

Emilia Kolada-Nowak

**Funkcjonalna organizacja ciała migdałowatego
podczas asocjacyjnego uczenia się u ludzi**

Praca doktorska
wykonana w Pracowni Neurobiologii Emocji
Instytutu Biologii Doświadczalnej
im. M. Nenckiego PAN

PROMOTOR:
dr hab. Iwona Szatkowska

Warszawa, 2024

STRESZCZENIE

Asocjacyjne uczenie się jest procesem polegającym na wytwarzaniu skojarzeń między bodźcem neutralnym a wzmocnieniem (uczenie się klasyczne) lub między zachowaniem a wzmocnieniem, będącym skutkiem tego zachowania (uczenie się instrumentalne). Zgodnie ze współczesnymi teoriami, asocjacyjne uczenie się jest następstwem błędu predykcji (ang. *prediction error*, PE) rozumianego jako różnica pomiędzy wzmocnieniem otrzymanym a oczekiwanym. PE może być pozytywny, jeśli wzmocnienie otrzymane jest większe niż oczekiwane lub negatywny, jeśli wzmocnienie otrzymane jest mniejsze niż oczekiwane. Pozytywny PE zwiększa siłę asocjacji, a negatywny ją zmniejsza. Dodatkowo, PE może mieć charakter apetytywny lub awersyjny.

Ciało migdałowe odgrywa kluczową rolę w procesach asocjacyjnego uczenia się, w tym w sygnalizowaniu PE. Badania z udziałem zwierząt wykazały, że różne obszary ciała migdałowego, takie jak kompleks środkowo-przyśrodkowy (ang. *centromedial amygdala*, CMA) i podstawno-boczny (ang. *basolateral amygdala*, BLA), mogą pełnić różne funkcje w asocjacyjnym uczeniu się. Jednak u ludzi funkcjonalna organizacja ciała migdałowego w tym kontekście pozostaje słabo poznana. Z tego względu, celem niniejszej pracy było określenie roli kompleksów CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu podczas asocjacyjnego uczenia się u ludzi. W badaniach fMRI uwzględniono apetytywne i awersyjne uczenie się klasyczne (eksperyment I) oraz apetytywne i awersyjne uczenie się instrumentalne (eksperyment II). W obu eksperymentach zastosowano złożone wzmocnienia zawierające komponent smakowy (płyn słodki, słony i bez wyraźnego smaku) oraz społeczny (3-sekundowy film przedstawiający osobę pijącą napój smaczny, niesmaczny lub neutralny). W eksperymencie I zadaniem osób badanych (N = 37, 20 kobiet) było przewidywanie rodzaju wzmocnienia na podstawie pojawiającej się na ekranie wskazówki. W eksperymencie II osoby badane (N = 33, 16 kobiet) same musiały wybrać jedną z dwóch równocześnie pokazywanych wskazówek. Odpowiedzi osób badanych zostały wykorzystane do wyliczenia wielkości błędów predykcji zgodnie z zasadą uczenia się Rescorli-Wagnera, a te do parametrycznej modulacji sygnału BOLD.

Wyniki wykazały, że aktywność kompleksu CMA w lewej półkuli mózgu jest związana z sygnalizowaniem negatywnego PE podczas uczenia się klasycznego (apetytywnego i awersyjnego) oraz negatywnego i pozytywnego PE podczas uczenia się instrumentalnego (tylko apetytywnego). Co więcej, kompleks CMA w lewej półkuli był też częścią ciała

migdałowatego, której aktywność korelowała z cechami osobowości (nasileniem ekstrawersji i neurotyzmu) oraz wielkością wskaźnika BMI. Aktywność CMA w prawej półkuli obserwowano w przypadku sygnalizowania negatywnego PE podczas klasycznego, apetytywnego uczenia się, natomiast aktywność BLA w lewej półkuli stwierdzono w przypadku sygnalizowania pozytywnego PE podczas instrumentalnego, apetytywnego uczenia się.

