

Cognitive and electrophysiological responses to dopaminergic manipulations

Citation for published version (APA):

Linssen, A. M. W. (2013). *Cognitive and electrophysiological responses to dopaminergic manipulations*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130118a1>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130118a1](https://doi.org/10.26481/dis.20130118a1)

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

Dopamine is a neurotransmitter that is involved in several neuropsychiatric conditions with cognitive impairment including Parkinson's Disease, schizophrenia and ADHD. As recent advances in pharmacological treatment of these conditions have been disappointing, psychopharmacological research in this area continues to be highly relevant. A first step in the improvement of treatment of dopamine-associated diseases is to increase our knowledge about the dopamine system. Therefore, the first part of this dissertation aimed to determine the role of dopamine in cognitive function in the healthy population, primarily focusing on (working) memory.

Furthermore, research aimed at advancing pharmacological treatment of diseases in which dopamine is involved would be aided by a biomarker for dopamine activity. This dissertation proposed the use of contingent negative variation (CNV) amplitude as a marker of dopamine activity in the basal ganglia. Such a marker could be used to quickly verify whether interventions that are thought to elevate dopamine in that region actually do so. Therefore, the second part of this dissertation aimed to validate the CNV as a dopaminergic biomarker reflecting changed activity in the midbrain. To this end experiments were designed in which dopamine was deliberately manipulated

In the experimental studies described in this dissertation, dopamine activity and availability were experimentally elevated by administration of methylphenidate and levodopa respectively. Methylphenidate blocks the reuptake of dopamine and noradrenaline. Levodopa is the precursor of dopamine. A reduction of dopamine activity was achieved by depleting the brain of the dopamine precursors tyrosine and phenylalanine.

Part 1 discussed the role of dopamine in cognition. In chapter 1 the available literature on cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers was reviewed. In this review the extent to which methylphenidate enhanced cognitive performance in a certain domain was quantified by a percentage that reflected the number of studies showing positive effects of methylphenidate. To evaluate whether the dose-response relationship followed an inverted-U-shaped curve, methylphenidate effects on cognition were also quantified for low, medium and high doses respectively. The studies reviewed showed that methylphenidate improved cognitive performance in the healthy population in the domains of working memory (68%) and speed of processing (57%), and to a lesser extent also improved verbal learning and memory (34%), reasoning and problem solving (18%) and attention and vigilance (15%), but did not have an effect on visual learning and memory. Methylphenidate effects were shown to be dose dependent and the dose response relationship differed between cognitive domains.

Chapter 2 described a study in which dose related effects of methylphenidate on declarative memory, working memory, attention and executive function were investigated in healthy young volunteers. In a placebo-controlled crossover design 19 male participants (mean age: 23.4) were tested after a single dose of 10, 20 or 40 mg of methylphenidate. Performance on the 30 minute delayed recall test of a word learning task improved by 20 and 40 mg of methylphenidate. Methylphenidate also improved set shifting and stop signal task performance but did not affect spatial working memory or planning task performance. As this was the first study to report dose-related effects of methylphenidate on declarative memory consolidation in healthy volunteers, we aimed to replicate these findings in the study described in the next chapter.

Besides replicating the previous results from chapter 2, chapter 3 aimed to study the dopaminergic contribution to the methylphenidate effects, as methylphenidate inhibits the reuptake of both dopamine and noradrenaline. To this end, effects of 40 mg of methylphenidate on memory performance were compared to 100 mg of levodopa in a placebo-controlled crossover study with 30 healthy volunteers (20 males, 10 females, mean age: 20.7). Methylphenidate did not improve 30 minute delayed recall. However, performance on the 24 hour delayed recall was better when words were learned under influence of methylphenidate compared to placebo and levodopa. Methylphenidate and levodopa had opposite effects on (working) memory task performance and electrophysiological correlates. Together the results of chapter 2 and 3 suggested that memory enhancing effects of methylphenidate were more pronounced when the circumstances were more challenging. Furthermore, it is likely that the levodopa manipulation in chapter 3 did not lead to enhanced dopaminergic activity.

The last chapter of part 1 of this dissertation, Chapter 4, described a study on the effects of a reduction of dopamine activity achieved by tyrosine/phenylalanine depletion (TPD). In a double blind placebo-controlled crossover design, the effect of TPD on memory performance and its electrophysiological correlates was studied in 17 healthy volunteers (6 males, 11 females, mean age: 21.1). Working memory performance was not affected by TPD. However, event-related potential (ERP) measures were affected by the treatment, indicating that TPD impaired stimulus processing during working memory performance. Performance on the word learning test was not impaired after TPD but alterations in ERP measures suggested adverse effects of TPD on memory-related processing.

