

De Invloed van Dopamine- en Serotoninerisicogenen op  
Executieve Functies: een serie Meta-Analyses

Lisette Vermeulen (s1313185),

Clinical Child and Adolescent Studies

Universiteit Leiden, Leiden, Nederland

Begeleiders: Mw. Dr. C.A.T. Kegel, Mw. R.D. Plak (Msc.)

Tweede lezer: Mw. Dr. M.J. van Dijken

1 augustus 2013

## INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD .....	III
ABSTRACT .....	IV
I    INTRODUCTIE .....	5
II   METHODE .....	10
Literatuurstudie	10
Meta-analytische procedures	19
III  RESULTATEN .....	21
COMT	21
DRD4	23
DRD2	24
DAT1	25
MAOA	27
5-HTTLPR	28
Moderatoranalyse	30
IV  DISCUSSIE .....	31
LITERATUURLIJST .....	33

## Voorwoord

Voor u ligt mijn scriptie in het kader van de Masteropleiding Clinical Child and Adolescent Studies, met de specialisatie in Neuroscience. Met deze scriptie zal ik mijn studie afronden.

Het schrijven van de scriptie heb ik als een zeer leerzame periode ervaren. Niet alleen weet ik nu hoe ik een meta-analyse kan uitvoeren, ik heb ook geleerd dat ik intensief met verschillende personen kan samenwerken om een mooi product neer te zetten. In het bijzonder wil ik Esther Zweistra bedanken, met wie ik voor een groot deel dit onderzoek heb uitgevoerd en zonder wie deze scriptie nu niet had bestaan. Daarnaast wil ik graag mijn begeleiders Carienke Kegel en Rachel Plak bedanken, omdat ik altijd binnen mocht lopen voor advies.

Leiden, augustus 2013

Lisette Vermeulen

## **Abstract**

Recent years several studies have attempted to examine the associations between polymorphisms of COMT, DRD4, DRD2, DAT1, MAOA, 5-HTTLPR, and executive functions. These studies have never been combined in a meta-analysis. In this thesis a meta-analysis is carried out for each gene separately. This leads to a central research question: Do people with risk variants of dopamine genes or the risk variant of 5-HTTLPR perform worse on executive function tasks than people without these risk variants? Several databases were searched for relevant studies relating the polymorphisms of COMT, DRD4, DRD2, DAT1, MAOA, and 5-HTTLPR to executive functions. This resulted in 23 studies in the meta-analysis of COMT, 10 studies for DRD4, 6 for DRD2, 9 for DAT1, 4 for MAOA, and 9 for 5-HTTLPR. The meta-analyses only included studies with a non-clinical sample. Significant associations between polymorphisms of COMT and DRD4 and performance on executive function tasks were found. Both set of studies were however not homogeneous, so these results must be interpreted carefully. Also, a moderator analysis for COMT was carried out to examine whether a difference could be found between the effect size of cognitive flexibility and the effect size of other executive functions. The results showed that the polymorphism of COMT was significantly more associated with cognitive flexibility than with other executive functions. Despite several limitations of this study regarding the overlap between executive functions and the disadvantages of meta-analytic techniques, this study contributes to more understanding of the association between genes and executive functions.

**Keywords: dopamine-related genes, executive functioning, COMT, DRD4, DRD2, DAT1, MAOA, 5-HTTLPR**

## Introductie

De afgelopen jaren zijn er verschillende onderzoeken gedaan naar de invloed van dopamine- en serotoninegenen op het executieve functioneren. Executieve functies zijn als concept niet duidelijk gedefinieerd en er heerst nog veel verwarring over de gedeelde en unieke karakteristieken van deze executieve functies (Meltzer & Krishnan, 2007). Desondanks bestaat in de wetenschap inmiddels de overeenstemming dat executief functioneren een allesomvattende term is voor de complexe cognitieve processen die onderliggend zijn aan flexibel, doelgericht gedrag in nieuwe of moeilijke situaties. Omdat een heldere definitie noodzakelijk is voor wetenschappelijk onderzoek, worden executieve functies in deze scriptie gedefinieerd als de vaardigheden die te maken hebben met het controleren en inhiberen van acties en het gebruiken van het geheugen om toekomstig gedrag in goede banen te leiden (Greene, Braet, Johnson & Bellgrove, 2008). Deze vaardigheden worden geoperationaliseerd als inhibitie, werkgeheugen, cognitieve flexibiliteit, planning en executieve aandacht (Geurts & Huizinga, 2011). Aandacht en executieve functies zijn sterk met elkaar verbonden, waardoor de afgrenzing onduidelijk is. Daarom is de keuze gemaakt om zowel aandacht als executieve functies te onderzoeken en deze onder één noemer, executieve functies, te scharen (Geurts & Huizinga, 2011).

Met inhibitie wordt de vaardigheid bedoeld om gedrag te stoppen en/of af te remmen (Geurts & Huizinga, 2011). Onder gedrag worden zowel handelingen als gedachten verstaan. Werkgeheugen wordt gezien als de verzameling van cognitieve processen die verantwoordelijk zijn voor het tijdelijk toegankelijk houden van informatie om zo mentale taken te kunnen uitvoeren. Cognitieve flexibiliteit wordt ook wel de mentale schakelvaardigheid genoemd en behelst het kunnen veranderen en aanpassen van gedrag. Planning is een complex proces en omvat het in tussenstappen kunnen onderverdelen van een proces om een doel te bereiken. Aandacht is een overkoepelende term voor een aantal processen die zorgen voor detectie en selectie van informatie uit de omgeving zodat deze informatie verder verwerkt kan worden (Geurts & Huizinga, 2011). Individuele verschillen in executieve capaciteiten kunnen, althans gedeeltelijk, worden toegeschreven aan genetische variatie (Greene et al., 2008).

