Born a démontré qu'il est possible d'induire une augmentation des performances sur une tâche déclarative en présentant, durant le sommeil lent de début de nuit, une odeur précédemment associée à cette tâche (Figure 12). Cette amorce n'est valable que pour une tâche déclarative et non procédurale. De plus, la présentation de l'odeur est inefficace durant le sommeil REM ou durant l'éveil ou lorsque l'odeur n'a pas été présentée durant l'encodage. Les auteurs ont également montré que la ré-exposition à l'odeur durant le sommeil lent est associée à une activation de l'hippocampe (Rasch et al., 2007). La même équipe a stimulé les ondes lentes du sommeil de début de nuit par l'induction d'un potentiel d'oscillation produit par une application transcranienne de même fréquence que les ondes lentes (0.75 Hz). Cette stimulation induit une augmentation immédiate des ondes lentes corticales et des fuseaux du sommeil dans le cortex frontal, et produit une augmentation des performances sur la tâche de mémoire déclarative le lendemain. Par contre, une stimulation dans la bande de fréquence de 5 Hz, correspondant à des oscillations présentes durant le sommeil REM, diminue les ondes lentes et les performances mnésiques (Marshall et al., 2006).

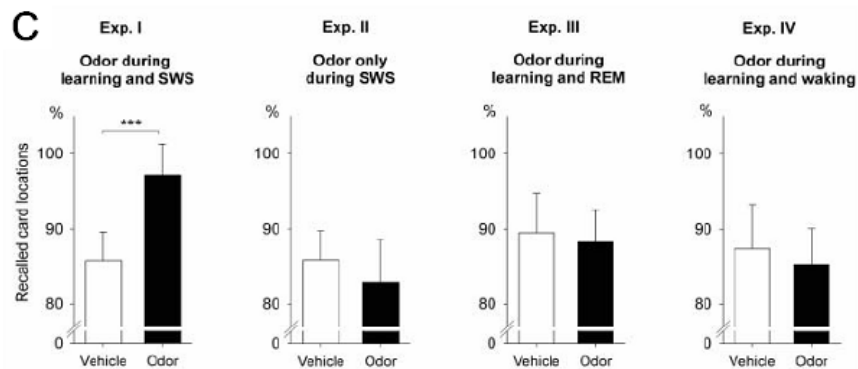
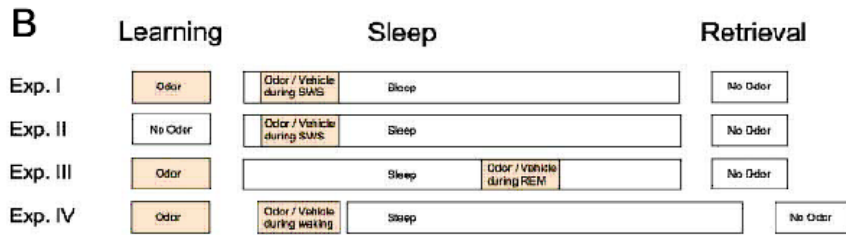
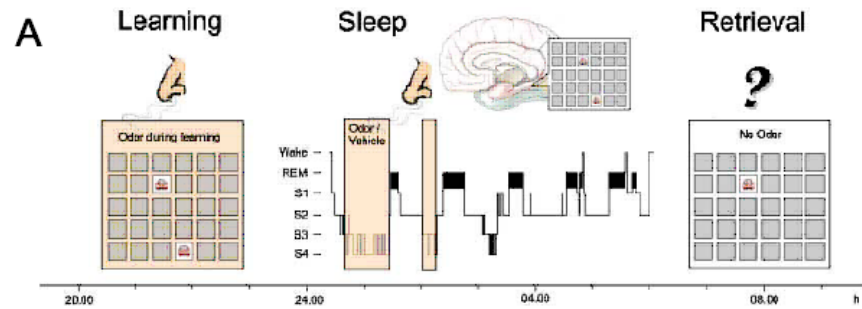


Figure 12 : A : Description du protocole

B : Description des différents groupes de volontaires inclus dans l'étude

C : Résultats comportementaux en fonction des différents groupes de sujets (Rasch et al., 2007)

3.2.3. Réactivations cérébrales pendant le sommeil

Chez l'animal

Dans de nombreuses études, l'activité neuronale exprimée durant l'éveil semble être réactivée de manière spontanée durant le sommeil. Il a été montré, que lorsque des cellules de l'hippocampe impliquées dans la localisation spatiale déchargent durant l'exploration d'un labyrinthe, elles augmentent leur activité durant le sommeil subséquent (Pavlides and Winson, 1989) et que les cellules qui s'activent ensemble durant l'apprentissage, déchargent à nouveau ensemble durant le sommeil lent

(Wilson and McNaughton, 1994). La séquence temporelle des décharges neuronales dans les neurones CA1 de l'hippocampe pendant une exploration spatiale est également rejouée durant le sommeil lent mais de manière plus rapide (Skaggs and McNaughton, 1996; Nadasdy et al., 1999; Lee and Wilson, 2002). L'organisation temporelle reflétant un comportement d'apprentissage est également reproduite dans l'hippocampe durant le sommeil REM avec la même échelle de temps (Louie and Wilson, 2001) et de manière synchronisée avec le rythme thêta (Poe et al., 2000). Ces résultats montrent que l'activité neuronale est rejouée durant le sommeil, suggérant que ce dernier est un substrat favorable pour la consolidation. De plus, la réactivation neuronale semble se faire durant le sommeil lent mais aussi le sommeil REM, suggérant un rôle complémentaire entre ces deux types de sommeil. Des réactivations n'ont pas été uniquement observées dans l'hippocampe mais aussi dans d'autres régions. Siapas et collègues ont observé une corrélation durant le sommeil lent entre les ondulations de l'hippocampe (ou « ripple », des ondes de haute fréquence entre 140 et 200 Hz) et les fuseaux de sommeil enregistrés dans le cortex préfrontal (Siapas and Wilson, 1998). Des traces d'expériences récentes sont également ré-exprimées durant le sommeil dans l'hippocampe et dans le cortex postérieur pariétal (Qin et al., 1997), dans le cortex somatosensoriel (Sirota et al., 2003), dans le cortex visuel avec la même séquence temporelle que dans l'hippocampe (Ji and Wilson, 2007) ou dans le cortex préfrontal avec une séquence compressée dans le temps d'un facteur 6 à 7 (Euston et al., 2007). Ribeiro et collègues ont démontré une large réactivation d'un schéma d'apprentissage neuronal dans diverses aires cérébrales, incluant l'hippocampe et le cortex durant le sommeil lent, tandis que ces réactivations diminuent durant l'éveil et lorsque l'animal a été entraîné dans un environnement familier qui n'induit pas d'apprentissage. Ils montrent également que ces réactivations sont variables durant le sommeil REM (Ribeiro et al., 2004). Ces auteurs proposent que les deux types de sommeil jouent une fonction différente dans la consolidation : le sommeil lent induirait des réverbérations neuronales post-apprentissage, tandis que le sommeil REM serait un substrat favorable pour des événements transcriptionnels capables de promouvoir le stockage à long terme (Ribeiro and Nicolelis, 2004). Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le sommeil est un état favorable à la réactivation et à la consolidation des événements fraîchement appris. La limitation principale de ces études est qu'il n'y a pas de preuves concrètes que les réactivations

mesurées dans l'hippocampe et le cortex modifient l'adaptation du comportement au nouvel environnement (Maquet, 2001).

Modèle à deux étapes de la consolidation

Ces résultats ont permis d'établir une hypothèse sur la consolidation de la mémoire déclarative en sommeil. Cette hypothèse est appelée le modèle à deux étapes (Figure 13) et propose que le sommeil favorise la réactivation de la trace mnésique afin de la réorganiser au niveau des réseaux corticaux pour la consolider à long terme (Buzsaki, 1996). Selon ce concept, durant l'éveil, les nouvelles informations sont encodées par les aires sensorielles et associatives et sont transférées dans la région CA3 de l'hippocampe via le cortex entorhinal. Les informations sont alors stockées temporairement sans perturber d'autres mémoires précédemment acquises.

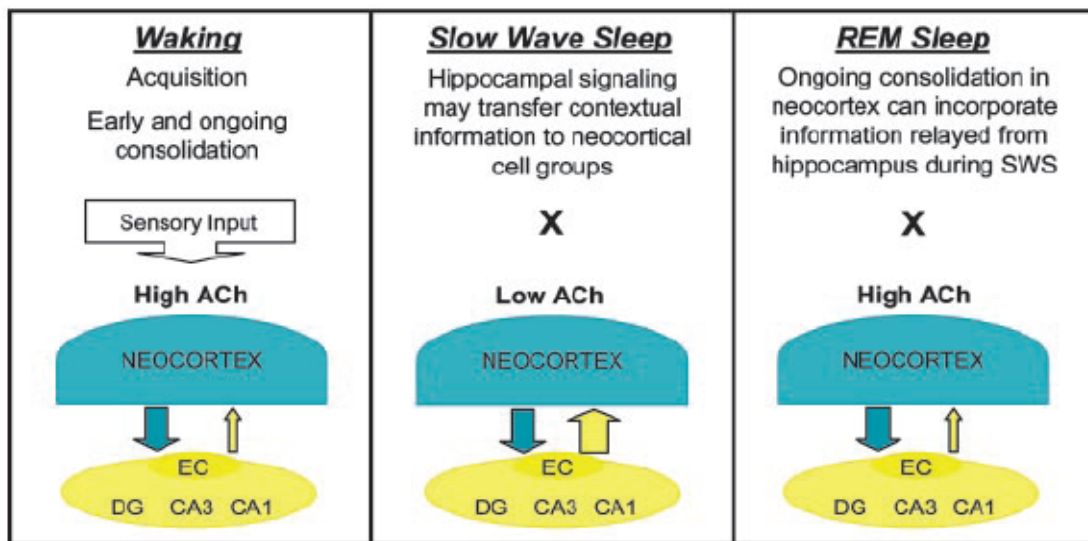


Figure 13 : Modèle à deux étapes de la consolidation durant le sommeil. Durant l'éveil, les informations sont transférées du cortex sensoriel et associatif vers l'hippocampe. Le sommeil lent est favorable pour un dialogue inversé de l'hippocampe vers le cortex pour les traces mnésiques fraîchement acquises. Lors du sommeil REM, les informations sont réorganisées dans les circuits corticaux. Les cellules corticales envoient les informations vers l'hippocampe (incluant le gyrus denté (DG) puis les régions CA3 et CA1), via le cortex entorhinal (EC). L'hippocampe envoie les signaux au cortex via CA1 puis le cortex entorhinal. (Power, 2004)

La réorganisation de l'information durant l'éveil serait favorisée pendant l'activité rythmique dans la bande de fréquence thêta, car ces rythmes sont associés à une

augmentation de l'apprentissage et de la mémoire durant l'éveil (Bastiaansen and Hagoort, 2003). Durant le sommeil lent, le flux de l'information est inversé et les projections de l'hippocampe vers le néocortex deviennent prédominantes. Les réactivations de l'hippocampe sont en relation temporelle étroite avec les fuseaux de sommeil (Siapas and Wilson, 1998), suggérant que ces derniers sont des indicateurs du dialogue hippocampo-cortical. Après une diminution durant le sommeil lent, le rythme thêta revient à un niveau proche de celui de l'éveil durant le sommeil REM. Les décharges des cellules hippocampiques sont alors modulées par le rythme thêta durant ce stade de sommeil et les informations vont des couches supérieures du cortex entorhinal, et donc indirectement du néocortex, vers l'hippocampe (Buzsaki, 1996) (Figure 13).

Il a également été proposé que le sommeil lent permet la transmission de l'information épisodique de l'hippocampe vers le cortex entorhinal et ensuite vers le néocortex, tandis que le sommeil REM permet aux structures néocorticales de suivre un processus de re-analyse, dans lequel les informations épisodiques seraient intégrées avec des informations précédemment encodées (Buzsaki, 1996; Hasselmo, 1999). Il a récemment été montré, grâce à des électrodes implantées dans les différentes régions d'intérêt, qu'il existe une relation temporelle entre les fuseaux de sommeil, les ondulations du thalamus et les ondes lentes chez l'homme (Clemens et al., 2007). Cette étude permet de démontrer qu'il existe une relation temporelle entre la région hippocampique et le cortex, suggérant un dialogue entre ces deux parties. Dans la même optique, Ribeiro et al. suggèrent que le sommeil lent réintègre les représentations mnésiques par la réverbération des réseaux, tandis que le sommeil REM suivant prépare la mémoire pour la récupération après la nuit, par l'induction de gènes impliqués dans la plasticité synaptique (Ribeiro et al., 2004). Durant le sommeil REM, les informations récentes provenant des aires corticales et se dirigeant vers l'hippocampe proviendraient probablement de différents modules, ce qui pourrait expliquer le caractère imprécis des rappels de rêves. Par contre, les souvenirs anciens rappelés dans des rêves survenant durant le sommeil REM devraient être plus proches de la réalité puisqu'ils sont intégrés dans des réseaux corticaux inter-connectés (Schwartz, 2003).

Chez l'homme

La réactivation de populations neuronales engagées dans l'encodage de nouveaux souvenirs est donc un processus majeur dans la consolidation mnésique durant le sommeil. Chez l'homme, les réactivations cérébrales durant le sommeil ont été observées au niveau macroscopique par des techniques d'imagerie fonctionnelle. Grâce à l'imagerie par émission de positon, les corrélats neuronaux d'une tâche de mémoire procédurale implicite (tâche de temps de réaction sériel probabilistique) ont été identifiés chez des sujets sains. Un second groupe de volontaires a été entraîné à la tâche et a ensuite été scanné pendant le sommeil post-apprentissage pour identifier les régions cérébrales plus actives durant le sommeil REM que durant l'éveil. Un troisième groupe de sujet a été scanné dans les mêmes conditions que les précédents, excepté qu'ils n'ont pas été entraînés à la tâche de mémoire implicite. Différentes régions sont plus actives durant le sommeil REM que durant l'éveil dans les deux groupes de volontaires. La comparaison de ces activations entre les sujets entraînés à la tâche et ceux qui ne l'ont pas été montre une activation dans le cuneus et dans le cortex prémoteur, qui sont des régions impliquées dans la tâche à l'éveil (Maquet et al., 2000). Ce résultat suggère que la trace mnésique liée à la tâche a été réactivée durant le sommeil, car les performances sont augmentées lors de la session du lendemain. La connectivité fonctionnelle est améliorée durant le sommeil REM uniquement chez les sujets entraînés à la tâche, ce qui suggère que les régions cérébrales n'agissent pas seules mais de manière optimale dans un réseau cérébral spécifique à la trace mnésique (Laureys et al., 2001). Afin de prouver que l'activation de ces régions durant le sommeil dépend de l'apprentissage, un autre groupe de volontaires a été entraîné à une tâche semblable, mais sans apprentissage séquentiel, puis a été scanné durant la nuit. Le cuneus est plus actif pour les sujets qui ont appris une séquence que pour ceux qui ont suivi une séquence aléatoire, ce qui suggère que l'activation de cette région durant le sommeil est spécifique de l'apprentissage et non de l'acquisition d'une habilité motrice (Peigneux et al., 2003). En résumé, ces résultats démontrent que le réseau cérébral impliqué dans une tâche de mémoire procédural est réactivé durant le sommeil REM pour augmenter les performances subséquentes.

Plus récemment, les réactivations neuronales d'une tâche de mémoire déclarative ont été investiguées durant le sommeil non-REM. Les auteurs ont observé l'activation de

l'hippocampe durant l'exploration d'un nouvel environnement tridimensionnel et durant le sommeil lent post-apprentissage. De plus, l'activité de l'hippocampe exprimée durant le sommeil est corrélée positivement à l'amélioration des performances dans le labyrinthe le lendemain (Peigneux et al., 2004) (Figure 14). Ce résultat suggère que la trace mnésique déclarative est ré-exprimée durant le sommeil lent, reflétant le processus de consolidation et de réorganisation de la trace mnésique permettant une augmentation des performances. Néanmoins, ce processus de réorganisation de la trace mnésique n'est pas exclusivement réalisé durant le sommeil et commence juste après l'apprentissage, même lors de l'éveil actif (Peigneux et al., 2006).

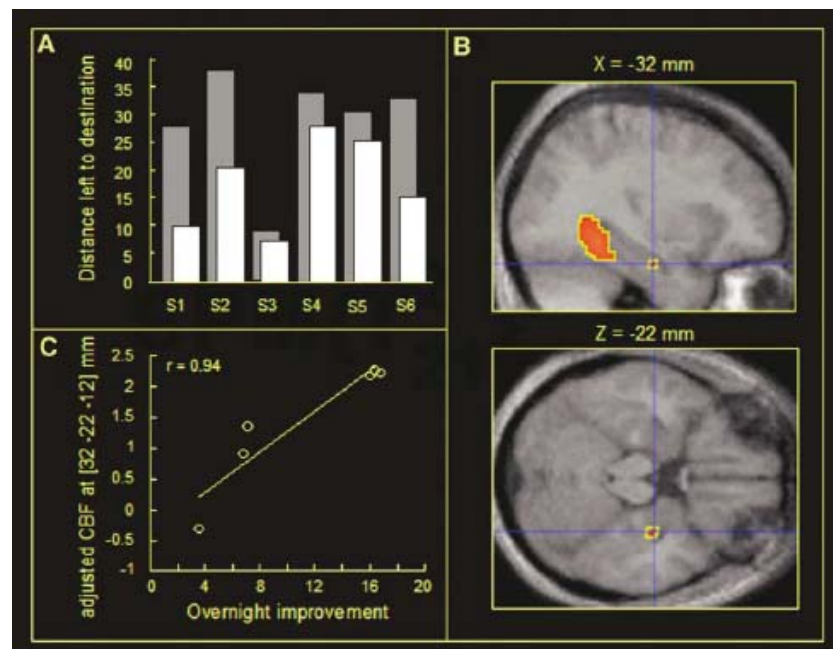


Figure 14 : **A** : Les performances dans un labyrinthe augmentent après la nuit pour tous les sujets

B : L'hippocampe est activé durant le sommeil lent en corrélation avec le gain sur la nuit des performances

C : Graphique montrant la corrélation entre l'activité de l'hippocampe et le gain des performances (Peigneux et al., 2004)

Le modèle de la consolidation de Buzsaki (Buzsaki, 1996) et Hasselmo (Hasselmo, 1999) et le rôle des neurotransmetteurs ont été testés chez l'homme. Dans cette étude, les auteurs ont injecté un inhibiteur de l'acétylcholine (la physostigmine) durant le sommeil lent chez des volontaires ayant appris soit une tâche déclarative, soit une tâche procédurale. L'antagoniste empêche la consolidation de l'apprentissage de

paires de mots mais pas celui de l'habilité motrice (Gais and Born, 2004a). L'encodage des événements épisodiques demanderait un taux élevé d'acétylcholine durant l'éveil qui induirait une suppression des projections de l'hippocampe vers le cortex. La phase de consolidation durant le sommeil se réaliserait grâce à un taux faible d'acétylcholine, qui permettrait une réorganisation optimale des informations vers l'hippocampe et qui reflèterait probablement une phase appropriée pour la plasticité cérébrale.

En conclusion, il existe différents protocoles permettant de mettre en évidence le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire chez l'animal et chez l'homme. Les privations de sommeil altèrent les performances subséquentes ; le sommeil suivant un apprentissage est modifié ; des stimulations adéquates pendant le sommeil favorisent la mémoire et les schémas cérébraux de l'éveil sont réactivés durant le sommeil. Le sommeil est donc un état favorable à la plasticité cérébrale. Enfin, le rôle séparé des deux types de sommeil est controversé : le sommeil non-REM favoriserait la mémoire déclarative tandis que le sommeil REM favoriserait la mémoire procédurale. Mais plusieurs études montrent que la succession des deux stades de sommeil est essentielle à la consolidation.

4. La mémoire émotionnelle et le sommeil

Dans les chapitres précédents, nous venons de démontrer que les émotions et le sommeil semblent faciliter la consolidation de la mémoire. L'amygdale module l'activité de l'hippocampe afin d'augmenter la mémorisation d'événements émotionnels et ce processus est favorisé par les hormones de stress. Le sommeil est un état facilitant la réorganisation de la trace mnésique entre l'hippocampe et le néocortex et ce dialogue dépend de nombreux neurotransmetteurs. Il est donc logique de se demander si la mémoire émotionnelle bénéficie également du sommeil et quels sont les corrélats cérébraux qui sous-tendent une augmentation des performances.

Chez l'animal

Chez les rongeurs, un conditionnement aversif ou appétitif est suivi d'une augmentation du sommeil REM (Hennevin et al., 1995). De plus, après un conditionnement aversif auditif appris durant l'éveil, la présentation du son conditionné durant le sommeil REM post-apprentissage est accompagnée d'une réponse rapide dans l'amygdale et dans le corps géniculé du thalamus (correspondant à la voie auditive rapide) (Hennevin et al., 1998). L'accélération du rythme cardiaque suite à ce conditionnement durant l'éveil est également induite durant le sommeil REM lors de la présentation d'un son conditionné (Maho and Hennevin, 1999). Ces changements ne sont pas observés chez des rats pseudo-conditionnés. L'activation de l'amygdale durant le sommeil REM dépend de l'impact émotionnel des stimuli puisque le conditionnement appétitif n'induit pas de telles modifications (Maho and Hennevin, 2002). Ces résultats suggèrent que le sommeil REM peut être le siège d'une plasticité neuronale acquise durant l'éveil, plasticité qui est moins présente durant le sommeil lent puisque de telles modifications n'ont pu être observées durant ce stade de sommeil (Hennevin and Maho, 2005). D'autre part, des études d'un autre groupe ont montré une diminution du temps total du sommeil REM, associée à une diminution du nombre de saccades oculaires, après un conditionnement aversif chez le rat et la souris (Sanford et al., 2001; Sanford et al., 2003; Jha et al., 2005). Ces résultats semblent contredire les études précédentes qui démontrent une augmentation

de la demande de sommeil REM après un apprentissage émotionnel. Les auteurs proposent que le conditionnement par la peur qu'ils ont réalisé induit de l'anxiété (car l'animal doit apprendre à prédire le choc, contrairement aux autres tâches où l'animal doit apprendre à éviter le choc), ce qui altère le sommeil REM. Inversement, la privation de sommeil dans les heures qui suivent l'apprentissage empêche le conditionnement par la peur (Graves et al., 2003). La privation spécifique de sommeil REM retarde l'extinction du conditionnement (Silvestri, 2005) et affecte principalement le rappel de l'extinction du conditionnement indépendant de l'hippocampe (Fu et al., 2007). Dans l'ensemble, les études réalisées sur des tâches de conditionnement par la peur (qui sont une forme de mémoire émotionnelle chez l'animal) montrent une relation entre la consolidation des événements émotionnels et le sommeil, principalement le sommeil REM, soit en induisant une modification du sommeil post-apprentissage, soit en altérant les performances après une privation de sommeil. Notons enfin que l'activité neurale dans l'amygdale et l'hippocampe est synchronisée durant le sommeil REM, suggérant une modification dans leur interaction (Pare et al., 2002).

Chez l'homme

De manière étonnante, très peu d'études se sont attelées à déterminer le rôle du sommeil dans la mémoire émotionnelle chez l'homme. Pourtant, l'amygdale et l'hippocampe sont les deux structures les plus actives durant le sommeil REM (Maquet et al., 1996b), ce qui est favorable à l'interaction amygdalo-hippocampique. Une première étude rapporte que le rappel de matériel effrayant est réduit si les participants sont privés de sommeil (Grieser et al., 1972). Dans cette continuité, la rétention de textes émotionnels par rapport à des textes neutres est diminuée si les volontaires sont privés de sommeil durant la seconde partie de la nuit, partie contenant majoritairement du sommeil REM, mais elle ne l'est pas s'ils sont privés de sommeil durant la première partie de la nuit (Wagner et al., 2001) (Figure 15A). Cet effet peut être observé même quatre ans plus tard (Wagner et al., 2006). Le taux de glucocorticoïdes varie au cours de la nuit : il est minimum durant le sommeil lent et est élevé durant le sommeil REM. Un inhibiteur du cortisol, administré durant la nuit afin de diminuer le taux de cortisol durant la seconde partie de la nuit, réduit la consolidation de textes neutres mais pas de textes émotionnels et favorise la

modulation de la mémoire par les émotions (Wagner et al., 2005b). La haute teneur en cortisol durant le sommeil REM protège la consolidation excessive des événements émotionnels pouvant induire un état pathologique. Enfin, une période de sommeil consolide davantage la mémorisation de stimuli émotionnels qu'une période équivalente de douze heures d'éveil (Hu et al., 2006) (Figure 15B).

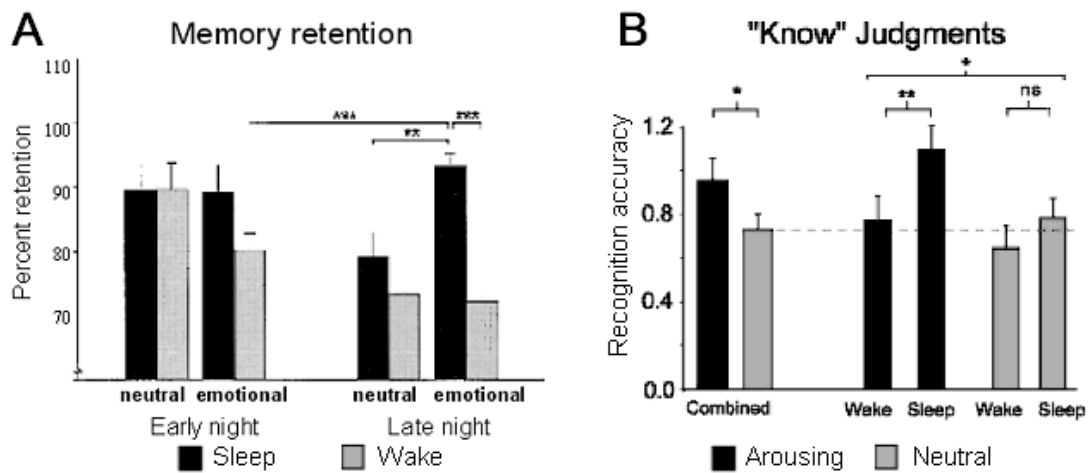


Figure 15 : Le sommeil favorise la consolidation d'événements émotionnels chez l'homme

A : Le sommeil de fin de nuit, incluant majoritairement le sommeil REM, induit une augmentation spécifique des performances sur des textes émotionnels (Wagner et al., 2001)

B : Une période de sommeil favorise le taux de reconnaissance familière d'images émotionnelles par rapport à une période d'éveil (Hu et al., 2006).

En conclusion, peu d'études ont investigué le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle. Il semblerait que le sommeil REM favorise la connexion entre l'amygdale et l'hippocampe et soit favorable à la plasticité cérébrale de la mémoire émotionnelle, mais de plus amples investigations sont nécessaires.

5. Objectifs de cette thèse

Comme nous venons de le décrire, l'émotion et le sommeil modifient la consolidation de la mémoire. En effet, les événements émotionnels sont mieux mémorisés que les événements neutres. D'un autre côté, le sommeil est favorable à la plasticité cérébrale nécessaire à la réorganisation de la trace mnésique. Nous venons de voir qu'il existe très peu d'études permettant d'établir le lien entre la mémoire émotionnelle et le sommeil chez l'animal. Chez l'homme, deux études comportementales ont mis en évidence que le sommeil est favorable à ce type de mémoire. L'objectif de cette thèse est de déterminer le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle et d'étudier les corrélats cérébraux impliqués dans ce processus grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez le sujet sain. Nous avons réalisé quatre études afin de tenter de répondre à cette question.

1) Quels sont les corrélats cérébraux de la récupération de la mémoire émotionnelle à l'éveil ?

Avant d'analyser le rôle du sommeil, il convient de confirmer les régions cérébrales impliquées dans la récupération de la trace mnésique émotionnelle à l'éveil. Plusieurs études ont étudié la récupération d'items émotionnels comparée à la récupération d'items neutres en utilisant la TEP et l'IRMf et ont notamment observé une activation significative de l'amygdale et du lobe temporal médial pour les stimuli émotionnels (Dolan et al., 2000; Dolcos et al., 2005; Kensinger and Schacter, 2005). Certaines études ont utilisé un protocole permettant de mettre en évidence l'impact de l'émotion sur la mémoire sans confondre l'effet avantageux de l'émotion avec le caractère émotionnel intrinsèque des stimuli. Lors de l'encodage, les auteurs ont présenté des items neutres dans un contexte émotionnel ou neutre et ont testé la mémorisation des items neutres uniquement. Ils observent une augmentation de la mémorisation pour les items encodés dans un contexte émotionnel par rapport aux items encodés dans un contexte neutre (Maratos et al., 2001; Smith et al., 2004), mais les réseaux impliqués dans cette récupération varient selon les études (Erk et al., 2003). Nous avons créé une nouvelle tâche en nous appuyant sur ce type de protocole. Lors de l'encodage, nous avons superposé un visage neutre sur un contexte émotionnel ou neutre. Les

images des contextes provenaient d'un corpus validé, l'IAPS (International Affective Pictorial System (Lang et al., 1999)). Une tâche d'attention était demandée afin que les sujets se concentrent sur les visages. Après 5 minutes, nous avons représenté les visages neutres mélangés à de nouveaux visages et nous avons demandé aux sujets de déterminer si le visage était ancien ou nouveau. La première question de cette étude était donc de déterminer quelles étaient les régions cérébrales impliquées dans la récupération d'items neutres encodés dans un contexte émotionnel à l'éveil, chez les sujets sains qui montrent de meilleures performances pour les items neutres encodés dans un contexte émotionnel plutôt que neutre. Nous avons analysé l'effet de l'émotion, de la mémoire et leur interaction, comme nous le ferons pour les différentes études de cette thèse.

L'émotion induit de nombreux changements physiologiques traduisant un éveil émotionnel. Celui-ci est généré par les hormones de stress, notamment l'adrénaline via le système parasympathique. Plusieurs études en IRM fonctionnelle ont intégré des mesures du système autonome dans l'étude du fonctionnement des émotions, comme la conductance cutanée (Williams et al., 2001) et le rythme cardiaque (Critchley et al., 2005b). Le problème de ces mesures est qu'elles varient lentement au cours du temps par rapport à la présentation rapide des stimuli. Au contraire, la mesure du diamètre pupillaire change rapidement lors d'une variation de luminosité mais également lors de l'éveil émotionnel autonome. Nous avons mesuré les variations de la taille pupillaire lors de la présentation des contextes émotionnels et neutres. La seconde question de cette étude est de déterminer s'il existe des régions cérébrales qui sont plus actives lors de la récupération d'items encodés dans un contexte émotionnel en proportion à l'éveil émotionnel de ce contexte mesuré par le diamètre pupillaire. Nous nous sommes principalement focalisés sur la récupération car celle-ci peut varier suite à des modifications de la consolidation. Pour cette étude, nous avons scanné 30 volontaires grâce à l'IRM fonctionnelle. Ces résultats sont présentés dans le chapitre 1.

2) Est-ce que la privation de sommeil modifie les corrélats cérébraux de la récupération de la mémoire émotionnelle ?

Il n'existe que deux études comportementales qui ont mis en évidence le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle chez l'homme. La première a montré qu'une privation partielle de sommeil REM diminue les performances par rapport à une privation de sommeil non-REM (Wagner et al., 2001). La seconde observe une rétention plus grande d'items émotionnels lorsqu'une période de 12 heures contient du sommeil et non de l'éveil (Hu et al., 2006). Il n'existe aucune étude qui démontre que le sommeil modifie les corrélats cérébraux de la consolidation épisodique d'items émotionnels. Le but de cette deuxième étude est de répondre à cette question. Afin de renforcer l'effet de l'émotion dans la tâche, nous avons utilisé des stimuli intrinsèquement émotionnels. Nous avons choisi de présenter des images négatives, neutres, mais également positives, afin d'élargir le champs d'étude à toutes les valences émotionnelles. En effet, les émotions positives sont moins étudiées que les négatives et la littérature les concernant est moins abondante. Lors de la phase d'encodage, nous avons demandé aux volontaires de donner l'émotion qu'ils ressentent face à chaque image, afin de moduler la réponse hémodynamique en fonction de l'émotion propre du sujet. Lors de la phase de récupération, nous avons à nouveau mélangé les items avec de nouveaux. Nous avons testé la mémoire grâce au protocole de reconnaissance / familiarité (« Remember / Know ») afin de préciser au mieux la nature explicite ou implicite du souvenir, ou en d'autres termes dépendante ou non de l'hippocampe (Rugg and Yonelinas, 2003). Contrairement à l'expérience précédente, ces deux sessions d'IRM fonctionnelle ont été séparées de 3 jours. Durant la première nuit, les sujets ont été soit autorisés à dormir les trois nuits, soit privés de sommeil la première nuit post-apprentissage. Ces derniers ont ensuite bénéficié de 2 nuits de récupération. Le but de cette seconde étude est donc de déterminer si la privation de sommeil modifie les performances et les corrélats cérébraux d'une tâche de récupération émotionnelle en comparant les sujets autorisés à dormir et les sujets privés de sommeil lors de la nuit post-apprentissage. Nous avons également mis en évidence des processus cérébraux différents face à la privation de sommeil selon la valence émotionnelle des stimuli. Nous avons scanné 40 volontaires et les résultats relatifs à cette étude sont dans le chapitre 2.

3) Est-ce que la modification des corrélats cérébraux de la mémoire émotionnelle par le sommeil est encore présente à long terme, soit 6 mois après l'encodage ?

Nous avons vu qu'une trace mnésique fraîche nécessite une période de temps plus ou moins longue durant laquelle elle est transformée et réorganisée dans des aires cérébrales différentes (McGaugh, 2000). Ce processus est appelé la consolidation et est favorisé par le sommeil (Maquet, 2001; Stickgold, 2005). Le but de cette troisième étude est de tester si le sommeil intervient dans la consolidation à long terme de la mémoire émotionnelle. Une seule étude a montré qu'une privation partielle de sommeil REM lors de la nuit post-apprentissage modifie de manière comportementale la mémoire émotionnelle 4 ans plus tard (Wagner et al., 2006). Il n'existe aucune étude sur les modifications des corrélats cérébraux de la récupération émotionnelle à long terme suite à une privation de sommeil. Afin de répondre à cette question, nous avons contacté les volontaires de l'expérience précédente pour une nouvelle session 6 mois plus tard. Nous leur avons présenté les images de l'encodage (et qui auront été ou non consolidées durant la nuit post-apprentissage) et nous les avons à nouveau mélangées avec de nouvelles. Nous leur avons demandé de déterminer si les visages étaient reconnus, familiers ou nouveaux, suivant le même protocole qu'après la session à 3 jours. Cette nouvelle étude nous a donc permis d'étudier l'évolution de la trace mnésique au cours du temps et de mettre en évidence l'impact d'une seule nuit de sommeil sur la récupération 6 mois plus tard. Nous avons rescanné 36 sujets pour cette étude et les résultats sont présentés dans le chapitre 3.

4) Quel est le rôle du sommeil REM dans la consolidation de la mémoire émotionnelle ?

Certains auteurs proposent que le sommeil lent favorise la consolidation de la mémoire déclarative, tandis que le sommeil REM favorise la mémoire procédurale (Plihal and Born, 1999). Les études réalisées chez le rat et chez l'homme tendent à démontrer que la mémoire déclarative émotionnelle est consolidée durant le sommeil REM (Hennevin et al., 1995; Hennevin et al., 1998; Wagner et al., 2001). Dans cette quatrième étude, nous avons voulu tester le rôle spécifique du sommeil REM dans la consolidation de la mémoire émotionnelle chez l'homme.

Dans les études précédentes, nous avons utilisé le protocole de la privation de sommeil afin de comparer les sujets ayant été autorisés à dormir à ceux qui n'avaient pas dormi. Dans cette étude, nous avons choisi de présenter des amorces précédemment associées à des stimuli émotionnels ou neutres durant les différents stades de sommeil post-apprentissage. Nous faisons l'hypothèse que ces amorces vont provoquer une reconsolidation durant le sommeil et induire une réactivation de la trace mnésique, permettant une meilleure récupération le lendemain. Lors de l'encodage, les volontaires ont donné la valence et l'intensité de l'émotion d'images négatives ou neutres. Ces images contenaient uniquement des visages car ceux-ci sont traités par une région cérébrale spécifique : le cortex fusiforme (Rhodes et al., 2004). Ces visages proviennent de différentes sources et notamment de l'IAPS. Un son neutre était présenté en même temps que chaque visage lors de l'encodage. Un premier type de son était toujours présenté avec des visages émotionnels tandis qu'un second type était toujours présenté avec des visages neutres. Ces deux types de sons ont été ensuite présentés durant la nuit, pendant les différents stades de sommeil. Lors de la récupération le lendemain soir, l'extinction de l'association entre le son et l'émotion a été analysée ainsi que la récupération des visages négatifs ou neutres. Nous avons scanné 70 sujets répartis en 5 groupes. Les résultats comportementaux et l'analyse des corrélats cérébraux de la tâche sont dans le chapitre 4. L'analyse des données EEG n'est pas rapportée dans cette thèse.

Partie expérimentale

Méthodologie

1. Principes physiques de l'IRM

Toutes les études présentées dans cette thèse se base sur la technique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est une technique non invasive permettant l'étude de la fonction et de la structure des tissus biologiques. Ces acquisitions sont fondées sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), en particulier des noyaux de l'atome d'hydrogène.

Le principe consiste à mesurer l'aimantation nucléaire des tissus biologiques et à construire une image à partir de ces aimantations. En pratique, le noyau d'hydrogène (proton) est surtout étudié, en raison de sa grande abondance et de sa grande spécificité.

1.1. Principe de l'imagerie par résonance magnétique

Le phénomène de résonance magnétique repose sur une propriété quantique intrinsèque des noyaux atomiques : leur spin. Le nombre quantique de spin est caractéristique de chaque noyau et détermine la manière avec laquelle un noyau donné se comporte en présence d'un champ magnétique. Lorsqu'un champs magnétique est appliqué, le niveau d'énergie augmente et les noyaux dont le nombre de spin est non nul se comportent comme des petites aimants qui s'orientent dans le champs. Dans le cas des noyaux d'hydrogène en présence d'un champ magnétique B_0 , les protons se répartissent sur deux niveaux d'énergie différents, l'un étant parallèle au champs et l'autre antiparallèle. La séparation entre ces deux niveaux est proportionnelle au champ B_0 appliqué (Figure 16A). Le niveau le plus bas est toujours légèrement plus peuplé que celui le plus haut, de sorte que la somme des moments magnétiques donne lieu à une aimantation macroscopique M_z parallèle au champ magnétique appliqué. Les protons tournent alors autour du champs magnétique avec une fréquence particulière.

L'état d'équilibre peut être perturbé par apport d'énergie par un champ électromagnétique B_1 , perpendiculaire à B_0 . Pour qu'il y ait transfert d'énergie, il faut que la

fréquence de B_1 soit égale à la fréquence avec laquelle les protons tournent autour du champs magnétique. Les deux systèmes sont alors en résonance. La fréquence du champ élémentaire B_1 se situe dans la gamme des radiofréquences (RF = entre 20 et 400 MHz) et n'entre en résonance qu'avec les protons puisqu'ils ont la même fréquence de rotation que l'onde envoyée. Lorsque les protons absorbent l'énergie délivrée par l'impulsion RF, l'aimantation macroscopique M_0 pivote. Une impulsion RF de 90° fait basculer l'aimantation dans le plan transverse au champ magnétique B_0 , tandis qu'une impulsion de 180° , plus longue ou plus intense que l'impulsion de 90° , conduit à une orientation antiparallèle à B_0 . Dans le cas d'une impulsion de 90° , la composante longitudinale de l'aimantation (M_z) s'annule, tandis qu'apparaît une composante transverse (M_{xy}) (Figure 16B).

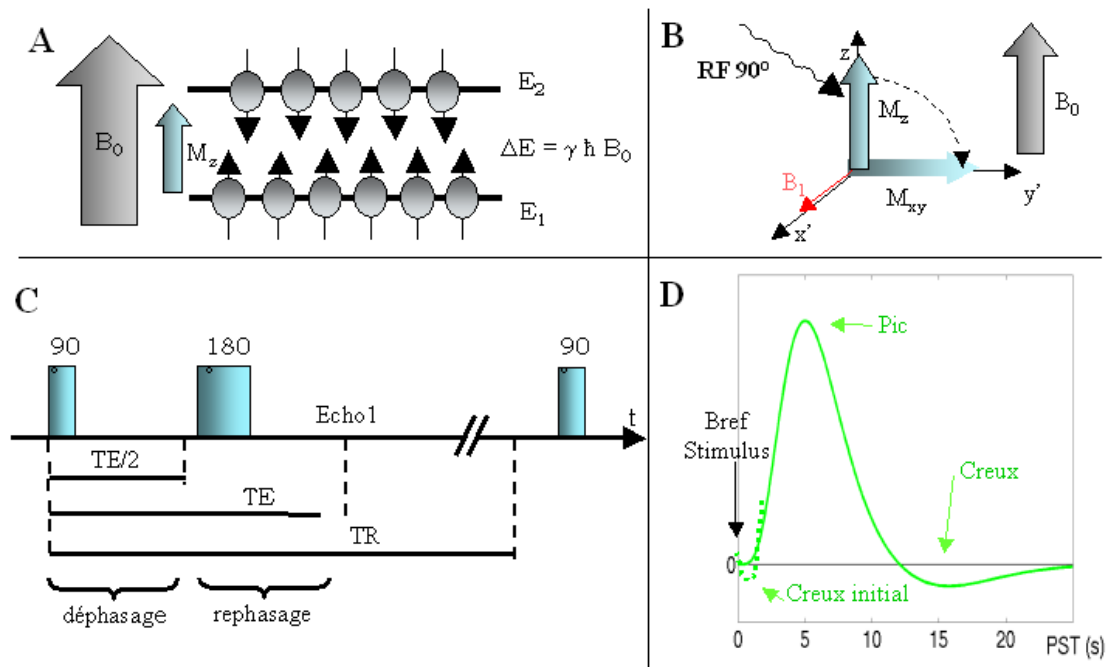


Figure 16 : Principe physique de l'IRM. **A** : Population schématique des deux niveaux d'énergie du proton en présence d'un champs magnétique B_0 **B** : Pulse de radiofréquence de 90° et bascule du vecteur d'aimantation M_z dans le plan transverse **C** : Séquence d'écho de spin **D** : Représentation schématique du signal BOLD (PST : post-stimulus time)

Lorsque l'excitation de radiofréquence cesse, le système tend à retourner vers l'état d'équilibre, c'est la phase de relaxation. L'aimantation longitudinale repousse ainsi progressivement, c'est la relaxation longitudinale ou T1, tandis que l'aimantation transversale diminue progressivement, c'est la relaxation transversale ou T2. Ces deux

courbes sont propres à chaque tissu biologique et sont notamment différentes pour la substance blanche et la substance grise. Elles font intervenir des mécanismes distincts et possèdent une durée différente. La composante transversale du vecteur d'aimantation décrit une spirale dans le plan horizontal, pour revenir à son état d'équilibre. Cette rotation induit un champ magnétique ou onde de radiofréquence. Ce signal, appelé signal d'induction libre (Free Induction Decay ou FID) est recueilli par une antenne placée dans le plan horizontal.

Des inhomogénéités viennent modifier la relaxation T2 et entraînent une autre relaxation effective, T2*. En effet, il y a des variations constantes inhérentes du champ magnétique B₀. Chaque proton ne reçoit donc pas la même intensité de champ et cela donne lieu à des déphasages de spins et une diminution du vecteur transversal. La technique de spin-écho a été imaginée pour remédier à cela et obtenir une relaxation en T2 et non en T2*. Il y a d'abord application d'un pulse de 90° qui déphase les spins. Ensuite un second pulse de 180° permet de rephaser les spins. Après un temps d'écho (TE), les spins sont tous en phase et le signal peut être mesuré. Le temps séparant deux impulsions de 90°, donc deux séquences, est appelé le temps de répétition (TR) (Figure 16C).

Les constantes de temps T1 et T2, propres à chaque tissu, permettent de générer les contrastes observés en IRM. En faisant varier le temps séparant deux impulsions RF (appelé temps de répétition ou TR) ou le temps séparant l'impulsion de l'enregistrement du signal (appelé temps d'écho ou TE), il est possible d'obtenir différents contrastes selon les valeurs de T1 et T2 des tissus concernés. Pour une séquence dite "pondérée en T2" (TR et TE "longs"), les tissus possédant un T2 court apparaîtront plus sombre que les tissus possédant un T2 plus long (ex. : substance blanche plus sombre que substance grise). C'est le cas notamment de la séquence d'EPI. Pour une séquence dite "pondérée en T1" (TR et TE "courts"), les tissus possédant un T1 court apparaîtront plus clairs que les tissus possédant un T1 plus long (ex. : substance blanche plus claire que substance grise : contraste dit "anatomique"). C'est le cas des images structurelles.

La localisation de l'excitation provoquée par application de l'onde RF est évidemment primordiale pour l'imagerie. Elle est réalisée grâce à l'utilisation de trois gradients de

champ magnétique linéaires, appliqués dans les trois directions de l'espace. L'application de ces gradients permet de réaliser un codage spatial du signal enregistré. Par transformée de Fourier bidimensionnelle, le signal enregistré est ensuite converti en une image en niveau de gris, dont l'intensité dépend des paramètres T1 et T2 des tissus.

1.2. L'imagerie fonctionnelle

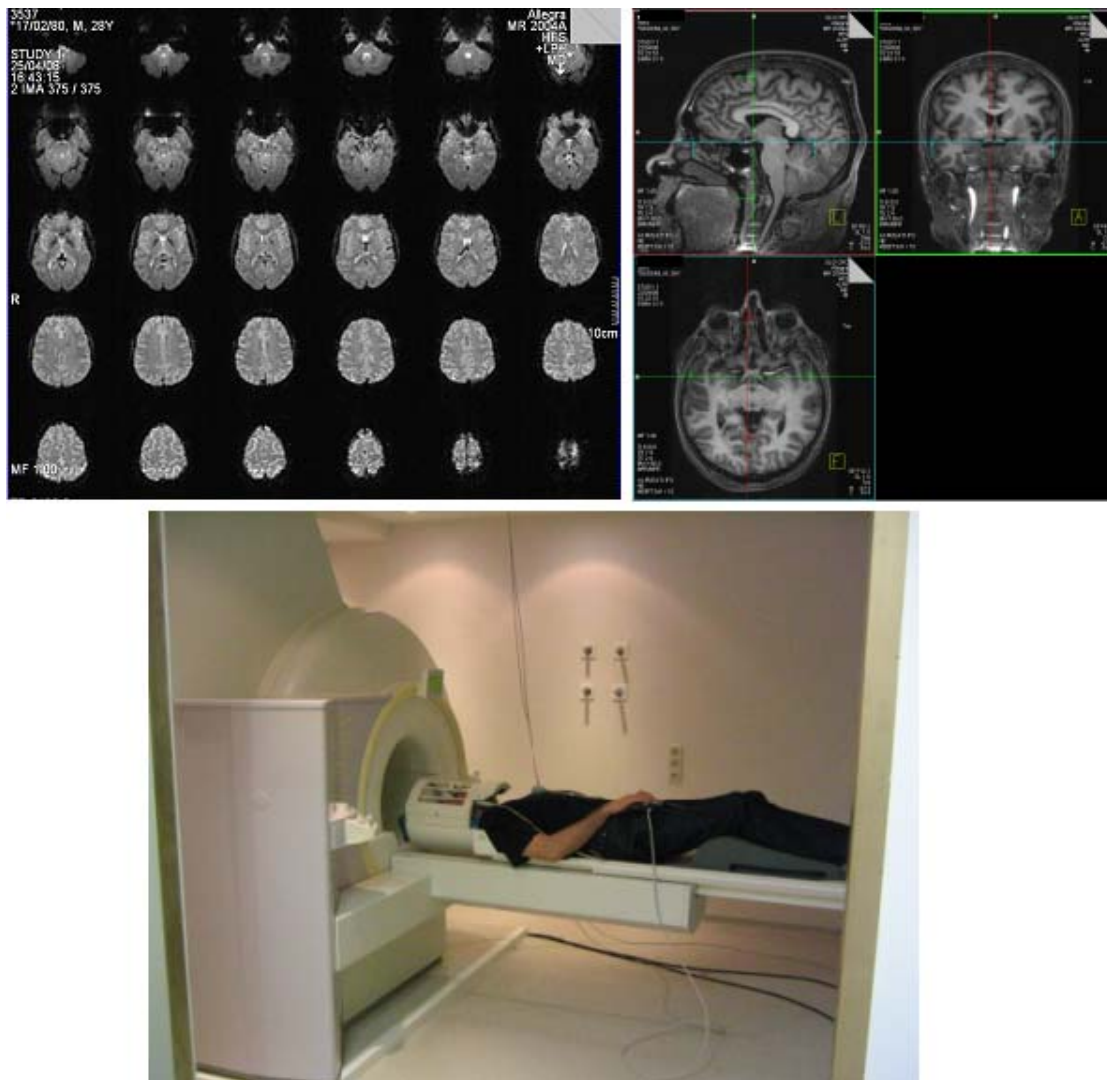


Figure 17 : Illustration des coupes fonctionnelles (à gauche, 32 coupes réalisées en 2.13) et structurales (à droite, 1 image réalisée en 6 min) réalisées dans notre scanner 3Tesla Siemens Allegra

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est une technique d'imagerie rapide qui permet d'enregistrer la signal provenant de tout le volume du cerveau en quelques secondes

(Figure 17). Cette résolution temporelle est faible proportionnellement à l'EEG (de l'ordre de la ms) et élevée par rapport à la tomographie à émission de position (de l'ordre de la minute) mais la combinaison d'un temps d'acquisition relativement rapide et une bonne résolution spatiale font de l'IRM fonctionnelle une technique très utilisée pour étudier le fonctionnement du cerveau. Les images fonctionnelles font en général quelques millimètres d'épaisseur et le signal enregistré sur une surface de quelques millimètres sont rassemblés pour former un point de données, appelé le voxel. Cette technique permet de visualiser le niveau d'oxygène local. Ce signal est basé sur un moyen de contraste endogène, la déoxyhémoglobine, qui possède des propriétés magnétiques. Alors que l'oxyhémoglobine est diamagnétique, la déoxyhémoglobine est paramagnétique. Les modifications de l'activité cérébrale régionale peuvent être localisées grâce aux variations de volume et de débit sanguin et le contenu en oxygène local. Lorsqu'une population neuronale travaille, le débit sanguin cérébral local augmente au-delà des besoins réels en oxygène et en glucose des neurones. Il en résulte un afflux disproportionné d'oxyhémoglobine, diluant significativement la déoxyhémoglobine présente localement. Le rapport oxyhémoglobine/ déoxyhémoglobine est donc modifié et on observe une différence de signal en IRM. Une diminution de la perte de signal liée à la déoxyhémoglobine traduit l'activité cérébrale. Ce signal, appelé Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD), est la conséquence indirecte d'un phénomène in vivo (Figure 16D). C'est ce signal que nous avons mesuré afin de mettre en évidence les réseaux neuronaux impliqués dans les tâches décrites ci-dessous.

