Maastricht University

Serotonin, caffeine and cognition : psychopharmacological studies in human cognitive functioning

Citation for published version (APA):

Schmitt, J. A. J. (2001). *Serotonin, caffeine and cognition : psychopharmacological studies in human cognitive functioning*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. https://doi.org/10.26481/dis.20010601js

Document status and date:
Published: 01/01/2001

DOI:
10.26481/dis.20010601js

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.

Download date: 25 Apr. 2024

Summary

The central theme in this thesis is the search for substances and targets to pharmacologically enhance cognitive performance. The thesis focuses on two aspects of this vast research area. First, the role of serotonin in human cognitive performance is investigated. Manipulation of serotonergic neurotransmission may prove to be a successful approach in the quest for cognitive enhancing strategies. The cognitive effects of caffeine, the most widely used psychoactive substance, and possible differences in these effects between different age groups, comprise the second part of this thesis.

In *chapter 1* the rationale and general structure of the thesis is given. Several clinical and experimental observations have lead to the presumption that serotonin may play an important role in human cognitive functioning. Diminished serotonergic function in for example depression and Alzheimer's Disease may be directly associated with the concurrent cognitive deficits. Animal studies generally confirm a relationship between serotonin and cognition, especially with regard to memory and attentional functions. However, human studies on this topic are scarce and therefore necessary. By contrast, the effects of caffeine on human cognitive performance have been investigated abundantly. Nevertheless, it has proven to be extremely difficult to determine which, how and to what extent cognitive functions are specifically affected by caffeine. Numerous potential confounders and effect modifiers to the effects of caffeine have been identified, including age. The cognitive effects of caffeine may be more pronounced in the elderly, making caffeine a putative cognition enhancer to combat age-related cognitive decline. As of yet, however, few studies have focussed on the possible interaction between age and the cognitive effects of caffeine. Chapters 2 to 6 describe several studies on the role of serotonin in human cognitive functioning, whereas chapters 7 and 8 address the interaction between age and the cognitive effects of caffeine.

In *chapter 2*, serotonergic activity in healthy human subjects was temporarily reduced by acute tryptophan depletion (ATD). A previous study had shown that consolidation of

newly learned material was specifically impaired by ATD. In the current study, this effect was further investigated by selective timing of the serotonergic manipulation and subsequent memory assessments. Also, the effects of ATD on other cognitive domains and mood were tested. According to a double-blind cross-over design, 17 healthy, young subjects received 100 g of an amino acid mixture with tryptophan (placebo mixture) or without tryptophan (active mixture). Memory, attention, executive functioning, psychomotor functions, information processing and mood were assessed before intake of the amino acid mixture, and 5 and 9 hour after intake. ATD impaired 30-minute delayed recognition of previously learned words without affecting learning capability itself. No effects of ATD on word recall or recognition were found when the mixture was administered 1 hour after acquisition of a wordlist. Focussed attention for visual (Stroop Colour Word test) as well as auditory stimuli (Dichotic Listening), and performance on a verbal fluency task was improved during ATD. No effects were found on speed of information processing, divided attention, planning or mood. The results suggest an essential role for serotonin in the consolidation of newly learned words in the long-term memory, particularly in the first 30 minutes after acquisition. Serotonergic modulation of focussed attention is a promising target for future research in this area.

In *chapters 3, 4 and 5* the cognitive effects of serotonergic stimulation by SSRI administration are addressed. SSRIs are antidepressant drugs that selectively inhibit the reuptake of serotonin into the pre-synaptic neuron and thus stimulate serotonergic neurotransmission. The chapters describe the results of a large study on the cognitive effects of sub-chronic administration of the SSRIs sertraline and paroxetine in healthy volunteers. Each chapter deals with a specific component of the study with specific associated hypotheses. During three treatment periods of two weeks, separated by wash-out periods of two weeks, twenty-four healthy middle-aged (30-50 years) subjects of both sexes received sertraline (50 mg on day 1-7, 100 mg on day 8-14), paroxetine (20 mg on day 1-7, 40 mg on day 8-14) and placebo, according to a double-blind 3-way cross-over design.