Er zijn een aantal genen die, via het beïnvloeden van de neurotransmitters dopamine en serotonine, een uitwerking hebben op executieve functies (Floresco & Magyar, 2006). Neurotransmitters zijn chemische stoffen die vrijgegeven worden door zenuwcellen om signalen naar andere zenuwcellen te sturen (Snyder & Ferris, 2000). De neurotransmitter dopamine wordt aangemaakt in de zenuwcellen, waarna het verpakt wordt in blaasjes tot het moment van uitgifte. Na uitgifte stimuleert de dopamine de volgende zenuwcel, waarna de dopamine wordt afgebroken of opnieuw wordt opgenomen door de zenuwcel voor hergebruik (Snyder & Ferris, 2000). Meer dopamine zorgt voor meer hersenactiviteit en hierdoor voor

betere prestaties op executieve functietaken (Greene et al., 2008). Echter, te veel dopamine kan bijdragen aan verschillende psychopathologieën, waaronder schizofrenie (Snyder & Ferris, 2000). Ook serotonine heeft een uitwerking op het executief functioneren. Van de verschillende subtypen serotonerge receptoren wordt 5-HTTLPR als één van de belangrijkste gezien, door zijn regulerende werking in het serotoninesysteem en zijn wijdverbreide distributie door het gehele brein (Borg et al, 2009).

In het genenpakket van een persoon bestaan variaties in verschijningsvormen. Sommige varianten van een gen zorgen voor goede prestaties op taken die executieve functies meten en andere varianten, ook wel risicovarianten genoemd, verhogen de kans op slechte prestaties op executieve functietaken (Wiebe et al., 2007). Er zijn een aantal zogenaamde dopaminerisicogenen die specifiek een rol spelen bij prestaties op het gebied van executief functioneren: Catechol-*O*-methyltransferase (COMT), Dopamine receptor D4 (DRD4), Dopamine receptor D2 (DRD2), Dopamine active transporter 1 (DAT1) en Monoamine Oxidase A (MAOA). Daarnaast is er een serotoninerisicogen die bekend staat om de invloed op executieve functies: de serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR).

Elk van de eerder genoemde genen heeft een eigen functie bij de neurotransmissie van dopamine of serotonine. DRD4 heeft een intermediaire, ofwel bemiddelende, rol bij de neurotransmissie van dopamine (Congdon, Lesch & Canli, 2008). DRD2 is gerelateerd aan de dichtheid van dopamine D2 receptoren, welke een inhiberende werking hebben op het dopaminesysteem (Stelzel, Basten, Montag, Reuter & Fiebach, 2009). COMT en MAOA werken samen om dopamine te degraderen, ofwel af te breken, zodat de neurotransmitter zijn functie verliest (Berryhill, Wienerz, Stephens, Lohoff & Coslett, 2013; Fan, Fossella, Sommer, Wu & Posner, 2003). DAT1 reguleert de beschikbaarheid van dopamine door de dopamineactiviteit via heropname te beëindigen (Caldú et al, 2007). Serotonine is een neurotransmitter met een overwegend inhiberende, ofwel remmende, werking (Borg et al., 2009). Het werkt als een regulator voor de neurotransmitter dopamine.

Deze scriptie tracht inzicht te geven in de invloed van dopaminerisicogenen en het serotoninerisicogen 5-HTTLPR op executieve functies. Dit wordt gedaan door per gen een meta-analyse uit te voeren. Door meta-analyses te doen naar het verband tussen genen en prestaties op het gebied van executief functioneren, wordt het mogelijk om meer inzicht te krijgen in de onderliggende oorzaken van zwakke prestaties op executieve functietaken en in hoeverre dopamine en dopaminegenen daarbij betrokken zijn. In de toekomst is het wellicht mogelijk om de werking van dopamine beter te begrijpen en de dopamineproductie te stimuleren, zonder direct medicijnen te gebruiken. Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de invloed van deze genen op executieve functies, maar omdat deze onderzoeken tegenstrijdige resultaten laten zien, is het tot op heden niet duidelijk in hoeverre de eerder genoemde genen invloed hebben op het executief functioneren. Bovendien is er in deze

onderzoeken vooral gelet op functies van deze genen in risicogroepen, zoals bij personen met schizofrenie (Barnett, Scoriels & Munafò, 2008). De meta-analyses die uitgevoerd worden voor deze scriptie zullen juist onderzoeken bevatten met een niet-klinische steekproef, om te bekijken wat de relatie is tussen genen en executief functioneren bij een niet-klinische populatie. In deze scriptie zullen alle genoemde genen aan bod komen, maar de focus zal gelegd worden op COMT. Door de hoeveelheid onderzoeken zal de meta-analyse naar dit gen uitgebreider worden dan de meta-analyses naar de andere genen.

In deze scriptie wordt gekeken of personen met bepaalde verschijningsvormen van een gen die het risico verhogen op mindere prestaties op executieve functietaken, ofwel risicovarianten, inderdaad minder goed presteren op executieve functietaken dan personen zonder risicovarianten. Dit leidt tot een centrale onderzoeksvraag: presteren personen met risicovarianten van dopaminegenen of het risicovariant van 5-HTTLPR minder goed op executieve functietaken dan personen zonder deze risicovarianten? Tevens kan per gen een onderzoeksvraag en hypothese opgesteld worden. Deze onderzoeksvragen en hypothesen hebben betrekking op de meest bekende polymorfismen, ofwel variaties in het DNA, die bestudeerd zijn met betrekking tot executieve functies.