2. Analyse statistique des données IRMf

Pour analyser les données d'IRM fonctionnelle, nous avons utilisé le programme SPM (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) implémenté dans Matlab.

2.1. Pré-traitement

Avant de réaliser l'analyse statistique sur les données, les images subissent différents pré-traitements. La première étape consiste à réaligner toutes les images sur le

premier volume en utilisant la méthode de décalage par les corps solides. Cette étape permet de tenir compte des mouvements des sujets d'un scan par rapport à l'autre. Six vecteurs sont générés correspondant aux 3 translations et aux 3 rotations. Chaque vecteur contient une valeur par scan représentant les mouvements réalisés par rapport au premier volume. La seconde étape consiste à enregistrer une image structurelle de haute qualité dans le même espace que les images fonctionnelles. Cette image structurelle permettra de détecter les activations de manière précise par rapport à l'anatomie propre du sujet. Les images fonctionnelles et structurelles sont ensuite normalisées dans un espace standard afin de pouvoir comparer les différents sujets entre eux et d'éliminer les différences morphologiques interindividuelles. L'espace standard provient d'une moyenne d'environ 350 images anatomiques de volontaires enregistrées à l'Institut de Neurosciences de Montréal (MNI) et est référé comme l'espace MNI. Cette étape permet de donner une coordonnée en trois dimensions à chaque voxel qui est standard et communément utilisée dans toutes les études d'imagerie fonctionnelles. La dernière étape consiste à lisser les images fonctionnelles en utilisant une courbe Gaussienne dont la moyenne de la hauteur est de 8mm. Cette étape permet d'augmenter le rapport signal sur bruit et de diminuer la différence inter-individuelle restante. Le lissage permet aussi de rendre les données plus adaptées pour le traitement statistique qui est basé sur la théorie des Champs Gaussiens.

2.2. Modèle linéaire général et matrice de design

L'analyse statistique utilise le modèle linéaire général (GLM) pour décrire le signal X dans un voxel i de chaque volume cérébral j selon une combinaison linéaire de régresseurs R d'une matrice de design, plus une constante K et un terme ε pour les erreurs résiduelles, représentant la variabilité non expliquée :

$$X_{ij} = \beta_{1,i} \times R_{1,j} + \beta_{2,i} \times R_{2,j} + \beta_{3,i} \times R_{3,j} + \dots + \beta_{y,i} \times R_{y,j} + K_i + \varepsilon_i$$

$\beta_{y,i}$ est l'estimation des paramètres du voxel i et représente la contribution relative du régresseur R_y au signal enregistré dans le voxel i . L'estimation utilise une méthode ordinaire des moindres carrés qui réduit la somme des différences de carré entre la valeur actuelle et la valeur ajustée.

Chaque condition de l'expérience est modélisée dans une colonne de la matrice qui contient tous les facteurs importants du design expérimental et est reliée aux données pré-traitées. Dans les études présentées dans ce travail, les colonnes sont construites en fonction des performances mnésiques (par exemples tous les items anciens correctement remémorés) et en fonction du caractère émotionnel des stimuli (négatif, neutre ou positif). Lors de l'encodage, les stimuli sont modélisés en fonction des performances de mémoire ultérieures et des valences émotionnelles données lors de l'encodage. Lors de la récupération, les stimuli sont modélisé en fonction du score de l'émotion donné à l'encodage pour chaque stimuli et des performances mnésiques (items correctement reconnu ou non). Une colonne de la matrice est un régresseur continu qui le moment précis de l'apparition de chaque essai. Chaque colonne est convoluée avec la courbe de la fonction hémodynamique afin de correspondre aux caractéristiques du signal BOLD enregistré. Il existe des designs en blocs ou événementiels en fonction de la durée des stimuli. Dans ce travail, nous avons utilisé uniquement des designs événementiels. L'objectif de la matrice de design est de modéliser et de décrire au mieux le décours BOLD théorique des événements d'intérêts qui ont eu lieu durant la session d'IRM fonctionnelle. La matrice contient donc des régresseurs d'intérêt (comme les bonnes réponses des volontaires à une tâche de mémoire) mais aussi des conditions qui ne sont pas d'intérêt (comme les mauvaises réponses) et les paramètres de réalignement. Les régresseurs peuvent également représenter une modulation paramétrique de chaque événement, c'est-à-dire que l'amplitude de la réponse peut varier au cours de la tâche. Dans la première étude, nous avons modulé la réponse de chaque visage par la dilatation pupillaire qui représente une mesure physiologique du système autonome. Cela nous permet de donner une information supplémentaire sur les stimuli, de mieux modéliser la variance et d'augmenter la sensibilité de l'analyse. Dans la quatrième étude, nous avons modulé la réponse par l'effet du temps. En effet, nous avons mesuré l'extinction d'un conditionnement qui, par définition, diminue avec le temps.

2.3. Inférences statistiques

Lorsque la solution du modèle linéaire général est trouvée, l'estimation des paramètres de tous les voxels peut être entrée dans des tests statistiques (Test t ou F) en utilisant des contrastes linéaires. Ces contrastes sont appliqués à chaque voxel et

constituent une image de contraste qui peut être affichée pour détecter les voxels significatifs. Les contrastes peuvent inclure un seul régresseur. L'image résultante représente alors l'effet principal de ce régresseur. Les contrastes peuvent aussi représenter la différence entre deux régresseurs. L'image résultante représente alors la différence entre ces deux régresseurs (par exemple les stimuli émotionnels versus les stimuli neutres ou en d'autres termes : quelles sont les régions cérébrales qui s'activent significativement plus pour les stimuli émotionnels que pour les stimuli neutres ?). Les tests statistiques prennent en compte la taille de l'effet ($c^T \times \beta_i$) et la variance des bêtas.

Les images statistiques ainsi créées sont entrées dans une analyse de second niveau (l'analyse des effets aléatoires) qui prend en compte la variation inter-sujet. Ce test permet d'inférer les résultats à la population de laquelle les sujets ont été sélectionnés. Les images statistiques de chaque sujet sont lissées avec une courbe Gaussienne de 6mm à la moyenne de la hauteur avant d'être entrées dans l'analyse de second niveau. Les inférences statistiques sont réalisées sur l'estimation des paramètres calculé au niveau aléatoire.

Le volume du cerveau est composé de plus de 100 000 voxels. La probabilité d'obtenir un voxel significatif après une expérimentation par chance est très haute (par exemple, si le seuil est à $p=0.001$, nous pourrions obtenir au moins 100 voxels significatifs par chance). Les données sont corrigées pour les comparaisons multiples afin de prévenir ce type d'erreur. La méthode de correction prend en compte la corrélation spatiale entre les voxels des données fMRI pour calculer le nombre de mesures indépendantes du set de données et définit le seuil de la valeur Z requis pour atteindre la significativité. Si selon la littérature, nous pouvons nous attendre à une activation significative dans une région particulière, les corrections pour les comparaisons multiples peuvent être réalisées sur des plus petits volumes (généralement sphériques, de 10 mm de diamètre). Ces petits volumes sont centrés sur des coordonnées *a priori* publiées dans la littérature. S'il n'existe aucun *a priori* sur une région, le seuil de significativité doit survivre à une correction pour des comparaisons multiples plus conservatrices sur tout le volume du cerveau pour que la région soit considérée comme significativement activée.

1. The locus coeruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans.

This chapter is published in the Journal of Neuroscience, 2006, Jul 12;26(28):7416-23.

**Virginie Sterpenich¹, Arnaud D'Argembeau², Martin Desseilles¹⁴,
Evelyne Balteau¹, Geneviève Albouy¹, Gilles Vandewalle¹,
Christian Degueldre¹, André Luxen¹, Fabienne Collette¹², Pierre Maquet¹³**

¹Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium

²Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium

³Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Belgium

⁴Department of Psychiatry, CHU Sart Tilman, Belgium

Abstract

Emotional memories are better remembered than neutral ones. The amygdala is involved in this enhancement not only by modulating the hippocampal activity, but possibly also by modulating central arousal. Using fMRI, we analyzed the retrieval of neutral faces encoded in emotional or neutral contexts. The pupillary size measured during encoding was used as a modulator of brain responses during retrieval. The interaction between emotion and memory showed significant responses in a set of areas, including the amygdala and parahippocampal gyrus. These areas responded significantly more for correctly remembered faces encoded in an emotional, as compared to neutral context. The same interaction conducted on responses modulated by the pupillary size revealed an area of the dorsal tegmentum of the ponto-mesencephalic region, consistent with the locus coeruleus. Moreover, a psychophysiological interaction showed that amygdalar responses were more tightly related to those of the locus coeruleus when remembering faces that had been encoded in an emotional, rather than neutral, context. These findings suggest that the restoration of a central arousal similar to encoding takes part in the successful retrieval of neutral events learned in an emotional context.

1.1. Introduction

Emotional events are usually better remembered than neutral ones (Dolan, 2002). The amygdala is involved in this enhancement of memory for emotional events. During encoding, the amygdala response to emotional stimuli (Cahill et al., 1996; Hamann et al., 1999) or neutral stimuli encoded in emotional context (Erk et al., 2003) is related to subsequent recall at a later date. Similarly, retrieving emotional memories is accompanied by significant amygdalar responses (Dolan et al., 2000), even when stimuli are intrinsically neutral but have been encoded in an emotional context (Dolan et al., 2000; Maratos et al., 2001; Smith et al., 2004). In contrast, emotional memories are blunted by amygdalar lesions (Cahill et al., 1995; Adolphs et al., 1997).

The bias toward a better recollection of emotional events has been primarily explained by a direct modulation of hippocampal responses by the amygdala, at encoding (Kilpatrick and Cahill, 2003; Dolcos et al., 2004; Richardson et al., 2004) and during retrieval (Strange and Dolan, 2004; Fenker et al., 2005).

However, the amygdala might also improve the retrieval of emotional memories indirectly, by modulating central arousal (Davis and Whalen, 2001), defined as an activation of the forebrain by the activating structures of the brainstem and diencephalon. The amygdala is in position to modulate central arousal through its projections to some of these target structures (Berntson et al., 2003; Pitkanen, 2004).

Increase in central arousal is usually accompanied by autonomic responses, which the amygdala is also in position to influence, through its direct projections to the hypothalamus (LeDoux et al., 1988) and brainstem (Davis, 1992). These autonomic responses can be used to assess the emotionally-related arousing response in cognitive tasks. Typically, functional neuroimaging studies that estimated autonomic arousal relied on the measurement of galvanic skin conductance (Phelps et al., 2001; Williams et al., 2001) or heart rate (Critchley et al., 2005b). Changes in pupillary diameter are much faster than these two other measures, and allow the faithful assessment of emotional arousal specifically for each item presented. A study using the pupillary diameter found a correlation between the responses in the anterior cingulate cortex and the generation of autonomic arousal during a Stroop inhibitory task (Critchley et al., 2005a). To the best of our knowledge, the pupillary diameter was never used as a measure of emotional arousal in the framework of emotional memory.

In this paper, we tested the hypothesis that successful recognition of stimuli encoded in emotional context is accompanied by a significant response not only in the amygdala but also in central arousing structures of the brainstem and the diencephalon. In addition, we reasoned that central arousing responses at retrieval, as a constituent element of the emotional memory, should be related to the arousal induced during encoding.

1.2. Materials and methods

1.2.1. Subjects

Thirty right-handed normal-sighted healthy volunteers (16 females, mean age 22.3 ± 2.6 years) gave their written informed consent to take part in this fMRI study which was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège. None had medical, psychiatric or traumatic history. Their scores on the Beck depression scale (Beck et al., 1961) and on the Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (Bermond et al., 1999) were within normal ranges.

1.2.2. Behavioral task

Each subject was scanned during 2 separate sessions (figure 18). During the first session (encoding), each trial consisted of a background image ($17^\circ \times 23^\circ$) displayed for 3 s, on which a neutral face ($5^\circ \times 5^\circ$) was superimposed centrally for 2 s. After the stimuli disappeared, the subjects had a maximum of 5 s to categorize the face on the basis of its gender by pressing one of 2 possible keys on a keypad held in their right hand.

The retrieval session followed encoding after a delay of 5 minutes, during which a distracting task (serial subtraction task) was performed. During the retrieval session, only neutral faces were displayed centrally for 1.5 s, with 40 previously seen ('old') faces randomly mixed with 20 new neutral ('new') faces. The task consisted in a forced choice (yes/no) recognition task. The subject had 5 s to respond by a press on the keypad. If the face was recognized, the subject was further asked to specify whether it had been encoded in a neutral or emotional context (as set by the background image).

The analysis of behavioural data was performed with paired t-test on the percentage of remembered faces encoded in emotional or neutral contexts.

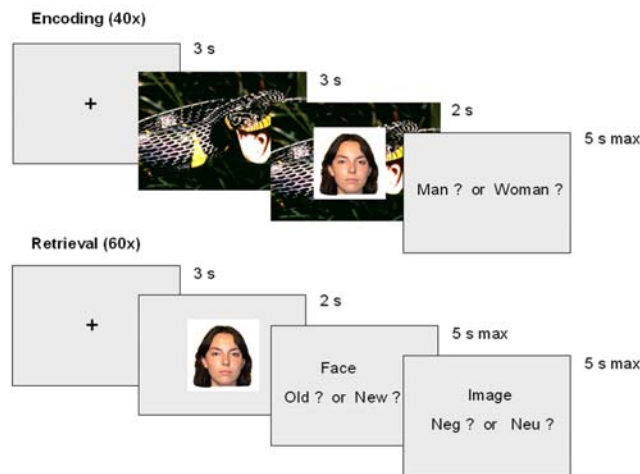


Figure 18 Experimental design

1.2.3. Experimental material

The set of background images was taken from the International Affective Pictorial System (Lang et al., 1999). They consisted of 20 negative (mean valence values in the 1-9 scale: 2.72, SD 0.59) and 20 neutral images (mean valence values in the 1-9 scale: 5.07, SD 0.63). Emotional valence had been checked previously on 12 unrelated Belgian subjects. Each of the valence categories contained a similar proportion of images of animals, objects and landscapes. No image included a human face. The luminance of the background images were checked and standardised.

The target items were female and male faces with a neutral expression. Faces with distinctive features (beard, glasses...) were discarded. The size of the faces was standardized and they were presented on a white background. Two lists of 40 faces with equal gender ratios were constructed. For each subject, one of these lists was randomly chosen for encoding. Half of the faces of the second list were further used as distracters for the retrieval session. The pairings of the faces with the background images were fully randomised across subjects.

Between the trials, a fixation cross ($3.75^\circ \times 3.75^\circ$) was displayed on a light background. The latter ensured a relative pupillo-constriction, allowing a better detection of pupillary dilatation related to stimulus presentation.

1.2.4. Data acquisition

Data were acquired with a 3T head-only MR scanner (Allegra, Siemens, Erlangen) using a gradient echo EPI sequence (32 transverse slices with 30 % gap, voxel size: 3.4x3.4x3.4, TR: 2130ms, TE: 40ms, FA:90°, 220 mmFOV). Shimming was performed before each EPI session by using a home-made procedure, ensuring better field homogeneity and higher signal-to-noise ratio in the amygdala and brainstem areas. Between 180 and 230 functional volumes were acquired during encoding and between 205 and 225 functional volumes during retrieval. In all sessions, the first three volumes were discarded to account for magnetic saturation effects. A structural MR scan was acquired at the end of the experimental session (T1-weighted 3D MP-RAGE sequence, TR 1960 ms, TE 4.43 ms, TI 1100 ms, FOV 230 x 173 mm², matrix size 256 x 192 x 176, voxel size: 0.9 x 0.9 x 0.9 mm). Stimuli were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the subject could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil.

1.2.5. Functional MRI data analysis

Functional MRI data from the retrieval session were analysed using SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA). Functional scans were realigned using iterative rigid body transformations that minimize the residual sum of square between the first and subsequent images. They were normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) EPI template (2D spline, voxel size: 2x2x2) and spatially smoothed with a Gaussian kernel with full-width at half maximum (FWHM) of 8 mm.

Data were processed using two-step analysis, taking into account the intra-individual and inter-individual variance respectively. For each subject, brain responses were modelled at each voxel, using a general linear model. During retrieval, 4 trial types were modelled, based on the emotional valence of the context at encoding and the subsequent memory effect: (1) correctly recognized faces encoded in emotional context ('neg rec'), (2) correctly recognized faces encoded in neutral context ('neu rec'), (3) faces encoded in emotional context subsequently forgotten ('neg forg'), (4) faces encoded in neutral context subsequently forgotten ('neu forg'). Two additional trial types consisted of the new faces, correctly identified as such or not. For each trial type, each single event was modelled as a delta function representing its onset. The ensuing vector was convolved with the canonical hemodynamic response function,

and used as a regressor in the individual design matrix. Moreover, linear modulations of the brain response to each trial type by the pupillary size, recorded during encoding and during retrieval, was included in the design matrix. The pupillary size was estimated from the eye tracking recording, as described below. Movement parameters estimated during realignment (translations in x , y and z directions and rotations around x , y and z axes) and a constant vector were also included in the matrix as a variable of no interest. Linear contrasts estimated the main effect of memory (recognized *vs.* forgotten), and emotion (negative *vs.* neutral). However, the contrast of interest was essentially the memory by emotion interaction [i.e., (Neg Rec – Neu Rec) – (Neg For – Neu For)]. The same contrasts were assessed for responses modulated by the pupillary size (as recorded at encoding for the corresponding face). High pass filter was implemented using a cut off period of 128s in order to remove the low frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm using an autoregressive model of order 1 (+ white noise). The resulting set of voxel values constituted a map of t statistics [SPM(T)]. As no inference were performed at the individual level, this map were thresholded at $p=0.90$ (uncorrected). The individual summary statistical images were spatially smoothed with a Gaussian kernel of 6 mm FWHM and used in a second level analysis, corresponding to a random effects analysis. The second level analysis consisted in a one sample t-test. The resulting set of voxel values was thresholded at $p=0.001$ (uncorrected). Statistical inferences were corrected for multiple comparisons using Gaussian random field theory at the voxel level in small spherical volumes (radius 10 mm) around a priori locations of structures of interest, taken from the literature (see table 2). We performed same analysis on the group of subjects showing no behavioral effect (14 subjects). Then we compared both groups (learner and no learner) to verify if activation in brain areas are dependent of the behavioral effect. Psychophysiological interaction (PPI) analyses were computed to test the hypothesis that functional connectivity of the seed area (amygdala) with the rest of the brain would differ between the remembered stimuli encoded in neutral or in emotional context. For each individual, the coordinates of the seed area corresponded to the local maxima detected within 4 mm of the peak voxel of the random effects analysis. A new linear model for PPI analyses was prepared at the individual level, using three regressors. One regressor represented the emotional status of hits (emotional *vs.* neutral) modulated by the pupillary size. The second regressor was the activity in the

reference area. The third regressor represented the interaction of interest between the first (psychological) and the second (physiological) regressors. To build this regressor, the underlying neuronal activity was first estimated by a parametric empirical Bayes formulation, combined with the psychological factor and subsequently convolved with the hemodynamic response function (Gitelman et al., 2003). The model of connectivity also included movement parameters. A significant psychophysiological interaction indicated a change in the regression coefficients between any reported brain area and the reference region, related to the retrieval of emotional (rather than neutral) correctly remembered stimuli. Next, individual summary statistic images obtained at the first level (fixed effects) analysis were spatially smoothed (6 mm FWHM Gaussian kernel) and entered in a second-level (random effects) analysis using one sample t-tests. Inferences were conducted as for the main effect analysis.

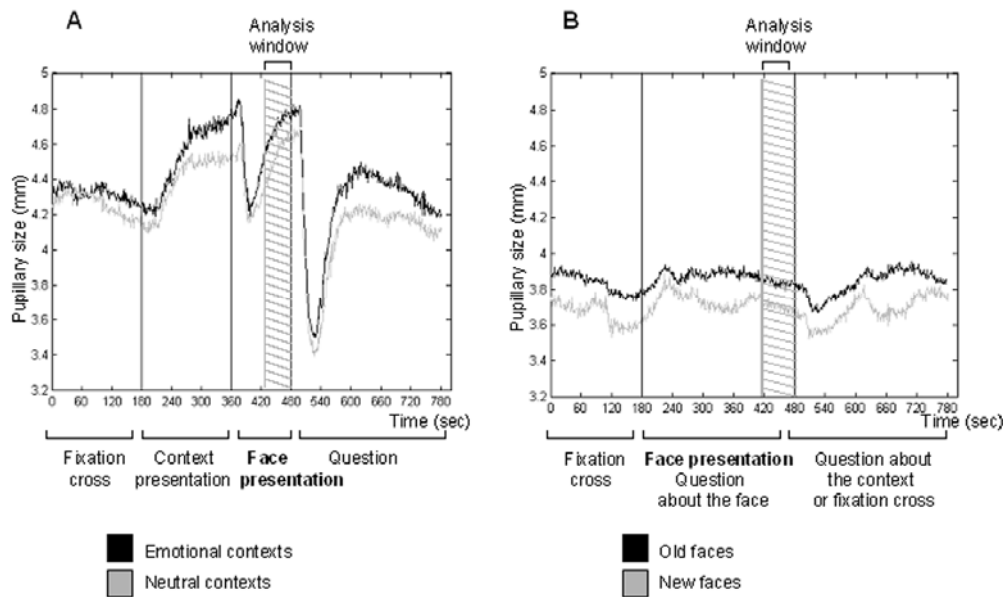


Figure 19 : Mean pupillary changes for different trial types in a typical subject. A. Encoding session. The pupillary size is stable during baseline (fixation cross). During context presentation, the arousal induced by the context images influences the pupillary size. Face presentation induces a decrease in pupillary size because of both accommodation and light reflex (related to the white background of face images). Pupil dilatation then stabilises, allowing a reliable measure. The average pupillary size recorded in the analysis window was introduced in the fMRI data analysis. B. Retrieval session. The pupillary measure is stable during the presentation of the face and the questions.

1.2.6. Pupillary size data

During both fMRI sessions, eye movements and pupillary size were measured continuously using an infrared eye tracking system (LRO5000, ASL, Bedford, MA, sampling rate : 60 Hertz). Trials contaminated by blinks were discarded. Mean pupillary size was estimated for the last second of the display of the face during encoding or retrieval sessions (Figure 19). During this interval, the pupillary size was stable enough to assess the autonomic arousal during face processing. At encoding, the autonomic arousal was expected to reflect primarily the valence of the background image.

To validate the autonomic effect of the pupillary size, 12 different subjects were asked to score the valence (from 1: neutral to 4: unpleasant) and the intensity (from 1: calm to 4: excitement) of emotion during the presentation of the background images alone, while their pupillary size was being measured. In this control population, the pupillary size was significantly and linearly related to the subjective rates during the presentation of the background images (valence: mean of the correlation coefficients for 12 subjects $R = 0.35$, $p=0.00001$; intensity: mean of the correlation coefficients for 12 subjects $R = 0.33$, $p=0.00008$).

1.3. Results

1.3.1. Behavioural results

As we wanted to characterize the responses to successful retrieval of emotional memories, data were collected until a sufficient number of subjects showed a better retrieval of faces encoded in emotional context (see discussion). Sixteen, out of 30, subjects were eventually included in the analysis. Except for the memory scores, these subjects did not differ from the excluded ones by any relevant parameter (age, sex, depression or alexithymia scores, $p_s > 0.05$). Expectedly, mean hit rates for stimuli encoded in an emotional context were higher than for stimuli encoded in a neutral context (paired t-test: $t_{15} = -7.02$, $p < 0.001$, Table 1). False alarm rate was $10.9 \pm 9.5\%$. Correct rejection rate for old items was $85.9 \pm 11.1\%$.

| | Emotional | Neutral |
|---|------------------|----------------|
| Hit accuracy (%) | 61.9 (19.6) | 49.1 (17.2) |
| Source accuracy (%) | 54.6 (11.9) | 54.0 (15.9) |
| Pupillary size at encoding (mm) | 3.64 (0.75) | 3.58 (0.75) |
| Pupillary size at retrieval (mm) | 3.40 (0.60) | 3.41 (0.62) |

Table 1: Behavioral data (standard deviation)

Source memory rate represents the proportion of context correctly remembered as emotional or neutral on correspondent hits items. There was no significant difference between source accuracy for emotional and neutral contexts ($t_{15} = -0.15$, $p=0.8$).

Pupillary size, taken as an index of emotional arousal, was monitored during both sessions. As expected, during encoding, pupillary size for recognized faces was significantly larger when they were encoded in a negative than in a neutral context ($t_{15}=2.62$, $p = 0.019$) (Table 1). On the other hand, during the retrieval session, during which only neutral faces were presented, there was no significant difference in pupillary size for correctly retrieved faces encoded in emotional or in neutral context ($t_{15} = -0.27$, $p= 0.8$). However, pupillary size was significantly larger for hits (both emotional and neutral items; 3.41 ± 0.61) than for correct rejection (3.36 ± 0.59 ; $t_{15}= -0.53$; $p = 0.01$) during retrieval.

1.3.2. fMRI results

As our main objective was to characterize the brain responses to successful retrieval of emotional memories, we exclusively present the retrieval data in the following sections.

Memory effect

Analysis of old items that were correctly remembered (hits) versus old items that were forgotten (misses) revealed significantly larger responses in a large frontal region including the dorsolateral prefrontal and the frontopolar cortex, a large occipito-parietal region including the precuneus and the superior parietal cortex, the lingual gyrus, the anterior and posterior cingulate cortex and the insula (Table 2).

Effect of emotion

The main effect of emotion characterizes the responses to faces encoded in negative versus neutral context, independently of any memory effect. Faces elicited larger responses when they had been encoded in emotional rather than neutral context in the frontopolar cortex, the superior temporal cortex, the posterior cingulate cortex, the orbitofrontal cortex and the thalamus (see Table 2).

Interaction between memory and emotion

More importantly, we examined whether there was any difference in response for remembered versus forgotten items, depending on whether they had been encoded in an emotional or neutral context. A significant emotion by memory interaction was observed in the amygdala, the parahippocampal cortex, the middle temporal sulcus and the inferior frontal cortex (figure 20 upper panels and table 2). As shown by their parameter estimates, these areas respond more to faces successfully recognized than forgotten, and more so when they are encoded in emotional than neutral context (figure 20, lower panels).

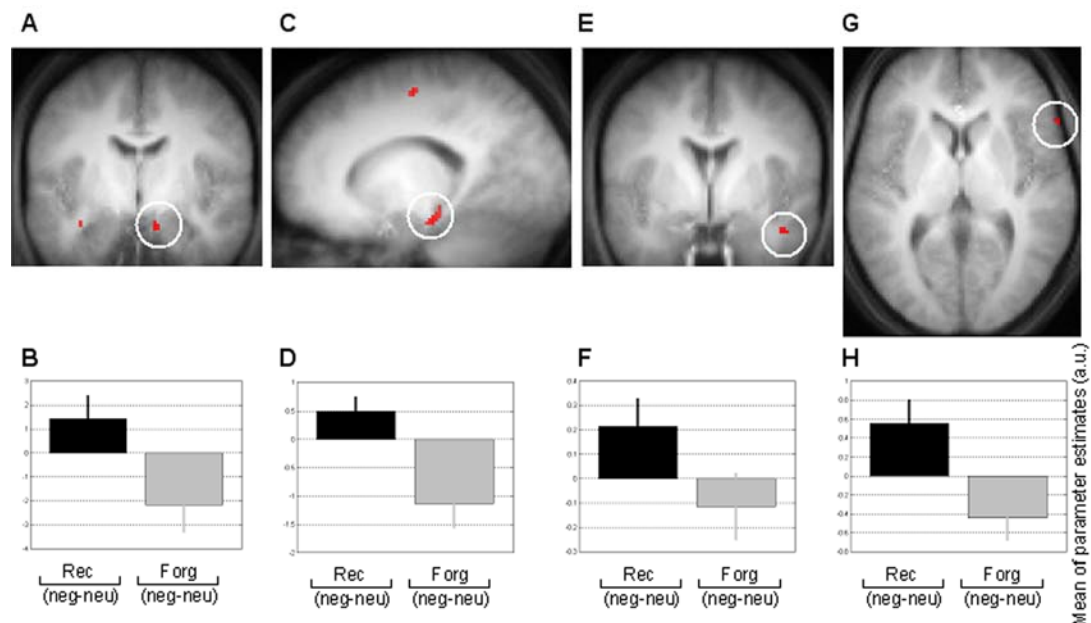


Figure 20: fMRI data. Significant responses during successful recognition of faces encoded in emotional context. Upper panels, functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected). Lower panels : corresponding parameter estimates (arbitrary units \pm SD). Neu : neutral; Neg : emotional; Rec : recognized faces ; Forg : forgotten faces A-B. Right amygdala. C-D. Parahippocampus gyrus (display at $p=0.005$ uncorrected). E-F. Middle temporal sulcus. G-H. Inferior frontal cortex.

Interaction between memory and emotion modulated by the pupillary size

To test whether the brain responses induced during retrieval were related to the autonomic arousal level at encoding, we introduced the pupillary size measured at encoding as a modulator of brain responses recorded during the retrieval session. A significant emotion by memory interaction was observed on brain responses linearly modulated by the pupillary size in an area of the dorsal tegmentum of the pontomesencephalic region, consistent with the location reported for the locus coeruleus (LC; (Liddell et al., 2005); Figure 21A). From now on, this area will be referred to as the LC. As shown by the parameter estimates, this area responds to the recognized faces encoded in negative context versus neutral context but only in proportion to the arousal observed at encoding (Figure 21B). To verify that this region is specific to subjects showing an enhancement in behavioral performance (learner group), we masked exclusively the interaction modulated by the pupillary size with the same contrast obtain with the no learner subjects (no learner group). We observed an significant activation in the LC ($x,y,z=2,-32,-20$, $p_{svc} = 0.004$). This result confirm that the activation of this region is specific of the learner group.

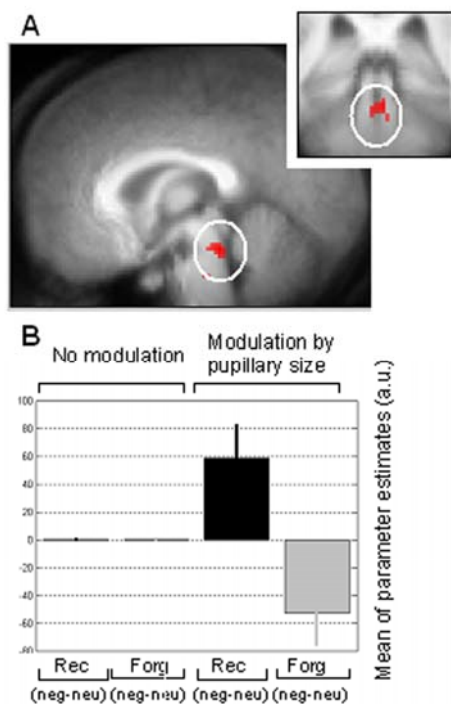


Figure 21: fMRI data. Significant responses during successful recognition of faces encoded in emotional context, modulated by the pupillary size recorded at encoding. A. Locus coeruleus, displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space. B. Parameters estimates of the responses in the LC, modulated by the pupillary size observed at encoding (arbitrary units \pm SD).

| Brain regions | Side | MNI coordinates (mm) | Z-score | P _{svc} | References coordinates found in : |
|--|------|----------------------|---------|------------------|---|
| Effect of memory | | | | | |
| Dorsolateral prefrontal cortex | L | -48 26 24 | 6.13 | <0.001* | (Kensinger and Corkin, 2004) (Smith et al., 2004) (Maratos et al., 2001) (Smith et al., 2004) (Smith et al., 2004) (Smith et al., 2004) (Smith et al., 2004) (Maratos et al., 2001) (Phan et al., 2004) |
| Dorsolateral prefrontal cortex | R | 52 34 20 | 3.24 | 0.045 | |
| Medial superior frontal gyrus | R | 0 18 52 | 5.79 | 0.001* | |
| Frontopolar cortex | L | -26 62 2 | 5.16 | 0.002* | |
| Middle frontal gyrus | R | 32 38 30 | 3.62 | 0.016 | |
| Middle frontal gyrus | L | -40 46 -2 | 4.71 | <0.001 | |
| Precuneus | L | -6 -70 52 | 3.66 | 0.015* | |
| Superior parietal cortex | L | -38 -66 56 | 4.64 | 0.001 | |
| Inferior parietal cortex | L | -40 -54 -48 | 4.12 | 0.004 | |
| Lingual gyrus | L | -24 -82 -12 | 5.93 | 0.003 | |
| Posterior cingulate | L | -6 -36 30 | 4.29 | 0.002 | |
| Anterior cingulate | L | -10 34 20 | 3.24 | 0.045 | |
| Insula | R | 30 26 -4 | 4.33 | 0.002 | |
| Effect of emotion | | | | | |
| Frontopolar cortex | L | -32 46 6 | 3.97 | 0.005 | (Erk et al., 2003) |
| Frontopolar cortex | R | 20 60 22 | 3.32 | 0.034 | (Maratos et al., 2001) |
| Superior temporal cortex | R | 54 -38 0 | 3.29 | 0.037 | (Morris et al., 1998) |
| Posterior cingulate cortex | R | 8 -50 14 | 3.44 | 0.025 | (Maratos et al., 2001) |
| Orbitofrontal cortex | R | 8 32 -18 | 3.32 | 0.034 | (Morris et al., 2004) |
| Thalamus | R | 8 -12 -2 | 3.21 | 0.045 | (Fitzgerald et al., 2004) |
| Interaction between emotion and memory | | | | | |
| Amygdala | R | 8 -6 -24 | 3.71 | 0.014 | (Hamann et al., 1999) |
| Parahippocampus gyrus | L | -16 -24 -18 | 3.37 | 0.035 | (Smith et al., 2004) |
| Middle temporal sulcus | R | 46 -2 -26 | 3.49 | 0.026 | (Smith et al., 2004) |
| Inferior frontal cortex | R | 62 24 8 | 3.35 | 0.037 | (Smith et al., 2004) |
| Interaction between emotion and memory, modulated by the pupillary size | | | | | |
| Locus coeruleus | R | 2 -32 -20 | 4.27 | 0.004 | (Liddell et al., 2005) |
| Locus coeruleus | R | 6 -36 -24 | 3.74 | 0.021 | (Liddell et al., 2005) |
| <i>Psychophysiological interaction</i> | | | | | |
| Locus coeruleus | R | 6 -34 -28 | 3.21 | 0.048 | Coordinate of the interaction |

Table 2 : Functional MRI results. MNI : Montreal Neurological Institute, R : right; L : left. * regions significant after correction for multiple comparisons over the entire brain volume

Psychophysiological interaction

A psychophysiological interaction using the amygdala as reference region identified the brain areas that are functionally connected with the amygdala more tightly when the correctly remembered faces are encoded in an emotional context than in a neutral context. Only one area was detected, again in an area compatible with the LC (see Table 2). This area overlapped with the region detected in the emotion by memory interaction modulated by the pupillary size (Figure 22).

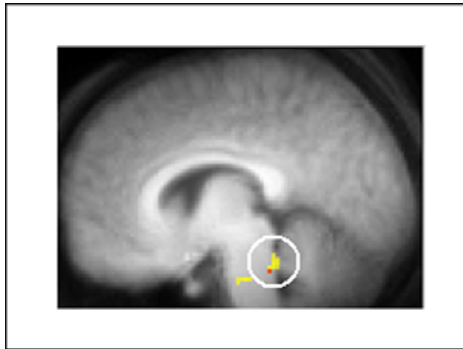


Figure 22 Psychophysiological interaction. PPI results (in red) overlap with the LC detected in the interaction contrast reported in figure 21 (in yellow).

1.4. Discussion

The neural correlates of successful retrieval of emotional memories were characterized in normal participants using event-related fMRI. The results confirm the involvement of the amygdala and mesio-temporal areas in the recognition of items encoded in an aversive rather than neutral context. The data reveal that an area of the brainstem compatible with the LC also responds significantly during the successful recognition of neutral events encoded in an emotional context. This response depends linearly on the autonomic arousal recorded during encoding, as assessed by the pupillary size. Moreover, psychophysiological interactions show that the amygdala and the LC are functionally more connected during the correct recognition of faces encoded in an emotional rather than a neutral context.

These results suggest that retrieval of emotional memories not only involve the interaction between the amygdala and the hippocampal formation but also the interplay between the amygdala and the brainstem. The response in the LC resulting from this interaction is related to the emotional arousal during encoding. Through its widespread projections to the forebrain, the LC might restore a state of central arousal

similar to the encoding phase thereby facilitating retrieval by way of an increase in forebrain responsiveness.

1.4.1. Behavioural performances

Given the pace and randomisation of the stimulus presentation, and according to previous literature (Maratos et al., 2001; Erk et al., 2003; Smith et al., 2004), small behavioural effects were expected. For a given individual, the absence of an emotional memory bias may be attributed to various factors. Some authors have argued that highly emotional stimuli may divert attention from the neutral item to be learned, thereby compromising encoding (Smith et al., 2004). Others have observed that negative context images are less likely to enhance subsequent memory than positive contexts (Erk et al., 2003; Smith et al., 2004). Finally, a recognition task involves a more passive retrieval mode that would be less sensitive to emotional biases than a free recall test (Erk et al., 2005).

In our case, we did not aim at accounting for emotional memory retrieval in general but only at characterizing the neural correlates of this process when a significant emotional bias is observed behaviourally. Consequently, data were collected until a sufficient number of subjects showed a better retrieval for neutral faces encoded in an emotional as compared to a neutral context.

With regard to memory for the context images, we did not observe a significant influence of emotion. These results differ from an earlier report (Smith et al., 2005), where negative contexts were more easily remembered than neutral ones. This discrepancy might reside in the use of different encoding strategies. Contrary to Smith et al. (2005), we did not explicitly ask our subjects to associate context and target items. The shallow encoding of the contexts probably explains our negative results.

1.4.2. Pupillary measures

At any given time, the diameter of the pupil changes with the amount of light reaching the retina, in relation to accommodation and in response to any modification of the balance between sympathetic and parasympathetic outflows (Giakoumaki et al., 2005).

Consequently, the mean luminance of the context images was carefully matched. Likewise, accommodation effort was similar for all images. Fluctuation of alertness, attention or discomfort in the scanner were unlikely to affect the pupillary size

because of the stimulus randomisation. Importantly, the emotional valence and intensity of context images, as assessed by unrelated control subjects, was found to be significantly related to the pupillary size.

In consequence, during the encoding session, it can be argued that the difference in pupillary size between neutral and emotional contexts reflected their systematic difference in affective valence. Expectedly, we found a significantly larger pupillary size during the presentation of remembered faces encoded in an emotional context than in a neutral context during the encoding session.

During the retrieval, the pupillary size was higher for old faces than for new ones. It should be kept in mind that for items identified as “old” faces, subjects were further questioned about their source memory. As a highly demanding task elicits pupillary dilatation (Siegle et al., 2003), this supplementary effortful task might explain the difference in pupillary size between the hits and the correct rejections. However, this effect did not influence our main contrast of interest, which focussed on responses to old faces.

During the retrieval, no significant difference in pupillary diameter was observed between remembered faces encoded in emotional and neutral contexts. As only neutral faces were presented during the testing session, we did not expect any significant difference. Because of the differential responses observed centrally, especially in the amygdala and the brainstem, larger amygdalar responses for remembered faces encoded in emotional context might have been accompanied by a corresponding change in pupillary diameter. Although we can not definitively reject the hypothesis that these negative findings might be due to a lack of sensitivity of our measure, these results are in agreement with the hypothesis of a dissociation between the cerebral responses related to memory retrieval and autonomic responses mediated by the peripheral nervous system. In this hypothesis, successful retrieval of items previously encoded in emotional context would essentially induce a central neural response, without autonomic counterpart.

1.4.3. Functional MRI data

Our results confirm previous reports on the main effects of emotion and memory. Significant responses to recognized versus forgotten faces, irrespective of their emotional contexts, were observed in several regions involved in memory retrieval: the dorso-lateral prefrontal cortex (Henson et al., 2000), the frontopolar area (Henson

et al., 2005) and parietal regions, precuneus and cingulate cortex (Taylor et al., 1998; Maguire et al., 2001; Lundstrom et al., 2005; Wagner et al., 2005a). Likewise, a significant main effect of emotion (irrespective of whether the face has been successfully retrieved or not) was detected in the orbitofrontal cortex, a region previously reported in similar experimental designs (Maratos et al., 2001; Smith et al., 2004; Erk et al., 2005).

The interaction between emotion and memory supports the hypothesis of a modulation by the amygdala of the mesio-temporal areas. The amygdala is well known to be involved in emotional processes in general and in the retrieval of emotional memory in particular (Hamann, 2001).

A response pattern consistent with a significant emotion by memory interaction was observed in the parahippocampal gyrus. This area has been associated with subsequent memory effects at encoding (Cahill et al., 1996; Erk et al., 2003) and during retrieval (Smith et al., 2004), during which it is under direct amygdalar influence (Dolcos et al., 2004). In addition, successful retrieval of emotional memories recruits neocortical areas, notably the inferior frontal cortex. This cortical area interacts with the amygdala during the retrieval of intrinsically emotional stimuli (Kilpatrick and Cahill, 2003) and is involved in processing emotionally arousing visual stimuli and in emotional perceptual decision making (Pessoa and Padmala, 2005).

We hypothesized that the restoration of a central arousal similar to the one induced at encoding could participate in successful retrieval of emotional memories. Consequently, we correlated the brain responses during retrieval with the pupillary diameter measured during the encoding session. A significant (memory by emotion) interaction was observed in the LC. In other words, the responses in the LC were both linearly related to the arousal detected at encoding and larger for the recognized faces (as compared to forgotten faces) if they had been encoded in negative context rather than neutral context. We checked that the 2 main brain areas of interest identified during retrieval, the amygdala and the LC, were activated during the encoding. In keeping with our hypothesis, the analysis of the encoding session showed a significant main effect of emotional context on hits in the amygdala (coordinates: 26,-10,-14 mm; $Z=3.8$; $p_{\text{svc}}=0.009$), and, at a more lenient threshold, in the LC when the responses are modulated by the pupillary size (coordinates: -6,-36,-26 mm; $Z=2.03$; $p_{\text{uncorrected}}=0.019$). Moreover, we observed an activation of the LC more specific for subjects

showing a improvement of performance for faces encoded in emotional context, compared to subjects showing no improvement in the performances. This result confirm the specific role of the LC in memory consolidation.

We can not rule out an effect of the cardiac cycle on the activation of the LC, because it is linked to an enhancement of the emotional arousal. But this region is activated in the contrast of the interaction where emotion effect are cancelled by the effect of memory (rec neg-for neg)-(rec neu-for neu). Moreover, if this region is influenced by the cardiac cycle, it would be activated in the main effect of emotion modulated by the pupillary size (neg-neu). But Bayesian inference (Friston and Penny, 2003) show that LC have a posterior probability of 21% to be activated in this contrast and a posterior probability of 87 % to be activated in the interaction. Then we can postulate that this activation depend both on the emotion and memory and is not related to the cardiac cycle.

We next reasoned that the amygdala was in good position to restore the central arousal prevailing during encoding because it keeps track of emotional memories and it can influence the arousal through its projections to the hypothalamus and the brainstem. Using psychophysiological interactions, we showed that the amygdala and the LC were functionally connected during retrieval more tightly for items encoded in emotional than in neutral contexts. The interactions between the amygdala and the LC are probably bi-directional because these regions are mutually connected. There are afferent projections from the central nucleus of the amygdala to LC (Luppi et al., 1995). Conversely, the LC indirectly projects to the amygdala via the nucleus of the tractus solitarius (Berntson et al., 2003). These connections are proved to be functionally important (Bouret et al., 2003). Accordingly, the modulating influence of noradrenergic neurotransmission onto the amygdala takes part in emotional memory consolidation (Cahill and Alkire, 2003; Pare, 2003; McGaugh, 2004b).

The coordinated action of the amygdala and the noradrenergic LC during retrieval might promote the activation of the (para)hippocampal region, thereby explaining the enhanced recall for emotional stimuli (Berntson et al., 2003; Bouret et al., 2003; Strange and Dolan, 2004).

2. Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection

This chapter is published in PLoS Biology 2007 Oct 23;5(11):e282.

Virginie Sterpenich¹, Geneviève Albouy¹, Mélanie Boly¹, Gilles Vandewalle¹, Annabelle Darsaud¹, Evelyne Balteau¹, Thien Thanh Dang-Vu^{1,3}, Martin Desseilles^{1,4}, Arnaud D'Argembeau², Steffen Gais¹, Géraldine Rauchs¹, Manuel Schabus^{1,5}, Christian Degueldre¹, André Luxen¹, Fabienne Collette^{1,2}, Pierre Maquet^{1,3}

¹*Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium*

²*Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium*

³*Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Belgium*

⁴*Department of Psychiatry, CHU Sart Tilman, Belgium*

⁵*Department of Psychology, University of Salzburg, Austria*

Abstract

Background:

Emotional events are usually better remembered than neutral ones. This effect is mediated in part by a modulation of the hippocampus by the amygdala. Sleep plays a role in the consolidation of declarative memory. In this paper, we examine the impact of sleep and lack of sleep on the consolidation of emotional (negative and positive) memories, at the macroscopic systems level.

Methodology/Principal Findings:

Using fMRI, we compared the neural correlates of successful recollection of emotional and neutral stimuli, 72 hours after encoding, with or without total sleep deprivation during the first post-encoding night. In contrast to recollection of neutral and positive stimuli which was deteriorated by sleep deprivation, similar recollection levels were achieved for negative stimuli in both groups.

Successful recollection of emotional stimuli elicited larger responses in the hippocampus and various cortical areas, including medial prefrontal cortex, in the sleep group than in the sleep deprived group. This effect was consistent across subjects for negative items but depended linearly on individual memory performance for positive items. In addition, the hippocampus and medial prefrontal cortex were functionally more connected during recollection of either negative or positive than neutral items, and more so in sleeping than in sleep deprived subjects.

In the sleep-deprived group, recollection of negative items elicited larger responses in the amygdala and an occipital area than in the sleep group. In contrast, no such difference in brain responses between groups was associated with recollection of positive stimuli.

Conclusions/Significance:

The results suggest that the emotional significance of memories influences their sleep-dependent systems-level consolidation. The recruitment of hippocampo-neocortical networks during recollection is enhanced after sleep and is hindered by sleep deprivation.