In *chapter 3*, the cognitive effects of sertraline and paroxetine with special reference to their different non-serotonergic pharmacological properties are addressed. Although both SSRIs primarily stimulate 5-HT neurotransmission, additional mild influences on dopaminergic and cholinergic systems of sertraline and paroxetine respectively, may invoke cognitive changes as well. Cognitive performance was assessed using tests that are specifically selected based on their sensitivity for manipulations of cholinergic (long-

term memory, memory scanning) and dopaminergic neurotransmission (executive functioning, motor functions). The SSRIs induced specific detectable (albeit mild) cognitive changes. Paroxetine specifically impaired delayed recall of a previously learned wordlist. Sertraline did not affect memory functions but improved performance on a verbal fluency task. Neither SSRI affected speed of searching the short term-memory or sensorimotor speed, as was measured using a memory scanning task. The results are discussed in terms of anticholinergic and pro-dopaminergic effects of paroxetine and sertraline respectively. It is further agued that, while the observed cognitive effects are relatively small in the investigated group of healthy middle-aged subjects, the effects may be more pronounced in the elderly depressed patient.

Chapter 4 specifically focuses on SSRI-induced changes in attentional functioning, i.e. vigilance (sustained attention), divided attention and focussed attention. Previous observations suggested vigilance to be specifically diminished by serotonergic stimulation. In the present study the selectivity of the effect was examined by measuring several different attentional functions. Moreover, sertraline's additional dopaminergic properties enabled us to examine the involvement of serotonergic - dopaminergic interactions in SSRI-induced vigilance impairment by comparison of sertraline's (mild dopaminergic stimulation) effect with that of paroxetine (no effect on dopamine). Changes in sleep quality, a possible confounder for changes in day-time alertness, were also recorded. Paroxetine and sertraline did not affect focussed attention (Stroop Colour Word Test) or divided attention (Dichotic Listening). However, paroxetine was found to reduce vigilance, which was assessed using a 45-minute Mackworth Clock Test. Sertraline had no effect of vigilance, and even appeared to speed up responses in the Mackworth Clock Test. Both SSRIs reduced sleep quality, but this did not appear to be related to diminished vigilance performance. This study and previous research indicates that serotonergic stimulation is associated with mild sedation, which is mediated by serotonergic inhibition of dopaminergic systems, resulting in a specific impairment of tasks requiring prolonged attention.

The Critical Flicker Fusion Test (CFF) is frequently used to assess sedating or activating effects of psychoactive drugs. SSRIs, including paroxetine and sertraline, have been attributed 'activating' effects based on their ability to raise CFF values. However, CFF changes following drugs affecting serotonergic neurotransmission may be confounded by concomitant changes in pupil size. Serotonergic stimulation increases pupil diameter and pupillary dilation is known to independently raise CFF values. Therefore, claims of

activating effects of several serotonin reuptake inhibitors based solely on CFF measurements without control for pupillary changes may be questioned. The role of pupillary changes in the CFF effects of SSRIs is examined in chapters 5 and 6.

In *chapter 5*, the effects of sertraline and paroxetine on pupil diameter and CFF are described. CFF was measured with and without a 2-mm artificial pupil to control for possible changes in pupil diameter. The results show that both SSRIs indeed invoked a significant increase in pupil diameter. Nevertheless, the accompanying CFF assessments – both with and without pupillary control – showed no effects of sertraline or paroxetine treatment. It was concluded that the influence of sertraline and paroxetine is essentially neutral and that the results provide no evidence for CFF to be influenced by pupillary changes. However, it was also argued that the influence of pupillary changes on CFF may depend on the type of CFF apparatus.

In order to further clarify this matter a subsequent study was undertaken, described in *chapter 6*. During three periods of 15 days, twenty-four healthy middle-aged men and women received the SSRIs sertraline (50 mg on days 1-8, 100 mg on days 9 -15) and citalopram (20 mg on days 1-8, 40 mg on days 9-15), and placebo. In this study an acute measurement was done 5 hours after the first drug administration in each treatment period. Subsequent measurements were performed on days 8 and 15 of each treatment period. Pupil diameter was assessed under a high and low ambient light condition, and CFF was measured with and without a 2-mm artificial pupil using the same device as in the previous study (Euclid device). In addition, identical CFF measurements were obtained using a another often-used device; the Leeds Psychomotor tester (LPT). The latter device was used in all studies reporting elevated CFF thresholds following SSRI administration. The results from the current study showed that sertraline and citalopram induced an acute and steady increase in pupil diameters, which was similar under high and low ambient light conditions. In accordance with the results of the previous study, CFF thresholds obtained with the Euclid device remained unchanged by treatment. By contrast, the assessments with the LPT showed reduced CFF thresholds after acute administration of sertraline and citalopram, but only when control was made for pupil size. No effects were seen at day 8, but CFF was again reduced at day 15, with and without control for pupil size. The results indicate that sertraline and citalopram exert a mild detrimental effect on CNS activation. During the acute CFF assessments this effect appeared to be masked by concomitant mydriatic effects of both SSRIs. The data also suggest habituation to the detrimental effects after one week, but subsequent re-