Bij COMT is het Valine158Methionine (Val158Met) polymorfisme vaak bestudeerd in relatie met executieve functies (Barnett et al., 2007). De onderzoeksvraag is: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met de Val/Val-variant en de Met/Met-variant van het gen COMT? Bij personen met de Val/Val-variant wordt dopamine sneller opgeruimd dan bij personen met de Met/Met-variant, waardoor er minder dopamine in de synaps overblijft en het postsynaptische neuron minder vaak gestimuleerd kan worden (Berryhill et al., 2013). Doordat bij personen met de Met/Met-variant meer dopamine beschikbaar is dan bij personen met de Val/Val-variant, luidt de hypothese dat personen met de Met/Met-variant beter presteren op executieve functietaken dan personen met de Val/Val-variant (Berryhill et al., 2013).

Voor DRD4 wordt de onderzoeksvraag: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het 7-repeat allel en zonder het 7-repeat allel van het gen DRD4? Bij DRD4 lijken personen met het 7-repeat allel minder responsief voor dopaminestimulering, waardoor verwacht wordt dat zij minder goed presteren op taken voor executieve functies dan personen zonder het 7-repeat allel (Altink et al, 2011; Wiebe et al, 2007).

Bij het gen DRD2 staat de volgende onderzoeksvraag centraal: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met ten minste één A1 allel en zonder een A1 allel van het gen DRD2? Het A1 allel wordt geassocieerd met minder beschikbaarheid van receptoren, waardoor minder dopamine ontvangen kan worden (Wiebe et al., 2007). Bij

het DRD2/ANKK1-Taq-1a polymorfisme is de hypothese dat personen met ten minste één A1 allel minder goed presteren dan personen zonder A1 allel (Berryhill et al., 2013).

Bij het gen DAT1 luidt de onderzoeksvraag als volgt: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het 10-repeat allel en personen zonder het 10-repeat allel van het gen DAT1? DAT1 functioneert via het binden van bepaalde ionen aan dopamine (Barkley, Smith, Fischer & Navia, 2006). Bij personen met het 10-repeat allel blijkt dat deze binding significant minder vaak mogelijk is dan bij personen zonder het 10-repeat allel, waardoor er minder dopamine beschikbaar is. Er wordt dan ook verwacht dat personen met het 10-repeat allel minder goed presteren dan personen zonder dat allel (Barkley, Smith, Fischer & Navia, 2006).

Bij het gen MAOA is de onderzoeksvraag: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het 4-repeat allel en het 3-repeat allel van het gen MAOA? De 3-repeat allel zorgt voor hogere niveaus van dopamine dan de 4-repeat allel (Fan et al., 2003). Meer dopamine zorgt weer voor betere prestaties op executieve functietaken. De verwachting is dat personen met een 4-repeat allel minder goed presteren op executieve functietaken dan personen met een 3-repeat allel.

Tot slot is de onderzoeksvraag voor 5-HTTLPR: Is er een verschil in prestaties op executieve functietaken tussen personen met het korte allel en het lange allel van het gen 5-HTTLPR? Het korte allel is geassocieerd met verminderde productie van het serotonine transporter proteïne, wat zorgt voor minder heropname van serotonine (Enge, Fleischhauer, Lesch, Heif & Strobel, 2011). Bij het korte allel is er sprake van een verminderde regulerende werking van serotonine op dopamine. De hypothese is dat personen met het korte allel minder goed presteren op executieve functietaken dan personen met het lange allel.

Nadat per gen de resultaten bekend zijn, wordt er een moderatoranalyse gedaan, waarbij de totale groep studies wordt ingedeeld in een groep met studies waarin cognitieve flexibiliteit als executieve functie is meegenomen en een groep met studies waarin één of meerdere andere executieve functies zijn meegenomen. Deze moderatoranalyse wordt uitgevoerd om te onderzoeken of er een verschil is in de effectgrootte van de groep met cognitieve flexibiliteit ten opzichte van de effectgrootte van de groep met overige executieve functies. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat COMT, van alle executieve functies, het meest geassocieerd is met cognitieve flexibiliteit (Schulz et al., 2012). Er wordt de laatste tijd onderzoek gedaan naar de tonisch/fasische theorie (Nolan, Bilder, Lachman, Volavka, 2004; Rosa, Dickinson, Apud, Weinberger, Elvevåg, 2010). Hierbij wordt ervan uitgegaan dat de Met/Met-variant zorgt voor meer tonische dopamine transmissie, ofwel het vasthouden van relevante informatie. De Val/Val-variant zorgt voor meer fasische dopamine transmissie, ofwel de flexibiliteit in het bijwerken van nieuwe informatie. Op basis van deze theorie zouden personen met de Val/Val-variant dus beter presteren op een taak voor cognitieve



flexibiliteit dan personen met de Met/Met-variant. Voor de andere executieve functies is het tegenovergestelde het geval: de personen met de Met/Met-variant presteren beter dan de personen met de Val/Val-variant (Colzato, Waszak, Nieuwenhuis, Posthuma & Hommel, 2010). De hypothese bij deze moderatoranalyse is dat, vanwege deze tegenstrijdigheid, de effectgrootte van de groep met studies naar cognitieve flexibiliteit verschilt ten opzichte van de effectgrootte van de groep met studies naar overige executieve functies.

