

Respiration and panic

Citation for published version (APA):

Caldirola, D. (2004). *Respiration and panic*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20041008dc>

Document status and date:

Published: 01/01/2004

DOI:

[10.26481/dis.20041008dc](https://doi.org/10.26481/dis.20041008dc)

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

Previous experimental studies have provided good evidence that a panic-respiration connection exists, but the nature of the respiratory abnormalities and the neuroanatomical mechanisms are still unclear. This thesis has focused on the experimental study of the respiratory function in the pathophysiology and therapy of Panic Disorder (PD).

The study in chapter 2 has investigated the behavioural hyperreactivity to 35% CO₂ in patients with PD and Social Phobia (SP). Since these two disorders share many clinical, demographic and biological characteristics, we investigated the possibility that they share common underlying mechanisms. The results have shown that patients with SP have a stronger behavioural reactivity to CO₂ than that of healthy controls and similar to patients with PD. Thus, PD and SP might be two clinical syndromes that share common underlying pathogenetic mechanisms, indicated by similar vulnerability to CO₂ inhalation. However, the issue of SP is not completely clear-cut. Other studies have shown that subjects with SP have a higher behavioural reactivity to CO₂ with respect to that of healthy subjects but lower than patients with PD. Previous unpublished data from the group of Prof. Griez in Maastricht have shown that patients with SP are insensitive to 35% CO₂, whereas recent data from the same group have shown that patients with SP have a behavioural reactivity to 35% CO₂ between that of patients with PD and healthy subjects (Prof. Griez, personal communication). An explanation for these differences might be the possible heterogeneity of SP. Clinical syndromes that "on the surface" meet the DSM-IV diagnostic criteria for SP might arise from different underlying pathogenetic mechanisms. At least a subgroup of patients with SP, which share a behaviour hyperreactivity to CO₂ with patients with PD, might belong to the same spectrum of underlying "respiratory" vulnerability. According to this idea, they also might share the baseline respiratory irregularity with patients with PD. Further studies on the respiratory patterns of patients with SP could clarify whether the respiratory irregularity is an underlying feature of a "Panic-Phobic Spectrum".

Since CO₂ hyperreactivity is considered a biological marker of PD, a reduction of the CO₂ hyperreactivity might be an indication of the normalization of the pathogenetic mechanisms underlying PD. The study in chapter 3 has shown that the modulation of the serotonergic system, by one-week treatment with citalopram, is more effective in reducing 35% CO₂ hyperreactivity than a reboxetine treatment. This finding is consistent with the results of our recent study that have shown a significantly weaker reduction of panic attacks with a twelve-week reboxetine treatment than with paroxetine. On the contrary, the reduction of avoidance and

anticipatory anxiety was similar with both treatments. Overall, these findings suggest that the serotonergic system might specifically modulate the “core” phenomenon of PD, i.e. the panic attack, whereas the noradrenergic one might be more involved in clinical phenomena usually following the panic attacks, i.e. the anticipatory anxiety and the avoidant behaviors. Since the serotonergic system has a relevant role in the modulation of respiratory function, the antipanic effect of serotonergic drugs on both the CO₂-induced and naturally occurring panic attacks might be linked to their influence on respiratory control mechanisms.

This idea has been developed in the last study of this thesis (chapter 8) in which we investigated the influence of paroxetine on baseline respiratory function in patients with PD. One-week paroxetine treatment significantly decreases the irregularity and “chaos” in their baseline respiratory patterns. Since this effect precedes the reduction of clinical symptoms and has no correlations with anxiety levels, the possibility that the decrease of respiratory irregularity could be secondary to clinical improvement seems unlikely. The decrease of the respiratory irregularity might arise from direct effect of paroxetine on respiratory function. This supports the idea that an influence on the respiratory function might be an important mechanism of the serotonergic anti-panic drugs’ effect and might indicate a “normalization” of a malfunction of the respiratory system underlying PD.

