



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of incentive learning and cognitive regulation in sexual arousal

Brom, Mirte

Citation

Brom, M. (2016, March 10). *The role of incentive learning and cognitive regulation in sexual arousal*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/38523>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/38523>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38523> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Brom, Mirte

Title: The role of incentive learning and cognitive regulation in sexual arousal

Issue Date: 2016-03-10

Nederlandse Samenvatting / Summary in Dutch

Achtergrond

Het begrijpen van seksuele opwindingsrespons en seksueel gedrag, en stoornissen hierin, vereist een theoretisch kader dat zowel de invloeden vanuit de biologie en cognitie omvat, alsook verenigbaar is met evolutionaire psychologie. Seksuele opwindingsrespons kan gezien worden als een evolutionair bewaarde emotie en wordt beïnvloed door lower-level en higher-level controlesystemen in het brein. Emotie kan gedefinieerd worden als een verandering in actiebereidheid, uitgelokt door bepaalde externe gebeurtenissen en door gedachten. Dit betekent dat emoties kunnen worden opgewekt door specifieke prikkels. In het geval van een seksuele emotie treden er specifieke genitale reacties op, de geslachtsdelen raken meer doorbloed. Daarnaast is te verwachten dat confrontatie met een seksuele stimulus ook leidt tot motorische preparatie; het brein stuurt signalen naar de spieren ter voorbereiding op seksuele actie. De actiegeneigdheid, die uitgelokt wordt door een seksuele stimulus, kan uiteindelijk uitmonden in daadwerkelijke seksuele activiteit. Ook heeft seksuele opwindingsrespons een subjectieve component: de ervaring van seksueel verlangen en seksuele opwindingsrespons.

Dit proefschrift richt zich op de vraag in hoeverre de menselijke seksuele opwindingsrespons onder invloed staat van lower-level controle processen zoals associatief leren en in welke mate higher-level controle processen zoals cognitieve emotieregulatie deze responsen kunnen beïnvloeden. Het eerste deel van dit proefschrift is geheel gewijd aan onderzoek naar klassieke conditionering van de seksuele opwindingsrespons. Dit eerste deel richt zich dus op lower-level controle processen in seksueel beloningsleren. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de invloed van cognitieve emotieregulatie (dus higher-level processen) op seksueel beloningsleren en op

het verwerken van seksuele stimuli. Daarbij wordt ook gekeken naar de effecten van stress op de cognitieve down-regulatie van seksuele opwinding.

Incentive Motivatie Theorie en Seksueel Beloningsleren

Hoewel er stimuli zijn die van nature seksuele reacties en aangename gevoelens kunnen veroorzaken, zoals bijvoorbeeld het aanraken van de genitaliën, ontleent het merendeel van seksuele stimuli zijn betekenis aan leerprocessen: zowel positieve als negatieve seksuele associaties. Het potentieel van stimuli die seksueel verlangen en opwinding kunnen oproepen of kunnen afremmen is afhankelijk van de seksuele leergeschiedenis van het individu. Het wordt dan ook algemeen aangenomen dat associatief leren in de vorm van klassieke conditionering een rol speelt in de ontwikkeling van zowel 'gezond en normaal' seksueel gedrag, alsook in de ontwikkeling van stoornissen in seksuele motivatie, zoals bijvoorbeeld hyperseksualiteit, parafilieën, seksuele-interesse-/opwindingstoornis, of seksuele aversie. Aangezien associatieve leerprocessen een essentiële link vormen tussen stimulus en respons, en daarom aangrijpingspunt van interventie kunnen zijn in de behandeling van stoornissen in seksuele motivatie, is inzicht in hoe stimuli seksueel motiverende waarde kunnen verwerven of verliezen van groot belang.

Het is een gegeven dat mensen verschillen in hun behoefte aan seksuele activiteit, waarbij, gemiddeld genomen, mannen vaker zin lijken te hebben dan vrouwen. Hoewel dit geen probleem hoeft te zijn, kunnen grote discrepanties in behoeften of een sterk verminderd of te veel aan seksueel verlangen wel tot relationele problemen of persoonlijk lijden leiden. Geen zin in seks is bij vrouwen een veel voorkomende klacht in de seksuologische praktijk. Volgens de definitie van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) wordt seksuele-interesse-/opwindingstoornis bij de vrouw gekenmerkt door het ontbreken of een significante vermindering van seksuele belangstelling/opwinding. Bij verminderd seksueel verlangen speelt vooral het

ontbreken van zin in iets dat als positief beleefd kan worden een cruciale rol. Verminderd seksueel verlangen wordt om deze reden onderscheiden van seksuele aversie, aangezien bij seksuele aversie negatieve emoties (zoals walging of angst) een rol spelen. Echter, te veel zin in seks kan ook voor problemen zorgen, zeker wanneer dit zich ontwikkelt tot grensoverschrijdend seksueel gedrag. Hyperseksualiteit kan worden omschreven als een stoornis in de sterkte van het seksueel verlangen en kenmerkt zich door continu en herhaaldelijk bezig zijn met seks en uit zich in ongecontroleerd seksueel gedrag. Hyperseksualiteit heeft over het algemeen niet alleen negatieve gevolgen voor de persoon zelf, maar veelal ook voor de omgeving. Hyperseksualiteit betekent in het algemeen een verslechtering van het algemeen functioneren, en heeft bijvoorbeeld zijn weerslag op beroepsmatige activiteiten of heeft relationele problemen tot gevolg. Ook afwijkende seksuele voorkeuren (parafilieën), waarbij het seksueel verlangen en de seksuele interesse gericht zijn op een doel of onderwerp dat maatschappelijk niet aanvaard, of niet gangbaar is, kan persoonlijk lijden veroorzaken en het sociaal en beroepsmatig functioneren bemoeilijken.

