

A comprehensive study on the cognitive mechanisms and neural substrates of hallucination proneness

Citation for published version (APA):

Johnson, J. F. (2022). *A comprehensive study on the cognitive mechanisms and neural substrates of hallucination proneness*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20221101jj>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20221101jj](https://doi.org/10.26481/dis.20221101jj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The aim of the present doctoral dissertation was to extend current knowledge of the putative cognitive mechanisms and neural substrates associated with hallucination proneness. Hallucinations, or the experience of sensory stimuli in the absence of an associated external source, are phenomena often described as a symptom of psychotic disorders, such as schizophrenia. However, they are also seen in different disorders as well as otherwise healthy people. The prevalence across the population, comparable phenomenology, and common risk factors suggests a common aetiology underwriting affecting atypical brain function. It has been theorized that a spectrum of hallucination proneness contributes to a multidimensional psychosis continuum spanning clinical and non-clinical parts of the population. Although multiple patterns of brain activity, structure variability and associated cognitive mechanisms have emerged, there still is much uncertainty in the basic substrates explaining the presence of the many forms of hallucinations. Moreover, most of the existing research has been conducted in clinical samples, predominately in schizophrenia, making aberrations specific to hallucinatory experience difficult to conclude. Through various methodologies in magnetic resonance imaging data analysis, a comprehensive argument across four empirical studies is provided for neural substrates associated with basic mechanisms in theories of hallucination. Importantly, all data analysed across the dissertation has been acquired from non-clinical individuals of the general population.

In **Chapter 1**, a comprehensive review of the history of hallucination research is presented. This section outlines the three main perspective from which the hypotheses across the dissertation are based: 1) sensorimotor feedback processing as the predominate mechanism associated with hallucinatory experience, 2) the cerebellum as the primary structure serving the processing of predicted and unpredicted sensorimotor feedback, and 3) cortical voice processing, as hallucinations are most commonly reported as hearing voices. Additionally, a description is provided of the main methods applied in included research chapters: the Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS), the temporal voice area (TVA) localizer task, a novel voice-elicitation task, and a general description of the physics and application of magnetic resonance imaging (MRI).

Chapter 2 provides a meta-analysis on functional neuroimaging research into the neural substrates of prediction error. Specifically, this data represents how the brain responds to unexpected sensory feedback from one's own action when manipulated by an external source. In line with feedback prediction theories of hallucinations, the parts of the brain where typical source attribution is present in the healthy brain were outlined. Multiple separate regions were identified to visual and auditory feedback modalities. Importantly, sensory cortices were more active when self-generated feedback was influenced by an external actor. This finding is congruent with previous hallucination theories, which suggest increased activity in these regions when feedback is incorrectly misattributed to another agent. In addition, although the cerebellum is theorized as a primary actor in this feedback processing system, functional neuroimaging paradigms may be incapable of detecting involvement of this region due to methodological limitations.

Chapter 3 investigated how increased sensory cortex activity may be related to subjective levels of hallucination proneness (collected via the LSHS) when hearing voice stimuli. Using a passive TVA localizer neuroimaging task, a positive correlation between proneness and activation strength was found in specific voice sensitive regions of the temporal cortex engaged in early auditory object processing. Although this finding does not negate propositions of hallucinations as the product of misattributed internally-generated signals such as inner voice and memories, it provides important insight on how a general hypersensitivity of these regions to external input is present.

In **Chapter 4**, a novel voice-elicitation paradigm was conducted to determine if feedback-error and voice identity regions of the brain are differentially as feedback diverges from the expected qualities of one's own voice. A feedback-error region of interest was created using coordinates from the **Chapter 3** meta-analysis study, while the voice identity region was chosen using the localizer task used also in **Chapter 4**. In the novel paradigm, voices were elicited via button-press and the quality ranged from one's own to the voice of another with merged samples at various iterations in between. Findings indicated that during action, the brain suppresses activity in response to one's own voice, but not for that of another person or when uncertain of the source.

Furthermore, as the voice diverges from one's voice, an inferior frontal feedback-error region may engage in monitoring unexpected voice quality. Importantly, the use of the button-press paradigm indicates that specialized processing of one's own voice during action is not contingent on vocal production.

The final empirical study included in **Chapter 5** analyses the relationship between subjective levels of hallucination proneness and the structure of white matter brain pathways. As proneness increases, the directionality of water diffusion rises in right hemisphere tracts and those connecting the halves of the brain. The reported right-hemisphere pathways have been linked with connecting brain regions and networks involved in the salience attribution and processing of sensory stimuli. These findings may signify a structural variability relating to underlying hypersalient processing of irrelevant sensory stimuli subserving hallucinations.

