

---

**Meta-analyses naar de relaties tussen risicovarianten van dopaminegenen dan  
wel het serotoninegenen en executieve functies**

---

Esther Zweistra

0947261

Master Education and Child Studies, Afdeling Clinical Child and Adolescent Studies  
Universiteit Leiden, Leiden, Nederland

Augustus 2013

---

Begeleiders:

Mw. Dr. C. A. T. Kegel & Mw. R. D. Plak, MSc

Tweede lezer:

Mw. Dr. M. J. van Dijken

---

## Voorwoord

Voor u ligt mijn masterscriptie over de relatie tussen risicovarianten van dopaminegenen dan wel het serotoninegen en executieve functies. Deze scriptie is geschreven ter afsluiting van de masteropleiding Pedagogische Wetenschappen aan de Universiteit Leiden. Het schrijven van de scriptie heb ik als een zeer leerzame periode ervaren. Allereerst wil ik mijn scriptiebegeleiders mevrouw Kegel en mevrouw Plak bedanken, aangezien zij het onderwerp voor deze scriptie hebben voorgedragen. In deze scriptie heb ik een groot deel van de kennis van de masteropleiding kunnen verwerken en daarbij in het bijzonder de track die ik het meest interessant vind; namelijk neuroscience.

Het enthousiasme van mevrouw Kegel en mevrouw Plak, stimuleerde mij om hard te werken. Mijn dank gaat dan ook uit naar hen. Zonder de steun van Lisette Vermeulen zou deze scriptie echter niet in deze vorm tot stand zijn gekomen. We hebben een half jaar lang samen alle stappen van de meta-analyse doorlopen. Zonder deze prettige samenwerking had ik dit resultaat niet in zo'n korte tijd kunnen bewerkstelligen. Naast het schrijven van de meta-analyse, heb ik ook veel geleerd van het onderzoek 'Wat werkt voor wie'. De afname van het DNA en de schrijftaken bij kleuters op verschillende basisscholen, zorgde ervoor dat er naast het theoretische gedeelte ook een praktisch gedeelte was. Ik ben dan ook erg benieuwd naar de resultaten van dat onderzoek. Daarnaast heb ik het zeer op prijs gesteld dat mevrouw Plak aanwezig was tijdens de presentatie van de scriptie. Vragen tijdens dat symposium hebben geholpen om de scriptie kritisch te evalueren en te verbeteren. Ook wil ik graag mevrouw van Dijken bedanken voor haar feedback op de scriptie. Tot slot zou ik mijn ouders en vriendinnen graag willen bedanken voor hun steun, luisterend oor en ook hun enthousiasme over dit onderwerp.

Ik wens u veel plezier met het lezen van mijn scriptie.

Esther Zweistra

Noordwijk, 27 augustus 2013

## Inhoudsopgave

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABSTRACT</b>                              | <b>4</b>  |
| <b>INLEIDING</b>                             | <b>5</b>  |
| EXECUTIEVE FUNCTIES                          | 5         |
| COMT   | 6         |
| DRD4   | 7         |
| DRD2   | 7         |
| DAT1   | 7         |
| MAOA   | 8         |
| 5-HTTLPR                                     | 8         |
| HYPOTHESEN                                   | 9         |
| <b>METHODE</b>                               | <b>11</b> |
| LITERATUURSTUDIE                             | 11        |
| <i>Codeersysteem.</i>                        | 12        |
| <i>Karakteristieken van studies.</i>         | 13        |
| <i>COMT.</i>                                 | 13        |
| <i>DRD4.</i>                                 | 15        |
| <i>DRD2.</i>                                 | 16        |
| <i>DAT1.</i>                                 | 17        |
| <i>MAOA.</i>                                 | 18        |
| <i>5-HTTLPR.</i>                             | 18        |
| META-ANALYTISCHE PROCEDURES                  | 19        |
| <b>RESULTATEN</b>                            | <b>20</b> |
| COMT   | 20        |
| DRD4   | 22        |
| DRD2   | 23        |
| DAT1   | 25        |
| MAOA   | 26        |
| 5-HTTLPR                                     | 27        |
| MODERATORANALYSE                             | 28        |
| <b>DISCUSSIE</b>                             | <b>29</b> |
| DIFFERENTIËLE ONTVANKELIJKHEID               | 31        |
| BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK                | 31        |
| HET BELANG VOOR DE WETENSCHAP EN DE PRAKTIJK | 32        |
| AANBEVELINGEN VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK      | 32        |
| <b>LITERATUURLIJST</b>                       | <b>34</b> |

## Abstract

This research focused on the relationship between risk variations of dopamine genes as well as the serotonin gene and executive functions. To conduct a series of meta analyses, several electronic databases concerning these genes were consulted. The analyses encompass the following dopamine genes: COMT, DRD4, DRD2, DAT1 and MAOA. It also encompasses the serotonin gene 5-HTTLPR. The executive functions that will be discussed are inhibition, cognitive flexibility, working memory, planning, and attention. All studies were encoded independently by two coders. The variables are age, sample sizes, DNA deduction, category of the construct's result (which is part of the executive functions), measuring methods, and the genes with the accompanying polymorphisms. The genes COMT and DRD4 showed relationships between the risk variations of these genes and the executive functions. People with the risk variation of the COMT and the DRD4 genes performed less well when it came to the executive functions, compared to people who did not have this variation. In addition to this, age is a moderator in the relationship between polymorphisms of the COMT gene and the executive functions. The difference between the Met-Met variant and the Val-Val variant of the COMT gene was larger when it came to the executive functions concerning people of twenty-one years old and older; the difference is smaller for people younger than twenty-one. The genes DRD2, DAT1, MAOA and 5-HTTLPR did not show any relationship between the risk variations of these genes and executive functions. Heterogeneity and publication bias could have restrained the relationships between dopamine genes and the executive functions. Throughout this research the perspective of the theory of differential susceptibility will be maintained. Also, this research will illustrate how the results are contributing to science, and how they are useful in practice.

*Keywords: executive functions, meta-analysis, dopamine-related genes, serotonin, Dopamine D4 receptor gene, Dopamine D2 receptor gene, dopamine-transporter gene, COMT, MAOA, 5HTTLPR, attention, working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, planning*

## Inleiding

### Executieve functies

In dit onderzoek zal de relatie tussen risicovarianten van dopaminegeenen en executieve functies en tussen de risicovariant van het serotoninegeen en executieve functies onderzocht worden. Executieve functies kunnen worden gedefinieerd als complexe cognitieve processen die gedrag (en gedachten) op een bepaalde manier reguleren zodat het effectief en doelgericht kan zijn (Geurts & Huizinga, 2011). Executieve functies bestaan uit verschillende componenten en zijn belangrijk in nieuwe en/of onbekende situaties. Binnen de neuropsychologie worden executieve functies omschreven als een overkoepelend construct van de cognitieve processen: inhibitie, werkgeheugen, planning, cognitieve flexibiliteit (en aandacht) (Niendam et al., 2012). Inhibitie is de vaardigheid om gedrag te beheersen (zowel handelingen, emoties als gedachten) door het gedrag te stoppen en/of af te remmen (Niendam et al., 2012). Het werkgeheugen bestaat uit cognitieve processen om informatie tijdelijk beschikbaar te houden en mentale taken te kunnen verrichten (Geurts & Huizinga, 2011). Planning is vooruitdenken en hiernaar handelen en daarbij een ordening maken van de tussenstappen die gemaakt dienen te worden (Geurts & Huizinga, 2011). Cognitieve flexibiliteit is het kunnen veranderen en aanpassen van gedrag aan nieuwe regels, eisen of prioriteiten (Diamond, 2013).

Hoewel aandacht wordt beschouwd als een exclusief gebied van executieve functies is het een belangrijk cognitief proces en is het cruciaal voor het uitvoeren van executieve functies, met name voor het werkgeheugen (Pennington & Ozonoff, 1996). Aandacht kan worden gedefinieerd als de processen die betrekking hebben op het detecteren en selecteren van sensorische informatie uit de omgeving zodat deze informatie verwerkt kan worden (Posner & Raichle, 1994). Aandacht en executieve functies zijn met elkaar verbonden, waardoor de afbakening tussen deze complexe cognitieve processen niet eenduidig is (Geurts & Huizinga, 2011). Om deze reden wordt in dit onderzoek aandacht als executieve functie beschouwd.

De ontwikkeling van executieve functies verloopt voor een groot deel evenredig aan de ontwikkeling van de frontale kwab van de hersenen. Individuele verschillen in executieve functies kunnen gedeeltelijk worden toegeschreven aan de genetische variatie tussen individuen (Greene, Braet, Johnson & Bellgrove, 2008). Individuele verschillen in executieve functies zijn dan ook erfelijk bepaald (Devlin, Daniels & Roeder, 1997). Dit wordt deels veroorzaakt door de genetische varianten, die de (prefrontale) beschikbaarheid van een neurotransmitter beïnvloeden (Barnett, Xu, Heron, Goldman & Jones, 2011). Braver en Cohen (2000) hebben aangetoond dat dopaminerge neurotransmissie een rol speelt bij executieve functies. De activiteit van, onder andere, dopamine in de prefrontale cortex varieert voor verschillende cognitieve functies (Berridge & Waterhouse, 2003; Robbins & Allain, 2003, zoals beschreven in Minzenberg et al., 2006). De neurotransmitter serotonine speelt een rol bij executieve functies (Borg et al., 2009). Serotonine is werkzaam als regulator van het dopaminesysteem (Millan, Dekeyne & Gobert, 1998). Een aantal studies heeft associaties tussen

executieve functies en dopaminegenen gevonden. Er zouden verschillen zijn in bepaalde allelen van genen ten aanzien van de beschikbaarheid van dopamine in de synaps en/of in de efficiëntie van de dopaminerge neurotransmissie (Casey, Tottenham & Fossella, 2002; Roesch-Ely et al., 2005). Het vergelijken van groepen individuen met verschillende allelen of vormen van een gen wordt ook wel kandidaat-gen onderzoek genoemd (Wiebe et al., 2009).

In deze studie worden een aantal meta-analyses beschreven waarin verschillende allelen van de dopaminegenen en het serotoninegen worden vergeleken op het gebied van executieve functies. De meta-analyses hebben betrekking op het dopamine D4 receptor-gen (DRD4), het Monoamine Oxidase A-gen (MAOA), het Catechol-*O*-Methyltransferase-gen (COMT), het dopamine-transporter gen genaamd Dopamine Active Transporter1 (DAT1) en het serotonine-transporter gen, specifiek een bepaalde regio in het gen dat codeert voor deze transporter genaamd 5-hydroxytryptamine gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) (zie Tabel 1 voor een overzicht). Een allel is een variant van een bepaald gen. De allelen van een gen die onderscheiden kunnen worden, worden ook wel polymorfismen genoemd. Van ieder gen is een allel dat gepaard gaat met zwakkere executieve functies geoperationaliseerd als risico-allel.

Voor ieder gen wordt er afzonderlijk een meta-analyse uitgevoerd. Door de resultaten per gen uit eerdere onderzoeken gezamenlijk te analyseren kan inzicht worden verkregen en kunnen betrouwbaardere uitspraken worden gedaan, dan als ieder afzonderlijk onderzoek apart zou worden bekeken. Het vernieuwende aspect van dit onderzoek is dat er nog geen meta-analyses zijn verricht naar de risico-allelen van deze dopaminegenen en het serotoninegen in een gezonde populatie. Een gezonde populatie wordt in dit onderzoek geoperationaliseerd als personen zonder een klinische diagnose.

## COMT

Een veelvoorkomend polymorfisme van COMT is Valine<sup>158</sup>Methionine. Daarbij worden een aantal varianten ofwel polymorfismen onderscheiden, te weten Valine-Valine (Val-Val), Methionine-Methionine (Met-Met) of Valine-Methionine (Val-Met) (Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004). De Met-Met variant is een polymorfisme van COMT die dopamine in de prefrontale cortex langzamer afbreekt. Het COMT-gen is verantwoordelijk voor 60 procent van de gehele dopamine afbraak in de prefrontale cortex (Karoum, Chrapusta & Egan, 1994, zoals beschreven in Barnett et al., 2007). De hogere dopamine-niveaus bij de Met-Met variant, in de prefrontale cortex, zijn gerelateerd aan betere executieve functies, dan bij de Val-Val variant (Malhotra et al., 2002; Egan et al., 2001). Om die reden wordt de Val-Val variant in dit onderzoek geoperationaliseerd als de risicovariant.

De frontale cortex is een hersengebied dat voornamelijk verantwoordelijk is voor de executieve functies (Blakemore & Frith, 2005). Deze cortex blijft zich ontwikkelen gedurende de adolescentie. Hierdoor is het te verwachten dat de executieve functies die afhankelijk zijn van de werking van de frontale kwabben ook zullen veranderen gedurende deze periode. Executieve

functietaken kunnen wellicht effectiever worden uitgevoerd als de frontale cortex verder is ontwikkeld, in de adolescentiefase. Deze executieve functietaken kunnen bij kinderen en jongeren voor aanvang van de puberteit worden uitgevoerd door andere of meer diffuse hersengebieden (Barnett et al., 2007). Indien het effect van het COMT genotype vooral belangrijk is in de (pre)frontale cortex, dan zou het COMT genotype dus minder effect kunnen hebben op de cognitieve prestaties van kinderen voor aanvang de puberteit. De verschillen tussen de polymorfismen Val-Val en Met-Met worden door de jaren heen duidelijker op het gebied van executieve functies. Daarnaast zijn executieve functies vanaf ongeveer acht jaar meetbaar (Luciana & Nelson, 1998), maar ontwikkelen deze complexe cognitieve processen door tot de vroege volwassenheid (ongeveer 21-jarige leeftijd) waarbij leeftijdsgerelateerde ontwikkelingen te zien zijn op het gebied van executieve functies.

#### **DRD4**

Van het dopamine D4 receptor-gen kunnen er twee allelen onderscheiden worden, te weten het 7+ en het 7- allel. Uit verschillende studies, uitgevoerd bij kinderen met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), is gebleken dat de (neuropsychologische) prestaties van kinderen met het 7+ allel lager waren dan die van de kinderen die dit allel niet bezitten (o.a. Langley et al., 2004). ADHD is in dit verband onderzocht, omdat personen met ADHD een minder efficiënt dopaminesysteem hebben en dit gerelateerd is aan minder goede prestaties op het gebied van executieve functies. Ook in een aantal niet-klinische populaties is gebleken dat de dragers van het 7+ allel significant minder goed presteren op het gebied van executieve functies, bijvoorbeeld op inhibtievaardigheden, dan degenen die geen drager waren van dit specifieke allel (7-) (Congdon, Lesch & Canli, 2008; Froehlich et al., 2007). Om die reden wordt het 7+ allel geoperationaliseerd als de risicovariant in deze studie.

#### **DRD2**

Bij het DRD2 gen kunnen de allelen A1+ en A1- (de afwezigheid van A1) worden onderscheiden. De aanwezigheid van een A1 allel (A1 +) wordt geassocieerd met 30 tot 40 procent reductie van de dichtheid van de D2 receptor (in het striatum). Deze reductie van de dichtheid van de D2 receptor, bij de dragers van het A1+ allel, wordt geassocieerd met verminderde cognitieve prestaties in vergelijking met dragers van het A1- allel (Thompson et al., 1997; Jönsson et al., 1999; Wiebe et al., 2009). Om die reden wordt het A1+ allel geoperationaliseerd als de risicovariant in deze studie. Het is echter nog onduidelijk of de risicovariant van dit gen ook van invloed is op executieve functies. Tot nu toe is er één studie die vond dat dragers van het A1 + allel significant minder goed presteerden op executieve functietaken dan dragers van het A1- allel (Berryhill, Wiener, Stephens & Coslett, 2013).

