

# The affective response to CO<sub>2</sub> in healthy volunteers : an instance of a primal emotion

## Citation for published version (APA):

Colasanti, A. (2012). *The affective response to CO<sub>2</sub> in healthy volunteers : an instance of a primal emotion*. Maastricht University.

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary and concluding remarks

---

The findings reported in the present thesis demonstrate that CO<sub>2</sub> induces dose-dependent acute emotional distress in healthy volunteers, as measured with self-report subjective assessments. The distress resembles a panic attack when CO<sub>2</sub> doses are increased to an adequate level (Chapters 1 and 2). This is consistent with the notion of a human instinctual response to exposure of high concentrations of CO<sub>2</sub>, with subjective elements which are phenomenologically similar to panic. Indeed, a principal component analysis showed that CO<sub>2</sub>-induced symptoms cluster in dimensions analogous to the clusters of symptoms identified in clinical panic (Chapter 3).

A respiratory component was clearly identified among three extracted symptom dimensions. The respiratory dimension was the best correlate of subjective distress, indicating that the emotional response to CO<sub>2</sub> was specifically associated to respiratory sensations (Chapter 3). Furthermore, a multidimensional rating of respiratory discomfort was shown to be a stronger correlate of subjective distress compared to the rating of all non-respiratory panic symptoms. The level of respiratory discomfort could accurately discriminate between responders and non-responders to the CO<sub>2</sub> challenge (Chapter 4).

Finally, we observed that dietary manipulation of serotonin precursors influenced the affective response to CO<sub>2</sub>, as lower availability of tryptophan was associated to lower subjective distress. The direction of the observed modulation appeared to be consistent with previously published preclinical data, indicating a role for the midbrain serotonergic system in promoting the aversive respiratory sensations to hypercapnic stimuli (Chapter 5). These findings, taken together with the recent discovery that the amygdala itself, a keystone in the affective brain, directly “senses” CO<sub>2</sub>-released acidity, suggest that CO<sub>2</sub> plays an active role in the emotional regulation of the brain, and is not just a parameter of ventilatory control.

When reviewing his observations of behavioural vulnerability of patients with Panic Disorder, Klein proposed that panic attacks might be false biological alarms (Klein 1993) triggered by a ‘suffocation detector’ that is oversensitive. Our findings provide grounds for the existence of a hardwired inborn, CO<sub>2</sub> driven alarm machinery in humans. The sense of neuronal CO<sub>2</sub> loading, emerging into the conscious distress of panic to alert the organism

about the threat of imminent suffocation, fits perfectly with the idea that the affective response to CO<sub>2</sub> represents an instance of a primal emotion (Denton 2006).

The experimental paradigm presented in this thesis may represent a valid, reproducible, and safe empirical approach to study primal emotional systems in humans. Our work adds to the existing literature by stimulating a novel perspective on future CO<sub>2</sub>-related affective neuroscientific research. In fact, we believe that the application of CO<sub>2</sub> challenges may go beyond the diagnostic boundaries set by DSM criteria for mental disorders. Studying the response to CO<sub>2</sub> may highlight not only the vulnerability to Panic Disorder, but in addition it could represent a tool to probe a primordial defensive response that is part of the human emotional repertoire. The application of our approach in neuropsychopharmacological research may be exciting: novel anxiolytic compounds could be assessed in very early phases of translation to clinical use on the basis of their ability to modulate response to CO<sub>2</sub> in healthy volunteers. Furthermore, psychopathology research would benefit from a dimensional approach based on the objective and reliable assessments of basic emotional systems, rather than solely relying on the current categorical/nosological paradigms.

It is attractive to speculate about the use of similar emotional challenges in the future. These could emerge as tools that can contribute towards a more personalized psychiatry, where pharmacological treatments are based on each individual characteristic, conceptualized as an ensemble of basic objectively-measurable biologically-rooted emotional traits, rather than focusing on diagnostic criteria based on overlapping syndromes of symptoms and aberrant behaviours. In other words, in our view the aim of testing primordial defensive responses in psychiatric patients would not be related primarily to diagnostic purposes, but instead it could be potentially useful to identify sensible biological targets for treatment at the individual level.

