

With the body in mind : the role of exercise and acid-base balance in panic

Citation for published version (APA):

Esquivel, G. (2009). *With the body in mind : the role of exercise and acid-base balance in panic*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20091014ge>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20091014ge](https://doi.org/10.26481/dis.20091014ge)

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 and concluding remarks

Summary and concluding remarks

Our aim in this thesis was to establish and understand the antipanic effects of acute exercise while, at the same time, further our knowledge into the mechanisms of experimental panic. To achieve this, we used CO₂ inhalations as a model to provoke panic and acute exercise as a technique to reduce this panic provocation. We used pharmacological and genetic techniques to explore key neurotransmitter systems and surveyed panic disorder patients on their symptom severity and habitual physical activity. We also updated a model of the mechanisms that underlie experimental panic provocation. Here we summarize our findings and make some concluding remarks.

In **chapter 1**, as **part 1** of the introduction, we reviewed the different methods used to experimentally induce panic (i.e. sodium lactate infusion; CO₂ inhalation; voluntary hyperventilation; cholecystokinin (CCK), doxapram and flumazenil administration; among other methods). For each of these methods, with an effort to be succinct, we described their background, their characteristic features, their putative mechanisms and, most importantly, their validity as models of panic. The validity of such a model pertains the degree in which the observed pattern in a given method to induce panic corresponds to that of the real life psychopathological process seen in many individuals, especially in patients with panic disorder (PD). The proposed practical criteria required for a valid model of panic include safety, convergence, discrimination, reliability and clinical validity. Under this scope, when these different techniques are revised, several important issues emerge. Apparently, the vulnerability triggered by the different models of panic does not completely overlap, even though they may produce similar symptoms. For instance, with regard to the ability of the model to discriminate between individuals that are affected by PD and those that are not, subjects with generalized anxiety disorder (GAD) or obsessive-compulsive disorder (OCD) are not affected by a CO₂ challenge or a lactate infusion in the same way as PD patients. In contrast, the studies published so far strongly suggest that CCK is as panicogenic in GAD and in OCD as it is in PD. Another issue is that many experimental models are still in need of further validation. Voluntary hyperventilation, for instance, has been recently fairly validated, however the blockability of the symptoms elicited by the maneuver has not been systematically tested with standard anti-panic interventions. Moreover, the evidence so far suggests it is a weak panicogen when compared to CO₂ or lactate. In conclusion, experimental models of panic have proven to be very useful and their further development and refinement may be relevant in the search for intermediate phenotypes linked to genetic and neuroanatomical determinants of panic susceptibility.

Also in **chapter 1**, as **part 2** of the introduction, we reviewed the literature regarding the use of exercise as an evidence-based therapy for affective disorders. A wealth of data supports the use of regular exercise for the prevention and treatment of many illnesses. Recently, exercise has gained increased popularity as a form of therapy for affective disorders.

Keeping in mind the current paradigm that ranks medical evidence, we looked at results from both epidemiological and experimental studies. Most epidemiological studies show a positive association between levels of physical activity and less affective pathology. Here, the strong associations found in cross-sectional samples are in contrast with the small or nil associations shown in longitudinal studies. A persistent limitation across these samples is that they were not originally intended to address the relationship between exercise and affective symptoms and mostly rely on rather crude data. With regard to experimental studies, many exercise trials have been conducted to treat affective disorders and several reviews and meta-analysis have summarized the findings. Taking these reviews and recent randomized controlled trials in to account, exercise seems to have an effect comparable to standard antidepressive and anxiolytic treatments. Remarkably, despite the great amount of studies, only very few well-designed trials have been conducted. In summary, the evidence to support the use of exercise as treatment for affective disorders, although encouraging, cannot be considered unequivocal yet. Research in this field is timely.

