

Connectivity and auditory verbal hallucinations : contributions of functional imaging and psychometric studies

Citation for published version (APA):

van de Ven, V. G. (2006). *Connectivity and auditory verbal hallucinations : contributions of functional imaging and psychometric studies*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2006

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

In this thesis the investigation of the neural and cognitive underpinnings of auditory verbal hallucinations (AVH) in schizophrenia is framed as a multivariate problem. The functional-anatomical substrates are investigated using functional magnetic resonance imaging (fMRI), which allows for the non-invasive recording of brain activity when patients experience their auditory hallucinations. The functional data is then analysed using recently developed multivariate statistical tools, where a first attempt is made to consider the functional data independent from patients' self-reports.

Hallucinations and connectivity

Chapter 1 introduces spatial ICA (or sICA) as a tool to assess functional connectivity in fMRI data in the case where no model of brain activity is present a priori. Functional connectivity is defined as the correlation of activity between a set of spatially separate brain areas. SICA was applied to functional data obtained while healthy subjects did not engage in any predefined task, which is referred to as a resting state. This state plays an important role in functional imaging studies in general, because the resting state is often used as a baseline, or control measurement to which experimentally manipulated measurements are contrasted, thus assuming that during rest the brain shows an absence of activity. At the same time, such data are not easily analysed because there is no a priori model of brain activity. SICA is well suited for the analysis of such data because it does not require the formulation of an a priori model of brain activity, and can be applied to the whole brain at once. The study in chapter 1 shows that during rest the brain shows activity that is structured in space as well as in time. Within functionally specific sensory and motor areas, such as the visual, auditory and motor cortex, activity is coupled to a large degree in the absence of an explicit task, revealing the large contribution of low to very low frequencies. The spatio-temporal structure for these areas crosses hemispheres, where functionally and anatomically homologue areas in the two hemispheres shows a high degree of dependence. In addition, such patterns of spatio-temporal structure were also found for supramodal cortical areas in the frontal and parietal lobes that have been related to attentional and monitoring processes. These results indicate that the resting state contains a high amount of

Summary

spatial and temporal structure, which not only has implications for the study of the "resting brain", but also should be considered when using the resting state as a baseline for task activity comparison.

Chapter 2 presents a first application of sICA to functional data of AVH. In this study the pattern of activity within the primary auditory cortex during AVH is investigated. The functional data were analysed in a way that loosens the restrictions of a predefined model of brain activity that is based on patients' self-reports. After using sICA to decompose the functional data into a set of spatial components, the timecourses of the data that were related to auditory components were visualized using BOLD-image plots, which allow the experimenter to visually assess the amount of variability of single-trial timecourses. The study shows that, for both hallucinations as well as acoustic stimulation, auditory components show a high amount of variability in onset timing, amplitude and width of the hemodynamic responses. These findings indicate that, for at least some patients, auditory cortex – including primary auditory cortex – may be active during the experience of AVH.

Chapter 3 presents an extended application of sICA to AVH. The study reveals increased activity of bilateral, though somewhat right-lateralized, primary and secondary auditory cortex, which is a replication of the findings in the previous chapter. Furthermore, a network of frontotemporal areas, which included inferior frontal gyrus, superior temporal gyrus, medial frontal areas and inferior parietal cortex, was found that shows increased activation during hallucinations, and was shown to be left lateralized in all patients. Right middle temporal gyrus was represented in a single component, separately from the other components of interest. These networks do not reveal a timing difference with respect to the hemodynamic signal of the button presses.

In chapter 4 the issue of conducting and interpreting sICA decomposition in the subject space (i.e., sICA across subjects) is investigated using an approach that preserves the spatio-temporal information of single subject decompositions. The approach is to identify components of functional connectivity that may be associated with different attentional systems. In this study, subjects had to respond when they detected randomly presented, infrequent target stimuli amongst a train of frequent standard (task-irrelevant) stimuli. In addition, subjects were shown infrequent, task-irrelevant stimuli to which they did not need to respond. SICA is used to decompose the individual datasets into sets of components of connectivity. The individual results are then clustered across subjects, using a hierarchical clustering approach that the spatial correlations between the components as clustering criterion. The results show different connectivity networks that are related to 1) targets but not distractors, 2) distractors but not targets, and 3) targets and distractors across all subjects.

Hallucinations and cognition

Chapter 5 and 6 present the analyses of a set of cognitive and perceptual tasks, and mental imagery and hallucination questionnaires that were presented to paranoid schizophrenia patients and healthy individuals. The cognitive tasks tapped into psychomotor speed and crystallized intelligence. The perceptual tasks measured aspects of perceptual closure, where subjects had to visually complete objects or written words, and had to extract geometric targets from a complex constellation of figures. Subjects were also given self-report questionnaires about the vividness of their mental imagery and the predisposition to hallucinate.

