

Can PDE inhibition improve cognition? : Translational insights

Citation for published version (APA):

Reneerkens, O. A. H. (2013). *Can PDE inhibition improve cognition? : Translational insights*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20130418or>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130418or](https://doi.org/10.26481/dis.20130418or)

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

The aim of this thesis was to investigate whether PDE inhibition can improve cognition by using a translational approach. The general introduction (**Chapter 1**) described the rationale of this thesis and the aims of the studies we conducted. In **Chapter 2** we reviewed and discussed the literature on the effects of PDE-Is on cognition across species.

In **Chapter 3** we examined the effects of PDE5 inhibition on memory in the ORT and determined whether compound penetration of the BBB is required for this activity. Vardenafil was shown to cross the BBB, but UK-343,664 did not. Vardenafil improved time-dependent memory decay and reversed the MK-801-induced memory deficit whereas UK-343,664 had no effect. However, both PDE5-Is attenuated the memory impairment induced by scopolamine. Co-administration of UK-343,664 and scopolamine did not alter the brain partitioning of either molecule which suggests that the positive effect of UK-343,664 on scopolamine-induced memory decay might arise from peripheral PDE5 inhibition. The results imply that there may be multiple mechanisms that mediate the efficacy of PDE5 inhibition to improve memory performance in tasks such as the ORT and that these involve PDE5 located both within and outside of the brain.

In **Chapter 4** we presented the effects of PDE2 and PDE10 inhibition on memory function in the ORT using the scopolamine- and MK-801-induced memory deficit model. Both PDE2-I BAY 60-7550 and PDE10-I PQ-10 attenuated the scopolamine-induced as well as the MK-801-induced memory deficits. PQ-10 was highly brain penetrant, whereas 60-7550 levels in the brain were very low after oral treatment. We concluded that since BAY 60-7550 and PQ-10 reversed both scopolamine- and MK-801-induced memory deficits, this supports the notion that dual substrate PDE inhibitors might be suitable candidates for cognition enhancement.

In **Chapter 5** we explored the effects of PDE5 inhibition on auditory sensory gating in rats and humans. Significant gating was only found for the N1 component in rats, while all three peaks P1, N1 and P2 showed gating in humans, i.e. the response to the second sound click was decreased as compared to the first for these deflections. Administration of vardenafil did neither have an effect on sensory gating in rats nor in humans. These results imply that the positive effects of PDE5 inhibition on cognition are not mediated by more early phases of information processing.

In **Chapter 6** we focused on the effects of PDE2 (BAY 60-7550), PDE5 (vardenafil) and PDE10 (PQ-10) inhibition on sensory gating in rats. EEG was recorded from the hippocampus, striatum, and vertex. Sensory gating was found for the N1 in the vertex and hippocampus, as revealed by diminished amplitudes to S2 compared to S1. Administration of PDE-Is did not affect sensory gating. However, PDE2 inhibition increased the P1 peak after presentation of S1 at the vertex and PQ-10 increased the N1 peak in general compared to vehicle treatment at the hippocampus. These findings suggest that the positive effects of PDE5 inhibition on cognition previously found in animals are possibly the result of an effect on higher cognitive functioning specifically whereas the cognition enhancing effects of PDE2 and PDE10 inhibition might also be influenced by effects on earlier stages of information processing.

SUMMARY

In **Chapter 7** we assessed whether the PDE5-I vardenafil improves memory and executive functioning and affects EEG in healthy young adults. No prominent effects of vardenafil on cognition were found; participants only made more mistakes on a reaction time task after 20 mg vardenafil. During encoding of words, the P300 was generally smaller after vardenafil treatment. Furthermore, the N400 was larger after vardenafil 10 mg than placebo and 20 mg treatment in a spatial memory task at Fz. Finally, headache and feeling weak were reported more after vardenafil treatment. Vardenafil did not affect cognitive performance of healthy adults and showed only some incidental effects on ERPs. These findings in humans do not corroborate the cognition enhancing effects of PDE5-Is in healthy animals.

In **Chapter 8** we evaluated the main findings of this thesis and addressed several methodological considerations. In addition, clinical implications and suggestions for future research were discussed. We concluded that specific PDE-Is can improve cognition and the potential of these PDE-Is as cognition enhancers needs to be elucidated in future translational research.