Further research on the biological mechanisms underlying primal emotional systems is needed before an application of models of CO<sub>2</sub>-induced distress can be realised in translational medicine. Our work presented in this thesis and other recent studies have generated a set of new hypothesis that can be tested and potentially falsified. For instance, it would be important to test in humans the finding that limbic structures of the rodent brain

directly senses CO<sub>2</sub> released acidity (Ziemann et al. 2009). [<sup>31</sup>P] magnetic resonance spectroscopy is an imaging technique that allows the in-vivo monitoring of regional brain pH. This technique is well suited to test if 1) CO<sub>2</sub> challenges truly induce a decrease in brain pH in the human brain and 2) if the subjective emotional response corresponds to the intensity of brain acidity. Another example of future potential research pertains to the investigation of synaptic neurotransmitters, in particular to answer the question which neurochemicals are released in response to CO<sub>2</sub> challenges. Molecular imaging with PET using radiotracers that are sensitive to displacement by endogenous neurotransmitters can be used to successfully detect and quantify the release of endogenous ligands at synaptic level, such as dopamine (Laruelle 2000) and opioids (Colasanti et al., 2012) in response to pharmacological challenges. These neurotransmitters, and in particular opioids, are promising candidates to try to modulate the brain response to CO<sub>2</sub> challenges due to the well-recognized link existing between CO<sub>2</sub>, respiration and the opioid system, and between opioids and defensive behaviours (Colasanti et al. 2010). A PET study with [<sup>11</sup>C]carfentanil is being planned to investigate the endogenous opioid response to CO<sub>2</sub> challenges.

# Samenvatting en conclusies

---

De bevindingen beschreven in deze thesis demonstreren een dosis-afhankelijk effect van CO<sub>2</sub> op acuut emotioneel leed in gezonde proefpersonen. Het leed vertoont overeenkomst met die van een paniekaanval, wanneer CO<sub>2</sub> doseringen voldoende worden verhoogd (hoofdstuk 1 en 2). Dit is consistent met de veronderstelling dat er in mensen een instinctuele respons bestaat in antwoord op blootstelling aan hoge concentraties CO<sub>2</sub>, en dat het subjectieve element van deze respons fenomenologisch gelijk is aan paniek. Een ‘principal component analysis’ toonde aan dat CO<sub>2</sub>-geïnduceerde symptomen clusteren in dimensies die analoog zijn aan het cluster van symptomen die gerelateerd zijn in klinische paniek (hoofdstuk 3).

Onder 3 ge-extraheerde symptoomdimensies werd duidelijk een respiratorische component geïdentificeerd. De respiratorische dimensie correleerde het beste met de subjectieve maten van ongemak, wat suggereert dat de emotionele respons door CO<sub>2</sub> specifiek geassocieerd was met respiratorische sensaties (hoofdstuk 3). Bovendien was een multidimensionele beoordeling van respiratorisch ongemak een sterkere correlaat van de subjectieve ongemak, in vergelijking met de beoordeling van alle non-respiratorische panieksymptomen, en dit was in staat om accuraat een onderscheiding te maken tussen responders en nonresponders van de CO<sub>2</sub> toediening (hoofdstuk 4).

Tot besluit hebben we geobserveerd dat een diëetmanipulatie van de serotonine voorloper de affectieve respons van CO<sub>2</sub> beïnvloedt, en dat de richting van de geobserveerde modulatie consistent blijkt te zijn met preklinische data, die aangaf dat het mid-brein serotonine systeem een rol speelt in het bevorderen van de aversieve respiratorische sensaties van hypercapnische stimuli (hoofdstuk 5). Deze bevindingen, samen genomen met de recente ontdekking dat de amygdala (een hoeksteen in het affectieve brein) zelf direct reageert op het zuur van CO<sub>2</sub>, suggereert dat CO<sub>2</sub> een rol speelt in affective delen van het brein, en niet alleen een parameter is van ademhalingscontrole.

Naar aanleiding van een gedragsexperiment waarin de kwetsbaarheid van patiënten met paniekstoornis naar voren kwam, stelde Klein voor dat een paniekaanval een biologische vorm van vals alarm is (Klein 1993) veroorzaakt door een overgevoelige benauwdheidsdetector. Onze bevindingen geven bewijs voor het bestaan van een aangeboren, CO<sub>2</sub>-aangestuurd biologisch alarmsysteem. The sensatie van CO<sub>2</sub>, voortvloeiend

in een bewust gevoel van paniek om het organisme te waarschuwen voor naderend zuurstofgebrek en verstikking, is uitstekend te verenigen met het idee van dat een affectieve respons op CO<sub>2</sub> een oer-emoatie is (Denton 2006).