De incentive-motivatietheorie stelt dat seksuele motivatie niet zonder aanleiding ontstaat, maar dat deze altijd het gevolg is van interactie van organisme en omgeving. Dit model suggereert dat seksuele motivatie het resultaat is van een samenspel tussen de gevoeligheid van het seksuele responsstelsel (beïnvloed door bijvoorbeeld hormonen en neurotransmitters in het brein) en stimuli die in de omgeving aanwezig zijn of imaginaire representaties hiervan. Dit betekent dat stimuli, en de betekenis hiervan, heel belangrijk zijn bij het ontstaan van seksuele motivatie. Stimuli in de omgeving of gedachten aan deze stimuli van een individu kunnen deze motivatie in gang zetten. Door middel van klassieke conditionering kunnen aanvankelijk (niet-seksuele) neutrale stimuli signalen worden voor seksuele beloning, waardoor ze motivationele waarde kunnen verkrijgen. Andersom, kunnen stimuli, welke

aanvankelijk positieve seksuele gevoelens opriepen, middels aversieve conditionering een negatieve motivationele waarde krijgen en zo hun aantrekkelijkheid verliezen. Een mogelijk voorbeeld hiervan is wanneer seks gepaard gaat met negatieve gevolgen zoals angst, teleurstelling of pijn bij het vrijen. Seksuele leermechanismen kunnen verklaard worden vanuit een evolutionair standpunt. Het is aannemelijk dat de ontwikkeling van deze leermechanismen reproductieve voordelen met zich mee brengt. Door middel van leren is de mens (maar zijn ook andere organismen) in staat om te reageren op- en zich aan te passen aan veranderingen in de omgeving, om gevaar te vermijden, en om toenadering te zoeken tot belonende situaties, waaronder seksueel belonende situaties. Er wordt verondersteld dat seksuele activiteit intrinsiek belonend of bekrachtigend is. Met name ejaculatie en orgasme kunnen gezien worden als primaire beloningen, en kunnen om deze reden leerprocessen bekrachtigen. Eén van de belangrijkste verklaringsmodellen voor het ontwikkelen en in stand blijven van stoornissen in seksuele motivatie die geen duidelijk medische oorzaak hebben, zoals hyperseksualiteit, parafilieën of seksuele-interesse-/opwindingsstoornis bij de vrouw, is het concept van de klassieke of Pavlovianse conditionering. Tijdens dit leerproces wordt een bepaalde neutrale stimulus, situatie of gebeurtenis (herhaaldelijk) geassocieerd met een seksueel belonende stimulus (bijvoorbeeld aanraking van de geslachtsdelen of orgasme; on-conditionele stimulus; unconditional stimulus, US). Er treedt associatief leren op, ook wel 'conditionering' genoemd, waarbij de van oorsprong neutrale stimulus een geconditioneerde stimulus (conditionele stimulus; conditional stimulus; CS) wordt. Door dit herhaaldelijk aanbieden van de US met de CS zal na enige tijd de respons die aanvankelijk enkel optrad na aanbieding van de US ook optreden na aanbieding van de CS (ook al wordt de US nu niet meer aangeboden). Deze respons op de CS wordt de geconditioneerde respons (geconditioneerde response; conditioned response, CR) genoemd. Het herhaaldelijk aanbieden van de CS zonder de US

zal echter na verloop van tijd resulteren in het uitdoven van de CR. Met andere woorden, deze CR zal extinctie laten zien.

Er kan beredeneerd worden dat bij personen die klachten rapporteren van weinig zin in seks, er wellicht een gebrek is aan associatie tussen seksueel belonende ervaringen en stimuli, met als gevolg dat maar een beperkt aantal stimuli seksueel verlangen kan oproepen. Daarentegen zijn er voor personen die aangeven veel behoefte aan seks te hebben, wellicht sterke en veelvuldige associaties geweest, met als gevolg dat een groot aantal prikkels seksueel verlangen kan oproepen.

Deel 1

Hoofdstuk twee: In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van studies - gepubliceerd voor oktober 2013- met dieren en mensen naar de rol van klassieke conditionering, leren en de rol van de neurotransmitter dopamine (DA) in seksuele opwindings en seksueel gedrag. In dit hoofdstuk worden de bevindingen in het kader van de incentive motivatie theorie beschreven. De beschreven onderzoeken met dieren wijzen uit dat klassieke conditioneringsprocessen een direct en robuust effect hebben op seksueel gedrag, zoals bijvoorbeeld te zien is in aangeleerde voorkeur voor een partner-of plaats. Bijvoorbeeld, onderzoek met ratten heeft aangetoond dat wanneer mannetjes ratten hun eerste ejaculatie krijgen tijdens geslachtsgemeenschap met vrouwtjes ratten die een bepaalde geur dragen (bijvoorbeeld amandel-geur), de mannetjes op een later testmoment een voorkeur hebben voor vrouwtjes ratten die naar deze geur ruiken in vergelijking met vrouwtjes ratten die geen geur dragen. De amandel-geur is aanvankelijk een neutrale stimulus, welke geen seksueel gedrag zal uitlokken bij de mannelijke ratten. Echter, na het koppelen van deze neutrale stimulus (amandel-geur) met de seksueel belonende stimulus