appearance of the effects following the dose increments. Although mydriasis was still present at this point, this did not appear to affect the CFF values since similar effects were found with and without pupillary control. The latter may be due to an unknown adaptive response to prolonged light exposure due to enlarged pupils. The results raise questions regarding the validity of the assessment of the behavioural toxicity of SSRIs based on CFF measurements without ample control for pupil size, especially when these concern acute measurements.

Chapters 7 and 8 relate to the cognitive effects of caffeine and their interaction with age. In *chapter 7*, a study is presented in which caffeine, at a dose comparable to three cups of coffee, is administered to healthy young, middle-aged and elderly subjects (n=60), according to a double-blind placebo-controlled parallel groups design. The age groups were matched for level of education and sex. Positive effects of caffeine, as compared to placebo, were found in middle-aged subjects in the first trial of the word learning test. In contrast, caffeine had negative effects on the speed of searching short-term memory in young subjects. Caffeine had no effect on the intercept, which is an indicator for sensorimotor speed, of a memory scanning task. Habitual caffeine intake in the middle-aged group was twice as high as in the young and old group. Although statistical analyses with habitual caffeine consumption as a covariate did not yield different results, a caffeine withdrawal effect was hypothesized to be responsible for the reduced cognitive performance of middle-aged subjects receiving placebo. The habitual use of large amounts of caffeine by middle-aged subjects may be a means to overcome the age-related decrease in cognitive functioning that is caused by changes in information processing.

A subsequent study, described in *chapter 8*, focuses on a possible mechanism of age-related differences to the cognitive effects of caffeine, namely variable levels of caffeine withdrawal symptoms due to differences in habitual caffeine use between age-groups. Furthermore, the nature of the observed cognitive effects in the previous study, in terms of attention and memory functions, is further examined. A low dose (100 mg) of caffeine and placebo were administered to 16 healthy middle-aged (45-60 years) and 14 elderly (60-75 years) men and women, according to a double blind cross-over design. Habitual caffeine intake in both age groups was similar and comparable to that of the middle-aged group in the previous study. Caffeine did not affect short-term memory span or speed, or long-term memory retrieval functions, as was assessed with a word learning test, digit span test and memory scanning test. Although caffeine improved performance

on card II of the Stroop Colour Word Test, performance on other sub-tests or the Stroop interference measure were unchanged, showing caffeine did not affect focussed attention. Cognitive performance and effects of caffeine did not differ between middle-aged and old subjects. Also, habitual caffeine use did not influence cognitive performance as such, nor did it alter the effects of caffeine in either age-group. The results indicate that caffeine withdrawal does not substantially affect (short-duration) cognitive performance, even in subjects who normally consume relatively large amounts of caffeine. Absence of cognitive effects of caffeine administration may be due to the relatively low dose (100mg), which may not be effective in middle-aged and elderly subjects.

In *Chapter 9* a general discussion of the combined results of this thesis is given. The current studies provide evidence for two distinct mechanisms of serotonergic involvement in cognition. First, serotonin appears to exert a mild sedating effect. It is proposed that this mild reduction of arousal can be temporarily overcome by the investment of additional compensatory effort. Consequently, 5-HT induced sedation is not readily observable in short duration tests, but surfaces only in situations in which the role of additional effort as compensatory mechanism is somehow diminished or even excluded. Evidence for such a premise is found in impaired performance on vigilance tasks, reduction of CFF thresholds and subjective ratings of increased drowsiness following 5-HT stimulation, and attenuation of fatigue and possible narrowing of attention following 5-HT inhibition. Diffuse inhibition of the neurotransmitter systems maintaining arousal, i.e. cholinergic, noradrenergic and presumably particularly dopaminergic systems, by serotonin may explain the de-arousing properties of serotonin. Secondly, serotonin appears to play a essential role in the consolidation of newly learned information in the long-term memory, as is apparent from deficits in this particular memory function after tryptophan depletion. It is proposed that this may be linked to serotonergic – cholinergic interactions in the hippocampus. The results from the caffeine studies indicate that caffeine improves short-term memory functions in middle-aged subjects. It further appears that the effect is not due to withdrawal effects during placebo. A beneficial cognitive effect of caffeine in middle-aged and elderly subjects may be detectable only at higher (>100 mg) caffeine doses. The putative role of serotonergic substances and caffeine as cognition enhancers is probably limited to restoring sub-optimal task performance in specific situations.