#### **DAT1**

De meest voorkomende allelen van het dopamine-transportergen zijn de 9- en 10-repeat allelen, waarbij het 10-repeat allel (10+) gepaard gaat met een hogere genexpressie. Dit resulteert in een

grotere activiteit van het dopamine-transportergen en/of voor een grotere dopamine heropname dan het 9-repeat allel (10-) en zorgt voor een lagere dopamine-concentratie in de synaptische spleet (Brookes et al., 2007; Mill et al., 2002, zoals beschreven in, Schulz et al., 2012). Hierdoor wordt het 10-repeat allel geoperationaliseerd als de risicovariant van het DAT1 gen. Wat betreft de executieve functies is er bijvoorbeeld een verschil zichtbaar in de inhibitievaardigheden tussen de twee allelen, waarbij de dragers van het 10- allel beter presteren dan de dragers van het 10+ allel (Cornish et al, 2005).

### **MAOA**

Bij het MAOA-gen kunnen het 3-repeat allel (3+) en het 4-repeat-allel (4+) worden onderscheiden. Het 3-repeat allel gaat gepaard met een vijfvoudige lagere transcriptie van het MAOA gen dan het 4-repeat allel. Hierdoor zouden dragers van het 3-repeat allel (3+) relatief lagere niveaus hebben van het actieve enzym en daarmee relatief hogere dopamine niveaus bezitten (Fan, Fossella, Sommer, Wu & Posner, 2003) dan de dragers van het 4+ allel. Waarbij hogere dopamineniveaus gepaard gaan met betere prestaties op het gebied van executieve functies. Om die reden wordt het 3-repeat allel geoperationaliseerd als de risicovariant van het MAOA-gen.

### **5-HTTLPR**

Het serotonine-transportergen heeft twee veelvoorkomende vormen, ook wel polymorfismen genoemd; een variant met een lang allel (l) en een variant met een kort allel (s). De korte variant wordt geassocieerd met minder genexpressie van het serotonine-transportergen (Fallgatter et al., 1999). De variant met het korte allel wordt om die reden geoperationaliseerd als de risicovariant van het serotonine-transportergen. Op een aantal executieve functietaken verschillen de prestaties tussen dragers van het korte allel en de dragers die homozygoot zijn voor het lange allel (Anderson, Bell & Awh, 2012). Homozygoot houdt in dat er twee kopieën zijn van een gen in een chromosomenpaar. In een aantal studies is gebleken dat de dragers die homozygoot zijn voor het lange allel beter kunnen presteren op executieve functietaken dan de dragers van het korte allel, bijvoorbeeld op het gebied van werkgeheugen waarbij er een verschil zichtbaar is in de opslagcapaciteit van het werkgeheugen (Anderson et al., 2012; Borg et al., 2009).



Tabel 1

*Overzicht van de Genen, Allelen en Functies*

| Neurotransmitters | Genen    | Allelen/<br>polymorfismen | Functie   |
|-------------------|----------|---------------------------|---|
| Dopamine          | COMT     | Val-Val en Met-Met        | Het COMT gen reguleert prefrontale dopamineniveaus, het breekt zowel dopamine als noradrenaline af (Kebir & Joover, 2011; Wishart et al., 2011).  |
|                   | DRD4     | 7+ en 7-                  | De D4 dopaminereceptoren behoren tot de groep van D2-dopaminereceptoren en komen tot expressie in bepaalde dopamine-rijke limbische gebieden, waaronder de prefrontale cortex, die betrokken zijn bij cognitie en emotie (Schmidt, Fox, Perez-Edgar, Hu & Hamer, 2001). Het derde axon van het DRD4 7-repeat allel wordt geassocieerd met meer of minder efficiënte dopaminereceptoren (D4). Personen met het 7-repeat allel (7+) hebben minder of minder efficiënte dopaminereceptoren waardoor deze personen minder ontvankelijk zijn voor dopamine stimulatie (Krämer et al., 2009; Asghari et al., 1995 zoals beschreven in Altink et al., 2011) dan personen zonder het 7-repeat allel (7-). |
|                   | DRD2     | A1+ en A1-                | Het DRD2 gen beïnvloedt de dichtheid van dopaminereceptoren in het striatum (een gebied dat in de grote hersenen ligt). De dichtheid van D2 dopaminereceptoren in het striatum wordt beïnvloed door polymorfismen (verschillende verschijningsvormen) in het DRD2/ANKK1-Taq-Ia fragment, dit wordt ook wel het ANKK1 polymorfisme genoemd.  |
|                   | DAT1     | 10+ en 10-                | Het dopamine-transportergen heeft een mediërende functie bij de opname van dopamine door neuronen. DAT1 stelt het presynaptische neuron in staat om dopamine opnieuw op te nemen, nadat het is vrijgegeven (Kalat, 2009).   |
|                   | MAOA     | 3+ en 4+                  | Monoamine oxidase A (MAOA) is een enzym dat monoamines zoals serotonine, norepinefrine en dopamine metaboliseert (Kebir & Joover, 2011).  |
| Serotonine        | 5-HTTLPR | Kort (s) en lang (l)      | Het gen 5-HTTLPR reguleert het transport van serotonine in de hersenen (Fallgatter, Jatzke, Bartsch, Hamelbeck & Lesch, 1999). Het zorgt voor de afvoer van serotonine uit de synaptische spleet terug in de presynaptische cel.  |

**Hypothesen**

De onderzoeksvraag luidt: Is er een relatie tussen risicovarianten van dopaminegenen dan wel het serotoninegen en executieve functies? Bij het COMT-gen is de vraag, is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het Val-Val allel en personen met het Met-Met allel? De verwachting is dat dragers van het risico allel Val-Val minder goed presteren op het gebied van executieve functies dan dragers van het Met-Met allel. Gezonde volwassenen met het Val-Val allel presteren bijvoorbeeld minder goed op de Wisconsin Card Sorting Test, een test die werkgeheugen en cognitieve flexibiliteit meet, dan gezonde volwassenen met het Met-Met allel (Barnett, Jones, Robbins & Müller, 2007; Bruder et al., 2005).

Is de relatie tussen het Val<sup>158</sup>Met polymorfisme en executieve functies verschillend voor personen ouder dan 21 jaar in vergelijking met personen tot en met 21 jaar? De verwachting is dat na de adolescentie (21 jaar) het verschil tussen de polymorfismen van Val<sup>158</sup>Met (Val-Val en Met-Met) groter is ten aanzien van de executieve functies dan voor de adolescentie (tot en met 21 jaar). Het effect van het COMT genotype is vooral belangrijk in de (pre)frontale cortex, een gedeelte van de hersenen dat blijft ontwikkelen tijdens de adolescentie (Barnett et al., 2007). Executieve functietaken kunnen wellicht effectiever worden uitgevoerd als de frontale cortex verder is ontwikkeld bijvoorbeeld tijdens de adolescentie, waardoor het verschil tussen de prestaties op het gebied van executieve functies tussen het Val-Val en het Met-Met allel groter kan zijn. Deze executieve functietaken kunnen bij kinderen en jongeren voor de puberteit wellicht worden uitgevoerd door andere of meer diffuse hersengebieden, wat mogelijk voor een kleiner verschil tussen de twee polymorfismen van het COMT gen kan zorgen.

Bij DRD4 is de vraag: is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het 7-repeat allel (7+) en personen zonder het 7-repeat allel (7-)? Er wordt verwacht dat de dragers van het 7+ risico allel minder goed presteren op het gebied van executieve functies dan dragers van het 7- allel, omdat onder andere is gebleken dat de inhibitievaardigheden van gezonde volwassenen met het 7+ allel significant zwakker waren dan die van gezonde volwassenen met het 7- allel (Congdon et al., 2008). Dit geldt ook voor de andere executieve functies (o.a. Altink et al., 2011)

Ten aanzien van het DRD2 gen is de vraag: is er een verschil in prestaties tussen personen met ten minste één A1 allel (A1+) en personen zonder een A1 allel (A1-)? De verwachting is dat dragers van tenminste één A1 allel (A1+), de risicovariant, minder goed presteren dan dragers zonder een A1- allel (A1-), omdat is gebleken dat het A1- allel gepaard kan gaan met betere prestaties op het gebied van werkgeheugen dan het A1+ allel (Berryhill et al., 2013).

Bij het dopamine-transportergen (DAT1) is de vraag: is er een verschil in prestaties tussen personen met het 10-repeat allel (10+) en personen met het 9-repeat allel (10-)? De hypothese is dat dragers van het 10-repeat allel (10+), de risicovariant, minder goed presteren op het gebied van executieve functies dan dragers van het 9-repeat allel (10-) allel. Op het gebied van executieve functies hebben de dragers van het 10-repeat allel bijvoorbeeld minder goede inhibitievaardigheden dan dragers van het 9-repeat allel (Cornish et al., 2005).

Bij het gen MAOA staat de volgende vraag centraal: is er een verschil in prestaties tussen presteren personen met het 4-repeat allel en personen met het 3-repeat allel? De hypothese is dat dragers van het 4-repeat allel (4+) minder goed presteren op het gebied van executieve functies dan dragers van het 3-repeat (3+) allel (Barnett et al., 2011). Dit bleek onder andere uit de studie van Fan (2003) waarbij er een verschil was tussen de prestaties, op een bepaald domein, van de Attention Network Test (ANT). Adolescenten met het 3-repeat allel presteerden beter dan adolescenten met het 4-repeat allel.

Voor het serotonine-transportergen, 5-HTTLPR, is de vraag: is er een verschil in prestaties tussen personen met het korte allel en personen met het lange allel? De verwachting is dat dragers van het korte allel, de risicovariant, minder goed zullen presteren op het gebied van executieve functies dan dragers van het lange allel, omdat de dragers van het lange allel beter kunnen presteren op executieve functietaken dan de dragers van het korte allel (Anderson et al., 2012).

## **Methode**

### **Literatuurstudie**

Het onderzoeksdesign dat werd gebruikt om de onderzoeksvraag te beantwoorden was een reeks meta-analyses. Om literatuur te vinden voor deze meta-analyses, zijn er twee verschillende methoden gebruikt. Ten eerste is er literatuur gezocht in de elektronische databases: google scholar, pubmed, ERIC, psychinfo, Picarta en Web of Science tot 30 mei 2013. Daarvoor zijn de volgende zoektermen gebruikt: dopamine-related genes en attention/ executive attention, DRD4-7 repeat alleles, Dopamine D4 receptor gene (DRD4), Dopamine D2 receptor gene (DRD2), dopamine transporter (DAT1), COMT en MAOA in combinatie met de zoektermen working memory, inhibitory control, cognitive flexibility, planning en executive funct\* (een asterisk geeft aan dat het betreffende woord of deel van een woord in de zoekterm is opgenomen, maar de zoekterm niet beperkt is tot dat woord of een deel van dat woord). Ten tweede is er gebruikt gemaakt van referentielijsten om relevante studies te vinden.

Inclusie- en exclusiecriteria zijn gebruikt om relevante van irrelevante studies te scheiden (Petticrew & Roberts, 2006). Er zijn in deze meta-analyses alleen studies met steekproeven zonder een klinische diagnose opgenomen. Er is in deze reeks meta-analyses gekozen om alleen personen zonder klinische diagnose te onderzoeken, omdat uit een meta-analyse is gebleken dat personen met een diagnose ADHD problemen kunnen hebben met verschillende executieve functies (Li, Sham, Owen & He, 2006). Daarnaast zijn uitsluitend empirische studies meegenomen die voldoende statistische gegevens bevatten om een effectgrootte te kunnen berekenen. Studies waarin geen onderscheid is gemaakt tussen de mensen met of zonder een klinische diagnose zijn niet meegenomen evenals studies zonder beschikbare cognitieve of gedragsdata of studies waarvan de genen onderzocht werden op SNP niveau (een enkel-nucleotide polymorfie). Er zijn geen exclusiecriteria geformuleerd met betrekking tot het publicatiejaar van de studies. Verder zijn er alleen studies meegenomen die in het Engels zijn geschreven. Er bleven in totaal 46 studies over nadat de exclusiecriteria waren toegepast. Als eerste zal het codeersysteem, wat gebruikt is voor de meta-analyses, worden toegelicht. Daarna worden de karakteristieken van de studies per gen beschreven, omdat per gen een meta-analyse is uitgevoerd. Tot slot worden de meta-analytische procedures toegelicht.

### **Codeersysteem.**

Tabel 2 geeft het codeersysteem met de karakteristieken van de steekproef, de methoden en procedures weer. Alle studies zijn middels dit codeerschema onafhankelijk gecodeerd door twee personen. Wat betreft de karakteristieken van de steekproef zijn de variabelen geslacht, leeftijd, steekproefgrootte en afkomst bekeken. De categorie geslacht is ingedeeld in vier groepen, te weten: overwegend mannen, overwegend vrouwen, gemengd en onbekend. Om tot de categorie overwegend mannen of overwegend vrouwen te behoren, moest een studie een steekproef hebben waarbij meer dan 60 procent man of vrouw was (Lipsey & Wilson, 2001). Uit het onderzoek van Barnett et al. (2007) is gebleken dat er voor jongens een significante invloed was van genen op executieve functies, dit was echter niet het geval voor meisjes.

De variabelen leeftijd en steekproefgrootte zijn niet bij voorbaat ingedeeld in categorieën, dit waren dan ook de enige twee continue variabelen. Indien bij de variabele leeftijd de standaarddeviatie niet werd vermeld, werd het gemiddelde genoteerd. Als zowel het gemiddelde als de standaarddeviatie niet werden vermeld, werd de range genoteerd. Bij de steekproefgrootte werd de omvang van de groepen genoteerd die relevant waren voor het onderzoek. Groepen waren relevant als zij tot één van de specifieke polymorfismen behoorden en voldoende statistische gegevens bevatten om een effectgrootte te kunnen berekenen. Afkomst is verdeeld in zes categorieën, te weten: blank, zwart, Latijns-Amerikaans, Aziatisch, gemengd of onbekend. Voor de variabele DNA-afname is in elk onderzoek gekeken op welke wijze het DNA van de participanten verzameld werd: via een speekselmonster of middels bloedafname. In sommige onderzoeken werd van beide methoden gebruikgemaakt, terwijl in andere onderzoeken niet vermeld werd van welke methode gebruik werd gemaakt. Voor de categorie van uitkomstconstruct is voor elke studie onderzocht welke specifieke executieve functies gemeten werden. Deze executieve functies zijn ondergebracht in de categorieën: inhibitie, werkgeheugen, planning, cognitieve flexibiliteit en aandacht. Hierbij was een combinatie van executieve functies ook mogelijk. Voor de variabele meetmethoden is gekeken welke specifieke taak of vragenlijst gebruikt werd in een studie om een executieve functie te meten. Tot slot werden de genen ingedeeld in de verschillende categorieën COMT, DRD4, DRD2, DAT, MAOA en 5-HTTLPR. Bij ieder gen behoorde specifieke allelen of polymorfismen, waarbij verschillen werden verwacht in prestaties op executieve functies.