Chapters 4 to 7 are specifically focused on the experimental study of the features of the respiratory function in patients with PD. The study in chapter 4 illustrates that patients with PD have higher entropy in respiratory baseline patterns than healthy controls, indicating higher levels of irregularity and complexity in their respiratory function. This feature is not influenced by anxiety state or severity of illness. Entropy describes the amount of disorder in processes and systems. The higher entropy in the respiratory function of patients with PD might indicate an intrinsic instability in their respiratory homeostasis on which different critical inputs could act as “disruptive” factors leading to panic attacks. In order to test the idea that higher respiratory entropy might represent a vulnerability factor to panic, in the study in chapter 5 we investigated whether the baseline respiratory instability may underlie the behavioural hyperreactivity to hypercapnia in patients with PD. The results showed that patients who panicked during 35% CO₂ inhalation have higher baseline respiratory irregularity than both patients who did not panic and healthy subjects, and the higher irregularity of tidal volume is a respiratory predictor of induced panic. These findings support the idea that the behavioural

hyperreactivity to CO₂ might be linked to a malfunction of the respiratory system. Baseline chaotic breathing might affect the ability of patients to carry out adequate respiratory responses when changes occur. Since CO₂ inhalation induces a ventilatory response to restore homeostasis, the baseline respiratory irregularity might constrain efficient compensatory mechanisms during CO₂ inhalation, possibly influencing the occurrence of the induced panic attacks. These findings are consistent with the results of the study in chapter 6, in which we investigated the different types of dyspnea induced by 35% CO₂ inhalation in patients with PD. The Breathing Effort, which arises from the conscious awareness of muscular effort during activation of respiratory skeletal muscles, was the most peculiar dyspnea sensation in CO₂-induced panic attacks. The association between a panic response to CO₂ and the Breathing Effort may be explained by the abnormalities found in the respiratory function of patients with PD. Higher irregularity and instability in baseline breathing patterns might decrease the mechanical efficiency of the respiratory responses, leading to sense of Breathing Effort when respiratory stimuli occur, such as during CO₂ inhalation. The Sense of Suffocation, which arises from the activation of the chemoreceptors, was present in CO₂-induced panic attacks but this link disappeared after patients were subgrouped according to the similarity of CO₂-induced responses to their unexpected panic attacks. This findings suggests that while chemosensitivity is involved in CO₂ reactivity, it might not be central to unexpected panic attacks.

Daily smoking is associated with an increased risk for later onset of panic attacks or disorder, possibly by affecting the respiratory system function. In the study in chapter 7 we investigated the mechanisms linking smoking and respiratory function in PD. Smoking patients showed higher baseline respiratory irregularity than non-smoking patients, whereas smoking and non-smoking healthy controls did not differ in their respiratory patterns. The higher respiratory irregularity in smoking patients and the lack of influence of smoking on the respiratory patterns of healthy controls may suggest a specific influence of smoking on a vulnerable respiratory function in PD. The respiratory disorders did not account for the influence of smoking on respiratory irregularity, suggesting a direct impairing effect of smoking on the respiratory function in PD. Finally, the finding that non-smoking patients also have a higher respiratory irregularity than healthy subjects supports the idea that the respiratory irregularity might be an intrinsic feature of patients with PD. Smoking might be a “disruptive” factor specific to the baseline respiratory instability of patients with PD, possibly influencing the onset and/or the maintenance of the disorder.

Overall, the findings from this thesis indicate a key role of the respiratory function in the pathophysiology of PD, and support the idea that panic attacks might be specifically linked to a malfunction of the respiratory system rather than being simply equivalent to fear/stress reactions. The main conclusions are that 1) the baseline respiratory entropy might be an indication of respiratory malfunction and represent a vulnerability factor to panic. Instability in the respiratory system might lead to panic when the system fails to cope with external/internal stimuli and to restore the state of equilibrium; 2) the improvement of the respiratory malfunction / instability might be a specific target of anti-panic drugs treatments. This idea should be tested by investigating the relationship between the modulation of the respiratory patterns across short / long term antipanic treatments and clinical outcome. The improvement of the respiratory instability might also be the target of non-pharmacological treatments. An ongoing study by our group is investigating the effect of breathing training, aimed at decreasing the respiratory irregularity, on respiratory patterns and clinical symptoms in patients with PD.