Part 2 focused on psychomotor control and how it is mediated by dopamine. As a first step in the validation of the CNV paradigm, differences between several paradigms that elicit a CNV were studied in chapter 5. The

CNV is a slow negative shift in the electroencephalogram and is observed during response preparation. In an effort to optimize the CNV paradigm, a task using dynamic stimuli was developed. In the first experiment, 19 healthy male volunteers (mean age: 23.4) were subjected to the classic Traffic light (TL) task and the new dynamic Lines task. In the Lines task, response time was faster and CNV amplitude was larger compared to the TL task. In the second experiment, 20 healthy participants (10 males, 10 females, mean age: 23.0) were tested on a Go/No-go version of the Lines task. Response times increased as the probability of response requirement decreased. CNV amplitude was larger when probability of response requirement was higher. Thus the Lines task promoted response preparation and was employed in subsequent pharmacological studies alongside the Traffic Light task.

To determine sensitivity of CNV amplitude to dopamine activity the study described in chapter 6 assessed CNV amplitude in 19 healthy male volunteers (mean age: 23.4) after administration of placebo or 10, 20 or 40 mg of methylphenidate. Methylphenidate dose-dependently increased CNV amplitude and decreased reaction times. These results indicated that dopamine availability increased response readiness as measured by the CNV paradigm. The CNV appeared to be a good candidate biomarker for assessing changes in dopaminergic function. However, because methylphenidate inhibits reuptake of dopamine but also of noradrenaline, it could not be stated with certainty whether these findings could be ascribed solely to increased dopamine levels.

Therefore, Chapter 7 aimed to determine selectivity of the CNV for dopamine activity. To investigate the specific dopaminergic influence on the CNV amplitude the effects of 40 mg methylphenidate on CNV were compared to those of 100 mg of the dopamine precursor levodopa in a placebo-controlled crossover study testing 30 healthy volunteers (20 males, 10 females, mean age: 20.7). Methylphenidate and levodopa had opposite effects on CNV amplitude and reaction time: methylphenidate increased CNV amplitude and decreased reaction time in comparison with levodopa. It was suggested that levodopa might not have led to enhanced dopamine activity or that combined dopamine- and noradrenaline reuptake inhibition may be essential to enhance response readiness and that methylphenidate effects may be more pronounced if conditions are more demanding.

In the general discussion the findings from the studies in this dissertation were reviewed to form a comprehensive view with respect to the two central aims of this thesis. The cognition enhancing effects of methylphenidate suggested that dopamine plays a role in cognitive functions such as verbal learning and memory, working memory, attention and speed of processing. Healthy individuals may particularly benefit from

methylphenidate's enhancing effects under challenging circumstances. However, the evidence is limited by the fact that methylphenidate is not a pure dopaminergic drug and that the attempt to show that the effects were specifically dopamine dependent failed. This issue also played a role in the validation of the CNV as a dopaminergic biomarker. CNV possesses characteristics that are important for a biomarker, but the findings described in the present dissertation provide insufficient support to claim a role of the CNV as a biomarker that is specific for dopaminergic activity.

SAMENVATTING

Dopamine is een neurotransmitter die betrokken is bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen waarbij sprake is van cognitieve beperkingen zoals de ziekte van Parkinson, schizofrenie en ADHD. Aangezien de mate van vooruitgang in farmacologische behandeling van deze aandoeningen de laatste tijd teleurstellend is geweest, blijft psychofarmacologisch onderzoek van groot belang. Een eerste stap in de verbetering van behandeling van dopamine gerelateerde ziekten is het vergroten van onze kennis van het dopamine systeem. Daarom heeft het eerste deel van dit proefschrift als doel te bepalen wat de rol van dopamine is in het cognitief functioneren van gezonde mensen, waarbij de focus ligt op het (werk)geheugen.

Daarnaast zou onderzoek met als doel farmacologische behandeling van ziekten waarbij dopamine betrokken is te verbeteren ook gebaat zijn bij het vinden van een biomarker van dopamine activiteit. In dit proefschrift wordt de amplitude van de *Contingent Negative Variation* (CNV) voorgesteld als marker van dopamine activiteit in de basale ganglia. Een marker zou gebruikt kunnen worden om sneller vast stellen of interventies die geacht worden het dopamine niveau te verhogen dit ook daadwerkelijk doen. Daarom is het doel van het tweede deel van dit proefschrift om de CNV te valideren als biomarker die veranderde dopamine activiteit in de midden-hersenen aangeeft. Met dit doel werden experimenten ontworpen waarin het dopamine niveau gemanipuleerd werd.

