

TEL AVIV UNIVERSITY  
SACKLER FACULTY OF MEDICINE  
THE DR. MIRIAM AND SHELDON G. ADELSON

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY

---

**INTEGRATING AND DISINTEGRATING EMOTIONS:  
DYNAMIC NEURAL NETWORK COHESION  
ANALYSIS IN CINEMATIC CONTEXTS.**

**THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE "DOCTOR OF PHILOSOPHY"  
BY GAL RAZ**

**SUBMITTED TO THE SENATE OF TEL AVIV UNIVERSITY  
December 2012**

אוניברסיטת תל-אביב  
הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר  
המדרשה לתארים מתקדמים ע"ש מרים ושלדון ג' אדלסון

החוג: פיסיולוגיה

## **לפרק ולחבר רגשות: ניתוח דינאמיקה של**

## **לכידות רשתית במוח בתגובה לסרטים**

חיבור לשם קבלת התואר  
"דוקטור לפילוסופיה"  
מאת גל רז

הוגש לסנאט של אוניברסיטת תל-אביב  
דצמבר 2012

## Abstract

### Background

Emotion is an elusive and highly challenging concept for systematic empirical research, but it is nonetheless a factor that is too influential in terms of human behavior and mental pathologies to be ignored. Accordingly, neuroscientists have investigated the neural mechanisms of emotion-related behaviors since the early 20<sup>th</sup> century attaining some notable achievements in identifying circuits controlling emotional autonomic reactions<sup>1-3</sup> and acquisition and extinction of conditioned response to aversive stimuli<sup>4-6</sup>.

However, despite the progress that has been made in the field much controversy remains about the nature of the neural mechanisms that substantiate basic emotional states and even as to the way in which these states should be defined and studied. Thus, the attempts to map distinct "basic emotions" (e.g. anger, sadness, fear) onto specific brain circuits have yielded some inconsistent results echoing a similar drawback of parallel efforts to demarcate a profile of peripheral responses for each of the emotions. On that background, a "constructionist" approaches to emotions suggested an alternative methodological path: rather than pursuing fixed correlates of equivocal notions such as "anger" and "sadness", affective neuroscience should look for neural patterns that consistently correspond with a certain elementary emotion-related processes (e.g. basic pleasure/displeasure feeling (valence) with a varying degree of intensity (arousal), interoception and monitoring of the homeostatic state of the body<sup>7</sup>). These patterns may emerge across emotional states from distinct categories (e.g. during both fear and anger). Moreover, the specific combination of these processes may be what distinguishes a certain type of emotional state from another<sup>8</sup>.

In keeping with this theoretical rationale, this work searches for neural markers of such elementary emotion-related processes across different instances of emotion. However, in light of the theoretical emphasis on the importance of dynamic interactions between brain systems as a precondition for the emergence of emotional experiences, we were looking for markers that probe the temporal patterns of connectivity between brain regions rather than examining only their level of activity. Functional magnetic resonance imaging (fMRI), which suggests an acceptable spatial resolution and allows the analysis of tonic trends of inter-regional coupling within the scale of seconds, was used in this work. Temporal patterns of network cohesion were examined based on fMRI data recorded during the viewing of cinematic content, which elicits dynamic emotional experience.

### Objectives:

**Objective 1:** Developing a method for probing and analyzing temporal patterns of network connectivity in the brain.

**Objective 2:** Defining networks of interest for dynamic functional connectivity analysis using two complementary strategies: hypothesis-driven and data-driven analyses. For hypothesis-driven analysis, specific sets of brain regions that have been previously found to be consistently implicated in a certain emotion-related function are defined as networks of interest on the basis of relevant meta-analyses and comprehensive functional connectivity studies. The general-domain emotion-related functions that are examined in this case are core-limbic automatic processing, self-related emotion regulation, conceptualization, cognitive simulation of other's state ("theory of mind"), automatic resonance of other's visceral state ("embodied simulation"), social motivation, social perception, social aversion, interoception-based valuation, and executive integration. Data-driven analysis includes a hypothesis-free whole-brain exploration of sets of brain regions that are affected by the emotional manipulation.

**Objective 3:** Characterization of individual emotional experience elicited by the cinematic stimuli using dynamic physiological and behavioral measures.