Discussed in **Chapter 6**, the findings are interpreted in comparison with alternative computation models of false perceptions, the theories of neurotransmitter imbalance often reported in schizophrenia explaining positive symptoms such as hallucinations, as well as a detailed exploration into the intricacies of interpreting the continuum of psychosis. In relation to the three perspectives delineated in the introduction, a set of conclusions can be drawn. First, cortical substrates implicated in self-monitoring theories of hallucinations are supported by this research. Premotor and sensory regions identified as feedback-error sensitive - including specific regions differentially responsive to self-other voice identity attribution - correspond to those underlying abnormal self-monitoring and hallucinatory experience. However, these findings refer only to central cognitive mechanisms and are not directly linked to observed false perceptions. Therefore, the cortical regions outlined across this research can be used in future research as regions of interest to delineate differential brain activity associated with the proneness or presence of hallucinations. Second, the current dissertation provides evidence for the role of the cerebellum in self-monitoring pathways associated with hallucinations. This region was implicated in the adaptation to sensorimotor feedback-error, and demonstrated structural changes in white matter tracts carrying putative error-signals to the cerebral cortex associated with increasing levels of hallucination proneness. Third, in terms of cortical voice processing regions, although

sensorimotor feedback influences the attribution of identity, no motor signals are required to elicit an early auditory object sensitivity for voice sounds linked to increased hallucination proneness.

In closing, hallucination proneness - as an indication of increasing abnormality in perceptual experience - is related to both functional and structural changes to the brain. These changes involve both systems incorporating the motor system as well as those that are purely perceptual. It is possible that an underlying abnormality in the attribution of salience to internally- and externally-generated signals biases perceptual processing, leading to a continuum across the population. The aim of the present doctoral dissertation project is to extend current knowledge of the putative cognitive mechanisms and neural substrates associated with hallucination proneness. Hallucinations, or the experience of sensory stimuli in the absence of an associated external source, are phenomena often described as a symptom of psychotic disorders, such as schizophrenia. However, they are also seen in different disorders as well as otherwise healthy people. The prevalence across the population, comparable phenomenology, and common risk factors suggests a common aetiology underwriting affecting atypical brain function. It has been theorized that a spectrum of hallucination proneness contributes to a multidimensional psychosis continuum spanning clinical and non-clinical parts of the population. Although multiple patterns of brain activity, structure variability and associated cognitive mechanisms have emerged, there still is much uncertainty in the basic substrates explaining the presence of the many forms of hallucinations. Moreover, most of the existing research has been conducted in clinical samples, predominately in schizophrenia, making aberrations specific to hallucinatory experience difficult to conclude. Through various methodologies in magnetic resonance imaging data analysis, we attempt to build a comprehensive argument across four empirical studies for neural substrates associated with basic mechanisms in theories of hallucination. Importantly, all data analysed across the dissertation has been acquired from non-clinical individuals of the general population.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift was het vergroten van de huidige kennis van de vermeende cognitieve mechanismen en neurale substraten geassocieerd met de neiging tot hallucinatie. Het zich voordoen van hallucinaties, of het ervaren van zintuiglijke stimuli in afwezigheid van een gelinkte externe bron, is een fenomeen dat vaak beschreven wordt als een symptoom van psychotische stoornissen zoals schizofrenie. Zij worden echter ook waargenomen bij andere stoornissen, en bij verder gezonde individuen. De prevalentie van hallucinaties in de gehele bevolking, vergelijkbare fenomenologie, en gemeenschappelijke risicofactoren suggereren een gemeenschappelijke etiologie die de atypische hersenfunctie beïnvloedt. Er is getheoretiseerd dat een spectrum van hallucinatie-gevoeligheid bijdraagt tot een multidimensioneel psychose-continuüm dat klinische en niet-klinische delen van de bevolking omvat. Hoewel verschillende patronen van hersenactiviteit, structuurvariabiliteit en geassocieerde cognitieve mechanismen naar voren zijn gekomen, is er nog steeds veel onduidelijkheid over de basissubstraten die de aanwezigheid van de vele vormen van hallucinaties verklaren. Bovendien is het meeste bestaande onderzoek uitgevoerd in klinische steekproeven, voornamelijk bij individuen met schizofrenie, waardoor afwijkingen die specifiek zijn aan een hallucinerende ervaring moeilijk te isoleren zijn. Door middel van verschillende methodologieën in magnetische resonantie beeldvorming data analyse, wordt een uitgebreid betoog over vier empirische studies geleverd voor neurale substraten geassocieerd met basismechanismen in theorieën van hallucinatie. Belangrijk is dat alle geanalyseerde data in het proefschrift verkregen zijn van niet-klinische personen uit de algemene bevolking.