Tabel 2

*Codeersysteem voor Studies naar de Invloed van Genen op Executieve Functies*

| Variabele   | Codeersysteem  |
|---|--|
| <i>Steekproef</i>   |  |
| Geslacht  | 0 = overwegend mannen (meer dan 60%)<br>1 = overwegend vrouwen (meer dan 60%)<br>2 = gemengd<br>3 = onbekend   |
| Leeftijd  | Gemiddelde + standaarddeviatie <sup>1</sup>  |
| Steekproefgrootte   | Steekproefgrootte van relevante groepen  |
| Afkomst   | 0 = blank (meer dan 50%)<br>1 = zwart (meer dan 50%)<br>2 = Latijns-Amerikaans (meer dan 50%)<br>3 = Aziatisch (meer dan 50%)<br>4 = gemengd<br>5 = onbekend                             |
| <i>Methoden en procedures</i>                                   |  |
| DNA afname  | 0 = speeksel<br>1 = bloed<br>2 = zowel speeksel als bloed<br>3 = onbekend  |
| Categorie van uitkomstconstruct (onderdeel executieve functies) | 0 = cognitieve flexibiliteit<br>1 = werkgeheugen<br>2 = inhibitie<br>3 = planning<br>4 = aandacht  |
| Meetmethoden Gen en bijbehorend allel/polymorfisme              | Specifieke taak of vragenlijst<br>0 = COMT, Val-Val of Met-Met<br>1 = DRD4, 7+ of 7-<br>2 = DRD2, A1+ of A1-<br>3 = DAT1, 10+ of 10-<br>4 = MAOA, 4+ of 3+<br>5 = 5-HTTLPR, kort of lang |

*Note.*<sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd het gemiddelde genoteerd. Indien zowel het gemiddelde als de *SD* niet vermeld werden, werd de leeftijdsrange genoteerd.

**Karakteristieken van studies.*****COMT.***

Voor het gen COMT bleven er 23 studies over na het toepassen van de exclusiecriteria. Deze studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 4836 participanten. Waarbij de steekproeven varieerde van 12 tot 1376 participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 210.3. In Tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste variabelen uit de studies.

Tabel 3  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van COMT*

| Studie                      | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N    | Taak/vragenlijst   | Executieve functies                      | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|-----------------------------|---------------------------------|------|--|--|-----------------------|
| Barnett et al., 2007        | 10.7 (0.3)                      | 849  | Counting Span Working Memory Task  | Werkgeheugen                             | .20                   |
| Berryhill et al., 2013      | 22.8 (6.0)                      | 70   | Sequential presentation object Working Memory paradigm   | Werkgeheugen                             | .42                   |
| Bertolino et al., 2006      | 31.8 (8.1)                      | 28   | N-Back task  | Werkgeheugen                             | .14                   |
| Bruder et al., 2005         | 30.1 (9.1)                      | 214  | Letter–Number Sequencing   | Aandacht en werkgeheugen                 | .51                   |
| Caldú et al., 2007          | 19.6 (1.7)                      | 43   | Continuous Performance Test (CPT): error rates   | Inhibitie en aandacht                    | .59                   |
| Colzato et al., 2010        | 22.6 (2.3)                      | 87   | Task switching performance   | Cognitieve flexibiliteit                 | .55                   |
| Diamond et al., 2004        | 10.1                            | 23   | Dots-mixed task  | Werkgeheugen en inhibitie                | .70                   |
| Dreisbach et al., 2005      | 22.3 (2.8)                      | 30   | Zelfontworpen taak   | Cognitieve flexibiliteit                 | -.04                  |
| Egan et al., 2001           | 34.4 (10.0)                     | 25   | Wisconsin Card Sorting Test (WCST): perseveratieve errors <sup>1</sup>                               | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | 1.27                  |
| Fossella et al., 2002       | 18-50 <sup>2</sup>              | 220  | Attention Network Test (ANT)   | Aandacht                                 | .16                   |
| Gong et al., 2012           | 19-21                           | 491  | Digital working memory span en spatial working memory span   | Werkgeheugen                             | -.09                  |
| Gosso et al., 2008          | 12.4 (0.9)                      | 190  | WISC-R: rekenen en cijferreeksen   | Werkgeheugen                             | .05                   |
| Harris et al., 2005         | 79                              | 221  | Logical memory test  | Werkgeheugen                             | <.01                  |
| Malhotra et al., 2002       | 31.3 (10.2)                     | 42   | WCST   | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .59                   |
| Minzenberg et al., 2006     | 32.6 (10.9)                     | 12   | WCST   | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .22                   |
| Rosa et al., 2004           | 27.7 (6.8)                      | 52   | WCST   | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .70                   |
| Sheldrick et al., 2008      | 24.8 (5.8)                      | 272  | Trail making test (B)  | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .30                   |
| Tsai et al., 2003           | 19-21                           | 77   | WCST   | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .32                   |
| Verdejo-García et al., 2013 | 23.2 (4.8)                      | 58   | Rapid Visual Processing: probability of hit  | Aandacht                                 | -.44                  |
| Wang et al., 2013           | 19-21                           | 275  | Two-back Working Memory paradigm (Subtesten: semantische, fonologische en morfologische beoordeling) | Werkgeheugen                             | -.41                  |
| Wardle et al., 2013         | 17.8 (0.4)                      | 1376 | N-Back task  | Werkgeheugen                             | -.02                  |
| Wilkość et al., 2010        | 34.4 (11.7)                     | 132  | WCST   | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | -.08                  |
| Wishart et al., 2011        | 55.0 (18.5)                     | 49   | Trail Making Test/ Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making subtest                       | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .58                   |

*Note.* <sup>1</sup>Bij de WCST werd het onderdeel perseveratieve errors gebruikt om een effectgrootte te berekenen.

<sup>2</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd het gemiddelde genoteerd. Indien zowel het gemiddelde als de *SD* niet vermeld werden, werd de leeftijdsrange genoteerd.

In zeven studies werden studenten als participanten meegenomen (Berryhill et al., 2013; Caldú et al., 2007; Dreisbach et al., 2005; Gong et al., 2012; Sheldrick et al., 2008; Tsai et al., 2003; Wang et al., 2013). Daarnaast werd in zes studies de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) als taak gebruikt (Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002; Minzenberg et al., 2006; Rosa et al., 2004; Tsai et al., 2003; Wilkość et al., 2010). Deze taak wordt over het algemeen gebruikt om prestaties op het gebied van cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen in kaart te brengen (Crone, Ridderinkhof, Worm, Somsen & Van der Molen, 2004). Tot slot is er in drie studies geen cognitieve flexibiliteit of werkgeheugen gemeten (Caldú et al., 2007; Fossella et al., 2002; Verdejo-García et al., 2013).

#### **DRD4.**

Voor het gen DRD4 bleven er tien studies over nadat de exclusiecriteria waren toegepast (Tabel 4). Hiervan zijn negen studies gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften en is één studie niet gepubliceerd (Kegel & Bus, 2013). De totale steekproef van de studies bestond uit 702 participanten, waarbij de steekproeven uiteenliepen van 20 tot 178 participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 70.2.

Tabel 4

#### *Studies opgenomen in de Meta-Analyse van DRD4*

| Studie                 | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N   | Taak/vragenlijst   | Executieve functies   | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|------------------------|---------------------------------|-----|--|---|-----------------------|
| Altink et al., 2011    | 11.5 <sup>1</sup>               | 63  | Stop task, shifting attentional set, time test, visuo-spatial sequencing, digit span | Cognitieve flexibiliteit, Werkgeheugen, inhibitie (en aandacht)       | .58                   |
| Auerbach et al., 2001  | 1.0                             | 61  | Lab-tab blocks (duration of looking)   | Aandacht  | 1.96                  |
| Congdon et al., 2008   | 20.6 (3.1)                      | 86  | Stop Signal Reaction Time (SSRT)   | Inhibitie   | .48                   |
| Dreisbach et al., 2005 | 22.3 (2.8)                      | 30  | Zelfontworpen taak   | Cognitieve flexibiliteit  | -.07                  |
| Froehlich et al., 2007 | 5.6 (0.1)                       | 59  | Trail making test  | Werkgeheugen en planning  | .25                   |
| Herrmann et al., 2007  | 22.6 (1.9)                      | 40  | Activation task  | Werkgeheugen  | -.39                  |
| Kegel & Bus, 2013      | 5.5 (0.3)                       | 178 | Stroop-like task, forward span, backward span  | Executieve aandacht   | .45                   |
| Krämer et al., 2009    | 21.3 (2.4)                      | 20  | Go/No go   | Inhibitie   | .47                   |
| Lackner et al., 2012   | 3.9                             | 71  | Grass/snow stroop task, dimensional change card sort task, less is more, hand game   | Cognitieve flexibiliteit, werkgeheugen, planning, aandacht, inhibitie | 3.20                  |
| Schmidt et al., 2001   | 4 en 7                          | 94  | Child Behavior Checklist (CBCL): aandacht  | Aandacht  | -.37                  |

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd het gemiddelde genoteerd. Indien zowel het gemiddelde als de *SD* niet vermeld werden, werd de leeftijdsrange genoteerd.

Binnen deze studies zijn verschillende executieve functies gemeten. In elke studie is een andere taak gebruikt om de executieve functies te meten. Wat betreft de leeftijdsfase, bestonden de steekproeven van zes studies uit kinderen (Altink et al., 2011; Auerbach, Benjamin, Faroy, Geller &

Ebstein, 2001; Froehlich et al., 2007; Kegel & Bus, 2013; Lackner, Sabbagh, Hallinan, Liu & Holden, 2012; Schmidt et al., 2001) en de steekproeven van vier studies uit jongvolwassenen (Congdon et al., 2008; Dreisbach et al., 2005; Herrmann et al., 2007; Krämer et al., 2009).

### ***DRD2.***

Na het toepassen van de exclusiecriteria bleven er zes studies over voor de meta-analyse van het gen DRD2 (Tabel 5). Hiervan waren vijf studies gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften en was één studie niet gepubliceerd (Kegel & Bus, 2013). De totale steekproef van de studies bestond uit 1031 participanten. De gemiddelde steekproefgrootte was 171.8, met een variatie van 56 tot 296 participanten.

Tabel 5  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van DRD2*

| Studie                 | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N   | Taak/vragenlijst   | Executieve functies                | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|------------------------|---------------------------------|-----|--|------------------------------------|-----------------------|
| Berryhill et al., 2013 | 22.8 (6.0)                      | 133 | Sequential presentation object Working Memory paradigm                   | Werkgeheugen                       | .33                   |
| Gosso et al., 2008     | 12.4 (0.9)                      | 266 | WISC-R (rekenen en cijferreeksen)  | Werkgeheugen                       | -.25                  |
| Holmboe et al., 2010   | 0.8 <sup>1</sup>                | 102 | Freeze Frame Task  | Aandacht                           | -.20                  |
| Kegel & Bus, 2013      | 5.5 (0.3)                       | 178 | Stroop-like task, forward span, backward span, executieve aandachtstaken | Aandacht (werkgeheugen, inhibitie) | -.24                  |
| Stelzel et al., 2009   | 22.8 (2.6)                      | 296 | BIS Memory Scale   | Werkgeheugen                       | -.03                  |
| Wiebe et al., 2009     | 0.1                             | 56  | Neonatal Temperament Assessment  | Aandacht                           | -.94                  |

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd het gemiddelde genoteerd. Indien zowel het gemiddelde als de *SD* niet vermeld werden, werd de leeftijdsrange genoteerd.

Binnen drie studies is werkgeheugen als executieve functie gemeten (Berryhill et al., 2013; Gosso et al., 2008; Stelzel, Basten, Montag, Reuter & Fiebach, 2009). In de overige drie studies is aandacht als belangrijkste concept gemeten (Holmboe et al., 2010; Kegel & Bus, 2013; Wiebe et al., 2009). Op het gebied van leeftijd, waren er in twee studies baby's als participanten (Holmboe et al., 2010; Wiebe et al., 2009), in twee studies kinderen (Gosso et al., 2008; Kegel & Bus, 2013) en in twee studies jongvolwassenen (Berryhill et al., 2013; Stelzel et al., 2009).



### **DATI.**

Voor het gen DAT1 voldeden negen studies aan de inclusiecriteria (Tabel 6). Alle studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 1249 participanten, waarbij de steekproeven varieerde van 34 tot 451 participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 138.8.

Tabel 6  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van DAT1*

| Studie                 | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N   | Taak/vragenlijst  | Executieve functies                      | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|------------------------|---------------------------------|-----|---|--|-----------------------|
| Barkley et al., 2006   | 12-20 <sup>1</sup>              | 50  | WCST  | Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen | .04                   |
| Bertolino et al., 2006 | 31.8 (8.1)                      | 62  | N-Back task   | Werkgeheugen                             | .02                   |
| Caldú et al., 2007     | 19.6 (1.7)                      | 34  | CPT   | Inhibitie en aandacht                    | 1.18                  |
| Congdon et al., 2008   | 20.6 (3.1)                      | 86  | Stop-Signal Task (SST)  | Inhibitie                                | .13                   |
| Cornish et al., 2005   | 9.4                             | 107 | The Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch)                                | Aandacht                                 | .60                   |
| Fossella., 2002        | 18-50                           | 196 | ANT   | Aandacht                                 | -.21                  |
| Gong et al., 2012      | 19-21                           | 451 | Digital Working Memory en spatial working memory                                    | Werkgeheugen                             | -.38                  |
| Holmboe et al., 2010   | 0.8                             | 102 | Freeze Frame Task   | Aandacht                                 | .34                   |
| Kahn et al., 2003      | 5.1 (0.1)                       | 161 | The Conner's Parent Rating Scale Revised Long Version (CPRS-R:L). Inattentive scale | Aandacht                                 | -.12                  |

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd het gemiddelde genoteerd. Indien zowel het gemiddelde als de *SD* niet vermeld werden, werd de leeftijdsrange genoteerd.

In vier studies werden jongvolwassenen als participanten meegenomen (Barkley, Smith, Fischer & Navia, 2006; Caldú et al., 2007; Congdon et al., 2008; Gong et al., 2012). De overige studies hadden betrekking op verschillende leeftijdscategorieën (Bertolino et al., 2006; Cornish et al., 2005; Fossella., 2002; Holmboe et al., 2010; Kahn et al., 2003).

Op het gebied van executieve functies is in vier studies aandacht als belangrijkste concept gemeten (Cornish et al., 2005; Fossella., 2002; Holmboe et al., 2010; Kahn et al., 2003), in twee studies is werkgeheugen als belangrijkste concept gemeten (Bertolino et al., 2006; Gong et al., 2012) en in één studie is inhibitie als belangrijkste concept gemeten (Congdon et al., 2008). In de overige twee studies is een combinatie van executieve functies gemeten (Barkley et al., 2006; Caldú et al., 2007).

### **MAOA.**

Voor het gen MAOA bleven er vier studies over in de meta-analyse na het toepassen van de exclusiecriteria (Tabel 7). Alle studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 4931 participanten, met een gemiddelde steekproefgrootte van 1232.8. De steekproeven varieerden van 30 tot 4670 participanten.