(ejaculatie; US), is deze geur een CS geworden. Confrontatie met de CS wordt direct geassocieerd met de seksueel belonende stimulus en roept een seksuele respons op. Op neurobiologisch niveau betekent dit dat er verbindingen ontstaan in het brein tussen verschillende representaties en dat zich geheugensporen vormen die bij de confrontatie met een CS worden geactiveerd. Niet alleen onderzoek met ratten, maar ook onderzoek bij vissen, kwartels, paarden en apen laat zien dat organismen op een dergelijke manier leren over seksueel belonende stimuli en situaties. Ook heeft onderzoek uitgewezen dat zowel ratten als kwartels een geconditioneerde voorkeur kunnen ontwikkelen voor een plaats of ruimte ('conditioned place preference') waarin eerder geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden met een soortgenoot van het andere geslacht. Hierbij kunnen zowel visuele, auditieve, olfactorische of somatosensorische stimuli als CS dienen. Echter, hoewel arbitraire (bijvoorbeeld visuele of olfactorische) CSs effectief zijn gebleken in het uitlokken van een seksuele CR in mannelijke en vrouwelijke dieren, lijkt een grotere gelijkenis tussen CS-US garant te staan voor CRs die moeilijk uit te doven zijn. Oftewel deze CRs lijken resistent te zijn tegen extinctie. Dit effect werd voornamelijk bij mannelijke dieren waargenomen. Verder laten dierstudies zien dat verhoogde DA concentraties in beloningsstructuren in het brein, zoals de Nucleus Accumbens (NAc), een essentiële rol spelen bij beloningsleren, inclusief seksueel beloningsleren. Seksuele beloning (bijvoorbeeld ejaculatie, paced mating of vaginale/clitorale stimulatie bij ratten) blijkt een krachtige bemiddelaar van incentive formatie, en dit proces is afhankelijk van DA transmissie in het brein. Hoewel het onderzoek naar menselijk seksueel beloningsleren is achtergebleven ten opzichte van het onderzoek bij dieren, is gedegen onderzoek naar seksuele leerprocessen bij mensen de laatste jaren goed op gang gekomen. In het onderzoek bij mensen dient een erotische afbeelding of film vaak als US, maar ook vibraties welke worden toegediend aan de geslachtsdelen kunnen als US dienen. Daarbij is het bij mensen ook mogelijk

om de subjectieve beleving van seksuele opwinding vast te stellen door middel van vragen tijdens het onderzoek. Geconditioneerde responsen (CRs) kunnen gemeten worden door middel van objectieve procedures zoals fysiologische reacties. De fysiologische component van seksuele opwinding vertaalt zich bij vrouwen in veranderingen in vasocongestie (doorbloeding) van de vagina, en bij mannen in erectie van de penis. De genitale opwindingsrespons bij mannen kan gemeten worden met behulp van genitale meetinstrumenten die het volume of de omtrek van de penis meten, zoals bijvoorbeeld indium-gallium rekbandjes. De genitale opwindingsrespons bij vrouwen kan gemeten worden door middel van een vaginale fotoplethysmograaf. Dit meetinstrument (met de vorm van een tampon) detecteert met behulp van een sensor de toe- of afname in doorbloeding van de vaginawand en vertaalt dit in de zogenaamde vaginale puls amplitude (VPA). Het differentieel conditioneringsparadigma leent zich goed om seksuele conditionering te bestuderen, en het wordt om deze reden vaak toegepast. In een dergelijk paradigma worden er twee nagenoeg identieke stimuli als CSs gebruikt. Slechts één CS, de CS+, wordt gevolgd door US (bijvoorbeeld genitale vibratie) in de conditioneringsfase (of acquisitiefase), terwijl de andere CS, de CS-, nooit wordt gevolgd door de US. Tijdens deze conditioneringsfase leren de deelnemers dus de relatie tussen de CS+ en het krijgen van de US en wordt de CR verworven. Deze CR zal te zien zijn tijdens de hierop volgende extinctiefase, waarin de CS+ niet langer meer wordt gevolgd door de US. Aan het begin van deze extinctiefase zullen deelnemers namelijk een CR laten zien in reactie op de CS+ maar niet op de CS-. Echter, wanneer de CS+ herhaaldelijk wordt aangeboden zonder de US zal uitdoving (extinctie) van deze CR optreden. De eerste studies naar seksuele conditionering waren overwegend slecht gecontroleerd of betroffen case studies. De latere studies naar seksueel beloningsleren leveren aanwijzingen op dat de seksuele opwindingsrespons van mensen geconditioneerd kan worden. Ook zijn er aanwijzingen dat een grotere US-CS gelijkenis ook bij mannen

hierbij een rol speelt. Dit suggereert mogelijke het bestaan van ‘prepared’ associaties. Hoewel er tot op heden nog geen studies gedaan zijn naar de rol van DA bij seksueel beloningsleren bij mensen, zijn er wel aanwijzingen dat beloningsstructuren in het brein activatie laten zien tijdens seksuele conditionering. Op grond van deze onderzoeken kan dan ook geconcludeerd worden dat associatief beloningsleren een belangrijke rol speelt bij het tot stand komen van seksuele opwinding en seksueel gedrag,

