

# Serotonin and cognitive flexibility : neuroimaging studies into the effect of acute tryptophan depletion in healthy volunteers

## Citation for published version (APA):

Evers, E. A. T. (2006). *Serotonin and cognitive flexibility : neuroimaging studies into the effect of acute tryptophan depletion in healthy volunteers*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. NeuroPsych Publishers. <https://doi.org/10.26481/dis.20060928ee>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060928ee](https://doi.org/10.26481/dis.20060928ee)

## 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

In the *introduction* the aim and approach of this thesis are described and more detailed information about cognitive flexibility, serotonin (5-HT) and acute tryptophan depletion (ATD) is given. Previous research suggests that 5-HT is important for cognitive flexibility. Since the availability of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) we are able to study which brain areas are activated during cognitive task performance. FMRI research showed the importance of structures within the prefrontal cortex (PFC) in higher cognitive functions. However, little is known about the effect of 5-HT manipulations on brain activation associated with cognition. The goal of the present thesis was to increase our insight into the role of different PFC structures and 5-HT in cognitive flexibility. We investigated the effect of ATD, a well recognized method to temporarily lower central 5-HT, on cognitive flexibility and the associated brain activation, in healthy volunteers.

In *Chapter 1* we tested a novel method of ATD: a natural collagen protein (CP) mixture. Fifteen healthy volunteers were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. Reversal learning, verbal memory and pattern recognition were assessed at baseline and 3–4 h after taking the CP mixture. The results show that this CP mixture successfully depleted plasma tryptophan (TRP) and the TRP/ $\Sigma$ LNAAs (LNAAs: large neutral amino acids) ratio. In the balanced (BAL) or placebo condition the CP mixture increased the TRP levels less drastically than the traditional amino acid (AA) mixture does. Delayed recognition reaction time on the verbal learning task was increased following ATD. No other effects were found. Possibly, the waiting period was too short to find effect of ATD on pattern recognition and reversal learning.

In *Chapter 2* we investigated the effect of low 5-HT on brain activation associated with cognitive flexibility. In an event-related fMRI study we examined the effect of ATD on performance and the blood oxygen level dependent (BOLD) response during a probabilistic reversal learning task. Twelve healthy male volunteers were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. The results show that ATD increased the activation in the dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) during a reversal switch. No effects of ATD on mood and performance were found. It was suggested that ATD changes the processing of negative feedback.

Thereafter, we examined the effect of ATD on cognitive processes that are important for cognitive flexibility, such as response inhibition, performance monitoring and cognitive control that is needed to overcome response interference. In *Chapter 3* an event-related fMRI study is described that examined the effect of ATD on response inhibition and performance monitoring during a modified Go/NoGo task. Thirteen healthy male volunteers were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. The results show that ATD decreased the activation in the dmPFC during performance monitoring, but did not affect brain activation associated with response inhibition. No effects on mood and performance were found. In *Chapter 4* an event-related fMRI study is presented that investigated the effect of ATD on performance and brain activation during a combined cognitive and emotional Stroop task. Fifteen healthy female volunteers were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. The results show that ATD improved performance during interference trials. In addition, ATD increased the activation in the anterior cingulate cortex (ACC) during Stroop interference in the first Stroop block. These results suggest that the increased ACC activation triggered more cognitive control and thereby improved performance during interference trials.

Previous studies showed that ATD induced a mood response in participants with a predisposition to depression, but not in participants without such predisposition. In *Chapter 5* we examined the effect of ATD on cognitive flexibility in healthy females with (FH+) and without (FH-) a family history of depression. In an event-related fMRI study we examined the effect of ATD on mood, cognitive performance and brain activation during a combined emotional and cognitive Stroop task. Twelve FH+ and fifteen FH- females were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. ATD triggered a mood response in the FH+ group only. On the behavioral level, ATD decreased the Stroop interference score and accuracy in the FH- group, but increased accuracy in the FH+ group. Individual mood changes did not correlate with performance changes. However, individual mood changes correlated with activation in the ACC during Stroop interference: the more depressed after ATD, the more activation in the ACC. This study suggests that a genetic predisposition to depression interacts with the effect of ATD on mood and cognition.

To be able to isolate the effect of ATD on error processing from the effect of ATD on feedback processing, we investigated the effect of ATD on the error-related negativity (ERN): an event-related brain potential that appears before feedback is received and thought to originate from the ACC. In *Chapter 6* an electroencephalogram (EEG) study is described that examined the effect of ATD on mood, cognitive performance and the ERN during an Eriksen Flanker task.