However, several critical issues are open and require clarification:

1) The source of the respiratory entropy, that could arise from multiple mechanisms. a) The respiratory entropy might be the indication of primary respiratory abnormalities. It might represent an adaptive/compensatory response to dysfunctional respiratory signals, such as chemoceptive inputs, or arise from an intrinsic deranged activity in the brainstem respiratory network that shapes the respiratory patterns; b) the respiratory entropy might be explained by perturbations of other basic systems, since basic physiological functions in the organism are strictly interconnected in complex neural networks. Recent evidence has shown an abnormal regulation of cardiovascular and balance systems in patients with PD, suggesting the idea of a broader dysfunction of the neuronal circuits that regulate physiological homeostatic functions in PD; c) the respiratory entropy might originate from brain centers higher than the brainstem, such as from the limbic system that is involved in respiratory changes during emotional states. Although our studies have shown a lack of effect of anxiety levels on the baseline respiratory entropy, a possible influence of the emotional states on the respiratory patterns cannot be completely excluded. Further studies of the respiratory/cardiac/vestibular integrated patterns under different experimental manipulations might be useful to clarify these issues.

2) The issue of whether higher respiratory entropy might be a state feature of patients with PD or a trait marker of vulnerability to PD. Further familial studies should be performed to clarify this crucial matter.

3) The possible specific neuroanatomical circuits involved in “respiratory panic”.

Neural maps, representing the internal organismal milieu, are assembled moment by moment in the Central Nervous System, to allow an organism’s adaptation to internal/external changes or impending future events, in order to maintain bodily well-being. These basic regulatory processes take place continuously beyond consciousness and only occasionally pervade the conscious awareness as “primal emotions”. Such emotional states, such as extreme thirst and air hunger, which arise from basic vegetative systems, might have the evolutionary role of signaling that the survival of the organism is threatened. Consistent evidence supports the view that primal emotions are subserved by similar complex circuits in phylogenetically ancient brain areas. In recent brain imaging studies, the activation/deactivation pattern during 5% and 8% CO₂ induced air hunger in healthy subjects was investigated. The consciousness of respiratory sensations involved a broad network of activation in the “ancient” brain including the brainstem, midbrain, the hypothalamus, limbic and paralimbic areas, hippocampus, parahippocampal and fusiform gyrus, anterior insula, anterior cingulate and cerebellum, whereas deactivation in the dorsal and posterior cingulate and the prefrontal cortex were found. These brain circuits include areas, such as the cerebellum, that are not involved in fear models and are not completely overlapping with the “fear network” circuits. This evidence supports the idea that the panic attacks could be different from fear reactions and might be the expression of “primal” emotions arising from specific phylogenetically ancient brain circuits processing physiological perceptions/sensations linked to homeostatic functions. Klein’s “false suffocation alarm” might belong to the spectrum of the primal emotions. An abnormal processing of information about the organism’s internal milieu in the network subserving basic emotions, could lead to an abnormal “respiratory primal emotion” to pervade the consciousness of patients as panic attack. The respiratory irregularity and possible abnormal signals from cardiac and vestibular systems might be the triggering inputs for the activation of these circuits in PD. However, these idea remains speculative since the available data are not sufficient. Further neuroimaging studies in patients with PD might provide room for testing these ideas.

Samenvatting en conclusie

Dit proefschrift richtte zich op het experimenteel onderzoek van de ademhaling in de pathofysiologie en therapie van de paniekstoornis (PD).