**Objective 4:** Comparison of indices of emotional reaction and network functional connectivity.

## Methods

To test the unfolding of connectivity of predefined networks of interest as outlined in Objective 1, we developed a new probe: *Network Cohesion index* (NCI). This index probes the dynamics of coordination both within a defined network and between networks. Cohesion is measured in a way that reflects both the strength of the average correlations between signals in a group of regions and the variation about this average, with higher values for correlations that are narrowly distributed about a high average. The temporal patterns of the NCIs are then compared with corresponding time courses of behavioral and physiological indices of emotionality.

Two sadness-inducing, one fear-eliciting, and one anger-provoking film excerpts were displayed to the participants. 44, 43, 26, and 70 valid data series of fMRI data were collected, respectively. Both sadness-inducing films presented a theme of separation of a mother from her children. However, in an excerpt taken from the film *Sophie's Choice* this separation is presented as a real-time event, while in a clip from *Stepmom* it is discussed as a future event.

A self-reported continuous retrospective rating of emotion intensity served as the behavioral index. A physiological index of the parasympathetic activity was computed on the basis of the heart rate signal filtered to the high-frequency (0.15 to 0.4 Hz) band. Furthermore, indices of trait-empathy and trait-anger were obtained for some of the subjects using questionnaire.

## Main results

Opposite relations between the behavioral and parasympathetic indices were found between the sadness-inducing films: A positive association ( $Z=3.87$ ,  $p<0.0002$ ) was found in the case of

*Stepmom*, while a negative relation ( $Z=-2.27$ ,  $p<0.025$ ) was observed for *Sophie's Choice*. In *Stepmom*, the temporal patterns of reported sadness intensity were also positively correlated with the cohesion of a medial prefrontal network implicated in emotion regulation ( $Z=3.24$ ,  $p<0.005$ ; tested on a subgroup of 16 subjects), as well as with the NCI of a set of medial prefrontal-temporo-parietal regions associated with cognitive-driven empathy ( $Z=2.8$ ,  $p<0.01$ ) called "Theory of Mind" (ToM). Moreover, the parasympathetic index computed for this cinematic condition was linked ( $Z=2.58$ ,  $p<0.01$ ) with the inter-NCI that probes the strength of interaction between the ToM network and a set of subcortical "core limbic" structures (e.g. amygdala, hypothalamus, ventral striatum). On the other hand, in *Sophie's Choice* the reported sadness intensity strongly positively correlated ( $Z=4.9$ ,  $p<2\times 10^{-6}$ ) with the index of the interaction of the core limbic network with a set of regions implicated in another form of empathy – visceral-driven "embodied simulation". Strikingly, ToM NCI was negatively correlated with the rated sadness intensity ( $Z=-4.34$ ,  $p<2\times 10^{-5}$ ) in this case. Accordingly, during a time point of peak reported sadness intensity we found that the scores of an index for the individual tendency to react to other's distress with personal distress positively correlated with ToM and ES-limbic NCI in *Stepmom* and *Sophie's Choice*, respectively.

An examination of the relations between rated emotion intensity and the NCI of networks delineated based on functional connectivity studies highlighted a behavioral-neural association that is consistent across conditions: the inter-NCI of sets of regions connected with the anterior dorsal insula and the medial nucleus of the amygdala – networks associated with executive functions and social affiliation respectively – were positively correlated with this behavioral index for the four independent cinematic cases examined.

Finally, networks were delineated in a data-driven manner according to the extent to which the time courses of correlation between their nodes are correlated across subjects. A few networks whose NCI was strongly associated with the rated emotion intensity were found. During an epoch of emotional peaks, subjects who scored higher showed lower cohesion in a network encompassing regions implicated in social cognition and visual processing.

## **Conclusions**

The novel method of network cohesion analysis introduced here provides indications for the coupling of certain neural processes with intensification of emotion regardless of the type of emotion involved. However, it suggests a characterization not only of the common, but also of the unique features of each of the emotional states. Thus, the consistent finding on the link between rated emotion intensity and the cohesion of limbic (amygdala, nucleus accumbens, subgenual ACC) and higher cortical regions (dorsal insula and dorso-lateral prefrontal regions) suggests that the interaction between the systems involved in executive control and computation of the valence of the situation is symptomatic to a wide range of emotional states. On the other hand, the evidence also points to a difference between two sadness states elicited by the films: a

regulated sadness accompanied with an increased parasympathetic activity on the one hand and a viscerally-driven sadness on the other. Thus, network cohesion analysis comprises a productive tool with a diagnostic potential for investigating slow fluctuations of emotion-related neural connectivity and associated pathologies.