In **hoofdstuk 1** wordt een uitgebreid overzicht gegeven van de geschiedenis van het wetenschappelijk onderzoek naar hallucinatie. Dit hoofdstuk schetst de drie perspectieven waarop de hypothesen in het proefschrift zijn gebaseerd: 1) sensorimotorische feedbackverwerking als het overheersende mechanisme geassocieerd met een hallucinerende ervaring, 2) het cerebellum als de primaire structuur die dient voor de verwerking van verwachte en onverwachte sensorimotorische feedback, en 3) corticale stemverwerking, aangezien hallucinaties

het vaakst worden gerapporteerd als het horen van stemmen. Daarnaast wordt een beschrijving gegeven van de belangrijkste methoden die in de onderzoekshoofdstukken zijn toegepast: de Launay-Slade Hallucination Scale (LSHS), de temporal voice area (TVA) localisatietaak, een nieuwe stem-eliciterende taak, en een algemene beschrijving van de fysica en de toepassing van magnetische resonantie imaging (MRI).

Hoofdstuk 2 bevat een meta-analyse van het functioneel neuroimaging onderzoek naar de neurale substraten van voorspellingsfouten. Deze gegevens geven weer hoe de hersenen reageren op onverwachte sensorische feedback van de eigen actie wanneer deze wordt gemanipuleerd door een externe bron. In lijn met feedback voorspellingstheorieën van hallucinaties werden de delen van de hersenen waar typische bronattributie aanwezig is in de gezonde hersenen geschetst. Meerdere afzonderlijke gebieden werden geïdentificeerd voor visuele en auditieve feedback modaliteiten. Belangrijk was dat de sensorische cortex actiever was wanneer zelf-gegenereerde feedback werd beïnvloed door een externe actor. Deze bevinding is congruent met eerdere hallucinatietheorieën, die een verhoogde activiteit in deze regio's suggereren wanneer feedback ten onrechte verkeerd wordt toegeschreven aan een andere actor. Hoewel het is getheoretiseerd dat het cerebellum een primaire actor is in dit feedback verwerkingssysteem zijn functionele neuroimaging paradigma's niet in staat om de betrokkenheid van deze regio te detecteren als gevolg van methodologische beperkingen.

In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht hoe een verhoogde activiteit van de sensorische cortex kan samenhangen met subjectieve niveaus van hallucinatie-gevoeligheid (verzameld via de LSHS) bij het horen van stemstimuli. Met behulp van een passieve TVA localizer neuroimaging taak werd een positieve correlatie gevonden tussen neiging tot hallucinatie en de activatiesterkte in specifieke, stem-gevoelige gebieden van de temporale cortex die betrokken zijn bij de vroege verwerking van auditieve objecten. Hoewel deze bevinding niet ontkracht dat hallucinaties het product zijn van verkeerd toegeschreven intern gegenereerde signalen, zoals een innerlijke stem en herinneringen, geeft het een belangrijk inzicht in een algemene overgevoeligheid van deze regio's voor externe input.

In **Hoofdstuk 4** werd een nieuw stem-eliciterend paradigma uitgevoerd om te bepalen of feedback-error en stem-identiteit regio's van de hersenen differentieel zijn als feedback afwijkt van de verwachte kwaliteiten van iemands eigen stem. Een feedback-error gebied van belang werd gecreëerd met behulp van coördinaten uit de meta-analyse van **hoofdstuk 3**, terwijl het stemidentiteitsgebied werd gekozen met behulp van de localisatietaken die ook in **hoofdstuk 4** werd gebruikt. In het nieuwe paradigma werden stemmen opgewekt door op knoppen te drukken; de stemmen varieerden van de eigen stem tot de stem van een ander, met daartussen samengevoegde samples in verschillende iteraties. Uit de bevindingen bleek dat de hersenen tijdens actie de activiteit onderdrukken als reactie op de eigen stem, maar niet als reactie op de stem van een andere persoon of wanneer men niet zeker is van de bron. Bovendien, als de stem afwijkt van de eigen stem kan een inferieure frontale feedback-error regio zich bezighouden met het controleren van onverwachte stemkwaliteit. Belangrijk is dat het gebruik van het knop-druk paradigma aangeeft dat gespecialiseerde verwerking van de eigen stem tijdens actie niet afhankelijk is van vocale productie.

De laatste empirische studie in **Hoofdstuk 5** analyseert de relatie tussen subjectieve niveaus van hallucinatie-gevoeligheid en de structuur van witte stof hersenbanen. Naarmate de gevoeligheid voor hallucinatie toeneemt, neemt de richtingsgevoeligheid van de waterdiffusie toe in de rechterhersenhalft en in de banen die de hersenhalften met elkaar verbinden. De gerapporteerde banen van de rechterhersenhalft zijn in verband gebracht met het verbinden van hersengebieden en netwerken die betrokken zijn bij de opmerkzaamheid en verwerking van zintuiglijke stimuli. Deze bevindingen kunnen wijzen op een structurele variabiliteit met betrekking tot onderliggende hypersaliente verwerking van irrelevante zintuiglijke stimuli die hallucinaties veroorzaken.