In de experimentele studies die in dit proefschrift beschreven worden, werd dopamine activiteit experimenteel verhoogd door toediening van metylfenidaat en levodopa. Methylfenidaat blokkeert de heropname van dopamine en noradrenaline. Levodopa is de precursor van dopamine. Een verlaging van dopamine activiteit werd bereikt door de beschikbaarheid van de dopamine grondstoffen tyrosine en fenylalanine te verminderen.

Deel 1 beschrijft de rol van dopamine in cognitie. In hoofdstuk 1 wordt de beschikbare literatuur over de cognitieve effecten van metylfenidaat in gezonde vrijwilligers beschreven. In dit hoofdstuk wordt de mate waarin metylfenidaat cognitieve prestaties binnen specifieke domeinen verbetert, uitgedrukt in een percentage dat weergeeft hoeveel studies positieve effecten van metylfenidaat lieten zien. Om na te gaan of de dosis-response curve een omgekeerde U vorm had, werden metylfenidaat effecten op cognitie ook gekwantificeerd voor respectievelijk lage, middelhoge en hoge doseringen. De studies lieten zien dat metylfenidaat cognitieve prestaties van de gezonde populatie verbeterde binnen de domeinen werkgeheugen (68%), en verwerkingssnelheid (57%), en in mindere mate ook verbaal leren en geheugen (34%), redeneren en probleem oplossen (18%) en aandacht en vigilantie (15%), maar geen effect had op visueel leren en

geheugen. Metylfenidaat effecten waren afhankelijk van de dosering en de vorm van de dosis-respons curve verschilde per cognitief domein.

Hoofdstuk 2 beschreef een experiment waarin dosis gerelateerde effecten van methylfenidaat op declaratief geheugen, werkgeheugen, aandacht en executief functioneren werden onderzocht in gezonde jonge vrijwilligers. In een placebo gecontroleerd experiment werden 19 mannelijke proefpersonen (gemiddelde leeftijd: 23.4) getest na een enkele dosering van 10, 20 of 40 mg methylfenidaat. Prestatie op een geheugentest 30 minuten na een woordenleertaak verbeterde na inname van 20 en 40 mg methylfenidaat. Methylfenidaat verbeterde ook de prestatie op de zogenaamde *set-shifting* en *stop signal* taken maar had geen effect op spatueel werkgeheugen of planning. Omdat dit de eerste studie was die dosis-gerelateerde effecten van methylfenidaat op consolidatie in het declaratief geheugen van gezonde vrijwilligers gerapporteerd heeft, stelden we ons als doel deze bevindingen te repliceren in een studie die in het volgende hoofdstuk werd besproken.

Behalve het repliceren van eerdere resultaten uit hoofdstuk 2, had hoofdstuk 3 als doel om te bestuderen in welke mate dopamine bijdraagt aan de methylfenidaat effecten, aangezien methylfenidaat heropname van zowel dopamine als noradrenaline remt. Daarom werden de effecten van 40 mg methylfenidaat op geheugenprestaties vergeleken met 100 mg levodopa in een placebo gecontroleerde gebalanceerde studie met 30 gezonde vrijwilligers (20 mannen, 10 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 20.7). Methylfenidaat leidde niet tot verbetering van prestatie op de geheugentest die 30 minuten na het leren werd afgenomen. Echter, na 24 uur was het geheugen voor woorden die onder invloed van methylfenidaat werden geleerd wel beter dan bij placebo en levodopa. Methylfenidaat en levodopa hadden tegengestelde effecten op (werk)geheugen en hun electrofysiologische correlaten. Samen wijzen de resultaten uit de hoofdstukken 2 en 3 erop dat geheugen verbeterende effecten van methylfenidaat duidelijker aanwezig zijn wanneer de omstandigheden uitdagender zijn. Het is bovendien waarschijnlijk dat de levodopa manipulatie uit hoofdstuk 3 niet heeft geleid tot verhoogde dopamine activiteit.

Het laatste hoofdstuk van deel 1 van dit proefschrift, hoofdstuk 4, beschreef een studie naar de effecten van een reductie van dopamine activiteit die bereikt werd door tyrosine/fenylalanine depletie (TFD). In een dubbelblind placebo gecontroleerd gebalanceerd design, werd het effect van TFD op geheugen en de electrofysiologische correlaten bestudeerd in 17 gezonde vrijwilligers (6 mannen, 11 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 21.1). Werkgeheugen prestatie werd niet beïnvloed door TFD. Echter, *Event-related Potentials* (ERPs) werden wel beïnvloed door de behandeling, wat er op wees dat TFD stimulus verwerking tijdens werkgeheugen taken verslechterde.