Chapter 2 describes an experimental study designed to test the antipanic effects of acute exercise on the 35% CO₂ challenge. Healthy volunteers were randomized to perform either moderate/hard or very-light exercise on a bicycle ergometer and afterwards subjected to a single 35% CO₂ challenge in a separate group design. We measured the intensity of the symptoms in a panic symptom list (PSL) and the increase of subjective anxiety with a visual analogue scale (VAS-A) before and after the challenge. Compared to the subjects that performed very-light exercise, those that did moderate/hard exercise reported less PSL score increases produced by CO₂. There were no group differences with regard to the score increases on the VAS-A. Intense exercise did not influence pre-challenge VAS-A scores before the challenge, but did increase pre-challenge PSL scores on symptoms that are common to both exertion and panic. Although this latter aspect may potentially have contributed to the findings, we observed no ceiling effect and previous literature on the 35% CO₂ challenge shows that larger pre-challenge scores has a synergetic rather than an inhibitory effect. With limitations aside, the results suggest that intense exercise has acute antipanic effects in healthy volunteers subjected to a 35% CO₂ inhalation.

In **chapter 3** we report on the results of a study that tested the acute antipanic effects of exercise in patients with PD. With the same previous experimental design, in this case participants had current PD as main diagnosis. Subjects did not have comorbidity with more than two psychiatric disorders and were free of any psychotropic medication. Compared to the subjects that performed very-light exercise, those that did moderate/hard exercise reported less PSL and VAS-A score increases induced by CO₂. As in our former study, intense exercise alone did not influence pre-challenge VAS-A scores, but did increase the reported pre-challenge PSL scores on common symptoms to both exertion and panic. Unlike

Summary and concluding remarks

the former study, moderate/hard exercise was related to smaller increases in both the PSL and VAS-A scores, higher pre-challenge scores could not have contributed to the main findings. These results suggest that intense exercise has acute antipanic in patients with PD when exposed to a 35% CO₂ inhalation.

Chapter 4 describes a study where that tested the antipanic effects of acute exercise in healthy volunteers subjected to a double-35% CO₂ challenge. Recent data has shown that the CO₂-induced affective response is dose-dependent where, unlike lower dosages, a double-inhalation with 35% CO₂ can evoke symptoms compatible with a panic attack in large proportion of healthy subjects. Accordingly, this study was conducted to determine the viability of testing the effects of exercise on this novel model of panic in healthy participants. On four separate occasions in a randomized Latin square design, healthy volunteers performed either moderate/hard or very-light exercise followed by either a single or a double-35%CO₂ inhalation. As in our former studies, when subjects performed moderate/hard exercise they reported less PSL and VAS-A score increases produced by both dosages of CO₂. This study confirms our previous findings and those reported independently by others, that intense exercise has an acute anti-panic effect in individuals subjected to high dosages of CO₂. Further, as it parallels the antipanic effects seen in patients with PD, it adds to the validity of the 35% CO₂ inhalation model as panic in healthy subjects.

Chapter 5 describes the first part of a study conducted to test the implication of the endorphinic system in the acute antipanic effects of exercise. Before probing the involvement of the endorphinic system in the effects of acute exercise on CO₂-induced affectivity, we first observed the effects of blocking the opioid system alone on this challenge. Healthy volunteers in a double-blind, randomized, crossover design orally received either naltrexone (a long acting opioid receptor blocker) 50 mg or placebo. Most subjects undertook a 35% CO₂ double-inhalation one hour after pre-medication and a separate group did so after 5 hours. Increases in measured symptoms of panic were used as main outcome. Unlike what we expected, opioid blockade after either 1 or 5 hours did not increase the panic response to a double-inhalation with 35%. On the other hand, naltrexone pre-medication alone elicited significant increments in panic measures. These findings suggest, although preliminarily, that opioid blockade alone can potentially elicit symptoms the resemble panic without modifying the response to CO₂.