Hoofdstuk drie: Onderzoek heeft laten zien dat de neurotransmitter DA belangrijk is voor motivationele processen. DA is verantwoordelijk voor een plezierig effect en begeerte bij onder meer seks en drugs. Hoewel onderzoek bij dieren heeft laten zien dat DA transmissie essentieel is voor seksueel beloningsleren, ontbreekt experimenteel onderzoek hiernaar bij mannen en vrouwen in de onderzoeksliteratuur. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven naar het effect van het verlagen van DA spiegels middels een DA antagonist (DA ‘blocker’, haloperidol) op seksuele conditionering bij vrouwen. Het betrof een dubbelblind, placebo gecontroleerd experimenteel onderzoek, waarin deelnemers random werden toegewezen aan een Placebo of aan een Haloperidol conditie. Een differentieel conditioneringsparadigma werd toegepast met twee neutrale afbeeldingen als CSs, en genitale vibrostimulatie als US. Slechts één van de CSs (de zogenoemde CS+) werd gevolgd door de US tijdens de acquisitiefase, terwijl de andere CS (de CS-) nimmer werd gevolgd door de US. VPA werd gemeten gedurende het hele experiment en subjectieve waarderings na iedere CS aanbieding werden verzameld in de extinctiefase. Resultaten van dit onderzoek lieten zien dat de toediening van haloperidol invloed heeft op de ongeconditioneerde genitale opwindingsrespons bij vrouwen. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat het verlagen van de DA spiegels van invloed is op de geconditioneerde seksuele respons (genitaal en subjectief). Dit kan echter ook verklaard worden door het feit dat de placebo conditie ook geen of een zeer zwakke geconditioneerde

seksuele respons lieten zien. Een duidelijke verklaring voor deze zwakke seksuele CRs in de placebo conditie hebben wij niet. Wel moet opgemerkt worden dat geconditioneerde seksuele responsen in een laboratorium setting altijd zeer klein zijn. Replicatie van dit onderzoek, ook onder mannen, is dus nodig om definitieve conclusies te kunnen trekken over wat de invloed is van haloperidol op seksuele conditionering.

Hoofdstuk 4: Een aangeleerde respons die eenmaal verworven is, is echter niet per definitie blijvend. Herhaaldelijke presentaties van de CS zonder de US zal leiden tot het uitdoven van de CR, aangezien de CS geen goede voorspeller meer is van de US. Dit leerproces is ook wel bekend als extinctie. Exinctie heeft klinische relevantie aangezien er wordt aangenomen dat dit het basismechanisme is van therapeutische behandelingen zoals cue-exposure therapie. Een mogelijke interventie bij de psychotherapeutische behandeling van stoornissen in seksuele motivatie, zoals hyperseksualiteit, kan inhouden om associaties die seksuele opwindings kunnen opwekken te verminderen of in kracht af te zwakken, met behulp van een extinctieprocedure. In cue-exposure therapie worden ongewenste aangeleerde responsen verminderd of afgezwakt door patiënten aan de cue (de CS) bloot te stellen zonder dat de US (bijvoorbeeld orgasme) hierop volgt. Uit onderzoek blijkt echter dat cue-exposure over het algemeen weinig doeltreffend is in het verhelpen van eenmaal verworven positieve (of negatieve) gevoelens. In klassieke conditionering lokt de CS een verwachting van de US uit en CR; het zogenaamde signaal leren (signal learning). Bij evaluatieve conditionering daarentegen, lokt de CS een automatische representatie van de US uit. Dit heeft tot gevolg dat evaluatieve leereffecten (geconditioneerde voor- en afkeuren) moeilijker te veranderen zijn door middel van extinctieprocedures. Geconditioneerde gevoelens van voor- en afkeur zijn dan ook hardnekkig. De resultaten van eerder onderzoek suggereerden dat ook op seksueel vlak eenmaal verworven positieve of negatieve gevoelens moeilijk zijn te verhelpen. Voor de

klinische praktijk is het van groot belang om te onderzoeken of en waarom deze geconditioneerde seksuele reacties zo hardnekkig zijn. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven waarin extinctie van appetitief geconditioneerde responsen werd onderzocht onder gezonde mannen en vrouwen. Twee neutrale afbeeldingen werden gebruikt als CS en slechts één CS (CS+) werd gevolgd door genitale vibratie (US). In de daaropvolgende extinctiefase werden de afbeeldingen bij herhaling (24x) in willekeurige volgorde aangeboden en de conditionele respons gemeten, bij mannen door de penis omtrek te meten, bij vrouwen door VPA te meten. Met behulp van vragen werd ook weer de emotionele waarde van de seksuele stimuli gemeten en de subjectief ervaren seksuele opwindning hierbij. Bij zowel mannen als vrouwen konden nu geen geconditioneerde genitale responsen worden waargenomen. Wel lieten de resultaten van deze studie zien dat geconditioneerde subjectieve seksuele opwindning en geconditioneerde affectieve evaluatie van de stimulus gedurende respectievelijk 20 en 24 extinctietrials geen complete uitdoving liet zien. Met andere woorden, ook al werd de CS+ gedurende 24 extinctietrials niet langer gevolgd door de genitale vibratie, mannen en vrouwen gaven 20 extinctietrials lang aan de CS+ seksueel opwindender te vinden dan de CS-, en zelfs gedurende 24 extinctietrials gaven zij aan deze CS+ als positiever te ervaren dan de CS-. Echter op de laatste extinctietrial was er geen verschil meer waarneembaar in deze positieve emotionele waarde jegens CS+ en CS-. Hoewel de appetitief geconditioneerde seksuele responsen dus niet geheel ongevoelig waren voor de extinctieprocedure (de CRs namen af in intensiteit gedurende de extinctietrials), suggereren deze resultaten dat extinctie niet de meest efficiënte behandeling is voor het verminderen van dergelijke aangeleerde responsen, aangezien er zeer veel extinctietrials nodig zijn willen deze subjectieve CRs uiteindelijk uitdoven. Appetitief aangeleerde seksuele responsen, zoals gezien in patiënten met hyperseksualiteit, kunnen wellicht beter worden behandeld door

een combinatie te maken van cue-exposure en interventies zoals counterconditioning of het toepassen van emotieregulatie technieken.