Samenvatting

Het thema van dit proefschrift is de identificatie van stoffen en mogelijke aanknopingspunten waarmee via farmacologisch interventie het cognitief functioneren van de mens kan worden verbeterd. Het proefschrift richt zich op twee aspecten van dit brede onderzoeksterrein. Ten eerste wordt de rol van de neurotransmitter serotonine in het menselijk cognitief functioneren onderzocht. Manipulatie van de serotonerge neurotransmissie is mogelijk een aangrijpingspunt voor de ontwikkeling van nieuwe cognitieverbeterende stoffen. De cognitieve effecten van de meest gebruikte psychoactieve stof cafeïne, en mogelijke verschillen hierin tussen verschillende leeftijdsgroepen, vormen het tweede aspect van dit proefschrift.

In *Hoofdstuk 1* wordt de rationale en opbouw van het proefschrift weergegeven. Klinische en experimentele gegevens suggereren dat serotonine een belangrijke rol speelt in processen zoals geheugen en aandacht. Een verminderd functioneren van het serotonerge systeem bij bepaalde aandoeningen, zoals depressie en de ziekte van Alzheimer, is mogelijk direct gerelateerd aan de geassocieerde cognitieve stoornissen. Dierexperimenteel onderzoek bevestigt het bestaan van een relatie tussen serotonine en cognitie, maar humaan onderzoek op dit gebied is vooralsnog schaars en dus noodzakelijk. Wat betreft de mogelijke invloed van cafeïne op cognitie is reeds veel humaan onderzoek verricht, maar het in kaart brengen van de specifieke effecten is moeilijk gebleken, met name door het grote aantal variabelen dat verstorend of modificerend zou kunnen werken. Eén van deze variabelen is leeftijd. Bij ouderen is de positieve invloed van cafeïne mogelijk het sterkst en cafeïne is daarom interessant als mogelijke cognitie-verbeterende stof bij leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang. De invloed van leeftijd op het effect van cafeïne is tot op heden echter nog weinig onderzocht. Hoofdstuk 2 tot en met 6 richt zich op de relatie tussen serotonine en cognitie, terwijl hoofdstuk 7 en 8 de invloed van cafeïne bij verschillende leeftijdsgroepen behandelt.

In de studie uit *hoofdstuk 2* werd door middel van de tryptofaan depletie methode de serotonerge activiteit bij gezonde mensen tijdelijk geremd. Eerder onderzoek had

aangetoond dat met name het consolideren van nieuwe informatie in het lange-termijn geheugen gestoord was na tryptofaan depletie. Dit effect werd in het huidige onderzoek uitgediept door selectieve timing van de tryptofaan depletie en bovendien werd het effect van tryptofaan op een groot aantal andere cognitieve functies en op stemming onderzocht.

In een dubbel-blind cross-over experiment werd aan 17 gezonde, jonge proefpersonen op twee verschillende dagen 100 gram aminozuur mengsel zonder tryptofaan (actief mengsel) of met tryptofaan (placebo mengsel) toegediend. Geheugen, aandacht, executieve functies, psychomotoriek, informatieverwerking en stemming werden gemeten vóór inname van het mengsel, en na 5 en 9 uur na inname. Tryptofaan depletie verstoorde de herkenning van 30 minuten daarvoor geleerde woorden, zonder het leren op zich te beïnvloeden. Er waren echter geen effecten op het terughalen of herkennen van woorden wanneer tryptofaan depletie *na* het leren van die woorden werd geïnduceerd. Selectieve aandacht, zowel voor visuele (Stroop test) als auditieve stimuli (dichotische luistertaak), en prestatie op een verbale fluency taak bleken verbeterd tijdens tryptofaan depletie. Geen effect werd gevonden op snelheid van informatie verwerking, verdeelde aandacht, planning of stemming. Deze resultaten tonen aan dat serotonine essentieel is voor de consolidatie van nieuw geleerde woorden in het lange-termijn geheugen, met name in de eerste 30 minuten na de acquisitie. Bovendien is met name de rol van serotonine in selectieve aandachtsfuncties een interessant onderwerp voor toekomstig onderzoek.