In **chapter 6**, as part of a series of studies on both the underlying mechanisms of CO₂ induced panic and also the implication of the serotonergic system in the acute anti-panic effects of exercise, we report on a study that examined the effects of the 5-HTTLPR genotype in healthy volunteers undergoing different dosages of inhaled CO₂. We expected increases in measured symptoms of panic to be modulated by this genotype. Ninety-six subjects performed a double-inhalation of four mixtures containing respectively 0, 9, 17.5 and 35%

CO₂, following a randomized, double-blind, cross-over design. Genotype was expressed as LL, SL and SS and was determined using buccal cell material from all participants. Results show that subjects with the SL and SS genotype reported less fear than LL subjects. A significant interaction effect was found between genotype and CO₂ dosage: the SS genotype showed lower fear scores than the LL genotype, particularly in the 17.5% CO₂ dose condition. The present study demonstrates that the dose-dependent fear reaction to CO₂ is moderated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene, particularly at intermediate CO₂ dosages. When one considers that the affective response to the challenge is contingent upon CO₂ dose and individual vulnerability, these results may explain the mixed findings produced by others. They describe the association between the LL allele and stronger responses to a single 35% CO₂ inhalation in healthy subjects and the lack of any allele associated with the rather large responses to same procedure in patients with PD. This implies that different elements that elicit a strong response to the challenge, high CO₂-dose or other aspects of vulnerability, may be such that the modulation 5-HTTLPR genotype is obscured. Our results are in line with current theories on the role of 5-HT in both panic and respiration but also underscore the usefulness of the introduction of an experimental environmental factor to reveal underlying vulnerability in a phenotype, otherwise staying elusive.

In the work detailed in **chapter 7** we took our hypothesis out of the lab. We predicted that the involvement in regular exercise would protect individuals against panic attacks. PD patients, whom suffer from frequent panic attacks, were surveyed on their habitual physical activity and different dimensions of panic severity, including panic attacks. In the analysis we controlled for comorbidity, use of antipanic medication, educational level and age as potential confounding factors. With basis in our experimental findings, and those of others, we predicted that lower panic severity scores associated with exercise would be explained, at least in part, by the severity of panic attacks, anticipatory anxiety and disability. Regression coefficients reveal a significant gender by exercise interaction where exercise activity in men was associated with lower panic severity levels. In contrast to our prediction, this association was largely mediated by less disability and agoraphobic avoidance severity and not the frequency of panic attacks per se. Although these findings do not contradict the idea that the benefits of regular exercise in panic disorder patients are related to phenomena we see in our lab, limitations such as the prevalent use of antipanic medication and rather low intensity exercise in our sample make these conclusions preliminary.

In **chapter 8**, as an afterthought on the biological underpinnings in experimental panic provocation, we propose a model where experimental panic attacks are explained as a primal defensive behavior linked to acute brain acidosis. CO₂ inhalations, lactate infusions and, to a certain extent, voluntary hyperventilation can conceivably lead to a common scenario of brain acidosis in the face of disparate intravascular pH alterations. While panic-provoking

Summary and concluding remarks

techniques with CO₂ clearly reduce pH in all bodily compartments, including the brain, conclusive evidence that this is the case for a sodium lactate infusion and voluntary hyperventilation is still needs to be further explored. As chemosensitive neurons have been identified in many brain structures involved in defensive responses, and with the multiple links that panic has with respiration and its determinants, namely CO₂/H⁺ chemoreception, it is conceivable to view panic attacks as a defensive response to acute and potentially threatening acid-base scenarios. We believe this is a useful model, which, if explored, improved, or even refuted, will provide a stable foundation for further progress in our understanding of panic.

The work in this thesis has established that exercise has acute antipanic effects. This effect has been replicated by us and independently by others. We have also explored the role of the endorphinic and serotonergic systems in the double-35% CO₂ challenge model as the first step to probe the involvement of these systems in the acute antipanic effects of exercise but also to further our understanding of the underlying mechanisms related to this challenge. In this process we learned that blocking the endorphinic system, by itself, could elicit symptoms that resemble panic, but does not increase the response to the 35% CO₂ challenge. We also learned that the dose-dependent panic reaction to CO₂ is associated with a polymorphism in the 5-HT transporter gene, particularly at intermediate CO₂ dosages. Subsequent studies with the manipulation of these neurotransmitter systems during acute exercise together with genetic information on the genotypes that modulate their function can shed light into the mechanisms that reduce the reaction to CO₂-induced panic.