Hoofdstuk 5: In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven waarin werd gekeken naar wat het effect is van een experimenteel toegediende aversieve stimulus op de seksuele respons. Er werd gebruik gemaakt van wederom een zeer uitgebreide extinctiefase (24 extinctietrials) om te onderzoeken of de geconditioneerde respons bij herhaalde expositie persisteert dan wel geringer wordt. Hiertoe werden twee erotische afbeeldingen als CS gebruikt en een pijnprikkel als US. In de conditioneringsfase werd slechts één CS (CS+) gevolgd door pijnlijke stimulatie aan de pols, terwijl de andere stimulus (CS-) nooit gevolgd werd door de pijnprikkel. In de daaropvolgende extinctiefase, werd de conditionele respons bij herhaling gemeten, bij mannen door de penis omtrek te meten, bij de vrouwen door VPA te meten. Met behulp van vragen werd ook de sterkte van positieve of negatieve gevoelens bij de seksuele stimuli gemeten en de subjectief ervaren seksuele opwinding. Resultaten van deze studie wezen uit dat de positieve emotionele waarde van een seksuele stimulus bij zowel mannen als vrouwen succesvol kan worden verminderd door deze stimulus te associëren met een pijnprikkel. Opvallend was echter dat alleen vrouwen aantoonbaar op fysiologisch niveau reageerden: zij lieten een lagere VPA zien in reactie op de CS+ (dus op de afbeelding die werd gekoppeld aan de pijnlijke prikkel) vergeleken met de CS-. Het verschil in positieve gevoelens in respons op de stimulus die eerder met de pijnprikkel werd aangeboden (CS+) en de stimulus die zonder pijnprikkel werd aangeboden (CS-) werd tijdens de extinctiefase zowel bij de mannen als de vrouwen geringer bij herhaling van de stimuli. Dit uitdoven van CRs gebeurde relatief snel, binnen slechts een aantal extinctietrials. Dit experimentele onderzoek leert ons dat aversief geconditioneerde seksuele voor- en afkeuren weliswaar de neiging hebben om te persisteren, maar uiteindelijk wel kunnen uitdoven. Cue-exposure therapie lijkt voor dergelijke aversief aangeleerde

ongewenste responsen (zoals verminderde gevoelens van seksuele opwinding en/of verminderde genitale opwinding tijdens het vrijen als gevolg van aversieve klassieke conditionering) een passende en efficiënte interventie. Door regelmatig pijn te ervaren tijdens het vrijen kunnen seksuele prikkels door de associatie met pijn een negatieve betekenis krijgen en minder seksuele opwinding oproepen. In de klinische praktijk zien we dit terug, pijn bij het vrijen (dyspareunie) gaat vaak samen met minder zin in seks en met opwindingsproblemen. De resultaten van de hierboven beschreven studie suggereren dat wanneer je de (pijnlijke) US wegneemt (dus geen dingen meer doen die pijn doen tijdens seks) seksuele prikkels weer hun (positievere) betekenis kunnen herwinnen en zo seksuele opwinding weer kan terugkeren.

Hoofdstuk 6: Uit onderzoek is bekend dat het aanbieden van CS presentaties niet resulteert in het geheel ‘wissen’ van de oorspronkelijk aangeleerde CS-US associatie. Onderzoek heeft aangetoond dat deze associatie bewaard blijft. Geconditioneerde responsen kunnen namelijk terugkomen (renewal) als gevolg van een verandering in context. Renewal is het herstel van CR in context A, maar niet in context B, wanneer verwerving (acquisitie of conditionering) van de CR heeft plaatsgevonden in context A en extinctie heeft plaatsgevonden in context B. In de klinische praktijk kan het renewal fenomeen herkend worden in terugval (relapse; klachten treden weer op) bij patiënten na het verlaten van de behandelsetting. Hoewel het renewal fenomeen, en de essentiële rol van context daarbij, uitvoerig is onderzocht onder dieren en bij angst, is dergelijk onderzoek bij appetitief seksueel leren onder mensen schaars. In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven naar de invloed van context op het terugkeren (renewal) van geconditioneerde seksuele responsen bij gezonde seksueel functionele mannen en vrouwen. Twee neutrale afbeeldingen werden als CS gebruikt en slechts één CS (CS+) werd gevolgd door genitale vibratie tijdens de conditioneringsfase. Na de conditioneringsfase volgde een extinctiefase, en hierna volgde een testfase. Middels verschillende kleuren tl-