In het onderzoek in hoofdstuk 2 evalueerden wij de overgevoeligheid van patiënten met paniekstoornis en sociale fobie (SP) voor 35% CO₂, teneinde de mogelijkheid te onderzoeken dat beide stoornissen gemeenschappelijke onderliggende mechanismen zouden hebben. De resultaten toonden aan dat patiënten met SP een grotere gevoeligheid voor CO₂ tonen in vergelijking met gezonde controlepersonen, evenals PD patiënten een overgevoeligheid voor CO₂ tonen. Derhalve zouden PD en SP twee klinische syndromen kunnen zijn met gemeenschappelijke onderliggende pathogenetische mechanismen, blijkens hun gemeenschappelijke kwetsbaarheid voor de CO₂ inhalatie. Echter, het vraagstuk van de SP is complexer dan dat. Andere onderzoeken hebben aangetoond dat patiënten met SP sterker op CO₂ reageren dan gezonde controles, maar minder sterk dan PD patiënten. Een verklaring voor deze verschillende bevindingen zou kunnen liggen in de mogelijke heterogeniteit van de SP. Klinische syndromen die "oppervlakkig" gezien voldoen aan de DSM-IV diagnostische criteria voor SP zouden kunnen voortkomen uit verschillende onderliggende pathogenetische mechanismen. Tenminste een subgroep van patiënten met SP, die de overgevoeligheid voor de CO₂ challenge delen met de PD patiënten, zouden kunnen behoren tot hetzelfde spectrum van onderliggende "respiratoire" kwetsbaarheid. In deze visie zouden deze patiënten ook de baseline respiratoire onregelmatigheden delen met de PD patiënten. Verdere studies naar ademhalingspatronen bij SP patiënten zou helderheid kunnen brengen in de vraag of onregelmatige ademhaling een kenmerk is van een "paniek-fobisch spectrum".

Omdat CO₂ overgevoeligheid beschouwd wordt als een biologische marker voor PD, zou een afname van deze gevoeligheid een indicatie kunnen zijn van de normalisatie van de onderliggende pathogene mechanismen in PD. De studie in hoofdstuk 3 beschreef dat de modulatie van het serotonerge systeem middels behandeling gedurende een week met citalopram effectiever is op afname van de CO₂ overgevoeligheid dan een week reboxetine behandeling. Gezien de rol van het serotonerge systeem in de modulatie van de ademhaling, zou het anti-paniek effect van serotonerge medicatie verbonden kunnen worden aan hun invloed op respiratoire controle-mechanismen.

Dit idee werd verder ontwikkeld in het laatste hoofdstuk van dit proefschrift (hoofdstuk 8) waar het effect van paroxetine op baseline ademhaling van PD patiënten beschreven werd.

Een week behandeling met paroxetine resulteerde in een significante afname van de onregelmatigheid en "chaotische" ademhalingspatronen. Omdat dit effect voorafgaat aan afname van de klinische symptomen en niet correleert met angst niveaus, zou de afname van respiratoire onregelmatigheid een direct effect van paroxetine op respiratoire functie kunnen zijn. Dit ondersteunt de gedachte dat beïnvloeding van de ademhaling een belangrijk mechanisme is van serotonerge anti-paniek medicatie, en dat een "normalisatie" van een dysfunctionerend ademhalingssysteem in PD een rol speelt.

Hoofdstukken 4 tot en met 7 richten zich op het experimenteel onderzoek van de ademhaling bij PD patiënten. De studie in hoofdstuk 4 illustreert dat patiënten met PD een hogere entropie in baseline ademhalingspatronen hebben dan gezonde controlepersonen, wat wijst op meer onregelmatigheden en complexiteit van de ademhaling. Dit kenmerk wordt niet beïnvloed door angst-toestand of ernst van de ziekte. Entropie beschrijft de mate van structuurloosheid in processen en systemen. De hogere entropie in de ademhaling van PD patiënten kan wijzen op een intrinsieke instabiliteit van de respiratoire homeostase, waarop verschillende kritieke inputs kunnen werken als "verstorende" factoren, leidend tot paniekaanvallen. Om de hypothese te toetsen dat een hogere entropie in de ademhaling van PD patiënten een kwetsbaarheidsfactor voor paniek zou vormen, werd in hoofdstuk 5 onderzocht of de baseline respiratoire instabiliteit ten grondslag zou kunnen liggen aan de overgevoeligheid voor hypercapnie bij PD patiënten. De resultaten toonden aan dat patiënten die een paniekaanval kregen na een 35% CO₂ inhalatie een hogere baseline respiratoire onregelmatigheid hadden dan patiënten die geen paniekaanval kregen en gezonde controlepersonen. Ook bleek dat een hogere onregelmatigheid van tidal volume voorspellend is voor geïnduceerde paniek. Deze resultaten ondersteunen het idee dat overgevoeligheid CO₂ gerelateerd is aan een dysfunctioneren van het ademhalingssysteem. Baseline chaotische ademhaling zou het vermogen van PD patiënten om adequaat te reageren op verstoringen, zoals een CO₂ inhalatie, beïnvloeden en mogelijk het optreden van geïnduceerde paniekaanvallen beïnvloeden. Deze bevindingen zijn consistent met de resultaten uit hoofdstuk 6, waarin verschillende soorten van dyspnoe veroorzaakt door CO₂ inhalatie in PD patiënten werden onderzocht. "Moeite met ademen", voortkomend uit het bewust ervaren van de spieractiviteit van de ademhalingsspieren was het meest opvallend gevoel van dyspnoe in CO₂ geïnduceerde paniekaanvallen. Deze associatie kan verklaard worden door de afwijkingen die in de ademha-