As we looked for parallels between experimental findings and cross-sectional associations, preliminary results show a relationship between regular exercise and less severe panic symptoms in men. However, severity and frequency of panic attacks seem not to contribute of this relationship. Beyond the objectives of this study, findings in this cross-sectional sample may prove useful for the generation of specific hypotheses to be tested in clinical trials using aerobic exercise in patients with panic disorder. The benefits of aerobic exercise in panic are still to be further demonstrated, characterized and used for the development of neurobiological models in to the mechanisms of acute and sustained anti-panic treatment.

Finally, we proposed a model where experimental panic attacks are explained as a primal emotion linked to acute acid-base disturbances. This model can be explored with the use of proton and phosphorous magnetic resonance spectroscopy (MRS) techniques during experimental panic-provoking paradigms. Using end-tidal pCO₂ as a covariate, intracellular pH and brain lactate levels can be explored as potential determinants in the symptoms elicited by the different experimental methods to provoke panic. Such work is currently being undertaken in a joint venture with investigators from Ghent University. Panic that is elicited by these

provocation maneuvers may very well be the expression of a primal emotion related to brain acidosis.

Samenvatting en conclusies

Samenvatting en conclusies

Het doel van dit proefschrift is het antipaniek-effect van acute inspanning te staven en er meer inzicht in te krijgen. Een tweede doel is de kennis over de onderliggende mechanismen van experimentele paniek te verbreden. Hiertoe hebben we gebruik gemaakt van CO₂-inhalaties om paniek uit te lokken en acute inspanning om de reactie hierop te reduceren. Verder worden de ernst van de symptomen bij patiënten met een paniekstoornis en hun dagelijkse fysieke activiteit nagegaan. De neurotransmissie-systemen die een sleutelrol toebedeeld krijgen in paniek, worden bestudeerd aan de hand van farmacologische en genetische technieken.

In **Hoofdstuk 1** wordt in het **eerste gedeelte** van de introductie een overzicht gegeven van de verschillende methodes die gebruikt worden om paniek experimenteel te induceren (o.a.: lactaatinfusie, vrijwillige hyperventilatie, cholecystokinine-, of doxapramtoediening, CO₂-inhalatie). Voor elke methode worden achtergrond, karakteristieke eigenschappen, en vermoedelijke mechanismen evenals de validiteit als paniekmodel beschreven. De validiteit van een model geeft weer in welke mate het patroon van een bepaalde methode overeenkomt met het werkelijke psychopathologische proces van paniekaanvallen zoals we die zien in paniekpatiënten. De voorgestelde praktische criteria voor een valide paniekmodel zijn: veiligheid, convergentie, discriminatie, betrouwbaarheid en klinische validiteit. Wanneer we de verschillende modellen aan deze criteria toetsen, komen er belangrijke verschilpunten naar voren. Met name de mate van gevoeligheid voor paniekinducie overlapt niet volledig, alhoewel er gelijkaardige symptomen optreden. Zo is de gevoeligheid voor CO₂-inhalatie en lactaatinfusie verschillend bij patiënten met een paniekstoornis enerzijds en patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis (GAD) of een obsessief-compulsieve stoornis (OCD) anderzijds. Cholecystokinine blijkt echter panicogeen te zijn zowel in paniekpatiënten als in GAD en OCD. Uit deze review blijkt dat sommige experimentele modellen nog meer validatie nodig hebben. Inmiddels hebben deze modellen wel bewezen zeer nuttig te zijn en kan de verdere ontwikkeling en verfijning relevant zijn in de zoektocht naar intermediaire fenotypes, gelinkt aan genetische en neuroanatomische determinanten van paniekgevoeligheid.