licht (geel en paars) werd de context van de experimentele ruimte gemanipuleerd. Deelnemers werden random toegewezen aan een AAA of ABA conditie. Deelnemers in de AAA conditie ontvingen conditionering, extinctie en de testfase in één context: context A (als verlichting van de experimentele ruimte werd slechts één kleur tl-licht gebruikt; geel of paars). Bij deelnemers in de ABA conditie vond de conditioneringsfase plaats in context A (bijvoorbeeld gele tl-verlichting), de extinctiefase in context B (paarse tl-verlichting) en de testfase weer in de originele conditioneringscontext A (gele tl-verlichting). Gedurende het gehele onderzoek werd bij mannen de omtrek van de penis gemeten, en bij vrouwen VPA. Met behulp van vragen werd ook weer de emotionele waarde van de seksuele stimuli gemeten en de subjectief ervaren seksuele opwinding daarbij. Ook werd door middel van vragen vastgesteld in welke mate de deelnemers de US verwachtten na het zien van de CSs (US expectancy). Zoals verwacht lieten deelnemers in zowel de AAA als ABA conditie geconditioneerde seksuele responsen zien, en deze responsen lieten uitdoving zien gedurende de extinctiefase. Tijdens de testfase lieten deelnemers in de AAA conditie geen renewal van seksuele CRs zien. In lijn met de verwachtingen lieten deelnemers in de ABA conditie echter wel renewal van geconditioneerd responderen zien wanneer zij weer de originele conditionering (acquisitie) context gepresteerd kregen na de extinctiefase. Deze resultaten laten zien dat uitdoving en het terugkeren van seksuele responsen in mensen context-afhankelijk is. Ook laten deze resultaten zien dat een extinctieprocedure seksuele associaties niet geheel uitwist, maar dat extinctie-leren een andere vorm van leren is, welke context afhankelijk is. Dit suggereert dat op dergelijke manier aangeleerde seksuele responsen niet uitgewist kunnen worden met behulp van cue-exposure interventies (tijdens dergelijke interventies worden inhibitoire associaties aangeleerd), en dat deze ongewenste seksuele responsen terug kunnen komen afhankelijk van context. Het verdient dan ook aanbeveling om ongewenste seksuele responsen te behandelen met cue-exposure in de

omgeving waarin dit problematische gedrag ervaren wordt en niet enkel binnen een behandelsetting. Het is echter onmogelijk om op een dergelijke manier in alle mogelijke situaties en contexten deze interventie toe te passen. Hierdoor zal er waarschijnlijk altijd een risico op terugval blijven voor patiënten wanneer zij met een bepaalde stimulus of situatie geconfronteerd worden. Processen die het extinctiegeheugen kunnen versterken en de contextafhankelijkheid van extinctie leren kunnen verminderen lijken dan ook veelbelovend. Een voorbeeld hiervan is bijvoorbeeld beïnvloeding van de N-methyl-D-aspartaat of NMDA-receptor, één van de receptoren van het glutamaat-systeem die een belangrijke rol speelt bij leerprocessen, met name door de stof D-cycloserine (DCS).

Hoofdstuk 7: NMDA-receptoren zijn een bijzonder type glutamaat-receptoren en komen op verschillende plaatsen in het brein voor. Onderzoek heeft laten zien dat NMDA-receptoren een belangrijke rol spelen bij leerprocessen en bij de vorming van 'geheugensporen' (ook wel lange termijn potentiatie, long-term potentiation, LTP genoemd). Studies naar farmacologische interventies in associatief leren (klassieke conditionering) en uitdoving van deze aangeleerde responsen (het zogenaamde extinctie leren) op seksueel vlak zijn helaas schaars in de wetenschappelijke literatuur. Een zeer recent onderzoek bij ratten naar de werking van D-cycloserine (DCS, een partiële NMDA-receptor agonist) op extinctiegeheugen heeft echter laten zien dat de toediening van DCS appetitief extinctiegeheugen versterkt en dit context-onafhankelijk maakt. In het experiment dat wordt beschreven in dit hoofdstuk werd seksuele conditionering en extinctie, in combinatie met het toedienen van een NMDA-antagonist (DCS) onderzocht bij gezonde vrouwen. Er werd verwacht dat toediening van DCS na een extinctiefase op dag 1 de consolidatie van seksueel extinctiegeheugen zou versterken, vergeleken met het innemen van placebo. Deelnemers worden random toegewezen aan een van de twee condities. Het betrof een dubbelblind, placebo gecontroleerd experimenteel onderzoek. Een differentieel conditionering-paradigma werd

toegepast, waarin twee stimuli werden gepresenteerd, waarvan er slechts één (CS+) gekoppeld werd aan een seksuele ongeconditioneerde stimulus (US). Als seksuele US werd vibrotactiele stimulatie van de genitalia toegepast. Twee gelijke (nagenoeg identieke) foto's van de onderbuik van een persoon van het andere geslacht dan de deelnemer fungeerde als geconditioneerde stimuli (CSs; de foto's verschillen in kleur (Blauw of Geel)). Welke CS (Geel of Blauw) als CS+ diende (en werd gevolgd door de genitale vibrostimulatie tijdens de acquisitiefase) werd gecounterbalanced. Context tijdens de acquisitie en extinctiefasen werd gemanipuleerd door de lichtomstandigheden (middels paars of geel licht) te veranderen in de experimentele ruimte. Het onderzoek had plaats op twee opeenvolgende dagen. Op dag 1 werd gedurende de acquisitiefase (A1) de CS+ 10 keer aangeboden en direct gevolgd door de US (vibrotactiele stimulatie). De acquisitiefase vond plaats in context A (lichtkleur A: random toegewezen kleur licht, geel of paars). De daarop volgende extinctiefase (B1) vond plaats in context B (vanzelfsprekend de andere kleur dan werd gebruikt om context A te creëren). Gedurende de extinctiefase werden de CS+ en de CS- ieder 10x aangeboden. De CS+ werd nu niet meer gevolgd door de US. Na de extinctiefase volgde direct een nieuwe acquisitiefase (A2) in context A, en een nieuwe extinctiefase (B2) in context B. Gedurende de pre-conditioneringsfase, de acquisitiefasen en de extinctiefasen werd genitale seksuele opwinding vastgesteld door middel van een vaginale fotoplethysmograaf, en werden ratings verzameld over de mate van verwachting van het krijgen van vibratie (US Expectancy), de emotionele valentie en de subjectieve seksuele opwinding. Direct na de tweede extinctiefase (B2) op dag 1 kregen de proefpersonen of DCS of placebo toegediend. Na 24 uur volgde een testfase, welke bestond uit presentaties van de CS+ en CS- in beide contexten, waarbij wederom de genitale seksuele opwinding werd vastgesteld en ratings van mate van verwachting van vibratie, van emotionele valentie en subjectieve seksuele opwinding werden verzameld. De resultaten