Tabel 7

*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van MAOA*

| Studie               | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N    | Taak/vragenlijst                  | Executieve functies | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|----------------------|---------------------------------|------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Barnett et al., 2011 | 10.7 (0.3)                      | 4670 | Counting Span Working Memory Task | Werkgeheugen        | -.01                  |
| Cerasa et al., 2008  | 18-43 <sup>1</sup>              | 30   | N-Back task                       | Werkgeheugen        | .03                   |
| Enge et al., 2011    | 23.0 (3.6)                      | 61   | N-Back task                       | Werkgeheugen        | .44                   |
| Fan et al., 2003     | 27.2 (5.7)                      | 170  | ANT                               | Aandacht            | <.01                  |

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet werd vermeld, werd de leeftijdsrange gegeven.

Betreffende de executieve functies, is in drie studies werkgeheugen als belangrijkste concept gemeten (Barnett et al., 2011; Cerasa et al., 2008; Enge, Fleischhauer, Lesch, Reif & Strobel, 2011) en is in één studie aandacht als belangrijkste concept gemeten (Fan et al., 2003). De studie van Barnett et al. (2011) was opvallend vanwege de steekproefgrootte van 4670 participanten. Voor deze studie is een cohort gebruikt uit Zuid-West Engeland, van kinderen die geboren zijn tussen 1 maart 1991 en 31 december 1992.

### **5-HTTLPR.**

Na het toepassen van de exclusiecriteria, bleven er negen studies over voor de meta-analyse van het gen 5-HTTLPR (Tabel 8). Alle studies waren gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 2773 participanten, met een variatie van 11 tot 2233 participanten. De gemiddelde steekproefgrootte was 308.1.

Tabel 8  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van 5-HTTLPR*

| Studie                         | Leeftijd in jaren ( <i>SD</i> ) | N    | Taak/vragenlijst                       | Executieve functies                         | Uitkomst ( <i>g</i> ) |
|--------------------------------|---------------------------------|------|--|---|-----------------------|
| Anderson et al., 2012          | 24.3 (0.3)                      | 44   | Change detection task                  | Werkgeheugen                                | -.54                  |
| Auerbach et al., 2001          | 1.0 <sup>1</sup>                | 61   | Lab-tab blocks:<br>duration of looking | Aandacht                                    | .88                   |
| Barnett et al., 2011           | 10.7 (0.3)                      | 2233 | Counting Span Working<br>Memory Task   | Werkgeheugen                                | .07                   |
| Borg et al., 2009              | 28.8 (6.4)                      | 30   | WCST                                   | Cognitieve flexibiliteit<br>en werkgeheugen | 1.76                  |
| Enge et al., 2011              | 23.0 (3.6)                      | 77   | N-Back task                            | Werkgeheugen                                | .40                   |
| Fallgatter et al., 1999        | 41.0 (8.8)                      | 11   | CPT                                    | Inhibitie en aandacht                       | .29                   |
| Lage et al., 2011              | 29.5 (11.8)                     | 127  | CPT                                    | Inhibitie en aandacht                       | .08                   |
| Verdejo-García et al.,<br>2013 | 23.2 (4.8)                      | 58   | Iowa gambling task                     | Aandacht                                    | -.51                  |
| Wilkość et al., 2010           | 34.4 (11.7)                     | 132  | WCST                                   | Cognitieve flexibiliteit<br>en werkgeheugen | .05                   |

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd de *SD* niet vermeld werd, werd de leeftijdsrange gegeven.

In drie studies werden studenten als participanten meegenomen (Anderson et al., 2012; Enge et al., 2011; Lage et al., 2011). Op het gebied van executieve functies is in drie studies werkgeheugen als belangrijkste concept gemeten (Anderson et al., 2012; Barnett et al., 2011; Enge et al., 2011) en in twee studies is cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen met de WCST gemeten (Borg et al., 2009; Wilkość et al., 2010). In de overige studies is aandacht gemeten of een combinatie van aandacht en inhibitie (Auerbach et al., 2001; Fallgatter et al., 1999; Lage et al., 2011; Verdejo-García et al., 2013).

### Meta-analytische procedures

In dit onderzoek zijn effectgroottes gebaseerd op de verschillen tussen de gemiddelden van de polymorfismen op de executieve functies. Hiervoor werd een correctie van het gestandaardiseerd gemiddeld verschil gebruikt, namelijk Hedges's *g*, omdat het een verdeling van effectgroottes weergeeft op basis van gemiddelden (Lipsey & Wilson, 2001). Het is een veelgebruikte effectgrootte bij meta-analyses.

Studies werden gedefinieerd als positief als er significante verschillen werden gevonden tussen de groep participanten met het risico-allel en de groep participanten zonder het risico-allel met betrekking tot prestaties op executieve functietaken. Aan de andere kant werden de studies waarbij de prestaties, op het gebied van executieve functies, tussen groep participanten met het risico-allel en de groep participanten zonder het risico-allel niet significant verschilden gedefinieerd als negatief (Lipsey & Wilson, 2001).

De effectgroottes van de studies werden geanalyseerd met het Comprehensive Meta-Analysis programma van Borenstein, Rothstein en Cohen (2011, versie 2.2.064). In dit programma werd het random effect model gebruikt. Een random effect model gaat uit van twee typen errors en is hierdoor conservatiever dan het fixed model. Bovendien wordt het random effect model geprefereerd boven het fixed model, vanwege de generaliseerbaarheid van resultaten (Lipsey & Wilson, 2001).

Ten eerste is er bekeken of er extreme waarden, ofwel uitbijters, waren (Lipsey & Wilson, 2001). Als een studie een effectgrootte van meer dan 3.26 standaarddeviaties van de globale effectgrootte had, werd deze studie als uitbijter beschouwd (Tabachnick & Fidell, 2001). In geen van de meta-analyses zijn uitbijters gevonden.

Ten tweede werd de globale effectgrootte en de verdeling daarvan per gen geanalyseerd. Tevens werden de betrouwbaarheidsintervallen berekend (95%).

Ten derde werd er gecontroleerd voor publicatiebias. Per gen is een funnel plot gemaakt en op basis daarvan werd de trim-and-fill methode gebruikt om het aantal missende studies in te schatten. Aan de hand van deze missende studies werd de globale effectgrootte aangepast (Petticrew & Roberts, 2006). Daarnaast werd de klassieke fail-safe N berekend, die een indicatie geeft van het aantal ongepubliceerde studies die nodig zijn om de globale effectgrootte niet significant te maken (Lipsey & Wilson, 2001). Deze fail-safe N werd zowel tweezijdig als eenzijdig bekeken omdat er positieve uitkomsten werden verwacht.

Ten vierde werd de homogeniteit tussen de verschillende studies, per gen, bekeken, wat een indicator is van de mate waarin studies onderling vergelijkbaar zijn (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003). Dit werd onderzocht door zowel de op Chi-kwadraat gebaseerde Q-test, als de  $I^2$ -index, te berekenen. De Q-test geeft aan of heterogeniteit aanwezig of afwezig is, maar geeft niet de omvang van deze heterogeniteit weer (Huedo-Medina, Sánchez-Meca, Marín-Martínex, & Botella, 2006). De  $I^2$ -index wordt gebruikt om de mate van heterogeniteit in meta-analyses te bepalen. Hierbij wijst een waarde van  $I^2 < .25$  op geringe heterogeniteit, een waarde tussen .25 en .50 op matige heterogeniteit en een waarde van boven .50 op sterke heterogeniteit (Higgins et al., 2003).

Tot slot werd er een moderatoranalyse uitgevoerd voor het gen COMT op executieve functies. Dit was mogelijk, omdat de meta-analyse van dit gen bestond uit 23 studies. Er is gekozen om de moderator op te delen in twee groepen: een groep participanten tot en met 21 jaar en een groep participanten ouder dan 21 jaar.

## **Resultaten**

### **COMT**

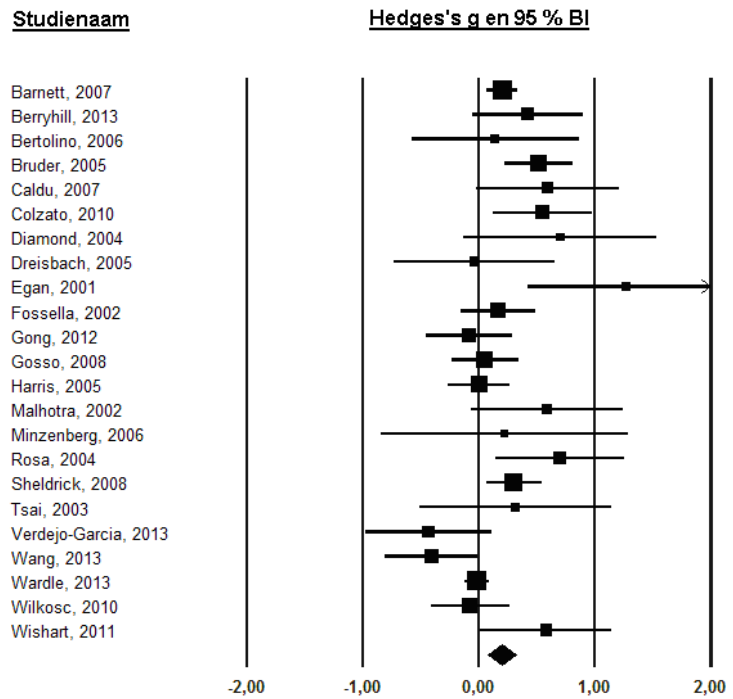
Bij het gen COMT werden 17 studies gedefinieerd als positief, ofwel waarbij significante verschillen werden gevonden tussen de groep participanten met het risico-allel en de groep participanten zonder het risico-allel met betrekking tot prestaties op executieve functietaken (Barnett et al., 2007; Berryhill et al., 2013; Bertolino et al., 2006; Bruder et al., 2005; Caldú et al., 2007; Colzato, Waszak, Nieuwenhuis, Posthuma & Hommel, 2010; Diamond et al., 2004; Egan et al., 2001; Fossella et al., 2002; Gosso et al., 2008; Harris et al., 2005; Malhotra et al., 2002; Minzenberg et al., 2006; Rosa et al., 2004; Sheldrick et al., 2008; Tsai et al., 2003; Wishart et al., 2011). Aan de andere kant werden zes studies gedefinieerd als negatief, ofwel waarbij de prestaties op het gebied van executieve functietaken

niet significant verschilden tussen de groep participanten met het risico-allel en de groep participanten zonder het risico-allel (Dreisbach et al., 2005; Gong et al., 2012; Verdejo-García et al., 2013; Wang et al., 2013; Wardle, de Wit, Penton-Voak, Lewis & Munafò, 2013; Wilkość et al., 2010).

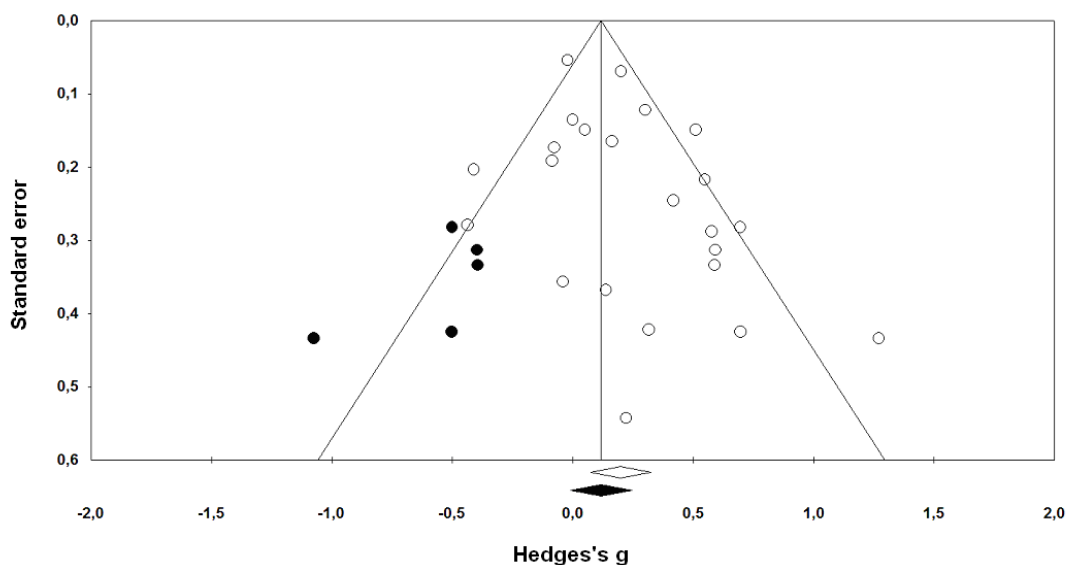
De effectgroottes van de studies van COMT varieerden van  $g = -.44$  tot  $g = 1.27$  en worden weergegeven in een steel- en bladdiagram in Figuur 1 en in een forest plot in Figuur 2. Er was een klein, maar significant effect van COMT op executieve functies ( $g = .20$ ,  $BI = .07, .32$ ,  $p < .01$ ).

| <i>Steel</i> | <i>Blad</i>    |
|--------------|----------------|
| 1.2          | 71             |
| 1.1          |                |
| 1.0          |                |
| .9           |                |
| .8           |                |
| .7           |                |
| .6           | 98, 96         |
| .5           | 11, 92, 49, 89 |
| .4           | 78             |
| .3           | 18             |
| .2           | 01, 15         |
| .1           | 01, 22         |
| 0.0          | 38, 64         |
| -0.0         | 51, 00         |
| -.1          | 41, 86, 21, 76 |
| -.2          |                |
| -.3          |                |
| -.4          |                |
|              | 36, 11         |

*Figuur 1.* Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's  $g$ ) van het gen COMT op executieve functies



*Figuur 2.* Forest plot van de individuele studies van het gen COMT met 95 % BI



*Figuur 3.* Funnel plot van het gen COMT

De funnel plot van COMT laat de aanwezigheid van publicatiebias zien (Figuur 3). De zwarte punten geven aan dat er vier negatieve studies missen met een gemiddeld effect en één negatieve studie met een groot effect. Wanneer deze studies toegevoegd zouden worden, zou de effectgrootte enigszins afnemen ( $g = .12$  in plaats van  $g = .20$ ) en het betrouwbaarheidsinterval smaller worden ( $BI = -.01, .24$ ).

De klassieke fail-safe N was 123 (tweezijdig,  $p < .05$ ), wat impliceert dat er 123 studies nodig zijn om de effectgrootte van COMT op executieve functies niet significant te maken. Dit is onder de drempelwaarde van 125 ( $5k + 10$ ), wat aangeeft dat er geen significant meta-analytisch resultaat was (Lipsey & Wilson, 2001). De eenzijdige fail-safe N was echter 184, wat dus een aanduiding kan zijn dat er wel een significant meta-analytisch resultaat was.