Wyniki wskazują na zróżnicowany udział części CMA i BLA w lewej i prawej półkuli mózgu w asocjacyjnym uczeniu się opartym na wzmocnieniach o charakterze pokarmowo-społecznym. Wydaje się, że kompleks CMA w lewej półkuli pełni uniwersalną i jednocześnie kluczową rolę, która prawdopodobnie polega na aktualizowaniu siły asocjacji między wskazówką i wzmocnieniem lub zachowaniem i wzmocnieniem wtedy, gdy zmienia się wartość wzmocnienia. Funkcje prawego kompleksu CMA i lewego kompleksu BLA są bardziej specyficzne i wiążą się, odpowiednio, z kodowaniem negatywnego PE podczas awersyjnego uczenia się klasycznego oraz kodowaniem pozytywnego PE podczas apetytywnego uczenia się instrumentalnego. Uzyskane wyniki nie tylko pozwoliły na określenie funkcjonalnej organizacji ciała migdałowatego podczas sygnalizowania błędów predykcji u zdrowych osób, ale też mogą się przyczynić do poznania mózgowych mechanizmów zaburzeń, takich jak otyłość czy zaburzenia odżywiania, które przejawiają się deficytami w uczeniu się na podstawie błędów predykcji w kontekście pokarmowo-społecznym.

ABSTRACT

Associative learning involves forming associations between a neutral stimulus and a reinforcer (as in classical conditioning) or between a behavior and the outcome it produces (as in instrumental conditioning). Modern theories suggest that associative learning arises from a prediction error (PE) defined as a discrepancy between expected and actual reinforcement. A positive PE occurs when the actual reinforcement exceeds expectations, strengthening the association, whereas a negative PE happens when the reinforcement is less than anticipated, weakening the association. These prediction errors can further be categorized as either appetitive, relating to rewards, or aversive, associated with punishments.

The amygdala is critical for associative learning, particularly in signaling prediction errors. Research on animals indicates that different regions of the amygdala, like the centromedial amygdala (CMA) and basolateral amygdala (BLA), serve distinct functions in associative learning. However, the precise functional roles of these areas in humans remain largely unexplored. Therefore, this study aimed to investigate the specific contributions of the CMA and BLA in the left and right hemispheres of the human brain to the process of associative learning. The fMRI study included both classical learning (experiment I) and instrumental learning (experiment II) in the appetitive and aversive contexts. In both experiments compound reinforcers comprised a gustatory (sweet, salty or tasteless liquid) and a social component (a 3-second video of a person drinking a pleasant, unpleasant, or neutral beverage). In experiment I, the participants ($N = 37$, 20 females) were tasked with predicting the type of reinforcement based on the cue presented on the screen. In experiment II, the participants ($N = 33$, 16 females) were asked to independently choose one of two simultaneously presented cues. Their responses were used to compute prediction error values according to the Rescorla-Wagner learning model, and these prediction error values were then applied as a parametric modulator of the BOLD signal.

The findings revealed that the CMA in the left hemisphere is involved in signaling negative prediction errors during both appetitive and aversive classical learning, as well as negative and positive prediction errors during appetitive instrumental learning. Furthermore, the CMA in the left hemisphere was that amygdala region whose activity correlated with personality traits, such as extraversion and neuroticism, and with BMI. In the right hemisphere, CMA activity was observed in relation to negative prediction errors during

appetitive classical learning. Additionally, the BLA in the left hemisphere showed activity specifically linked to positive prediction errors during appetitive instrumental learning.

The findings suggest that the CMA and BLA regions in the left and right hemispheres of the brain are engaged differently in associative learning tasks involving gustatory-social reinforcements. The CMA in the left hemisphere appears to play a pivotal and universal role, likely related to adjusting the association strength between cues and reinforcers or between actions and reinforcers when the value of the reinforcement shifts. In contrast, the roles of the right CMA and the left BLA are more specific, with the right CMA primarily involved in processing negative prediction errors during aversive classical learning, and the left BLA being responsible for encoding positive prediction errors during appetitive instrumental learning. These findings not only shed light on the functional organization of the amygdala in processing prediction errors in healthy individuals but also provide valuable insights into the neural mechanisms underlying conditions like obesity and eating disorders, which are characterized by impaired learning from prediction errors in contexts involving food and social cues.