The scientific literature does not show an agreement on whether or not hallucinations are related to an increased vividness of imagined percepts. In the study described in chapter 5 the relation between the presence of hallucinations and mental imagery is assessed. A small set of perceptual and cognitive ability tests was used as covariates in order to investigate the nature of the relation between hallucinations and mental imagery. The results showed that schizophrenia patients as a group reported increased vividness of mental imagery. However, no evidence was found for a linear relationship between vividness of mental imagery and predisposition to hallucinate. Self-reported imagery vividness and predisposition to hallucinate did not depend on psychomotor speed or crystallized intelligence. In addition, individual psychopathology ratings did not correlate significantly with the mental imagery scores. These findings suggest that increased (self-reported) vividness of imagery is strongly related to schizophrenia, regardless of the degree and severity of hallucinations.

In chapter 6 the data obtained in the previous study is reanalysed using principal component analysis. More specifically, the differences in the relations between perceptual and cognitive ability test scores between groups is investigated. The perceptual tests comprised three tests of perceptual closure, the cognitive tests comprised a test for crystallized intelligence and psychomotor speed. From psychometric intelligence models it was assumed that perceptual closure scores - which can be referred to as an aspect of fluid intelligence - should be uncorrelated to scores of crystallized intelligence. For the schizophrenia group the test scores and their relations were correlated with individual psychopathology ratings. The results indicated that while the test scores within the healthy group reflected the crystallized vs. fluid intelligence dichotomy (two principal components), the test scores for the schizophrenia group proved to be highly correlated (one principal component). It was unlikely that the increased associations were due to medication. While some of the test scores correlated moderately with positive symptomatology, the principal component in general correlated most strongly with negative symptoms. Thus, the difference in component structure suggest that the variation in test scores within the schizophrenia group represents the presence

of a single (cognitive) pathological factor, rather than a multitude of widespread but independent cognitive impairments. This putative factor may be largely expressed via the negative symptoms.

Conclusions and future directions

The main findings of this thesis can be summarized as follows. The application of spatial ICA to functional imaging data of hallucinations provides additional insight into the neural activity related to AVH. Primary auditory cortex may not be a general characteristic of auditory hallucinations in schizophrenia patients, but in the cases that it does, the temporal profile is not easily modelled by self-reported onsets and durations of the experience.

At the same time, increased vividness of mental imagery is not a unique characteristic for hallucinations, but extends to the (paranoid) schizophrenia group as a whole. The associated cognitive impairments may be the expression of a single pathological factor, which is phenotypically expressed largely via negative symptoms.

There are currently no available means to study hallucinations separate from the subjectivity of the patients that experience them. However, the application of data-driven analyses may offer an alleviation of the need to rely on self-reports of these aberrant experiences. It may perhaps be possible to investigate such subjective and pathological phenomena in the absence of overt self-reports, which may allow for a less confounded study of hallucinations, and simultaneously improve patient recruitment. Concurrently, such approaches could reveal new insights about the neural underpinnings of hallucinations, as well as the state- or disease-related functional processes in which such hallucinations may reside. Recent studies have applied data-driven techniques to the schizophrenic default brain state, and have revealed that auditory cortex shows a functional pattern that is different from the healthy default state.

These results suggest several lines of future directions in research. Why do not all hallucinating patients show primary sensory cortex activity? Is it possible that such activity is associated with the phenomenological content of the hallucinations? Several studies have shown that higher-order, but not primary auditory cortex, is active during auditory mental imagery in healthy controls and non-hallucinating patients. What, indeed, is the role of the primary auditory cortex in the experience of hallucinations? On a different level, it is also not well understood in what sense functional and anatomical connections between sensory cortex and higher-order areas play a role in hallucinations in schizophrenia. Combining analysis tools with methods for measuring functional and anatomical connectivity (e.g., diffusion tensor imaging) will likely be the path to take in order to answer these questions. Individual differences in psychopathology, as well as neuropsychological and psychosocial

Summary

functioning may provide further means in order to understand the complex and highly dynamic aspects of hallucinations, specifically, and schizophrenia in general. At the same time, many of these questions require the recruitment of schizophrenia patients, especially in the context of cognitive or neural disease-related changes. However, other questions, such as the association between primary sensory cortex activity and phenomenological content can be studied in healthy and non-clinical, schizophrenia-related subjects, for example non-clinical subjects that show a high loading of schizotypal traits, or close relatives of schizophrenia patients.