Het **tweede gedeelte** van de introductie geeft in **hoofdstuk 1** een literatuuroverzicht van het gebruik van fysieke inspanning als een evidence-based therapie voor affectieve stoornissen (angst- en stemmingsstoornissen). Fysieke inspanning heeft aan populariteit gewonnen in de behandeling van affectieve stoornissen. Regelmatige lichaamstraining als preventie voor of als behandeling van verschillende aandoeningen wordt dan ook onderbouwd door een scala aan data. In dit overzicht worden zowel epidemiologische als experimentele studies opgenomen. Vanuit de meeste epidemiologische studies wordt er een negatieve associatie aangetoond tussen de mate van fysieke activiteit en psychopathologie. In deze studies staan de sterke associaties in de cross-sectionele studies in

contrast met de kleine of afwezige associaties in longitudinale studies. Een limitatie van deze studies is echter dat deze er niet specifiek op gericht zijn om de relatie tussen inspanning en affectieve symptomen te onderzoeken, en dus uit gaan van eerder ruwe data. Uit resultaten van experimentele studies blijkt dan weer dat fysieke inspanning een vergelijkbaar therapeutisch effect heeft als standaard antidepressiva en anxiolytica. Ondanks het grote aantal studies zijn er echter weinig goed ontworpen trials uitgevoerd. Samenvattend, er is bewijs dat lichaamsvoering kan gebruikt worden in de behandeling van affectieve stoornissen, maar er is nood aan replicatie.

Hoofdstuk 2 beschrijft een experimentele studie die het antipaniek-effect van acute inspanning onderzoekt. Hierbij ondergaan gezonde vrijwilligers een 35% CO₂-inhalatie na matige/sterke inspanning versus na zeer lichte inspanning. De intensiteit van de symptomen wordt gemeten aan de hand van de 'Panic Symptom List' (PSL) en subjectieve toename in vrees met een visuele analoge schaal (VAS). Diegenen die matige/sterke inspanning uitvoeren vertonen een kleinere toename in symptomen op de PSL dan diegene die zeer lichte inspanning leveren. Er was geen verschil tussen beide groepen op de VAS. Intense inspanning heeft geen effect op de pre VAS-score, maar geeft wel een verhoogde PSL-score voor de inhalatie. Alhoewel dit laatste aspect kan bijdragen aan de bovengenoemde bevindingen, moeten we vaststellen dat er geen plafond-effecten worden waargenomen. Verder blijkt ook uit de literatuur over de CO₂-inhalatie dat hogere pre-inhalatie scores eerder een synergistisch dan inhibitorisch effect hebben. De resultaten van deze studie suggereren dus dat intense inspanning een acuut antipaniek-effect heeft op de 35% CO₂-inhalatie in gezonde vrijwilligers.

In **hoofdstuk 3** wordt dezelfde studie herhaald in paniekpatiënten. Als exclusiecriteria voor deze patiënten geldt: meer dan twee comorbide psychiatrische aandoeningen en het gebruik van psychotrope medicatie. Patiënten in de groep met matige/sterke inspanning vertonen een kleinere toename zowel op de PSL als op de VAS na de 35% CO₂-inhalatie. Net zoals in hoofdstuk 2 is er geen invloed van inspanning op de pre VAS-scores, maar wel op de PSL. De resultaten suggereren dat er een acuut anti-paniek effect is van intense inspanning in paniekpatiënten wanneer ze blootgesteld worden aan een 35% CO₂-inhalatie.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie waarbij het anti-paniek effect van acute inspanning wordt onderzocht aan de hand van een dubbele 35% CO₂-inhalatie. Recente data heeft immers aangetoond dat de affectieve respons geïnduceerd door CO₂ dosis afhankelijk is. In tegenstelling tot lagere dosissen kan een dubbele 35% CO₂-inhalatie panieksymptomen uitlokken vergelijkbaar met een paniekaanval in een groot gedeelte van gezonde proefpersonen. Bijgevolg test de studie in hoofdstuk vier of de effecten van acute inspanning ook toepasbaar zijn op het model van de dubbele inhalatie. In een gerandomiseerd 'latin-square' design ondergaan gezonde vrijwilligers op vier verschillende tijdstippen matige/sterke

Samenvatting en conclusies

of zeer lichte inspanning gevolgd door een éénmalig 35% CO₂-inhalatie of een dubbele 35% CO₂-inhalatie. Net als in de vorige studies zorgt matige/sterke inspanning voor een verminderde toename in symptomen op de PSL en de VAS, zowel bij de éénmalige als bij de dubbele 35% CO₂-inhalatie. Hiermee bevestigt deze studie onze vorige bevinding dat intense inspanning een acuut anti-paniek effect heeft. Daarenboven correspondeert het resultaat met het anti-paniek effect in paniekpatiënten. Dit draagt bij tot de validiteit van het 35% CO₂-inhalatie als model voor paniek in gezonde vrijwilligers.