## תקציר

### רקע

רגש הוא תופעה חמקמקה ומאתגרת כמושא למחקר אמפירי שיטתי. עם זאת, לאור השפעתו העצומה על ההתנהגות האנושית ועל פתולוגיות נפשיות, קשה להתעלם ממנו. לפיכך, חוקרי מוח התחקו אחר מנגנונים עצביים של התנהגויות רגשיות ורשמו כמה הישגים ראויים לציון בזיהוי מסלולים השולטים בתגובות רגשיות אוטונומיות והכחדה של תגובות שליליות לגירויים אברסיביים<sup>1-3</sup>.

לצד ההתקדמות בשדה מחקר זה, קיימת מחלוקת לגבי טיבם של המנגנונים העצביים השולטים ביצירתם של מצבים רגשיים בסיסיים ואף בנוגע לאופנים שבהם ניתן להגדיר ולחקור את המצבים הללו. כך למשל, הניסיונות ליצור מיפוי מוחי של "רגשות בסיסיים" בדידים (כגון כעס, עצב ופחד) הניבו תוצאות לא עקביות בדומה לניסיונות לאתר פרופיל של תגובות פריפריאליות עבור כל אחד מהרגשות. על רקע זה התגבשה גישה "קונסטרוקטיביסטית" חדשה לשאלת הרגש, שהציעה נתיב מתודולוגי חלופי: מחקר הבסיס העצבי של הרגשות צריך לנטוש את החיפוש אחר קורלנטים קבועים ומוחלטים של מושגים שהגדרתם עמומה כדוגמת "כעס" ו"עצב" ולפנות לאיתור דפוסים של פעילות עצבית שמופיעים באופן עקבי במקביל לתהליכים בסיסיים הקשורים לרגש (כגון תחושת נעימות/ אי נעימות עם מידה משתנה של עוררות או אינטרוספקציה וניטור מצבו ההומאוסטטי של הגוף<sup>7</sup>). דפוסים אלה עשויים להופיע במגוון מצבים רגשיים מקטגוריות שונות (לדוגמה, הן במהלך כעס והן במהלך פחד). יתרה מכך, טיבה של הקומבינציה הספציפית של התהליכים הללו יכולה להיות הגורם שמבדיל סוג מסוים של מצב רגשי מסוגים אחרים<sup>8</sup>.

בהתאם לרציונאל תיאורטי זה, העבודה הנוכחית בוחנת סמנים של תהליכים בסיסיים הקשורים לרגש המופיעים על-פני מגוון מצבים רגשיים. עם זאת, לאור הדגש התיאורטי על חשיבותן של האינטראקציות הדינאמיות בין המערכות המוחיות כתנאי מוקדם להיווצרותן של חוויות רגשיות, הסמנים הנבחנו בעבודה זו דוגמים את התנודות בעוצמת החיבוריות בין אזורי מוח ולא את רמת הפעילות של אזורים אלה. הדמיה מגנטית תפקודית (fMRI), המציעה רזולוציה מרחבית סבירה ומאפשרת ניתוח של מגמות טוניות של צימוד תפקודי בין-אזורים בטווח-זמן של שניות, משמשת בסיס לעבודה זו. דפוסים טמפורליים של לכידות רשתית נבחנו בעבודה על בסיס נתוני FMRI שנרשמו במהלך צפייה בתוכן קולנועי המעורר חוויה רגשית דינאמית.