Samenvatting

In dit proefschrift is de vraagstelling van de neurale en cognitieve substraten van auditieve verbale hallucinaties (AVH) in schizofrenie gesteld als een multivariaat probleem. De functioneel-anatomische substraten worden onderzocht met behulp van functionele magnetische resonantie beeldvorming (fMRI), waarbij de hersenactiviteit non-invasief kan worden gemeten wanneer patiënten hallucinaties ervaren. De functionele data is daarna geanalyseerd met behulp van recentelijk ontwikkelde multivariate statistische technieken, en waar een eerste poging is gemaakt om de functionele data onafhankelijk te analyseren van de hallucinatie zelf rapportages van de patiënten.

Hallucinaties en connectiviteit

Hoofdstuk 1 introduceert spatiële ICA (sICA) als een techniek om functionele connectiviteit te schatten in fMRI data in het geval dat er geen a priori model voor hersenactiviteit voorhanden is. Functionele connectiviteit is gedefinieerd als de correlatie van de activiteit tussen een set van spatiaal gescheiden hersengebieden. SICA werd toegepast op functionele data dat is vergaard terwijl proefpersonen geen enkele vooraf opgegeven taak uitvoerden, vaak aangeduid als de rust status. Deze status speelt een belangrijke rol in functionele beeldvorming studies in het algemeen, omdat de rust status vaak als baseline of controle conditie wordt gebruikt, die dan met de experimentele condities wordt gecontrasteerd, waarbij wordt aangenomen dat tijdens rust het brein geen activiteit vertoont. Tegelijkertijd is het moeilijk dergelijke data te analyseren, omdat er geen vooraf opgesteld model voor hersenactiviteit voorhanden is. SICA is prima geschikt voor de analyse van dergelijke data, omdat het niet noodzakelijk is een model voor hersenactiviteit te specificeren, en omdat het kan worden toegepast op het gehele brein tegelijkertijd. De studie in hoofdstuk 1 laat zien dat tijdens rust het brein activiteit vertoont met een structuur in zowel ruimte als tijd. Binnen functioneel specifieke sensorische en motorische gebieden, zoals de visuele, auditieve en motor cortex, is activiteit in hoge mate gekoppeld terwijl er geen taak wordt uitgevoerd, en is er een sterke contributie van lage tot zeer lage frequenties aan de activiteit. De ruimtelijke en tijdsstructuur van deze gebieden kruist de hemisferen, waar functioneel en anatomisch homologe gebieden van de twee hemisferen in hoge mate

Samenvatting

afhankelijk van elkaar zijn. Daarnaast werden dergelijke structuren ook gevonden voor supramodale corticale gebieden in de frontale en temporele kwabben, die zijn gerelateerd aan aandachts en "monitoring" (toezicht-houdende of controlerende) processen. Deze resultaten geven aan dat de rust status een hoge mate van ruimtelijke en temporele structuur bezit, wat niet alleen consequenties heeft voor onderzoek naar het "brein in rust", maar ook voor het gebruik van de rust status als contrast voor taak-gerelateerde activiteit.

Hoofdstuk 2 presenteert een eerste applicatie van sICA op functionele data van AVH. In deze studie is het patroon van activiteit tijdens AVH binnen de primaire auditieve cortex onderzocht. De functionele data werd geanalyseerd op een manier die de restricties vermindert van een model voor hersenactiviteit dat is gebaseerd op zelf rapportages van patiënten. Nadat sICA de functionele data in een set van spatiële componenten had ontleed, werden de tijdseries van de data die geassocieerd waren met de auditieve componenten gevisualiseerd met behulp van BOLD-image grafieken. BOLD-image grafieken maken het voor de onderzoeker mogelijk om de hoeveelheid variabiliteit van single-trial tijdsverlopen visueel te bepalen. De studie toont aan dat, voor zowel hallucinaties als voor akoestische stimulatie, de auditieve componenten een hoge mate van variabiliteit vertonen in het begin, de amplitude en de breedte van de hemodynamische respons. Deze bevindingen geven aan dat, voor tenminste een aantal patiënten, de auditieve cortex – inclusief de primaire auditieve cortex, actief kan zijn tijdens de ervaring van AVH.