## **Methode**

### **Literatuurstudie**

#### **Zoekstrategieën.**

Om geschikte literatuur te vinden, is een drietal strategieën toegepast (Petticrew & Roberts, 2006). Er werd ten eerste gezocht in de elektronische databanken ERIC, Web of Science, Psychinfo, Google Scholar, Pubmed en Picarta. Hiervoor werden de volgende trefwoorden gebruikt: *dopamine-related genes*, *executive funct\** (een sterretje geeft aan dat de zoektocht dit deel van het woord bevat, maar niet gelimiteerd is tot dat woordfragment), *Catechol-O-methyltransferase*, *COMT*, *dopamine receptor D4*, *DRD4*, *dopamine receptor D2*, *DRD2*, *dopamine transporter gene*, *DAT1*, *monoamine oxidase A*, *MAOA*, *serotonin transporter*, *5-HTTLPR*, *working memory*, *inhibitory control*, *cognitive flexibility*, *planning*, *attention* en combinaties van deze zoektermen. Vervolgens werden de literatuurlijsten van de gevonden studies gebruikt om nieuwe literatuur te zoeken. Tot slot werden suggesties voor literatuur gegeven door onderzoekers die bekend waren met het onderwerp.

#### **Exclusiecriteria.**

Voor het selecteren van studies zijn een aantal exclusiecriteria toegepast. Studies waarbij participanten van een steekproef een klinische diagnose hadden werden uitgesloten, vanwege het doel van deze scriptie om meta-analyses te doen naar studies met niet-klinische steekproeven. Dit was ook het geval voor studies waarin geen onderscheid werd gemaakt tussen participanten met een klinische diagnose of participanten zonder diagnose. Daarnaast zijn studies uitgesloten waarvan de genen onderzocht werden op moleculair niveau, in plaats van op het niveau van polymorfismen. Tot slot werden studies niet meegenomen in de meta-analyses als zij niet empirisch waren en geen cognitieve data rapporteerden waarmee een effectgrootte berekend kon worden.

### **Codeersysteem.**

Tabel 1 geeft het codeersysteem met de karakteristieken van de steekproef, de methoden en procedures weer. Voor de steekproef zijn de variabelen geslacht, leeftijd, steekproefgrootte en afkomst bekeken. De categorie geslacht is ingedeeld in vier groepen: 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 van genen op executieve functies was, maar dit was niet het geval voor meisjes.

Leeftijd en steekproefgrootte zijn niet bij voorbaat ingedeeld in categorieën, omdat dit continue variabelen waren. Indien bij leeftijd de standaarddeviatie afwezig was, werd het gemiddelde genoemd. Als zowel het gemiddelde als de standaarddeviatie niet werd vermeld, werd de range genoteerd. Bij 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 werd verdeeld in zes categorieën. 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 gebruik gemaakt, terwijl in andere onderzoeken niet vermeld werd van welke methode gebruik werd gemaakt. Voor de categorie van uitkomstconstruct is voor elk onderzoek nagegaan welke specifieke executieve functies gemeten werden. Deze executieve functies zijn ondergebracht in de categorieën cognitieve flexibiliteit, werkgeheugen, inhibitie, planning 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 een specifiek allel of polymorfisme, waarbij verschillen werden verwacht in prestaties op executieve functies.

Tabel 1

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

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

*Note.*<sup>1</sup> indien afwezig: range

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

Voor het gen COMT bleven 23 studies over na het toepassen van de exclusiecriteria. Hiervan zijn alle studies gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 4836 participanten. In Tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste variabelen uit de studies.

Tabel 2  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van COMT*

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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 (zie artikel pagina 3)	.58

*Note.* <sup>1</sup> Indien WCST is gebruikt, werd het onderdeel perseveratieve errors gebruikt om een effectgrootte te berekenen. <sup>2</sup> Indien bij de variabele leeftijd SD niet vermeld werd, dan werd het gemiddelde genoteerd. Indien gemiddelde en SD vermeld werden, dan werd de leeftijdsrange genoteerd.

Er waren zeven studies die studenten als participanten hadden (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). Verder waren er zes studies die de Wisconsin Card Sorting Test (WCST) als taak hebben genomen (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 zijn er drie studies die geen cognitieve flexibiliteit of werkgeheugen hebben gemeten (Caldú et al., 2007; Fossella et al., 2002; Verdejo-García et al., 2013). De kleinste steekproef bevatte 12 participanten en de grootste steekproef bevatte 1376 participanten.

#### **DRD4.**

Na het toepassen van de exclusiecriteria bleven voor het gen DRD4 nog tien studies over (Tabel 3). 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.

Tabel 3

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

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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	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 SD afwezig, dan gemiddelde. Indien gemiddelde en SD afwezig, dan leeftijdsrange.

De studies meten verschillende executieve functies. Elke studie heeft hier een andere taak voor gebruikt. Wat betreft leeftijdsfase, waren er zes studies met 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, Fox, Perez-Edgar, Hu & Hamer, 2001) en vier studies met jongvolwassenen (Congdon et al., 2008; Dreisbach et al., 2005; Herrmann et al., 2007; Krämer et al., 2009). De kleinste steekproef bestond uit 20 participanten en de grootste uit 178 participanten.

### ***DRD2.***

Voor het gen DRD2 zijn zes studies meegenomen in de meta-analyse (Tabel 4). 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.

Tabel 4  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van DRD2*

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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 SD afwezig, dan gemiddelde. Indien gemiddelde en SD afwezig, dan leeftijdsrange.