After sleep deprivation, recollection of negative, potentially dangerous, memories recruits an alternate amygdalo-cortical network which would keep track of emotional information despite sleep deprivation.

2.1. Introduction

Memory consolidation is the protracted process by which fresh, initially labile, memories are reorganized into enduring stable memories (McGaugh, 2000). At the systems level, memory consolidation results in a progressive rearrangement of memories which can eventually be stored in circuits different from those in which they were initially encoded (Frankland and Bontempi, 2005). For instance, declarative memories, originally heavily dependent on mesio-temporal structures, are thought to be gradually restructured in mature memories stored in more distributed cortical networks (Alvarez and Squire, 1994; Frankland and Bontempi, 2005), although not necessarily exclusively therein (Nadel and Moscovitch, 1997).

A growing body of data suggests that sleep is involved in the consolidation of declarative memories (Maquet et al., 2003a). At the behavioral level, retention of the encoded information, when tested at a later date, is often significantly higher if sleep follows encoding within a few hours (Gais et al., 2006). Sleep also protects declarative memories from subsequent interference (Ellenbogen et al., 2006). Moreover, training to a declarative memory task is followed by changes in fine-grained sleep structure during the post-encoding night, such as an increase in sleep spindle density (Gais et al., 2002). In contrast, sleep deprivation hinders the plastic changes that normally occur during sleep and alters the brain responses subsequently recorded at retest (Orban et al., 2006a).

Although still elusive and a matter of intense research, the basic mechanisms underpinning memory consolidation during sleep include both cellular (e.g. synaptic homeostasis (Tononi and Cirelli, 2003)) and systemic processes. At the systems level, they seem to consist in the replay of firing sequences in neuronal populations involved in learning. Evidence for a replay of neuronal firing sequences has been collected in rodents during both slow wave sleep (Hirase et al., 2001; Lee and Wilson, 2002) and rapid eye movement (REM) sleep (Louie and Wilson, 2001) within the hippocampus, as well as in the neocortex (Qin et al., 1997; Ribeiro et al., 2004). In

addition, during non REM sleep, a significant correlation has been reported between hippocampal and neocortical neuronal discharges, respectively structured by sharp waves/ripples, and sleep spindles (Siapas and Wilson, 1998; Sirota et al., 2003) or slow waves (Battaglia et al., 2004). Consistent with data collected in rodents, task-related experience-dependent increases in the hippocampal and neocortical activity were detected in humans during non REM sleep following spatial learning (Peigneux et al., 2004).

Emotional events are usually better remembered than neutral ones (Dolan, 2002). This bias toward a better recollection of emotional memories is mediated by the amygdala, which modulates the activity in the hippocampus and thereby influences the consolidation of emotional memories (McGaugh, 2004a). In humans, functional relationships suggestive of a modulation of the hippocampus by the amygdala were detected not only during encoding (Kilpatrick and Cahill, 2003) or retrieval (Dolan et al., 2000), but also during the consolidation period (Strange and Dolan, 2004). Based on the evidence presented above, it can be sensibly assumed that consolidation of emotional memories would also benefit from sleep. In line with this hypothesis, aversive as well as appetitive conditioning in rodents is followed by an increase in REM sleep (Hennevin et al., 1995). The conditioned response, learned during wakefulness, can be elicited in the amygdala during REM sleep following aversive conditioning (Hennevin et al., 1998). Conversely, sleep deprivation impairs contextual fear conditioning (Graves et al., 2003). Amazingly, the hypothesis of a role of sleep in the consolidation of emotional memories has not been often addressed in human literature. Yet, the amygdala and the hippocampus are among the most active brain structures during REM sleep (Maquet et al., 1996b), a condition which is likely to favor amygdalo-hippocampal interactions. An early report observed an impaired recall of threatening material if participants were deprived of REM sleep (Grieser et al., 1972). Consistent with this finding, the retention of emotional texts is enhanced if sleep was allowed in the second part of the night, when REM sleep predominates (Wagner et al., 2001). This effect which involves a modulation by glucocorticoids (Wagner et al., 2005b) can still be observed 4 years after encoding (Wagner et al., 2006). Likewise, there is a selective memory enhancement for arousing picture after 12 hours of sleep as compared to 12 hours of wakefulness (Hu et al., 2006).

In the present study, we examined the impact of sleep and total sleep deprivation on the consolidation of emotional memories using functional neuroimaging. During a

first fMRI scanning session, neutral and emotional pictures were incidentally encoded by all participants (Figure 23). Half of the subjects were totally sleep deprived during the first post-encoding night. These two groups of subjects are referred below to as sleeping (resting sleep, RS) and sleep-deprived (total sleep deprivation, TSD) groups, although in all cases, the subjects slept as usual during the second and third post-encoding nights. Three days later, during a second fMRI scanning session, subjects made recognition memory judgments about previously studied pictures and new pictures. For each stimulus, the subjects indicated whether they could retrieve specific details about the encoding episode (“Remember” responses), if they just had a feeling of familiarity (“Know” responses)(Gardiner et al., 1998) or if they thought the item had not been presented during encoding (“New” responses).

We hypothesized that (1) Emotional events would be better remembered than neutral ones; (2) Sleep and sleep deprivation during the post-encoding night would differentially influence subsequent explicit recognition of emotional and neutral items; (3) Sleep deprivation would disrupt the slow processes that underpin memory consolidation during sleep, thereby modifying the neural correlates of successful recognition of emotional (as compared to neutral) items during subsequent testing.

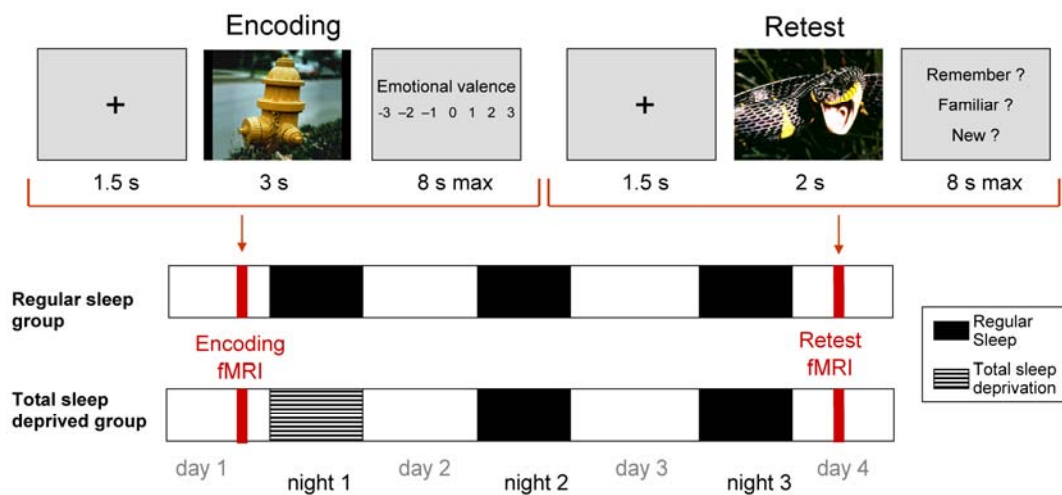


Figure 23: Experimental protocol

2.2. Material and methods

2.2.1. Subjects

Forty normally-sighted healthy volunteers (23 women, 17 men, mean age 22.3 ± 2.7 years) gave their written informed consent to take part in this fMRI study which was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège. Participants had no medical, psychiatric, traumatic or sleep disorders. Their scores on Beck depression scale (Steer et al., 1997), Beck anxiety scale (Beck et al., 1988) and Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire (Bermond et al., 1999) were within normal range. Extreme morning and evening types, as assessed by the Horne-Ostberg Questionnaire (Horne and Ostberg, 1976), were not included. None complained of excessive daytime sleepiness as assessed by the Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991) and of sleep disturbances as determined by the Pittsburgh Sleep Quality Index Questionnaire (Buysse et al., 1989). All participants were right-handed as indicated by the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). One subject of the TSD group was discarded before the analysis because of anatomical brain abnormalities. Eighteen subjects were eventually included in the TSD group. The self-assessed questionnaires (for depression, anxiety, alexithymia, sleepiness, sleep quality and circadian rhythms) and age did not revealed any significant difference in both groups ($p > 0.5$). They followed a 7-day constant sleep schedule (according to their own rhythm ± 1 hour) before the first visit and kept the same schedule for 3 more days, until their second visit. Compliance to the schedule was assessed, using both sleep diaries and wrist actigraphy (Actiwatch, Cambridge Neuroscience, Cambridge, UK).

2.2.2. Experimental material

Intrinsically emotional stimuli were used to guarantee a sufficient recognition rate after 3 days. The set of stimuli was taken from the International Affective Pictorial System (Lang et al., 1999). They consisted of 160 emotional pictures (80 unpleasant, mean valence on a 9-point scale: 2.87 ± 0.66 ; 80 pleasant, mean valence: 7.4 ± 0.48), and 80 neutral pictures (mean valence: 5.4 ± 0.65 , Table 2S2). Each of the valence categories contained a similar proportion of objects, landscapes, animals and human beings. The luminance of the pictures was checked and equalized.

2.2.3. Experimental protocol

Each subject was scanned during 2 separate sessions (Figure 23). During the first session (encoding), 40 pictures of each valence were presented in random order. Each picture was displayed for 3 s ($17^\circ \times 23^\circ$). After the stimulus disappeared, the subjects had a maximum of 8 s to rate the valence of the emotion on a 7-point scale (“-3”: very unpleasant, “0”: neutral, “+3”: very pleasant) by pressing on two keypads held in their hands. Participants were unaware that their memory for the pictures would be subsequently probed. Between the trials, a fixation cross ($3.75^\circ \times 3.75^\circ$) was displayed on a light background. The latter ensured a relative pupillo-constriction, allowing a better detection of pupillary dilatation related to stimulus presentation. Forty null events, consisting in the presentation of the fixation cross during 6 s, were randomly introduced between the other trials.

During the retest session, 40 previously presented pictures of each category (pleasant, unpleasant and neutral) were chosen for each subject and presented as “old” items during the retest. Twenty other pictures of each category, which had not been presented during encoding, were used as new items. The 180 pictures were presented in random order. Each picture was displayed for 2 s ($17^\circ \times 23^\circ$) and participant had a maximum of 8 s to choose one of 3 possible choices: “Remember”, “Know” or “New”. A “Remember” response indicated that the recognition of the item was associated with retrieval of specific contextual details during encoding (for example, the rating of emotional valence). A “Know” response was associated with the feeling of having encoded the item but without being able to retrieve any further specific details. A “New” response was given when the participant thought the item had not been presented during encoding. Participants gave their responses on a three-button keypad which they held in their right hand. In a debriefing after the retest, we asked the subjects to justify their “Remember” and “Know” responses to ensure that they understood the instructions properly.

The 3 first pictures of each session were used for habituation and were not modeled in the design matrix. Again, 60 null events were randomly introduced between the other trials. At the end of the session, outside the scanner, subjects rated the 60 new pictures for emotional valence with the 7-point scale used during the encoding.

For the encoding session, subjects were scanned on the afternoon of day 1, between 3.30 and 8.30 P.M, to reduce interferences before the night. For the retest session, they were scanned on day 4 at the same time of day as for encoding session.

Subjects were split in two groups according to whether they were allowed to sleep (resting sleep, RS, 21 volunteers, 12 women and 9 men, mean age 22.6 ± 3.0 years) or were totally sleep deprived (TSD, 18 volunteers, 11 women and 7 men, mean age 21.9 ± 3.9 years) during the first post-encoding night. In the RS group, subjects went home after the encoding session and slept regularly as during the week before and during the three post-encoding nights. In the TSD group, the subjects stayed awake in the laboratory during the first post-encoding night (from 11.00 p.m. to 7.00 a.m.). During this night, the subjects remained under the constant supervision of experimenters. Light was kept under 30 lux (Carrier and Monk, 2000). Subjects were sitting on an armchair. We played board games during the whole night to keep them awake. Their physical activity was maintained as low as possible and followed a regular schedule. Every hour, subjects were allowed to stand up and to eat a small-standardized snack. During the following day, subjects were instructed to continue their usual activities. They slept at home during the two remaining nights. Participants were informed of their attribution to RS or TSD group only after the end of the encoding session.

2.2.4. Data acquisition

Data were acquired with a 3T head-only MR scanner (Allegra, Siemens, Erlangen) using a gradient echo-planar imaging (EPI) sequence (32 transverse slices with 30 % gap, voxel size: $3.4 \times 3.4 \times 3.4$ mm, repetition time (TR): 2130ms, echo time (TE): 40ms, flip angle (FA): 90° , field of view (FOV): 220 mm). Between 420 and 480 functional volumes were acquired during encoding and between 490 and 570 functional volumes during retest. In all sessions, the first three volumes were discarded to account for magnetic saturation effects. A structural MR scan was acquired at the end of the experimental session (T1-weighted 3D MP-RAGE sequence, TR: 1960 ms, TE: 4.43 ms, TI: 1100 ms, FOV: 230×173 mm², matrix size $256 \times 192 \times 176$, voxel size: $0.9 \times 0.9 \times 0.9$ mm). Stimuli were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the subject could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil.

During both acquisition sessions, eye movements and pupillary size were measured continuously using an infrared eye tracking system (LRO5000, Applied Science Laboratories, Bedford, MA, sampling rate: 60 Hertz).

2.2.5. Functional MRI data analysis

Functional MRI data were analyzed using SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) implemented in MATLAB 6.5 (Mathworks Inc., Sherborn, MA). Functional scans were realigned using iterative rigid body transformations that minimize the residual sum of square between the first and subsequent images. They were normalized to the MNI EPI template (2D spline, voxel size: 2x2x2 mm) and spatially smoothed with a Gaussian kernel with full-width at half maximum (FWHM) of 8 mm.

Data were processed using two-step analysis, taking into account the intra-individual and inter-individual variance respectively. For each subject, brain responses were modeled at each voxel, using a general linear model. During the retest session, 9 trial types were modeled: old negative, positive or neutral images correctly remembered (“neg-R”, “pos-R”, “neu-R”), old negative, positive or neutral images correctly identified as known (“neg-K”, “pos-K”, “neu-K”), new negative, positive or neutral images correctly identified as new (“neg-N”, “pos-N”, “neu-N”). Additional trial types consisted of all forgotten images (misses), false alarms items and the 3 first images. During encoding, 6 trials types were modeled: negative, positive or neutral images subsequently correctly remembered (“neg-R”, “pos-R”, “neu-R”), negative, positive or neutral images subsequently correctly identified as known (“neg-K”, “pos-K”, “neu-K”). An additional trial types consisted of subsequently forgotten images and the 3 first images. Each trial was categorized as neutral or emotional based on the individual subjective ratings. Negative images corresponded to scores “-3” and “-2”, neutral images correspond to “-1”, “0”, “+1” and positive images correspond to “+2” and “+3”. For each trial type, a given item was modeled as a delta function representing its onset. The ensuing vector was convolved with the canonical hemodynamic response function, and used as a regressor in the individual design matrix. Movement parameters estimated during realignment (translations in x , y and z directions and rotations around x , y and z axes) and constant vector were also included in the matrix as a variable of no interest. High pass filter was implemented using a cut off period of 128s in order to remove the low frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm using an autoregressive model of order 1 (+ white noise). For the retest session, linear contrasts estimated the main effect of emotion (negative vs. neutral or positive vs. neutral) and memory (remember vs. know). However, the contrasts of interest were essentially the emotion by memory interaction. [(Neg-R – Neu-R) –

(Neg-K – Neu-K)] and [(Pos-R – Neu-R) – (Pos-K – Neu-K)]. The resulting set of voxel values constituted a map of t statistics [SPM(T)]. For the encoding session, the contrast of interest was the main effect of emotion (negative *vs.* neutral). The individual summary statistical image were spatially smoothed with a Gaussian kernel with FWHM of 6 mm and used in a second level analysis, corresponding to a random effect analysis. The second level analysis consisted in one-sample t-tests testing for the effect of interest separately for each group and in two-sample t-tests comparing the responses between the 2 groups (RS *vs.* TSD and TSD *vs.* RS). The latter contrasts corresponded to an emotion x memory x sleep status interaction. The resulting set of voxel values was thresholded at $p < 0.001$ (uncorrected). Statistical inferences were corrected for multiple comparisons using Gaussian random field theory at the voxel level in a small spherical volume (radius 10 mm) around a priori locations of structures of interest, taken from the literature (Supplementary information).

A further multi-regression analysis was conducted at the random effect level to assessed whether the brain responses induced by successful recollection of emotional (negative respectively positive) versus neutral was linearly related to the global individually memory performance (number of correctly remembered images), and differentially so in sleep and sleep deprived subjects.

2.2.6. Bayesian inferences and posterior probability maps (PPMs).

In the random-effects analyses, we also computed PPMs enabling conditional or Bayesian inferences about regionally specific effects (Friston and Penny, 2003). PPMs and effect size were computed for the contrast of the interaction between emotion and memory in a given group (RS or TSD) to verify that seed areas of each group (respectively the hippocampus and the amygdala) are not activated in the other group.

2.2.7. Psychophysiological interaction analyses

Psychophysiological interaction (PPI) analyses were computed to test the hypothesis that functional connectivity between seed regions (the bilateral hippocampi and the amygdala, see results) and the rest of the brain not only differed between emotional (negative resp. positive) and neutral recognized items but was also influenced by the sleep status during the first post-encoding night (RS or TSD). For each individual, the coordinates of the seed areas corresponded to the local maxima detected within 10 mm of the peak voxel of the random effect (RFX) analysis.

A new linear model was prepared for PPI analyses at the individual level, using three regressors. One regressor represented the emotional status of remembered pictures (Neg-R vs. Neu-R) or (Pos-R vs. Neu-R). The second regressor was the activity in the reference areas. The third regressor represented the interaction of interest between the first (psychological) and the second (physiological) regressors. To build this regressor, the underlying neuronal activity was first estimated by a parametric empirical Bayes formulation, combined with the psychological factor and subsequently convolved with the hemodynamic response function (Gitelman et al., 2003). The model also included movement parameters. A significant psychophysiological interaction indicated a change in the regression coefficients between any reported brain area and the reference region, related the retrieval of emotional (rather than neutral) stimuli correctly remembered. Next, individual summary statistic images obtained at the first level (fixed effects) analysis were spatially smoothed (6 mm FWHM Gaussian kernel) and entered in a second-level (random effects) analysis using two sample t-tests to compare the functional connectivity between groups. Inferences were conducted as for the main effect analysis.

2.2.8. Analysis of behavioral data

Memory performances were calculated by the percentage of old items correctly identified as remembered, old items correctly identified as familiar and new items identified as old (false alarms). Items were split according to the subjective rating of emotion of each subject (negative = score “-3”, “-2”, neutral = score “-1”, “0”, “+1” and positive = score “+2”, “+3”). A repeated measure ANOVA with memory (R vs. K) and emotion (neg, neu, pos) as within-subjects factors and sleep group (RS vs. TSD) as between-subjects factor was performed to test the effect of the group of sleep on memory and emotion separately, the effect of emotion on memory, and the interaction between emotion, memory and sleep.

To test for a possible confound of a recognition bias due to emotion or sleep on memory performance, we performed an ANOVA on false alarms, with emotion as within-subject factor and sleep group as between-subjects factor. We calculated also the discrimination index (d') and the criterion (C) according to the procedure of Snodgrass and Corwin (Snodgrass and Corwin, 1988) for each group of sleep. T-test were performed to compare groups with this variables (d' and C).

2.2.9. Analysis of pupillary size data

During both encoding and retest sessions, mean pupillary size was estimated during the second following the beginning of the picture display. During this interval, the pupillary size was stable enough to assess the autonomic arousal expected to reflect primarily the emotional valence of the images. Trials contaminated by blinks were discarded. To reduce the inter-subject variability, baseline pupillary size was estimated during the null events (fixation cross), averaged, and subtracted from the mean values. A repeated measure ANOVA with emotion (neg, neu, pos) and session (encoding and retest) as within-subjects factors tested the effects of emotion and session and their interaction. One subject was discarded from the analysis because pupillary data of the retest session were not usable. Negative emotion corresponded to scores “-3” and “-2”, neutral emotion correspond to “-1”, “0”, “+1” and positive emotion correspond to “+2” and “+3”. Planned comparisons tested the differences between negative versus neutral and positive versus neutral pupillary size during encoding and retest.

2.2.10. Analysis of sleep parameters

Mean sleep duration and quality of sleep were assessed by questionnaires. We performed a repeated measure ANOVA separately for these two factors, with the number of hour or the subjective rate of quality for 3 nights (night before encoding, second night after encoding and night before retest) as within-subject factors and sleep (RS vs. TSD) as between-subject factor. Planned comparisons tested the difference between both groups for the 3 nights separately. The first night after the encoding was not included in the analysis because there was no data for the TSD group on this night.

Actigraphy data were analyzed for the four nights before encoding and between the encoding and the retest session. Sleep periods were estimated by a decrease in movements. For the deprivation night, the mean of movement's intensity was estimated from 11 pm to 7 am, corresponding to the period where subjects stayed awake at the lab. We performed a repeated measure ANOVA with mean of movements for 4 periods of night (night before encoding, first, second and third nights after encoding) as within-subject factors and sleep (RS vs. TSD) as between-subject factor. Planned comparison tested the difference between both groups for the 3 nights separately.

2.3. Results

2.3.1. Sleep parameters

Sleep duration and quality were assessed by questionnaires during the experiment (Table 2S1). Mean subjective sleep duration was not significantly different between groups on the nights preceding the encoding and the retest session (night before encoding: $F(1,37) = 0.45$, $p = 0.5$; night before retest: $F(1,37) = 1.14$, $p = 0.3$). Likewise, mean subjective sleep quality (rating on a 10 point scale) was equivalent between groups for these nights (night before encoding: $F(1,37) = 0.006$, $p = 0.94$; night before retest: $F(1,37) = 0.01$, $p = 0.9$). Mean subjective sleep duration was longer for the TSD than for the RS group for the second post-encoding night ($F(1,37) = 17.45$, $p < 0.0001$), reflecting the expected sleep rebound after deprivation. Subjective sleep quality appears to be unaffected on this night ($F(1,37) = 1.56$, $p = 0.22$).

Actigraphic data recorded during four nights (one before, 3 after encoding) differed between groups ($F(1,31) = 115.08$, $p < 0.001$) and between nights ($F(3,93) = 168.1$, $p < 0.001$). The group by night interaction was also significant ($F(3,93) = 157.9$, $p < 0.001$). There was no significant difference between groups in the activity during the night before encoding ($F(1,31) = 0.13$, $p = 0.71$). As expected, the activity was larger in the TSD than in the RS group during the first night ($F(1,31) = 159.4$, $p < 0.001$). During the second night, activity in TSD subjects was lower than in RS subjects, suggesting a rebound of deep sleep after sleep deprivation ($F(1,31) = 4.19$, $p = 0.049$). This effect was no longer present on the third night, which preceded the retest ($F(1,31) = 1.93$, $p = 0.17$), suggesting that two nights are sufficient to recover from sleep deprivation.

2.3.2. Behavioral results

An analysis of variance (ANOVA) on memory performance with memory type (Remember. R vs. Know. K) and emotion (Neg vs. Neu vs. Pos) as within-subjects factors and sleep group (RS vs. TSD) as between-subjects factor showed a significant main effect of sleep on all hits (R+K responses, $F(1,37) = 5.2$, $p = 0.03$). This result indicates that sleep deprivation on the post-encoding night alters global memory consolidation (Table 3).

We also observed a significant main effect of emotion ($F(2,74) = 7.5, p = 0.001$). The emotion by sleep interaction showed only a trend towards significance ($F(2,74) = 2.4374, p = 0.094$). More interestingly, sleep effect was significant on hits for neutral ($F(1,37) = 4.41; p = 0.04$) and positive stimuli ($F(1,37) = 7.31; p = 0.01$), but not for negative items ($F(1,37) = 0.49; p = 0.49$).

There was a main effect of memory type (R vs K responses; $F(1,37) = 48.68, p < 0.001$). The emotion by memory type interaction was significant ($F(2,74) = 20.33, p < 0.001$, Figure 24). Both negative and positive pictures were better remembered than neutral ones (planned comparisons, Neg-R > Neu-R: $p < 0.001$, Pos-R > Neu-R: $p < 0.001$), and negative pictures were significantly better remembered than positive ones ($p = 0.02$). Moreover, negative and positive pictures induced less K responses than neutral ones (Neg-K < Neu-K: $p < 0.001$, Pos-K < Neu-K: $p = 0.002$), whereas negative pictures induced more K responses than positive ones (Neg-K > Pos-K: $p = 0.04$, Table 3).

The triple interaction between emotion, memory and sleep was not significant ($F(2,74) = 1.7, p = 0.18$): emotional events were not differently recognized than neutral ones after sleep or sleep deprivation (Figure 24). However, recollection of neutral items deteriorated after sleep deprivation (51.0 versus 57.6% in the RS group, 7.6% decrease, $p < 0.01$). Recollection of positive items was even more altered by sleep deprivation (59.6 versus 71.0% in the RS group, 11.4% decrease, $p < 0.001$). In contrast, performance was unaffected by lack of sleep for negative stimuli (71.4 versus 71.5%, $p = 0.97$, post-hoc LSD Fisher tests). We observed no significant difference in the number of K responses for the three emotional valences according to sleep (RS vs. TSD, Neg-K: $p = 0.77$, Neu-K: $p = 0.86$, Pos-K: $p = 0.35$).

An ANOVA computed on false alarms (new pictures identified as old) show a tendency for the effect of sleep ($F(1,36) = 3.5, p = 0.07$), but neither a significant effect of emotion ($F(2,72) = 2.19, p = 0.12$), or a significant emotion by sleep interaction ($F(2,72) = 0.16, p = 0.85$). These results do not support the hypothesis of a general response bias due to emotion but leave an effect of sleep uncertain.

To further assess the possibility of a response bias due to sleep, we performed an analysis on the discrimination index (d') and on the criterion according the procedure of Snodgrass & Corwin (Snodgrass and Corwin, 1988). No effect of sleep was detected on the discrimination index (d' , mean \pm std: RS group = 3.06 ± 0.86 , TSD group = 3.21 ± 0.81 , $t(1,37) = -0.56, p = 0.58$), but the criterion significantly differed between groups ($t(1,37) = -2.31, p = 0.026$). The mean criterion was close to zero in the

sleep group (mean \pm std : -0.005 ± 0.54), suggesting that these subjects were unbiased in their decisions. In contrast, the mean criterion in the sleep deprived group was 0.38 ± 0.50 , suggesting that these subjects were slightly more conservative.

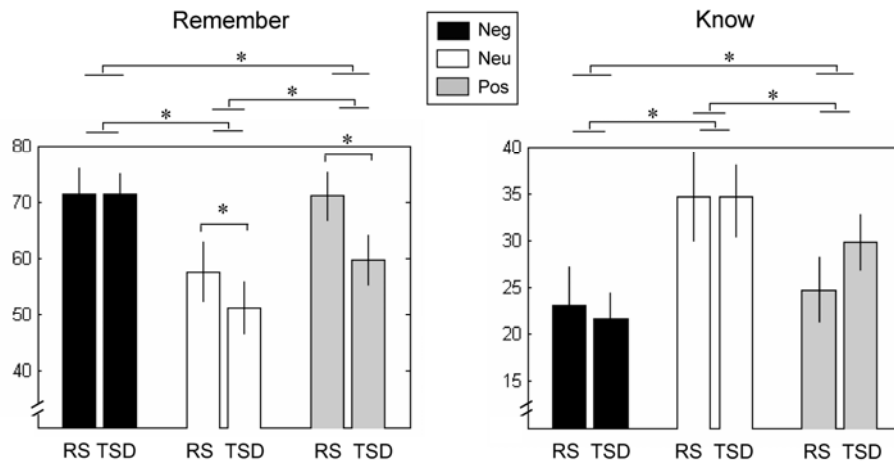


Figure 24: Behavioral data. Percentage of correctly remembered and known images as a function of sleep groups. RS: regular sleep, TSD: total sleep deprivation, Neg : negative, Neu : neutral, Pos: Positive.

The pupillary size, taken as an index of autonomic response to a given stimulus, was monitored during both the encoding and retest sessions (Table 4). We computed an ANOVA with emotion (neg, neu, pos) and session (encoding and retest) as within-subjects factors. There was a significant effect of session ($F(1,37)=8.84$, $p = 0.005$), the pupil being larger during encoding than retest, suggesting a larger arousal on the first presentation of the stimuli. As expected (Sterpenich et al., 2006), pupillary data showed a significant main effect of emotion ($F(2,74)=42.16$, $p<0.001$). We observed a significant interaction between emotion and session ($F(2,74)=6.718$, $p=0.002$). During encoding and retest, planned comparison showed that it was larger after presentation of negative than neutral pictures (encoding: $F(1,37)=97.3$, $p<0.001$, retest: $F(1,37)=25.31$, $p<0.001$), suggesting that negative pictures induced a larger autonomic response than neutral ones. In contrast, positive pictures did not elicit a change in pupillary size compared to neutral ones during encoding ($F(1,37)=0.12$, $p=0.73$). During retest, pupillary size even decreased after presentation of positive pictures as compared to neutral ones ($F(1,37)=7.50$, $p = 0.009$).

| Memory performance % | RS group | | | TSD group | | |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|-------------------|
| | Negative | Neutral | Positive | Negative | Neutral | Positive |
| Remember (R) | 71.5 ± 21.0 | 57.6 ± 24.5 | 71.0 ± 19.2 | 71.4 ± 15.5 | 51.0 * ± 20.3 | 59.6 ** ± 19.1 |
| Know (K) | 21.9 ± 19.1 | 33.0 ± 22.4 | 23.5 ± 16.3 | 20.4 ± 12.9 | 34.2 ± 16.7 | 28.1 ± 14.1 |
| False alarms | 12.1 ± 11.3 | 10.9 ± 11.8 | 8.2 ± 10.9 | 6.6 ± 10.7 | 5.1 ± 5.5 | 3.9 ± 6.2 |

Table 3: Behavioral data (mean ± SD). * significantly different from RS group ($p < 0.01$), ** significantly different from RS group ($p < 0.001$)

| Session | Negative | Neutral | Positive |
|-----------------|---------------|-------------|--------------|
| Encoding | 0.45 ± 0.19** | 0.37 ± 0.17 | 0.37 ± 0.20 |
| Retest | 0.35 ± 0.20** | 0.30 ± 0.19 | 0.28 ± 0.19* |

Table 4: Pupillary data (difference in pupillary size between the presentation of the picture and the baseline, mm). * significantly different from neutral items ($p = 0.009$), ** significantly different from neutral items ($p < 0.001$)

2.3.3. Functional MRI results

For the sake of completeness, several main effects are reported in the supplemental material : main effect of successful recognition (R + K responses) separately for the three valences in both groups (Table 2S3, Figure 25A), the effects of emotion on successful recognition in both groups (negative versus neutral, positive versus neutral, negative versus positive, Table 2S3, Figure 25B) and the main effect of memory type in both groups (R vs K responses, Table 2S4, Figure 26). From these data, one result is worth mentioning. Successful recognition of negative items recruited a larger thalamo-hippocampo-cortical network, which included the amygdala, than either neutral or positive items. In contrast, a significant difference in brain response during successful recognition of positive relative to neutral items was only detected in the medial prefrontal cortex. As our predictions concern the effects of sleep on explicit memory consolidation, we concentrate below on the contrast between recollection (R

responses) and familiarity (K responses), because it probes the memory processes that precisely contribute to explicit retrieval.

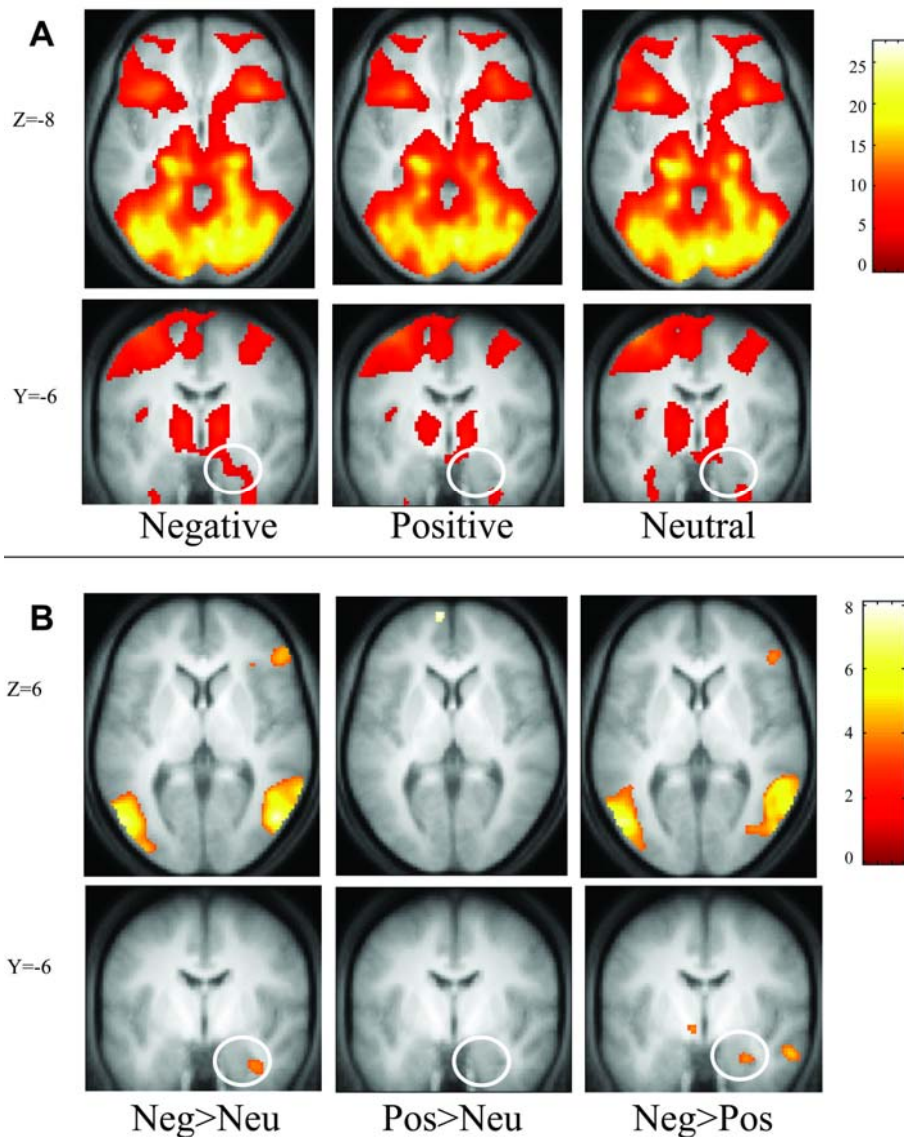


Figure 25 Effect of emotion: A: Main effect of correct recognition (R+K) for stimuli of the 3 different emotional valences during retest. From left to right: effect of negative, positive and neutral stimuli, respectively. A large occipito-hippocampal region and frontal areas were commonly activated by all stimuli. Response in the amygdala is only elicited by negative stimuli. Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected) B: Main effect of emotion during retest. From left to right: negative versus neutral, positive versus neutral, negative versus neutral contrasts. The occipital and fusiform cortex, the lateral frontal cortex and the amygdala are more activated for negative than neutral or positive items. Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected).

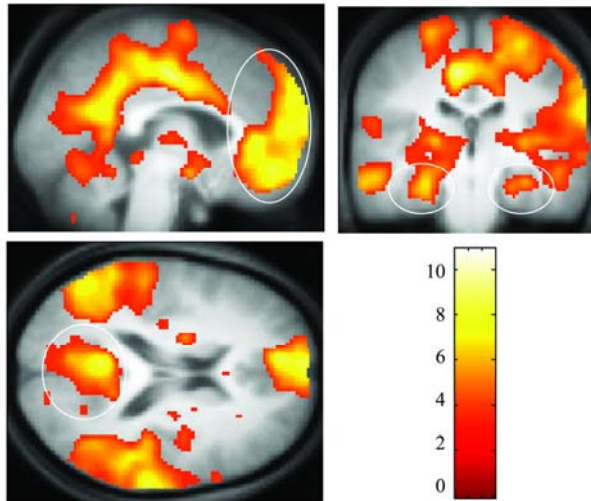


Figure 26: *Effect of memory. Main effect of memory (R>K) for all subjects during retest. The medial prefrontal, the posterior cingulate cortex /precuneus and the both hippocampi show significant responses. Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected).*

| Two-Sample t-Test, | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P_{svc} |
|---------------------------|--------------------------|--|----------------|------------------------|
| RS > TSD | Medial prefrontal cortex | 10,70,14 | 3.19 | 0.044 |
| | Hippocampus | 40,-30,-8 | 3.18 | 0.036 |
| TSD > RS | Medial prefrontal cortex | ----- | | |
| | Hippocampus | ----- | | |

Table 5: *Effect of memory (R>K) (Neg+Neu+Pos) during retest*

First, we observed that responses elicited by successful recollection ($R > K$) of stimuli, irrespective of their emotional valence, were significantly larger in RS than in TSD group in the medial prefrontal cortex, and in the hippocampus (memory by sleep interaction, table 5).

We next examined whether there was any difference in brain responses for remembered relative to known items, depending on their emotional content (emotion by memory interaction). First, we present results for the contrast for negative versus

neutral items [(R>K) x (Neg > Neu)]. For subjects allowed to sleep on the post-encoding night, a significant interaction was observed in a set of neocortical areas, including the medial prefrontal cortex, the superior frontal gyrus, the superior temporal sulcus, the occipital cortex and in the anterior cingulate cortex (Table 6). In contrast, in the amygdala, posterior probability of activation, as inferred by Bayesian statistics, was low (16%).

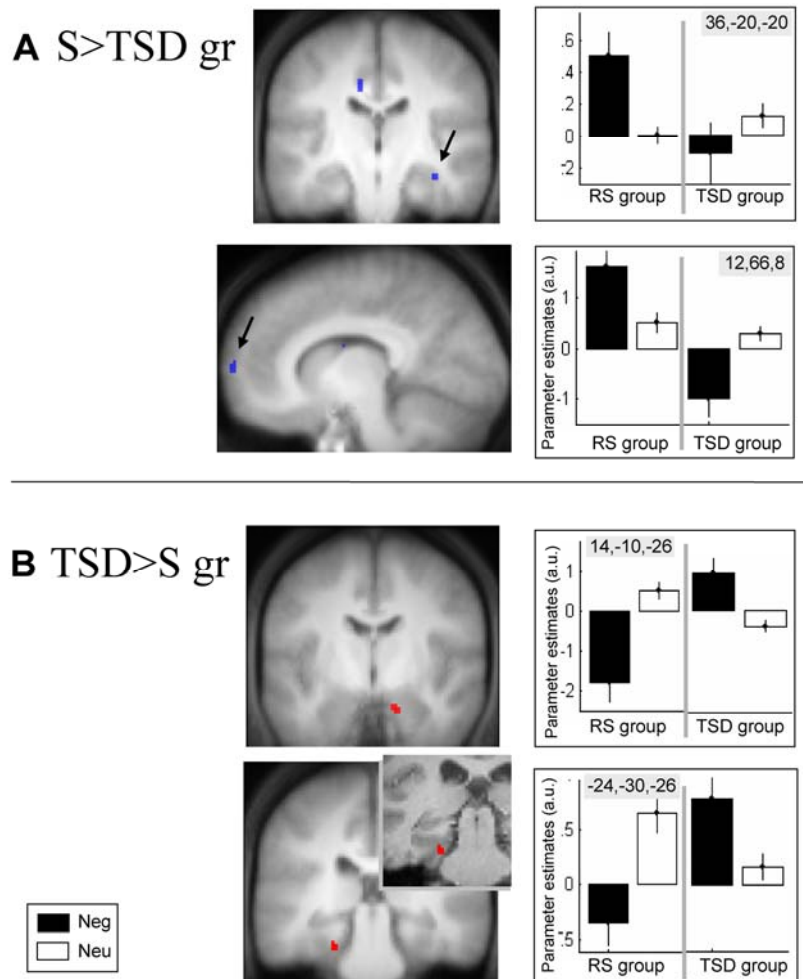


Figure 27: Effect of sleep on emotional (negative) memory A: Memory ($R > K$) x Emotion (Neg > Neu) by Sleep Status (RS > TSD) interaction. From the top to the bottom: the hippocampus and the medial prefrontal cortex. B: Memory ($R > K$) x Emotion (Neg > Neu) by Sleep Status (TSD > RS) interaction. From the top to the bottom: Amygdala and fusiform gyrus (inset: enlarged mesio-temporal region in a representative subject). Neu : neutral; Neg : negative; Left panels: Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected). Right panels: parameter estimates of recollection minus familiarity (arbitrary units \pm SEM).

| Contrasts | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P_{svc} |
|--|---------------------------|--|----------------|------------------------|
| One-sample <i>t</i>-test, RS group | Medial prefrontal cortex | 10, 66, 10 | 3.97 | 0.037 |
| | Superior frontal gyrus | 26, -2, 70 | 3.36 | 0.036 |
| | Anterior cingulate cortex | 4, 32, 16 | 3.40 | 0.032 |
| | Cuneus | -6, -86, 26 | 3.78 | 0.011 |
| | Superior temporal sulcus | -62, -36, 2 | 3.12 | 0.052 |
| One-sample <i>t</i>-test, TSD group | Superior temporal sulcus | 42, -66, 16 | 3.33 | 0.032 |
| | Medial amygdala | 12, -8, -24 | 3.13 | 0.042 |
| Two-sample <i>t</i>-test, RS > TSD | Medial prefrontal cortex | 12, 66, 8 | 3.30 | 0.029 |
| | Middle prefrontal gyrus | -34, 12, 48 | 3.49 | 0.017 |
| | Hippocampus | 36, -20, -20 | 3.26 | 0.032 |
| | Midcingulate cortex | -10, -22, 40 | 3.59 | 0.013 |
| | Superior temporal sulcus | -60, -36, 2 | 3.41 | 0.021 |
| | Intraparietal sulcus | 24, -46, 48 | 4.00 | 0.003 |
| Two-sample <i>t</i>-test, TSD > RS | Amygdala | 14, -10, -26 | 3.13 | 0.045 |
| | Fusiform gyrus | -24, -30, -26 | 3.46 | 0.018 |

Table 6 Interaction between emotion and memory (Neg>Neu) x (R>K) during the retest

For sleep-deprived subjects, a significant memory by emotion interaction was detected in the amygdala and the superior temporal sulcus (Table 6), whereas posterior probability of activation in the hippocampus was negligible (7%).

The memory by emotion interaction significantly differed between groups. As compared to the TSD group, the RS group was characterized by larger responses in the right hippocampus, the medial prefrontal cortex, the middle prefrontal gyrus, the mid-cingulate cortex, the superior temporal sulcus, and the intraparietal sulcus (Table 6, Figure 27A). As shown by the parameter estimates, in the RS group, the response

in these regions was larger for negative than neutral pictures, and more so for the remembered than known items, whereas the reverse pattern was observed in the TSD group. Conversely, the responses were significantly larger in the TSD than in the RS group in two regions, the amygdala and the antero-medial part of the fusiform gyrus (transverse collateral sulcus abutting to parahippocampal gyrus). These two regions respond more to negative than neutral pictures, in the context of recollection (as compared to familiarity) in the TSD group than in the RS group (Table 6, Figure 27B).

The interactions concerning negative relative to positive items essentially yielded similar results, although no significant response was identified in the hippocampus and amygdala (see Table 2S6). However, masking inclusively the Negative>Neutral contrast by the Negative>Positive contrast (threshold, $p < 0.05$) confirmed that responses in these two structures were common to both contrasts, although at different statistical threshold.

We also characterized the interaction between emotion and memory for positive versus neutral items $[(R>K) \times (Pos > Neu)]$. Significant differential responses were detected in a few scattered areas which have been previously reported in memory literature but are not considered as crucial nodes for declarative retrieval (Table 2S7). This paucity of results was puzzling given that, behaviorally, sleep deprivation significantly deteriorated the recollection of positive items, suggesting a difference in brain responses between RS and TSD. However, it should be kept in mind that the reported interactions only concerned correct responses and thus were independent of the overall recollection rate. To take into account the effect of sleep deprivation on recollection, we conducted another multiple regression analysis at the random effects level looking at brain areas that respond more to recollection of positive than neutral items in proportion to the overall individual memory performance (proportion of hits). This multiple regression analysis corresponds to a memory by emotion by performance interaction and characterizes the brain network that is recruited to a larger extent in good than bad performers, and more so for positive than neutral recollected items $[(R>K) \times (Pos > Neu) \times performance]$. The subjects allowed to sleep showed significantly larger responses during recollection of positive than neutral items in both hippocampi and in the medial prefrontal cortex, superior frontal gyrus and superior temporal sulcus, in proportion to the overall individual memory performance (Table 7). The responses in the hippocampus, medial prefrontal cortex

and insula were significantly more tightly related to memory performance in sleep than sleep deprived subjects (Table 7 and figure 28). As shown by the parameter estimates, in proportion to individual memory performance, the response in these regions was larger for positive than neutral recollected items, and more so in the RS than TSD group. In contrast, no significant results were observed for sleep deprived subjects.

For the sake of symmetry, the same analysis was conducted for negative versus neutral stimuli [(R>K) x (Neg > Neu) x performance]. In proportion to their individual memory performance, subjects allowed to sleep showed significantly larger responses for recollection of negative than neutral items in the right hippocampus and medial prefrontal cortex as well as in the precuneus, the anterior and retrosplenial cingulate cortices and the middle temporal cortex (Table 2S8). The response in the hippocampus, the retrosplenial cingulate cortex and precuneus was significantly larger

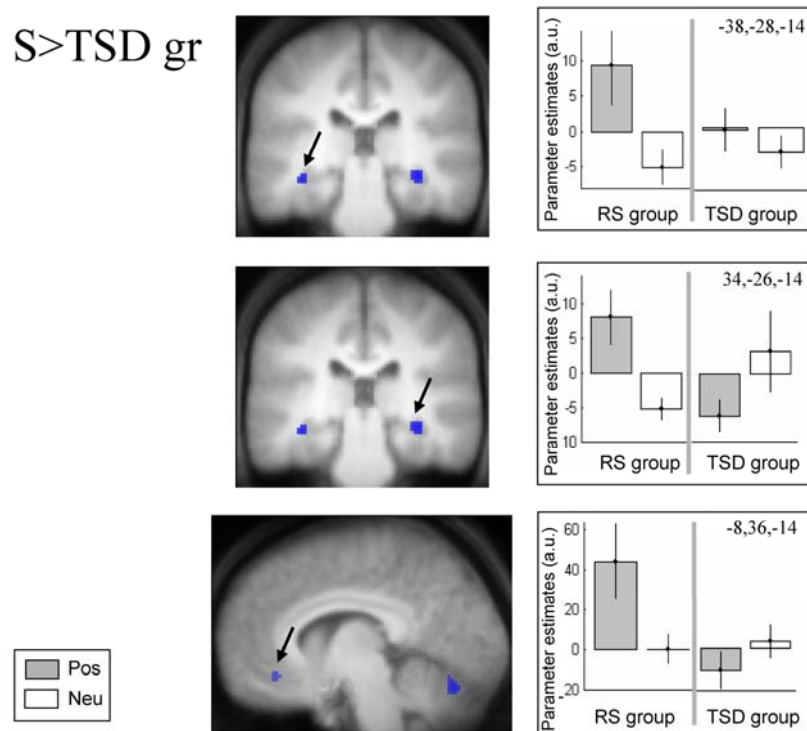


Figure 28: Effect of sleep on emotional (positive) memory modulated by performance. A: Memory ($R > K$) x Emotion (Pos > Neu) by Sleep Status (RS > TSD) interaction. From the top to the bottom: both hippocampi and the medial prefrontal cortex. Pos : positive; Neu : neutral; Left panels: Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$ uncorrected). Right panels: parameter estimates of recollection minus familiarity (arbitrary units \pm SEM).

| Contrasts | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P _{svc} |
|---|--------------------------|----------------------------------|---------------|------------------|
| One sample t-test, RS group | Medial prefrontal cortex | -8, 36, -14 | 3.92 | 0.005 |
| | Superior frontal gyrus | -14, 40, 52 | 3.59 | 0.018 |
| | Hippocampus | 36,-28,-12; -38, -28, -14 | 3.14; 4.32 | 0.047; 0.001 |
| | Superior temporal sulcus | -40,-58,24 | 3.54 | 0.021 |
| Two-sample t-test, RS > TSD | Medial prefrontal cortex | -8, 52, 18 | 3.32 | 0.029 |
| | Hippocampus | -38, -28, -14; 34, -26, -14 | 3.65; 3.76 | 0.011; 0.008 |
| | Insula | -42, -12, 18 | 3.78 | 0.007 |

Table 7: Interaction between emotion and memory ($R > K$) x ($Pos > Neu$) modulated by performance during retest

in sleep than sleep deprived subjects. In contrast, sleep deprived subjects significantly recruited the amygdala for negative as compared to neutral items during successful recollection, in proportion to individual performance. This response was significantly larger in sleep deprived than in sleeping subjects (Table 2S8).