Over de gehele groep studies behorende bij dit gen, is de homogeniteit bekeken. Deze groep studies blijkt heterogeen te zijn ( $Q(22) = 57.30, p < .01; I^2 = 61.61$ ). Vanwege deze heterogeniteit moeten de resultaten van de meta-analyse met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

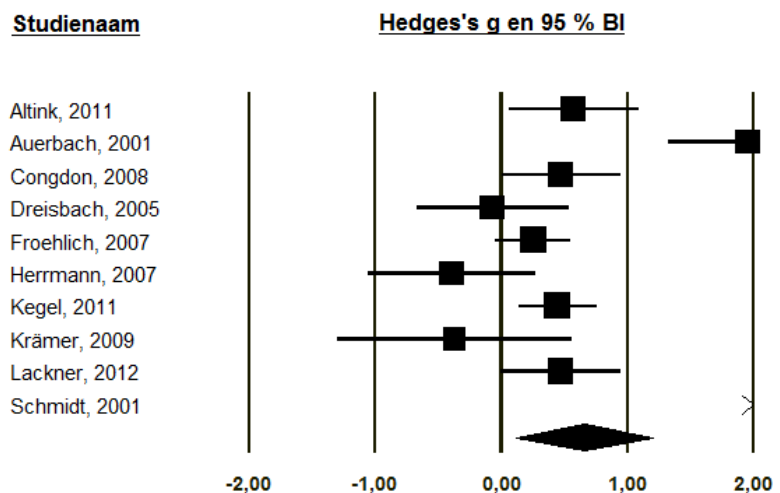
#### DRD4

Voor het gen DRD4 waren er zeven positieve studies (Altink et al., 2011; Auerbach et al., 2001; Congdon et al., 2008; Froehlich et al., 2007; Kegel & Bus, 2013; Lackner et al., 2012; Schmidt et al., 2001) en drie negatieve studies (Dreisbach et al., 2005; Herrmann et al., 2007; Krämer et al., 2009).

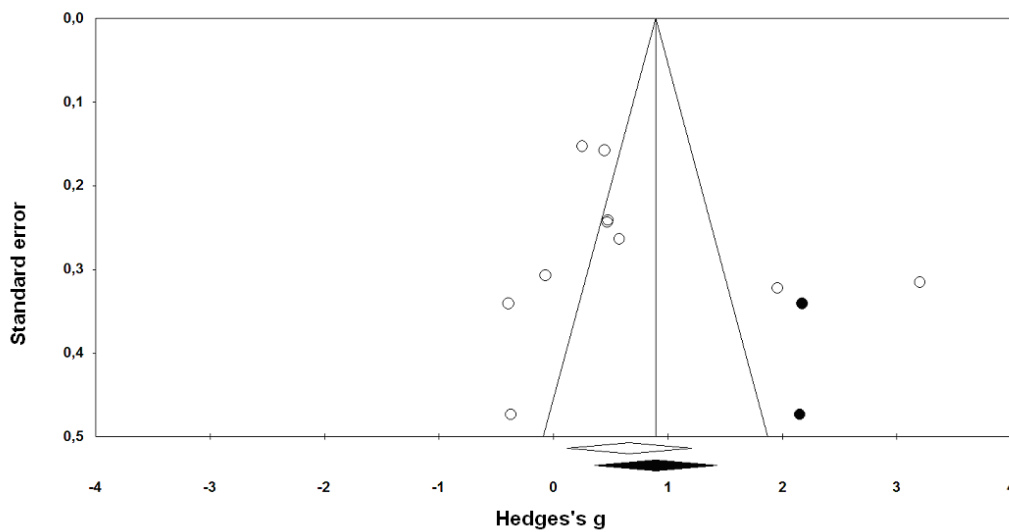
De effectgroottes van de studies van DRD4 varieerden van  $g = -.39$  tot  $g = 3.20$  (Figuur 4 en 5). Er was een significant en middelgroot effect van DRD4 op executieve functies ( $g = .66, BI = .12, 1.20, p < .05$ ).

| <i>Steel</i> | <i>Blad</i> |
|--------------|-------------|
| 3.2          | 02          |
| 1.9          | 58          |
| 1.0          |             |
| .9           |             |
| .8           |             |
| .7           |             |
| .6           |             |
| .5           | 75          |
| .4           | 75, 47, 71  |
| .3           |             |
| .2           | 51          |
| .1           |             |
| 0.0          |             |
| -0.0         | 69          |
| -.1          |             |
| -.2          |             |
| -.3          | 93, 73      |
| -.4          |             |

Figuur 4. Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's  $g$ ) van het gen DRD4 op executieve functies



Figuur 5. Forest plot van de individuele studies van het gen DRD4 met 95 % BI



Figuur 6. Funnel plot van het gen DRD4

Bij DRD4 is er geen sprake van publicatiebias (Figuur 6). Indien er twee positieve studies met een zeer groot effect toegevoegd worden, zou de effectgrootte toenemen ( $g = .81$  in plaats van  $g = .66$ ) en het betrouwbaarheidsinterval smaller worden ( $BI = .31, 1.32$ ).

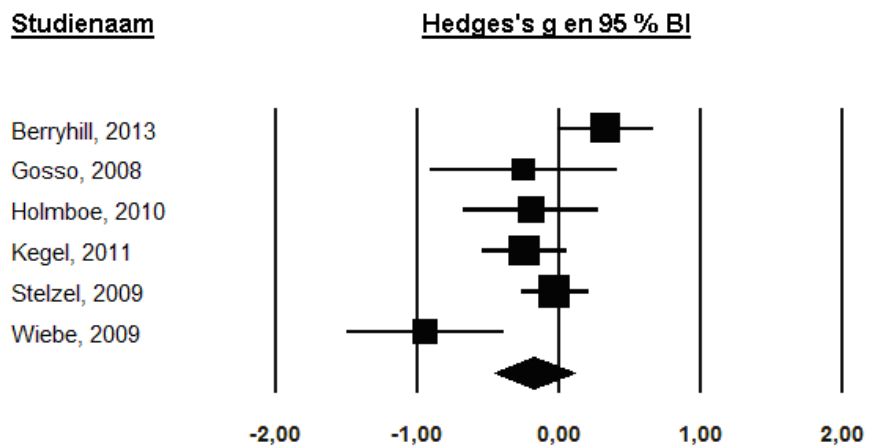
De klassieke fail-safe N was 148 (tweezijdig,  $p < .05$ ). Dit is boven de drempelwaarde van 60 ( $5k + 10$ ), wat een aanduiding is van een significant meta-analytisch resultaat (Lipsey & Wilson, 2001). De eenzijdige fail-safe N was 215. De groep studies blijkt heterogeen te zijn ( $Q(9) = 109.85$ ,  $p < .01$ ;  $I^2 = 91.81$ ).

## DRD2

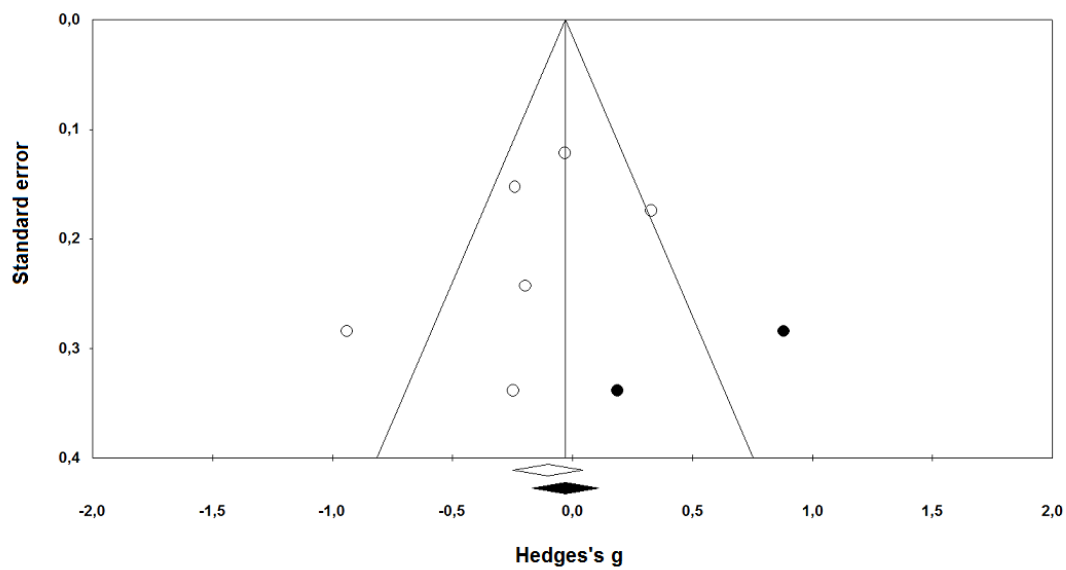
Bij het gen DRD2 was er één studie die gedefinieerd werd als positief (Berryhill et al., 2013). Aan de andere kant waren er vijf studies die gedefinieerd werden als negatief (Gosso et al., 2008; Holmboe et al., 2010; Kegel & Bus, 2013; Stelzel et al., 2009; Wiebe et al., 2009). De effectgroottes van de studies van DRD2 liepen uiteen van  $g = -.44$  tot  $g = 1.27$  (Figuur 7 en 8). Het effect van DRD2 op executieve functies was verwaarloosbaar en niet significant ( $g = -.17$ ,  $BI = -.46, .11$ ,  $p = .24$ ), omdat er geen significant meta-analytisch resultaat was gevonden, was het niet noodzakelijk om een fail-safe N te berekenen.

| <i>Steel</i> | <i>Blad</i> |
|--------------|-------------|
| .3           | 28          |
| .2           |             |
| .1           |             |
| 0.0          |             |
| -0.0         | 32          |
| -.1          | 96          |
| -.2          | 48, 40      |
| -.3          |             |
| -.4          |             |
| -.5          |             |
| -.6          |             |
| -.7          |             |
| -.8          |             |
| -.9          | 41          |

*Figuur 7.* Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's *g*) van het gen DRD2 op executieve functies



*Figuur 8.* Forest plot van de individuele studies van het gen DRD2 met 95 % BI



*Figuur 9.* Funnel plot van het gen DRD2

Bij DRD2 missen twee positieve studies: één met een klein effect en één met een groot effect. Hierdoor is er geen sprake van publicatiebias (Figuur 9). Wanneer deze studies toegevoegd zouden worden, zou de effectgrootte toenemen ( $g = -.03$  in plaats van  $g = -.17$ ) en het betrouwbaarheidsinterval breder worden (BI =  $-.33, .27$ ). Verder is de groep studies heterogeen ( $Q(5) = 16.31, p < .01; 69.34$ ).



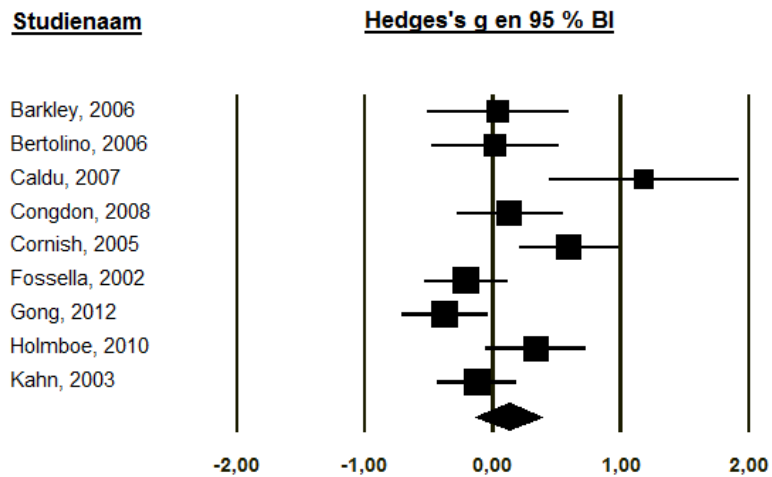
## DAT1

Bij DAT1 waren er zes positieve studies (Barkley et al., 2006; Bertolino et al., 2006; Caldú et al., 2007; Congdon et al., 2008; Cornish et al., 2005; Holmboe et al., 2010) en drie negatieve studies (Gong et al., 2012; Fossella et al., 2002; Kahn, Khoury, Nichols & Lanphear, 2003).

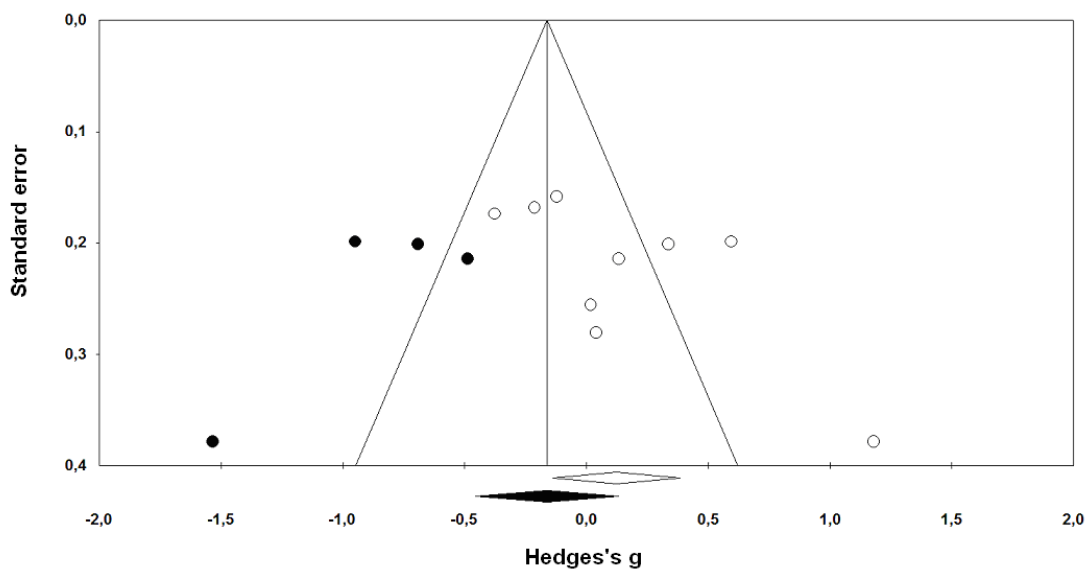
De effectgroottes van de studies van DAT1 varieerden van  $g = -0.38$  tot  $g = 1.18$  (Figuur 10 en 11). Er was geen significant effect van DAT1 op executieve functies ( $g = -0.12$ ,  $BI = -0.14, .38$ ,  $p = .36$ ).

| <i>Steel</i> | <i>Blad</i> |
|--------------|-------------|
| 1.1          | 79          |
| 1.0          |             |
| .9           |             |
| .8           |             |
| .7           |             |
| .6           |             |
| .5           | 96          |
| .4           |             |
| .3           | 38          |
| .2           |             |
| .1           | 33          |
| 0.0          | 40, 17      |
| -0.0         |             |
| -.1          | 22          |
| -.2          | 13          |
| -.3          | 77          |

*Figuur 10.* Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's  $g$ ) van het gen DAT1 op executieve functies



*Figuur 11.* Forest plot van de individuele studies van het gen DAT1 met 95 % BI



*Figuur 12.* Funnel plot van het gen DAT1

Er is sprake van publicatiebias (Figuur 12): er missen twee negatieve studies met een middelgroot effect, één negatieve studie met een groot effect en één negatieve studie met een zeer groot effect. De effectgrootte zou toenemen ( $g = -.16$  in plaats van  $g = .12$ ) en het betrouwbaarheidsinterval zou breder worden ( $BI = -.46, .13$ ), wanneer deze studies toegevoegd worden. De groep studies is heterogeen ( $Q(8) = 28.33, p < .01; I^2 = 71.76$ ).