Prestatie op de woordenleertaak was niet aangetast na TFD maar veranderingen in de ERP maten suggereerden wel nadelige effecten van TFD op geheugen gerelateerde verwerkingsprocessen.

Deel 2 focuste op psychomotore controle en hoe deze gemedieerd wordt door dopamine. Als een eerste stap in de validatie van de CNV werden verschillen tussen paradigma's die een CNV oproepen bestudeerd in hoofdstuk 5. De CNV is een langzame negatieve golf in het electroencefalogram die geobserveerd wordt tijdens respons voorbereiding. In een poging om het CNV paradigma te optimaliseren werd er een taak met dynamische stimuli ontwikkeld. In het eerste experiment werden 19 gezonde mannelijke vrijwilligers (gemiddelde leeftijd 23.4) onderworpen aan de klassieke Verkeerslichttaak en de nieuwe dynamische Lijntaak. In de Lijntaak waren de responstijd en de CNV amplitude groter in vergelijking met de Verkeerslichttaak. In het tweede experiment werden 20 gezonde proefpersonen (10 mannen, 10 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 23.0) getest op een Go/No-go versie van de lijntaak. Responstijden werden langer naarmate de kans dat men moest reageren afnam. De lijntaak bevorderde dus respons voorbereiding en zal in vervolg studies naast de Verkeerslichttaak gebruikt worden.

Om de gevoeligheid van de CNV amplitude voor dopamine activiteit te bepalen werden in de studie beschreven in hoofdstuk 6, 19 gezonde mannelijke vrijwilligers (gemiddelde leeftijd: 23.4) getest na toediening van placebo of 10, 20 of 40 mg metylfenidaat. Metylfenidaat vergrootte de CNV amplitude en verkortte reactie tijden op een dosisafhankelijke wijze. Deze resultaten wijzen erop dat dopamine beschikbaarheid de bereidheid te reageren, zoals gemeten met de CNV taak, verbetert. De CNV leek een goede kandidaat biomarker te zijn voor het meten van veranderingen in dopaminerge functies. Echter, omdat metylfenidaat heropname van zowel dopamine als noradrenaline remt kan niet met zekerheid worden gezegd of deze bevindingen enkel en alleen aan verhoogde dopamine niveaus kunnen worden toegeschreven.

Daarom had hoofdstuk 7 als doel om de gevoeligheid van de CNV voor dopamine activiteit te bepalen. Om de specifieke dopaminerge invloed op de CNV amplitude te bepalen werden de effecten van 40 mg metylfenidaat op de CNV vergeleken met die van 100 mg van de dopamine precursor levodopa in een placebo gecontroleerde gekruiste studie waarin 30 gezonde vrijwilligers (20 mannen, 10 vrouwen, gemiddelde leeftijd: 20.7) werden getest. Metylfenidaat en levodopa hadden tegengestelde effecten op de CNV amplitude en reactietijd: metylfenidaat verhoogde de CNV amplitude en verkortte de reactietijd in vergelijking met levodopa. Er werd gesuggereerd dat levodopa ofwel niet tot een verhoging in dopamine activiteit had geleid

ofwel dat gecombineerde dopamine- en noradrenaline heropname remming essentieel zou kunnen zijn voor het verbeteren van bereidheid te reageren. Daarnaast werd gesuggereerd dat metylfenidaat effecten duidelijker aanwezig zijn als de condities uitdagender zijn.

In de algemene discussie werden de bevindingen van dit proefschrift nader bekeken om zo een samenhangend beeld te krijgen van twee centrale doelstellingen van dit proefschrift. De cognitieve verbeterende effecten van metylfenidaat suggereren dat dopamine een rol speelt in cognitieve functies als verbaal leren en geheugen, werkgeheugen, aandacht en verwerkingssnelheid. Gezonde individuen zouden in het bijzonder van metylfenidaat kunnen profiteren wanneer de omstandigheden uitdagend zijn. Echter, het bewijs is beperkt doordat metylfenidaat geen puur dopaminerge stof is en dat de poging om aan te tonen dat de effecten specifiek dopamine afhankelijk zijn gefaald heeft. Dit probleem speelde ook een rol bij de validatie van de CNV als dopaminerge biomarker. De CNV bezit eigenschappen die belangrijk zijn voor een biomarker, maar de bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift vormen onvoldoende bewijs om te beweren dat de CNV een biomarker kan zijn die specifiek is voor dopaminerge activiteit.