### מטרות:

**מטרה א':** פיתוח שיטה המאפשרת דגימה וניתוח של דפוסים טמפורליים של חיבוריות רשתית במוח.

**מטרה ב':** הגדרת רשתות-עניין עבור ניתוח של חיבוריות תפקודית על בסיס שתי שיטות משלימות: ניתוח נסמך-השערה וניתוח נסמך-נתונים. עבור הניתוח נסמך-ההשערה, קבוצות מסוימות של אזורי מוח שקיימות עדויות עקביות על מעורבותן בתפקודים הקשורים לרגש מוגדרות כרשתות-עניין על בסיס מטה-אנליזות רלוונטיות ומחקרים מקיפים של חיבוריות תפקודית. התפקודים כלליים הקשורים ברגש שנבחנו במקרה זה הם: עיבוד לימכי בסיסי ואוטומטי, ויסות רגשי הקשור לייצוג העצמי, קונספטואליזציה, סימולציה קוגניטיבית של מצבו של האחר ("Theory of Mind", ToM), הזהוד אוטומטי של מצבו הוויסראלי של הזולת ("Embodied simulation", ES), מוטיבציה חברתית, פרספציה חברתית אברסיה חברתית, הערכה מבוססת-אינטרוספקציה ואינטגרציה אקזקיוטיבית. ניתוח נסמך-נתונים כולל חיפוש נטול השערה על-פני כל המוח של קבוצות אזורים שמושפעים מהמניפולציה הרגשית.

**מטרה ג':** אפיון של חוויה רגשית אינדיבידואלית שמתעוררת על-ידי גירויים קולנועיים באמצעות מדדים פיסולוגיים והתנהגותיים דינאמיים.

**מטרה ד':** השוואה של מדדי התגובה הרגשית למדדי החיבוריות התפקודית של הרשתות.

#### שיטות:

על מנת לבחון את ההתפתחות בזמן של החיבוריות של רשתות מוגדרות-מראש בהתאם למטרה הראשונה, פיתחנו מדד חדש: מדד לכידות רשתית (מל"ר). מדד זה דוגם את דינאמיקת התיאום הן בתוך רשת מוגדרת והן בין רשתות. לכידות נמדדת כאן באופן שמשקף הן את עוצמת הקורלציות הממוצעות בין סיגנלים בקבוצת אזורים והן את השונות סביב ממוצע זה. ערכי לכידות גבוהים יותר מתקבלים עבור קורלציות עם התפלגות צרה וממוצע גבוה.

בשלב הבא הדפוסים הטמפוראליים של המל"ר מושווים עם המדדים הרציפים - ההתנהגותי והפיסולוגי - הרגשיים התואמים. שני קטעי סרטים מעוררי-עצב, קטע סרט מפחיד וקטע סרט מרגיז הוצגו לנבדקים. 44, 43, 26 ו-70 סדרות תקינות של נתוני fMRI נרשמו במהלך הצפייה בסרטים אלה בהתאמה. שני הסרטים מעוררי העצב מציגים תמה של פרידת אם מילדיה. עם זאת, בקטע שנלקח מהסרט *בחירתה* של סופי הפרידה מוצגת כאירוע המתרחש בזמן-אמת לעומת הקטע מאמא *חורגת* שבו היא נידונה כאירוע עתידי. דירוג רציף ורטרוספקטיבי של עוצמת הרגש על-ידי הנבדק שימש כמדד התנהגותי. מדד פיסולוגי של פעילות פארה-סימפטטית חושב על בסיס אות קצב הלב שעבר סינון לרצועת התדר הגבוה (0.15-0.4 הרץ). בנוסף, מדדים של אמפתיה וכעס כתכונות נלקחו מכמה נבדקים באמצעות שאלונים.