In de hoofdstukken 3, 4, 5 staan de cognitieve effecten van de twee SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) sertraline en paroxetine centraal. SSRIs remmen de heropname van serotonine in het neuron en stimuleren daardoor de serotonerge neurotransmissie. De drie betreffende hoofdstukken beschrijven de resultaten van een uitgebreid onderzoek naar de subchronische effecten van sertraline en paroxetine bij gezonde vrijwilligers. Ieder hoofdstuk behandelt een specifiek aspect van de studie, elk met een specifieke onderzoeksvraagstelling en geassocieerde hypothesen. Tijdens het betreffende onderzoek werd sertraline, paroxetine en placebo elk twee weken lang toegediend aan 24 gezonde mannen en vrouwen (waarvan 21 het complete onderzoek doorliepen) in de leeftijd van 30 tot 50 jaar, volgens een dubbel-blind, cross-over design. De proefpersonen ontvingen dagelijks 50 mg sertraline, 20 mg paroxetine in de eerste week van elke medicatie periode en vervolgens dagelijks respectievelijk 100 mg sertraline en 40 mg paroxetine in de tweede week, of placebo. De metingen vonden

plaats vóór aanvang van elke medicatieperiode, en op dag 7 en 14 dagen. Tussen de medicatie perioden was steeds een wash-out periode van twee weken ingelast.

In *Hoofdstuk 3* worden eerst de cognitieve effecten van sertraline en paroxetine die gerelateerd kunnen worden aan hun niet-serotonerge farmacologische eigenschappen behandeld. Hoewel beide SSRIs voornamelijk serotonerge neurotransmissie stimuleren, hebben ze additionele, zij het relatief milde, effecten op andere neurotransmitter systemen. Sertraline heeft een licht stimulerende invloed op dopaminerge neurotransmissie, terwijl paroxetine een licht anti-cholinerge werking heeft. Cognitieve functies die verondersteld zijn gevoelig te zijn voor dopaminerge (executieve functies, motor functies) en cholinerge (lange-termijn geheugen, memory scanning) manipulaties werden getest. Beide SSRIs veroorzaakten verschillende, subtiele maar detecteerbare, cognitive veranderingen. Paroxetine verminderde het terughalen van eerder geleerde woorden uit het lange-termijn geheugen. Sertraline verbeterde de prestatie op een verbale fluency test. De zoeksnelheid in het korte termijn geheugen en de basale sensorimotorische snelheid, zoals gemeten met een memory scanning taak, was onveranderd onder invloed van sertraline of paroxetine. De resultaten worden besproken in termen van de anticholinerge en pro-dopaminerge effecten van respectievelijk paroxetine en sertraline. Verder wordt beargumenteerd dat, hoewel de gevonden effecten in gezonde vrijwilligers subtiel zijn, deze bij depressieve patiënten, en met name bij de ouderen onder hen, in versterkte mate kunnen optreden.

Hoofdstuk 4 richt zich op de effecten van sertraline en paroxetine op verschillende aandachtsfuncties, met name vigilantie (volgehouden aandacht), selectieve aandacht en verdeelde aandacht. Voorgaande onderzoeken hadden een specifieke daling in vigilantie geconstateerd na behandeling met SSRIs. In het huidige onderzoek werd de selectiviteit van dit effect verder onderzocht door de effecten van sertraline en paroxetine op verschillende aandachtsfuncties te vergelijken. Bovendien, kon de rol van serotonerge- dopaminerge interacties in dit effect onderzocht worden door de effecten van paroxetine (geen effect op dopamine) en sertraline (milde stimulatie van dopamine) vergelijken. Veranderingen in slaapkwaliteit, als mogelijke confounder voor de veranderingen in waakzaamheid gedurende de dag, werden eveneens bepaald. Paroxetine en sertraline hadden geen effect op selectieve of verdeelde aandachtsfuncties, gemeten door middel van de Stroop test en Dichotische Luistertaak. Paroxetine verminderde de prestatie op de vigilantie taak, een 45-minuten durende Mackworth Clock Test. Sertraline had geen negatief effect op vigilantie, en leek zelfs de