Twenty healthy male volunteers were tested in a counterbalanced placebo-controlled within-subject design. On the behavioral level, ATD during the first session prevented faster responding on the second balanced session. With regard to the electrophysiological data, ATD did not change the amplitude of the ERN.

In the *concluding remarks* 1) the effect of ATD on cognitive flexibility, 2) the dissociation between the effect of ATD on brain activation and performance, 3) the influence of biological and psychological factors, 4) the effect of ATD in the dmPFC, 5) the interactions of low 5-HT with other neurotransmitters and 6) the prefrontal cortex. The most important finding of this thesis is firstly, that a transient lowering of central 5-HT changes the activation in the dmPFC during cognitive flexibility in healthy volunteers. The present thesis suggests that ATD affects cognitive flexibility by changing the processing of negative feedback. Furthermore, it suggests that ATD does not impair cognitive flexibility by affecting behavioral switching (reversal learning task), response inhibition (Go/NoGo task), error processing (ERN during Eriksen Flanker task) or cognitive control during response interference (Stroop task). Considering the involvement of the dmPFC in representing and updating the value of possible future action, our data suggests that ATD affects cognitive flexibility by influencing the process of regulation of future action. Secondly, this thesis showed that a genetic predisposition to depression interacts with the effect of ATD on performance and brain activation. Future research should evaluate the mechanisms underlying individual differences and control for variables that have shown to interact with the effect of ATD on cognitive flexibility.



# Samenvatting

Onderzoek toonde aan dat serotonine (5-HT) belangrijk is voor cognitieve flexibiliteit. Er is echter weinig bekend over het effect van 5-HT manipulaties op hersenactiviteit tijdens cognitieve taken. Sinds de ontwikkeling van functionele Magnetic Resonance Imaging (fMRI) zijn we in staat hersenactiviteit tijdens cognitieve taken te meten. FMRI onderzoek wees op het belang van prefrontale cortex (PFC) structuren voor hogere cognitieve functies. Het doel van dit proefschrift was om meer inzicht te verkrijgen in de rol van PFC structuren en 5-HT in cognitieve flexibiliteit. We onderzochten het effect van acute tryptofaan depletie (ATD), een beproefde methode om 5-HT niveaus in het brein tijdelijk te verlagen, op cognitieve flexibiliteit en de daarmee samenhangende hersenactiviteit, in gezonde vrijwilligers. Naast het bespreken van de doelstelling van dit proefschrift en de gebruikte methoden, worden in de introductie cognitieve flexibiliteit, 5-HT en ATD nader besproken.

In *hoofdstuk 1* testten we een nieuwe ATD methode: tryptofaan (TRP) depletie door middel van een natuurlijk collageen eiwitmengsel. Vijftien gezonde vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebogecontroleerd within-subject design. Reversal leren, verbaal geheugen en patroonherkenning werden gemeten vóór en 3 tot 4 uur ná inname van het eiwitmengsel. Het eiwitmengsel verlaagde succesvol plasma TRP en de ratio tussen TRP en andere grote aminozuren. In de gebalanceerde of placeboconditie verhoogde het nieuwe mengsel TRP niveaus minder dan het traditionele aminozuurmengsel gewoonlijk doet. Na ATD nam de reactietijd tijdens woordherkenning toe. Er werden geen effecten van ATD op reversal learning en patroonherkenning gevonden. Dit is mogelijk te wijten aan een te korte periode tussen de inname van het eiwitmengsel en het testen.

In *hoofdstuk 2* onderzochten we het effect van een verlaagd 5-HT niveau op hersenactiviteit tijdens cognitieve flexibiliteit. In een event-related fMRI studie onderzochten we het effect van ATD op prestatie en hersenactiviteit tijdens een probabilistic reversal learning taak. Twaalf gezonde mannelijke vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebo-controlled within-subject design. ATD verhoogde de activiteit in de dorsomediale PFC tijdens een reversal switch. Er werd geen effect van ATD op stemming en taakprestatie gevonden. De data suggereert dat ATD de verwerking van negatieve feedback beïnvloedt.