#### ממצאים מרכזיים:

בהשוואה בין שני קטעי הסרטים מעוררי העצב שנבחנו בעבודה זו נמצאו יחסים מנוגדים: קשר חיובי ( $Z=3.87$ ,  $p<0.0002$ ) נמצא במקרה של אמא *חורגת*, ואילו קשר שלילי ( $Z=-2.27$ ,  $p<0.025$ ) התגלה עבור *בחירתה* של סופי. באמא *חורגת* נמצא קשר חיובי בין הדפוס הטמפו ראלי של עוצמת העצב המדווחת ובין הלכידות של רשת אזורים בקורטקס המדיאלי הפרה-פרונטלי הקשורה בוויסות רגשי ( $Z=3.24$ ,  $p<0.005$ ); המבחן בוצע על תת-קבוצה הכוללת 16 נבדקים), כמו גם על המל"ר של קבוצת אזורים מדיאליים-פרה-פרונטאליים-טמפוראלים-פריאטליים הקשורים באמפתיה המונעת על ידי תהליכים קוגניטיביים ( $Z=2.8$ ,  $p<0.01$ ) ToM. יתרה מכך, המדד הפארה-סימפטטי שחושב עבור תנאי קולנועי זה היה קשור ( $Z=2.58$ ,  $p<0.01$ ) במל"ר הבין-רשתי שדוגם את עוצמת האינטראקציה בין רשת ה-ToM לקבוצת מבנים תת קורטיקליים המהווים "ליבה לימבית" (לדוגמה, אמיגדלה, היפותלמוס, ונטראל סטריאטום). מאידך, במקרה של *בחירתה* של סופי נמצא קשר חיובי חזק ( $Z=4.9$ ,  $p<2\times 10^{-5}$ ) בין עוצמת העצב המדווח ובין המדד של חוזק האינטראקציה בין רשת הליבה הלימבית לקבוצת אזורים הקשורה בסוג אחר של אמפתיה - "סימולציה גופנית" המונעת על-ידי עיבוד ויזואלי. באופן מרשים, נמצא קשר שלילי בין המל"ר של רשת ה-ToM לדירוג עוצמת העצב במקרה זה ( $Z=-4.34$ ,  $p<2\times 10^{-5}$ ). בהתאם לכך במהלך נקודת זמן שבה נרשם שיא בעוצמת העצב המדווח מצאנו שמדד המעיד על הנטייה האישית להגיב למצוקתם של אחרים בתחושת מצוקה אישית גוברת קשור באופן חיובי במל"ר של הרשת המעורבת באמפתיה קוגניטיבית במקרה של אמא *חורגת* ובמל"ר הבין רשתי של הרשתות הקשורות בעיבוד לימבי בסיסי ובאמפתיה ויזואלית במקרה של *בחירתה* של סופי.

בחינה של היחסים בין הדירוג הרגשי והמל"ר של רשתות שסומנו על בסיס מחקרי קישוריות-תפקודית העלתה עדויות לקשר התנהגותי-עצבי עקבי על-פני תנאים שונים: המל"ר הבין רשתי של קבוצת אזורים המזוהה עם האינסולה



הקדמית הדורסאלית וקבוצה שמקושרת לגרעין המדיאלי של האמיגדלה היה במתאם חיובי עם המדד ההתנהגותי בכל אחד מארבעת המצבים הקולנועיים הבלתי תלויים שנבדקו.

לבסוף, רשתות סומנו באמצעות שיטה נסמכת-נתונים בהתאם למידה שבה סדרות הזמן של הקורלציות בין הפעילות של האזורים המרכיבים אותן היו דומות בין נבדקים שונים. אותרו כמה רשתות שהמל"ר שלהן היה קשור באופן חזק לדירוג הרגשי. במהלך קטע סרט שגרם להגברת העוצמה הרגשית המדווחת על ידי הצופים, נמצא שנבדקים שלא נשאו את הגרסה הפעילה יותר של אלל ה-SHTTLPR הפגינו מל"ר נמוך יותר בקבוצת אזורים המעורבת בעיכוב-תגובה.

#### מסקנות

השיטה החדשה לניתוח לכידות רשתית שהוצגה בעבודה זו מספקת מדדים לצימוד בין תהליכים עצביים מסוימים ובין רגש ללא קשר לסוג הרגש המעורב. שיטה זו מציעה איפיון לא רק של המשותף למצבי רגש שונים, אלא גם לייחודי להם. כך, הממצא העקבי לגבי הקשר בין עוצמת הדירוג הרגשי ובין הלכידות של האזורים הלימביים (אמיגדלה, נוקלאוס אקומבנס, subgenual ACC) ובין אזורים קורטיקליים גבוהים יותר (אינסולה דורסאלית ואזורים דורסו-לטרליים פרה-פרונטאליים) מעיד על כך שהאינטראקציה בין המערכות המעורבות בבקרה האקזוקוטיבית ובחישוב הערך ההדוני (נעים-לא נעים) של המצב היא סימפטומטית לטווח רחב של מצבים רגשיים. עם זאת, העדויות שנאספו בעבודה זו מצביעות גם על הבדל בין שני מצבי עצב המושרים על-ידי הסרטים: מצב עצב מווסת שמלווה בהגברת הפעילות הפארה-סימפטטית מחד ובעצב המונע על-ידי עיבוד ויזרלי מאידך. לפיכך, ניתוח הלכידות הרשתית מהווה כלי פורה בעל פוטנציאל דיאגנוסטי לחקר תנודות איטיות של חיבוריות עצבית ומצבים פתולוגיים הקשורים בהיבט נוירולוגי זה.