Het experimentele paradigma dat in deze thesis is gepresenteerd zou een valide, reproduceerbaar, en veilige empirische benadering kunnen bieden om oer-emotionele systemen in mensen te bestuderen. Ons werk verrijkt de bestaande literatuur door een nieuw perspectief te bieden op toekomstig CO<sub>2</sub>-gerelateerd affectief neurowetenschappelijk onderzoek. Metterdaad zijn we ervan overtuigd dat de toepassing van CO<sub>2</sub> toedieningen de grenzen kan overschrijden van de DSM criteria voor mentale stoornissen. Door de respons van CO<sub>2</sub> te bestuderen zou men niet alleen de kwetsbaarheid voor paniekstoornissen kunnen uitlichten, maar bovendien een methode bieden om evolutionair gezien oude verdedigingsmechanismen te onderzoeken die deel uitmaken van het repertoire van menselijke emoties. De toepassing van onze benadering in neuropsychopharmacologisch onderzoek heeft potentieel: nieuwe psychoactieve stoffen zouden kunnen worden geevalueerd in de vroege fase van de translatie naar klinisch gebruik op basis van hun mogelijkheid om de respons op CO<sub>2</sub> in gezonde proefpersonen te moduleren. Bovendien zou psychopathologisch onderzoek baat hebben bij een dimensionele benadering gebaseerd op objectieve en betrouwbare beoordelingen van basale emotionele systemen, in plaats van voornamelijk afhankelijk te zijn van de huidige categorische/nosologische paradigma's.

Het is aantrekkelijk om te speculeren over het gebruik van gelijkwaardige emotionele challenges in de toekomst, als middelen die kunnen contribueren aan een meer persoonsgebonden psychiatrie, waar farmacologische behandelingen gebaseerd zijn op elke individuele eigenschap, geconceptualiseerd als een bijeenvoeging van basale objectief meetbare, biologisch diepgewortelde emotionele trekken, geen te focussen op diagnostische criteria die gebaseerd zijn op overlappende syndromen van symptomen en afwijkend gedrag. Met andere woorden, het doel van het testen van verdedigingsmechanismen in psychiatrische patienten zou niet primair gericht zijn op diagnostiek, maar om potentiële biologische doelen te identificeren voor behandeling op individueel niveau.



Vervolgonderzoek is nodig om de biologische mechanismen van basale emotionele systemen te verduidelijken, voordat toepassing van CO<sub>2</sub>-geïnduceerd ongemak kan worden gerealiseerd. Ons werk, en ander recent onderzoek, heeft een nieuwe set hypothesen gegenereerd die kunnen worden getest en eventueel kunnen worden gefalsificeerd. Het zou bijvoorbeeld belangrijk zijn om de preclinische bevindingen te testen in mensen, specifiek de hypothese dat de limbische structuren van het brein direct een CO<sub>2</sub> vrijgegeven zuur kunnen 'voelen'. <sup>31</sup>P MRS is een nuttige beeldvormende techniek waarmee in-vivo de regionale pH in de hersenen kan worden gemeten. Het zou waardevol zijn om te testen of 1) CO<sub>2</sub> toediening inderdaad een daling van pH in het menselijk brein veroorzaakt en 2) of de emotionele respons correspondeert met de intensiteit van de zuurgraad. Een ander voorbeeld van potentieel toekomstig onderzoek betreft de vraag welke synaptische neurotransmitters worden vrijgegeven na CO<sub>2</sub> toediening. Moleculaire beeldvormende technieken zoals PET met radioliganden die sensitief genoeg zijn om de verplaatsing van endogene neurotransmitters van de receptor te detecteren en kwantificeren zouden bijvoorbeeld dopamine (Laruelle 2000) of opioïden (Colasanti et al, 2012) niveaus kunnen meten na farmacologische challenge. Deze neurotransmitters, en vooral opioïden, zijn veelbelovende mechanismen in het brein om te moduleren na toediening van CO<sub>2</sub>. Dit borduurt voort op eerder gepubliceerd onderzoek waarin we een link hebben aangetoond tussen CO<sub>2</sub>, ademhaling en het opioïd systeem, en tussen opioïden een verdedigend gedrag (Colasanti et al, 2010). Een PET experiment met [<sup>11</sup>C]carfentanil is gepland om endogene opioïden te bestuderen na toediening van CO<sub>2</sub>.