ling van PD patiënten worden gevonden. De toegenomen onregelmatigheid en instabiliteit in baseline ademhalingspatronen zou de mechanische efficiëntie van respiratoire responsen kunnen doen afnemen, en leiden tot een gevoel van "moeite met ademen" als zich respiratoire stimuli voordoen zoals bij de CO₂ inhalatie. Het "gevoel te stikken", voortkomend uit de activatie van chemoreceptoren lijkt ook betrokken te zijn in de CO₂ reactiviteit, maar lijkt niet centraal te staan bij onverwachte paniekaanvallen.

Het dagelijks roken wordt gerelateerd aan een verhoogd risico op het ontstaan van paniekaanvallen en PD, mogelijk door het aantasten van het ademhalingsstelsel. In hoofdstuk 7 onderzochten we de mechanismen die roken en het respiratoir systeem in PD met elkaar verbindt. Patiënten die roken hebben een hogere baseline onregelmatigheid dan niet-rokende patiënten, terwijl rokende en niet-rokende gezonde controlepersonen niet verschilden in hun ademhalingspatroon. De hogere respiratoire onregelmatigheid in rokende patiënten en het ontbreken van een effect van roken op het ademhalingspatroon van gezonde vrijwilligers, kan wijzen op een specifieke invloed van roken op kwetsbare respiratoire functie in PD. Aandoeningen van de luchtwegen waren niet verantwoordelijk voor de invloed van roken op de onregelmatige ademhaling, wat een direct negatief effect van roken op de ademhaling van PD suggereert. Tenslotte, de bevinding dat ook niet-rokende PD patiënten een onregelmatiger ademhaling hebben dan gezonden ondersteunt het idee dat de irregulaire ademhaling een intrinsiek kenmerk van PD patiënten kan zijn. Roken kan dan een "versturende" factor zijn, specifiek op de baseline respiratoire instabiliteit van PD patiënten, wat mogelijk het ontstaan en/of voortbestaan van de aandoening beïnvloedt.

Globaal genomen wijzen de resultaten uit de in dit proefschrift beschreven onderzoeken op een centrale rol van de ademhaling in de pathofysiologie van PD, en ondersteunen de gedachte dat paniekaanvallen specifiek gerelateerd zijn aan een dysfunctionerend ademhalingsstelsel, meer dan slechts een equivalent van angst/stress reacties. De belangrijkste conclusies zijn dat 1) de baseline respiratoire entropie zou kunnen wijzen op disfunctie van het ademhalingsstelsel en zo een kwetsbaarheidsfactor voor paniek vormen. Instabiliteit in het respiratoir systeem zou kunnen leiden tot paniek als het systeem niet meer de externe/interne stimuli kan hanteren en een evenwicht niet meer kan herstellen; 2) het verbeteren van de respiratoire disfunctie /instabiliteit zou een specifiek aangrijpingspunt van anti-paniek

medicatie kunnen zijn. Deze hypothese zou getoetst moeten worden door de relatie tussen de modulatie van het respiratoir systeem op korte en lange termijn anti-paniek behandeling en klinisch resultaat.