Wat betreft de executieve functies, waren er drie studies die werkgeheugen hebben gemeten (Berryhill et al., 2013; Gosso et al., 2008; Stelzel et al., 2009). De overige drie studies hebben aandacht als belangrijkste concept gemeten (Holmboe et al., 2010; Kegel & Bus, 2013; Wiebe et al., 2009). Op het gebied van leeftijd, waren er twee studies met baby's (Holmboe et al., 2010; Wiebe et al., 2009), twee studies met kinderen (Gosso et al., 2008; Kegel & Bus, 2013) en twee studies met jongvolwassenen (Berryhill et al., 2013; Stelzel et al., 2009). De kleinste steekproef had 56 participanten en de grootste steekproef had 296 participanten.

## DATI.

Na het toepassen van de exclusiecriteria bleven voor het gen DAT1 nog negen studies over (Tabel 5). Alle studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 1249 participanten.

Tabel 5  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van DAT1*

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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, inhibitie	.60
Fossella., 2002	18-50	196	ANT	Aandacht	-.21
Gong et al., 2012	19-21 jaar	451	Digital Working Memory en spatial working memory	Werkgeheugen	-.38
Holmboe et al., 2010	0.8 jaar	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 SD afwezig, dan gemiddelde. Indien gemiddelde en SD afwezig, dan leeftijdsrange.

Er waren vier studies met jongvolwassenen (Barkley et al., 2006; Caldú et al., 2007; Congdon et al., 2008; Gong et al., 2012). De overige studies bestonden uit verschillende leeftijdscategorieën (Bertolino et al., 2006; Cornish et al., 2005; Fossella., 2002; Holmboe et al., 2010; Kahn, Khoury, Nichols & Lanphear, 2003).

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

De kleinste steekproef bestond uit 34 participanten en de grootste uit 451 participanten.



### **MAOA.**

Voor het gen MAOA zijn vier studies meegenomen in de meta-analyse (Tabel 6). Alle studies zijn gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 4931 participanten.

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

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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 SD afwezig, dan leeftijdsrange.

Betreffende de executieve functies, hebben drie studies werkgeheugen als belangrijkste concept gemeten (Barnett, Xu, Heron, Goldman & Jones, 2011; Cerasa et al., 2008; Enge et al., 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. De kleinste steekproef bevatte 30 participanten.

### 5-HTTLPR.

Er waren negen studies meegenomen in de meta-analyse van het gen 5-HTTLPR (Tabel 7). Alle studies waren gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. De totale steekproef van de studies bestond uit 2773 participanten.

Tabel 7  
*Studies opgenomen in de Meta-Analyse van 5-HTTLPR*

Studie	Leeftijd in jaren (SD)	N	Taak/vragenlijst	Executieve functies	Uitkomst (g)
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: duration of looking	Aandacht	.88
Barnett et al., 2011	10.7 (0.3)	2233	Counting Span Working Memory Task	Werkgeheugen	.07
Borg et al., 2009	28.8(6.4)	30	WCST	Cognitieve flexibiliteit 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., 2012	29.5 (11.8)	127	CPT	Inhibitie en aandacht	.08
Verdejo-García et al., 2013	23.2 (4.8) jaar	58	Iowa gambling task	Aandacht	-.51
Wilkość et al., 2010	34.4 (11.7)	132	WCST	Cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen	.05

*Note.* <sup>1</sup> Indien bij de variabele leeftijd SD afwezig, dan leeftijdsrange.

Er waren drie studies die studenten als participanten hadden (Anderson, Bell & Awh, 2012; Enge et al., 2011; Lage et al., 2012). Daarnaast waren er op het gebied van executieve functies drie studies die werkgeheugen als belangrijkste concept hebben gemeten (Anderson et al., 2012; Barnett et al., 2011; Enge et al., 2011) en twee studies die cognitieve flexibiliteit en werkgeheugen met de WCST hebben gemeten (Borg et al., 2009; Wilkość et al., 2010). In overige studies is aandacht gemeten of een combinatie van aandacht en inhibitie (Auerbach et al., 2001; Fallgatter, Jatzke, Bartsch, Hamelbeck & Lesch, 1999; Lage et al., 2012; Verdejo-García et al., 2013). De kleinste steekproef had 11 participanten en de grootste steekproef had 2233 participanten.

### **Meta-analytische procedures**

Effectgroottes zijn 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 waarbij de groep zonder risico-allel beter presteerde op taken voor executieve functies dan de groep met risico-allel, werden gedefinieerd als positief. Studies waarbij de groep met risico-allel beter presteerde dan de groep zonder risico-allel werden 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 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. Met deze missende studies werd de globale effectgrootte aangepast (Petticrew & Robberts, 2006). Daarnaast werd de classical fail-safe  $N$  berekend, die aangeeft hoeveel ongepubliceerde studies er 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 aangeeft in welke mate de studies onderling vergelijkbaar zijn (Higgins, Thompson, Deeks & Altman, 2003). Dit werd gedaan door zowel de op Chi-kwadrat gebaseerde  $Q$ -test, als de  $I^2$ -index, te berekenen. De  $Q$ -test geeft aan of heterogeniteit aan- of afwezig is, maar laat niets zien over de omvang van deze heterogeniteit (Huedo-Medina, Sánchez-Meca, Marín-Martínex, & Botella, 2006). De  $I^2$ -index wordt gebruikt om de mate van heterogeniteit in de 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. Dit was mogelijk, omdat de meta-analyse van dit gen bestond uit 23 studies. Er is gekozen om de moderatoranalyse op te delen in twee groepen: enerzijds een groep met studies waarin cognitieve flexibiliteit is gemeten en anderzijds een groep met studies waarin andere executieve functies zijn gemeten.