wezen uit dat vergeleken met de Placebo conditie, de DCS conditie zwakkere of geen genitale en subjectieve seksuele CRs liet zien op het testmoment 24 uur later, los van de context waarin op dag 1 extinctie-leren plaats vond. Het toedienen van DCS na extinctie-leren faciliteert dus de consolidatie van het seksuele extinctie geheugen en maakt dit context-onafhankelijk en voorkomt zo het terugkeren (renewal) van geconditioneerde seksuele responsen. Deze resultaten suggereren dat NMDA receptor glycine agonisten, zoals DCS, mogelijk veelbelovende farmacotherapieën kunnen zijn voor de preventie van terugval (relapse) bij stoornissen in seksuele motivatie met een leercomponent. Echter moet worden aangemerkt dat replicatie van dit onderzoek nodig is, ook onder mannen, voordat hier echt definitieve uitspraken over kunnen worden gedaan.

Deel 2

Mensen zijn in staat om invloed uit te oefenen op de emoties die ze ervaren en op de manier waarop emoties worden uitgedrukt. Dit kan ook wel omschreven worden door de term ‘emotieregulatie’ die verwijst naar processen die verantwoordelijk zijn voor het controleren, evalueren en bijstellen van emotionele reacties. Met cognitieve emotieregulatie staan de bewuste cognitieve processen van omgaan met emotie opwekkende informatie centraal. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld ‘reappraisal’ (oftewel herwaarderen, anders interpreteren) of ‘attentional deployment’ (het intensiveren van de aandacht, of juist afleiden van de aandacht op een bepaalde emotie). Deze cognitieve regulatie processen zijn voorbeelden van higher-level controleprocessen. Door verschillen in de manier waarin individuen hun emoties reguleren wordt in het algemeen verondersteld dat cognitieve emotieregulatie een belangrijke factor speelt in de ontwikkeling van psychopathologie en wellicht ook in de ontwikkeling van stoornissen in

seksuele motivatie. Het falen van top-down controlemechanismen over bottom-up processen (zoals seksueel beloningsleren) speelt hierbij mogelijk een rol. Ondanks de veronderstelling dat inzicht in deze mechanismen, inclusief de interactie van deze lower-level en higher-level controlemechanismen, van belang is voor de ontwikkeling van effectieve behandelingen voor stoornissen in seksueel verlangen, ontbreekt onderzoek naar de invloed van cognitieve emotieregulatie op de verwachting van seksuele beloning in de literatuur.

Hoofdstuk acht: In dit hoofdstuk wordt een studie beschreven naar de invloed van het toepassen van een cognitieve emotie down-regulatie techniek, in de vorm van attentional deployment, op seksueel beloningsleren bij gezonde mannen en vrouwen. In deze studie werd een differentieel conditionering-paradigma toegepast, waarin twee stimuli werden gepresenteerd, waarvan er slechts één (CS+) gekoppeld werd aan een seksuele ongeconditioneerde stimulus (US). Als seksuele US werd vibrotactiele stimulatie van de genitalia toegepast. Twee gelijke (nagenoeg identieke) foto's van de onderbuik van een persoon van het andere geslacht dan de deelnemer fungeerde als geconditioneerde stimuli (CSs; de foto's verschillen in kleur (Blauw of Geel)). Welke CS (Geel of Blauw) als CS+ diende (en werd gevolgd door de genitale vibrostimulatie tijdens de acquisitiefase) werd gecounterbalanced. Deelnemers werden willekeurig toegewezen aan een '*Attend*' (controle) of een '*Down-reguleer*' conditie. Deelnemers in de Attend conditie kregen de cue 'attend' (opletten) gepresenteerd voor het zien van de CSs in de acquisitie- en extinctie fasen, terwijl deelnemers in de Down-reguleer conditie de cue 'down-reguleer' gepresenteerd kregen voor het zien van de CSs in de acquisitie- en extinctie fasen. Deelnemers werden vooraf aan het experiment geïnstrueerd dat zij bij het zien van de cue 'attend' enkel goed op dienden te letten, terwijl zij bij het zien van de cue "Down-reguleer" de emotionele seksuele impact van de CS+ dienden te verminderen door op de kleur van de CS te letten (en hierbij een geruststellend beeld uit de natuur met de kleur geel

of blauw voor de geest moesten halen). Het toepassen van een emotie down-regulatie strategie versterkte extinctie van geconditioneerd seksueel responderen bij mannen. Bij vrouwen resulteerde het toepassen van een dergelijke strategie in verminderde geconditioneerde toenaderingsneigingen jegens de CS+. Deze resultaten suggereren dat top-down processen (oftewel cognitieve higher-level processen) geconditioneerde seksuele responsen kunnen beïnvloeden.

