

Jakub Wojciechowski

**Neural mechanisms of appetitive learning impairment in
compulsive sexual behaviors**

PhD thesis

completed in the Laboratory of Emotions Neurobiology
of the Nencki Institute of Experimental Biology
Polish Academy of Sciences

SUPERVISOR:

Mateusz Gola, Ph.D., D. Sc.

AUXILIARY SUPERVISOR:

Małgorzata Draps, Ph.D.

Abstract

Despite the growing body of research and the inclusion of Compulsive Sexual Behavior Disorder (CSB, code 6C72) in the International Classification of Diseases (ICD-11), published in the 11th edition in recent years, many of the neural mechanisms underlying the development and persistence of symptoms of compulsive sexual behaviors (CSB) are poorly understood. The Incentive Sensitization Theory of addiction suggests that maladaptive attentional and motivational processes directed toward reward-associated cues, coupled with impaired extinction of these previously learned associations, may drive addictive behaviors through alterations of the brain reward system.

The aim of this dissertation was to investigate whether individuals with CSB exhibit altered appetitive associative learning, including both appetitive conditioning and extinction of cue–reward relationships and its underlying neuronal underpinnings. Additionally, it was examined whether these alterations are specific to erotic rewards or extend to other appetitive stimuli (e.g. monetary), whether neurofunctional differences also manifest outside of any task (at rest), and whether structural changes in prefrontal regions accompany these functional abnormalities. To this end, men struggling with CSB (n=33) and healthy control subjects (n=33) underwent neuroimaging examinations whilst performing behavioral tasks, allowing to probe their self-assessed, behavioral and neuronal effects of associative learning.

Obtained results show that men struggling with CSB are prone to short-term general conditioning and extinction alterations towards cues of both erotic and monetary rewards. These alterations were present in self-assessment, reaction times, and reactivity of the ventral striatum, anterior orbitofrontal cortex, and dorsal anterior cingulate cortex. Intriguingly, the notion of generalized aberrant associative learning, however, was not supported by task-based functional connectivity analyses, which provided an account of erotic-biased processing of appetitive cues in both conditioning and extinction. No group differences were observed in actual reward processing, in default brain reward system functional connectivity, nor in morphological alterations in the CSB group, suggesting CSB brain reward system alterations are functional and more context-specific.

In line with Incentive Sensitization Theory, these findings contribute to the growing evidence that CSB may share certain neurobiological characteristics with addictive disorders, particularly regarding enhanced conditioning, cue-reactivity and disrupted extinction of conditioned responses. As demonstrated in the study presented in this dissertation, analytical approach towards neurobiological underpinnings of CSB drawing on functional connectivity complementing the classically used task-based activity analysis, in tandem with self-reported and behavioral indices, provide a richer view of this complex disorder.

Keyword: Conditioning, Extinction, Associative Learning, Compulsive Sexual Behaviors, fMRI, Reward System

Streszczenie

Pomimo rosnącej liczby badań i włączenia Zaburzenia związanego z Kompulsywnymi Zachowaniami Seksualnymi (ang. Compulsive Sexual Behaviour Disorder, kod 6C72) do opublikowanej w ostatnich latach 11 edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD-11), wiele mechanizmów neuronalnych leżących u podstaw rozwoju i utrzymywania się objawów kompulsywnych zachowań seksualnych (CSB) jest słabo poznanych. Model postulowany przez *Incentive Sensitization Theory* sugeruje, że nieprawidłowe procesy uwagowe i motywacyjne ukierunkowane na sygnały związane z przetwarzaniem nagród, w połączeniu z zaburzonym wygaszaniem wcześniej wyuczonych skojarzeń, mogą zwiększać szansę na rozwój objawów uzależnienia poprzez wtórne zmiany neuronalne w obrębie układu nagrody.

Celem niniejszej rozprawy było zbadanie, czy osoby z CSB wykazują odmienne wzorce uczenia się asocjacyjnego w zakresie zarówno warunkowania jak i wzorce wygaszania wcześniej występującego skojarzenia nagroda-wskazówka, oraz stojące za nimi neurobiologiczne mechanizmy. Dodatkowo zbadano, czy zmiany te są specyficzne dla nagród erotycznych, czy też mają charakter uogólniony na inne bodźce apetytywne (np. pieniężne), czy różnice neurofunkcjonalne przejawiają się również poza kontekstem zadań poznawczych (w stanie spoczynkowym), oraz czy zmiany strukturalne w obszarach przedczołowych towarzyszą tym nieprawidłowościom funkcjonalnym. W tym celu mężczyźni cierpiący na objawy CSB (n=33) i osoby kontrolne (n=33), wzięli udział udział w procedurze badań neuroobrazowania podczas wykonywania zadań behawioralnych, co pozwoliło zbadać ich samoopisowe, behawioralne i neuronalne efekty uczenia się asocjacyjnego.

Uzyskane wyniki pokazują, że mężczyźni cierpiący na objawy CSB są podatni na krótkoterminowe uogólnione zmiany w procesach warunkowania i wygaszania względem wskazówek dotyczących zarówno nagród erotycznych, jak i pieniężnych. Zmiany te były obecne w miarach samoopisowych, czasach reakcji i aktywności neuronalnej brzuszno-prądkowia, przedniej kory oczodołowo-czołowej i grzbietowo-przedniej kory zakrętu obręczy. Co ciekawe, hipoteza uogólnionego nieprawidłowego uczenia się asocjacyjnego nie została jednak poparta analizami połączeń funkcjonalnych podczas zadania, które wykazały silniejsze połączenia specyficznie podczas

przetwarzania wskazówek erotycznych, zarówno w warunkowaniu, jak i wygaszaniu. Potwierdzono brak różnic grupowych w przetwarzaniu nagród, oraz wbrew założeniom, brak różnic w sile połączeń funkcjonalnych układu nagrody mózgu w aktywności spoczynkowej. Nie zaobserwowano także zmian morfometrycznych w zakresie grubości podstawno-brzuszej kory przedczołowej w grupie CSB, co sugeruje, że zmiany w układzie nagrody mózgu u osób z CSB są ograniczone do zmian funkcjonalnych zaangażowanych w procesy przetwarzania kontekstowego, tj. w sytuacjach zawierających kontekst erotyczny, a więc związany z specyficznymi zachowaniami nałogowymi.

Zgodnie z Incentive Sensitization Theory, wyniki otrzymane w badaniu przedstawionym w niniejszej dysertacji przyczyniają się do rosnącej liczby dowodów za tym, że CSB może mieć pewne cechy neurobiologiczne wspólne z zachowaniami nałogowymi, szczególnie w odniesieniu do wzmocnionego warunkowania, reaktywności na bodźce i zaburzonego wygaszania reakcji warunkowych. Ponadto zastosowanie narzędzi analitycznych opartych na połączeniach funkcjonalnych układu nagrody w tandemie z klasycznymi analizami aktywności mózgu oraz miarami samoopisowymi i behawioralnymi dostarczyło pełniejszego obrazu złożonego zjawiska CSB.

Słowa kluczowe: Warunkowanie, Wygaszanie, Uczenie Asocjacyjne, Kompulsywne Zachowania Seksualne, fMRI, Układ Nagrody