## Resultaten

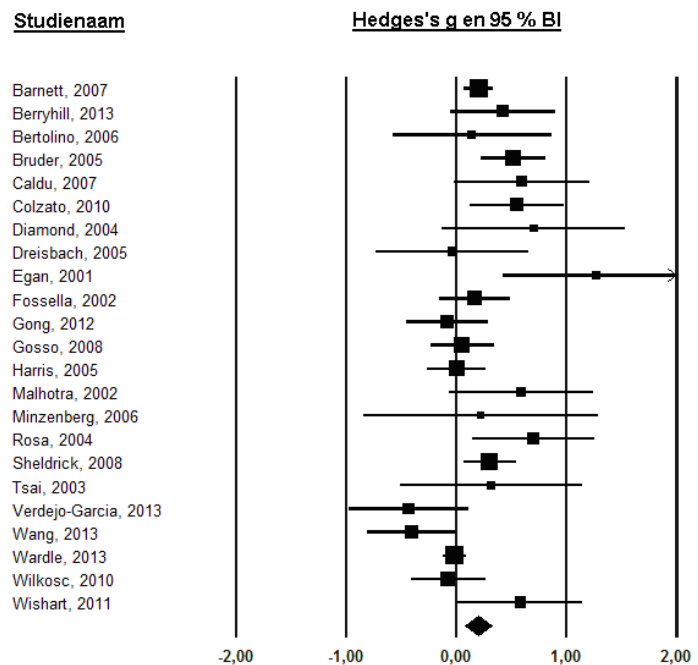
### COMT

Bij het gen COMT werden 17 studies gedefinieerd als positief, ofwel waarbij significante verschillen werden gevonden tussen de groep participanten met risico-allel en zonder 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 et al., 2010; Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 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 geen significante verschillen werden gevonden tussen de groep participanten met risico-allel en zonder risico-allel met betrekking tot prestaties op executieve functietaken (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).

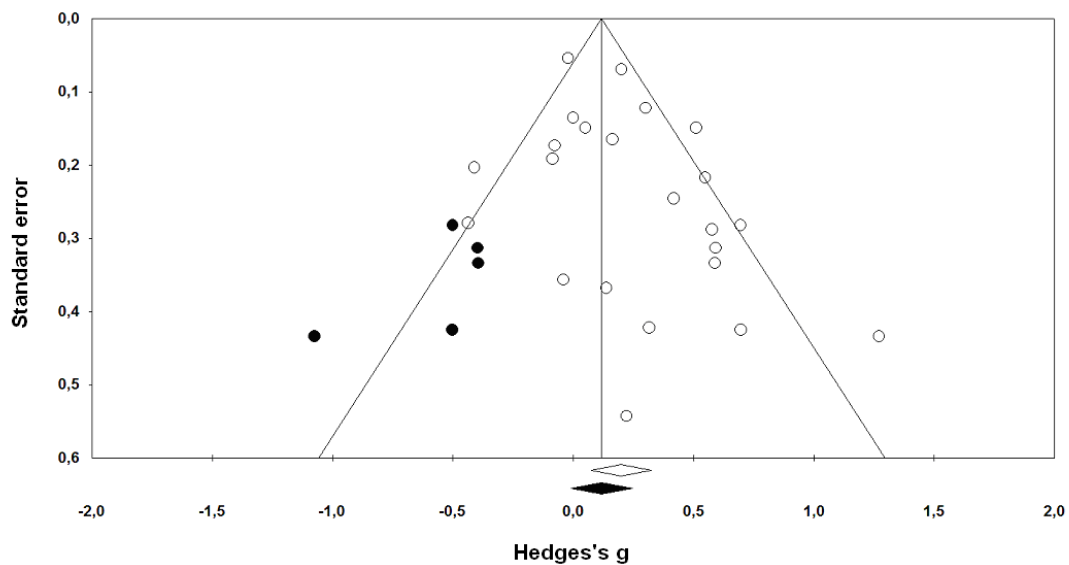
De effectgroottes van de studies van COMT varieerden van  $g = -.44$  tot  $g = 1.27$  en worden weergegeven in een steel- en bladdiagram in Figuur 1 en in een forest plot in Figuur 2. Er was een klein, maar significant effect van COMT op executieve functies ( $g = .20$ ,  $BI = .07, .32, p < .01$ ).

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

*Figuur 1.* Steel- en blad diagram 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.

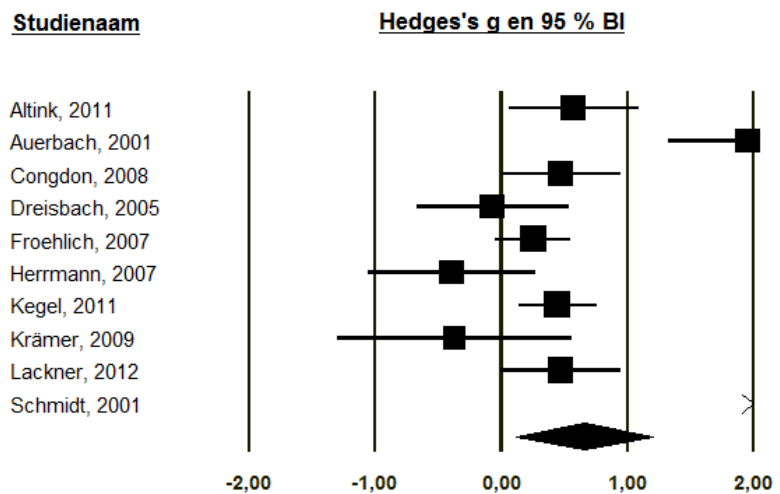
## DRD4

Voor het gen DRD4 waren er zeven positieve studies (Altink et al., 2013; 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).