In **hoofdstuk 5** wordt een deelstudie beschreven over de relatie tussen het endorfine systeem en het anti-paniek effect van fysieke inspanning. In deze studie kijken we eerst welk effect het blokkeren van het opioïde systeem heeft op de CO₂-inhalatie (In een eventuele volgende studie zal de factor inspanning toegevoegd worden) In een dubbel-blind gerandomiseerd crossover design krijgen gezonde vrijwilligers een orale dosis van 50mg naltrexone of placebo toegediend gevolgd door een dubbele 35 % CO₂-inhalatie. Tegen de verwachting in leidt een blokkade van opioïde systeem niet tot een verhoogde paniekreactie in respons op de CO₂-inhalatie. Echter, naltrexone premedicatie leidt op zichzelf tot een significante stijging in paniek maten. De bevindingen van deze studie, alhoewel preliminair, suggereren dat een blokkade van het opioïde systeem potentieel symptomen kan opwekken die lijken op paniek zonder echter de respons op de CO₂-inhalatie te veranderen.

Hoofdstuk 6 maakt deel uit van een serie studies die zowel de onderliggende mechanismen van CO₂-geïnduceerde paniek bestuderen als de implicatie van het serotonerge systeem in het acuut anti-paniek effect van intense inspanning. In deze studie wordt het effect van het 5-HTTLPR genotype (LL, SL, SS) onderzocht op de inhalatie van verschillende dosissen CO₂ (0, 9, 17.5, 35%) in gezonde vrijwilligers. Deze studie toont aan dat individuen met het SL en het SS genotype minder vrees rapporteren dan de het LL genotype. Verder wordt er een significant interactie effect gevonden tussen het genotype en de CO₂ dosis: het SS genotype vertoont lagere vrees-scores dan het LL type, het meest uitgesproken bij de dosis van 17.5%. Deze studie toont dus aan dat de dosisafhankelijke reactie op de dubbele CO₂-inhalatie gemodereerd wordt door een polymorfisme in het gen voor de 5HT-transporter, vooral bij intermediaire dosissen. Wanneer men in overweging neemt dat de affectieve respons op de CO₂-inhalatie afhankelijk is van de dosis en de individuele kwetsbaarheid, kan men schijnbaar tegenstrijdige bevindingen van anderen verklaren. De resultaten van onze studie zijn niet enkel in lijn met de huidige theorieën over de rol van serotonine in paniek en respiratie, maar onderlijnen ook het nut van de introductie van een experimentele omgevingsfactor om de onderliggende kwetsbaarheid van een fenotype aan het licht te brengen.

In het volgende hoofdstuk zetten we een stap buiten het lab. In **hoofdstuk 7** stellen we de hypothese dat het regelmatig beoefenen van sport individuen beschermt tegen paniekaanvallen. Om dit te onderzoeken werden mensen met een paniekstoornis ondervraagd

over hun gewoonten inzake fysieke activiteit en over verschillende dimensies van de ernst van de paniek, inclusief de paniekaanvallen. In de analyses wordt er gecontroleerd voor comorbiditeit, het gebruik van medicatie, educatie niveau en leeftijd. Regressiecoëfficiënten tonen een significantie interactie tussen geslacht en fysieke inspanning waarbij het beoefenen van sport in mannen geassocieerd is met lagere paniekscores. Deze associatie blijkt voornamelijk gemedieerd te worden door beperkingen in het dagelijkse leven en de mate van vermijdingsgedrag, maar niet door de frequentie van paniekaanvallen per se. Deze bevindingen ondersteunen het idee dat de gunstige effecten van regelmatige lichaamsbeweging in paniekpatiënten gerelateerd zijn aan fenomenen die we zien in de experimentele setting. Doordat in deze studie veelvuldig sprake was van gebruik van antipaniek medicatie en omdat de gerapporteerde intensiteit van lichaamsbeweging eerder licht was zijn de conclusies slechts preliminair te noemen.