In **hoofdstuk 6** worden de bevindingen geïnterpreteerd in vergelijking met alternatieve rekenmodellen van valse waarnemingen, de theorieën van neurotransmitter onevenwichtigheid die vaak bij schizofrenie worden gerapporteerd en die positieve symptomen zoals hallucinaties verklaren, alsmede een gedetailleerde verkenning van de fijne kneepjes van het interpreteren van het continuüm van psychose. Met

betrekking tot de drie perspectieven die in de inleiding werden geschetst, kunnen een aantal conclusies worden getrokken.

Ten eerste, corticale substraten die betrokken zijn bij zelf-controlerende theorieën van hallucinaties worden door dit onderzoek ondersteund. Pre-motorische en sensorische regio's die gevoelig zijn voor terugkoppelingsfouten - inclusief specifieke regio's die differentieel reageren op zelf-ander stem identiteitsattributie - komen overeen met de regio's die ten grondslag liggen aan abnormale zelf-monitoring en hallucinerende ervaringen. Deze bevindingen hebben echter alleen betrekking op centrale cognitieve mechanismen en zijn niet direct gekoppeld aan waargenomen valse percepties. Daarom kunnen de corticale regio's die in dit onderzoek geschetst worden in toekomstig onderzoek gebruikt worden als regio's van belang om differentiële hersenactiviteit af te bakenen die geassocieerd wordt met de vatbaarheid of aanwezigheid van hallucinaties. Ten tweede levert het huidige proefschrift bewijs voor de rol van het cerebellum in zelf-controlerende paden geassocieerd met hallucinaties. Dit gebied werd betrokken bij de aanpassing van sensorimotorische feedback-fouten, en toonde structurele veranderingen in witte stof traktaten die vermeende fout-signalen naar de cerebrale cortex stuurden, geassocieerd met toenemende niveaus van hallucinatie vatbaarheid. Ten derde, in termen van corticale stemverwerkingsregio's, hoewel sensorimotorische feedback de toekenning van identiteit beïnvloedt, zijn er geen motorische signalen nodig om een vroege auditieve objectgevoeligheid op te wekken voor stemgeluiden gekoppeld aan een verhoogde neiging tot hallucinatie.

Tot slot, hallucinatie-gevoeligheid - als een indicatie van toenemende abnormaliteit in perceptuele ervaring - is gerelateerd aan zowel functionele als structurele veranderingen in de hersenen. Deze veranderingen betreffen zowel systemen die het motorische systeem bevatten als systemen die zuiver perceptueel zijn. Het is mogelijk dat een onderliggende afwijking in de toeschrijving van opvallendheid aan intern- en extern-gegenereerde signalen de perceptuele verwerking vertekent, wat leidt tot een continuüm in de populatie.

Het doel van dit doctoraatsproject is het vergroten van de huidige kennis van de vermeende cognitieve mechanismen en neurale substraten geassocieerd met de neiging tot hallucinatie. Het zich voordoen van hallucinaties, of de ervaring van

zintuiglijke stimuli in afwezigheid van een gelinkte externe bron, is een fenomeen dat vaak beschreven wordt als een symptoom van psychotische stoornissen zoals schizofrenie. Zij worden echter ook waargenomen bij andere stoornissen en bij verder gezonde individuen. De prevalentie van hallucinaties in de gehele bevolking, vergelijkbare fenomenologie, en gemeenschappelijke risicofactoren suggereren een gemeenschappelijke etiologie die de atypische hersenfunctie beïnvloedt. Er is getheoretiseerd dat een spectrum van hallucinatie-gevoeligheid bijdraagt tot een multidimensioneel psychose-continuüm dat klinische en niet-klinische delen van de bevolking omvat. Hoewel verschillende patronen van hersenactiviteit, structuurvariabiliteit en geassocieerde cognitieve mechanismen naar voren zijn gekomen, is er nog steeds veel onduidelijkheid over de basissubstraten die de aanwezigheid van de vele vormen van hallucinaties verklaren. Bovendien is het meeste bestaande onderzoek uitgevoerd in klinische steekproeven, voornamelijk bij individuen met schizofrenie, waardoor afwijkingen die specifiek zijn aan een hallucinerende ervaring moeilijk te isoleren zijn. Door middel van verschillende methodologieën in magnetische resonantie beeldvorming dataanalyse proberen we een uitgebreid argument op te bouwen over vier empirische studies naar neurale substraten geassocieerd met basismechanismen in theorieën van hallucinatie. Belangrijk is dat alle geanalyseerde gegevens uit dit proefschrift afkomstig zijn van niet-klinische personen uit de algemene bevolking.