Hierna onderzochten we het effect van ATD op cognitieve processen die belangrijk zijn voor cognitieve flexibiliteit, zoals response inhibitie, performance monitoring en cognitieve controle die nodig is tijdens response interferentie. In *hoofdstuk 3* wordt een event-related fMRI studie beschreven waarin we het effect van ATD op prestatie en hersenactiviteit tijdens een aangepaste Go/NoGo taak onderzochten. Dertien gezonde mannelijke vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebogecontroleerd within-subject design. ATD verlaagde de activiteit in de dorsomedial PFC tijdens performance monitoring, maar had geen effect op hersenactiviteit tijdens response inhibitie. Er werden geen effecten gevonden op stemming en taakprestatie. In *hoofdstuk 4* wordt een event-related fMRI studie gepresenteerd waarin we het effect van ATD op prestatie en hersenactiviteit tijdens een gecombineerde cognitieve en emotionele Stroop taak onderzochten. Vijftien gezonde vrouwelijke vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebogecontroleerd within-subject design. ATD verbeterde de prestatie tijdens Stroop interferentie en verhoogde de activiteit in de anterieure cingulate cortex (ACC) tijdens Stroop interferentie in het eerste Stroop blok. Deze resultaten suggereren dat de verhoogde ACC activatie meer cognitieve controle triggerde waardoor de prestatie verbeterde.

Onderzoek liet zien dat ATD stemming verlaagt in deelnemers met een genetische gevoeligheid voor depressie. In *hoofdstuk 5* onderzochten we het effect van ATD op cognitieve flexibiliteit in gezonde vrouwen met (FH+) en zonder (FH-) depressie in de directe familie. In een event-related fMRI studie onderzochten we het effect van ATD op stemming, prestatie en hersenactiviteit tijdens een gecombineerde cognitieve en emotionele Stroop taak. Twaalf FH+ en vijftien FH- vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebogecontroleerd within-subject design. ATD verlaagde de stemming in de FH+ groep. ATD verlaagde de Stroop interferentie score en de accuratesse in de FH-, maar verhoogde de accuratesse in de FH+ groep. Individuele stemmingsveranderingen correleerden niet met taakprestatie maar wel met de activiteit in de ACC tijdens Stroop interferentie: hoe depressiever na ATD hoe meer activiteit in de ACC. Deze studie toont dat een genetische gevoeligheid voor depressie interacteert met het effect van ATD op stemming en cognitie.

Om het effect van ATD op het verwerken van fouten te kunnen scheiden van het effect van ATD op het verwerken van negatieve feedback, onderzochten we het effect van ATD op de 'error-related negativity' (ERN). In *hoofdstuk 6* onderzochten we in een elektro-encefalografen (EEG) studie het effect van ATD op stemming, prestatie en de ERN tijdens een Eriksen Flanker taak. Twintig gezonde mannelijk vrijwilligers werden getest in een gerandomiseerd placebogecontroleerd within-subject design. ATD tijdens de eerste sessie

voorkwam dat de proefpersonen sneller reageerden tijdens de tweede sessie. ATD had geen effect op de ERN.

We besluiten met een interpretatie van de resultaten. De volgende onderwerpen worden besproken: 1) het effect van ATD op cognitieve flexibiliteit, 2) de dissociatie tussen het effect van ATD op hersenactiviteit en gedrag, 3) de invloed van biologische en psychologische factoren, 4) het effect van ATD op activiteit in de dorsomediale PFC, 5) de interactie van verlaagd 5-HT met andere neurotransmitters en 6) de PFC. De belangrijkste bevinding van dit project is allereerst dat een tijdelijke verlaging van 5-HT de activatie in de dorsomediale PFC verandert terwijl gezonde vrijwilligers een taak uitvoeren die cognitieve flexibiliteit vereist. Dit proefschrift suggereert dat ATD cognitieve flexibiliteit verstoort via een verandering in de verwerking van negatieve feedback. Verder laat dit proefschrift zien dat ATD cognitieve flexibiliteit niet verstoort via een effect op gedragsaanpassingen (reversal learning taak), response inhibitie (Go/NoGo taak), het verwerken van fouten (performance monitoring tijdens Go/NoGo taak) of cognitieve controle tijdens response interferentie (Stroop taak). De dorsomedial PFC is betrokken bij het representeren en het updaten van de waarde van toekomstig gedrag. Dit proefschrift suggereert dan ook dat ATD cognitieve flexibiliteit beïnvloedt via de regulatie van toekomstig gedrag. Een tweede belangrijke bevinding is dat een genetische gevoeligheid voor depressie interacteert met het effect van ATD op stemming, gedrag en hersenactiviteit. Toekomstig onderzoek dient de mechanismen die ten grondslag liggen aan individuele verschillen te onderzoeken. Verder dient toekomstig ATD onderzoek te controleren voor variabelen waarvan bekend is dat ze interacteren met het effect van ATD op cognitieve flexibiliteit.