Samenvatting

Het doel van dit proefschrift was om met behulp van een translationele aanpak te onderzoeken of fosfodiesterase (phosphodiesterase: PDE) remming cognitie kan verbeteren. De algemene introductie (**Hoofdstuk 1**) beschreef de motivering van dit proefschrift en de doelen van de experimenten die we hebben uitgevoerd. In **Hoofdstuk 2** gaven we een overzicht van de literatuur over de effecten van PDE remmers op cognitie in verschillende diersoorten.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de effecten van PDE remming op geheugen in de object herkenningstaak (object recognition task: ORT) en bepaalden we of de PDE remmers de bloed-hersenbarrière moeten passeren om een effect uit te oefenen. We lieten zien dat vardenal de bloed-hersenbarrière passeerde, maar dat UK-343,664 dat niet deed. Vardenafil verbeterde tijdsafhankelijk verval van het geheugen en maakte de geheugengebreken die veroorzaakt werden door MK-801 ongedaan. UK-343,664 had geen effect. Beide PDE5 remmers wisten echter de verslechtering in geheugen die opgewekt werd door scopolamine ongedaan te maken. Gelijktijdige toediening van UK-343,664 en scopolamine had geen effect op de mate waarin deze stoffen in het brein kwamen, wat erop duidt dat de positieve effecten van UK-343,664 op geheugenproblemen geïnduceerd door scopolamine mogelijk veroorzaakt worden door perifere PDE5 remming. Deze resultaten impliceren dat er mogelijk meerdere mechanismen zijn die de werkzaamheid van PDE remming wat betreft geheugen verbetering op taken zoals de ORT kunnen beïnvloeden en dat deze zowel PDE5 in als buiten het brein omvatten.

In **Hoofdstuk 4** presenteerden we de effecten van PDE2 en PDE10 remming op geheugen in de ORT waarbij het geheugen werd verslechterd door scopolamine of MK-801. De PDE2 remmer BAY 60-7550 en PDE10 remmer PQ-10 maakten beide de geheugenproblemen die veroorzaakt werden door zowel scopolamine als MK-801 toediening ongedaan. De hoeveelheid PQ-10 in het brein was hoog na orale toediening, terwijl de hoeveelheid BAY 60-7550 erg laag was. We concludeerden dat PDE remmers die zowel effect hebben op cAMP als cGMP geschikte kandidaten zijn om cognitie te verbeteren.

In **Hoofdstuk 5** exploreerden we de effecten van PDE5 remming op auditieve sensorische filtering in ratten en mensen. Significante filtering werd alleen gevonden voor de N1 component in ratten, terwijl bij mensen alledrie de pieken, P1, N1 en P2, filtering lieten zien, dat wil zeggen dat de reactie op de tweede geluidsstimulus afgenomen was ten opzichte van de eerste voor deze pieken. Toediening van vardenafil had geen effect op sensorische filtering in ratten, noch in mensen. Deze resultaten doen vermoeden dat de positieve effecten van PDE5 inhibitie op cognitie niet gemedieerd worden door vroegere fases van informatieverwerking.

In **Hoofdstuk 6** hebben we ons gericht op de effecten van PDE2 (BAY 60-7550), PDE5 (vardenafil) en PDE10 (PQ-10) remming op sensorische filtering in ratten. EEG activiteit werd opgenomen van de hippocampus, het striatum en de vertex. Sensorische filtering werd gevonden voor de N1 in de vertex en hippocampus, zoals verminderde amplitudes na de S2 ten opzichten van de S1 lieten zien. Toediening van PDE remmers had geen invloed op

SAMENVATTING

deze sensorische filtering. PDE2 remming vergrootte echter wel de P1 component van de vertex na de presentatie van S1 en PQ-10 vergrootte de N1 piek van de hippocampus in zijn geheel in vergelijking tot vehicle behandeling. Deze bevindingen duiden erop dat de positieve effecten van PDE5 inhibitie op cognitie die eerder gevonden zijn in dieren waarschijnlijk specifiek het resultaat zijn van een effect op hoger cognitief functioneren, terwijl de cognitie-verbeterende effecten van PDE2 en PDE10 remming mogelijk ook beïnvloed worden door effecten op eerdere fases van informatieverwerking.

In **Hoofdstuk 7** hebben we onderzocht of de PDE5 remmer vardenafil het geheugen en executief functioneren verbetert en EEG beïnvloedt in gezonde jongvolwassenen. Er werden geen prominente effecten van vardenafil op cognitie gevonden; deelnemers maakten alleen meer fouten op een reactietaak na inname van 20 mg vardenafil. Tijdens het coderen van woorden was de P300 over het algemeen kleiner na behandeling met vardenafil. Verder was de N400 van de Fz in de spatiële geheugentaak groter na toediening van 10 mg vardenafil dan placebo en 20 mg. Tenslotte werd er vaker melding gemaakt van hoofdpijn en gevoel van zwakte na behandeling met vardenafil. Vardenafil had geen effect op de cognitieve prestatie van gezonde volwassenen en liet alleen enkele incidentele effecten op ERPs zien. Deze resultaten in mensen zijn niet in lijn met de cognitie-verbeterende effecten van PDE remmers in gezonde dieren.

In **Hoofdstuk 8** evalueerden we de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift en schonken we aandacht aan enkele methodologische overwegingen. Verder werden klinische implicaties en voorstellen voor toekomstig onderzoek besproken. We concludeerden dat specifieke PDE remmers cognitie kunnen verbeteren en dat het potentieel van deze PDE remmers als cognitie verbeteraars verder bekeken moet worden in toekomstig translationeel onderzoek.