Hoofdstuk 8 presenteert een nabeschouwing over de onderliggende biologische mechanismen in experimentele paniekprovocatie. Hierin wordt een model naar voren gebracht waarin experimentele paniekaanvallen verklaard worden als primair defensief gedrag gelinkt aan acute acidose in de hersenen. Men kan een gemeenschappelijk scenario bedenken waarbij de CO₂-inhalatie, lactaatinfusie en tot op zekere hoogte ook de vrijwillige hyperventilatie mogelijk kunnen leiden tot acidose in de hersenen ondanks tegenovergestelde veranderingen in intravasculaire pH. De paniekprovocerende technieken met CO₂ reduceren duidelijk de pH in alle lichaamscompartimenten, ook in de hersenen. Er moet nog verder onderzocht worden of dit ook het geval is bij lactaatinfusie en vrijwillige hyperventilatie. Er zijn chemosensitieve neuronen geïdentificeerd in verschillende hersenstructuren die betrokken zijn bij onze defensieve reacties. Daarenboven wordt paniek veelvuldig gelinkt met respiratie en zijn determinanten, zoals CO₂/H⁺ chemoreceptie. Dit maakt het denkbaar dat paniekaanvallen een defensieve reactie zijn op een acute en potentieel bedreigende verstoring in de zuur-base balans.

De studies in het huidig proefschrift hebben aangetoond dat fysieke inspanning een acuut anti-paniek effect heeft. Dit effect is gerepliceerd door onszelf en ook onafhankelijk door anderen. We hebben de rol van het endorfine en het serotonerge systeem in de reactie op de CO₂ geëxploreerd als een eerste stap naar hun betrokkenheid in het acute anti-paniek effect. Hieruit hebben we geleerd dat een blokkade van het endorfine systeem leidt tot panieksymptomen, maar dat het de reactie op de CO₂-inhalatie niet versterkt. Verder hebben we ook aangetoond dat de dosisafhankelijke respons op de inhalatie gemodereerd wordt door een polymorfisme in het gen voor de serotonine transporter, vooral bij intermediaire doses. In de toekomst zullen studies die deze neurotransmissiesystemen manipuleren tijdens acute fysieke inspanning gecombineerd met genetische informatie meer inzicht geven in de onderliggende mechanismen van de gereduceerde CO₂-geïnduceerde paniekreactie.

Samenvatting en conclusies

Wanneer we kijken naar parallellen tussen de experimentele setting en cross-sectionele associaties, tonen preliminaire resultaten een relatie aan tussen regelmatige lichaamsbeweging en minder ernstige panieksymptomen in mannen. De bevindingen in dit cross-sectionele sample kunnen aangewend worden voor het genereren van hypothesen omtrent aerobe inspanning in paniekpatiënten en die vervolgens kunnen getest worden in klinische trials. De voordelen van aerobe inspanning in paniek moeten verder onderzocht worden. Vervolgens kan dit gebruikt worden voor de ontwikkeling van neurobiologische modellen die het mechanisme van het acute en aanhouden anti-paniek effect verklaren.

Om te eindigen stellen we een model voor waarbij experimentele paniekaanvallen verklaard worden als een primaire emotie gelinkt aan verstoringen in de zuur-base balans. Dit model kan getoetst worden aan de hand van proton en fosfor magnetische resonantie spectroscopie (MRS) technieken gecombineerd met experimentele paniekprovocatie. Wanneer we de end-tidal CO₂ gebruiken als covariaat, kunnen de intracellulaire pH en het lactaatsniveau in de hersenen geëxploreerd worden als potentiële determinanten in de symptomen bij experimentele paniek. Zulke studies zijn reeds gestart in samenwerking met de universiteit van Gent.