reactiesnelheid te verbeteren. Hoewel beide SSRIs de slaapkwaliteit verminderden, leek dit niet samen te hangen met de prestatie op de vigilantie taak. Deze resultaten suggereren dat serotonerge stimulatie, mogelijk via inhibitie van het dopamine systeem, milde sedatie kan veroorzaken, hetgeen vooral tot uiting komt bij langdurige taken.

De 'Critical Flicker Fusion' (CFF) test is een veelgebruikte methode om de sederende of activerende effecten van psychoactieve middelen te meten. Een verandering van CFF is een indicator voor verandering in activatie van het centrale zenuwstelsel (CZS). Van SSRIs wordt beweerd dat zij een activerende werking hebben, een claim voornamelijk gebaseerd op SSRI geïnduceerde verhogingen van CFF waarden. Echter, serotonerge stimulatie verwijdt de pupil en pupilverwijding kan de CFF onafhankelijk verhogen. Verhoogde CFF waarde na SSRI toediening is dus mogelijk een vals positief resultaat. De mogelijke invloed van pupilverwijding op CFF veranderingen na SSRI toediening is het onderwerp van hoofdstuk 5 en 6.

In *hoofdstuk 5* worden de effecten van sertraline en paroxetine op de pupildiameter en CFF beschreven. CFF werd gemeten mét en zonder een 2-mm artificiële pupil als controle voor mogelijke veranderingen in pupil diameter. Er werd gevonden dat sertraline en paroxetine een significante pupilverwijding veroorzaakten. Desalniettemin, de CFF metingen, zowel met als zonder artificiële pupil, vertoonden geen verandering onder invloed van sertraline of paroxetine. Geconcludeerd werd dat het effect van sertraline en paroxetine op CFF neutraal is en er geen bewijs gevonden kon worden dat pupilveranderingen de CFF resultaten na SSRI toediening beïnvloeden. Echter, eveneens werd geopperd dat de invloed van pupilverwijding mogelijk afhankelijk is van het specifieke apparaat dat gebruikt wordt om CFF te meten.

In een vervolgstudie, beschreven in *hoofdstuk 6*, werd deze materie verder onderzocht. Gedurende drie perioden van 15 dagen ontvingen 24 gezonde mannen en vrouwen, in de leeftijd van 30 tot 50 jaar, sertraline (50 mg op dag 1-8, 100 mg op dag 9 – 15), citalopram (20 mg op dag 1-8, 40 mg op dag 9-15) en placebo. Deze keer werd eveneens een acute meting verricht, 5 uur na inname van de eerste capsule. Vervolgens werd gemeten op dag 8 en 15 van elke medicatieperiode. De metingen bestonden uit een bepaling van de pupildiameter in omgevingslicht met een hoge en lage lichtintensiteit, en CFF bepalingen mét en zonder 2-mm kunstmatige pupil met het apparaat zoals dat in de vorige studie was gebruikt (Euclid device). Dezelfde CFF metingen werden eveneens uitgevoerd met een ander veelgebruikt apparaat; de Leeds

Psychomotor Tester (LPT). Alle studies waarbij een verhoging van CFF na SSRI toediening werd gevonden maakten gebruik van de LPT. De huidige studie toonde aan dat sertraline en citalopram de pupildiameter significant vergrootten. De grootte van het effect was gelijk onder beide lichtcondities. Evenals in de vorige studie werden geen veranderingen gevonden in CFF waarden gemeten met het Euclid device. Echter, de CFF resultaten met de LPT lieten een daling zien na acute toediening van sertraline en citalopram, maar *alleen* wanneer gecontroleerd werd voor pupilgrootte. Op dag 8 werd geen effect gevonden, maar CFF was wederom verlaagd op dag 15, dit keer zowel met als zonder kunstmatige pupil. Deze resultaten tonen aan dat sertraline en citalopram een milde daling van CZS activatie veroorzaken en dat dit effect gemaskeerd kan worden door gelijktijdige pupilverwijding onder invloed van deze SSRIs, met name tijdens acute metingen. De invloed van pupilverwijding op CFF lijkt te verminderen bij subchronische toediening, mogelijk als gevolg van een vooralsnog onbekend adaptief mechanisme.