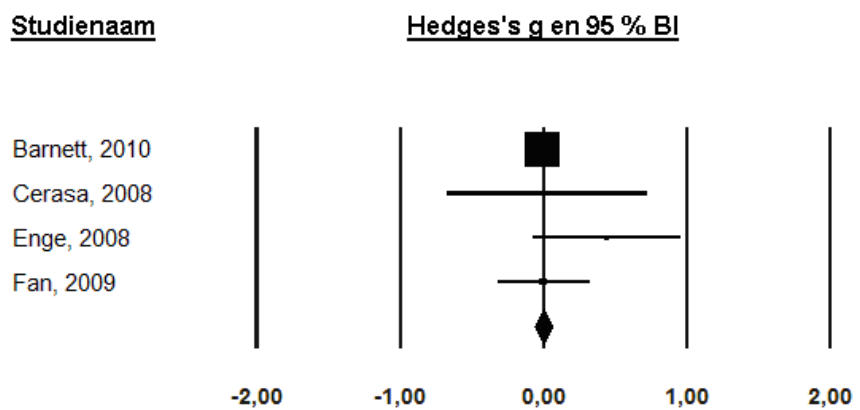
## MAOA

Bij het gen MAOA werden drie studies gedefinieerd als positief (Cerasa et al., 2008; Enge et al., 2011; Fan et al., 2003). Aan de andere kant werd één studie gedefinieerd als negatief (Barnett et al., 2011).

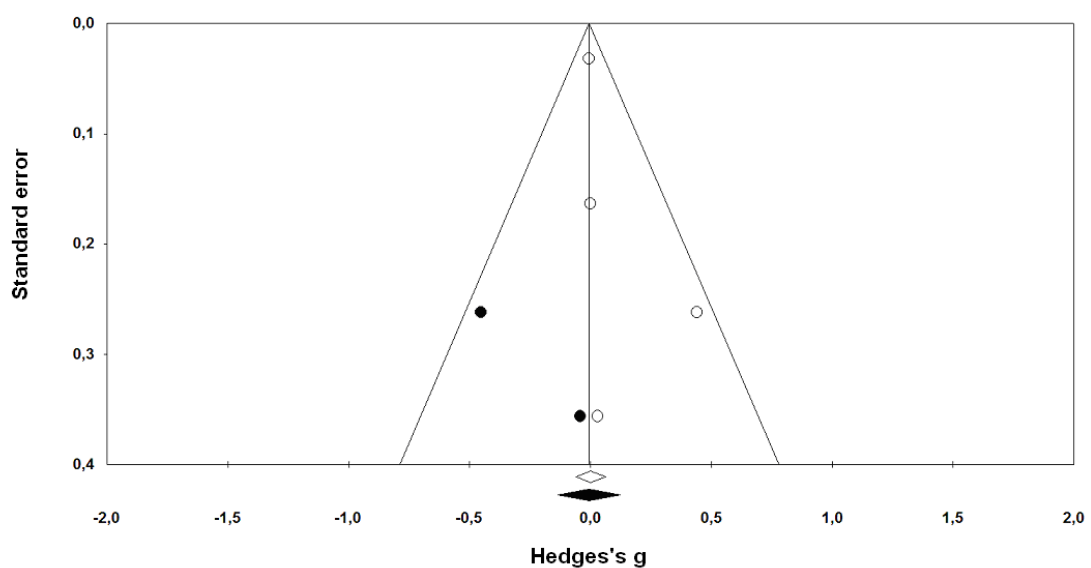
De effectgroottes varieerden van  $g = -.00$  tot  $g = .44$  (Figuur 13 en 14). Bovendien was er geen significant effect van MAOA op executieve functies ( $g = .00, BI = -.06, .06, p = .99$ ).

| <i>Steel</i> | <i>Blad</i> |
|--------------|-------------|
| .4           | 40          |
| .3           |             |
| .2           |             |
| .1           |             |
| 0.0          | 00, 30      |
| -0           | 00          |

*Figuur 13.* Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's  $g$ ) van het gen MAOA op executieve functies



*Figuur 14.* Forest plot van de individuele studies van het gen MAOA met 95 % BI



*Figuur 15.* Funnel plot van het gen MAOA

Er is sprake van publicatiebias (Figuur 15), omdat er twee negatieve studies missen: één met een verwaarloosbaar effect en één met een klein effect. Het toevoegen van deze studies zou resulteren in een afname van de effectgrootte ( $g = -.01$  in plaats van  $g = .00$ ) en het breder worden van het betrouwbaarheidsinterval ( $BI = -.13, .12$ ). De groep studies blijkt 100 procent homogeen te zijn ( $Q(3) = 2.88, p = .41; I^2 = 0$ ).

## 5-HTTLPR

Bij het gen 5-HTTLPR werden zeven studies gedefinieerd als positief (Auerbach et al., 2001; Barnett et al., 2011; Borg et al., 2009; Enge et al., 2011; Fallgatter et al., 1999; Lage et al., 2011; Wilkość et al., 2010;). Aan de andere werden drie studies gedefinieerd als negatief (Anderson et al., 2012; Verdejo-García et al., 2013).

De effectgroottes van de studies van 5-HTTLPR liepen uiteen van  $g = -.54$  tot  $g = 1.76$  (Figuur 16 en 17). Er is een klein, maar niet significant effect van 5-HTTLPR op executieve functies ( $g = .21, BI = -.07, .50, p = .14$ ).

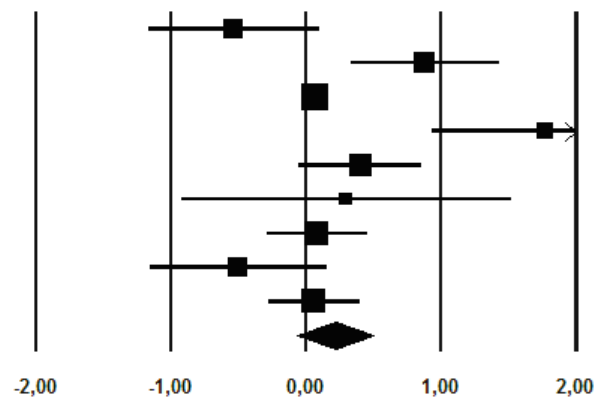
| <i>Steel</i> | <i>Blad</i> |
|--------------|-------------|
| 1.7          | 64          |
| 1.6          |             |
| 1.5          |             |
| 1.4          |             |
| 1.3          |             |
| 1.2          |             |
| 1.1          |             |
| 1.0          |             |
| .9           |             |
| .8           | 76          |
| .7           |             |
| .6           |             |
| .5           |             |
| .4           | 00          |
| .3           |             |
| .2           | 93          |
| .1           |             |
| 0.0          | 66, 79, 53  |
| -0.0         |             |
| -.1          |             |
| -.2          |             |
| -.3          |             |
| -.4          |             |
| -.5          | 38, 05      |

*Figuur 16.* Steel- en bladdiagram van de effectgroottes (Hedges's  $g$ ) van het gen 5-HTTLPR op executieve functies

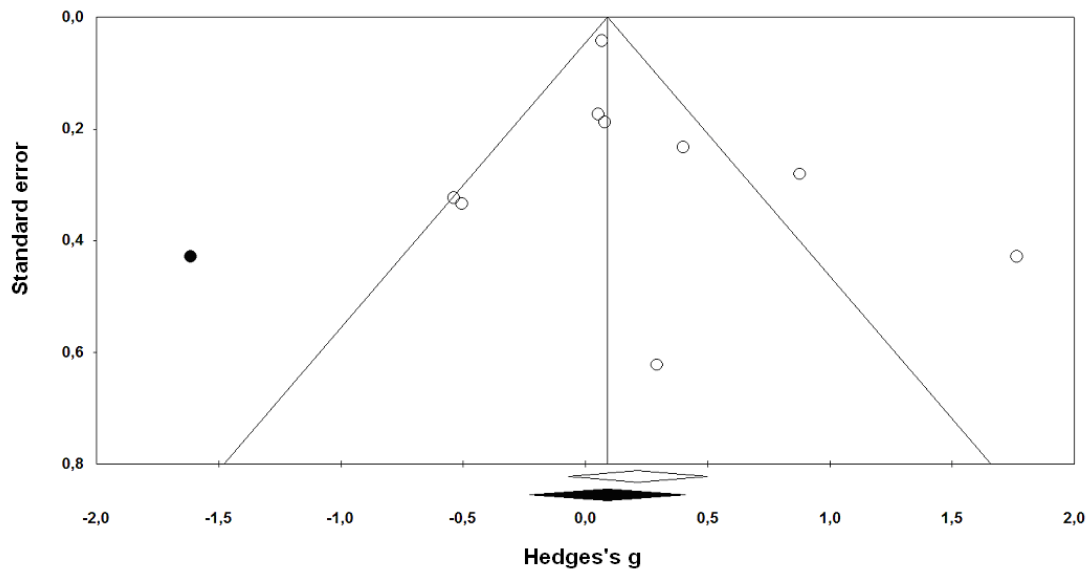
### Studienaam

Anderson, 2012  
Auerbach, 2001  
Barnett, 2010  
Borg, 2009  
Enge, 2011  
Fallgatter, 1999  
Lage, 2012  
Verdejo-Garcia, 2013  
Wilkosc, 2010

### Hedges's $g$ en 95 % BI



*Figuur 17.* Forest plot van de individuele studies van het gen 5-HTTLPR met 95 % BI



Figuur 18. Funnel plot van het gen 5-HTTLPR

Er is sprake van publicatiebias (Figuur 18), aangezien er één negatieve studie mist met een zeer groot effect. Wanneer deze studie toegevoegd zou worden, zou de effectgrootte afnemen ( $g = .09$  in plaats van  $g = .21$ ) en het betrouwbaarheidsinterval breder worden ( $BI = -.23, .41$ ). Verder blijkt deze groep studies heterogeen te zijn ( $Q(8) = 32.34, p = <.01; I^2 = 75.26$ ).

### Moderatoranalyse

Er is een moderatoranalyse uitgevoerd om te onderzoeken of er een verschil was in de effectgrootte van de groep participanten ouder dan 21 jaar ten opzichte van de groep participanten tot en met 21 jaar (zie Tabel 9). In eerste instantie bleek zowel de groep participanten tot en met 21 jaar ( $Q = 17.90, p = .01$ ) als de groep participanten ouder dan 21 jaar ( $Q = 30.01, p = .01$ ) heterogeen te zijn.

Na de studies kritisch te hebben beoordeeld, is besloten om de studie van Wang et al. (2013) uit de groep studies tot en met 21 jaar te halen, omdat in die studie de groep met het Val-Val allel significant beter presteerde dan de groep met het Met-Met allel. In de overige studies werd een tegengesteld dan wel geen effect gevonden. Na de verwijdering van de studie van Wang et al. (2013) bleek de groep studies tot en met 21 jaar homogeen te zijn ( $Q = 12.43, p = .05$ ). Hierdoor werd de moderatoranalyse uitgevoerd zonder de studie van Wang et al. (2013).

Uit de groep studies met participanten ouder dan 21 jaar, werden drie studies verwijderd. De studie van Harris et al. (2005) bestond alleen uit 79-jarigen, wat substantieel verschilt van de leeftijd van participanten uit andere studies. Ook de studies van Verdejo-García et al. (2013) en Fossella et al. (2002) werden uit de moderatoranalyse gehaald, omdat in deze studies alleen het concept aandacht is gemeten. In de overige studies zijn andere executieve functies gemeten of een combinatie van aandacht met één of meerdere executieve functies. Na het verwijderen van de drie afwijkende studies (Fossella et al., 2002; Harris et al., 2005; Verdejo-García et al., 2013) bleek de groep studies met

participanten ouder dan 21 jaar homogeen te zijn ( $Q = 16.97, p = .11$ ). Deze studies werden dan ook niet meegenomen in de moderatoranalyse. Tabel 9 geeft de resultaten weer van de moderatoranalyse.

Tabel 9  
*Resultaten van de Moderatoranalyse van verschillende Leeftijdscategorieën op Executieve Functies (k = 19)*

| Kenmerk            | <i>k</i> | <i>n</i> | <i>g</i> | 95% CI    | <i>Q</i> | <i>Q</i> between | <i>P</i> |
|--------------------|----------|----------|----------|-----------|----------|------------------|----------|
| Leeftijd           |          |          |          |           |          | 15.31            | <.01     |
| Tot en met 21 jaar | 7        | 3049     | .12      | -.05, .28 | 12.43    |                  |          |
| Ouder dan 21jaar   | 12       | 1013     | .39**    | .22, .55  | 16.97    |                  |          |

Note. \*\*  $p < .01$

Uit de moderatoranalyse is gebleken dat het Valine<sup>158</sup>Methionine polymorfisme van COMT significant meer samenhang met de groep participanten ouder dan 21 jaar ( $g = .39$ ) dan met de groep participanten tot en met 21 jaar ( $g = .12, Q = 15.31, p < .01$ ). Er was een groter verschil tussen de Met-Met-variant en de Val-Val-variant bij de groep participanten ouder dan 21 jaar dan bij de groep participanten tot en met 21 jaar, waarbij participanten met de Met-Met-variant beter presteerden dan de participanten met de Val-Val-variant.

## Discussie

Dit onderzoek was gericht op de relatie tussen risicovarianten van dopaminegenen dan wel het serotoninegen en executieve functies. Bij het gen COMT is er een relatie gevonden tussen de risicovariant van dit gen (Val-Val) en verminderde prestaties op het gebied van executieve functies. In een eerdere meta-analyse naar het gen COMT werd geen relatie gevonden tussen de risicovariant (Val-Val) en minder goede prestaties op het gebied van executieve functies (Barnett, Scoriels & Munafò, 2008). In die studie zijn aparte meta-analyses uitgevoerd voor de verschillende taken: Trail Making Test, verbal recall, verbal fluency, IQ score, N-Back task en de Wisconsin Card Sorting Test. In deze meta-analyse echter zijn alle executieve functies en daarmee verschillende taken gezamenlijk onderzocht. Tien studies waren zowel meegenomen in de meta-analyses van Barnett et al. (2008) als in de meta-analyse van het COMT-gen in deze studie (Barnett et al., 2007; Bertolino et al., 2006; Bruder et al., 2005; Caldú et al., 2007; Egan et al., 2001; Harris et al., 2005; Malhotra et al., 2002; Minzenberg et al., 2006; Rosa et al., 2004; Tsai et al., 2003). De meta-analyses van Barnett et al. (2008) varieerden van 6 tot 16 studies per meta-analyse, de meta-analyse van het gen COMT in deze studie bestond daarentegen uit 23 studies.

Daarnaast was er bij het gen COMT een groter verschil tussen de Met-Met-variant en de Val-Val variant bij personen ouder dan 21 jaar dan bij personen tot en met 21 jaar. Executieve functietaken kunnen dus wellicht effectiever worden uitgevoerd als de frontale cortex verder is ontwikkeld,

waardoor het verschil tussen de prestaties op het gebied van executieve functies tussen het Val-Val en het Met-Met allel groter is. Deze executieve functietaken kunnen bij kinderen en jongeren tot en met 21 jaar worden uitgevoerd door andere of meer diffuse hersengebieden (Barnett et al., 2007), wat mogelijk voor een kleiner verschil tussen de twee polymorfismen van het COMT gen heeft gezorgd.