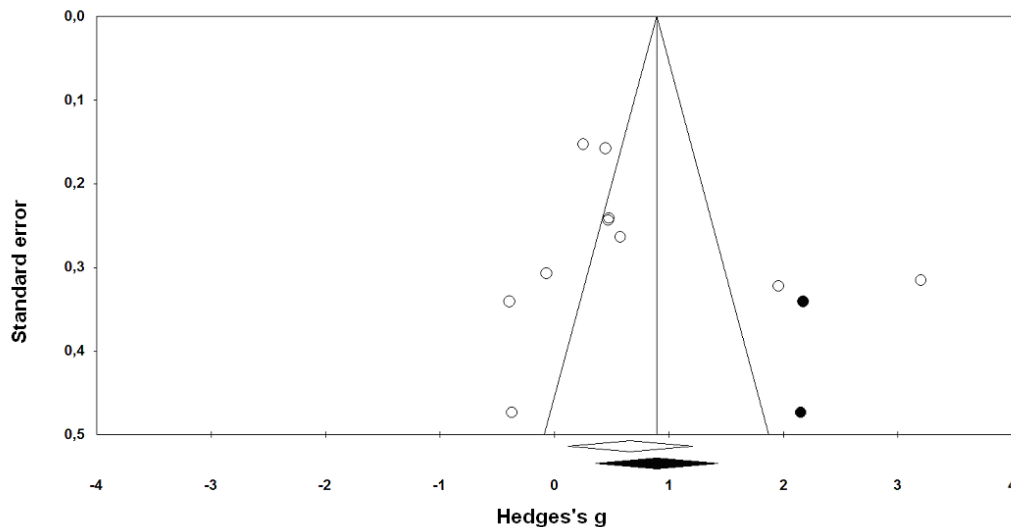
De effectgroottes van de studies van DRD4 varieerden van  $g = -.39$  tot  $g = 3.20$  (Figuur 4 en 5). Er was een significant en middelgroot effect van DRD4 op executieve functies ( $g = .66$ ,  $BI = .12, 1.20$ ,  $p < .05$ ).

<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 blad diagram 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 ( $Q(9) = 109.85, p < .01; I^2 = 91.81$ ).

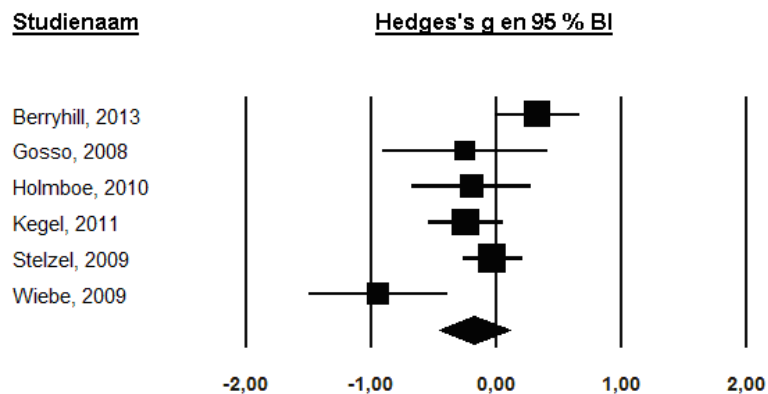
## DRD2

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.

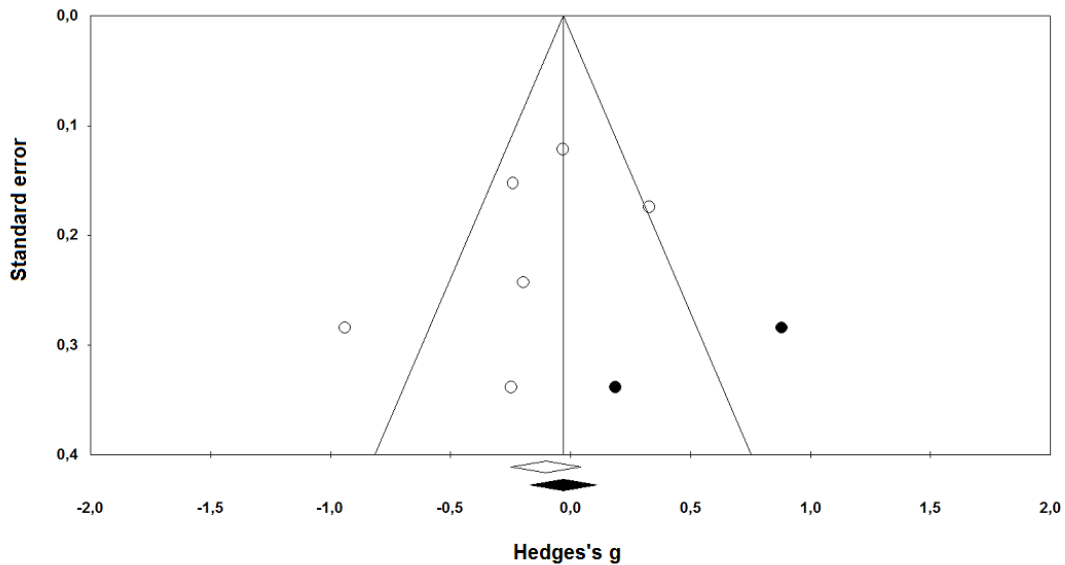
<i>Steel</i>	<i>Blad</i>
.3	28
.2	
.1	
0.0	32
-0.0	96
-.1	48, 40
-.2	
-.3	
-.4	
-.5	
-.6	
-.7	
-.8	
-.9	41

*Figuur 7.* Steel- en blad diagram 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 ( $g = -0.03$  in plaats van  $g = -0.17$ ) en het betrouwbaarheidsinterval breder worden (BI =  $-0.33, .27$ ). Verder is de groep studies heterogeen ( $Q(5) = 16.31, p < .01; 69.34$ ).