De hoofdstukken 7 en 8 richten zich op het effect van cafeïne op cognitieve functies, en een mogelijke interactie met leeftijd. In *hoofdstuk 7* worden de resultaten beschreven van een studie waarin het effect van cafeïne (225 mg) op cognitief functioneren in jonge, middelbare en oudere personen, wordt onderzocht. De studie werd uitgevoerd volgens een placebo-gecontroleerd dubbel-blind parallelle groepen design (n=60). De drie leeftijdsgroepen (jong; 26-34 jaar, middelbaar; 46-54 jaar, oud; 66-74 jaar) waren gematched voor opleiding en geslacht. Cafeïne verbeterde de prestatie op de eerste immediate recall trial van een woordenleertaak met distractie bij middelbare proefpersonen. Bij jonge proefpersonen had cafeïne een negatief effect op de zoeksnelheid in het korte termijn geheugen. Cafeïne had geen effect op basale sensorimotorische snelheid, zoals bleek uit de Memory Scanning taak. In deze studie was de habituele cafeïne opname in de middelbare leeftijdsgroep ongeveer twee keer zo hoog als dat in de jonge of oude groep. Het optreden van onttrekkingsverschijnselen tijdens de placebo conditie zou mogelijk een daling van de prestatie in de middelbare groep kunnen verklaren.

In *hoofdstuk 8* wordt een studie gepresenteerd waarin, via een cross-over design, het effect van 100 mg cafeïne op geheugen en selectieve aandacht bij 16 middelbare (45-60 jaar) en 14 oude (60-75 jaar) gezonde mannen en vrouwen werd onderzocht. In deze studie was het habitueel cafeïnegebruik zoveel mogelijk gelijk gehouden tussen de twee leeftijdsgroepen, en dit lag op een niveau dat overeenkwam met dat van de middelbare leeftijdsgroep in hoofdstuk 7. Cafeïne had geen effect op korte of lange termijn

geheugenfuncties, gemeten met een woordenleertaak, digit span taak, en een memory scanning taak, of op selectieve aandacht gemeten met een Stroop test. Er was geen verschil in de cognitieve prestatie of het cafeïne effect tussen de leeftijdsgroepen, noch was er een invloed van habitueel cafeïnegebruik. De resultaten tonen aan dat onttrekkings-verschijnselen geen substantieel negatief effect uitoefenen op (kortdurende) cognitieve prestaties, zelfs niet bij een relatief hoge dagelijkse cafeïne inname. Het uitblijven van cognitieve effecten in de huidige studie suggereert dat een lage dosis cafeïne (100 mg) minder effectief is bij middelbare en oudere proefpersonen.

Hoofdstuk 9 eindigt dit proefschrift met een algemene discussie van de in dit proefschrift beschreven resultaten. De resultaten leveren aanwijzingen dat serotonine het cognitief functioneren in ieder geval via twee mechanismen kan moduleren. Ten eerste heeft serotonine een algemene remmende invloed op arousal niveaus. Op kortdurende taken kan deze milde vermindering van arousal tijdelijk gecompenseerd worden door de inzet van extra inspanning (effort). Vermindering van arousal kan verklaard worden door een diffuse inhibitie van andere neurotransmitter systemen, met name cholinerge, noradrenerge en mogelijk vooral dopaminerge systemen, door serotonine. Ten tweede lijkt serotonine vooral betrokken te zijn bij de opslag en consolidatie van nieuw geleerd materiaal in het lange-termijn geheugen. Dit effect is mogelijk gekoppeld aan interacties met cholinerge neuronen in de hippocampus. Wat betreft cafeïne is gebleken dat deze stof met name korte-termijn geheugenfuncties lijkt te verbeteren in mensen van middelbare leeftijd, dat dit effect niet gerelateerd is aan habitueel cafeïnegebruik en geassocieerde onttrekkingsverschijnselen, en dat dit effect mogelijk pas hogere een hogere dosis cafeïne (>100 mg) bereikt wordt. Het potentieel van cafeïne en serotonerge stoffen als cognitieverbeteraars is waarschijnlijk beperkt tot het opheffen van een suboptimaal prestatieniveau in specifieke situaties.