Bij de meta-analyse naar het gen DRD4 is er een middelgrote relatie gevonden tussen personen met het risico allel (7+) en minder goede prestaties op het gebied van executieve functies dan bij personen zonder dit risico allel (7-). Het feit dat 70 procent van de studies in de meta-analyse deze relatie vond bevestigt de hypothese. Doordat de studies van het COMT gen en het DRD4 gen heterogeen waren, moeten deze resultaten echter met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden (Higgins et al., 2003).

In tegenstelling tot de verwachtingen werden voor de genen DRD2, DAT1 en MAOA geen relaties gevonden tussen de risicovarianten van deze genen en executieve functies. Er zijn wellicht geen significante effecten gevonden tussen de genen DRD2, DAT1, MAOA en executieve functies omdat de dopaminegenen verschillende functies hebben. Het zou kunnen dat het ene gen meer invloed heeft op de dopaminesysteem dan het andere gen, waardoor er bij het ene gen wellicht executieve functies op gedragsniveau gemeten konden worden, terwijl dit bij het andere gen (nog) niet mogelijk was. Het is echter wel van belang om te weten welke genen, of specifiekere polymorfismen, samenhangen met, prestaties op het gebied van, executieve functies om hierover een adequate uitspraak te doen. Wat betreft het gen DAT1 heeft een aantal studies negatieve resultaten gevonden, wat mogelijk kan impliceren dat dit gen een modulerend effect heeft in plaats van een direct effect op executieve functies (Kebir & Joobar, 2011).

Daarnaast is in het geval van het gen DRD2 het risico-allel wellicht niet het risico-allel (Gosso et al., 2008). Er was bij dat gen slechts één studie waarbij de groep participanten met het risico-allel (A1+) significant minder goed presteerde op executieve functietaken dan de groep participanten zonder het risico-allel (A1-) (Berryhill et al., 2013). Aan de andere kant waren er vijf studies waarbij de prestaties op executieve functietaken tussen de groep participanten met het risico-allel en de groep participanten zonder het risico-allel niet significant verschilden (Gosso et al., 2008; Holmboe et al., 2010; Kegel et al., 2013; Stelzel et al., 2009; Wiebe et al., 2009). In de zes studies waarop de meta-analyse is gebaseerd, zijn voornamelijk de concepten aandacht en werkgeheugen gebruikt om executieve functies te meten, wat wellicht voor een vertekend beeld van de resultaten heeft gezorgd.

Naast de relatie tussen dopaminegenen en executieve functies is de invloed van het serotonine-transporter gen op executieve functies onderzocht. Wat betreft het serotonine-transporter gen 5-HTTLPR was de verwachting dat dragers van het korte allel minder goed zouden presteren op executieve functietaken dan dragers van het lange allel. Dit effect is niet gevonden. Een verklaring daarvoor zou kunnen zijn, is dat de relatie tussen de polymorfismen van het serotonine-transporter gen en executieve functies mogelijk afhankelijk is van de etniciteit en het geslacht van de onderzochte steekproef (Sakado, Sakado, Mundt & Someya, 2003).

### **Differentiële ontvankelijkheid**

Het is niet mogelijk om de volledige activiteit van het serotonine- of dopaminesysteem af te leiden uit de genotypen (Kim et al., 2006), omdat de omgeving hierop van invloed is (dit wordt ook wel epigenetica genoemd). Zo kan de invloed van de verschillende allelen van het serotonine-transporter gen 5-HTTLPR deels worden verklaard door een samenspel van omgevingsfactoren (Caspi et al., 2002). Bij de risicovarianten van de dopaminegenen en het serotoninegen zou het dus zo kunnen zijn dat de mate waarin iemand met een bepaald risicovariant presteert op het gebied van executieve functies afhankelijk is van de omgeving. Vanuit deze zienswijze zouden de risicovarianten van de dopaminegenen en het serotoninegen niet alleen kunnen bijdragen aan een risico, maar ook aan protectie, afhankelijk van de omgeving. Dit mechanisme, waarbij personen met een bepaald gen gevoeliger zijn voor de omgeving zowel in positieve zin als negatieve zin, wordt ook wel differentieële ontvankelijkheid genoemd (Belsky, 1997; Belsky, Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2007). In de studie van Kegel, Bus & Van IJzendoorn (2011) is dit principe van differentieële ontvankelijkheid voor het eerst experimenteel onderzocht met het DRD4-gen. Kleuters met het 7-repeat allel (7+) profiteerden in die studie het meest van positieve feedback in het computerprogramma 'Letters in Beweging' naar ontluikende geletterdheid, terwijl het laagste niveau van ontluikende geletterdheid werd aangetroffen bij de afwezigheid van dergelijke feedback, wanneer het vergeleken werd met de kleuters zonder het 7-repeat allel (7-). In een minder adequate omgeving zouden personen met risicovarianten van dopaminegenen of het serotoninegen dus minder goed kunnen presteren op het gebied van executieve functies dan de personen zonder de risicovarianten. Echter, in een adequate omgeving, zouden de personen met de risicovarianten juist beter kunnen presteren dan degene zonder de risicovarianten.

### **Beperkingen van het onderzoek**

Een beperking van dit onderzoek is dat alle executieve functies samen zijn genomen, terwijl executieve functies een overkoepelend construct van concepten is waarbij de afzonderlijke executieve functies elkaar kunnen overlappen (Geurts & Huizinga, 2011; Miyake et al., 2000). Doordat het uitkomstconstruct één of meerdere executieve functies kan omvatten, kunnen studies verschillende uitkomstconstructen hebben. Het is echter ook de vraag of een onderzoek naar één enkel concept waardevol zou zijn, aangezien werkgeheugen en aandacht bijvoorbeeld met elkaar zijn verbonden (Awh & Jonides, 2001). De vraag is dan ook of het überhaupt mogelijk is om deze concepten van elkaar te scheiden, omdat executieve functies gemeenschappelijke kenmerken hebben (Miyake et al., 2000).

Een volgend aandachtspunt is dat de meeste onderzoeken zijn uitgevoerd bij relatief gelijkaardige onderzoekspopulaties. Als er bijvoorbeeld naar etniciteit wordt gekeken, zijn de participanten van de steekproeven in het merendeel van de studies blank, wat generalisatie van de onderzoeksgegevens mogelijk kan beperken.

Daarnaast varieert de frequentie van verschillende allelen, ofwel polymorfismen, van genen in verschillende populaties, wat generalisatie van de bevindingen bemoeilijkt (Ronai et al., 2001). Wat betreft het serotonine-transportergen zijn er bijvoorbeeld meer Koreanen met het korte allel en minder Koreanen met het lange allel dan in een Westerse populatie (Kim et al., 2006).

Een beperking van genetisch onderzoek is dat een grotere activiteit van een bepaald gen, bijvoorbeeld bij DAT1 het 10 + allel, gepaard kan gaan met een lagere dopamine concentratie in de synaptische spleet door heropname, maar daarentegen ook kan corresponderen met een hogere concentratie dopamine, die gestimuleerd wordt door het DAT1-gen. Daarnaast zijn daarop ook andere factoren van invloed, zoals synthese en afbraak van de neurotransmitters (Kim et al., 2006).

Een andere reden waarom de resultaten voorzichtig geïnterpreteerd dienen te worden is door publicatiebias. Dat houdt in dat er verhoudingsgewijs minder onderzoeken zijn meegenomen waar geen significante uitkomsten uit naar voren zijn gekomen omdat deze studies vaker niet gepubliceerd worden dan studies waarbij wel significante resultaten waren (Lipsey & Wilson, 2001). De meta-analyses zijn voornamelijk gebaseerd op data die reeds gepubliceerd is, wat geen compleet beeld geeft van alle onderzoeken die zijn uitgevoerd op dit gebied. Dit kan een vertekend beeld geven van het onderzoekseffect. Daarnaast kunnen de verschillende onderzoeken uitgevoerd zijn onder verschillende condities, waardoor de resultaten mogelijk niet op een betrouwbare manier met elkaar vergeleken kunnen worden (Lipsey & Wilson, 2001). Door de resultaten uit eerdere onderzoeken echter gezamenlijk te analyseren, kunnen uitspraken worden gedaan en inzichten worden verkregen die op basis van elk van de afzonderlijke onderzoeken niet mogelijk waren.

### **Het belang voor de wetenschap en de praktijk**

Op wetenschappelijk gebied zijn er nog geen meta-analyses uitgevoerd naar dopaminegenen, het serotoninegen en executieve functies. Een vernieuwend aspect van dit onderzoek is dat deze uitgevoerd is in een niet-klinische steekproef, ofwel bij een populatie mensen zonder een klinische diagnose. Uit een reeks meta-analyses is naar voren gekomen dat, ook bij een populatie zonder een klinische diagnose, personen met de risicovarianten van het COMT of DRD4 gen minder goed presteren op het gebied van executieve functies, dan personen zonder de risicovariant. Hieruit blijkt dus dat niet alleen mensen met een bepaalde klinische diagnose (zoals ADHD) problemen kunnen hebben met executieve functies (Li et al., 2006; Minzenberg et al., 2006).

### **Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek**

Een eerste aanbeveling is om een dergelijke meta-analyse te repliceren in een homogener set studies, aangezien in dit onderzoek sprake was van heterogeniteit. Het zou ook interessant zijn om in het vervolg onderzoek te doen naar interactie-effecten. Aangezien dopaminegenen op elkaar in werken, kunnen er wellicht grotere of duidelijkere effecten worden gevonden wanneer er gekeken wordt naar interactie effecten op executieve functies (Gosso et al., 2008; Barnett et al., 2011). Daarnaast kunnen



er ook nog andere genen betrokken zijn bij executieve functies, bijvoorbeeld DRD1 (Luca et al., 2007).

Met deze meta-analyse is getracht om meer inzicht te krijgen in de onderliggende oorzaken van zwakke(re) executieve functies. Het is belangrijk dat jonge kinderen over goede executieve functies beschikken, omdat de executieve functies bij kinderen samenhangen met prestaties en gezondheid (Diamond, 2013). Er is in dit onderzoek bekeken in hoeverre het dopaminesysteem een rol speelt bij executieve functies, of specifiek welke genen betrokken zijn bij executieve functies. Er is gebleken dat de risicovarianten van het COMT en het DRD4-gen gerelateerd zijn aan zwakkere executieve functies. Deze risicovarianten gaan gepaard met een minder efficiënt dopaminesysteem (o.a. Krämer et al., 2009). Een belangrijk punt voor de toekomst is hoe het dopaminesysteem geoptimaliseerd kan worden, wanneer de productie van dopamine niet efficiënt is, zonder farmaceutische middelen te gebruiken. De omgeving zou een belangrijke factor kunnen zijn bij de relatie tussen het dopaminesysteem en executieve functies. In een adequate omgeving, zouden personen met de risicovarianten beter kunnen presteren op het gebied van executieve functies dan personen zonder deze risicovarianten. Executieve functies kunnen getraind worden en kunnen op elke leeftijd verbeteren, door verschillende methoden (Diamond, 2013). Een belangrijk punt daarbij is wat ouders of leerkrachten specifiek kunnen doen om de ontwikkeling van executieve functies bij hun kinderen te ondersteunen, om een zo optimaal mogelijk omgeving op dat gebied te kunnen waarborgen, zodat de risicovarianten niet alleen een risico hoeven te betekenen.

## Literatuurlijst

De referenties die gemarkeerd zijn met een asterisk zijn de studies die zijn opgenomen in de meta-analyses.

- \*Altink, M. E., Rommelse, N. N. J., Slaats-Willemse, D. I. E., Vázquez, A. A., Franke, B., Buschgens, C. J. M.,... Buitelaar, J. K. (2011). The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: An exploratory study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *13*, 1–13. doi: 10.3109/15622975.2011.595822
- \*Anderson, D. E., Bell, T. A. & Awh, E. (2012). Polymorphisms in the 5-HTTLPR gene mediate storage capacity of visual working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*, 1069–1076. doi: 10.1162/jocn-a-00207
- \*Auerbach, J. G., Benjamin, J., Faroy, M., Geller, V. & Ebstein, R. (2001). DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatric Genetics*, *11*, 31-35. doi: 10.1097/00041444-200103000-00006
- Awh, E. & Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*, 119-126. doi: 10.1016/S1364-6613(00)01593-X
- \*Barnett, J. H., Heron, J., Ring, S. M., Golding, J., Goldman, D., Xu, K. & Jones, P. B. (2007). Gender-specific effects of the catechol-O-methyltransferase Val<sup>108/158</sup>Met polymorphism on cognitive function in children. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 142–149. doi: 10.1176/appi.ajp.164.1.142
- Barnett, J. H., Jones, P. B., Robbins, T. W. & Müller, U. (2007). Effects of the catechol-O-methyltransferase Val<sup>158</sup>Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, *12*, 502–509. doi: 10.1038/sj.mp.4001973
- Barnett, J. H., Scoriels, L., & Munafò, M. R. (2008). Meta-Analysis of the Cognitive Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158/108Met Polymorphism. *Biological Psychiatry*, *64*, 137-144. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.005
- \*Barnett, J. H., Xu, K., Heron, J., Goldman, D. & Jones, P. B. (2011). Cognitive effects of genetic variation in monoamine neurotransmitter systems: a population-based study of COMT, MAOA, and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics Part B*, *156*, 158–167. doi: 10.1002/ajmg.b.31150
- \*Barkley, R. A., Smith, K. M., Fischer, M. & Navia, B. (2006). An examination of the behavioral and neuropsychological correlates of three ADHD candidate gene polymorphisms (DRD4 7b, DBH Taq1 A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children

- followed to adulthood. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 141B, 487–498. doi: 10.1002/ajmg.b.30326
- Belsky, J. (1997). Variation in susceptibility to rearing influences: An evolutionary argument. *Psychological Inquiry*, 8, 182–186. Verkregen van <http://www.tandfonline.com/loi/hpli20#.UecYaY1M-So>
- Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). For better and for worse: Differential susceptibility to environmental influences. *Current Directions in Psychological Science*, 16, 300–304. doi: 10.1111/j.1467-8721.2007.00525.x
- \*Berryhill, M. E., Wiener, M., Stephens, J. A., Lohoff, F. W. & Coslett, H. B. (2013). COMT and ANKK1-Taq-Ia Genetic Polymorphisms Influence Visual Working Memory. *PLoS ONE*, 8, 1-7. doi: 10.1371/journal.pone.0055862
- \*Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L.,...Dallapiccola, B. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *The Journal of Neuroscience*, 26, 3918-3922. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4975-05.2006
- Blakemore, S. J. & Frith, U. (2005). *The learning brain: lessons for education*. Malden, MA: Blackwell Publishing.
- \*Borg, J., Henningson, S., Saijo, T., Inoue, M., Bah, J., Westberg, L.,...Farde, L. (2009). Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12, 783–792. doi: 10.1017/S1461145708009759
- Braver, T. & Cohen, J. (2000). On the control of control: The role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. In S. Monsell & J. Driver (Red.), *Attention and Performance XVIII: Control of cognitive processes* (p.713-737). Cambridge, MA: MIT Press.
- \*Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M. & Gilliam, T. C. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: Associations with differing cognitive operations. *Biological Psychiatry*, 58, 901–907. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.05.010
- \*Caldú, X., Vendrell, P., Bartrés-Faz, D., Clemente, I., Bargalló, N., Jurado, M. Á.,... Junque, C. (2007): Impact of the COMT Val<sup>108/158</sup> Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *NeuroImage*, 37, 1437–1444. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.021
- Casey, B. J., Tottenham, N., & Fossella, J. (2002). Clinical, imaging, lesion, and genetic approaches toward a model of cognitive control. *Developmental Psychobiology*, 40, 237-254. doi: 10.1002/dev.10030
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W.,...Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.