Desalniettemin, enkele centrale punten staan nog open ter verheldering:

1) De bron van de respiratoire entropie kan uit meerdere mechanismen ontstaan. a) De respiratoire entropie kan een indicatie zijn van primaire respiratoire afwijkingen. Het kan een compensatoire respons zijn op dysfunctionele respiratoire signalen, zoals chemoceptieve input, of voortkomen uit een intrinsiek verstoorde activiteit in het respiratoir netwerk van de hersenstam dat vorm geeft aan de ademhalingspatronen; b) de respiratoire entropie zou verklaard kunnen worden door verstoringen van andere basale systemen. Recent onderzoek heeft een verstoorde cardiovasculaire en evenwichts systemen in patiënten met PD aangetoond, wat een algemener dysfunctie van fysiologische homeostase-regulerende neuronale circuits in PD veronderstelt; c) de respiratoire entropie kan voortvloeien uit hersengebieden hoger dan de hersenstam, zoals het limbisch systeem dat betrokken is in ademhalingsveranderingen tijdens emotionele toestanden. Hoewel onze studies geen effect van angst niveau op baseline respiratoire entropie aantoonde, kan een mogelijke invloed van de emotionele staat op ademhalingspatroon niet geheel worden uitgesloten. Verder onderzoek naar respiratoir/cardiaal/vestibulair geïntegreerde patronen onder verschillende experimentele condities zou hier verheldering kunnen brengen.

2) De vraag of een hogere respiratoire entropie een "state" kenmerk van PD zou zijn of een "trait" marker voor de kwetsbaarheid voor PD. Verder familie-onderzoek is nodig om dit crucial punt op te helderen.

3) De mogelijke specifieke neuro-anatomische circuits die betrokken zijn in "respiratoire paniek".

Neurale kaarten, die het interne milieu van het organisme representeren, worden per moment verzameld in het Centraal Zenuw Stelsel, om de aanpassing van het organisme aan interne/externe veranderingen of dreigende toekomstige gebeurtenissen, teneinde het welzijn van het lichaam te behouden. Deze basale regulatoire processen vinden continu plaats, onbewust en dringen slechts nu en dan door tot het bewustzijn als "primaire emoties". Dergelijke emotionele toestanden, zoals extreme dorst of ademnood, kunnen de evolutionaire rol van het signaleren van bedreigde overlevingskansen hebben. Er zijn aanwijzingen dat primaire

emoties gedragen worden door gelijkaardige circuits in phylogenetisch oude hersengebieden. Recente brain-imaging studies hebben de activatie/deactivatie patronen gedurende 5% en 8% CO₂ geïnduceerde ademnood onderzocht in gezonde proefpersonen. Het bewustzijn van de respiratoire gewaarwordingen behelsde een breed netwerk van activatie in de "primitieve" hersengebieden inclusief de hersenstam, mesencephalon, hypothalamus, limbische en paralimbische gebieden, hippocampus en parahippocampale en fusiforme gyrus, insula anterior, cingulate anterior en cerebellum, terwijl deactivatie in de dorsale en posterior cingulate en prefrontale cortex gevonden werd. Deze hersenregionen behelzen ook gebieden die niet betrokken zijn in angst modellen, zoals het cerebellum, en zijn niet volledig overlappend met het angst-netwerk circuits. Deze gegevens steunen de gedachte dat paniekaanvallen verschillen van angst-reacties en misschien een uiting zijn van "oer" emoties voortkomend uit soecifieke phylogenetisch oude hersen circuits die fysiologische waarnemingen/sensaties verwerken die gerelateerd zijn aan homeostatische functies. Klein's "false suffocation alarm" zou tot het spectrum van oer-emoties kunnen behoren. Een afwijkend verwerken van informatie betreffende het organismes interne milieu in het netwerk dat tengrondslag ligt aan basale emoties, kan leiden tot een afwijkend "respiratoire oer-emotie" dat het bewustzijn van de patient bedreedt als "paniek aanval". De respiratoire onregelmatigheid en mogelijk abnormale signalen van cardiale en vestibulaire systemen kunnen triggers zijn voor het activeren van deze circuits in PD. Echter, dit blijft speculatief daar de beschikbare data nog onvoldoende zijn. Verder onderzoek middels brain imaging zou ruimte kunnen bieden om deze hypothesen te toetsen.