We also tested whether the functional connectivity of two reference regions would establish distinct functional connections with other brain regions, in the context of emotional as compared to neutral hits, and depending on whether subjects were allowed to sleep during the post-encoding night. The seed regions were the right hippocampus and the amygdala, identified in the emotion ($Neg > Neu$) x memory x sleep interaction described above as well as the left hippocampus, identified in the emotion ($Pos > Neu$) x memory x sleep interaction. The right hippocampus was more connected to the superior frontal sulcus, anterior parts of superior temporal sulcus, inferior temporal gyrus and the thalamus, in RS than TSD group and more for negative than neutral hits (Table 8, Figure 29A). The left hippocampus was more connected to the middle frontal gyrus, the right hippocampus and the amygdala, in the RS than TSD group and more for positive than neutral hits (Table 8, Figure 29C). As shown by the parameter estimates, these regions are more connected to the

hippocampus for the RS than for the TSD group. On the other hand, the amygdala was found functionally more tightly connected to the orbitofrontal cortex, striate and extrastriate cortices, the superior temporal gyrus and the posterior insula, in the TSD than the RS group and more so for negative than neutral hits (Table 8, Figure 29B). As shown by parameter estimates, these regions are more connected to the amygdala in the TSD than in the RS group.

Finally, to check that the responses observed during testing were similar to initial responses to emotional stimuli, we assessed the effect of emotion (Neg>Neu) during encoding. Significant responses were observed in similar areas in both groups, including the amygdala, the fusiform gyrus, the middle occipital gyrus, the prefrontal cortex, the middle and posterior cingulate cortices, the insula and the anterior temporal cortex. A large right precentral area was also activated because subjects had to press on a button with their left hand to rate the picture valence. We did not find any significant difference in the effect of emotion between groups, confirming that both groups processed emotions in a similar way during encoding (Table S8).

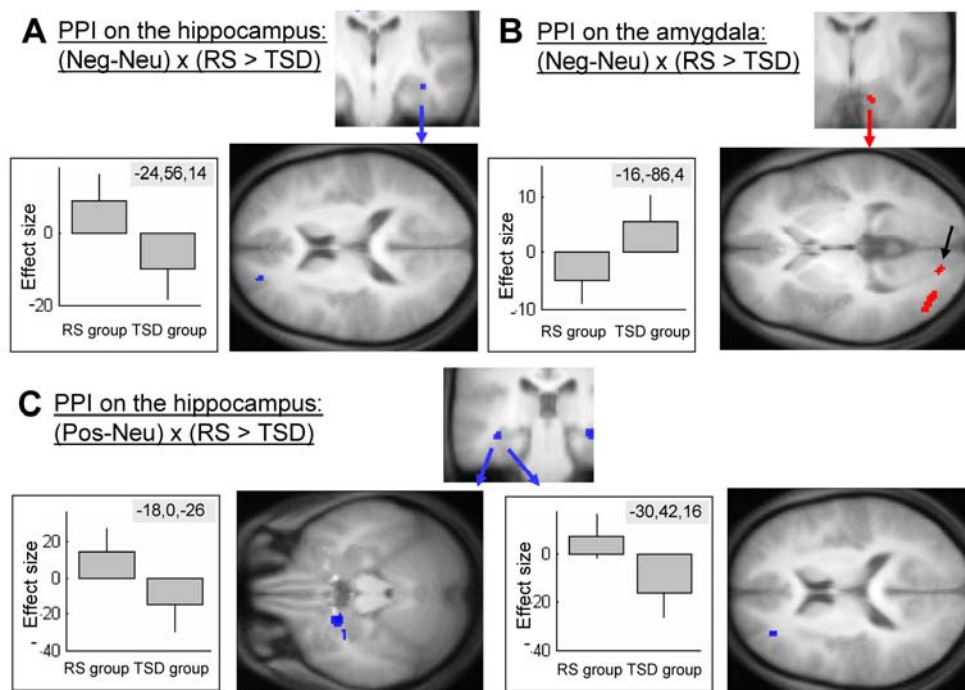


Figure 29: Psychophysiological interactions. Panels A and B: Regions more connected to seed areas (A : right hippocampus; B : amygdala) for negative than neutral correctly remembered pictures (inset: enlarged prefrontal region in a representative subject). Panel C: Regions are more connected to the left hippocampus for positive than neutral correctly remembered pictures.

| Contrasts | Brain Regions | MNI coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P_{svc} |
|---|--------------------------|--|----------------|------------------------|
| PPI of the hippocampus of the interaction (Neg>Neu) × (R>K) (36, -20, -20); RS > TSD | | | | |
| | Superior frontal sulcus | -24, 56, 14 | 3.16 | 0.042 |
| | Superior temporal sulcus | 50, 2, -32; | 3.11 | 0.048 |
| | | 50, -12, -12 | 3.38 | 0.024 |
| | Inferior temporal gyrus | -26, -2, -42 | 3.15 | 0.043 |
| | Thalamus | -4, -24, 6 | 3.20 | 0.038 |
| PPI of the amygdala of the interaction (Neg > Neu) × (R > K) (14, -10, -26); TSD > RS | | | | |
| | Orbitofrontal cortex | -16, 44, -14 | 3.31 | 0.028 |
| | Striate cortex | -16, -86, 4 | 3.20 | 0.037 |
| | Extrastriate cortex | -36, -84, 0 | 3.34 | 0.025 |
| | Superior temporal gyrus | -64, -52, 16 | 3.14 | 0.044 |
| | Posterior insula | -34, -34, 22 | 3.54 | 0.014 |
| PPI of the hippocampus of the interaction (Pos > Neu) × (R > K) (-38, -28, -14); RS > TSD | | | | |
| | Middle prefrontal cortex | -30, 42, 16 | 3.46 | 0.020 |
| | Amygdala | -18, 0, -26; | 3.76 | 0.008 |
| | | -32, -6, -22 | | |
| | Hippocampus | 24, -16, -20 | 3.18 | 0.042 |
| PPI of the hippocampus of the interaction (Pos > Neu) × (R > K) (-38, -28, -14); TSD > RS | | | | |
| | Superior frontal gyrus | 28, 30, 56 | 3.39 | 0.025 |

Table 8: PPI on seed areas taken from the interactions (Neg>Neu)x(R>K) (right hippocampus and amygdala) and (Pos>Neu)x(R>K) (left hippocampus) during retest

2.4. Discussion

The neural correlates of successful recollection of emotional and neutral stimuli were assessed using fMRI, 72 hours after encoding, with or without an intervening total sleep deprivation during the first post-encoding night. As expected, total sleep deprivation had a significant negative impact on global memory performance, in keeping with previous reports on the deleterious effects of sleep deprivation on declarative memory (Plihal and Born, 1999). Nevertheless, no significant difference in recollection was observed between groups. Intriguingly, this lack of effect was related to a strong influence of stimulus valence on recollection rates: recollection of negative stimuli was not affected by lack of sleep whereas recollection of neutral and even more so positive items was significantly deteriorated after sleep deprivation.

The main finding of the present study is that recollection of emotional (as compared to neutral) items is associated with increased responses in the hippocampus and various cortical areas, including medial prefrontal cortex, in subjects allowed to sleep, relative to sleep deprived participants. This finding suggests that the emotional meaning of the learned material enhances the consolidation of declarative memories during sleep.

A second important finding is that recollection of negative items after sleep consistently elicits the hippocampo-neocortical response pattern in all subjects. In contrast, for positive items, the recruitment of this response pattern varies across subjects, in proportion to their individual memory performance. This finding suggests the superiority of negatively-valenced material in systematically enhancing sleep-dependent memory offline processing.

A third finding is that successful recollection of negative items in sleep deprived subjects elicits larger responses in an amygdalo-cortical network than in the sleep group. No such difference between groups is observed for positive stimuli. We suggest that this alternate pathway allow sleep-deprived participants to achieve the same recollection level for negative items than subjects allowed to sleep.

Sleep-dependent changes in hippocampal and neocortical responses elicited by successful recognition

In this experiment, the effects of sleep on memory consolidation were probed indirectly, by characterizing the differences in brain responses elicited during retrieval, depending on whether the participants were allowed to sleep on the first post-encoding night. In the absence of an immediate recognition test, we cannot assess whether responses induced by recollection changed over the first 72 post-encoding hours in both groups, or in other words, if some aspects of memory consolidation went on irrespective of whether participants slept on the first post-encoding night. In contrast, our results show that sleeping on this particular night has an effect on brain responses subsequently recorded during recognition. Larger responses were observed in subjects allowed to sleep than in sleep-deprived subjects, in the medial prefrontal cortex as well as in the hippocampus, irrespective of the emotional valence of the learned stimuli (table 3). These findings suggest that sleep deprivation affects hippocampal activity not only if it precedes encoding (Yoo et al., 2007a) but also if it takes place during the consolidation period. These changes in cortical responses support the view of a progressive engagement of cortical circuits during the course of memory consolidation. In animals, the reorganization of brain responses underlying systems-level consolidation of hippocampus-dependent memories develops over weeks (Bontempi et al., 1999; Takehara et al., 2003; Frankland et al., 2004). However, behavioural impairment can be detected within hours or days after training when molecular processes of memory consolidation are hindered (Frankland et al., 2001; Akirav and Maroun, 2006). In humans, the time course of systems-level memory consolidation is not well known. Retrograde amnesia in patients with bilateral hippocampal lesions usually spans several years (Spiers et al., 2001). However, in normal subjects, ventral medial prefrontal responses increase non-linearly within weeks following encoding (Takashima et al., 2006). Our data extend this finding, in showing that the progressive recruitment of medial prefrontal cortex in the course of memory consolidation starts early on, during the first post-training night and is promoted by offline processes taking place during sleep.

The medial prefrontal area reported here is anterior and rostral to the coordinates previously reported (Takashima et al., 2006). This anterior location might be related to the memory task. Responses specific to explicit recollection were reported in

various portions of the medial prefrontal cortex including fronto-polar regions (Yonelinas et al., 2005). Alternatively, based on our experimental design, it can be suggested that the anterior medial prefrontal response reflects an early consolidation process, possibly related to sleep. Early on during consolidation, memory retrieval might activate a large part of medial-frontal cortex and involve a number of highly interconnected (Ongur and Price, 2000) medial frontal areas. As consolidation progresses, the activation would gradually converge to the pregenual medial frontal region (Takashima et al., 2006).

Influence of emotion on sleep-dependent changes in hippocampal and neocortical responses

Recollection of emotional (as compared to neutral) items is associated with increased responses in the hippocampus and various cortical areas, including medial prefrontal cortex, in subjects allowed to sleep, relative to sleep deprived participants. Moreover, in sleeping subjects, functional connectivity between the hippocampus and the medial prefrontal cortex (among other cortical areas) was tighter than in sleep-deprived subjects during the recollection of emotional items (as compared to neutral). These findings suggest that the emotional significance of the learned material enhances the consolidation of declarative memories during sleep.

We did not record the offline processes, which took place during the first post-encoding night at both cellular and systems levels, and lead to brain responses observed during recollection. However, we assume that the amygdala modulates hippocampal activity during sleep in such a way that the hippocampal-neocortical dialogue is enhanced. Intriguingly, consolidation of declarative memories is often related to non REM sleep whereas the emotion-related modulation by the amygdala of the hippocampus is presumed to occur during REM sleep (Grieser et al., 1972; Wagner et al., 2001). Future research should specify the respective role of REM and non REM sleep (or their ordered succession throughout the night) in emotional memory consolidation.

In the sleep group, the absence of amygdalar response during recollection of emotional memories is not necessarily surprising. Some authors report an amygdalar response during retrieval (Dolan et al., 2000), even at long retention delay (Dolcos et al., 2005), whereas others do not (Taylor et al., 1998; Strange and Dolan, 2004). Our

results indicate that if consolidation progresses without sleep deprivation, a hippocampal-cortical network can keep track of the emotional meaning of the encoded items, at least during the first days of the consolidation period.

Differential influence of negative and positive valence on sleep-dependent changes in hippocampal and neocortical responses

Successful recollection of negative items after sleep (relative to after sleep deprivation) consistently elicited a hippocampo-neocortical response pattern across all subjects. In contrast, recollection of positive items was not associated with different brain responses between groups, except in the superior parietal cortex. This paucity of results was intriguing because, in contrast to negative stimuli, recollection of positive items is deteriorated by sleep deprivation. However, the reported interaction only characterized brain responses associated with hits and was independent on the overall memory performance of each participant. To account for behavioral performance levels in the analysis of fMRI data, we conducted another analysis which included the individual hit rates. Consistent with our hypothesis, responses associated with successful recollection were larger in the hippocampus and medial prefrontal cortex for positive than neutral items, and more so in RS than in TSD group but only in proportion of individual memory performance. This contrast indicates that the observed changes in brain responses are influenced by two main factors : the positive valence of the recollected events and sleep during the first post-training night. Inter-individual differences in retrieval processes (retrieval effort, source and response monitoring, decision bias...) are unlikely to explain this result as they would equally apply to neutral and positive items. One might also argue that the variability in recollection rates arises from differences in encoding between emotional and neutral items. However, this explanation would not account for the difference in brain responses observed during recollection between RS and TSD groups. In consequence, this result points to an effect of sleep deprivation disrupting to a larger extent the consolidation of positive than neutral items.

Collectively, these findings suggest that negative emotional memories trigger sleep-dependent consolidation processes more consistently than positive items. As positive and negative stimuli elicit different levels of arousal both during encoding and retrieval, as confirmed by the pupillary size (table 2), the arousing dimension of an

emotional stimulus might also influence its subsequent consolidation. For instance, specific differences in neuromodulation underlying the processing of positive (Ashby et al., 1999) and negative (Cahill, 1999) stimuli might modify their processing offline.

An alternate response pattern for recollection of negative stimuli after sleep deprivation

In sleep-deprived subjects (as compared to sleeping subjects), recollection of negative (as compared to neutral) items involved the fusiform gyrus and the amygdala, the latter being preferentially functionally connected to the orbito-frontal cortex and several posterior (occipito-temporal) areas. We hypothesized that this restricted cortical circuit reflects an alternate consolidation process, which developed despite, or owing to, sleep deprivation. The resulting network is reminiscent of the response recorded during the initial exposure to emotional material ((Morris et al., 1998), see the effect of emotion during encoding), indicating that the memory has been processed only to a limited extent. This finding also suggests that the amygdala can partially store emotional memories, when consolidation has been hindered by sleep deprivation. Likewise, the significant responses observed in the fusiform gyrus, can be interpreted as a storage site for the encoded visual information (Wheeler and Buckner, 2004). Alternatively, recollection of emotional items would emerge from the coordinated recruitment of the orbito-frontal cortex, the occipital cortex and the amygdala. This network possibly interacts with the hippocampal-neocortical circuits, which we otherwise observe in response to recollection of items irrespective of their emotional valence (see table 2S5).

We could not identify a similar alternate response for positive items after sleep deprivation. We hypothesize that after sleep deprivation, the recruitment of the alternate amygdalo-cortical network for negative items supports memory retrieval and explains that recollection levels are similar to those achieved after sleep. In the absence of such alternate pathway for positive items, their recollection rate is decreased after sleep deprivation.

Conclusions

Collectively, our data are consistent with an early engagement of neocortical areas, especially of medial frontal areas during memory consolidation. The recruitment of

hippocampo-neocortical networks during recollection is enhanced after sleep and is hindered by sleep deprivation, indicating that sleep promotes systems-level memory consolidation. The emotional significance of the encoded information further enhances these sleep-dependent processes. However, after sleep deprivation, an alternate amygdalo-neocortical network is recruited during recollection of negative but not positive stimuli. Recollection of negative, emotionally arousing, stimuli seems to rely on redundant neural systems. This degeneracy offers an adaptive advantage which allows to keep track of emotionally-arousing, potentially dangerous, environmental features despite the cognitive aftermaths of sleep deprivation.

Acknowledgements

This study was supported by the Belgian *F.N.R.S.*, the *F.M.R.E.*, and *the University of Liège*. VS, MB, GV, AD, EB, TDV, MD, GR, AD, FC and PM are supported by the *F.N.R.S.* MS is supported by an Erwin Schrödinger fellowship of the Austrian Science Fund (FWF; J2470-B02).

3. Sleep promotes the neural reorganization of remote emotional memory

This article is submitted.

Virginie Sterpenich¹, Geneviève Albouy¹, Annabelle Darsaud¹, Christina Schmidt, Gilles Vandewalle¹, Thanh Dang Vu, Martin Desseilles¹, Christophe Phillips¹, Christian Degueldre¹, Evelyne Balteau¹, Fabienne Collette¹, André Luxen¹, Pierre Maquet¹

¹*Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium*

²*Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium*

³*Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Belgium*

⁴*Department of Psychiatry, CHU Sart Tilman, Belgium*

Abstract

Background

Consolidation is a slow process by which fresh and labile memories are reorganized into stable memories. This process can be favoured by sleep and emotion. In this study, we explored the role of sleep on the retrieval of emotional memories six months after the initial exposure.

Material and Method

Subjects rated emotional valence of negative, neutral and positive pictures. Half of the subjects were allowed to sleep on the post-encoding night whereas the others were totally sleep deprived. The recall of the pictures was tested three days and six months later with a remember/know/new judgment on old pictures mixed with new ones. Until these sessions, all the subjects slept normally, except for the first post-encoding night. The neural correlates of the recollection of emotional and neutral items were assessed by fMRI after the 6 months period.

Results

The proportion of correctly recollected negative, neutral and positive items was consistently smaller after sleep deprivation, relative to the sleep condition after 6 months. For both groups of subjects, activity in the medial prefrontal cortex (MPFC) increased with delay whereas hippocampus activity decreases with delay for the recollection of items irrespective of the emotional valence, suggesting a reorganization of the memory trace with time. The comparison between groups showed only few effect of sleep deprivation on the recollection of long term memories. In contrast, sleep on the post-encoding night profoundly modified the long term recollection of emotional (relative to neutral) items. Subjects allowed to sleep after encoding recruited six months later the ventral MPFC and the precuneus, involved in memory recollection, as well as the amygdala and the occipital cortex, involved in the processing of emotion, as compared to the sleep deprived subjects. Moreover, a functional connectivity between the MPFC and the precuneus, as well as, between the amygdala and the MPFC and the occipital cortex was observed at six

months in sleeping subjects more than in the other group, suggesting a reorganization of this connected network.

Conclusion

Sleep during the post-encoding night modified the cerebral correlates of remote emotional memories at six months, by activating a specific network including executive areas (the vMPFC) and sensory areas (the amygdala and the visual cortex). This result suggests that sleep promotes the reorganization of the long term emotional memory.

3.1. Introduction

Fresh memories can be disrupted by exposure to other information shortly after the initial learning, as well as by various experimental manipulations (McGaugh, 2000). This evidence suggests that new memories initially stay in a fragile state and need to be consolidated over time (Müller and Pilzecker, 1900). The mechanisms underlying memory consolidation range from molecular and cellular processes taking place within minutes or hours after learning to the progressive reorganization of memory traces across macroscopic brain systems, that are believed to take place over days, weeks or months (Dudai, 2004), i.e. delays suggested by the gradient of anterograde amnesia observed in patients with mesio-temporal lesions (Simons and Spiers, 2003; Squire et al., 2004).

A growing body of evidence indicates that sleep promotes the consolidation of memories (Maquet, 2001; Born et al., 2006). For instance, the ability to remember vocabulary is enhanced when sleep follows learning within a few hours, independently of the time of day, and when there are equal amounts of interference during retention intervals (Gais et al., 2006). Likewise, sleep renders declarative memories resistant to interference. Word paired associates recall deteriorates if a new word list is learned 12 hr later, after an interval containing wakefulness, whereas little decrement is observed if the same interval contains a period of sleep (Ellenbogen et al., 2007). As a rule, the effect of sleep on memory is estimated by probing retrieval shortly after learning, i.e. after delays ranging from several hours to a few days. Little is known on the potential influence of sleep on long term retention. Nevertheless,

consistent with a positive effect of sleep on long-term systems-level consolidation, it was recently reported that a total sleep deprivation during the night following the encoding of word paired associates, was associated with significant modifications in regional brain response patterns during a recall test taking place 6 months later (Gais et al., 2007).

Emotional memories are usually better remembered than neutral ones, even at long retention delays. Indeed, recollection of emotional pictures is better than for neutral material one year after encoding (Dolcos et al., 2005). The superior recollection of emotional memories in the long term would be associated with an enhanced activity in the amygdala and in the hippocampus (Dolcos et al., 2005). Furthermore, positive effects of sleep on emotional memories have recently been reported. Recollection of emotional (relative to neutral) stimuli 12 hours after encoding is better if the interval contains an episode of sleep rather than a period of wake (Hu et al., 2006). Emotional texts are better remembered if sleep is allowed, rather than suppressed, on the second part of the post-encoding night, rich in rapid eye movement (REM) sleep (Wagner et al., 2001). Four years after encoding, recall is still better for emotional than neutral texts if sleep, rather than wake, immediately followed learning (Wagner et al., 2006). The effects of sleep on the neural correlates of early emotional memory retrieval have recently been characterized (Sterpenich et al., 2007). During the recollection of emotional (relative to neutral) items 72 h after encoding, subjects allowed to sleep on the post-encoding night recruited the hippocampus and the medial prefrontal cortex. In contrast, subjects deprived of sleep on that particular night recruited an alternate network including the amygdala and the fusiform gyrus during recollection of emotional items.

In contrast, at present, the effects of sleep on the neural correlates of emotional memories have not yet been characterized in the long term. In the present study, we characterized how sleep during the first post-encoding night influences brain response patterns associated with the recollection of emotional events 6 months after encoding. Six months after the covert encoding of emotional and neutral pictures, participants had to perform a Remember/Know/New judgment on the learned material, mixed with new items. We expected (i) a long-term enhancement of memory for emotional as compared to neutral items, especially in the sleep group; (ii) that long-term recollection of emotional items would be associated with an amygdalar activation (as described in the retrieval of emotional items one year later (Dolcos et

al., 2005)), (iii) a decrease in the engagement of the hippocampus and an enhancement of the vMPFC activation disrupted by sleep deprivation (as described for neutral episodic memory at long term (Takashima et al., 2006; Gais et al., 2007)).

3.2. Material and methods

3.2.1. Subjects

Forty healthy normally-sighted right-handed volunteers gave their written informed consent to take part in this fMRI study, which was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège. None had any significant history of trauma or of medical, psychiatric or sleep disorder. These volunteers participated in a study on the role of sleep on emotional memory in which they were engaged in a recognition test 72 hours after the exposure to neutral and emotional pictures. Half of them had been totally deprived of sleep on the first post-encoding night. The results dealing with this early retrieval session were already reported (Sterpenich et al., 2007). Six months later, all the participants were contacted and asked to participate to an unannounced retrieval session. Thirty-six subjects eventually accepted to take part in the second leg of the experiment (21 women; mean age 22.1 ± 4.1 years). The sleep group (Regular sleep, RS) consisted of 10 women and 9 men (mean age: 22.3 ± 3), and the sleep deprivation group (Totally sleep deprived, TSD) contained 11 women and 6 men (mean age: 21.8 ± 4.1). Out of these 36 subjects, three subjects of the TSD group were discarded from the analysis because the poor level of recognition hindered any meaningful analysis.

3.2.2. Experimental protocol

Before the encoding session, participants followed a 7-day constant sleep schedule as verified by sleep diaries and wrist actigraphy (Actiwatch, Cambridge Neuroscience, Cambridge, UK). During the encoding session which took place between 3.30 and 8.30 pm (figure 30), subjects had to rate the valence of 40 negative, 40 positive and 40 neutral pictures on a 7-point scale (“-3”: very unpleasant, “0”: neutral, “+3”, very pleasant). Each picture, extracted from the International Affective Pictorial System (Lang et al., 1999), was displayed for 3 s ($17^\circ \times 23^\circ$). Subjects were unaware that

their memory for the picture would be subsequently probed. During the post-encoding night, half of

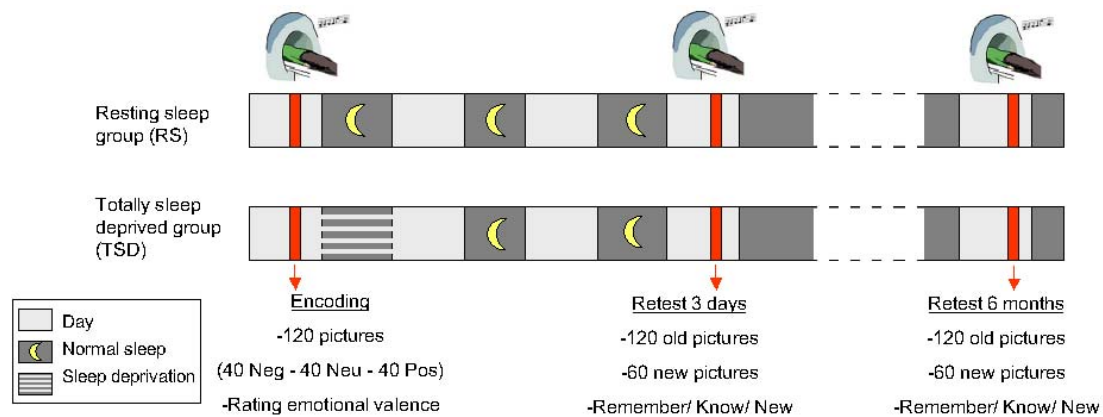


Figure 30: Experimental protocol

the subjects were totally sleep deprived at the laboratory, under the experimenter's supervision. The other participants went home and slept as usual. After two further nights, which allowed sleep deprived participants to recover, subjects performed the first retrieval session (retest after 3 days, 3d Retest) at the same time of day as for the encoding. The 120 previously encoded pictures were randomly mixed with 60 new ones (20 negative, 20 positive and 20 neutral images). Each trial began by a fixation cross ($3.75^\circ \times 3.75^\circ$) displayed on a light background for 1.5 s. A picture was then displayed for 2 s ($17^\circ \times 23^\circ$) after which participants had a maximum of 8 s to perform a Remember/Know/New judgment to specify the memory recollection. A "Remember" response indicated that the recognition of the item was associated with retrieval of specific contextual details during encoding. A "Know" response was associated with the definite feeling of having encoded the item but without being able to retrieve any further specific details. A "New" response was given when the participant thought the item had not been presented during encoding. Participants gave their responses on a three-button keypad, which they held in their right hand. The 3 first pictures of each session were used for habituation and were modeled separately in the design matrix. Sixty null events, consisting in the presentation of the fixation cross during 6 seconds, were randomly introduced between the active trials. Six months after the encoding session [6 months and 13.5 ± 12.4 days (mean \pm standard deviation)], participants were scanned while they performed the second retest session (6m Retest), between 2 and 7 P.M at the same circadian phase than

during encoding. The 120 initially encoded pictures were again mixed with 60 further new ones, not presented during the 3d Retest. The new pictures consisted in 20 negative (mean valence of IAPS: 2.8 ± 0.6), 20 neutral (mean valence of IAPS: 5.4 ± 0.6) and 20 positive (mean valence of IAPS: 7.2 ± 0.3). These pictures contained similar proportion of objects, landscapes, animals or faces as the encoding ones and the luminance between all pictures (180 old + 60 new) was equalized. Subjects had again to perform a Remember/Know/New judgment for each stimulus. At the end of the session, outside the scanner, subjects rated the emotional valence of the 60 new pictures with the 7-point scale used during the encoding.

3.2.3. Data acquisition

Functional MRI-series were acquired using a head-only 3T scanner (Siemens, *Allegra*, Erlangen, Germany). Multislice T2*-weighted fMRI images were obtained with a gradient echo-planar sequence using axial slice orientation (TR = 2130 ms, TE = 40 ms, FA = 90°, 32 transverse slices, 3 mm slice thickness, 30% inter-slice gap, FoV = 220×220 mm², matrix size = 64×64×32, voxel size = 3.4×3.4×3.0 mm³). Between 490 and 571 functional volumes were acquired during the 3d Retest and between 490 and 620 functional volumes during the 6m Retest. In all sessions, the first three volumes were discarded to account for magnetic saturation effects. A structural T1-weighted 3D MP-RAGE sequence (TR = 1960 ms, TE = 4.43 ms, TI = 1100 ms, FA = 8°, 176 slices, FoV = 230×173 mm², matrix size = 256×192×176, voxel size = 0.9×0.9×0.9 mm³) was also acquired in all subjects. Stimuli were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the subject could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil. During all acquisition sessions, eye movements and pupillary size were measured continuously using an infrared eye tracking system (LRO5000, ASL, Bedford, MA, sampling rate: 60 Hertz).

3.2.4. Analysis of behavioral data

Memory performances were calculated by the percentage of old items correctly identified as remembered, old items correctly identified as familiar and new items identified as old (false alarms) during the 6m Retest. Items were split according to the subjective rating of emotion of each subject (negative = score “-3”, “-2”, neutral = score “-1”, “0”, “+1” and positive = score “+2”, “+3”). A repeated measure ANOVA

with memory (Remember (R) vs. Know (K)) and emotion (negative, neutral, positive) as within-subjects factors and sleep group (Regular Sleep (RS) vs. Totally Sleep Deprived (TSD)) as between-subjects factor was performed to test the effect of sleep on memory and emotion separately, the effect of emotion on memory, and the interaction between emotion, memory and sleep.

To test for a possible confound of a recognition bias due to emotion or sleep on memory performance, we performed an ANOVA on correct rejection, with emotion as within-subject factor and sleep group as between-subjects factor.

3.2.5. Analysis of pupillary size data

During encoding and both retest sessions, mean pupillary size was estimated during the second following the beginning of the picture display. During this interval, the pupillary size was stable enough to assess the autonomic arousal elicited by the pictures. Trials contaminated by blinks were discarded. To reduce the inter-subject variability, baseline pupillary size was estimated during the null events (fixation cross), averaged, and subtracted from the mean values. A repeated measure ANOVA with emotion (neg, neu, pos) and session (encoding, retest 3D, retest 6M) as within-subjects factors tested the effects of emotion and session and their interaction. One subject was discarded from the analysis due to poor quality of pupillary data during the 3d Retest session. Planned comparisons tested the differences in pupillary size between the three types of emotions during encoding and retests sessions.

3.2.6. Functional MRI data analysis

In this analysis, we mainly focused on the neural correlates of the recollection after 6 months of retention, depending on whether sleep has been allowed during the initial post-encoding night. The results of the recollection after 3 days were presented in a previous study (Sterpenich et al., 2007). Nevertheless, the data of the 3d retest were also included in the design matrix to allow the measurement of the effect of time (delay) on memory consolidation. Functional MRI data were analyzed using SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) implemented in MATLAB 6.5 (Mathworks Inc., Sherborn, MA). Functional scans were realigned using iterative rigid body transformations that minimize the residual sum of square between the first and subsequent images. They were normalized to the MNI EPI template (2D spline, voxel

size: 2x2x2 mm) and spatially smoothed with a Gaussian kernel with full-width at half maximum (FWHM) of 8 mm.

Data were processed using a two-step analysis, taking into account the intra-individual and inter-individual variance respectively. For each subject, brain responses were modeled at each voxel, using a general linear model. During the both retest session, 9 trial types were modeled: old negative, positive or neutral images correctly remembered during each session (“neg-R”, “pos-R”, “neu-R”), old negative, positive or neutral images correctly identified as known in each session (“neg-K”, “pos-K”, “neu-K”), new negative, positive or neutral images correctly identified as new (“neg-N”, “pos-N”, “neu-N”). Additional trial types consisted of all forgotten images (misses), false alarms items and the 3 first images. Each trial was categorized as neutral or emotional based on the individual subjective ratings. For each trial type, a given item was modeled as a delta function representing its onset. The ensuing vector was convolved with the canonical hemodynamic response function, and used as a regressor in the individual design matrix. Movement parameters estimated during realignment (translations in x, y and z directions and rotations around x, y and z axes) and a constant vector were also included in the matrix as a variable of no interest. High pass filter was implemented using a cut off period of 128s in order to remove the low frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm using an autoregressive model of order 1 (+ white noise). For the 6m Retest, linear contrasts estimated the main effect of emotion (neg vs. neu or pos vs. neu) and memory (R vs. K) for all subjects. However, the contrasts of interest were essentially the emotion by memory interaction. $[(\text{Neg-R} - \text{Neu-R}) - (\text{Neg-K} - \text{Neu-K})]$ and $[(\text{Pos-R} - \text{Neu-R}) - (\text{Pos-K} - \text{Neu-K})]$. An interaction including the effect of the delay on retention was also applied, comparing the 2 sessions per subject: emotion x memory x delay (6m Retest > 3d Retest). The resulting set of voxel values constituted a map of t statistics [SPM(T)]. The individual summary statistical image were spatially smoothed with a Gaussian kernel with FWHM of 6 mm and used in a second level analysis, corresponding to a random effect analysis. The second level analysis consisted in one-sample t-tests testing for the effect of interest for both groups together and separately for each group as well as in two-sample t-tests comparing the responses between the 2 groups (RS vs. TSD). The latter contrasts corresponded to an emotion x memory x sleep status interaction and emotion x memory x sleep status x delay. The resulting set of voxel values was

thresholded at $p < 0.001$ (uncorrected). Statistical inferences were corrected for multiple comparisons using Gaussian random field theory at the voxel level in a small spherical volume (radius 10 mm) around a priori locations of structures of interest, taken from the literature (Supplementary information). Results concerning positive items were analyzed in the same way and are presented in supplemental results.

3.2.7. Bayesian inferences and posterior probability maps (PPMs).

In the random-effects analyses, we also computed PPMs enabling conditional or Bayesian inferences about regionally specific effects (Friston and Penny, 2003). PPMs and effect size were computed for the contrast of the interaction between memory and delay for all subjects to verify that the hippocampus is not activated for remote memory.

3.2.8. Psychophysiological interaction analyses

Psychophysiological interaction (PPI) analyses were computed to test the hypothesis that functional connectivity between seed regions (the amygdala and the vMPFC, see results) and the rest of the brain not only differed between emotional and neutral recognized items but were also influenced by the sleep status during the first post-encoding night (RS or TSD). For each subject, the coordinates of the seed areas corresponded to the local maxima detected within 6 mm of the peak voxel of the second level analysis.

A new linear model was prepared for PPI analyses at the individual level, using three regressors. One regressor represented the emotional status of remembered pictures (Neg-R vs. Neu-R) or (Pos-R vs. Neu-R). The second regressor was the activity in the reference areas. The third regressor represented the interaction of interest between the first (psychological) and the second (physiological) regressors. To build this regressor, the underlying neuronal activity was first estimated by a parametric empirical Bayes formulation, combined with the psychological factor and subsequently convolved with the hemodynamic response function (Gitelman et al., 2003). The model also included movement parameters. A significant psychophysiological interaction indicated a change in the regression coefficients between any reported brain area and the reference region, related the retrieval of emotional (rather than neutral) stimuli correctly remembered at 6 months. Next, individual summary statistic images obtained at the first level (fixed effects) analysis

were spatially smoothed (6 mm FWHM Gaussian kernel) and entered in a second-level (random effects) analysis using two sample t-tests to compare the functional connectivity between groups. Inferences were conducted as for the main effect analysis.

3.3. Results

3.3.1. Sleep parameters

Sleep duration and quality were assessed by questionnaires after 6 months. Mean subjective sleep duration and quality were not significantly different between groups on the night preceding the session after 6 months (duration: RS : 8.5 ± 1.1 h, TSD: 8.5 ± 1.1 h, $T(1,34)=1.6$, $p=0.11$) (quality on a 1-6 point scale where 6 is a very good night: RS : 5.0 ± 0.9 , TSD: 4.9 ± 0.7 , $T(1,34)=0.44$, $p=0.66$). At debriefing, there was no evidence for difference in sleep quality in the last 6 months between groups, and in particular, the PSQI was equivalent between groups (RS: 3.5 ± 1.7 , TSD: 2.9 ± 1.6 , $T(1,34)=1.08$, $p=0.29$) and was not significantly different from the PSQI after 3 days ($p>0.05$).

3.3.2. Behavioral results

The proportion of correctly recollected negative, neutral and positive items was consistently smaller after sleep deprivation, relative to sleep condition (Neg_R: RS > TSD: 30.2% > 26.9%; Neu-R: RS > TSD: 19.0% > 13.4%; Pos-R: RS > TSD: 27.6% > 19.6%; all $p_s > 0.1$; Table 9, Figure 31). However, these differences were not significant due to a large variability in recollection rate between subjects. An analysis of variance (ANOVA) on memory performance at 6 months with memory type (Remember. R vs. Know. K) and emotion (Neg vs. Neu vs. Pos) as within-subjects factors and sleep group (RS vs. TSD) as between-subjects factor showed no significant main effect of sleep on all hits (R+K responses, $F(1,30) = 0.56$, $p = 0.46$). We observed a significant main effect of emotion ($F(2,30) = 11.5$, $p < 0.001$) because emotional items are better remembered than neutral ones, but no emotion by group of sleep interaction ($F(2,60) = 0.52$, $p=0.60$). There was a main effect of memory type (R vs. K responses ($F(1,30) = 6.63$, $p < 0.01$) because there was more remember responses than familiar ones but no significant interaction between memory and sleep

status ($F(1,30) = 1.25, p = 0.27$). The emotion by memory type interaction was significant ($F(2,60) = 6.8, p = 0.002$). Only recollected items carried out the effect of emotion. Both negative and positive pictures were better remembered than neutral ones (planned comparisons, Neg-R > Neu-R: $p < 0.001$, Pos-R > Neu-R: $p < 0.001$). Negative pictures tended to be better remembered than positive ones ($p = 0.08$). In contrast, negative and positive pictures did not induce different K responses than neutral ones (Neg-K < Neu-K: $p = 0.92$, Pos-K < Neu-K: $p = 0.77$, Neg-K > Pos-K: $p = 0.73$ (Table 9). The triple interaction between emotion, memory and sleep was not significant ($F(2,60) = 0.35, p = 0.71$): emotional events were not differently recognized than neutral ones after sleep or sleep deprivation 6 months later.

An ANOVA computed on correct rejections (new pictures identified as new) showed no effect of sleep ($F(1,29) = 2.5, p = 0.12$), no effect of emotion ($F(2,58) = 0.4, p = 0.67$) and no significant emotion by sleep interaction ($F(2,58) = 1.6, p = 0.20$).

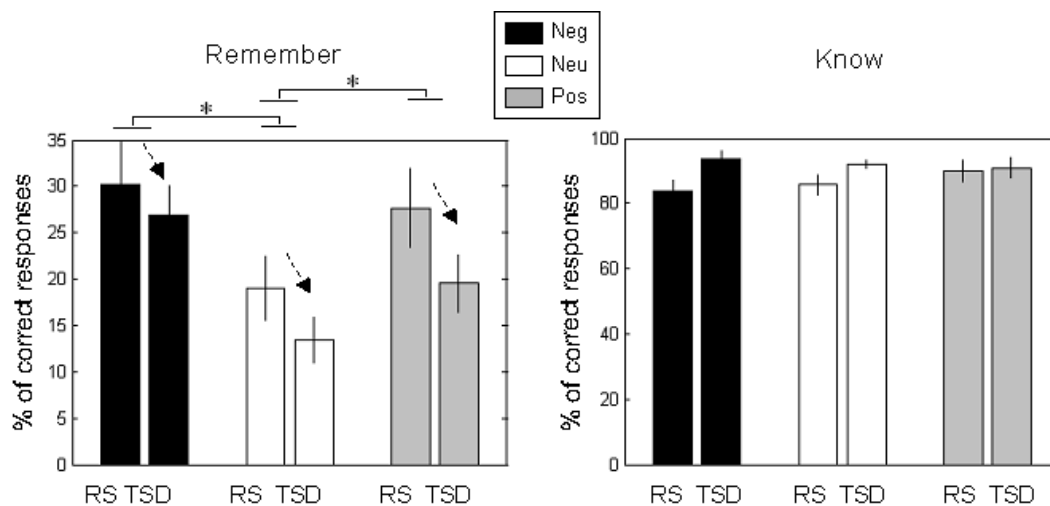


Figure 31: Behavioral results (Mean ± SEM)

3.3.3. Pupillary size

The pupillary size, taken as an index of autonomic response to a given stimulus, was monitored during the encoding and both retest sessions. We computed an ANOVA with emotion (Neg, Neu, Pos) and session (encoding, 3d Retest and 6m Retest) as within-subjects factors. There was a significant effect of session ($F(2,68)=11.09, p < 0.001$), the pupillary size being larger during the retest after 6 months than during the retest session after 3 days (6m Retest versus 3d Retest: $p < 0.001$). In contrast, the pupillary size was not significantly different after 6 months than during encoding (6m Retest versus encoding: $p=0.26$), suggesting an emotional arousal similar to the one

elicited during encoding is restored during the 6 month recollection. There was also a significant main effect of emotion ($F(2,68)=69.2$, $p < 0.001$). We observed a significant interaction between emotion and session ($F(4,136) = 3.33$, $p = 0.012$). During the 6m Retest, planned comparison showed that pupillary size was larger after presentation of negative (0.47 ± 0.17 mm) than neutral (0.41 ± 0.15 mm) pictures ($F(1,34) = 52.8$, $p < 0.001$), indicating that negative pictures induced a larger autonomic response than neutral ones. In contrast, positive pictures (0.39 ± 0.16 mm) elicited decrease in pupillary size compared to neutral ones ($F(1,34) = 7.2$, $p = 0.01$) and to negative ones ($F(1,34) = 102.4$, $p < 0.001$).

| Memory performance % | Sleep group | | | TSD group | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Negative | Neutral | Positive | Negative | Neutral | Positive |
| Remember (R) | 30.2 ± 20.1 | 19.0 ± 15.0 | 27.6 ± 18.5 | 26.9 ± 13.3 | 13.4 ± 10.0 | 19.6 ± 12.7 |
| Know (K) | 31.2 ± 9.0 | 29.8 ± 8.2 | 30.4 ± 12.5 | 32.2 ± 13.9 | 33.2 ± 9.9 | 31.5 ± 14.9 |
| Correct rejection | 83.6 ± 14.4 | 85.7 ± 13.0 | 90.0 ± 13.7 | 93.7 ± 9.3 | 92.0 ± 5.6 | 90.9 ± 12.9 |

Table 9: Behavioral data

3.3.4. Functional MRI results

The main effects of emotion (Neg>Neu and Pos>Neu) and memory (R>K) six months after encoding, which are already well described in the literature, are presented in supplemental data. As shown in the previous study, recollection of negative items (relative to neutral ones) induced significant activation in an amygdalo-fronto-occipital network and in a brainstem area compatible with the locus coeruleus. In contrast, positive emotions only induced occipital cortex activation (Table 3S1).

Effect of sleep and delay on memory, irrespective of the emotional significance of stimuli

In order to link the present work with previous studies of long-term memory consolidation (Takashima et al., 2006; Gais et al., 2007), we detail here the effect of sleep and delay on memory. The contrast of memory (R>K) on data recorded during the 6m retest showed, among others, activation in a large fronto-parietal network including the medial prefrontal cortex and in the hippocampus for both groups of subjects (Table 3S2). Interestingly, the between-group comparison (Sleep versus Sleep deprived subjects) for this contrast did not show any significant difference.

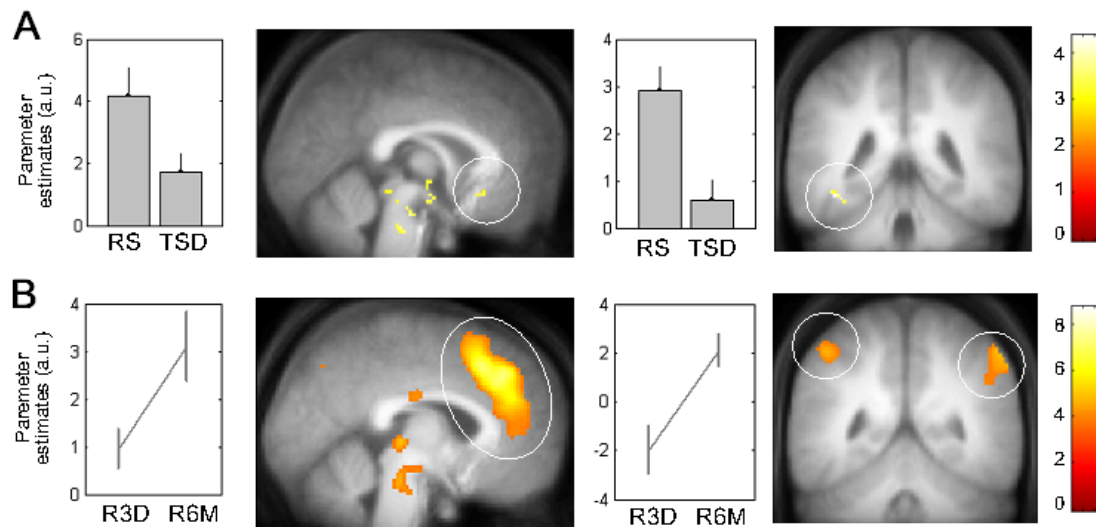


Figure 32 : Effect of delay and sleep on memory, independently of emotion. Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space, display at $p < 0.001$ uncorrected, significant after svc.

A: *Effect of sleep (RS>TSD) on memory (R>K). The effect of memory for the RS group was exclusively masked by the effect of memory for the TSD group. The parameter estimates in the vMPFC and in the fusiform gyrus (a.u.: arbitrary units) represent the recollection versus familiarity for all emotional and neutral items, for each group at the 6m Retest.*

B: *Effect of delay (6m Retest>3d Retest) on memory (R>K). Remote memory showed significant activation in the MPFC and parietal cortices as compared to recent memory. The parameters estimates represent the recollection versus familiarity for all emotional and neutral items of all subjects for each retest session (R3D: 3d Retest, R6M: 6m Retest)*

However, we identified several brain areas that were recruited during Remember, relative to Know, responses, in the RS group and not in the TSD group (exclusive mask thresholded at $p < 0.05$; Figure 32A). We observed an activation in the vMPFC

(x,y,zmm: 0,24,-12, Z-score: 3.45, p_{svc}: 0.021), the fusiform gyrus (x,y,zmm: -38,-44,-18, Z-score: 4.0, p_{svc}: 0.004) and the precuneus (x,y,zmm: -8,-66,40, Z-score: 3.43, p_{svc}: 0.023) among other regions, suggesting that sleep modified to some extent the retrieval of remote memories.

Next we examined responses associated to recollection that changed over time, namely between 6m and 3d Retests. We compared the remote versus recent retest over all subjects because we did not observed any significant differences between groups [(R>K) x (6m Retest > 3d Retest)] (Figure 32B, Table 10). Significant activation was found in cortical areas including the medial and lateral prefrontal cortex, the inferior parietal cortex, the precuneus and in the putamen. Interestingly, the posterior probability of activation in the hippocampus, as inferred by Bayesian statistics, was null. This result is in keeping with a progressive engagement of cortical areas and a disengagement of the hippocampus during recollection of remote as compared to recent memory, independently of emotion and whether or not sleep was allowed on the first post-encoding night.