Hoofdstuk 3 presenteert een uitbreiding van de applicatie van sICA op data van AVH. De studie laat een verhoogde activiteit zien van bilaterale, doch enigszins rechts-gelateraliseerde primaire en secundaire auditieve cortex, wat geldt als een replicatie van de bevindingen van het vorige hoofdstuk. Voorts is er een netwerk gevonden van frontaal-temporaal gebieden, inclusief de inferieur frontale gyrus, superieur temporale gyrus, mediaal frontale gebieden en inferieur parietale cortex, dat verhoogde activiteit vertoonde tijdens hallucinaties en dat links-gelateraliseerd was bij alle patiënten. De rechter middel temporale gyrus was gerepresenteerd in één enkele component, los van de andere componenten van interesse. Deze netwerken laten geen verschil zien in timing van het hemodynamische signaal behorende bij het drukken op de knop.

In hoofdstuk 4 is de kwestie behandeld van uitvoering en interpretatie van sICA ontleding over proefpersonen, waarbij een methode is gebruikt dat de spatieel-temporele informatie van individuele proefpersonen bewaard blijft. De toepassing is gericht op de identificatie van componenten van functionele connectiviteit die mogelijk geassocieerd kunnen worden met verschillende aandachts systemen. In deze studie moesten proefpersonen reageren wanneer ze een willekeurig en zeldzaam aangeboden stimulus detecteerden, te midden van een reeks vaak gepresenteerde (taak-irrelevante) stimuli. Proefpersonen zagen ook een zeldzaam gepresenteerde maar taak-irrelevante stimulus, waarbij geen respons nodig was. SICA is gebruikt om de individuele data te

ontleden in een set van connectiviteits componenten. De individuele resultaten zijn dan samengevoegd (geclusterd) over proefpersonen, waarbij gebruik werd gemaakt van een hiërarchische clustering methode, die de spatiële correlaties tussen componenten gebruikt als cluster criterium. De resultaten bevatten verschillende connectiviteits netwerken die gerelateerd zijn aan 1) de "target" maar niet de afleidende stimulus, 2) de afleidende maar niet de target stimulus, en 3) de target en afleidende stimuli in alle proefpersonen.

Hallucinaties en cognitie

Hoofdstukken 5 en 6 presenteren de analyse van een set van cognitieve en perceptuele taken, en vragenlijsten over mentale voorstelling en hallucinaties, die afgenomen waren bij paranoïde schizofrenie patiënten en gezonde proefpersonen. De cognitieve taken meten psychomotorische snelheid en gecrystaliseerde intelligentie. De perceptuele taken meten aspecten van perceptuele closure, waarbij proefpersonen visueel objecten of geschreven worden moesten completeren, of geometrische vormen moesten onderscheiden van complexe constellaties van figuren. Proefpersonen moesten ook zelf-rapportage vragenlijsten over de levendigheid van hun mentale voorstelling en de predispositie tot hallucineren invullen.

De wetenschappelijke literatuur geeft geen overeenstemming aan over de vraag of hallucinaties een verband houden met toegenomen levendigheid van voorgestelde perceptuele ervaringen. In de studie van hoofdstuk 5 is de relatie tussen hallucinaties en mentale voorstelling onderzocht. Een klein aantal testen voor perceptuele en cognitieve vaardigheden werd gebruikt als covariaten om de relatie verder te specificeren. De resultaten tonen aan dat schizofrenie patiënten in het algemeen een hogere levendigheid van mentale voorstelling rapporteren. Echter, er was geen bewijs voor een lineaire relatie tussen levendigheid van mentale voorstelling en predispositie tot hallucineren. De zelf rapportages van voorstelling en hallucinaties waren niet afhankelijk van psychomotorische snelheid of gecrystaliseerde intelligentie. Ook correleerde de mentale voorstelling scores niet met individuele psychopathologische scores. Deze bevindingen suggereren dat (op zelf-rapportage gebaseerde) toegenomen levendigheid van mentale voorstelling een sterk verband houdt met schizofrenie, onafhankelijk van de mate van hallucinaties.

In hoofdstuk 6 is de data van de studie van hoofdstuk 5 heranalyseerd met behulp van principale componenten analyse. In het bijzonder werden de verschillen in de relaties tussen de test scores van perceptuele en cognitieve vaardigheden tussen de groepen onderzocht. De perceptuele testen bevatten drie testen voor perceptuele closure, de cognitieve testen bevatten een test voor gecrystaliseerde intelligentie en een test voor psychomotorische snelheid. Van psychometrische modellen voor intelligentie werd de hypothese opgesteld dat de perceptuele closure scores - die ook beschouwd kunnen worden als aspecten van fluïde intelligentie - ongecorrleerd zouden moeten zijn met scores van