Hoofdstuk negen: In dit hoofdstuk wordt de invloed van een cognitieve up-regulatie techniek op seksueel beloningsleren onderzocht bij gezonde mannen en vrouwen. Het experiment was nagenoeg hetzelfde als beschreven in hoofdstuk acht, echter werd nu een ‘*Attend*’ conditie vergeleken met een ‘*Up-regulatie*’ conditie. Deelnemers werden nu geïnstrueerd om bij het zien van de cue ‘vergroot’ de seksuele opwinding en seksuele responsen te versterken die door presentatie van de CS+ werden uitgelokt. Resultaten van deze studie lieten zien dat seksuele opwinding kon worden versterkt door het toepassen van de emotieregulatie strategie. Deze resultaten van hoofdstuk acht en negen suggereren dat emotieregulatie technieken wellicht behulpzaam kunnen zijn bij de behandeling van seksuele motivatie stoornissen met een leercomponent.

Hoofdstuk tien: Ondanks de veronderstelling dat een verstoorde emotieregulatie en een gevoeligheid voor stress mogelijk een rol spelen in de ontwikkeling van problematisch seksueel gedrag, is er weinig bekend over de interactie van deze factoren. In dit hoofdstuk wordt een functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) studie beschreven naar het effect van het toepassen van een emotie down-regulatie strategie tijdens het verwerken van seksuele stimuli, alsook het effect van stress hierop. Er werd verondersteld dat activatie in beloningscentra in het brein (zoals de NAc en amygdala) zou afnemen in overeenstemming met emotionele down-regulatie, terwijl activatie in prefrontale structuren juist zou toenemen. Hierbij werd verondersteld dat stress (geïnduceerd middels de Trier Social Stress Test; TSST) de mogelijkheid

tot het down-reguleren van seksuele opwinding mogelijk zou bemoeilijken. Mannelijke deelnemers werden willekeurig toegewezen aan een 'Stress' of 'Controle' conditie en werden geïnstrueerd om hun seksuele opwinding in reactie op de seksuele stimuli te 'versterken' (Seks-Up), 'gelijk te houden' (Seks-Gelijk) of 'af te zwakken' (Seks-Down). Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) responsen in reactie op de seksuele stimuli werden vergeleken met BOLD responsen in reactie op neutrale stimuli (Neutral), en ook werd de subjectieve waardering van het succes van regulatie verzameld. Deelnemers in beide condities lieten tijdens het down-reguleren van seksuele opwinding een toegenomen activiteit in prefrontale gebieden zien. Deelnemers in de stress conditie lieten een verhoogde activiteit zien in de rechter amygdala, rechter dorsale anterior cingulate cortex (ACC) en in de rechter inferior frontal gyrus pars triangularis (IFG) wanneer Seks-Down met Seks-Gelijk trials werden vergeleken. Deze resultaten suggereren dat stress mogelijk de cognitieve down-regulatie van seksuele opwinding kan aantasten.

Conclusie: Concluderend wijzen de resultaten uit dit proefschrift erop dat de menselijke seksuele respons vatbaar is voor lower-level en higher-level controleprocessen. Onderzoek laat zien dat de seksuele respons klassiek geconditioneerd kan worden en experimenteel onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift, heeft laten zien dat deze geconditioneerde responsen onderworpen zijn aan een aantal wetten (conditioneringswetten), zoals extinctie en renewal. Ook heeft onderzoek in dit proefschrift aangetoond dat seksueel geconditioneerde evaluatieve leereffecten niet geheel ongevoelig zijn voor een extinctie procedure. Echter, de appetitief seksueel geconditioneerde evaluatieve leereffecten lijken hardnekkiger te zijn dan de aversief seksueel geconditioneerde evaluatieve leereffecten. Daarnaast laat onderzoek in dit proefschrift zien dat seksueel extinctie leren context afhankelijk is, maar dat DCS dit seksueel extinctie geheugen context onafhankelijk lijkt te maken. NMDA receptor agonisten kunnen om deze reden wellicht veelbelovend zijn

bij de behandeling van stoornissen in seksuele motivatie met een leercomponent. Er is echter meer onderzoek nodig, onder mannen en onder klinische groepen, om hier definitieve uitspraken over te kunnen doen. Ook laat dit proefschrift zien dat gezonde proefpersonen in staat zijn om middels het toepassen van cognitieve strategieën invloed uit te oefenen op de seksuele respons tijdens seksueel beloningsleren. Dit suggereert dat emotieregulatie-technieken wellicht behulpzaam kunnen zijn bij de behandeling van seksuele motivatie stoornissen met een leercomponent. Tot slot suggereren resultaten uit dit proefschrift dat stress het kunnen beheersen en afzwakken van seksuele opwinding mogelijk kan bemoeilijken.

Bij het interpreteren van de resultaten in dit proefschrift moet rekening gehouden worden met het feit dat alle experimentele studies zijn uitgevoerd onder gezonde seksueel functionerende proefpersonen. Dit maakt generalisatie van de onderzoeksbevindingen naar andere populaties lastig tot onmogelijk. Toekomstig onderzoek is dus nodig om te onderzoeken of de beschreven bevindingen ook buiten de in dit proefschrift onderzochte populaties bewaarheid kunnen worden.