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|------------------------|
| RS +TSD gr (One sample t-test) | | | | | |
| Frontal cortex | Superior medial prefrontal gyrus | 4,36,42 | 5.56 | R | 0.001* |
| | Ventral medial prefrontal gyrus | 6,24,50 | 5.38 | R | 0.004* |
| | Lateral middle prefrontal gyrus | 6,38,6 | 3.73 | R | 0.009 |
| | Lateral inferior prefrontal cortex | 34,50,8 | 5.38 | R | 0.027* |
| | | -32,52,2 | 4.24 | L | 0.002 |
| | | 38,20,-12 | 5.87 | R | <0.001* |
| | | -40,18,-14 | 5.51 | L | 0.002* |
| Parietal cortex | Inferior parietal gyrus | 54,-54,52 | 4.01 | R | 0.004 |
| | Precuneus | -48,-50,52 | 3.76 | L | 0.008 |
| Basal ganglia | Putamen | 2,-74,48 | 3.19 | R | 0.043 |
| | | 14,12,0 | 5.13 | R | 0.011* |

Table 10: Interaction between memory (R>K) and delay (6m Retest>3d Retest)

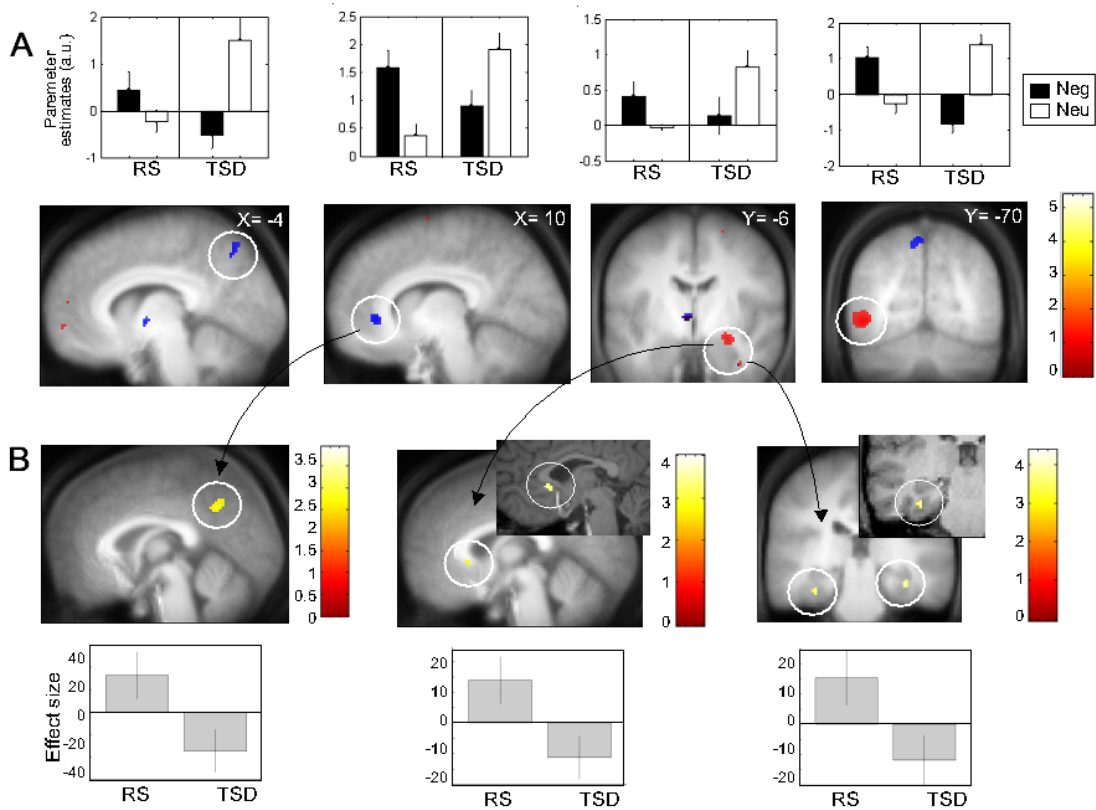


Figure 33: (A): Effect of sleep on emotional memory after 6 months. Memory ($R > K$) \times emotion (Neg $>$ Neu) \times sleep status (RS $>$ TSD) interaction. From the left to the right: superior parietal gyrus, vMPFC, amygdala and middle occipital gyrus. Regions in red are common to the effect of emotion during encoding and regions in blue are common to the memory by delay interaction: Graphics represent the parameter estimates of recollection minus familiarity (arbitrary units \pm SEM)

(B): Psychophysiological interaction (PPI). Regions more connected to seed areas (VMPFC and amygdala found in the previous interaction) for negative than neutral correctly remembered pictures. From the left to the right: precuneus, vMPFC, bilateral fusiform gyri [Functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$, uncorrected, significant after SVC $p < 0.05$, inset: enlarged prefrontal and temporal region in a representative subject display at $p < 0.005$ uncorrected)].

Effect of sleep and delay on emotional memory

More specific to the focus of the present paper is **the interaction between emotion and memory after 6 months** of retention. We here detail this interaction contrast for negative (as compared to neutral) items. We observed similar results with positive pictures but at lower statistical levels. These results appear supplemental results.

First, we focused on the interaction between emotion and memory [(R>K) x (Neg > Neu)] during the 6m Retest session (Table 11, for positive emotion: see Table 3S3). Subjects allowed to sleep showed significant activation in the frontal cortex (including the vMPFC), the parietal cortex (precuneus), the occipital lobe (fusiform gyrus) and limbic areas including the amygdala and the hippocampus. Sleep-deprived subjects only activated the vMPFC.

We next focused on the between-group comparison, corresponding to an **emotion by memory by sleep status interaction** (Table 12, Figure 33A, for positive emotion: see Table 3S4). The RS group activated significantly more the frontal cortex (including the vMPFC and the lateral middle frontal sulcus), the parietal cortex (including the precuneus and the superior parietal gyrus), the middle occipital cortex and the amygdala.

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|----------------|-------------|------------------------|
| <u>RS gr (One sample t-test)</u> | | | | | |
| Frontal cortex | Medial prefrontal cortex | -14, 50, 4 | 3.42 | L | 0.033 |
| | Ventral medial prefrontal cortex | -8, 34, -6 | 3.33 | L | 0.041 |
| | | 16, 30, -8 | 3.28 | R | 0.046 |
| Parietal cortex | Precuneus | -2, -64, 64 | 3.31 | L | 0.044 |
| Occipital cortex | Fusiform gyrus | -34, -46, -22 | 3.15 | L | 0.039 |
| Limbic areas | Hippocampus | -40, -32, -6 | 0.02 | L | 3.59 |
| | Amygdala | 24, -8, -18 | 3.14 | R | 0.040 |
| <u>TSD gr (One sample t-test)</u> | | | | | |
| Frontal cortex | Ventral medial prefrontal cortex | -4, 24, -4 | 3.12 | L | 0.050 |

Table 11 : Interaction between emotion and memory (Neg>Neu) x (R>K) after 6 months

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|------------------------|
| RS > TSD gr (Two sample t-test) | | | | | |
| Frontal cortex | Medial prefrontal cortex | -8, 60, -4 | 3.33 | L | 0.031 |
| | | 0, 64, 16 | 3.21 | R | 0.44 |
| | | 8, 40, 2 | 3.19 | R | 0.047 |
| | Ventral medial prefrontal cortex | -12, 32, -8 | 3.14 | L | 0.032 |
| | | 8, 40, 2 | 3.19 | R | 0.047 |
| | Lateral middle frontal sulcus | 26, 14, 44 | 4.48 | R | 0.001 |
| | -50, 24, 34 | 3.60 | L | 0.015 | |
| Parietal cortex | Precuneus | -4, -66, 52 | 3.72 | L | 0.01 |
| | Superior parietal gyrus | 22, -62, 56 | 3.32 | R | 0.033 |
| | | -28, -54, 58 | 3.26 | L | 0.038 |
| | | 32, -60, 54 | 3.21 | R | 0.044 |
| Occipital cortex | Middle occipital gyrus | -46, -70, -4 | 4.38 | L | 0.001 |
| Limbic areas | Amygdala | 26, -6, -16 | 3.71 | R | 0.010 |
| | | 34, -4, -36 | 3.22 | R | 0.042 |

Table 12: Interaction between emotion (Neg>Neu), memory (R>K) and sleep status (RS > TSD)

As shown by the parameters estimates (Figure 33A), in the RS group, response in these regions was larger for negative than neutral pictures, and more so for the remembered than known items, whereas the reverse pattern was observed in the TSD group. We observed no significantly larger response for the sleep-deprived subjects as compared to subjects allowed to sleep. These regions potentially belong to two different functional networks. The fronto-parietal network is classically involved in the memory recollection process (Fletcher et al., 1997; Henson et al., 2005; Daselaar et al., 2006). In contrast, the amygdalo-occipital network is typically involved in emotional processing (Lane et al., 1999; Pessoa et al., 2002; Vuilleumier et al., 2003; Adolphs, 2004). Our data confirmed this segregation. First, we inclusively masked the interaction contrast [(Neg>Neu) x (R>K) x (RS>TSD)] during the 6m Retest by time-

dependent changes in memory-related responses irrespective of the emotional significance [(R>K) x (6m Retest>3d Retest)]. We observed that only frontal (including the VMPFC and the lateral middle frontal gyrus) and parietal cortices (including the precuneus and the superior parietal gyrus) were common to both contrasts suggesting that these areas are related to the changes in brain response patterns underpinning long-term memory recollection (Figure 33, red regions). We also inclusively masked the interaction contrast by the effect of emotion (Neg>Neu) during the encoding session because this contrast corresponds to the first emotional processing of the pictures. We observed that only the amygdala, the medial prefrontal cortex and the middle occipital cortex were common to the two contrasts suggesting that these regions are involved in the processing of emotion (Figure 33, blue regions). The amygdala found in this contrast was not the same amygdala as for the interaction between emotion and memory for the TSD group after 72 hours (see (Sterpenich et al., 2007), Figure 35).

We also assessed the **functional connectivity** of 2 reference regions during the 6m Retest, testing if they would establish distinct functional connections with other brain areas, in the context of emotional as compared to neutral hits, and depending on whether subjects were allowed to sleep during the post-encoding night. Connectivity analyses were done on two seed regions of the interaction between emotion (Neg>Neu), memory (R>K) and sleep (RS>TSD) described above: the vMPFC (involved in long term memory) and the amygdala (involved in emotional processing). The vMPFC was functionally connected to the precuneus, and the lateral part of the amygdala was connected to the vMPFC and the superior part of the amygdala was connected bilaterally to anterior portion of the fusiform gyrus, more in RS than in TSD group and more for negative than neutral hits (Table 13, Figure 33B, for positive emotion: see Table 3S5).

| RS > TSD gr (Two sample t- test) | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | Side | P_{svc} |
|--|----------------------|---|---------------------|-------------|------------------------|
| vMPFC | Precuneus | 0, -56, 38 | 3.35 | L | 0.027 |
| Superior part of the amygdala | Collateral sulcus/ | -34, -28, -26 | 3.32 | L | 0.047 |
| | fusiform gyrus | 36, -30, -20 | 3.35 | R | 0.034 |
| Lateral part of the amygdala | vMPFC | 4, 22, -2 | 3.56 | R | 0.014 |

Table 13: Psychophysiological interactions

Interestingly, there were no significant changes in responses during recollection of negative, relative to neutral items, between 6m and 3d Retest sessions, irrespective of the sleep status [**emotion by memory by delay interaction** : (Neg > Neu) x (R > K) x (6m Retest > 3d Retest)]. This finding is due to the fact that there was no change in response between 3d and 6 month retest in the sleep deprived subjects. In contrast, in the RS group, this interaction was significant in the amygdala (x,y,z mm: 32,-4,-34, Z-score = 3.66, $p_{svc}=0.017$) and in the medial prefrontal cortex (x,y,z mm: 16,54,4, Z-score = 3.19, $p_{svc}= 0.047$).

Finally, we assessed if recollection-related responses to negative, relative to neutral items would differ between group and more so after 6 months than after 3 days. This contrast corresponds to an **emotion by memory by sleep status by delay interaction** [(Neg > Neu) x (R > K) x (RS > TSD) x (6m Retest > 3d Retest)]. We observed a significantly larger response in the frontal cortex (including the vMPFC and the lateral superior frontal sulcus), in the middle occipital cortex and in the amygdala for RS than TSD group and more so at 6m than 3d retest (Table 14, Figure 34, for positive emotion: see Table S6). Parameter estimates show that recollection of negative, relative to neutral items elicits larger responses after 6months than after 3 days and more so in RS than TSD group. We observed no significant response for the TSD group as compared to the RS group.

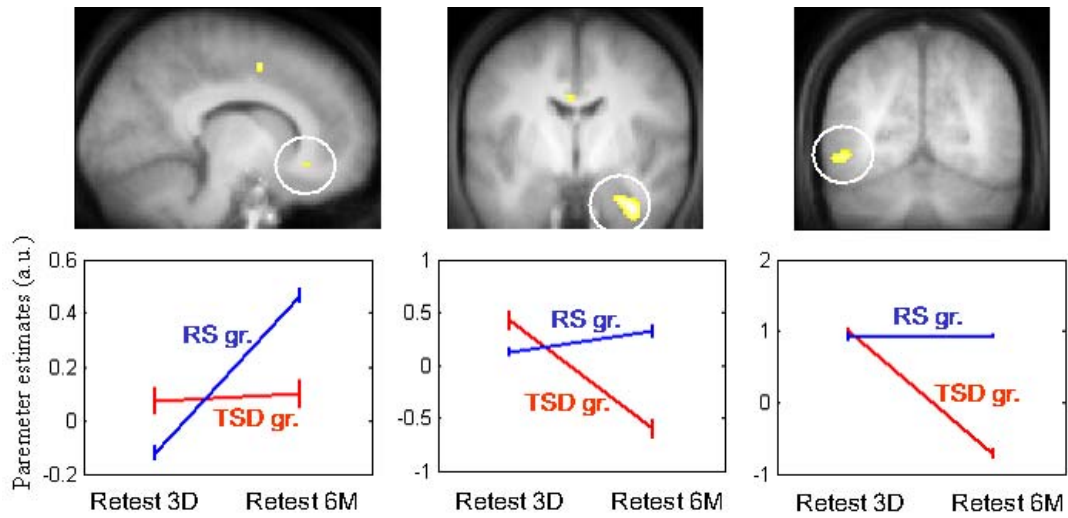


Figure 34: Effect of sleep on emotional memory, specific to long-term retention. Memory ($R > K$) \times emotion ($Neg > Neu$) \times sleep status ($RS > TSD$) \times delay (6m Retest $>$ 3d Retest) interaction. From left to right: vMPFC, amygdala, middle occipital gyrus. Top panel: functional results are displayed on the mean structural MR image, normalized to the same stereotactic space (display at $p < 0.001$, uncorrected, significant after SVC $p < 0.05$). Low panel: evolution of the parameter estimates of negative minus neutral recollection across time (arbitrary units \pm SEM).

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|---|----------------------------------|----------------------------|---------|------|-----------|
| RS > TSD gr (Two sample t-test), 6 months > 3 days | | | | | |
| Frontal cortex | Ventral medial prefrontal cortex | 12, 30, -10 | 3.15 | R | 0.049 |
| | Lateral Superior frontal sulcus | -48, -2, 34 | 3.40 | L | 0.025 |
| Occipital cortex | Middle occipital gyrus | -50, -68, -6 | 3.76 | L | 0.008 |
| Limbic area | Amygdala | 34, -6, -38 | 4.20 | R | 0.002 |

Table 14: Interaction between emotion ($Neg > Neu$), memory ($R > K$), sleep status ($RS > TSD$) and delay (6m Retest $>$ 3d Retest)

3.4. Discussion

In this study, brain responses associated with successful recollection of emotional and neutral pictures were assessed using fMRI 6 months after encoding, in normal participants who either had slept or had been totally sleep deprived during the first post-encoding night.

The main findings are twofold. First, the set of brain areas recruited during recollection changes over time, irrespective of emotional significance of encoded stimuli. After 6 months (as compared to 3 days), recollection was associated with increased frontal and parietal activity, contrasting with the conspicuous absence of significant hippocampal response. These findings support the view that systems consolidation of declarative memories involves a reorganization of memories within cerebral networks, transferring progressively the burden of retention to neocortical, rather than hippocampal, areas. Second, sleep during the initial post-encoding night profoundly influences systems-level consolidation of emotional memories and modifies the cortical functional specialization and integration associated with recollection of emotional memories in the long term.

3.4.1. Comments on behavioral results

Due to normal forgetting, recollection rates deteriorated from 3d to 6m retest (average 73 and 25%, respectively, $p < 0.05$, paired Student t test). As expected, negative and positive pictures were better recollected than neutral ones, 6 months after encoding. These results are in accordance with earlier data showing the persistence of an emotional memory effect (Dolan, 2002; McGaugh, 2004b; LaBar and Cabeza, 2006) several months after encoding (Dolcos et al., 2005). Recollection of emotional items was better preserved if sleep was allowed on the first post-encoding night, confirming the effects of sleep on long term retrieval of emotional material (Wagner et al., 2006). However, in contrast to this earlier report, the effect of sleep was not specific to emotional items, as the proportion of hits remained larger for both neutral and emotional pictures in the RS group. In addition, the sleep effect did not reach significance due to the large variability in performance across subjects. The rate of forgetting is known to be variable across subjects (Schretlen et al., 2003). A long retention period is more likely to lead to increased variability in recollection. Second,

the presentation of the learned material during the 3d Retest session might have led to both a novel encoding and to the reactivation of the existing trace, although participants received no feedback on their memory performance. As both RS and TSD group reported the same quality of sleep over the 6 months, the reconsolidation processes might have attenuated the difference between the groups.

3.4.2. Progressive reorganization of declarative memories. Influence of emotion and sleep.

At the neural level, the correlates of recollection changed significantly between 3d and 6m Retests, irrespective of the emotional significance of encoded items. In particular, 6 months after encoding, responses elicited by recollection were increased in several frontal and parietal cortices. In contrast, in the hippocampus, the significant responses recorded 3 days after encoding (Sterpenich et al., 2007) were no longer observed after 6 months as confirmed by a negligible posterior probability of activation.

Our results further indicate that sleep during the post-encoding night influences this consolidation process. The effect of sleep was relatively minor since responses associated with the recollection of encoded pictures (all valences included) did not change differently between RS and TSD groups from 3d to 6m retests. However, recollection elicited significant responses in the vMPFC and the fusiform gyrus in the RS that were not detected in the TSD group (exclusive masking), in keeping with sleep-related changes in neural responses elicited by recall of remote neutral memories (Gais et al., 2007).

In contrast, brain responses associated with successful recollection of emotional items (relative to neutral ones) 6 months after encoding were profoundly modified by sleep on the initial post-encoding night. At that time, subjects allowed to sleep (as compared to sleep deprived subjects) recruited significantly more medial frontal and parietal areas, occipital cortices and the amygdala during recollection of emotional rather than neutral events. Moreover, the functional connectivity was significantly enhanced for emotional relative to neutral items and more so for subjects allowed to sleep relative to sleep-deprived subjects between vMPFC and the precuneus, two areas tightly related to memory retrieval (Henson et al., 2005; Cavanna and Trimble, 2006), between the amygdala and the fusiform gyrus, two regions involved in the

processing of emotional aspects of visual stimuli (Morris et al., 1998; Adolphs, 2004) and between the amygdala and the vMPFC.

Collectively, these findings are in agreement with a systems-level consolidation of declarative memory characterized by a decreased contribution of mesio-temporal structures and a progressive reorganization within cortical networks, including associative regions (e.g., vMPFC) and sensory areas (e.g., fusiform gyrus). They also speak for the importance of sleep on the first post-encoding night, especially for emotional items. We cautiously acknowledge that this interpretation exclusively account for the present experiment, based on a single session of covert encoding. Our findings do not necessarily challenge other theories which deal with more ecological forms of human memory (like the autobiographic memory in the multiple trace theory (Nadel and Moscovitch, 1997) or the scheme theory (Morris, 2006)), because the Remember/Know process activated the hippocampus for both groups after 6 months. A compelling result consists in the enhanced recruitment of vMPFC 6 months after encoding, especially for the recollection of emotional memory. This area is more posterior and ventral than the one observed 3 days after encoding (Sterpenich et al., 2007), but is remarkably similar to the one reported by two previous independent studies of long term declarative memory (Takashima et al., 2006; Gais et al., 2007). The consistency of these results speak for the importance of vMPFC in recollection of long-term memories, which echoes the role attributed to mesial frontal areas (prelimbic and infralimbic cortices) during remote memory retrieval in rodents (Takehara et al., 2003; Frankland and Bontempi, 2006). Ventral mesial frontal cortex has been viewed as an executive area that would index and bind information stored in distributed cortical areas, allowing for retrieval of remote memories (Takashima et al., 2006). Consistent with this hypothesis, in the RS group, at 6 months post-encoding, functional connectivity of vMPFC was enhanced with the precuneus and the amygdala, two structures involved in retrieval of declarative (Cavanna and Trimble, 2006) and emotional memories (LaBar and Cabeza, 2006), respectively. In contrast to the recollection of neutral declarative memory who recruited the vMPFC and the sensory visual cortex for subjects allowed to sleep (Gais et al., 2007), the recollection of emotional items recruited the vMPFC, the sensory visual cortex and the amygdala, where the memory trace is probably stored.

An alternative interpretation is that vMPFC (also activated in the interaction between emotion and memory and inclusively masked by the contrast of emotion) is related to

goal-directed behavior and reward (Heinzel et al., 2005; Lecourtier et al., 2008). In that case, this region would be activated for successful recollection associated with an internal reward more efficient when sleep consolidated the memory trace.

Another important finding is the enhanced response in 2 amygdalar clusters during recollection 6 months after encoding, suggesting that the amygdala is an important node in the network that supports long-term recollection of emotional memories. These two clusters differ from the more medial amygdalar responses identified during recollection 3 days after encoding in sleep deprived subjects (figure 35). The activation of the amygdala for recollection of remote memory for RS group can be explain by the reinstatement of the network involved in the perception of emotion by executive areas (i.e. the vMPFC) to retrieve memory. This argument is in accordance with pupillary data showing an enhancement of autonomic arousal after 6 months like during encoding, and larger than during the 3d session, where the amygdala is not yet reactivated. Moreover, the two clusters could be referred as the central amygdala and the lateral amygdala, would provided different connectivity with other brain regions with variable afferences and efferences (Amaral et al., 1992a). This finding suggests that these different clusters of amygdala reflect various functional stages of memory consolidation. Due to its anatomical connectivity, the amygdala is in good position to interact with both posterior sensory cortices and executive areas of medial frontal cortex (Amaral et al., 1992a; Pitkanen, 2004). Long-term memory consolidation and sleep reinforces the strength of these connections since, 6 months after encoding, successful recollection of remote emotional memories is associated with enhanced functional connectivity between amygdala and MPFC and fusiform gyrus.

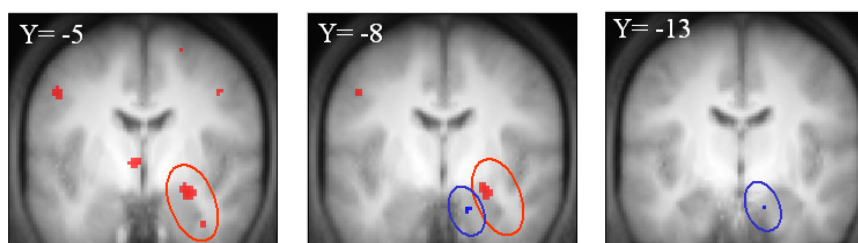


Figure 35: Different localization of the amygdala found in the interaction between emotion and memory after 6 months for the sleep group (red) and after 3 days for the TSD group (blue)

3.4.3. Cellular mechanisms of memory consolidation during sleep

In this paper, memory consolidation was indirectly assessed by changes in brain responses induced by successful recollection at a later date. They shed no light on the mechanisms that underpin offline memory processing during sleep. At present, two main hypotheses are proposed. For some authors (Tononi and Cirelli, 2003), learning (during wakefulness) would result in a net increase in synaptic strength in many brain circuits, a condition that is not energetically sustainable in the long term. The role of sleep, especially of the cellular activity associated with slow waves, would be to downscale synaptic strength to a baseline level, a mechanism that would eventually consolidate memory. Although these mechanisms potentially participated in consolidating engrams in regions involved in encoding (e.g. occipital areas and amygdala for emotional items), they would not account for the recruitment of novel areas during long-term retrieval, for instance the vMPFC. Indeed, we could not detect any significant responses in the latter areas during neither encoding nor early retrieval, a finding which also speaks against a initial local synaptic potentiation.

Another hypothesis proposes a coordinated replay of the neural pattern between hippocampal and neocortical areas during sleep (Maquet, 2001; Stickgold et al., 2001), leading to the gradual memory storage within distributed cortical networks. Evidence for such sequential replay has been obtained by multi-unit recordings in rodents, from the hippocampus (Nadasdy et al., 1999), sensory cortices (Ji and Wilson, 2007) and the MPFC (Euston et al., 2007). The present data fit well with the spatial reorganization of memories in cortical areas implied by this model.

Why would emotional memories benefit more than neutral ones from the offline processing during sleep? Emotional memory is especially sensitive to REM sleep deprivation, suggesting that REM sleep is particularly involved in the consolidation this type of memory (Wagner et al., 2001; Silvestri, 2005). It is usually thought that a modulation of hippocampal formation or of hippocampo-neocortical interactions by the amygdala, highly active during REM sleep, might account for this effect. Future research is needed to characterize the offline processing of emotional memory during sleep.

3.5. Conclusions

These results demonstrated for the first time that emotion significantly modifies the long term consolidation of declarative memory and particularly favors the transformation of the memory trace by sleep. The recollection of remote emotional memories recruits a distributed set of cortical areas, especially executive cortices (vMPFC and precuneus) and sensory regions, as well as the amygdala, for subjects allowed to sleep on the first post-encoding night. Finally, the hippocampus is still activated after 6 months for the remember/know process but relatively less than for recent memories. These results have an implication in the treatment of pathologies related to strong encoding of emotional items that have an impact in long term memory, as the post-traumatic stress disorder. The role of the post-encoding sleep could be more integrated in the treatment of this pathology.

Acknowledgements

This study was supported by the Belgian *F.N.R.S.*, the *F.M.R.E.*, *the University of Liège*, and *PAI/IAP P5/04*. VS, AD, CS, GV, TDV, MD, FC and PM are supported by the *F.N.R.S.*

4. Auditory cues delivered during REM sleep enhance human declarative memory

This article is in preparation.

**Virginie Sterpenich¹, Christina Schmidt¹, Geneviève Albouy¹, Luca Matarazzo¹,
Audrey Vanhauzenhuysse¹, Pierre Boveroux¹, Camille Henne¹, Nathalie
Vaessen¹, Christian Degueldre¹, Evelyne Balteau¹, Fabienne Collette^{1,2}, André
Luxen¹, Pierre Maquet^{1,3}**

¹*Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium*

²*Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium*

³*Department of Neurology, CHU Sart Tilman, Belgium*

Abstract

Increasing evidence suggests that sleep is beneficial for the consolidation of recently acquired memory traces. It is assumed that sleep facilitates the reorganization process of recent memory traces, particularly during non REM sleep. However, the specific role of REM sleep in declarative memory consolidation remains largely undetermined. In the present study, we cued new memories during specific REM and non REM sleep by presenting sounds that had been presented as a context during a prior incidental encoding condition of emotional and neutral pictures. At the behavioral level, the auditory cues during phasic REM sleep enhanced explicit recollection and diminished correct rejections rate during retrieval as compared to a control group who received no cues during sleep. In contrast, auditory cues had no effect on memory performance when presented during stage 2 of non REM sleep, or if unconditioned cues were presented during REM sleep. Furthermore, no beneficial effects of auditory cues during encoding were observed when the normal process of consolidation without exposure to cues occurred during 4 nights of sleep. Simultaneously, functional magnetic resonance imaging revealed that re-exposure of cues during REM sleep induced the recruitment of the auditory-visual circuits already co-activated during the initial encoding session. These results suggest that re-exposure to auditory cues during REM sleep can modify the offline processing of neutral and emotional episodic memories, possibly by reactivating the memory trace leading to its reorganization into more cortical areas.

4.1. Introduction

Sleep promotes the consolidation of memory from a labile to a more stabilized trace (Maquet, 2001). Recent research has emphasized the importance of non REM sleep oscillations in the consolidation of recent memories (Gais et al., 2002; Marshall et al., 2006). Neural activities organized by sleep slow waves are thought to participate in memory processing either through a synaptic downscaling (Tononi and Cirelli, 2003) or by replaying neuronal firing sequences thereby promoting a hippocampal-neocortical interplay (Wilson and McNaughton, 1994; Buzsaki, 1996; Louie and Wilson, 2001). In contrast, the role of REM sleep in declarative memory consolidation has been questioned (Vertes and Eastman, 2000; Siegel, 2001).

Yet, REM sleep appears as a brain state during which brain plasticity is facilitated, especially after procedural learning (Karni et al., 1994; Maquet et al., 2000; Stickgold, 2005). Especially PGO or pontine waves are another event that have been selectively related to memory processing and change in performances (Datta, 2000; Datta et al., 2008). On the other hand, emotional memory also seems to benefit from REM sleep (Hennevin et al., 1995; Wagner et al., 2001).

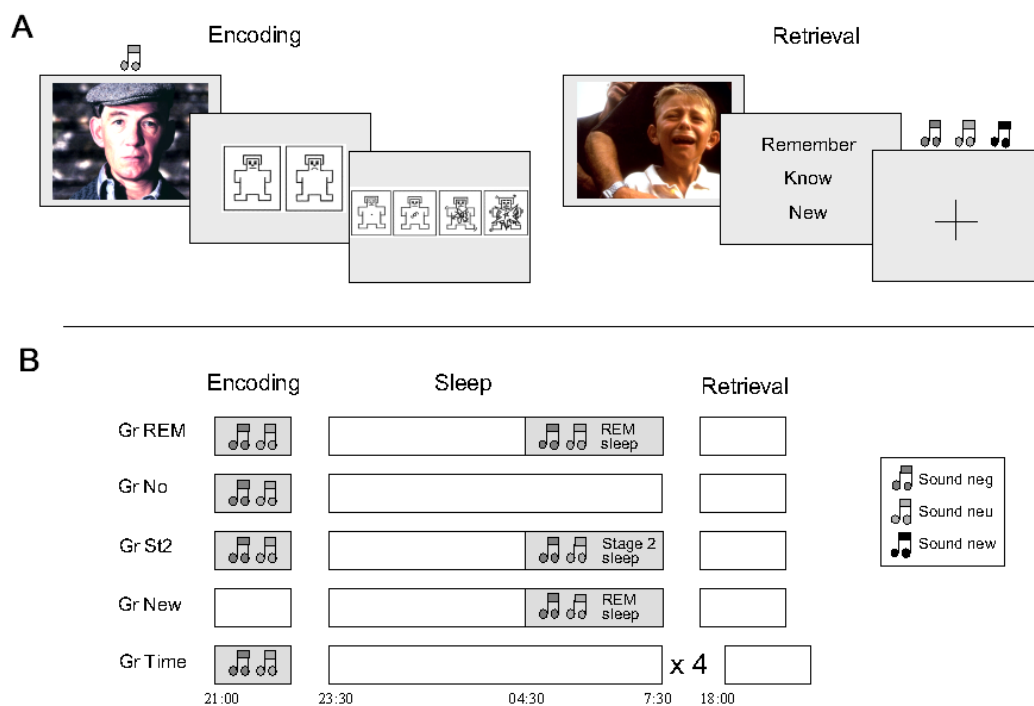


Figure 36 : **A**: Experimental task. **B**: Experimental protocol with the comparison between the 5 groups of subjects

4.2. Results

In this study, we tried to assess whether declarative memory could be selectively enhanced, and whether the underlying brain responses could be modified, by manipulating REM sleep. Normal volunteers participated in 2 fMRI sessions, 24 hours apart (Figure 36). During the encoding session that took place in the evening between 20.30 and 22.00, they incidentally encoded neutral (Neu) and emotionally negative (Neg) pictures of faces. They were instructed to rate the valence and the arousing potential of the pictures. As expected (Vuilleumier et al., 2001), during encoding, the main effect of emotion (Neg>Neu) was associated with significant responses in the amygdala, the insula and a large occipital cortex including the fusiform face area (comprehensive results in Table 4S1, Figure 41A). Critically, the presentation of each picture was associated with 1 of 2 possible auditory cues. Although irrelevant to the ongoing task, each of the cues was systematically presented with either neutral or negative pictures. The association between either sounds with neutral or negative pictures was randomized across subjects. None of the subjects noticed this systematic contingency, as revealed by post-testing debriefing. During the subsequent night, the participants slept in a soundproof bedroom and their polysomnography was recorded. In a first group of subjects (Gr REM, N = 14), the 2 auditory cues were presented binaurally through earphones in random order during the burst of eye movements characteristic of REM sleep. Phasic REM sleep was chosen because tonic REM sleep might not be devoid of subclinical pontine activity. In order to avoid awakenings, the sound volume had been set to 40% of the individual detection threshold estimated during a calibration session before sleep onset. In a control group (Gr No, N = 14), no auditory stimulation was administered during sleep. The following day, during a second fMRI scanning session conducted between 16.30 and 20.00, participants had to make recognition memory judgments about previously studied pictures and new pictures. For each stimulus, the subjects indicated whether they could retrieve specific details about the encoding episode (“Remember” responses), if they just had a feeling of familiarity (“Know” responses)(Gardiner et al., 1998) or if they thought the item had not been presented during encoding (“New” responses). The presentation of auditory cues during REM sleep (the cumulated duration of which was only 140 seconds) had a significant effect on recollection,

which was enhanced by 16.6% relative to unstimulated sleep (Gr REM : 64.2%; Gr No : 47.6%, $p < 0.001$, Table 15, Figure 37). Contrary to our predictions, presentation of auditory cues during REM sleep was not associated with a selective improvement in recollection of negative items:

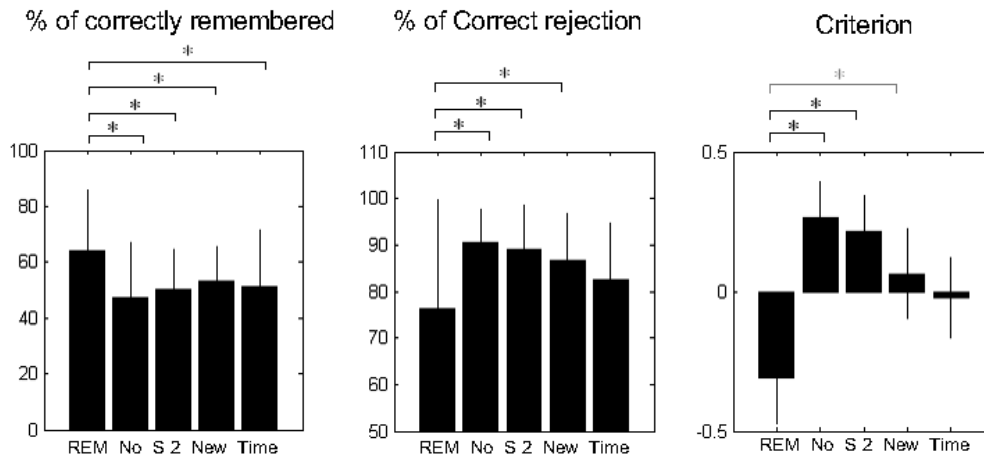


Figure 37 : Behavioural data on memory performances, independent of emotion (mean \pm std for each group of subjects)

| | Gr REM | Gr NO | Gr Stage 2 | Gr New | Gr Time |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Memory performances independently of emotion | | | | | |
| Rec | 64.2 \pm 21.9 | 47.6 \pm 19.6* | 50.3 \pm 14.3* | 53.3 \pm 12.4* | 51.0 \pm 20.5* |
| Fam | 26.1 \pm 16.2 | 34.3 \pm 12.3 | 33.0 \pm 11.0 | 34.6 \pm 10.8 | 33.8 \pm 16.1 |
| Miss | 9.7 \pm 7.3 | 18.2 \pm 10.5 | 16.7 \pm 8.0 | 12.1 \pm 7.8 | 15.2 \pm 12.0 |
| Cr | 76.4 \pm 23.3 | 90.5 \pm 7.3* | 89.2 \pm 9.4* | 86.7 \pm 10.1* | 82.4 \pm 12.3* |
| Fa (rec) | 8.0 \pm 19.2 | 0.7 \pm 1.1 | 1.3 \pm 2.7 | 1.1 \pm 2.1 | 3.3 \pm 3.8 |
| Fa (fam) | 15.5 \pm 11.1 | 8.7 \pm 6.6 | 9.5 \pm 8.2 | 12.2 \pm 9.3 | 14.2 \pm 9.7 |
| D' | 2.3 \pm 0.5 | 2.5 \pm 0.7 | 2.5 \pm 0.8 | 2.6 \pm 0.5 | 2.2 \pm 0.4 |
| C | -0.3 \pm 0.6 | 0.3 \pm 0.5* | 0.2 \pm 0.5* | 0.1 \pm 0.6* | 0.0 \pm 0.5 |
| Memory performances for each emotional valence | | | | | |
| Rec neg | 68.6 \pm 20.4 | 52.0 \pm 17.4* | 56.2 \pm 14.4* | 60.3 \pm 13.4* | 53.2 \pm 20.1* |
| Rec neu | 59.2 \pm 24.4 | 43.7 \pm 23.3* | 44.3 \pm 17.6* | 45.3 \pm 14.5* | 48.0 \pm 22.8* |
| Fam neg | 22.5 \pm 15.6 | 32.5 \pm 13.6* | 29.4 \pm 10.0* | 30.8 \pm 11.0* | 32.0 \pm 16.8* |
| Fam neu | 30.4 \pm 18.3 | 35.7 \pm 13.2 | 36.9 \pm 13.5 | 38.8 \pm 13.2* | 35.8 \pm 16.0 |

Table 15 : Behavioural data on memory performances (mean \pm std) (*= significantly different from the group REM)

Recollection rates were also enhanced for neutral pictures [in Gr REM, memory ($R > K$) by emotion (Neg $>$ Neu) interaction, $p = 0.001$; memory ($R > K$) by emotion (Neg $>$ Neu) by group (Gr REM $>$ Gr No) interaction, $p = 0.42$]. However, familiarity responses were significantly less frequent for emotional items in Gr REM than in Gr No ($p=0.006$), whereas no such difference was observed for neutral items ($p=0.15$) (Table 15, Figure 37). This shows that conditioned cues presented in REM sleep selectively influence implicit recognition of emotional stimuli.

Collectively, these findings indicate that presenting the conditioned cues during phasic REM sleep enhanced subsequent recollection. It can be assumed that the cues modified the offline processing of episodic memories, possibly by reactivating during REM sleep the auditory-visual circuits co-activated during encoding. In keeping with this hypothesis, during the retest fMRI session, during which sounds and faces were randomly presented without any fixed temporal contingency, the two conditioned cues not only elicited significant responses in auditory cortices but, compared to a new unconditioned sound, induced significant responses in the fusiform gyrus that decreased linearly with time (Table 4S4, figure 42B). This finding suggests that the two sounds had been correctly associated with faces. Moreover, it implies that presentation of the cues during REM sleep induced little extinction, since the conditioned response is still observed during retest. Since both neutral and emotional pictures were artificially reactivated during REM sleep, recollection is improved for both neutral and emotional material (figure 38).

However, the mere comparison of Gr REM and Gr No does not suffice to claim that these memory effects are selectively elicited by presenting conditioned cues during REM sleep. To assess the selectivity of this effect, another control group was studied. These participants followed the same experimental protocol as in the Gr REM, with the 2 auditory cues presented during the second half of the night, although now exclusively in stage 2 of non REM sleep (Gr st2, $N = 14$). These participants were submitted to the same sound-picture contingencies during encoding and received an equivalent number of sounds (Gr REM : 148.3, Gr st2 : 136.9, $p = 0.26$), during the same period of the day (clock time range, Gr REM and Gr st2 : 4.30 to 7.30). However, in contrast to Gr REM, presenting the auditory cues during stage 2 sleep did not modify any memory measures, as compared to unstimulated sleep. This result contrasts with the enhanced memory performance elicited by presenting olfactory

cues during deep non REM sleep (Rasch et al., 2007), suggesting that abundant slow waves characteristic of this sleep stage potentially support this effect.

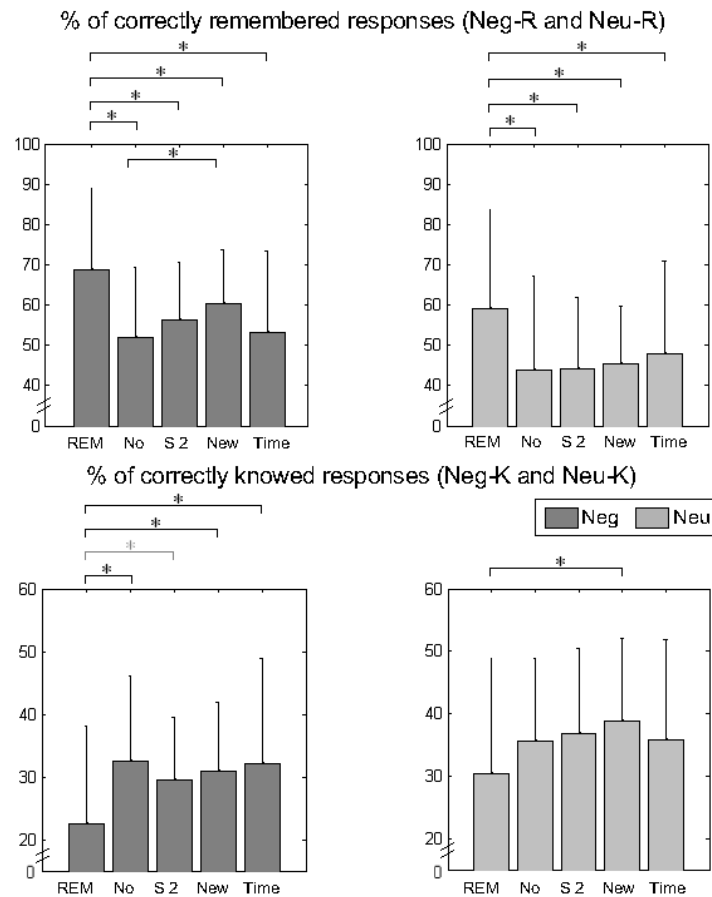


Figure 38 : Behavioural data on emotional memory performances (mean \pm std for each group of subjects)

Recollection rates were larger after stimulation during REM sleep than during stage 2 sleep (Gr st2 : 50.3 %, $p < 0.004$, Table 15, Figure 37). These results indicate that the enhancement of memory performance is selectively associated with cues presented during phasic REM sleep. The same cues presented during stage 2 sleep did not elicit anymore memory enhancement than during an unstimulated sleep.

However, it is possible that any auditory stimulation during REM sleep modifies memories's offline processing, i.e. by eliciting non specific arousals. To test that the observed effect was specific to cues that had previously been associated with specific memories, we studied a third group of subjects (Gr New, $N = 12$) who, during bursts of eye movements of REM sleep, were presented with 2 sounds that had not been delivered during encoding. The rest of the protocol was identical to the Gr REM. In

particular, subjects in Gr New received an equivalent number of stimulations ($N = 138.0$, $p=0.31$) at similar times of day (clock time range = 4.30 to 7.30). The next day, recollection rates achieved by participants of Gr New (53.3 %) did not differ significantly from subjects who did not receive any stimulation during sleep ($p = 0.24$). In contrast, their performance was significantly worse than in Gr REM ($p < 0.0029$) (Table 15, Figure 37). In addition, hit rates during retest were positively related to the number of sounds delivered during REM sleep in the Gr REM ($r = 0.45$), and negatively so in the Gr New ($r = -0.58$), showing a significant difference between groups ($p=0.0182$). The latter result further suggests that only cues previously associated during wakefulness induced plasticity favourable to memory enhancement, whereas non-specific cues disrupt REM sleep. Arousals are unlikely to explain the gain in recollection observed in Gr REM because none of the subjects mentioned perceiving auditory stimulation during the experimental night.

We next addressed the question of whether the recollection rates observed after auditory cueing during REM sleep could be achieved by the normal process of memory consolidation, that unfolds across several days and nights. In a final control group (Gr Time, $N=13$), subjects were allowed to sleep 4 nights at home following the habitual sleep/wake schedule, without any auditory stimulation. The recollection rates were lower after 4 nights of usual sleep than in the Gr REM (51.0 %, $p=0.007$). Both negative and neutral items were better remembered after stimulation during REM sleep than after 4 nights of normal sleep (Gr REM vs. Gr Time, Neg-R: $p<0.001$, Neu-R: $p=0.003$). However, negative items elicited fewer familiarity responses after auditory cueing during REM sleep rather than 4 nights of regular sleep (Neg-K: $p=0.01$), a finding that did not hold for neutral items (Neu-K: $p=0.15$).

Intriguingly, correct rejections were fewer in Gr REM, relative to controls (Gr REM : 76.4%; Gr No : 90.5 %, $p= 0.004$; Gr st2 : 89.2%, $p = 0.008$; Gr New : 86.7%, $p = 0.04$) although not significantly relative to Gr Time (82.6%, $p=0.22$) (Figure 37, Table 15).

These results account for a more lenient decision criterion in the Gr REM than in controls (Gr REM : -0.3 ; Gr No : $+0.3$, $p = 0.006$; Gr st2 : 0.2 , $p = 0.01$) although this effect fell short significance in Gr New (0.1 , $p =0.079$) and was not significant relative to Gr Time (0 , $p=0.16$) (Figure 37, Table 15). These findings are reminiscent of spurious connections promoted by REM sleep.

The neural correlates of the retrieval session were assessed by fMRI for all subjects. The main effect of memory (R>K responses) showed a significant activation in a large fronto-parietal network and in the hippocampus. All these regions are involved in episodic retrieval (Henson et al., 2005; Yonelinas et al., 2005; Sterpenich et al., 2006; Gais et al., 2007; Sterpenich et al., 2007) (Table 4S2, Figure 41B). To further understand the influence of conditioned cues presented during REM sleep leading to an enhancement in recollection, we looked at the contrast comparing of the Gr REM compared to other controls groups during the retrieval. In the Gr REM, recollection elicited significantly larger responses than in any other groups in the calcarine sulcus, involved in face imagery (Ishai et al., 2002) and a multimodal region of the temporo-occipital cortex, involved in the perception of synchronous visual and auditory stimuli (Macaluso et al., 2004) (Table 16, Figure 39). Inclusive masking showed that these areas had been recruited during encoding. This finding strongly suggests that presentation of conditioned cues during REM sleep substantially reorganized memory traces within an auditory-visual circuit activated during encoding.

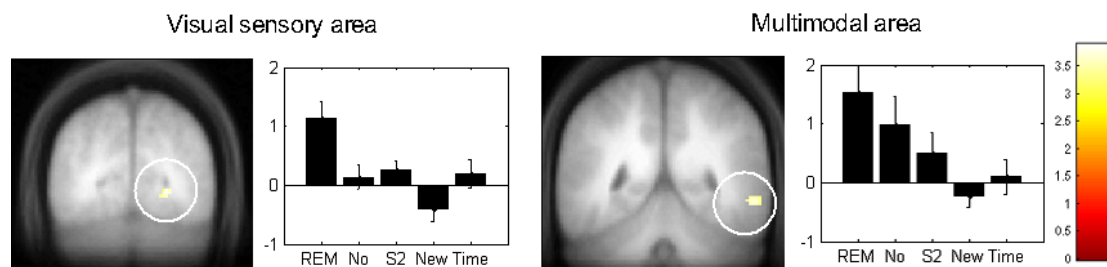


Figure 39 : Interaction between memory and sleep (R>K) x (Gr REM > controls groups). The calcarine and the superior temporal gyrus are displayed on the mean structural MR image, display at $p < 0.001$ uncorrected, significant after svc. The parameter estimates represent the recollection versus familiarity for all (neg+neu) items, for each group.

Intriguingly, despite the absence of between-group differences in recollection performance between emotional and neutral faces, the comparison between the Gr REM and all the other groups showed significant activation in the fusiform gyrus, the calcarine sulcus, the transverse temporal gyrus and in the medial geniculate body (Figure 40). These areas have shown to be involved respectively in face processing (Rhodes et al., 2004), in face imagery (Ishai et al., 2002), in the perception of sounds

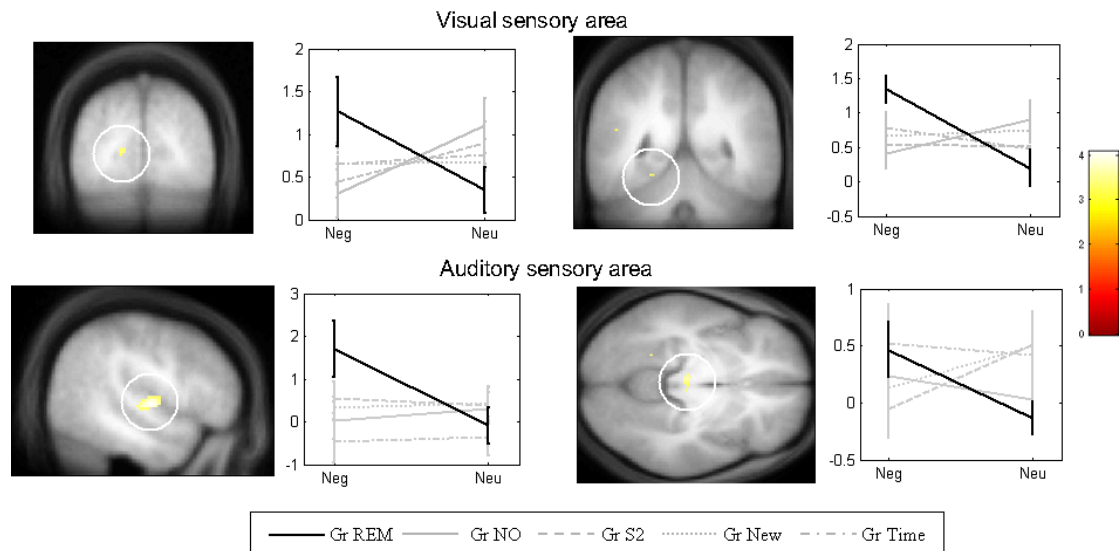


Figure 40 : Interaction between emotion, memory and sleep ($Neg > Neu$) x ($R > K$) x ($Gr\ REM > controls$). The calcarine, the fusiform gyrus, the transverse temporal and the geniculate body are displayed on the mean structural MR image, display at $p < 0.001$ uncorrected, significant after svc. The parameter estimates represent the recollection versus familiarity for emotional and neutral items separately, for each group.