doi: 10.1126/science.1072290

- \*Cerasa, A., Gioia, M. C., Fera, F., Passamonti, L., Liguori, M., Lanza, P.,...Quattrone, A. (2008). Ventro-lateral prefrontal activity during working memory is modulated by MAO A genetic variation. *Brain Research, 1201*, 114-121. doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.048
- \*Colzato, L. S., Waszak, F., Nieuwenhuis, S., Posthuma, D., Hommel, B. (2010). The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val<sup>158</sup>Met polymorphism: Evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia, 48*, 2764–2768. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.023
- \*Congdon, E., Lesch, K. P. & Canli, T. (2008). Analysis of DRD4 and DAT Polymorphisms and Behavioral inhibition in Healthy Adults: Implications for Impulsivity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 147B*, 27–32. doi: 10.1002/ajmg.b.30557
- \*Cornish, K. M., Manly, T., Savage, R., Swanson, J., Morisano, D., Butler, N.,...Hollis, C. P. (2005). *Molecular Psychiatry, 10*, 686–698. doi: 10.1038/sj.mp.4001641
- Crone, E. A., Ridderinkhof, K. R., Worm, M., Somsen, R. J. M. & Van der Molen, M. W. (2004). Switching between spatial stimulus–response mappings: a developmental study of cognitive flexibility. *Developmental Science, 7*, 443-455. doi: 10.1111/j.1467-7687.2004.00365.x
- Deeks, J. J., Higgins, J. P. T. & Altman, D. G. (2008). Analysing data and undertaking meta-analyses. In J. P. T Higgins & S. Green (Red), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (p. 208-209). West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd.
- Devlin, B., Daniels, M. & Roeder, K. (1997). The heritability of IQ. *Nature, 388*, 468–471. Verkregen van <http://www.nature.com/nature/index.html>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review Psychology, 64*, 135-168. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750
- \*Diamond, A., Briand, L., Fossella, J. & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry, 161*, 125-132. doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.125
- \*Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Strobel, A., Schulze, K., Lesch, K. P. & Brocke, B. (2005). Dopamine and cognitive control: The influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration an distractibility. *Behavioral Neuroscience, 119*, 483-490. doi: 10.1037/0735-7044.119.2.483
- \*Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E.,... Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val<sup>108/158</sup> Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98*, 6917–6922. doi: 10.1073/pnas.111134598
- \*Enge, S., Fleischauer, M., Lesch, K. P., Reif, A. & Strobel, A. (2011). Serotonergic modulation in

- executive functioning: Linking genetic variations to working memory performance. *Neuropsychologia*, 49, 3776– 3785. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.038
- \*Fallgatter, A. J., Jatzke, S., Bartsch, A. J., Hamelbeck, B. & Lesch, K. P. (1999). Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2, 115–120. doi: 10.1097/00041444-200103000-00005
- \*Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y. & Posner, M. I. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 7406-7411. doi.: 10.1073-pnas.0732088100
- \*Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Wu, Y., Swanson, J. M., Pfaff, D. W. & Posner, M. I. (2002). Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neuroscience*, 3, 1-11. Verkregen van <http://www.biomedcentral.com/bmcneurosci>
- \*Froehlich, T. E., Lanphear, B. P., Dietrich, K. N., Cory-Slechta, D. A., Wang, N., & Kahn, R. S. (2007). Interactive effects of a DRD4 polymorphism, lead, and sex on executive functions in children. *Biological Psychiatry*, 62, 243–249. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.039
- Geurts, H. M. & Huizinga, M. (2011). Aandacht en Executieve Functies. In H. Swaab, A. Bouma, J. Hendriksen & C. König (red.), *Klinische kinderneuropsychologie* (p. 169-188). Amsterdam, Nederland: Boom.
- \*Gong, P., Zhang, H., Chi, W., Ge, W., Zhang, K., Zheng, A.,...Zhang, F. (2012). An association study on the polymorphisms of dopaminergic genes with working memory in a healthy chinese han population. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 32, 1011–1019. doi: 10.1007/s10571-012-9817-3
- \*Gosso, M. F., de Geus, E. J. C., Polderman, T. J. C., Boomsma, D. I., Heutink, P. & Posthuma, D. (2008). Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene–gene interaction on working memory functioning. *European Journal of Human Genetics*, 16, 1075–1082. doi: 10.1038/ ejhg.2008.57
- Greene, C. M., Braet, W., Johnson, K. A. & Bellgrove, M. A. (2008). Imaging the genetics of executive function. *Biological Psychology*, 79, 30–42. doi: 10.1016/j.biopsycho. 2007.11.009
- \*Harris, S. E., Wright, A. F., Hayward, C., Starr, J. M., Whalley, L. J. & Deary, I. J. (2005). The functional COMT polymorphism, Val<sup>158</sup>Met, is associated with logical memory and the personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 year olds. *Neuroscience Letters*, 385, 1– 6. doi: 10.1016/j.neulet.2005.04.104
- \*Herrmann, M. J., Walter, A., Schreppe, T., Ehli, A. C., Pauli, P., Lesch, K. P. & Fallgatter, A. J. (2007). D4 receptor gene variation modulates activation of prefrontal cortex during working memory. *European Journal of Neuroscience*, 26, 2713 – 2718. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05921.x

- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, *327*, 557-560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
- \*Holmboe, K., Nemoda, Z., Fearon, R. M. P., Csibra, G., Sasvari-Szekely, M. & Johnson, M. H. (2010). Polymorphisms in dopamine system genes are associated with individual differences in attention in infancy. *Developmental Psychology*, *46*, 404–416. doi: 10.1037/a0018180
- Huedo-Medina, T.B., Sánchez-Meca, J., Marín-Martínex, F., & Botella, J. (2006). Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychological Methods*, *11*, 193-206. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16784338>
- Jönsson, E. G., Nöthen, M. M., Grünhage, F., Farde, L., Nakashima, Y., Propping, P. & Sedvall, G. C. (1999). Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular psychiatry*, *4*, 290–296. doi: 10.1038/sj.mp.4000532
- \*Kahn, R. S., Khoury, J., Nichols, W. C. & Lanphear, B. P. (2003). Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics*, *143*, 104-110. doi: 10.1016/S0022-3476(03)00208-7
- Kalat, J. W. (2009). *Biological Psychology*. Belmont, CA: Wadsworth/Cengage Learning.
- Kebir, O. & Joobar, R. (2011). Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of genetic association studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *261*, 583-594. doi: 10.1007/s00406-011-0207-5
- \*Kegel, C. A. T. & Bus, A. G. (2013). Links between DRD4, executive attention, and alphabetic skills in a nonclinical sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *54*, 305–312. doi:10.1111/j.1469-7610.2012.02604.x
- Kegel, C. A. T., Bus, A. G. & Van IJzendoorn, M. H. (2011). Differential susceptibility in early literacy instruction through computer games: The role of the Dopamine D4 receptor gene (DRD4). *Mind, Brain, and Education*, *5*, 71–78. doi: 10.1111/j.1751-228X.2011.01112.x
- Kim, S. J., Kim, Y. S., Lee, H. S., Kim, S. Y. & Kim, C. H. (2006). An interaction between the serotonin transporter promoter region and dopamine transporter polymorphisms contributes to harm avoidance and reward dependence traits in normal healthy subjects. *Journal of neural transmission*, *113*, 877-886. doi: 10.1007/s00702-006-0444-3
- \*Krämer, U. M., Rojo, N., Schüle, R., Cunillera, T, Schöls, L, Marco-Pallarés, J.,...Münte, T. F. (2009). ADHD candidate gene (DRD4 exon III) affects inhibitory control in a healthy sample. *BMC Neuroscience*, *10*, 150-161. doi:10.1186/1471-2202-10-150
- \*Lackner, C., Sabbagh, M. A., Hallinan, E., Liu, X. & Holden, J. J. A. (2012). Dopamine receptor D4 gene variation predicts preschoolers' developing theory of mind. *Developmental Science* *15*, 272–280. doi: 10.1111/j.1467-7687.2011.01124.x

- \*Lage, G. M., Malloy-Diniz, L. F., Matos, L. O., Bastos, M. A. R., Abrantes, S. S. C. & Corrêa, H. (2011). Impulsivity and the 5-HTTLPR polymorphism in a non-clinical sample. *PLoS ONE*, 6, e16927. doi: 10.1371/journal.pone.0016927
- Langley, K., Marshall, L., van den Bree, M., Thomas, H., Owen, M., O'Donovan, M. & Thapar, A. (2004). Association of the Dopamine D<sub>4</sub> Receptor Gene 7-Repeat Allele with neuropsychological test performance of children with ADHD. *American Journal of Psychiatry*, 161, 133-138. doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.133
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J. & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15, 2276–2284. doi:10.1093/hmg/ddl152
- Lipsey, M. W. & Wilson, D. B. (2001). *Practical Meta-Analysis*. Thousand Oaks: SAGE Publications.
- Luca, P., Laurin, N., Misener, V. L., Wigg, K. G., Anderson, B., Cate-Carter, T.,...Barr, C. L. (2007). Association of the dopamine receptor D1 gene, DRD1, with inattention symptoms in families selected for reading problems. *Molecular Psychiatry*, 12, 776-785. doi:10.1038/sj.mp.4001972
- Luciana, M. & Nelson, C. A. (1998). The functional emergence of prefrontally-guided working memory systems in four- to eight-year-old children. *Neuropsychologia*, 36, 273–293. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00109-7
- \*Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T. & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159, 652– 654. doi: 10.1176/appi.ajp.159.4.652
- Millan, M. J., Dekeyne, A. & Gobert, A. (1998). Serotonin (5-HT)<sub>2C</sub> receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology*, 37, 953-955. doi: 10.1016/S0028-3908(98)00078-1
- \*Minzenberg, M. J., Xu, K., Mitropoulou, V., Harvey, P. D., Finch, T., Flory, J. D.,...Siever, L. J. (2006). Catechol-O-methyltransferase Val<sup>158</sup>Met genotype variation is associated with prefrontal-dependent task performance in schizotypal personality disorder patients and comparison groups. *Psychiatric Genetics*, 16, 117–124. doi: 10.1097/01.ypg. 0000199448. 00163.e6
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C. & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12, 241–268. doi:10.3758/s13415-011-0083-5

- Pennington, B. F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 51-87.  
doi: 10.1111/j.14697610.1996.tb01380.x
- Petticrew, M. & Roberts, H. (2006). *Systematic Reviews in the Social Sciences. A practical guide*. Malden: Blackwell Publishing.
- Posner, M. I. & Raichle, M. E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- Roesch-Ely, D., Scheffel, H., Weiland, S., Swaninger, M., Hundemer, H. P., Kolter, T. & Weisbrod, M. (2005). Differential dopaminergic modulation of executive control in healthy subjects. *Psychopharmacology*, *178*, 420–430. doi: 10.1007/s00213-004-2027-z
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M. & Sasvari-Szekely, M. (2001). Association between Novelty Seeking and the 521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Molecular psychiatry*, *6*, 35-38. doi: 10.1038/sj.mp.4000832
- \*Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M. J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martínez-Larrea, A. & Fañanás, L. (2004). New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 1110–1112. doi: 10.1176/appi.ajp.161.6.1110
- Sakado, K., Sakado, M., Mundt, C. & Someya, T. (2003). A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a Japanese nonclinical population: Assessment by the Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *121B*, 71–75. doi: 10.1002/ajmg.b.20063
- \*Schmidt, L. A., Fox, N. A., Perez-Edgar, K., Hu, S. & Hamer, D. H. (2001). Association of DRD4 with attention problems in normal childhood development. *Psychiatric Genetics*, *11*, 25–29. doi: 10.1097/00041444-200103000-00005
- Schulz, S., Arning, L., Pinnow, M., Wascher, E., Epplen, J. T. & Beste, C. (2012). When control fails: Influence of the prefrontal but not striatal dopaminergic system on behavioural flexibility in a change detection task. *Neuropharmacology*, *62*, 1028-1033.  
doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.012
- \*Sheldrick, A. J., Krug, A., Markov, V., Leube, D., Michel, T. M., Zerres, K.,...Kircher, T. (2008). Effect of COMT val<sup>158</sup>met genotype on cognition and personality, *European Psychiatry*, *23*, 385-389. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.05.002
- \*Stelzel, C., Basten, U., Montag, C., Reuter, M. & Fiebach, C. J. (2009). Effects of dopamine-related gene–gene interactions on working memory component processes. *European Journal of Neuroscience*, *29*, 1056–1063. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06647.x
- Tabachnick, B. G. & Fidell, L. S. (2001). *Using Multivariate Statistics*. Boston: Allyn & Bacon.
- Thompson, J., Thomas, N., Singleton, A., Piggot, M., Lloyd, S., Perry, E. K.,...Court, J. A. (1997).



- D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, 7, 479–484. Verkregen van <http://journals.lww.com/jpharmacogenetics/pages/default.aspx>
- \*Tsai, S. J., Yu, Y. W., Chen, T. J., Chen, J. Y., Liou, Y. J., Chen, M. C. & Hong, C. J. (2003). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neuroscience Letters*, 338, 123–126. doi: 10.1016/S0304-3940(02)01396-4.
- \*Verdejo-García, A., Fagundo, A. B., Cuenca, A., Rodríguez, J., Cuyás, E., Langohr, K.,...de la Torre, R. (2013). COMT val158met and 5-HTTLPR genetic polymorphisms moderate executive control in cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1598-1606. doi: 10.1038/npp.2013.59
- \*Wang, Y., Li, J., Chen, C., Zhu, B., Moysis, R. K., Lei, X.,...Dong, Q. (2013). COMT rs4680 Met is not always the ‘smart allele’: Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. *Genes, Brain and Behavior*, 12, 323–329. doi: 10.1111/gbb.12022
- \*Wardle, M. C., De Wit, H., Penton-Voak, I., Lewis, G. & Munafò, M. R. (2013). Lack of association between COMT and working memory in a population-based cohort of healthy young adults. *Neuropsychopharmacology*, 38, 1253-1263. doi: 10.1038/npp.2013.24
- \*Wiebe, S. A., Epsy, K. A., Stopp, C., Respass, J., Stewart, P., Jameson, T. R.,...Huggenvik, J. I. (2009). Gene–Environment Interactions Across Development: Exploring DRD2 Genotype and Prenatal Smoking Effects on Self-Regulation. *Developmental Psychology*, 45, 31-44. doi: 10.1037/a0014550
- \*Wiłkość, M., Hauser, J., Tomaszewska, M., Dmitrzak-Węglarz, M., Skibińska, M., Szczepankiewicz, A., Borkowska, A. (2010). Influence of dopaminergic and serotonergic genes on working memory in healthy subjects. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70, 86–94. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407490>
- \*Wishart, H. A., Roth, R. M., Saykin, A. J., Rhodes, C. H., Tsongalis, G. J., Pattin, K. A.,... Mcallister, T. W. (2011). COMT Val158Met genotype and individual differences in Executive Function in healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 174–180. doi: 10.1017/S1355617710001402