gecrystalliseerde intelligentie. De test scores en relaties tussen deze scores van de schizofrenie patiënten correleerden met individuele scores voor psychopathologie. De resultaten gaven aan dat terwijl de test scores binnen de gezonde groep de dichotomie van gecrystalliseerde vs. fluïde intelligentie reflecteerden (twee principale componenten), de test scores voor de schizofrenie groep in zijn geheel sterk correleerden (één principale component). Het was onwaarschijnlijk dat medicatie zorgde voor deze verhoogde correlaties. Terwijl enkele van de testen gematigd correleerden met positieve symptomen, correleerde de principale component score het sterkst met negatieve symptomen. Het verschil in de componenten structuur suggereert, dat de variatie in test scores binnen de schizofrenie groep het resultaat is van een enkele (cognitieve) pathologische factor, in plaats van een veelheid van wijd verspreide maar onafhankelijke cognitieve stoornissen. Deze vermeende pathologische factor kan dan voornamelijk zijn gerepresenteerd in negatieve symptomen.

Conclusies en ideeën voor de toekomst

De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift kunnen als volgt worden samengevat. De toepassing van spatiële ICA op fMRI data van hallucinaties verschaft aanvullend inzicht in de neurale activiteit van AVH. Primaire auditieve cortex is niet noodzakelijk een algemene eigenschap van auditieve hallucinaties bij schizofrenie, maar in de gevallen dat het wel voorkomt is het tijdsprofiel niet eenvoudig te modelleren d.m.v. zelf rapportages van begin en duur van de hallucinatoire ervaringen.

Tegelijkertijd is toegenomen levendigheid van mentale voorstelling niet een unieke eigenschap van hallucinaties, maar is het meer tekenend voor (paranoïde) schizofrenie als groep. De geassocieerde cognitieve stoornissen zouden een expressie kunnen zijn van een enkelvoudige pathologische factor, die fenotypisch geuit wordt via negatieve symptomen.

Momenteel zijn er geen beschikbare middelen om hallucinaties los van de subjectieve ervaringen van patiënten te bestuderen. Echter, het gebruik van data-gedreven analyses kan de noodzaak van zelf rapportages bij de studie van dergelijke abnormale percepties verminderen. Het is misschien zelfs mogelijk om dergelijke subjectieve ervaringen te bestuderen zonder zelf rapportages, wat het wellicht mogelijk maakt om hallucinaties met een verminderde bias te bestuderen, en om een grotere groep van patiënten te recruter. Gelijktijdig kunnen dergelijke toepassingen nieuw licht werpen op de neurale substraten van hallucinaties, evenals de toestand of ziekte gerelateerde functionele processen waarbinnen hallucinaties hun oorsprong vinden. Recente studies hebben data-gedreven technieken toegepast op de rust status van schizofrenie patiënten, en hebben een functioneel patroon van de auditieve cortex gevonden die afwijkt van de rust status in gezonde proefpersonen.

Samenvatting

Deze resultaten suggereren verschillende nieuwe toekomstige onderzoeksrichtingen. Waarom activeren niet alle hallucinerende patiënten de primaire auditieve cortex? Is een dergelijke activiteit misschien gerelateerd aan de fenomenologische ervaring van de hallucinaties? Verschillende studies hebben aangetoond dat hogere orde, maar niet primaire auditieve cortex actief is bij auditieve mentale voorstelling in gezonde proefpersonen en niet-hallucinerende patiënten. Wat is dan de rol van de primaire auditieve cortex bij de ervaring van hallucinaties? Op een ander niveau is het ook niet duidelijk wat de relatie is van functionele en anatomische connectiviteit tussen sensorische en hogere orde corticale gebieden met halucinaties in schizofrenie. De combinatie van methodes voor het meten en schatten van functionele en anatomische connectiviteit (bijvoorbeeld, diffusie tensor beeldvorming of DTI) zal mogelijk de weg zijn om dergelijke vragen te beantwoorden. Individuele verschillen in psychopathologie, alsmede het neuropsychologisch en psychosociaal functioneren kunnen verder inzicht verschaffen in de complexe en dynamische aspecten van hallucinaties in het bijzonder, en schizofrenie in het algemeen. Terwijl veel van dergelijke studies zich baseren op het meten van schizofrenie patiënten, kunnen andere vragen, zoals de associatie tussen primaire auditieve cortex activiteit en de fenomenologie van de hallucinaties mogelijk worden onderzocht in gezonde en niet-klinische, schizofrenie geassocieerde proefpersonen, bijvoorbeeld met sterke schizotypische eigenschappen, of familieleden van schizofrenie patiënten.