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Side | Z-score | P_{svc} |
|---|-------------------------------|------|---------|-----------|
| Effect of memory (R>K) | | | | |
| Calcarine sulcus | 22,-80,0 | R | 3.67 | 0.006 |
| Multimodal area | 58,-54,-6 | R | 3.52 | 0.010 |
| Interaction between emotion and memory (R>K) x (Neg>Neu) | | | | |
| Fusiform gyrus | -24,-54,-10 | L | 3.19 | 0.03 |
| Calcarine | -16,-84,8 | L | 3.27 | 0.024 |
| Medial geniculate body | -6,-24,-10 | L | 3.48 | 0.013 |
| | 6,-26,-8 | R | 3.14 | 0.035 |
| Transverse temporal gyrus | 50,-12,6 | R | 3.27 | 0.024 |
| | -36,-24,0 | L | 3.32 | 0.026 |

Table 16 : Cerebral correlates of the retrieval session. Comparisons between Gr REM and other control groups

(Dhankhar et al., 1997; Lasota et al., 2003) and in relaying and transforming auditory stimulation in the cortex (Devlin et al., 2006). The parameter estimates showed that the difference between negative and neutral remembered items was larger for the Gr REM than for control groups. These results suggest that the emotional significance of encoded stimuli favours the reorganisation of memory traces during REM sleep into cortical areas.

4.3. Discussion

In this study, we demonstrated that auditory cues associated to a learned material during encoding and presented during phasic REM sleep enhanced recollection and its neural correlates. The study of various control groups allowed us to show that these effects are due to a selective influence of conditioned cues on memory traces during phasic REM sleep and cannot be achieved by several nights of habitual unmodified sleep. The cerebral correlates of the recollection relative to this enhancement only include visual and auditory cortices related to the previous encoding process. Interestingly, we observed no hippocampal activation, as suggested by the standard consolidation hypothesis proposing a reorganisation of the memory trace in a hippocampo-cortical dialogue during non REM sleep (Buzsaki, 1996). REM sleep is characterized by a high cholinergic drive, in contrast to SWS, blocking the hippocampo-neocortical dialogue (Marrosu et al., 1995). The recruitment of cortical areas during recollection is in agreement with the model of Hasselmo proposing that REM sleep allows neocortical structures to undergo a process of re-analysis, using information's transferred from the hippocampus to neocortical areas during SWS (Hasselmo, 1999). PGO waves, probably related to rapid eye movements during REM sleep could reflect the major cellular component of brain plasticity during this particular sleep stage (Datta et al., 2008).

On the other hand, the recollection of emotional items is not differentially affected than neutral ones by the presentation of conditioned cues during REM sleep. This contrasts with previous findings had provided evidence the role of REM sleep in emotional memory consolidation. In animals, associative plastic changes related to fear conditioning were more pronounced during REM sleep (Hennevin et al., 1998) than during SWS (Hennevin and Maho, 2005). In humans, late sleep deprivation

including mainly REM sleep prevents the otherwise observed emotional memory enhancement (Wagner et al., 2001). Our lack of emotional effect is probably due to the presentation of cues associated with both negative and neutral faces during encoding. Nevertheless, emotion favours the reorganisation of the memory trace into cortical areas. This effect can be explained by the activation of the amygdala, during REM sleep in humans (Maquet et al., 1996a).

In summary, our results support the hypothesis of a reorganisation of the declarative memory trace (negative or neutral) in cortical areas during REM sleep.

4.4. Material and method

4.4.1. Subjects

Seventy normally-sighted healthy volunteers (35 women and 35 men, mean age $21,6 \pm 2.2$ years) participated in this fMRI study. A semi-structured interview established the absence of medical, traumatic, psychiatric or sleep disorders. All participants were non-smokers, moderate caffeine consumers and were not on medication. They were not depressed as assessed by the Beck depression scale (Steer et al., 1997) and the STAI-S, and not anxious as assessed by the STAI-T. Extreme morning and evening types were excluded (Horne and Ostberg, 1976). None of the subjects complained of excessive daytime sleepiness as assessed by the Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991) and of sleep disturbances as determined by the Pittsburgh Sleep Quality Index Questionnaire (Buysse et al., 1989). All participants were right-handed as indicated by the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). Subjects were split in 5 groups (see above) of 14 subjects (7 women and 7 men in each group). The self assessment questionnaires (depression, anxiety, sleepiness, sleep quality and circadian rhythms) and age did not differ significantly between the 5 groups ($p > 0.5$, Bonferroni test). Two subjects of the group “New” and one subject of the group “Time” were discarded before analysis because they rated significantly less emotions during the valence rating of the encoding session (more than the mean plus two times the standard deviation). 67 subjects were eventually included in the analysis. Participants gave their written informed consent to take part in this study and received a financial compensation for their participation. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Liège.

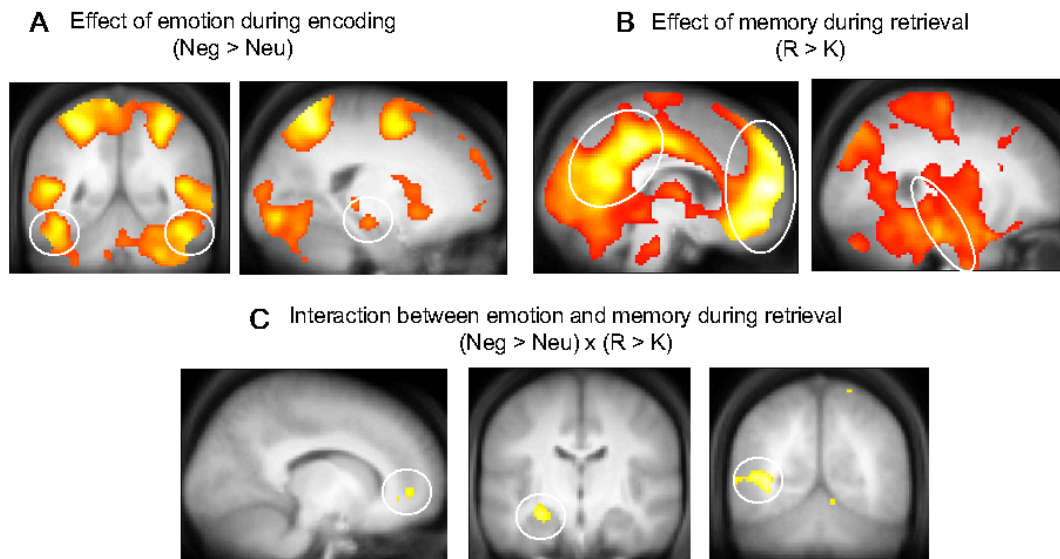


Figure 41: Cerebral correlates of the declarative task for all subjects. **A**: Main effect of emotion during encoding. (Bilateral fusiform gyri, amygdala) **B**: Main effect of memory during retrieval. (Medial prefrontal cortex, precuneus, hippocampus) **C**: Interaction between emotion and memory during retest. (Medial prefrontal cortex, amygdala, fusiform gyrus). All the regions are displayed on the mean structural MR image, display at $p < 0.001$ uncorrected.

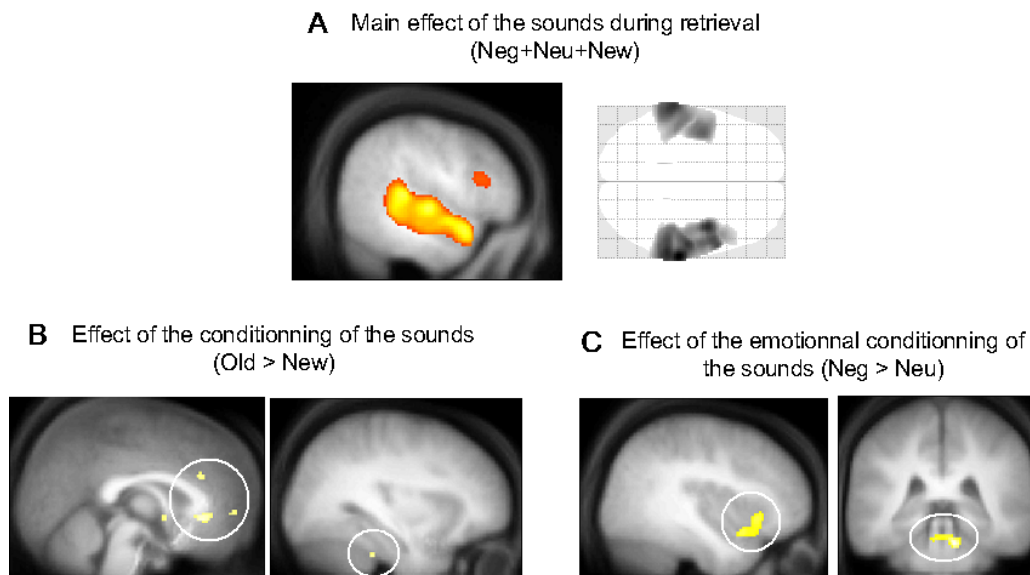


Figure 42: Cerebral correlates of the conditioning task for all subjects. **A**: Main effect of the 3 sounds (neg+neu+new sounds). (Bilateral transverse temporal gyrus) **B**: Effect of the conditioning (old > new sound) modulated by decrease in time (medial prefrontal cortex, fusiform gyrus) **C**: Effect of the emotional conditioning (neg > neu sound) modulated by decrease in time (insula, locus coeruleus). All the regions are displayed on the mean structural MR image, display at $p < 0.001$ uncorrected.

4.4.2. Protocol

Volunteers followed a 4-day constant sleep schedule (2300 h – 0700 or 2400h – 0800h \pm 30 min) before the experiment. Compliance to the schedule was assessed, using both sleep diaries and wrist actigraphy (Actiwatch, Cambridge Neuroscience, Cambridge, UK). According to the sleep diaries, mean quality and sleep duration for the 2 nights preceding the experiment did not differ between groups ($p > 0.05$). Around one week before the experiment, volunteers performed a habituation night at the laboratory. This night served to adapt the volunteers to sleep in the laboratory with EEG electrodes attached and to verify that they had a normal sleep. Subjects came at the laboratory between 20.30 and 22.00 to perform the encoding session in the fMRI scanner. They had to rate the valence and intensity of emotion on negative and neutral faces. Each face was presented together with a sound. There were 2 types of sounds: the first was always associated with negative faces and the second was always associated with neutral faces in order to induce a conditioning between the sound and the emotional valence. Post-hoc debriefing revealed that the subjects were not aware of the conditioning. After the encoding session, electrodes were attached for the sleep recording and subjects went to bed between 2300h and 2400h. Sleep was monitored by standard polysomnography (V-Amp, Brain Products, Gilching, Germany) including 6 EEG (Fz, Cz, Pz, Oz, C3, C4), EMGs, and vertical and horizontal EOG recordings. Sleep stages were classified online according to the criteria described by Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968). Before sleep, sound detection threshold for each individual subject were determined. Sounds were presented via small headphones placed in the ear of the volunteer during all the night. Sounds were presented during the second part of the night, between 04.30 and the wake time, REM sleep being more abundant in this part of the night. It was an audible but not awaking sound, the volume corresponded to the minimal threshold of detection plus 40%. Subjects were split in 5 groups according to the stage of sleep where sounds occurred (Figure 36B). In the first group (“Gr REM”), the two sounds were conditioned with the faces during encoding. Both sounds were represented during the initiation of the ocular movements during REM sleep (phasic REM sleep) (Figure 43). These rapid eye movements seems to be related to PGO waves described in animals (Datta et al., 2004), and reflect a particular state of brain plasticity in human.

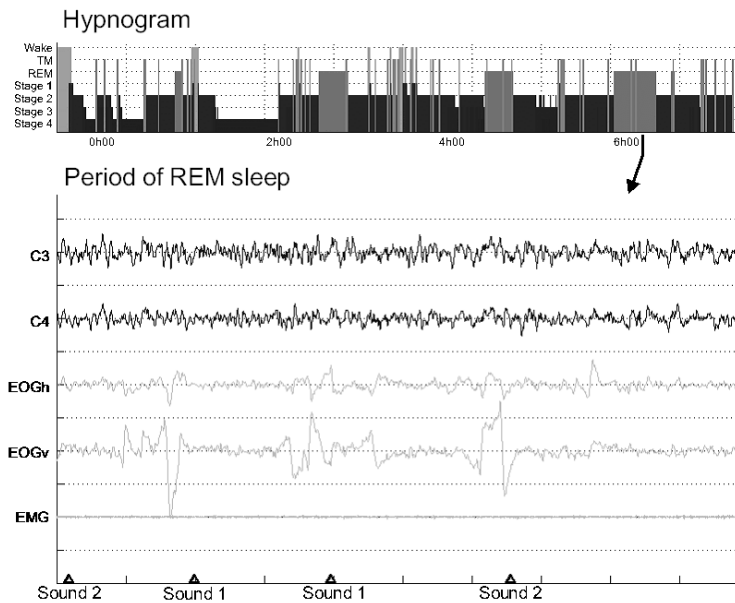


Figure 43 : Example of a night of sleep and a period of REM sleep. Both sounds are randomly presented during the ocular saccades of REM sleep

For the second group (“Gr No”), the sounds were presented during encoding but not during sleep. To control for the specific effect of REM sleep on memory plasticity, we realized a third group (“Gr St2”). The sounds were conditioned during encoding and presented during stage 2 of non REM sleep at the same circadian phase as for the Gr REM (Figure 44). A fourth group (“Gr New”) was used to control for a non-specific effect of sound on consolidation during REM sleep. The sounds were not presented during encoding and hence not associated to the faces, but were sent during ocular movements of REM sleep, as in the Gr REM. These sounds were so integrated as new sounds during sleep for these subjects. Finally, the volunteers of the last group (“Gr Time”) heard the sounds during encoding but not during the post-training sleep. They were allowed to sleep 3 more nights to test the effect of normal consolidation over time. Contrary to others, these subjects slept the 4 following nights at home.

For the groups REM, St2 and New, a mean of $140,26 \pm 26$ sounds were presented during the second part of the night. The number of sounds did not differ between groups ($p > 0.05$). During REM sleep, sounds were presented during the two or three last cycles by bursts. In stage 2, periods of presentation of sounds were matched with periods in REM sleep. In sum, groups only differed by the presentation of 140 sounds of 1 s, hence 2.20 min of stimulation in different conditions.

The retest session took place the next evening (excepted for the Gr Time, where it took place the fourth evening after the encoding session) between 16.30 and 20.00, at the same circadian phase as during encoding.

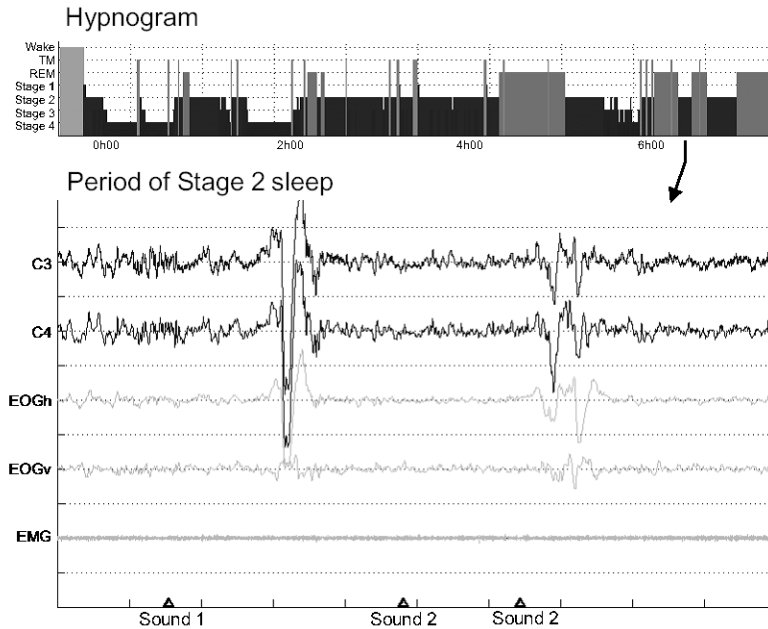


Figure 44 : Example of a night of sleep and a period of stage 2 sleep. Both sounds are randomly presented during this sleep stage.

4.4.3. Experimental material

Stimuli consisted in 120 negative and 120 neutral faces, with equal part of men and women in each category. Only faces were selected because they are encoded by a specific brain region, the fusiform face area (Rhodes et al., 2004). A part of the set of stimuli was taken from the International Affective Pictorial System (Lang et al., 1999) and it was completed by additional faces. Twelve unrelated subjects rated the new set of pictures for emotional valence on a 4-point scale (0: neutral, 4: very negative). The cerebral correlates of the rating were assessed by fMRI. The mean emotional valence was 2.6 ± 0.4 for the negative faces and 1.3 ± 0.2 for the neutral ones. Moreover, the amygdala and the fusiform gyrus were more activated during the presentation of negative than neutral faces, demonstrating a sufficient emotional difference between the two valence categories. Each category contains similar proportion of simple and complex context around the face.

Auditory stimuli consisted in 3 neutral 1-second sounds. The sounds consisted of chirps of increasing or decreasing frequency between 220 Hz to 440 Hz. A Gaussian windowing attenuated edge effects .

4.4.4. Task

Each subject was scanned during the encoding and the retrieval sessions (Figure 36A).

During the first session, 90 faces of each emotional valence were randomly chosen and presented, by groups of 6 faces of the same valence consecutively in order to enhance the emotional impact. The order of the face and the order of the groups were randomized. Each face was displayed for 3 sec ($17^\circ \times 23^\circ$). Once the stimulus disappeared, the subjects were asked to rate the valence and the arousal of the face using a adapted version of the SAM rating system (Bradley and Lang, 1994). For the valence, subjects had a maximum of 10 s to choose between two icon, one representing negative emotion, and the second representing neutral emotion, by pressing a keypad held in the right hand. For the arousal, subjects had 10 s to choose between 4 icons representing an increasingly high intensity of emotion (low to very high intensity), by pressing on a keypad in 10 s maximum (Figure 36A). Participants were unaware that their memory for the faces would be subsequently probed. Between the pictures, a fixation cross ($3.75^\circ \times 3.75^\circ$) was displayed on a light background during 1.5 s. Between the groups of faces of same emotional valence, the fixation cross was displayed during 10 –15 s to account for a baseline condition. Two of the three sounds were randomly chosen for the encoding of each subject: one was associated with emotional faces and the second was associated with neutral faces. The last one was presented during the retrieval as a new sound. The sounds appeared during the presentation of the face, after 500 ms of the onset, and lasted for 1 s.

During the retrieval session, 90 previously presented faces of each category (negative and neutral) were considered as “old” pictures and were mixed with 30 new faces of each category, which had not been presented during encoding. The 240 pictures were presented in a random order. Each picture was displayed for 2 s ($17^\circ \times 23^\circ$) and participants had a maximum of 10 s to choose one of 3 possible responses: “Remember”, “Know” or “New”. A “Remember” response indicated that the recognition of the item was associated with retrieval of specific contextual details during encoding (for example, the rating of emotional valence). A “Know” response

was associated with the feeling of having encoded the item but without being able to retrieve any further specific details. A “New” response was given when the participant thought the item had not been presented during encoding. Participants gave their responses on a three-button keypad, which they held in their right hand. In a debriefing after the retest, we asked the subjects to justify their “Remember” and “Know” responses to ensure that they understood the instructions properly. Before the apparition of the face, a fixation cross was displayed during 1.5 s. Again, 45 null events of 5 s were randomly introduced between the other trials. During the retrieval session, we aimed at measuring the extinction of the conditioning of the encoding between the sounds and the emotional or neutral faces. The three sounds (negative, neutral and new) were presented randomly between the faces, together with a fixation cross of 2 s. Each sound was presented 30 times. At the end of the session, subjects rated the 60 new pictures for emotional valence with the adapted SAM scale used during the encoding. During a short fMRI session before the encoding and the retrieval, volunteers had to set the volume level of the sounds to ensure an optimal auditory perception during scanning.

4.4.5. Analysis of behavioral data

Memory performances were assessed by the percentage of old items correctly identified as remembered (R), old items correctly identified as know (K), old items identified as new (miss), new items identified as new (correct rejections), and new items identified as old (false alarms). Two repeated measure ANOVAs were performed to test the effect of sleep on the different measures of memory (independently of emotion) and the effect of sleep on emotional memory respectively. The first repeated measure ANOVA with memory (R vs. K vs. Miss vs. Cr vs. Fa) as within-subject factor and sleep group (Gr REM vs. Gr No vs. Gr St2 vs. Gr. New vs. Gr Time) as between-subject factor was performed to test the effect of sleep on memory. Post-hoc comparisons (LSD Fisher Test) compared groups.

For the second ANOVA, items were split according to the subjective rating of emotion. The ANOVA including memory (R vs. K) and emotion (Neg vs. Neu) as within-subject factors and sleep group (Gr REM vs. Gr No vs. Gr Stage2 vs. Gr. New vs. Gr Time) as between-subjects factor was performed to test the effect of sleep on emotion, memory and their interaction. Post-hoc comparisons (LSD Fisher Test)

compared the percentage of remembered and familiar responses according to the emotional valence between groups.

We calculated also the discrimination index (d') and the criterion (C) according to the procedure of Snodgrass and Corwin (Snodgrass and Corwin, 1988) for each group. T-tests were performed to compare groups with these variables (d' and C). A negative criterion means that subjects are permissive, a positive criterion means that subjects are more conservative and a criterion close to zero suggest that subjects are unbiased in their decision.

4.4.6. Functional MRI acquisition

Data were acquired with a 3T head-only MR scanner (Allegra, Siemens, Erlangen) using a gradient echo EPI sequence (32 transverse slices with 30 % gap, voxel size: 3.4x3.4x3.4 mm, TR: 2460ms, TE: 40ms, FA: 90°, 220 mmFOV). Between 605 and 800 functional volumes were acquired during encoding (between 25 and 32 min) and between 565 and 730 functional volumes during retest (between 23 and 30 min). In all sessions, the first three volumes were discarded to account for magnetic saturation effects. A structural MR scan was acquired at the end of the experimental session (T1-weighted 3D MP-RAGE sequence, TR: 1960 ms, TE: 4.43 ms, TI: 1100 ms, FOV: 230 x 173 mm², matrix size 256 x 192 x 176, voxel size: 0.9 x 0.9 x 0.9 mm). Pictures were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the subject could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil. Sounds were transmitted using MR CONTROL amplifier and headphones (MR Confon, Magdeburg, Germany).

4.4.7. Functional MRI analysis

Functional MRI data were analyzed using Statistical Parametric Mapping, SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) implemented in MATLAB 6.7 (Mathworks Inc., Sherbom, MA). Functional scans were realigned using iterative rigid body transformations that minimize the residual sum of square between the first and subsequent images. They were normalized to the MNI EPI template (2D spline, voxel size: 2x2x2 mm) and spatially smoothed with a Gaussian kernel with full-width at half maximum (FWHM) of 8 mm.

Data were processed using two-step analysis, taking into account the intra-individual and inter-individual variance respectively. For each subject, brain responses were

modeled at each voxel, using a general linear model. During encoding, 4 trial types were modeled: negative or neutral images subsequently correctly remembered (“Neg-R”, “Neu-R”) and negative or neutral images subsequently correctly identified as known (“Neg-K”, “Neu-K”). An additional trial type consisted of subsequently forgotten images. The 2 sounds were not modeled because they appeared together with the faces. During the retrieval session, 6 trial types were modeled for the faces: old negative or neutral images correctly remembered (“Neg-R”, “Neu-R”), old negative or neutral images correctly identified as known (“Neg-K”, “Neu-K”), new negative or neutral images correctly identified as new (“Neg-N”, “Neu-N”). An additional trial type consisted of all forgotten images (misses) and false alarms items. The three sounds were also modeled because they appeared separately to the faces. The old sound previously associated with emotional faces (“sound_neg”), the old sound previously associated with neutral faces (“sound_neu”), and the new sound associated with any face (“sound_new”). Moreover, there is a possible extinction of the association with time if the conditioned stimulus is not simultaneously presented with the unconditioned stimulus. This could be the case during the retrieval session. Therefore we added 3 further regressors, representing the modulation of brain response during the presentation of each sound by linear decreased time. The subjects of the group New were not included in the contrasts about the sounds because they were not conditioned during encoding. Each picture was categorized as neutral or negative based on the individual subjective ratings of the valence (first question during encoding).

For each trial type, a given item was modeled as a delta function representing its onset. The ensuing vector was convolved with the canonical hemodynamic response function, and used as a regressor in the individual design matrix. Movement parameters estimated during realignment (translations in x, y and z directions and rotations around x, y and z axes) and constant vector were also included in the matrix as a variable of no interest. High pass filter was implemented using a cut off period of 128s in order to remove the low frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm using an autoregressive model of order 1 (+ white noise).

For the encoding session, linear contrasts estimated the main effect of emotion for the first presentation of the faces (negative vs. neutral). For the retest session, linear contrasts estimated the main effect memory (remember vs. know) and more

interestingly the emotion by memory interaction. [(Neg-R > Neu-R) – (Neg-K > Neu-K)]. Linear contrasts also estimated the main effect of the 3 sounds during retest (sound_neg + sound_neu + sound_new), the effect of the conditioning between sound and faces modulated by time [((sound_neg + sound_neu) > sound_new) x decreasing modulation by time], and the effect of the emotional conditioning modulated by time [(sound_neg > sound_neu) x decreasing modulation by time].

The resulting set of voxel values constituted a map of t statistics [SPM(T)]. The individual summary statistical image were spatially smoothed with a Gaussian kernel with FWHM of 6 mm and used in a second level analysis, corresponding to a random effect analysis. The second level analysis consisted in an ANOVA testing for the effect of interest for all subjects and for the Gr REM compared to other controls groups. This contrast corresponded to a memory by sleep group interaction or a memory by emotion by sleep group interaction. The resulting set of voxel values was thresholded at $p < 0.001$ (uncorrected). Statistical inferences were corrected for multiple comparisons using Gaussian random field theory at the voxel level in a small spherical volume (radius 10 mm) around a priori locations of structures of interest, taken from the literature.

Acknowledgements

This study was supported by the Belgian *F.N.R.S.*, the *F.M.R.E.*, the *University of Liège*, and *PAI/IAP P5/04*. VS, CS, LM, EB, CP, FC and PM are supported by the *F.N.R.S.*

Discussion générale et perspectives

Résumé des résultats principaux

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses études tentent de démontrer que le sommeil est favorable à la consolidation de la mémoire. Les chercheurs se sont focalisés sur la mémoire déclarative, qui est la récupération consciente des faits, et la mémoire procédurale, qui est la mémoire inconsciente des habilités motrices. Ils ont montré que la privation de sommeil altère les performances, que l'apprentissage modifie l'architecture du sommeil, que des stimulations durant le sommeil en relation avec les informations apprises augmentent la mémoire, que des réactivations des réseaux impliqués dans une tâche se font durant le sommeil post-apprentissage.

Ces études sont basées sur des recherches sur l'animal, chez le sujet sain et chez les patients. L'augmentation de la mémoire se fait via des modifications microscopiques au niveau synaptique durant le sommeil, mais également via des modifications au niveau macroscopique, suggérant que le sommeil favorise la réorganisation de la trace mnésique vers des aires corticales. Il existe un pan de la mémoire qui est peu étudié dans la recherche sur le sommeil : c'est la mémoire émotionnelle. L'originalité de cette thèse repose sur l'étude du rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle en analysant ce processus au niveau macroscopique par l'IRM fonctionnelle. Comme il existe peu d'études sur le sujet, nous avons étudié la question en différentes étapes : à l'éveil, puis 3 jours après une privation de sommeil, ensuite 6 mois après une privation de sommeil, et enfin en étudiant le rôle spécifique du sommeil REM.

1) Tout d'abord, nous avons déterminé quelles étaient les régions cérébrales impliquées dans la récupération d'informations émotionnelles à l'éveil. Comme il a déjà été démontré, nous avons mis en évidence une réponse significative dans l'amygdale et dans le lobe temporal médial plus grande pour les stimuli émotionnels correctement reconnus que pour les stimuli neutres. La nouveauté de cette étude a consisté à corrélérer la réponse émotionnelle avec l'activation autonome mesurée par la dilatation de la pupille durant l'encodage. Cette mesure est plus rapide que celles précédemment utilisées comme le rythme cardiaque (Critchley et al., 2002) ou la conductance cutanée (Williams et al., 2001). Nous avons mis en évidence que le locus coeruleus s'activait à la récupération en proportion de l'éveil émotionnel de

l'encodage, et que celui-ci interagissait avec l'amygdale lors de la récupération d'items encodés dans un contexte négatif. Ce résultat est important dans le domaine de la mémoire émotionnelle puisqu'il fait le lien entre les études réalisées chez l'animal et chez l'homme. En effet, chez l'animal, de nombreuses recherches ont démontré que les hormones de stress, et notamment l'adrénaline, modulent l'activité de l'amygdale pour favoriser la mémorisation des émotions (McGaugh, 2004a). L'adrénaline est sécrétée principalement par le locus coeruleus et l'activation de celui-ci augmente l'attention et favorise la mémoire (Sara et al., 1994). Chez l'homme, quelques études ont également induit des changements de la sécrétion de noradrénaline par des agents pharmacologiques. Les auteurs ont observé des modifications des performances mnésiques et des modifications dans les réseaux cérébraux qui les sous-tendent (Strange and Dolan, 2004). Récemment, la dilatation de la pupille a été reliée à l'activation du locus coeruleus pour une tâche de rivalité perceptuelle, ce qui permet de confirmer la relation entre le diamètre pupillaire et l'activation du LC observé dans notre étude (Einhauser et al., 2008). Mais il n'existait pas de lien clair entre le fonctionnement de la mémoire émotionnelle et le site de sécrétion de la noradrénaline chez l'homme. Notre première étude permet donc de démontrer pour la première fois ce lien.

2) Après avoir montré que l'amygdale et le lobe temporal médial sont bien impliqués dans la récupération de souvenirs émotionnels, nous avons décidé de mettre en évidence l'impact du sommeil dans la consolidation de la mémoire émotionnelle. Les deux seules études existant chez l'homme sur ce sujet ont réalisé une mesure comportementale de la mémoire après une période contenant soit de l'éveil, soit du sommeil (la période d'éveil étant placée le jour (Hu et al., 2006) ou la nuit (Wagner et al., 2001) selon les études). Nous avons opté pour la privation totale de sommeil car elle permet de mettre directement en évidence des modifications des corrélats cérébraux de la récupération résultant d'une période de consolidation ayant contenu ou non une période de sommeil, en s'affranchissant du facteur circadien qui entrave les études précédentes. Dans notre deuxième étude, deux groupes de volontaires ont réalisé une tâche d'encodage incident de stimuli émotionnels. La session de récupération des stimuli négatifs, neutres et positifs a eu lieu 3 jours plus tard. Les deux groupes ne diffèrent que par la présence ou non de sommeil la nuit après

l'encodage. Les sujets privés de sommeil montrent une détérioration des performances pour les stimuli positifs et neutres mais pas pour les stimuli négatifs. Les sujets autorisés à dormir activent l'hippocampe et le cortex médial préfrontal qui sont fonctionnellement connectés, ce qui suggère que le sommeil aide à la réorganisation de la trace mnésique via un dialogue hippocampo-cortical. La session à 72 heures est un intervalle idéal pour caractériser la consolidation en cours : nous voyons à la fois l'hippocampe, qui est impliqué dans la récupération de souvenirs récents (Squire et al., 2004), et le cortex médial préfrontal (Frankland and Bontempi, 2005), qui est impliqué dans le rappel de souvenirs anciens (Squire and Alvarez, 1995). L'hypothèse du dialogue hippocampo-cortical a été démontrée dans de nombreuses études sur la mémoire déclarative (Squire and Alvarez, 1995) mais n'a jamais été investiguée dans le domaine de la mémoire émotionnelle. Nous montrons ici que les émotions stimulent ce processus durant le sommeil puisque la différence des corrélats cérébraux entre les groupes de sujets est largement plus grande pour les stimuli émotionnels que pour les neutres. Les sujets privés de sommeil activent l'amygdale et le cortex occipital qui sont aussi fonctionnellement connectés, plus pour les stimuli négatifs que pour les neutres. Ce résultat n'est observé que pour les émotions négatives qui induisent une large activation émotionnelle. Dans un contexte évolutif, on peut donc suggérer que ce réseau alternatif permet de récupérer des événements potentiellement dangereux pour la survie malgré une privation de sommeil, ce qui est un mécanisme très écologique. Le réseau comprend l'amygdale et le cortex visuel qui sont les régions impliquées dans la perception des émotions (Morris et al., 1998; Adolphs, 2004). Il sera moins efficace à long terme puisqu'il ne favorise pas la consolidation du souvenir. Ce système alternatif est donc très intéressant puisqu'il démontre que le cerveau contient des réseaux redondants qui permettent d'arriver aux mêmes résultats comportementaux peu de temps après l'encodage, malgré une privation de sommeil.

3) La consolidation de la mémoire est un phénomène qui prend du temps. Une étude a montré que l'effet de l'émotion sur la mémorisation et la modulation de l'amygdale sur l'hippocampe sont toujours présents après un an (Dolcos et al., 2005). Le sommeil REM post-apprentissage est impliqué dans la récupération à très long terme de textes émotionnels, mais les résultats de cette étude ne se basent que sur un nombre limité

d'items (une question sur des textes émotionnels ou neutres) (Wagner et al., 2006). Ce résultat est insuffisant pour comprendre l'effet du sommeil sur la consolidation à long terme. Nous avons donc scanné à nouveau les volontaires 6 mois après l'encodage pour mettre en évidence l'effet du temps sur la consolidation pendant le sommeil. Nous avons mis en évidence que le délai entre l'encodage et la récupération favorise une réorganisation de la trace mnésique pour les informations indépendamment de leur valence émotionnelle. La récupération des stimuli, qui recrutait d'abord l'hippocampe à 3 jours, recrute d'avantage des aires corticales, notamment le cortex préfrontal ventral médial à long terme. Mais nous n'observons que de modestes modifications dues au sommeil. En revanche, pour les stimuli émotionnels, nous observons des différences considérables d'activations cérébrales entre les groupes de sujets autorisés à dormir et les sujets privés de sommeil, même si les groupes ne diffèrent que par la première nuit post-apprentissage durant cet intervalle de 6 mois. Les sujets autorisés à dormir recrutent le cortex préfrontal médial, l'amygdale et le cortex occipital plus que les sujets privés de sommeil et plus pour les stimuli émotionnels que pour les neutres. Ce résultat démontre pour la première fois que le sommeil modifie les corrélats cérébraux de la récupération émotionnelle même longtemps après l'apprentissage et que les émotions favorisent la réorganisation à long terme de la mémoire durant le sommeil.

4) Suite à ces deux études, nous avons démontré pour la première fois que le sommeil modifie les corrélats cérébraux de la récupération émotionnelle chez l'homme. Habituellement, on distingue deux types de sommeils : les sommeils REM et non-REM, impliqués dans la consolidation des mémoires procédurale et déclarative respectivement (Plihal and Born, 1999). D'après les quelques études réalisées chez l'animal et chez l'homme, il semblerait que le sommeil REM soit un site privilégié pour la consolidation de la mémoire émotionnelle (Hennevin et al., 1995; Maho and Hennevin, 1999; Wagner et al., 2001; Silvestri, 2005). Nous avons donc décidé de tester cette hypothèse. Dans cette expérience, nous avons créé une association entre des amorces auditives et des stimuli neutres ou émotionnels encodés explicitement. Durant la nuit, nous avons représenté les sons associés à des images émotionnelles et neutres durant les différents stades de sommeil afin d'induire une réactivation de la trace mnésique associée à ces sons. Nous avons ensuite testé le rappel des images et

l'extinction de l'association entre les sons et les émotions le lendemain. Nous avons observé que la reconnaissance était améliorée lorsque les sons étaient précédemment appris et présentés durant le sommeil REM par rapport à un groupe de sujets contrôles qui n'a pas reçu de sons durant le sommeil. Nous avons également démontré que cette amélioration des performances est spécifique du sommeil REM puisqu'elle n'est pas observée lorsque nous présentons les sons durant le sommeil de stade 2. L'amélioration des performances dépend également de l'association préalable des amorces aux stimuli car si ces amorces ne sont pas associées durant l'éveil à des stimuli, leur présentation durant le sommeil REM n'améliore pas les performances. Enfin, nous avons testé que le processus normal de la consolidation après 4 nuits de sommeil n'est pas suffisant pour induire une augmentation des performances. De manière inattendue, les souvenirs émotionnels ne bénéficient pas spécifiquement de cette manipulation puisque les mêmes effets sont observés pour les stimuli neutres (excepté pour le taux de familiarité). Les résultats de neuroimagerie démontrent que la présentation des amorces conditionnées en sommeil REM a modifié les réponses cérébrales lors du rappel. Ces modifications se caractérisent par le recrutement non seulement des aires visuelles, mais également des aires d'association auditivo-visuelles lors de la récupération des visages. Ces résultats suggèrent que le sommeil REM a offert une plasticité cérébrale particulière et favorable pour renforcer les connexions cortico-corticales de la trace mnésique dans les aires d'encodage de l'information (aires visuelles), mais qu'il a aussi retravaillé la trace mnésique multiple (amorces auditives associées à des images visuelles) en une forme de réseau unique. Durant ces dernières années, la majorité des études ont investigué le rôle du sommeil lent dans la consolidation de la mémoire déclarative. Les résultats de notre étude démontrent que le sommeil REM joue aussi un rôle majeur dans la consolidation. Bien que nous n'observions que de faibles différences au niveau comportemental entre la récupération des stimuli négatifs et des stimuli neutres entre groupes, l'interaction entre émotion et mémoire au niveau cérébral, c'est-à-dire les régions plus activées lors de la récupération de stimuli négatifs que des stimuli neutres, diffère significativement entre les groupes. Les sujets ayant reçu des sons conditionnés durant le sommeil REM activent d'avantage les aires sensorielles associées à la tâche (les aires visuelles et auditives primaires) que les autres groupes contrôles. Ce résultat montre que même si les performances ne sont pas très différentes entre les groupes au niveau des émotions (ce qui est probablement dû au fait que nous avons représenté les

deux types d'amorces durant le sommeil), les émotions seraient traitées de manière préférentielle durant le sommeil REM puisque les corrélats cérébraux de leur récupération sont modifiés. Les résultats de cette étude sont intéressants puisqu'ils ont permis de démontrer que le sommeil REM offre une plasticité cérébrale propice à la réactivation de la trace mnésique déclarative, et notamment émotionnelle, puisque la présentation d'amorces d'une durée moyenne totale de seulement 2 minutes et 20 secondes provoque une augmentation des performances de 17 % et une réorganisation de la trace mnésique au niveau cérébral.

Quels sont les mécanismes impliqués dans la consolidation de la mémoire émotionnelle durant le sommeil ?

Dans cette thèse, nous avons tenté d'approcher et de comprendre le phénomène de la consolidation de la mémoire émotionnelle. Nous n'avons estimé celle-ci que de manière indirecte, en caractérisant les réponses lors d'une épreuve de reconnaissance. Néanmoins, nous avons pu étudier la consolidation en comparant des groupes de volontaires qui ont subi l'encodage et la récupération dans les mêmes contextes, mais qui ont eu une période de consolidation différente, notamment lors du sommeil post-apprentissage. Dans l'ensemble, différentes aires cérébrales semblent être impliquées dans la consolidation de la mémoire émotionnelle chez l'homme.

L'amygdale est la région la plus fréquemment décrite dans les études sur l'émotion. Dans chacune des quatre études présentées dans cette thèse, l'effet principal de l'émotion, c'est-à-dire celui qui compare les régions qui sont plus actives durant la présentation de stimuli émotionnels que de stimuli neutres, montre une activation de l'amygdale lors de l'encodage ou de la récupération. L'activation de l'amygdale démontre que les différents stimuli utilisés dans nos études sont émotionnellement compétents. Nous n'observons l'activation de l'amygdale dans l'interaction entre l'émotion et la mémoire que pour le retest à court terme, soit 5 minutes après l'encodage (première étude) et le retest à long terme, soit 6 mois après l'encodage (troisième étude). Cependant, il semblerait que les régions de l'amygdale recrutées lors de la récupération diffèrent selon les délais de consolidation (Figure 45).

Evolution de la localisation de l'amygdale au cours du temps

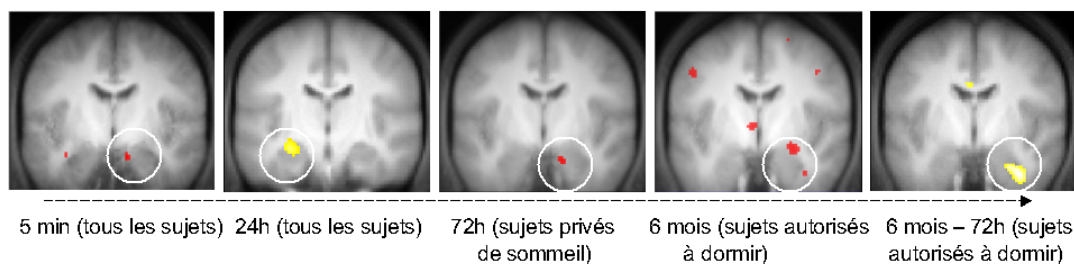


Figure 45 : L'amygdale est activée dans le contraste de l'interaction entre l'émotion et la mémoire de toutes les études présentées dans cette thèse

L'amygdale est composée de plusieurs noyaux possédant des connexions afférentes et efférentes différentes (Amaral et al., 1992a; Pitkanen, 2004). Il est difficile, sur des images IRM telles que les nôtres, de déterminer précisément quels sont les noyaux qui sont activés. Chez l'animal, les noyaux centraux sont considérés comme la voie de sortie de l'information vers les aires cérébrales alors que les noyaux basolatéraux sont perçus comme la voie d'entrée de l'information dans l'amygdale. De plus, tous ces noyaux sont interconnectés. Nous ne pouvons donc pas discerner des voies uniques et spécifiques de connexions sur des images fonctionnelles chez l'homme. Nous pouvons cependant montrer que ce ne sont pas les mêmes noyaux qui participent à la récupération d'items émotionnels après différents délais de consolidation et suggérer que le processus de consolidation s'accompagne d'un remaniement de la trace mnésique à l'intérieur même des circuits amygdaliens. Cet aspect de la consolidation est sans doute l'une des découvertes intéressantes de cette thèse. Il reste un phénomène difficile à expliquer.

Dans la seconde étude de cette thèse, nous n'observons pas d'activation de l'amygdale après 3 jours pour les sujets autorisés à dormir. Par contre, ces mêmes sujets réactivent l'amygdale après 6 mois, plus pour les stimuli émotionnels que pour les neutres et plus que pour les sujets privés de sommeil. Nous faisons l'hypothèse que le retest après 3 jours serait une fenêtre qui nous permettrait de voir la consolidation qui est en cours tandis que le test à 6 mois nous permettrait de voir la trace mnésique en partie consolidée. Nous faisons l'hypothèse que, à long terme, l'amygdale serait réactivée en même temps que les aires sensorielles associées aux stimuli (les cortex visuels) dans lesquelles les souvenirs sont stockés, tandis qu'à 72 heures, les souvenirs ne seraient pas encore stockés définitivement dans les aires

corticales et nous observons un dialogue hippocampo-cortical en cours, favorisé par une période de sommeil. Par contre, nous avons mis en évidence un réseau alternatif impliquant l'amygdale et le cortex visuel pour les sujets privés de sommeil lors de la nuit post-apprentissage, réseau qui n'est plus présent à 6 mois. Il pourrait s'agir d'une forme primordiale de mémoire émotionnelle permettant de maintenir une trace mnésique pendant un temps limité (quelques jours).

L'amygdale que nous observons est latéralisée préférentiellement à droite, excepté celle de la dernière étude qui se trouve à gauche (récupération après 24h). Certains auteurs ont démontré que l'amygdale s'activait à gauche pour les femmes et à droite pour les hommes lorsque les volontaires réalisaient un encodage de stimuli émotionnels ultérieurement reconnus (Hamann, 2005). La latéralisation préférentiellement à droite de l'amygdale dans nos études ne peut pas être attribuée à ce facteur puisque nos groupes de volontaires contiennent une proportion équivalente d'hommes et de femmes.

La littérature sur la récupération de la mémoire émotionnelle indique que l'amygdale module l'activité de l'hippocampe pour favoriser la rétention des stimuli émotionnels (LaBar and Cabeza, 2006).

L'hippocampe est une région impliquée dans la mémoire déclarative (Corkin, 2002). Nous observons qu'il s'active de manière significative dans tous les contrastes comparant les items reconnus versus les items familiers, indépendamment des stimuli utilisés et des sujets recrutés. Selon la théorie classique de la consolidation (Squire and Alvarez, 1995), la trace mnésique est initialement encodée dans des régions corticales et l'hippocampe associe les informations provenant de ces différents modules corticaux. Au fur et à mesure que la consolidation s'opère, une réorganisation de la trace mnésique se réalise, de telle manière que le rappel du souvenir devient progressivement indépendant de l'hippocampe. Dans nos études, nous démontrons que ce phénomène dépend du sommeil puisqu'il est favorisé lorsque les sujets sont autorisés à dormir par comparaison à ceux privés de sommeil. Ces travaux confirment d'autres résultats du laboratoire (Gais et al., 2007). Nous montrons en outre que le caractère émotionnel des stimuli favorise ce processus. Nous montrons aussi que cette réorganisation s'accompagne de changements de l'intégration fonctionnelle. Par exemple, l'hippocampe est fonctionnellement connecté au cortex préfrontal lors de la récupération des stimuli émotionnels que des stimuli neutres.

Nous pourrions supposer que la seule différence consiste en la modulation de l'activité de l'hippocampe par l'amygdale quand les stimuli sont suffisamment émotionnels. La littérature nous indique en effet que l'amygdale influence la consolidation (LaBar and Cabeza, 2006). A ce jour cependant, nous n'avons pas encore imagé directement cette phase.

Un autre résultat important est le rôle exact de l'hippocampe dans la récupération à long terme. Selon la théorie de Squire, cette région n'est plus du tout active à long terme : des patients possédant une lésion bilatérale du lobe temporal médial montrent une amnésie antérograde mais surtout rétrograde proportionnelle à un gradient temporel (Squire and Bayley, 2007). Par contre, selon la théorie de la trace multiple, l'hippocampe est activé lors de la récupération à long terme puisqu'il répond significativement lors du rappel de souvenirs autobiographiques anciens (Nadel and Moscovitch, 1997). Dans notre session de récupération à 6 mois, nous observons que l'hippocampe est plus activé pour les stimuli reconnus que pour les stimuli familiers pour tous les sujets. Mais son activité décroît relativement du rappel récent au rappel ancien. En effet, il n'est pas activé à 6 mois lorsque l'activité des sujets dormeurs est comparée à l'activité des privés de sommeil et son seuil de probabilité d'activation a posteriori est de 0% à 6 mois. Nous pouvons donc conclure qu'il existe un désengagement progressif de l'hippocampe au cours du temps qui est favorisé par le sommeil, mais que des processus de mémoire comme la différence entre la reconnaissance et la familiarité impliquent toujours l'hippocampe, même à long terme.

Les cortex exécutifs (notamment le cortex préfrontal médial) sont significativement activés dans chacun des effets principaux de la récupération de la mémoire (items reconnus versus items oubliés ou familiers) de nos études. Nous retrouvons également ces cortex dans l'interaction entre l'émotion et la mémoire dans tous nos contrastes. Selon Frankland, au cours de la consolidation systémique à long terme, le cortex préfrontal prend le relais de l'hippocampe. Il jouerait un rôle intégratif entre les différentes aires corticales dont les connexions ont été renforcées car il possède lui-même de nombreuses connexions réciproques entre les cortex sensoriels, moteurs et limbiques (Frankland and Bontempi, 2005). Après 3 jours, nous observons que le cortex médial préfrontal est plus activé pour les sujets dormeurs que

pour les sujets privés de sommeil. La région du cortex préfrontal médial est située dans la partie polaire de l'aire 10 (Figure 46).

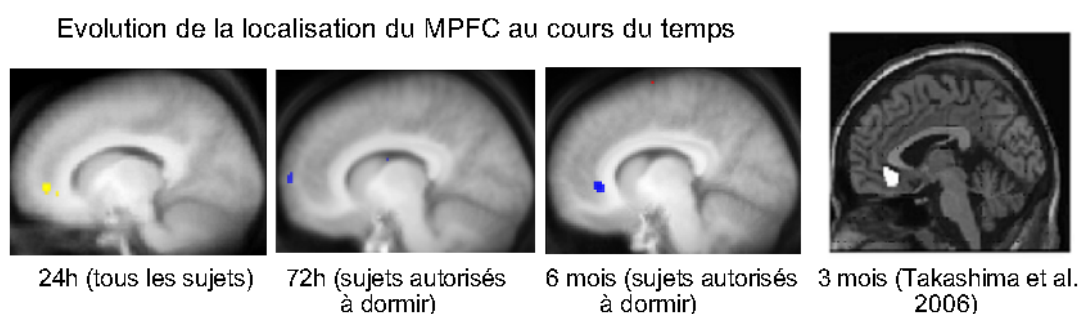


Figure 46 : le cortex médial préfrontal est impliqué dans la récupération de stimuli émotionnels. Sa localisation à 6 mois est fort proche de celle trouvée par Takashima après 3 mois de rétention.

Takashima et al. et Gais et al. observent que l'activation du cortex préfrontal médial ventral, pour la récupération d'informations neutres à long terme, est dépendante du sommeil. De manière intéressante, l'aire recrutée lors du rappel à 6 mois chez les dormeurs est plus postérieure et se situe dans le cortex cingulaire antérieur pré-génual et le cortex préfrontal adjacent à cette région (Takashima et al., 2006; Gais et al., 2007). Ces trois études plaident de manière consistante en faveur du rôle du cortex préfrontal médial dans la récupération à long terme du souvenir épisodique, indépendamment des stimuli utilisés (des paires de mots, des images neutres ou émotionnelles). De manière importante, il semble que le recrutement de cette région à long terme dépende de phénomènes de consolidation qui surviennent pendant la première nuit subséquente à l'apprentissage.

Mais le rôle de cette région associative est encore incertain. Le cortex médial préfrontal est impliqué dans le traitement des émotions. En effet, nous retrouvons cette région dans tous les effets principaux des émotions (qui montrent les régions plus actives pour les stimuli négatifs ou positifs par rapport aux stimuli neutres, indépendamment de la mémorisation) dans nos 4 études. Le rôle du cortex préfrontal dans le traitement des émotions négatives et positives a été démontré par d'autres auteurs (Heinzel et al., 2005; Moretti et al., 2008). Celui-ci pourrait donc s'activer en proportion à l'éveil autonome des stimuli émotionnels, particulièrement ceux consolidés durant le sommeil, exactement comme le fait l'amygdale. En effet, celui-ci est souvent activé en même temps que l'amygdale et ces deux régions sont connectées

fonctionnellement lors du rappel à long terme de stimuli émotionnels. Le rôle précis du cortex préfrontal médial dans la récupération à long terme mérite de plus amples investigations.

Les cortex sensoriels (notamment le cortex visuel) s'activent lors de la perception des stimuli. Dans notre cas, nous avons utilisé des stimuli visuels émotionnels qui étaient toujours accompagnés d'une activation des diverses aires du cortex occipital et de l'amygdale. Comme nous l'avons décrit dans l'introduction de cette thèse, le système visuel et l'amygdale sont liés par des connexions récurrentes et l'amygdale module ces cortex afin d'augmenter la perception pré-attentionnelle des stimuli émotionnels (Pourtois and Vuilleumier, 2006; Vuilleumier and Driver, 2007). Les aires sensorielles sont assez peu discutées dans la recherche sur la mémoire émotionnelle qui se focalise principalement sur l'amygdale et l'hippocampe. Les études portant sur le rôle du sommeil dans la consolidation de la mémoire ne rapportent pas souvent non plus des activations dans les aires sensorielles, car elles se focalisent principalement sur l'hippocampe et les aires corticales en général, notamment sur le cortex préfrontal. Pourtant, dans cette thèse, nous observons fréquemment l'activation des cortex sensoriels, notamment le cortex occipital. Comme nous venons de le dire, celui-ci est activé lors de l'encodage. Après 3 jours, nous n'observons pas d'activation des cortex sensoriels pour les sujets autorisés à dormir mais bien pour les sujets privés de sommeil. Nous interprétons cette activation comme un mode de consolidation alternatif qui est résistant à la privation de sommeil. Par contre à 6 mois, nous observons l'activation des cortex exécutifs (le mPFC et le précuneus) et le cortex occipital plus pour les sujets dormeurs que pour les sujets privés de sommeil. Nous suggérons que ce réseau décrit la trace mnésique consolidée, recrutant lors de son rappel un réseau distribué de régions corticales. La consolidation permettrait essentiellement de renforcer les connexions entre ces systèmes. Cette suggestion conforte l'hypothèse de la consolidation systémique des traces déclaratives et est également soutenue par d'autres travaux de notre équipe qui montrent que la récupération à long terme de paires de mots sans valence émotionnelle active le vMPFC, mais aussi le cortex visuel dans lequel les informations ont été encodées (Gais et al., 2007). Cette hypothèse se confirme dans la quatrième étude de cette thèse. Nous observons des modifications de comportement après la présentation d'une amorce durant le sommeil REM. L'augmentation de performances est accompagnée

d'une augmentation significative de l'activité des cortex sensoriels associés à la tâche (cortex visuels et multi-modales visuels et auditifs), tant pour les stimuli indépendamment de la valence émotionnelle que lorsque l'on tient compte de la valence des stimuli (cortex visuels et auditifs). Nous n'observons aucune réponse dans l'hippocampe ou dans les cortex préfrontaux et pariétaux, pourtant souvent associés à la récupération. Ceci suggère que la présentation d'amorces durant le sommeil REM favorise la consolidation en réorganisant la trace mnésique dans les aires corticales sensorielles et que c'est uniquement ce renforcement probable des connexions à l'intérieur même de ces cortex qui est à la base de l'augmentation des performances. Cette théorie n'est bien sûr qu'une hypothèse et mérite de plus amples investigations afin d'être confirmée.

Proposition d'un scénario

Nous pouvons proposer un modèle hypothétique de la consolidation de la mémoire émotionnelle en incluant toutes ces régions. Tout d'abord, les stimuli visuels émotionnels sont perçus par les cortex visuels, modulés par l'amygdale (Vuilleumier et al., 2001; Adolphs, 2004). Après cette phase d'encodage, l'hippocampe intègre ces informations en une trace mnésique spécifique (Squire and Alvarez, 1995). Son activité est modulée par l'amygdale spécifiquement pour les stimuli émotionnels, par des voies noradrénergiques (McGaugh, 2004a; LaBar and Cabeza, 2006). Ce processus de consolidation prend du temps et est encouragé par le sommeil (Maquet, 2001). En effet, celui-ci favorise la réorganisation de la trace mnésique soit via un dialogue entre l'hippocampe et les cortex associatifs en sommeil lent (Buzsaki, 1996), soit via des connexions cortico-cortiales durant le sommeil REM (Hasselmo, 1999). C'est également durant ce sommeil REM que l'amygdale intervient (Maquet et al., 1996a) à nouveau afin d'augmenter la consolidation des traces émotionnelles. Au fur et à mesure du temps, la trace devient progressivement indépendante de l'hippocampe (Frankland and Bontempi, 2005). Elle est alors stockée dans les cortex sensoriels primaires (le cortex visuel et l'amygdale) par des connexions synaptiques renforcées. La récupération se fait alors par les cortex associatifs qui vont chercher les informations consolidées dans les aires corticales où a été encodé le souvenir, c'est-à-dire dans des régions très variables situées dans une grande partie du cerveau.

Du sommeil REM ou non-REM, quel est celui qui influence la consolidation de la mémoire émotionnelle ?

Nous avons tenté de répondre à cette question dans la quatrième étude de cette thèse. Les données disponibles dans la littérature suggèrent que le sommeil REM joue un rôle prépondérant dans la consolidation de la mémoire émotionnelle puisqu'une privation partielle de sommeil de fin de nuit, contenant majoritairement du sommeil REM, améliore sélectivement la récupération des souvenirs émotionnels (Wagner et al., 2001). Nous avons donc fait l'hypothèse que la présentation d'amorces conditionnées durant ce stade de sommeil de fin de nuit augmenterait les performances et particulièrement celles qui concernent les stimuli émotionnels. Nous avons effectivement observé une large augmentation des performances mnésiques. Cependant, la récupération était améliorée tant pour les stimuli neutres que les négatifs. Un effet de l'émotion ne se manifeste que pour la reconnaissance par familiarité des items négatifs par rapport aux neutres. Cette augmentation non spécifique n'est en soi pas si surprenante puisque nous avons présenté les amorces relatives aux deux types de stimuli durant le sommeil. Le résultat devient alors fort intéressant puisqu'il démontre que la stimulation durant le sommeil REM favorise potentiellement la mémorisation de tous les types de mémoires déclaratives épisodiques (émotionnels ou non). Pourtant, une grande partie de la littérature sur le sommeil insiste sur le rôle prépondérant du sommeil lent dans la consolidation des traces déclaratives (Plihal and Born, 1999; Gais and Born, 2004b; Peigneux et al., 2004; Rauchs et al., 2004; Marshall and Born, 2007; Rasch et al., 2007). Dans cette étude, nous avons également présenté des sons durant le sommeil de stade 2. Nous n'observons pas d'augmentation des performances par rapport à un groupe contrôle n'ayant pas reçu de sons pendant le sommeil. Ce résultat contraste avec celui rapporté par Rash qui montre que la mémoire déclarative est favorisée lorsque des amorces olfactives sont présentées pendant le sommeil lent de début de nuit (Rasch et al., 2007). Nous pourrions donc conclure que c'est le sommeil lent de stade 3 ou 4, contenant des ondes lentes, qui permet de consolider la mémoire déclarative via un dialogue hippocampo-cortical facilité.

Cependant, une autre hypothèse, la théorie séquentielle, propose que ce soit la succession des cycles nonREM-REM présents naturellement au cours de la nuit qui

importe dans la consolidation de la mémoire. En effet, quelques études ont montré que le sommeil REM influençait la consolidation de la mémoire déclarative (Chernik, 1972; Rauchs et al., 2004) ou que les deux types de sommeil jouaient un rôle complémentaire (Ficca et al., 2000). Notre quatrième étude plaiderait plutôt en faveur d'un rôle complémentaire des deux types de sommeil. En effet, la mémoire émotionnelle que nous testons est avant tout une mémoire déclarative épisodique. Les sujets ont dormi normalement durant toute la nuit. Ils ont donc pu bénéficier du sommeil lent, sensé favorable au dialogue hippocampo-cortical avant la stimulation durant le sommeil REM. Hasselmo propose que le sommeil REM est favorable à la ré-analyse des souvenirs dans des structures néocorticales dans lesquelles l'information épisodique serait ré-interprétée en relation avec les représentations sémantiques existantes (Hasselmo, 1999). Cette mise en relation avec les informations existantes permettrait peut-être de tenir compte du caractère émotionnel du souvenir et donc d'en favoriser spécifiquement la consolidation durant cette période. L'activation de l'amygdale et des cortex postérieurs durant le REM et la désactivation des cortex associatifs (comme les cortex préfrontal et pariétal) (Maquet et al., 1996a; Braun et al., 1997) plaident en faveur d'une réorganisation de la trace mnésique dans les cortex sensoriels durant ce type de sommeil. Cette théorie pourrait expliquer nos résultats mais mérite, à nouveau, de plus amples investigations.

Quel est le rôle des différents neurotransmetteurs ?

Dans la première étude, nous avons montré qu'une région pouvant correspondre au locus coeruleus est recrutée lors la récupération des souvenirs émotionnels, en proportion à l'éveil autonome mesuré durant l'encodage. Ceci est en accord avec les nombreuses études réalisées chez le rat (McGaugh, 2004a) et les quelques études réalisées chez l'homme (Strange and Dolan, 2004) qui suggèrent que l'amygdale module l'activité de l'hippocampe via des récepteurs adrénérgiques. Or, le taux des différents neurotransmetteurs varie au cours de la nuit en fonction du type de sommeil. A l'éveil, les taux de noradrénaline, de sérotonine, et d'acétylcholine sont élevés. Lors du sommeil lent, la quantité de ces différents neurotransmetteurs diminue drastiquement. Durant le sommeil REM, l'acétylcholine atteint à nouveau un niveau proche de celui de l'éveil tandis que la noradrénaline est quasiment silencieuse (Jones,

2005). Ce n'est donc pas elle qui est la base de l'augmentation de la consolidation de la mémoire émotionnelle durant le sommeil REM, comme cela semble être le cas durant l'éveil. Par contre, l'acétylcholine pourrait être un bon candidat puisqu'il est présent en haute quantité durant le sommeil REM, notamment dans l'amygdale et dans l'hippocampe (Vazquez and Baghdoyan, 2001). La question du rôle de la noradrénaline et de l'acétylcholine à l'éveil et durant le sommeil REM reste donc ouverte.

Perspectives

Le résultat principal de cette thèse est que le sommeil modifie les corrélats cérébraux impliqués dans la récupération d'informations émotionnelles. Suite à ces résultats, différentes expériences pourraient être réalisées afin d'affiner nos connaissances sur le rôle précis du sommeil dans cette consolidation.

- Il existe plusieurs protocoles permettant de mettre en évidence le rôle du sommeil dans la mémorisation. Nous avons réalisé une privation de sommeil et nous avons stimulé le sommeil REM par une amorce afin d'induire des modifications de performances. Certaines études ont directement étudié les volontaires en sommeil afin de déterminer quelles étaient les régions cérébrales qui étaient associées à la tâche durant l'éveil et réactivées durant le sommeil (Maquet et al., 2000; Laureys et al., 2001; Peigneux et al., 2003; Peigneux et al., 2004). Comme nous l'avons démontré, le sommeil REM est un état important pour la réorganisation des traces mnésiques, notamment émotionnelles. Il serait intéressant d'étudier des volontaires durant leur sommeil REM après qu'ils aient réalisé un encodage de stimuli émotionnels. Nous pourrions avoir une fenêtre ouverte directement sur une possible modulation de l'hippocampe par l'amygdale et de la réorganisation de la trace mnésique émotionnelle dans les cortex sensoriels.

Nous avons déjà obtenu des résultats préliminaires de volontaires étudiés par l'IRM fonctionnelle pendant le sommeil REM. Sept volontaires non privés de sommeil ont été placés dans l'IRM durant la seconde partie de la nuit après avoir dormi 5 heures en dehors de l'aimant, sous contrôle polygraphique. Des enregistrements simultanés

d'EEG et d'IRM fonctionnelle ont été réalisés. Un sujet a été sélectionné car il présentait une période suffisamment longue d'éveil et de sommeil REM. L'analyse des données IRMf a été réalisée en combinant un modèle linéaire général standard implémenté dans SPM5 et une analyse en composante indépendante probabilistique (ICA) implémentée dans FSL. Grâce à cette dernière technique, nous avons identifié en sommeil REM différentes composantes déjà connues à l'éveil, notamment un réseau classique appelé le « réseau par défaut » qui possède une distribution spatiale similaire entre l'éveil et le sommeil REM.

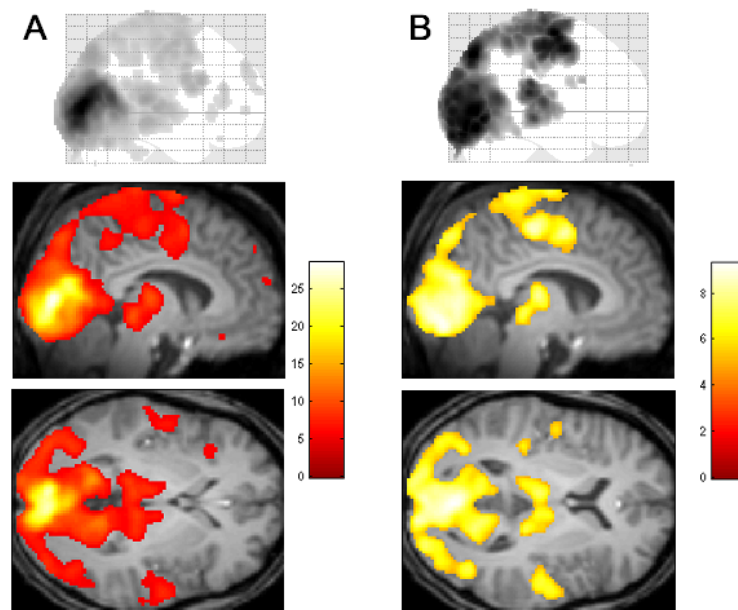


Figure 47 : Corrélatés cérébraux spontanés du sommeil REM chez un sujet.

A : Un composant spécifique du sommeil REM a été identifié par ICA, comportant un réseau cérébral proche de celui des ondes PGO chez l'homme.

B : Régions cérébrales inversement corrélées avec le rythme alpha durant le sommeil REM. (Les résultats sont affichés à 0.001 corrigé sur l'image structurelle du volontaire).

Une nouvelle composante a été détectée durant le sommeil REM, incluant un réseau thalamo-cortical, qui n'a pas de correspondance durant l'éveil. Ce réseau montre une activité significative dans le pont, le mésencéphale, les corps géniculés et le thalamus postérieur et dans les cortex visuels, sensorimoteurs et auditifs, mais il ne comprend aucune région frontale. Ce réseau semble correspondre aux ondes PGO chez l'homme. Le décours temporel de ce composant a été utilisé comme régresseur dans une analyse SPM afin de déterminer les corrélatés cérébraux sous-jacents et d'avoir une

valeur statistique précise pour chaque région (Figure 47 A). Suivant l'hypothèse que cette composante spontanée est associée aux ondes PGO, nous avons aussi corrélé le décours temporel de ce réseau avec l'apparition des saccades oculaires et avons observé une corrélation temporelle forte ($p < 0.001$). Enfin, nous avons observé un réseau de régions cérébrales très semblable à celui décrit précédemment en réalisant une modulation négative de la puissance dans la bande de fréquence alpha (8-12 Hz) durant le sommeil REM (Figure 47B). Ce résultat est à mettre en relation avec d'autres études montrant une anti-corrélation entre l'activité alpha et les mouvements oculaires durant ce stade de sommeil (Cantero et al., 1999). Ces résultats préliminaires démontrent donc l'existence d'un réseau cérébral spécifique du sommeil REM qui semble lié à la génération des mouvements oculaires rapides. Leur relation avec les ondes PGO est suspectée chez l'animal (Datta, 2000; Datta et al., 2004).

- Afin d'investiguer le rôle des différents stades de sommeil, il serait intéressant de réaliser des privations partielles de sommeil, comme il a été fait au niveau comportemental, et de déterminer les corrélats cérébraux impliqués dans la récupération du lendemain. Il serait également intéressant de déterminer si une nuit ou une sieste commençant par du sommeil REM (suite à une privation spécifique de sommeil REM les jours précédents) permettent de favoriser la mémoire émotionnelle ou si, au contraire, une succession anormale des cycles de sommeil empêcherait la consolidation naturelle des stimuli émotionnels.

- Nous avons démontré que le sommeil REM de fin de nuit est favorable à la plasticité cérébrale nécessaire à la consolidation, tandis que le stade 2 de fin de nuit n'induit pas les mêmes modifications. Pourtant, le sommeil lent de début de nuit est favorable à la consolidation de la mémoire déclarative. Ces différences résident peut-être dans la proportion d'ondes lentes entre le stade 2 et le sommeil lent profond. Mais un autre facteur pourrait influencer la consolidation de la mémoire émotionnelle : les rythmes circadiens. Il a été montré que les rappels de rêves sont modifiés en fonction de la période circadienne de la nuit, indépendamment du stade de sommeil (Wamsley et al., 2007). Il serait intéressant de tester le rôle des rythmes circadiens dans la consolidation de la mémoire émotionnelle, soit en étudiant le sommeil REM en début et fin de nuit, soit en privant les volontaires de REM en début et fin de nuit.

- L'utilisation d'agents pharmacologiques chez les sujets sains permet d'inhiber ou de favoriser l'action de certains neurotransmetteurs. Une étude intéressante consisterait à inhiber le taux d'acétylcholine (grâce à de la physostygmine par exemple) présent durant le sommeil REM et de déterminer si cela a une influence sur la rétention d'informations émotionnelles et sur les corrélats cérébraux de la récupération.

- Les émotions sont caractérisées par leur valence et leur intensité. Les émotions sont remémorées selon une courbe en U inversée. En effet, les stimuli possédant une intensité et une valence émotionnelle faibles sont moins bien remémorés que des stimuli suffisamment émotionnels. Si l'intensité de l'émotion est trop forte, il peut y avoir des mécanismes qui vont à l'encontre d'une augmentation de la mémorisation pour ces stimuli. L'utilisation de stimuli avec des émotions d'intensité variable dans un protocole de privation de sommeil et de récupération le lendemain permettrait d'éclaircir l'impact des émotions fortes et des traumatismes sur la mémoire. Ce protocole nous permettrait également d'étudier la variabilité inter-sujet, qui pourrait se traduire par une perception et une mémorisation d'informations émotionnelles différentes en fonction du type de stimuli.

- Nos résultats permettraient également de mieux comprendre le lien qui existe entre certaines pathologies psychiatriques et le sommeil. En effet, les désordres affectifs sont souvent liés à des troubles du sommeil ; la dépression notamment est associée à une diminution de la latence et du temps total de sommeil REM et d'une augmentation de sa fréquence (Benca et al., 1992; Benca et al., 1997). De plus, la privation de sommeil REM est considérée comme un antidépresseur chez les patients déprimés (Vogel et al., 1980; Pedrazzoli and Benedito, 2004), ce qui pourrait éviter une sur-consolidation des événements émotionnels. Ensuite, les antidépresseurs diminuent drastiquement la quantité de sommeil REM (Vertes and Eastman, 2000). Enfin, le désordre du stress post-traumatique (PTSD) est une pathologie persistante produisant de l'anxiété et du stress suite à un événement traumatisant. Plusieurs symptômes, comme les flash-back ou les cauchemars, sont considérés comme des réactivations inappropriées des souvenirs émotionnels (Pitman, 1989). Il serait

intéressant de scanner des patients atteints de troubles de stress post-traumatiques ayant encodé des images relatives ou non à leur événement traumatisant et de tester si une privation de sommeil altère ou renforce la consolidation de ces événements. Les patients narcoleptiques tombent en sommeil REM de manière incontrôlée. La rétention d'informations émotionnelles entre ces périodes contenant majoritairement du sommeil REM pourrait être testée afin de déterminer le rôle précis de ce type de sommeil. Chez certains patients épileptiques, des électrodes ont été implantées dans différentes régions du cerveau, avant une opération. Il faudrait mesurer l'activité intra-crânienne dans le lobe temporal médial (idéalement dans l'hippocampe et l'amygdale) pendant l'encodage de stimuli émotionnels et voir si la séquence de décharge de ces régions est rejouée durant le sommeil, ce qui serait une preuve directe du traitement des événements émotionnels durant le sommeil.

Conclusion

Nous dormons un tiers de notre vie et pourtant le rôle du sommeil est encore mal connu. L'hypothèse selon laquelle le sommeil est bénéfique à la mémorisation a été proposée au début du XXI^{ème} siècle mais n'a reçu de plus amples investigations que depuis une dizaine d'années seulement. Suite à nos expérimentations, il ressort qu'il est important de dormir correctement afin de consolider la mémoire émotionnelle de manière adéquate. En effet, le sommeil favorise la réorganisation de la trace mnésique dans des aires cérébrales différentes et pourtant, dans notre société, la privation chronique de sommeil est de plus en plus fréquente. Par ailleurs, un traitement inapproprié des émotions et une mémorisation altérée peuvent conduire à des désordres émotionnels. Il est donc important de continuer à investiguer les domaines passionnants du sommeil, de la mémoire et des émotions afin de mieux comprendre le fonctionnement très complexe de notre cerveau.

Références

- Adam K, Oswald I (1977) Sleep is for tissue restoration. *J R Coll Physicians Lond* 11:376-388.
- Adolphs R (2004) Emotional vision. *Nat Neurosci* 7:1167-1168.
- Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R (1997) Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 4:291-300.
- Akirav I, Maroun M (2006) Ventromedial prefrontal cortex is obligatory for consolidation and reconsolidation of object recognition memory. *Cereb Cortex* 16:1759-1765.
- Alvarez P, Squire LR (1994) Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:7041-7045.
- Amaral D, Price J, Pitkanen A, Thomas S (1992a) Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: *The amygdala. Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (P. Aggleton J, ed), pp p1-66. New York: Wiley-Liss.
- Amaral DG, Price J, Pitkanen A, S. C (1992b) *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction*, Wiley-Liss Edition. New York.
- Armory JL, Dolan RJ (2002) Modulation of spatial attention by fear-conditioned stimuli: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia* 40:817-826.
- Ashby FG, Isen AM, Turken AU (1999) A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychol Rev* 106:529-550.
- Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Valentino RJ, Shipley MT (1996) Role of the locus coeruleus in emotional activation. *Prog Brain Res* 107:379-402.
- Baddeley A (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 4:829-839.
- Barros DM, Pereira P, Medina JH, Izquierdo I (2002) Modulation of working memory and of long- but not short-term memory by cholinergic mechanisms in the basolateral amygdala. *Behav Pharmacol* 13:163-167.
- Bastiaansen M, Hagoort P (2003) Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory. *Cortex* 39:967-992.
- Battaglia FP, Sutherland GR, McNaughton BL (2004) Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical "up-state" transitions. *Learn Mem* 11:697-704.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56:893-897.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4:561-571.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49:651-668; discussion 669-670.
- Benca RM, Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Nakajima T, Shibui K, Obermeyer WH (1997) Sleep and mood disorders. *Sleep Med Rev* 1:45-56.
- Berger RJ, Phillips NH (1995) Energy conservation and sleep. *Behav Brain Res* 69:65-73.

- Bermond B, Vorst HC, Vingerhoets AJ, Gerritsen W (1999) The Amsterdam Alexithymia Scale: its psychometric values and correlations with other personality traits. *Psychother Psychosom* 68:241-251.
- Berntson GG, Sarter M, Cacioppo JT (2003) Ascending visceral regulation of cortical affective information processing. *Eur J Neurosci* 18:2103-2109.
- Bonnet M (2005) Acute sleep deprivation. In: Principles and practices of sleep medicine (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 51-66. Philadelphia.
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, Jaffard R (1999) Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 400:671-675.
- Borbély A, Achermann P (2005) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Principles and practices of sleep medicine (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 405-417. Philadelphia.
- Born J, Rasch B, Gais S (2006) Sleep to remember. *Neuroscientist* 12:410-424.
- Bouret S, Duvel A, Onat S, Sara SJ (2003) Phasic activation of locus ceruleus neurons by the central nucleus of the amygdala. *J Neurosci* 23:3491-3497.
- Bradley MM, Lang PJ (1994) Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 25:49-59.
- Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P (1997) Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 120 (Pt 7):1173-1197.
- Brewer JB, Zhao Z, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1998) Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 281:1185-1187.
- Buckner RL, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J Neurosci* 16:6219-6235.
- Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 28:193-213.
- Buzsáki G (1996) The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 6:81-92.
- Buzsáki G (1998) Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res* 7 Suppl 1:17-23.
- Cahill L (1999) A neurobiological perspective on emotionally influenced, long-term memory. *Semin Clin Neuropsychiatry* 4:266-273.
- Cahill L, Alkire MT (2003) Epinephrine enhancement of human memory consolidation: interaction with arousal at encoding. *Neurobiol Learn Mem* 79:194-198.
- Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL (1994) Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371:702-704.
- Cahill L, Babinsky R, Markowitsch HJ, McGaugh JL (1995) The amygdala and emotional memory. *Nature* 377:295-296.
- Cahill L, Haier RJ, Fallon J, Alkire MT, Tang C, Keator D, Wu J, McGaugh JL (1996) Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:8016-8021.
- Canli T, Zhao Z, Brewer J, Gabrieli JD, Cahill L (2000) Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J Neurosci* 20:RC99.

- Cantero JL, Atienza M, Salas RM, Gomez C (1999) Alpha power modulation during periods with rapid oculomotor activity in human REM sleep. *Neuroreport* 10:1817-1820.
- Carrier J, Monk TH (2000) Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int* 17:719-732.
- Carskadon M, Dement W (2005) Normal Human Sleep: An overview. In: *Principles and practices of sleep medicine*, Elsevier Saunder Edition (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 13-23. Philadelphia.
- Cavanna AE, Trimble MR (2006) The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129:564-583.
- Chen FJ, Sara SJ (2007) Locus coeruleus activation by foot shock or electrical stimulation inhibits amygdala neurons. *Neuroscience* 144:472-481.
- Chernik DA (1972) Effect of REM sleep deprivation on learning and recall by humans. *Percept Mot Skills* 34:283-294.
- Cho YH, Beracochea D, Jaffard R (1993) Extended temporal gradient for the retrograde and anterograde amnesia produced by ibotenate entorhinal cortex lesions in mice. *J Neurosci* 13:1759-1766.
- Cipolotti L, Shallice T, Chan D, Fox N, Scahill R, Harrison G, Stevens J, Rudge P (2001) Long-term retrograde amnesia...the crucial role of the hippocampus. *Neuropsychologia* 39:151-172.
- Clark RE, Broadbent NJ, Zola SM, Squire LR (2002) Anterograde amnesia and temporally graded retrograde amnesia for a nonspatial memory task after lesions of hippocampus and subiculum. *J Neurosci* 22:4663-4669.
- Clayton EC, Williams CL (2000) Adrenergic activation of the nucleus tractus solitarius potentiates amygdala norepinephrine release and enhances retention performance in emotionally arousing and spatial memory tasks. *Behav Brain Res* 112:151-158.
- Clemens Z, Molle M, Eross L, Barsi P, Halasz P, Born J (2007) Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain* 130:2868-2878.
- Corkin S (2002) What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat Rev Neurosci* 3:153-160.
- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, Mathias CJ, Dolan RJ (2002) Volitional control of autonomic arousal: a functional magnetic resonance study. *Neuroimage* 16:909-919.
- Critchley HD, Tang J, Glaser D, Butterworth B, Dolan RJ (2005a) Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage* 27:885-895.
- Critchley HD, Rotshtein P, Nagai Y, O'Doherty J, Mathias CJ, Dolan RJ (2005b) Activity in the human brain predicting differential heart rate responses to emotional facial expressions. *Neuroimage* 24:751-762.
- Damasio A (2001) Fundamental feelings. *Nature* 413:781.
- Damasio A (2003) *Looking for Spinoza: Joy, Sorrow and the Feeling Brain*, Harcourt/Heinemann Edition.
- 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.
- Dang-Vu TT, Desseilles M, Laureys S, Degueldre C, Perrin F, Phillips C, Maquet P, Peigneux P (2005) Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. *Neuroimage* 28:14-21.
- Darwin C (1872) *The experience of the emotions in man and animals*.

- Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R (2006) Triple dissociation in the medial temporal lobes: recollection, familiarity, and novelty. *J Neurophysiol* 96:1902-1911.
- Datta S (2000) Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 20:8607-8613.
- Datta S, Li G, Auerbach S (2008) Activation of phasic pontine-wave generator in the rat: a mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdala. *Eur J Neurosci* 27:1876-1892.
- Datta S, Mavanji V, Ulloor J, Patterson EH (2004) Activation of phasic pontine-wave generator prevents rapid eye movement sleep deprivation-induced learning impairment in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *J Neurosci* 24:1416-1427.
- Davies TJ (2006) Evolutionary ecology: when relatives cannot live together. *Curr Biol* 16:R645-647.
- Davis M (1992) The role of amygdala in conditioned fear. In: *The amygdala : Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction* (Aggleton JP, ed), pp 255-305. New York: Wiley-Liss, Inc.
- Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6:13-34.
- Dement W (2005) History of sleep physiology and medicine. In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 1-12. Philadelphia.
- Dement W, Kleitman N (1957) The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol* 53:339-346.
- Desgranges B, Baron JC, Eustache F (1998) The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage* 8:198-213.
- Desseilles M, Vu TD, Laureys S, Peigneux P, Degueldre C, Phillips C, Maquet P (2006) A prominent role for amygdaloid complexes in the Variability in Heart Rate (VHR) during Rapid Eye Movement (REM) sleep relative to wakefulness. *Neuroimage* 32:1008-1015.
- Devauges V, Sara SJ (1991) Memory retrieval enhancement by locus coeruleus stimulation: evidence for mediation by beta-receptors. *Behav Brain Res* 43:93-97.
- Devlin JT, Sillery EL, Hall DA, Hobden P, Behrens TE, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Moore DR, Johansen-Berg H (2006) Reliable identification of the auditory thalamus using multi-modal structural analyses. *Neuroimage* 30:1112-1120.
- Dhankhar A, Wexler BE, Fulbright RK, Halwes T, Blamire AM, Shulman RG (1997) Functional magnetic resonance imaging assessment of the human brain auditory cortex response to increasing word presentation rates. *J Neurophysiol* 77:476-483.
- Dijk DJ, Franken P (2005) Interaction of sleep homeostasis and circadian rhythmicity: dependent or independent system? In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 418-434. Philadelphia.
- Dinges D, Rogers N, Baynard M (2005) Chronic sleep deprivation. In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 67-76. Philadelphia.
- Dolan RJ (2002) Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298:1191-1194.

- Dolan RJ, Lane R, Chua P, Fletcher P (2000) Dissociable temporal lobe activations during emotional episodic memory retrieval. *Neuroimage* 11:203-209.
- Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2004) Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron* 42:855-863.
- Dolcos F, LaBar KS, Cabeza R (2005) Remembering one year later: role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:2626-2631.
- Dudai Y (2004) The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55:51-86.
- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C (2007) The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 30:123-152.
- Einhauser W, Stout J, Koch C, Carter O (2008) Pupil dilation reflects perceptual selection and predicts subsequent stability in perceptual rivalry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:1704-1709.
- Ellenbogen JM, Hulbert JC, Stickgold R, Dinges DF, Thompson-Schill SL (2006) Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Curr Biol* 16:1290-1294.
- Ellenbogen JM, Hu PT, Payne JD, Titone D, Walker MP (2007) Human relational memory requires time and sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:7723-7728.
- Erk S, Martin S, Walter H (2005) Emotional context during encoding of neutral items modulates brain activation not only during encoding but also during recognition. *Neuroimage* 26:829-838.
- Erk S, Kiefer M, Grothe J, Wunderlich AP, Spitzer M, Walter H (2003) Emotional context modulates subsequent memory effect. *Neuroimage* 18:439-447.
- Eschenko O, Sara SJ (2008) Learning-Dependent, Transient Increase of Activity in Noradrenergic Neurons of Locus Coeruleus during Slow Wave Sleep in the Rat: Brain Stem-Cortex Interplay for Memory Consolidation? *Cereb Cortex*.
- Eschenko O, Molle M, Born J, Sara SJ (2006) Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J Neurosci* 26:12914-12920.
- Eschenko O, Ramadan W, Molle M, Born J, Sara SJ (2008) Sustained increase in hippocampal sharp-wave ripple activity during slow-wave sleep after learning. *Learn Mem* 15:222-228.
- Esteves F, Parra C, Dimberg U, Ohman A (1994) Nonconscious associative learning: Pavlovian conditioning of skin conductance responses to masked fear-relevant facial stimuli. *Psychophysiology* 31:375-385.
- Eustache F, Desgranges B (2008) MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychol Rev* 18:53-69.
- Euston DR, Tatsuno M, McNaughton BL (2007) Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep. *Science* 318:1147-1150.
- Fenker DB, Schott BH, Richardson-Klavehn A, Heinze HJ, Duzel E (2005) Recapitulating emotional context: activity of amygdala, hippocampus and fusiform cortex during recollection and familiarity. *Eur J Neurosci* 21:1993-1999.
- Ferry B, McGaugh JL (1999) Clenbuterol administration into the basolateral amygdala post-training enhances retention in an inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 72:8-12.
- Ficca G, Lombardo P, Rossi L, Salzarulo P (2000) Morning recall of verbal material depends on prior sleep organization. *Behav Brain Res* 112:159-163.

- Fletcher PC, Frith CD, Rugg MD (1997) The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends Neurosci* 20:213-218.
- Fletcher PC, Dolan RJ, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RS, Friston KJ (1996) Is multivariate analysis of PET data more revealing than the univariate approach? Evidence from a study of episodic memory retrieval. *Neuroimage* 3:209-215.
- Fogel SM, Smith CT, Cote KA (2007) Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res* 180:48-61.
- Frankland PW, Bontempi B (2005) The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 6:119-130.
- Frankland PW, Bontempi B (2006) Fast track to the medial prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:509-510.
- Frankland PW, O'Brien C, Ohno M, Kirkwood A, Silva AJ (2001) Alpha-CaMKII-dependent plasticity in the cortex is required for permanent memory. *Nature* 411:309-313.
- Frankland PW, Bontempi B, Talton LE, Kaczmarek L, Silva AJ (2004) The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science* 304:881-883.
- Friston KJ, Penny W (2003) Posterior probability maps and SPMs. *Neuroimage* 19:1240-1249.
- Fu J, Li P, Ouyang X, Gu C, Song Z, Gao J, Han L, Feng S, Tian S, Hu B (2007) Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience* 144:1186-1192.
- Gabrieli JD, Corkin S, Mickel SF, Growdon JH (1993) Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav Neurosci* 107:899-910.
- Gais S, Born J (2004a) Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:2140-2144.
- Gais S, Born J (2004b) Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 11:679-685.
- Gais S, Lucas B, Born J (2006) Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem* 13:259-262.
- Gais S, Molle M, Helms K, Born J (2002) Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 22:6830-6834.
- Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, Rauchs G, Schabus M, Sterpenich V, Vandewalle G, Maquet P, Peigneux P (2007) Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18778-18783.
- Ganguly-Fitzgerald I, Donlea J, Shaw PJ (2006) Waking experience affects sleep need in *Drosophila*. *Science* 313:1775-1781.
- Garavan H, Pendergrass JC, Ross TJ, Stein EA, Risinger RC (2001) Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *Neuroreport* 12:2779-2783.
- Gardiner JM, Ramponi C, Richardson-Klavehn A (1998) Experiences of remembering, knowing, and guessing. *Conscious Cogn* 7:1-26.
- Giakoumaki SG, Hourdaki E, Grinakis V, Theou K, Bitsios P (2005) Effects of peripheral sympathetic blockade with dapiprazole on the fear-inhibited light reflex. *J Psychopharmacol* 19:139-148.

- Gilboa A, Winocur G, Grady CL, Hevenor SJ, Moscovitch M (2004) Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cereb Cortex* 14:1214-1225.
- Gitelman DR, Penny WD, Ashburner J, Friston KJ (2003) Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution. *Neuroimage* 19:200-207.
- Giuditta A, Ambrosini MV, Montagnese P, Mandile P, Cotugno M, Grassi Zucconi G, Vescia S (1995) The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res* 69:157-166.
- Goddard G (1964) Amygdaloid stimulation and learning in rat. *J Comp Physiol Psychol* 58:23-30.
- Graves LA, Heller EA, Pack AI, Abel T (2003) Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learn Mem* 10:168-176.
- Greenberg R, Pillard R, Pearlman C (1972) The effect of dream (stage REM) deprivation on adaptation to stress. *Psychosom Med* 34:257-262.
- Grieser C, Greenberg R, Harrison RH (1972) The adaptive function of sleep: the differential effects of sleep and dreaming on recall. *J Abnorm Psychol* 80:280-286.
- Hamann S (2001) Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci* 5:394-400.
- Hamann S (2005) Sex differences in the responses of the human amygdala. *Neuroscientist* 11:288-293.
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD (1999) Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2:289-293.
- Hasselmo ME (1999) Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 3:351-359.
- Hayman LA, Fuller GN, Cavazos JE, Pflieger MJ, Meyers CA, Jackson EF (1998) The hippocampus: normal anatomy and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 171:1139-1146.
- Heinzel A, Bermpohl F, Niese R, Pfennig A, Pascual-Leone A, Schlaug G, Northoff G (2005) How do we modulate our emotions? Parametric fMRI reveals cortical midline structures as regions specifically involved in the processing of emotional valences. *Brain Res Cogn Brain Res* 25:348-358.
- Hennevin E, Maho C (2005) Fear conditioning-induced plasticity in auditory thalamus and cortex: To what extent is it expressed during slow-wave sleep? *Behav Neurosci* 119:1277-1289.
- Hennevin E, Hars B, Bloch V (1989) Improvement of learning by mesencephalic reticular stimulation during postlearning paradoxical sleep. *Behav Neural Biol* 51:291-306.
- Hennevin E, Maho C, Hars B (1998) Neuronal plasticity induced by fear conditioning is expressed during paradoxical sleep: evidence from simultaneous recordings in the lateral amygdala and the medial geniculate in rats. *Behav Neurosci* 112:839-862.
- Hennevin E, Hars B, Maho C, Bloch V (1995) Processing of learned information in paradoxical sleep: relevance for memory. *Behav Brain Res* 69:125-135.
- Henson RN, Hornberger M, Rugg MD (2005) Further dissociating the processes involved in recognition memory: an FMRI study. *J Cogn Neurosci* 17:1058-1073.

- Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Dolan RJ (2000) Confidence in recognition memory for words: dissociating right prefrontal roles in episodic retrieval. *J Cogn Neurosci* 12:913-923.
- Hirase H, Leinekugel X, Czurko A, Csicsvari J, Buzsaki G (2001) Firing rates of hippocampal neurons are preserved during subsequent sleep episodes and modified by novel awake experience. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:9386-9390.
- Horne JA, Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4:97-110.
- Hu P, Stylos-Allan M, Walker MP (2006) Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychol Sci* 17:891-898.
- Hurlemann R, Hawellek B, Matusch A, Kolsch H, Wollersen H, Madea B, Vogele K, Maier W, Dolan RJ (2005) Noradrenergic modulation of emotion-induced forgetting and remembering. *J Neurosci* 25:6343-6349.
- Inoue S, Honda K, Komoda Y (1995) Sleep as neuronal detoxification and restitution. *Behav Brain Res* 69:91-96.
- Ishai A, Haxby JV, Ungerleider LG (2002) Visual imagery of famous faces: effects of memory and attention revealed by fMRI. *Neuroimage* 17:1729-1741.
- James W (1890) *The principles of Psychology*.
- Jha SK, Brennan FX, Pawlyk AC, Ross RJ, Morrison AR (2005) REM sleep: a sensitive index of fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 21:1077-1080.
- Ji D, Wilson MA (2007) Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 10:100-107.
- Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540-545.
- Jones B (2005) Basic mechanisms of sleep wake states. In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 418-434. Philadelphia.
- Jouvet M (1994) Paradoxical sleep mechanisms. *Sleep* 17:S77-83.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D (1994) Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265:679-682.
- Kensinger EA, Corkin S (2004) Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:3310-3315.
- Kensinger EA, Schacter DL (2005) Retrieving accurate and distorted memories: neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuroimage* 27:167-177.
- Kensinger EA, Schacter DL (2006) Amygdala activity is associated with the successful encoding of item, but not source, information for positive and negative stimuli. *J Neurosci* 26:2564-2570.
- Kilpatrick L, Cahill L (2003) Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. *Neuroimage* 20:2091-2099.
- Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273:1399-1402.
- LaBar KS, Cabeza R (2006) Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7:54-64.
- Lahl O, Wispel C, Willigens B, Pietrowsky R (2008) An ultra short episode of sleep is sufficient to promote declarative memory performance. *J Sleep Res* 17:3-10.
- Lamprecht R, LeDoux J (2004) Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 5:45-54.

- Lane RD, Chua PM, 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, Davis M (2006) Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res* 156:3-29.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1999) International Affective Picture System (IAPS): Instruction manual and affective ratings. Gainesville, FL: The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, MI, USA .
- Lasota KJ, Ulmer JL, Firszt JB, Biswal BB, Daniels DL, Prost RW (2003) Intensity-dependent activation of the primary auditory cortex in functional magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 27:213-218.
- Laureys S, Peigneux P, Phillips C, Fuchs S, Degueldre C, Aerts J, Del Fiore G, Petiau C, Luxen A, van der Linden M, Cleeremans A, Smith C, Maquet P (2001) Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 105:521-525.
- Lecourtier L, DeFrancesco A, Moghaddam B (2008) Differential tonic influence of lateral habenula on prefrontal cortex and nucleus accumbens dopamine release. *Eur J Neurosci* 27:1755-1762.
- LeDoux J (2007) The amygdala. *Curr Biol* 17:R868-874.
- 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.
- Lee AK, Wilson MA (2002) Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36:1183-1194.
- Liang KC, Juler RG, McGaugh JL (1986) Modulating effects of posttraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Res* 368:125-133.
- Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Decker LR, Koeppe RA, Minoshima S (2000) Limbic activation and psychophysiologic responses to aversive visual stimuli. Interaction with cognitive task. *Neuropsychopharmacology* 23:508-516.
- Liddell BJ, Brown KJ, Kemp AH, Barton MJ, Das P, Peduto A, Gordon E, Williams LM (2005) A direct brainstem-amygdala-cortical 'alarm' system for subliminal signals of fear. *Neuroimage* 24:235-243.
- Louie K, Wilson MA (2001) Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron* 29:145-156.
- Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM (2005) The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage* 27:824-834.
- Luppi PH, Aston-Jones G, Akaoka H, Chouvet G, Jouvet M (1995) Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 65:119-160.
- Macaluso E, George N, Dolan R, Spence C, Driver J (2004) Spatial and temporal factors during processing of audiovisual speech: a PET study. *Neuroimage* 21:725-732.
- Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH (2003) Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Mapp* 18:30-41.
- Maguire EA, Frith CD, Cipolotti L (2001) Distinct neural systems for the encoding and recognition of topography and faces. *Neuroimage* 13:743-750.

- Maho C, Bloch V (1992) Responses of hippocampal cells can be conditioned during paradoxical sleep. *Brain Res* 581:115-122.
- Maho C, Hennevin E (1999) Expression in paradoxical sleep of a conditioned heart rate response. *Neuroreport* 10:3381-3385.
- Maho C, Hennevin E (2002) Appetitive conditioning-induced plasticity is expressed during paradoxical sleep in the medial geniculate, but not in the lateral amygdala. *Behav Neurosci* 116:807-823.
- Malenka RC, Nicoll RA (1999) Long-term potentiation--a decade of progress? *Science* 285:1870-1874.
- Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR (2003) Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 37:171-180.
- Maquet P (2001) The role of sleep in learning and memory. *Science* 294:1048-1052.
- Maquet P, Smith C, Stickgold R, eds (2003a) *Sleep and Brain Plasticity*. Oxford: Oxford University Press.
- Maquet P, Schwartz S, Passingham R, Frith C (2003b) Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 23:1432-1440.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996a) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383:163-166.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996b) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383:163-166.
- Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A, Franck G (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 17:2807-2812.
- Maquet P, Ruby P, Maudoux A, Albouy G, Sterpenich V, Dang-Vu T, Desseilles M, Boly M, Perrin F, Peigneux P, Laureys S (2005) Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res* 150:219-227.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, Van Der Linden M, Smith C, Cleeremans A (2000) Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 3:831-836.
- Maratos EJ, Dolan RJ, Morris JS, Henson RN, Rugg MD (2001) Neural activity associated with episodic memory for emotional context. *Neuropsychologia* 39:910-920.
- Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, Durwen HF, Kessler J, Babinsky R, Brechtelsbauer D, Heuser L, Gehlen W (1994) The amygdala's contribution to memory--a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. *Neuroreport* 5:1349-1352.
- Marrosu F, Portas C, Mascia MS, Casu MA, Fa M, Giagheddu M, Imperato A, Gessa GL (1995) Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Res* 671:329-332.
- Marshall L, Born J (2007) The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 11:442-450.
- Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444:610-613.

- Mazzoni G, Gori S, Formicola G, Gneri C, Massetani R, Murri L, Salzarulo P (1999) Word recall correlates with sleep cycles in elderly subjects. *J Sleep Res* 8:185-188.
- McGaugh JL (2000) Memory--a century of consolidation. *Science* 287:248-251.
- McGaugh JL (2004a) The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci* 27:1-28.
- McGaugh JL (2004b) Amygdala: Role in modulation of memory storage. In: *The amygdala. A functional analysis* (Aggleton JP, ed), pp pp391-423. New York: Oxford UP.
- McGinty D, Szymusiak R (1990) Keeping cool: a hypothesis about the mechanisms and functions of slow-wave sleep. *Trends Neurosci* 13:480-487.
- Medford N, Phillips ML, Brierley B, Brammer M, Bullmore ET, David AS (2005) Emotional memory: separating content and context. *Psychiatry Res* 138:247-258.
- Meier-Koll A, Bussmann B, Schmidt C, Neuschwander D (1999) Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Percept Mot Skills* 88:1141-1159.
- Molle M, Marshall L, Gais S, Born J (2004) Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:13963-13968.
- Moretti L, Dragone D, di Pellegrino G (2008) Reward and Social Valuation Deficits following Ventromedial Prefrontal Damage. *J Cogn Neurosci*.
- Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ (2001) Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 124:1241-1252.
- Morris JS, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1998) A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121 (Pt 1):47-57.
- Morris RG (2006) Elements of a neurobiological theory of hippocampal function: the role of synaptic plasticity, synaptic tagging and schemas. *Eur J Neurosci* 23:2829-2846.
- Mouret J, Jeannerod M, Jouvet M (1963) [Electrical activity of the visual system during the paradoxical phase of sleep in the cat.]. *J Physiol (Paris)* 55:305-306.
- Müller G, Pilzecker A (1900) Experimentelle beitrage zur lehre von Gedächtnis. *Z Psychol* 1:1-300.
- Nadasdy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsaki G (1999) Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci* 19:9497-9507.
- Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7:217-227.
- Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman M, Kupfer DJ, Moore RY (1997) Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res* 770:192-201.
- Nyberg L, McIntosh AR, Houle S, Nilsson LG, Tulving E (1996) Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature* 380:715-717.
- O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, Shajahan P, Ebmeier KP (1999) Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychol Med* 29:1083-1088.
- Ochsner KN (2000) Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *J Exp Psychol Gen* 129:242-261.

- Ohman A, Flykt A, Esteves F (2001) Emotion drives attention: detecting the snake in the grass. *J Exp Psychol Gen* 130:466-478.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113.
- Ongur D, Price JL (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex in rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex* 10:206-219.
- Orban P, Rauchs G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Peigneux P (2006a) Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:7124-7129.
- Orban P, Rauchs G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Peigneux P (2006b) Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- Otten LJ, Rugg MD (2001) Task-dependency of the neural correlates of episodic encoding as measured by fMRI. *Cereb Cortex* 11:1150-1160.
- Pare D (2003) Role of the basolateral amygdala in memory consolidation. *Prog Neurobiol* 70:409-420.
- Pare D, Collins DR, Pelletier JG (2002) Amygdala oscillations and the consolidation of emotional memories. *Trends Cogn Sci* 6:306-314.
- Pavrides C, Winson J (1989) Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci* 9:2907-2918.
- Paz R, Pelletier JG, Bauer EP, Pare D (2006) Emotional enhancement of memory via amygdala-driven facilitation of rhinal interactions. *Nat Neurosci* 9:1321-1329.
- Pedrazzoli M, Benedito MA (2004) Rapid eye movement sleep deprivation-induced down-regulation of beta-adrenergic receptors in the rat brainstem and hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 79:31-36.
- Peigneux P, Laureys S, Delbeuck X, Maquet P (2001a) Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport* 12:A111-124.
- Peigneux P, Orban P, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Laureys S, Maquet P (2006) Offline persistence of memory-related cerebral activity during active wakefulness. *PLoS Biol* 4:e100.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Delbeuck X, Degueldre C, Aerts J, Delfiore G, Luxen A, Maquet P (2001b) Generation of rapid eye movements during paradoxical sleep in humans. *Neuroimage* 14:701-708.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, Phillips C, Degueldre C, Del Fiore G, Aerts J, Luxen A, Maquet P (2004) Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron* 44:535-545.
- Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Destrebecqz A, Collette F, Delbeuck X, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Cleeremans A, Maquet P (2003) Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage* 20:125-134.
- Pessoa L, Padmala S (2005) Quantitative prediction of perceptual decisions during near-threshold fear detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:5612-5617.
- Pessoa L, McKenna M, Gutierrez E, Ungerleider LG (2002) Neural processing of emotional faces requires attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11458-11463.
- Phelps EA (2006) Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol* 57:27-53.
- Phelps EA, LaBar KS, Spencer DD (1997) Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. *Brain Cogn* 35:85-109.

- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M (2001) Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci* 4:437-441.
- Phillips RG, LeDoux JE (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106:274-285.
- Pitkanen (2004) Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: *The amygdala. A functional analysis* (Aggleton JP, ed), pp pp31-115. New York: Oxford UP.
- Pitman RK (1989) Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biol Psychiatry* 26:221-223.
- Plihal W, Born J (1999) Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory. *Psychophysiology* 36:571-582.
- Poe GR, Nitz DA, McNaughton BL, Barnes CA (2000) Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res* 855:176-180.
- Pourtois G, Vuilleumier P (2006) Dynamics of emotional effects on spatial attention in the human visual cortex. *Prog Brain Res* 156:67-91.
- Pourtois G, Sander D, Andres M, Grandjean D, Reveret L, Olivier E, Vuilleumier P (2004) Dissociable roles of the human somatosensory and superior temporal cortices for processing social face signals. *Eur J Neurosci* 20:3507-3515.
- Power AE (2004) Slow-wave sleep, acetylcholine, and memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:1795-1796.
- Qin YL, McNaughton BL, Skaggs WE, Barnes CA (1997) Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352:1525-1533.
- Quevedo J, Sant'Anna MK, Madruga M, Lovato I, de-Paris F, Kapczinski F, Izquierdo I, Cahill L (2003) Differential effects of emotional arousal in short- and long-term memory in healthy adults. *Neurobiol Learn Mem* 79:132-135.
- Quirk GJ, Reppas C, LeDoux JE (1995) Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron* 15:1029-1039.
- Rasch B, Buchel C, Gais S, Born J (2007) Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315:1426-1429.
- Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F (2005) The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 14:123-140.
- Rauchs G, Bertran F, Guillery-Girard B, Desgranges B, Kerrouche N, Denise P, Foret J, Eustache F (2004) Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep* 27:395-401.
- Rechtschaffen A, Kales A (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. Bethesda (MD): National Institutes of Health N.I.H. Publication No.: 204.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM (2002) Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep* 25:18-24.
- Rempel-Clover NL, Barbas H (2000) The laminar pattern of connections between prefrontal and anterior temporal cortices in the Rhesus monkey is related to cortical structure and function. *Cereb Cortex* 10:851-865.
- Rhodes G, Byatt G, Michie PT, Puce A (2004) Is the fusiform face area specialized for faces, individuation, or expert individuation? *J Cogn Neurosci* 16:189-203.
- Ribeiro S, Nicolelis MA (2004) Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learn Mem* 11:686-696.

- Ribeiro S, Gervasoni D, Soares ES, Zhou Y, Lin SC, Pantoja J, Lavine M, Nicolelis MA (2004) Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol* 2:E24.
- Richardson MP, Strange BA, Dolan RJ (2004) Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nat Neurosci* 7:278-285.
- Rogan MT, Staubli UV, LeDoux JE (1997) Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 390:604-607.
- Roozendaal B, Nguyen BT, Power AE, McGaugh JL (1999) Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11642-11647.
- Rugg MD, Yonelinas AP (2003) Human recognition memory: a cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci* 7:313-319.
- Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ (1996) Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain* 119 (Pt 6):2073-2083.
- Sagar HJ, Cohen NJ, Corkin S, Growdon JH (1985) Dissociations among processes in remote memory. *Ann N Y Acad Sci* 444:533-535.
- Sandi C, Rose SP (1994a) Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks. *Eur J Neurosci* 6:1292-1297.
- Sandi C, Rose SP (1994b) Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Res* 647:106-112.
- Sanford LD, Silvestri AJ, Ross RJ, Morrison AR (2001) Influence of fear conditioning on elicited ponto-geniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Arch Ital Biol* 139:169-183.
- Sanford LD, Tang X, Ross RJ, Morrison AR (2003) Influence of shock training and explicit fear-conditioned cues on sleep architecture in mice: strain comparison. *Behav Genet* 33:43-58.
- Sara SJ, Devauges V (1988) Priming stimulation of locus coeruleus facilitates memory retrieval in the rat. *Brain Res* 438:299-303.
- Sara SJ, Devauges V (1989) Idazoxan, an alpha-2 antagonist, facilitates memory retrieval in the rat. *Behav Neural Biol* 51:401-411.
- Sara SJ, Vankov A, Herve A (1994) Locus coeruleus-evoked responses in behaving rats: a clue to the role of noradrenaline in memory. *Brain Res Bull* 35:457-465.
- Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau E, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Phillips C, Rauchs G, Schnakers C, Sterpenich V, Vandewalle G, Luxen A, Maquet P (2007) Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:13164-13169.
- Schmidt C, Peigneux P, Muto V, Schenkel M, Knoblauch V, Munch M, de Quervain DJ, Wirz-Justice A, Cajochen C (2006) Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci* 26:8976-8982.
- Schretlen DJ, Munro CA, Anthony JC, Pearlson GD (2003) Examining the range of normal intraindividual variability in neuropsychological test performance. *J Int Neuropsychol Soc* 9:864-870.

- Schwartz S (2003) Are life episodes replayed during dreaming? *Trends Cogn Sci* 7:325-327.
- Sergerie K, Lepage M, Armony JL (2005) A face to remember: emotional expression modulates prefrontal activity during memory formation. *Neuroimage* 24:580-585.
- Sharot T, Verfaellie M, Yonelinas AP (2007) How emotion strengthens the recollective experience: a time-dependent hippocampal process. *PLoS ONE* 2:e1068.
- Siapas AG, Wilson MA (1998) Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 21:1123-1128.
- Siegel J (2005) REM sleep. In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 120-135. Philadelphia.
- Siegel JM (2001) The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 294:1058-1063.
- Siegle GJ, Steinhauser SR, Stenger VA, Konecky R, Carter CS (2003) Use of concurrent pupil dilation assessment to inform interpretation and analysis of fMRI data. *Neuroimage* 20:114-124.
- Silvestri AJ (2005) REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiol Behav* 84:343-349.
- Simons JS, Spiers HJ (2003) Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci* 4:637-648.
- 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.
- Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsaki G (2003) Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:2065-2069.
- Skaggs WE, McNaughton BL (1996) Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271:1870-1873.
- Smith AP, Henson RN, Dolan RJ, Rugg MD (2004) fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *Neuroimage* 22:868-878.
- Smith AP, Henson RN, Rugg MD, Dolan RJ (2005) Modulation of retrieval processing reflects accuracy of emotional source memory. *Learn Mem* 12:472-479.
- Smith AP, Stephan KE, Rugg MD, Dolan RJ (2006) Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval. *Neuron* 49:631-638.
- Smith C (1995) Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res* 69:137-145.
- Smith C, Weeden K (1990) Post training REMs coincident auditory stimulation enhances memory in humans. *Psychiatr J Univ Ott* 15:85-90.
- Snodgrass JG, Corwin J (1988) Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J Exp Psychol Gen* 117:34-50.
- Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N (2001) Hippocampal amnesia. *Neurocase* 7:357-382.
- Squire LR, Alvarez P (1995) Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 5:169-177.
- Squire LR, Zola SM (1996) Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13515-13522.

- Squire LR, Bayley PJ (2007) The neuroscience of remote memory. *Curr Opin Neurobiol* 17:185-196.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27:279-306.
- Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME (1992) Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:1837-1841.
- Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT (1997) Further evidence for the construct validity of the Beck depression Inventory-II with psychiatric outpatients. *Psychol Rep* 80:443-446.
- Steriade M (2005) Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In: *Principles and practices of sleep medicine* (Kryger M, Roth T, Dement W, eds), pp 418-434. Philadelphia.
- Sterpenich V, D'Argembeau A, Desseilles M, Balteau E, Albouy G, Vandewalle G, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P (2006) The locus ceruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans. *J Neurosci* 26:7416-7423.
- Sterpenich V, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, Dang-Vu TT, Desseilles M, D'Argembeau A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P (2007) Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection. *PLoS Biol* 5:e282.
- Stickgold R (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 437:1272-1278.
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M (2001) Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 294:1052-1057.
- Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson JA (2000) Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 12:246-254.
- Strange BA, Dolan RJ (2004) Beta-adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:11454-11458.
- Tabert MH, Borod JC, Tang CY, Lange G, Wei TC, Johnson R, Nusbaum AO, Buchsbaum MS (2001) Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia* 39:556-573.
- Takashima A, Petersson KM, Rutters F, Tendolkar I, Jensen O, Zwartz MJ, McNaughton BL, Fernandez G (2006) Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:756-761.
- Takehara K, Kawahara S, Kirino Y (2003) Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning. *J Neurosci* 23:9897-9905.
- Talamini LM, Nieuwenhuis IL, Takashima A, Jensen O (2008) Sleep directly following learning benefits consolidation of spatial associative memory. *Learn Mem* 15:233-237.
- Taylor SF, Liberzon I, Fig LM, Decker LR, Minoshima S, Koeppe RA (1998) The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET activation study. *Neuroimage* 8:188-197.
- Tilley AJ, Empson JA (1978) REM sleep and memory consolidation. *Biol Psychol* 6:293-300.

- Tononi G, Cirelli C (2003) Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 62:143-150.
- Tulving E (2001) Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1505-1515.
- van Stegeren AH, Everaerd W, Cahill L, McGaugh JL, Gooren LJ (1998) Memory for emotional events: differential effects of centrally versus peripherally acting beta-blocking agents. *Psychopharmacology (Berl)* 138:305-310.
- Vazquez J, Baghdoyan HA (2001) Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R598-601.
- Vertes RP, Eastman KE (2000) The case against memory consolidation in REM sleep. *Behav Brain Sci* 23:867-876; discussion 904-1121.
- Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ (1980) Improvement of depression by REM sleep deprivation. New findings and a theory. *Arch Gen Psychiatry* 37:247-253.
- Vuilleumier P, Driver J (2007) Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362:837-855.
- Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ (2001) Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron* 30:829-841.
- Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ (2003) Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 6:624-631.
- Vuilleumier P, Richardson MP, Armony JL, Driver J, Dolan RJ (2004) Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nat Neurosci* 7:1271-1278.
- Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL (2005a) Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci* 9:445-453.
- Wagner AD, Schacter DL, Rotte M, Koutstaal W, Maril A, Dale AM, Rosen BR, Buckner RL (1998) Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281:1188-1191.
- Wagner U, Gais S, Born J (2001) Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learn Mem* 8:112-119.
- Wagner U, Fischer S, Born J (2002) Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosom Med* 64:627-634.
- Wagner U, Hallschmid M, Rasch B, Born J (2006) Brief sleep after learning keeps emotional memories alive for years. *Biol Psychiatry* 60:788-790.
- Wagner U, Degirmenci M, Drosopoulos S, Perras B, Born J (2005b) Effects of cortisol suppression on sleep-associated consolidation of neutral and emotional memory. *Biol Psychiatry* 58:885-893.
- Walker MP, Stickgold R (2004) Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron* 44:121-133.
- Wamsley EJ, Hirota Y, Tucker MA, Smith MR, Antrobus JS (2007) Circadian and ultradian influences on dreaming: a dual rhythm model. *Brain Res Bull* 71:347-354.

- Wehrle R, Czisch M, Kaufmann C, Wetter TC, Holsboer F, Auer DP, Pollmacher T (2005) Rapid eye movement-related brain activation in human sleep: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 16:853-857.
- Weiskrantz L (1968) Emotion.
- Wheeler ME, Buckner RL (2004) Functional-anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage* 21:1337-1349.
- Williams LM, Gordon E (2007) Dynamic organization of the emotional brain: responsivity, stability, and instability. *Neuroscientist* 13:349-370.
- Williams LM, Phillips ML, Brammer MJ, Skerrett D, Lagopoulos J, Rennie C, Bahramali H, Olivieri G, David AS, Peduto A, Gordon E (2001) Arousal dissociates amygdala and hippocampal fear responses: evidence from simultaneous fMRI and skin conductance recording. *Neuroimage* 14:1070-1079.
- Wilson MA (2002) Hippocampal memory formation, plasticity, and the role of sleep. *Neurobiol Learn Mem* 78:565-569.
- Wilson MA, McNaughton BL (1994) Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265:676-679.
- Yang TT, Menon V, Eliez S, Blasey C, White CD, Reid AJ, Gotlib IH, Reiss AL (2002) Amygdalar activation associated with positive and negative facial expressions. *Neuroreport* 13:1737-1741.
- Yaroush R, Sullivan MJ, Ekstrand BR (1971) Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. *J Exp Psychol* 88:361-366.
- Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD (2005) Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *J Neurosci* 25:3002-3008.
- Yoo SS, Hu PT, Gujar N, Jolesz FA, Walker MP (2007a) A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci* 10:385-392.
- Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP (2007b) The human emotional brain without sleep--a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 17:R877-878.

Liste des publications

- **Sterpenich V**, Albouy G, Darsaud A, Schmidt C, Vandewalle G, Dang-Vu T, Desseilles M, Luxen A, Maquet P., Sleep deprivation on the post-encoding night modifies the neural correlates of emotional memory retrieval 6 months later, Submitted for publication.
- **Sterpenich V**, Albouy G, Boly M, Vandewalle G, Darsaud A, Balteau E, Dang-Vu TT, Desseilles M, D'Argembeau A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, Degueldre C, Luxen A, Collette F, Maquet P., Sleep-related hippocampo-cortical interplay during emotional memory recollection, PLoS Biol. 2007 Oct 23;5(11):e282
- **Sterpenich V.**, D'Argembeau A., Desseilles M., Balteau E., Albouy G., Vandewalle G., Degueldre C., Luxen A., Collette F., Maquet P., The locus coeruleus is involved in the successful retrieval of emotional memories in humans, Journal of Neuroscience, 2006, Jul 12;26(28):7416-23.

Contributions

- Albouy G., **Sterpenich V.**, Balteau E., Vandewalle G., Desseilles M., Dang-Vu T., Darsaud A., Ruby P., Luppi P-H., Degueldre C., Peigneux P., Luxen A., Maquet P. (2008) Both the Striatum and Hippocampus Are Involved in Consolidation of Motor Sequence Memory. Neuron 2008 Apr 24;58(2):261-72
- Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, **Sterpenich V**, Darsaud A, Rauchs G, Berken PY, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Dijk DJ., Brain responses to violet, blue, and green monochromatic light exposures in humans: prominent role of blue light and the brainstem., PLoS ONE. 2007 Nov 28;2(11):e1247
- Gais S, Albouy G, Boly M, Dang-Vu TT, Darsaud A, Desseilles M, Rauchs G, Schabus M, **Sterpenich V**, Vandewalle G, Maquet P, Peigneux P., Sleep transforms the cerebral trace of declarative memories., Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 20;104(47):18778-83. Epub 2007 Nov 13
- Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, Balteau G, Boly M, Carrier J, Darsaud A, Degueldre C, Desseilles M, Gais S, Phillips C, Schnakers C, **Sterpenich V**, Vandewalle G, Luxen A, Maquet P, Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep, Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Aug 7;104(32):13164-9.
- Vandewalle G., Gais S, Schabus M, Balteau E., Carrier J, Darsaud A., **Sterpenich V.**, Albouy G., Dijk DJ, Maquet P., Wavelength-Dependent Modulation of Brain Responses to a Working Memory Task by Daytime Light Exposure., Cerebral Cortex. 2007 Apr 2
- Vandewalle G., Balteau E., Phillips C., Degueldre C., Moreau V., **Sterpenich V.**, Albouy G., Darsaud A., Desseilles M., Luxen A., Dang-Vu TT., Peigneux P,

Luxen A., Dijk DJ, Maquet P., Daytime light exposure dynamically enhances brain responses., Current Biology. 2006 Aug 22;16(16):1616-21.

- Majerus S., Poncelet M Van der Linden M Albouy G, Salmon E **Sterpenich V** Vandewalle G Collette F Maquet P. The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: Focus of attention or serial order?, Neuroimage, 2006 May 13.
- Maquet P., **Sterpenich V.**, Albouy G., Dang-Vu T., Desseilles M., Boly M., Ruby P., Laureys S., Peigneux P. Brain imaging on passing to sleep. The physiological nature of sleep, P.L. Parmeggiani, R.A. Velluti, editors. Imperial College Press, London, 2005.
- Maquet P., Ruby P, Maudoux A., Albouy G., **Sterpenich V.**, Dang-Vu TT., Desseilles M., Boly M., Perrin F., Peigneux P., Laureys S., Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data., Prog Brain Res. 2005;150:219-27.
- Dang-Vu TT, Desseilles M, Albouy G, Darsaud A, Gais S, Rauchs G, Schabus M, **Sterpenich V**, Vandewalle G, Schwartz S and Maquet P. Dreaming: A Neuroimaging View; Swiss Archives of Neurology and Psychiatry, 2005; 156:415-425.

Appendices

Supporting tables of the chapter 2

Table 2S1: Sleep parameters (mean \pm SD).

| | Group | Night before encoding | Night 1, after encoding | Night 2 | Night 3, before retest |
|-------------------------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Hours of sleep | <i>RS</i> | 7.8 \pm 1.4 | 8.2 \pm 1.2 | 8.0 \pm 1.3 | 8.1 \pm 1.2 |
| | <i>TSD</i> | 8.0 \pm 1.3 | - | 9.9 \pm 1.6 | 8.6 \pm 1.4 |
| Quality of sleep | <i>RS</i> | 6.9 \pm 1.6 | 7.2 \pm 1.5 | 6.7 \pm 1.9 | 7.1 \pm 1.1 |
| | <i>TSD</i> | 6.9 \pm 1.6 | - | 7.4 \pm 1.4 | 7.1 \pm 0.8 |
| Actigraphy (arbitrary units) | <i>RS</i> | 19.3 \pm 9.9 | 22.5 \pm 14.4 | 20.4 \pm 11.3 | 20.2 \pm 9.2 |
| | <i>TSD</i> | 17.7 \pm 15.6 | 265.5 \pm 75.1 [*] | 13.9 \pm 6.8 [*] | 15.9 \pm 7.9 |

Table 2S2: Number of pictures in each valence category and mean of the valence for each category on a 7-point scale (from “-3” for negative pictures to “+3” for positive pictures)

| Number of images | Negative | Neutral | Positive |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Sleep group | 28.0 \pm 6.3 | 65.1 \pm 17.3 | 26.9 \pm 13.1 |
| Sleep deprived group | 30.8 \pm 10.4 | 58.2 \pm 19.0 | 30.7 \pm 11.4 |

| Valence of emotion | Negative | Neutral | Positive |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| Sleep group | -2.45 \pm 0.15 | 0.14 \pm 0.15 | 2.33 \pm 0.19 |
| Sleep deprived group | -2.50 \pm 0.23 | 0.09 \pm 0.10 | 2.34 \pm 0.22 |

An ANOVA computed on the valence of emotion measured during encoding (neg: “-3”, “-2”, neu: “-1”, “0”, “+1”, pos: “+2”, “+3”) shows a main effect of emotion for all subjects ($F(2,76)= 5534$, $p<0.001$). Post-hoc comparisons revealed that negative and positive emotions induce a significant difference in valence as compared to neutral (neg>neu: $F=4171$, $p<0.001$, pos<neu: $F=3420$, $p<0.001$).

Table 2S3: Main effect of correct recognition (R+K) for stimuli of the 3 different emotional valences during retest, all subjects (RS and TSD group)

All regions are significant after correction for multiple comparisons over the entire brain volume, except the amygdala for which the correction was conducted over a 10-mm sphere centered on published coordinates. Negative (resp. positive) coordinates on the x axis indicate a left-sided (resp. right-sided) response. **MNI** : Montreal Neurological Institute. **Inf** = infinite

| Brain regions | Effect of negative stimuli | | | Effect of positive stimuli | | | Effect of neutral stimuli | | |
|-------------------------------|----------------------------|---------|--------|----------------------------|---------|--------|----------------------------|---------|--------|
| | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | P | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | P | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | P |
| Amygdala | 24 -18 -14 | 5,27 | <0.001 | | | | | | |
| | 18, -2, -24 | 4,28 | 0,001 | | | | | | |
| Fusiform gyrus | -32,-76,-16 | Inf | <0.001 | -24,-80,-14 | Inf | <0.001 | -24,-80,-14 | Inf | <0.001 |
| | 36,-82,-14 | Inf | <0.001 | -28,-74,-16 | Inf | <0.001 | 36,-82,-12 | Inf | <0.001 |
| | 32,-56,-16 | Inf | <0.001 | -38,-52,-22 | Inf | <0.001 | -36,-48,-24 | Inf | <0.001 |
| | -36,-52,-22 | Inf | <0.001 | 32,-56,-14 | Inf | <0.001 | 32,-54,-14 | Inf | <0.001 |
| Thalamus | -10,-18,6 | Inf | <0.001 | -10,-14,4 | Inf | <0.001 | -10,-18,2 | Inf | <0.001 |
| | 12,-6,0 | Inf | <0.001 | 8,-12,0 | Inf | <0.001 | 14,14,0 | Inf | <0.001 |
| Hippocampus | 22,-28,-4 | Inf | <0.001 | -18,-30,-6 | Inf | <0.001 | -20,-28,-6 | Inf | <0.001 |
| | -22,-28,-6 | Inf | <0.001 | 22,-28,-4 | Inf | <0.001 | 22,-28,-2 | Inf | <0.001 |
| Cuneus | 4,-80,8 | Inf | <0.001 | 0,-84,2 | Inf | <0.001 | -8,-96,0 | Inf | <0.001 |
| Medial prefrontal cortex | -2,16,48 | Inf | <0.001 | -2,18,48 | Inf | <0.001 | -4,18,48 | Inf | <0.001 |
| Dorsolateral prefrontal gyrus | -52,8,38 | Inf | <0.001 | -50,8,38 | Inf | <0.001 | -52,8,38 | Inf | <0.001 |
| Orbitofrontal gyrus | 42,8,32 | Inf | <0.001 | 42,8,32 | Inf | <0.001 | 42,8,32 | Inf | <0.001 |
| Parietal gyrus | -40,28,-22 | Inf | <0.001 | -32,20,-8 | Inf | <0.001 | -34,20,-8 | Inf | <0.001 |
| | 32,36,-18 | Inf | <0.001 | 34,24,-8 | Inf | <0.001 | 34,20,-6 | Inf | <0.001 |
| | -28,-52,50 | Inf | <0.001 | -30,-52,50 | Inf | <0.001 | -30,-62,48 | Inf | <0.001 |
| | 34,-54,56 | Inf | <0.001 | 28,-58,52 | Inf | <0.001 | 26,-58,50 | Inf | <0.001 |

Table 2S4: Effect of **emotion on successful recognition (R+K) during retest**, all subjects (RS and TSD group)

P_{svc} : significance after correction for multiple comparisons over a small volume of interest (10mm sphere), except in areas labeled by a ‘*’ for which significance survives correction for multiple comparisons over the entire brain volume.

| Brain regions | Neg>Neu | | | Pos>Neu | | | Neg>Pos | | |
|----------------------------|----------------------------|----------|-----------|----------------------------|----------|-----------|----------------------------|----------|-----------|
| | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | P_{svc} | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | P_{svc} | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | P_{svc} |
| Amygdala | 34, -4, -30 | 3.55 | 0.014 | | | | 28,-4,-28 | 3.82 | 0.007 |
| Orbitofrontal cortex | 2,50,-24 | 3.54 | 0.014 | | | | | | |
| Medial prefrontal cortex | 8,60,24 | 3.79 | 0.007 | -8,66,6 | 3.77 | 0.008 | 4,62,30 | 4.89 | 0.029* |
| Inferior frontal cortex | 52,36,8 | 4.09 | 0.002 | | | | 48,34,4 | 3.63 | 0.012 |
| Fusiform gyrus | 48,-44,-22 | 5.07 | 0.012* | | | | -48,32,2 | 3.30 | 0.031 |
| | -42,-44,-22 | 4.93 | 0.022* | | | | 48,-46,-26 | 5.99 | <0.001* |
| Middle occipital gyrus | 48,-72,6 | 5.88 | <0.001* | | | | -42,-46,-24 | 5.33 | 0.004* |
| | -52,-74,12 | 6.15 | <0.001* | | | | 52,-66,14 | 5.38 | 0.003* |
| | | | | | | | 48,-62,-6 | 5.76 | <0.001* |
| | | | | | | | -52,-74,12 | 5.69 | 0.001* |
| | | | | | | | -50,-74,0 | 5.66 | 0.001* |
| Thalamus | 8,-28,-2 | 3.38 | 0.023 | | | | 18,-26,-8 | 3.75 | 0.008 |
| Superior temporal gyrus | 42,16,-34 | 3.3 | 0.029 | | | | 58,-4,-22 | 3.83 | 0.006 |
| Posterior cingulate cortex | -44,18,-36 | 3.41 | 0.021 | | | | | | |
| | -6,-58,30 | 3.28 | 0.03 | | | | | | |

Table 2S5: Effect of memory (R>K) during retest, all subjects (RS and TSD group)

All regions are significant after correction for multiple comparisons over the entire brain volume.

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | P |
|--------------------------------|---------------------------------------|----------------|----------|
| Medial prefrontal cortex | -12,54,12 | 7.14 | <0.001 |
| | -6,46,-12 | 6.38 | <0.001 |
| | -6,62,32 | 6.33 | <0.001 |
| | -2,36,4 | 6.09 | <0.001 |
| Dorsolateral prefrontal cortex | -34,-14,46 | 4,84 | 0,028 |
| Cingulate cortex/precuneus | -8,-26,46 | 6,89 | <0.001 |
| Posterior cingulate cortex | -6,-58,22 | 6,38 | <0.001 |
| Hippocampus | -28,-24,-20 | 5.33 | 0.003 |
| Inferior temporal gyrus | -52,-2,-32 | 5,99 | <0.001 |
| | 58,-6,-18 | 6,10 | <0.001 |
| Superior temporal sulcus | 68,-28,18 | 6.09 | <0.001 |
| Angular gyrus | -48,-68,30 | 6,08 | <0.001 |

Table 2S6: Interaction between emotion and memory (Neg>Pos) x (R>K) during the retest

P_{svc} : significance after correction for multiple comparisons over a small volume of interest (10mm sphere).

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | P_{svc} | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | P_{svc} |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <u>One sample t-test</u> | <u>RS group</u> | | | <u>TSD group</u> | | |
| Medial prefrontal cortex | 8,64,12 | 3.44 | 0.031 | | | |
| Superior temporal sulcus | 64,-46,24 | 4.18 | 0.003 | / | | |
| <u>Two sample t-test</u> | <u>RS > TSD</u> | | | <u>TSD > RS</u> | | |
| Medial prefrontal cortex | 12,66,8 | 3.25 | 0.03 | / | | |
| Superior temporal sulcus | -56,-22,-10 | 3.47 | 0.019 | | | |
| Posterior cingulate cortex | -12,-22,34 | 3.85 | 0.006 | | | |
| Precuneus | 8,-52,22 | 3.43 | 0.021 | | | |
| | 6,-54,40 | 3.41 | 0.022 | | | |

Table 2S7: **Interaction between emotion and memory (Pos>Neu) x (R>K) during retest**

| Contrasts | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P_{svc} |
|--|-------------------------|--|----------------|------------------------|
| One-sample <i>t</i>-test, RS group | Middle temporal sulcus | 44, 0, -32 | 3.39 | 0.03 |
| One-sample <i>t</i>-test, TSD group | Precentral | 50, -18, 58 | 3.95 | 0.007 |
| | Insula | -40, -10, -8 | 3.53 | 0.023 |
| Two-sample <i>t</i>-test, RS > TSD | Superior parietal gyrus | 42, -72, 44 | 3.40 | 0.023 |
| Two-sample <i>t</i>-test, TSD > RS | Precentral | -40, -10, 36 | 3.42 | 0.022 |

Table 2S8: Interaction between emotion and memory (Neg>Neu) x (R>K) modulated by performance during retest

| Contrasts | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z-score | P_{svc} |
|--|--------------------------------|----------------------------------|---------|-----------|
| One-sample <i>t</i>-test, RS group | Medial prefrontal gyrus | 10, 60,-8; | 3.83; | 0.010; |
| | | -20, 62, 2 | 3.41 | 0.034 |
| | Hippocampus | 36, -26, -10 | 4.01 | 0.006 |
| | Precuneus | -6, -70, 26 | 3.47 | 0.029 |
| | Retrosplenial cingulate cortex | -12, -58, 24 | 3.30 | 0.045 |
| | Anterior cingulate cortex | 12, 32, 34 | 3.35 | 0.04 |
| | Middle temporal sulcus | 54, -40, -6 | 3.57 | 0.022 |
| One-sample <i>t</i>-test, TSD group | Amygdala | 24, -12, -30 | 3.19 | 0.048 |
| | Temporal pole | -34, 6, -32 | 3.75 | 0.008 |
| | Superior temporal sulcus | -50, 2, -14 | 3.27 | 0.032 |
| | Inferior frontal gyrus | -42, 30, -6 | 3.19 | 0.039 |
| Two-sample <i>t</i>-test, RS > TSD | Hippocampus | 34, -26, -14 | 3.12 | 0.047 |
| | Retrosplenial cingulate cortex | 12, -50, 18 | 3.53 | 0.015 |
| | Precuneus | -18, -58, 22 | 3.39 | 0.023 |
| Two-sample <i>t</i>-test, TSD > RS | Amygdala | 24, -10, -30 | 3.13 | 0.046 |
| | Inferior frontal gyrus | -44, 30, -6 | 3.22 | 0.037 |

Table 2S8: Effect of **emotion (Neg>Neu) during encoding**

| One-Sample test | t- | Brain Regions | MNI Coordinates (x, y, z: mm) | Z- score | P _{svc} |
|--------------------|----|----------------------------|-------------------------------------|---------------|------------------|
| RS group | | Amygdala | 26, -4, 22 | 3.58 | 0.018 |
| | | Fusiform gyrus | 46, -48, -20 | 3.53 | 0.021 |
| | | Middle occipital gyrus | 54, -72, 4; -48, -82, 0 | 4.08; 4.13 | 0.004; 0.003 |
| | | Posterior cingulate cortex | 0, -50, 44 | 4.10 | 0.004 |
| | | Middle cingulate cortex | 8, 0, 40 | 3.80 | 0.013 |
| | | Medial Prefrontal cortex | -10, 50, 14 | 3.76 | 0.011 |
| | | Orbitofrontal cortex | -4, 60, -14 | 3.37 | 0.032 |
| | | Precentral | 42, -18, 68 | 5.52 | 0.004* |
| | | Superior temporal sulcus | 36, 4, -32 | 3.84 | 0.008 |
| | | Insula | 40, -8, -4 | 3.47 | 0.025 |
| TSD group | | Amygdala | 30, -2, -14 | 4.42 | 0.001 |
| | | Fusiform gyrus | 44, -48, -24; -38, -54, -16 | 3.43; 3.70 | 0.029; 0.014 |
| | | Middle occipital gyrus | 52, -70, 4; -50, -78, 4 | 4.11; 4.06 | 0.004; 0.004 |
| | | Posterior cingulate cortex | -4, -50, 24 | 3.43 | 0.029 |
| | | Medial Prefrontal cortex | -4, 48, 36 | 3.57 | 0.020 |
| | | Orbitofrontal cortex | -2, 50, -16 | 3.57 | 0.019 |
| | | Precentral | 36, -14, 50 | 3.48 | 0.025 |
| | | Superior temporal sulcus | 50, -14, -24; -48, -12, -22 | 3.71; 4.19 | 0.013; 0.003 |
| | | Insula | 38, 2, 10 | 4.57 | 0.001 |

There was no significant result for the two-sample *t*-test for both RS > TSK and TSD > RS.

*P*_{svc}: significance after correction for multiple comparisons over a small volume of interest (10-mm sphere), except in areas labeled by an asterisk (*), for which significance survives correction for multiple comparisons over the entire brain volume

Supporting tables of the chapter 3

All of the regions presented are thresholded at $p < 0.001$ (uncorrected) and significant at $p < 0.05$ after correction on a small volume of interest, excepted those who are marked: * = significant at $p < 0.05$ corrected, ° = thresholded at $p < 0.005$ uncorrected, and significant or showing a tendency (between $p < 0.05$ and $p = 0.1$) after correction on a small volume of interest. (P_{svc} : p value after small volume correction on coordinates founds in the literatures referenced in supplemental data).

Table 3S1: Effect of emotion, all subjects (RS and TSD group)

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|-----------------------------|
| <u>Neg>Neu (One sample t-test, RS+TSD)</u> | | | | | |
| Frontal cortex | Inferior frontal gyrus | 54, 32, 0 | 3.44 | R | 0.021 |
| Occipital cortex | Middle occipital /temporal gyrus | 58, -64, 2 -52, -64, 12 | 5.13 4.58 | R L | 0.01* <0.001 |
| Limbic area | Amygdala | -22, -8, -22 | 3.22 | L | 0.038 |
| Brain stem | Locus coeruleus | -2, -32, -28 | 3.33 | L | 0.029 |
| <u>Pos>Neu(One sample t-test, RS+TSD)</u> | | | | | |
| Occipital cortex | Middle occipital gyrus | -14, -100, 6 16, -90, 6 | 3.60 3.74 | L R | 0.011 0.007 |

Table 3S2: **Effect of memory (R>K), all subjects (RS and TSD group)**

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|--|---|---|----------------|-------------|------------------------|
| RS + TSD gr (One sample t-test) | | | | | |
| Frontal cortex | Medial prefrontal cortex | 2, 52, 8 | 7.58 | R | <0.001* |
| | | -6, 44, 10 | 7.38 | L | <0.001* |
| | | 4, 46, 20 | 7.35 | R | <0.001* |
| | | -2, 54, 24 | 7.35 | L | <0.001* |
| | Ventral medial /orbital prefrontal cortex | 8, 42, -14 | 6.26 | R | <0.001* |
| | Superior frontal gyrus | -36, 10, 38 | 6.15 | L | <0.001* |
| | | 20, 40, 48 | 5.97 | R | <0.001* |
| | Postcentral | -44, -16, 48 | 5.82 | L | <0.001* |
| | Inferior frontal / temporal pole cortex | -28, 14, -26 | 6.91 | L | <0.001* |
| | | -36, 4, -26 | 6.10 | L | <0.001* |
| | | -50, 4, -36 | 5.94 | L | <0.001* |
| | 30, 16, -26 | 5.85 | R | <0.001* | |
| Temporal cortex | Superior temporal sulcus | -54, -22, -18 | 5.71 | L | 0.001 |
| | | 60, -32, -4 | 5.06 | R | 0.015 |
| Parietal cortex | Precuneus | -6, -50, 38 | 7.47 | L | <0.001* |
| | Angular gyrus | -50, -68, 42 | 7.08 | L | <0.001* |
| | | -58, -62, 28 | 6.65 | L | <0.001* |
| | Posterior cingulate gyrus | -2, -50, 24 | 6.21 | L | <0.001* |
| | Supramarginal gyrus | -50, -52, 28 | 6.16 | L | <0.001* |
| Basal ganglia | Caudate nucleus | -10, 4, -8 | 6.36 | L | <0.001* |
| | | 6, 6, -4 | 6.33 | R | <0.001* |
| Limbic area | Hippocampus | -30,-28,-10 | 3.90 | L | 0.019 |
| | | 30, -20, -28 | 4.53 | R | 0.001 |
| | Amygdala | -14, -6, -20 | 6.19 | L | <0.001* |
| | | 26, 0, -28 | 5.75 | R | 0.001 |

Table 3S3: Interaction between emotion and memory (Pos>Neu)x(R>K) after 6 months

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|------------------------|
| <u>RS gr (One sample t-test)</u> | | | | | |
| Frontal cortex | Superior medial prefrontal cortex | -20, 38, 46 | 3,46 | L | 0.027 |
| Parietal cortex | Inferior parietal gyrus | -52, -42, 58 | 3.13 | L | 0.11 |
| Occipital cortex | Lingual gyrus | 18, -48, 0 | 3.54 | R | 0.021 |
| Limbic areas | Amygdala | 28, -4, -26 | 4.15 | R | 0.003 |

Table 3S4: Interaction between emotion (Pos>Neu), memory (R>K) and sleep status (RS > TSD) after 6 months

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z-score | Side | P_{svc} |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|------------------------|
| <u>RS > TSD gr (Two sample t-test)</u> | | | | | |
| Frontal cortex | Superior medial frontal gyrus | 12, 62, 32 | 3.09 | R | 0.05 |
| | Mid cingulate | -12, 18, 36 | 3.17 | L | 0.042 |
| | Middle prefrontal gyrus | -52, 26, 36 | 3.34 | L | 0.027 |
| Parietal cortex | Intraparietal sulcus | 16, -64, 54 | 3.11 | R | 0.049 |
| Occipital cortex | Middle occipital gyrus | -60, -64, 14 | 2.90 | L | 0.08 ° |
| Limbic area | Amygdala | 28, -4, -22 | 3.91 | R | 0.005 |

Table 3S5: Psychophysiological interactions

| RS > TSD Two sample t- test | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | Side | P_{svc} |
|---|------------------------------|---|---------------------|-------------|------------------------|
| VMPFC | Intraparietal sulcus | -22, -58, 40 | 3.75 | L | 0.008 |
| Amygdala | Middle occipital gyrus | -46, -58, -2 | 2.71 | L | 0.12° |
| | Inferior prefrontal gyrus | -36, 38, -6 | 2.60 | L | 0.14° |

Table 3S6: Interaction between emotion (Pos>Neu), memory (R>K), sleep status (RS > TSD) and time (6M > 3D)

| | Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Z- score | Side | P_{svc} |
|---|-------------------------------------|---|---------------------|-------------|------------------------|
| RS > TSD gr (Two sample t-test), 6 months > 3 days | | | | | |
| Frontal cortex | Lateral middle prefrontal cortex | -44, 0, 38 | 4.45 | L | 0.001 |
| | Mid cingulate | -12, 18, 38 | 3.24 | L | 0.039 |
| Parietal cortex | Inferior parietal gyrus | 32, -54, 52 | 3.32 | R | 0.032 |
| Occipital cortex | Inferior occipital gyrus | -26, -88, -8 | 3.47 | L | 0.021 |
| | Fusiform gyrus | 28, -28, -24 | 3.85 | R | 0.007 |
| Limbic area | Amygdala | 28, -4, -30 | 2.91 | R | 0.086° |

Supporting tables of the chapter 4

Table 4S1: Main effect of emotion (Neg > Neu) during encoding for all subjects

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Side | Z-score | P_{svc} |
|--------------------------|---------------------------------------|-------------|----------------|------------------------|
| Amygdala | -18,-14,-16 | L | 3.12 | 0.035 |
| | -30,-6,-22 | L | 3.15 | 0.033 |
| Anterior Insula | -36,20,-14 | L | 4.78 | <0.001 |
| | -32,20,-6 | L | 4.65 | <0.001 |
| Thalamus | -4,-8,8 | L | 5.37 | <0.001 |
| | -12,2,2 | L | 4.26 | <0.001 |
| Locus coeruleus | -4,-26,-18 | L | 6.03 | <0.001* |
| Middle occipital gyrus | -48,-74,4 | L | 7.45 | <0.001* |
| | 50,-76,8 | R | 7.37 | <0.001* |
| | -50,-60,8 | L | 7.14 | <0.001* |
| | 54,-64,8 | R | 6.98 | <0.001* |
| Inferior occipital gyrus | 52,-72,-4 | R | 7.56 | <0.001* |
| | 16,-90,-2 | R | 7.13 | <0.001* |
| Fusiform gyrus | -44,-46,-24 | L | 6.56 | <0.001* |
| | 46,-48,-20 | R | 6.51 | <0.001* |
| Postcentral gyrus | -42,-38,52 | L | 6.57 | <0.001* |
| | 48,-32,46 | R | 6.91 | <0.001* |
| Superior parietal gyrus | -8,-64,68 | L | 7.21 | <0.001* |
| | 10,-68,64 | R | 6.72 | <0.001* |
| Superior frontal gyrus | -24,-4,56 | L | 6.18 | <0.001* |
| | 28,2,56 | R | 5.60 | <0.001 |
| Middle frontal gyrus | -50,8,28 | L | 5.71 | <0.001 |
| | 46,8,28 | R | 4.00 | 0.002 |
| Medial prefrontal gyrus | 4,68,16 | R | 4.53 | <0.001 |
| | -6,68,18 | L | 5.27 | <0.001* |

Table 4S2: Main effect of memory (Rec > Fam) during retest for all subjects

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Side | Z-score | P_{svc} |
|--|---------------------------------------|-------------|----------------|------------------------|
| Hippocampus | 38,-20,-18 | R | 6.71 | <0.001* |
| | -28,-30,-18 | L | 7.21 | <0.001* |
| Medial prefrontal cortex | -6,56,8 | L | Inf | <0.001* |
| | -6,50,-10 | L | Inf | <0.001* |
| | -6,58,34 | L | Inf | <0.001* |
| Superior frontal gyrus | -22,32,48 | L | Inf | <0.001* |
| Inferior frontal gyrus | -32,34,-16 | L | 7.06 | <0.001* |
| | 52,44,-2 | R | 4.95 | 0.009* |
| Middle cingulate gyrus | 0,-14,44 | L | 7.52 | <0.001* |
| Posterior cingulate gyrus | -2,-40,44 | L | Inf | <0.001* |
| | -10,-56,8 | L | Inf | <0.001* |
| Inferior occipial gyrus | -6,-84,8 | L | 6.62 | <0.001* |
| | 12,-84,10 | R | 7.49 | <0.001* |
| Fusiform gyrus | -30,-38,-18 | L | 7.22 | <0.001* |
| | -22,-54,-16 | L | 6.85 | <0.001* |
| | 26,-46,-14 | R | 5.22 | <0.001 |
| Angular gyrus/ Middle occipital gyrus | -46,-72,38 | L | Inf | <0.001* |
| | 62,-54,10 | R | 7.12 | <0.001* |
| Precuneus | -6,-58,18 | L | Inf | <0.001* |
| | -10,-56,8 | L | Inf | <0.001* |
| | 2,-84,28 | R | 6.96 | <0.001* |
| Temporal pole | -62,-8,-20 | L | 7.67 | <0.001* |
| | 60,-2,-24 | R | 7.07 | <0.001* |
| Superior temporal sulcus | -62,-22,-16 | L | 6.85 | <0.001* |

Table 4S3: Interaction between emotion and memory [(Neg > Neu) x (Rec < Fam)] during retest for all subjects

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Side | Z-score | P_{svc} |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------|----------------|------------------------|
| Amygdala | -28, -14, -18 | L | 3.90 | 0.003 |
| Medial prefrontal cortex | 14, 48, 2 | R | 3.24 | 0.026 |
| Lateral occipital gyrus | -40, -58, 4 | L | 4.70 | 0.035* |
| Transverse temporal gyrus | 62,-28,10 | R | 3.66 | 0.008 |
| Superior parietal cortex | 20, -60, 72 | R | 3.47 | 0.014 |
| Postcentral gyrus | 54,-12,38 | R | 3.28 | 0.024 |

Table 4S4: **Effect of sounds (Neg, Neu, New) during retest for all subjects, expected the subjects of the group new (n=54)**

| Brain regions | MNI coordinates (x,y,z:mm) | Side | Z-score | P_{svc} |
|--|---------------------------------------|-------------|----------------|------------------------|
| <u>Main effect of the three sounds (Neg+Neu+New)</u> | | | | |
| Transverse temporal gyrus | 68,-24,4 | R | 7.54 | <0.001* |
| | 64,-35,10 | R | 6.84 | <0.001* |
| | 40,2,-24 | R | 6.82 | <0.001* |
| | 56,-16,0 | R | 6.63 | <0.001* |
| | 52,6,-16 | R | 6.27 | <0.001* |
| | -66,-30,8 | L | 6.65 | <0.001* |
| | -42,-2,-22 | L | 5.88 | <0.001* |
| | -56,-20,0 | L | 5.50 | 0.001* |
| | -50,-24,-2 | L | 5.43 | 0.001* |
| Inferior frontal cortex | 48,14,20 | R | 4.84 | 0.018* |
| <u>Effect of the conditioning (old sounds > new sound), modulated by a linear decrease of the time</u> | | | | |
| Medial prefrontal cortex | -4, 58,4 | L | 3.14 | 0.035 |
| | 2, 32, -2 | R | 3.53 | 0.012 |
| Fusiform gyrus | -32, -34, -32 | L | 3.18 | 0.032 |
| Lingual cortex | 14, -88, -14 | R | 3.30 | 0.023 |
| <u>Effect of the emotional conditioning (sound Neg> sound Neu), modulated by a linear decrease of time</u> | | | | |
| Locus coeruleus | 8, -38, -24 | R | 4.14 | 0.001 |
| | -4,-38,-22 | L | 3.42 | 0.014 |
| | -2,-32,-12 | L | 3.59 | 0.009 |
| Cuneus | -4, -96, 28 | L | 3.58 | 0.009 |
| Inferior frontal gyrus | -52,18,-8 | L | 3.65 | 0.007 |
| | 46, 26, 0 | R | 3.84 | 0.004 |
| Insula | -46,12,-6 | L | 3.34 | 0.018 |
| | 40, 26, -4 | R | 3.44 | 0.013 |