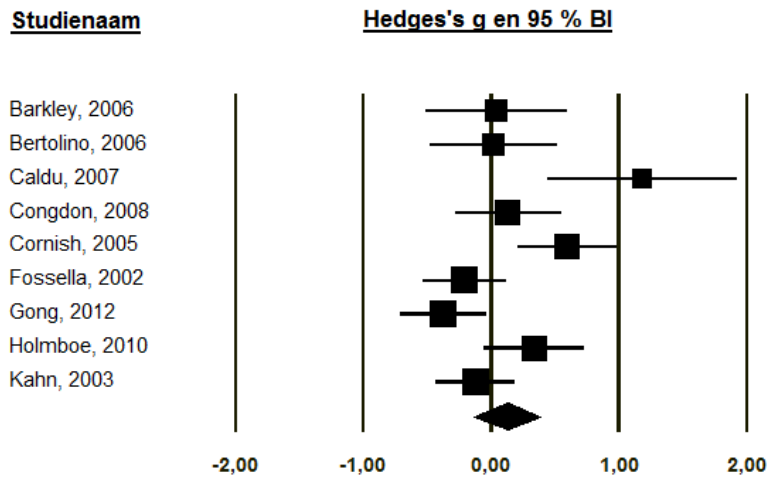
### DAT1

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 et al., 2003).

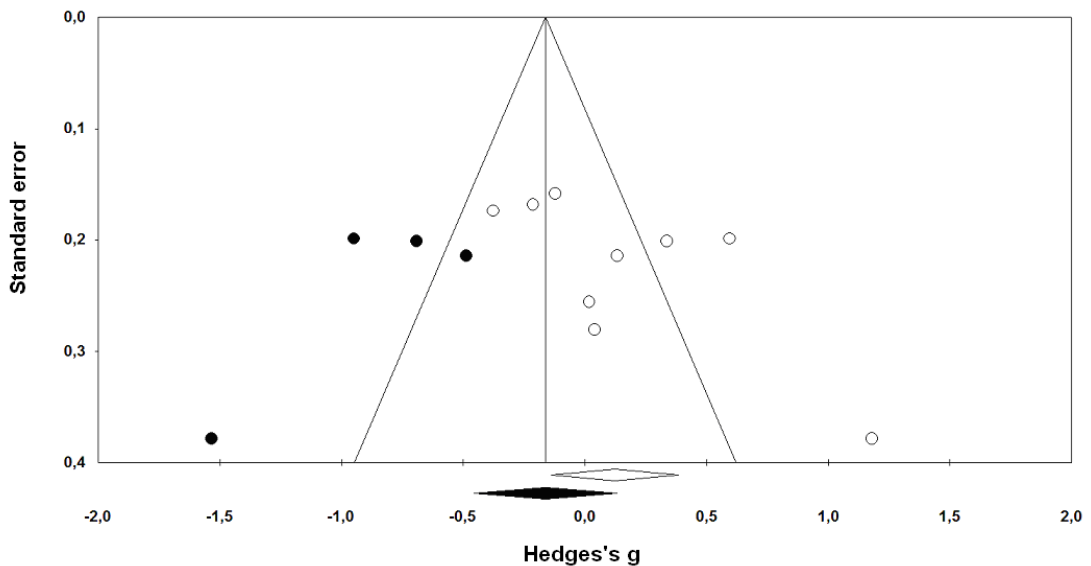
De effectgroottes van de studies van DAT1 varieerden van  $g = -0.38$  tot  $g = 1.18$  (Figuur 10 en 11). Er was geen significant effect van DAT1 op executieve functies ( $g = -0.12$ , BI =  $-0.14, .38, p = .36$ ).

<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 blad diagram 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 ( $Q(8) = 28.33, p < .01; I^2 = 71.76$ ).

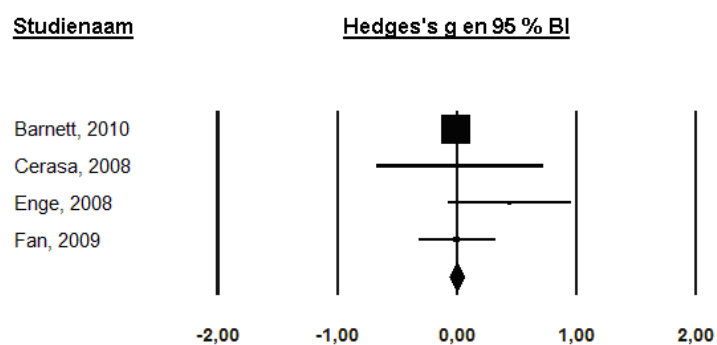
### MAOA

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 was er één studie die gedefinieerd werd als negatief (Barnett et al., 2011).

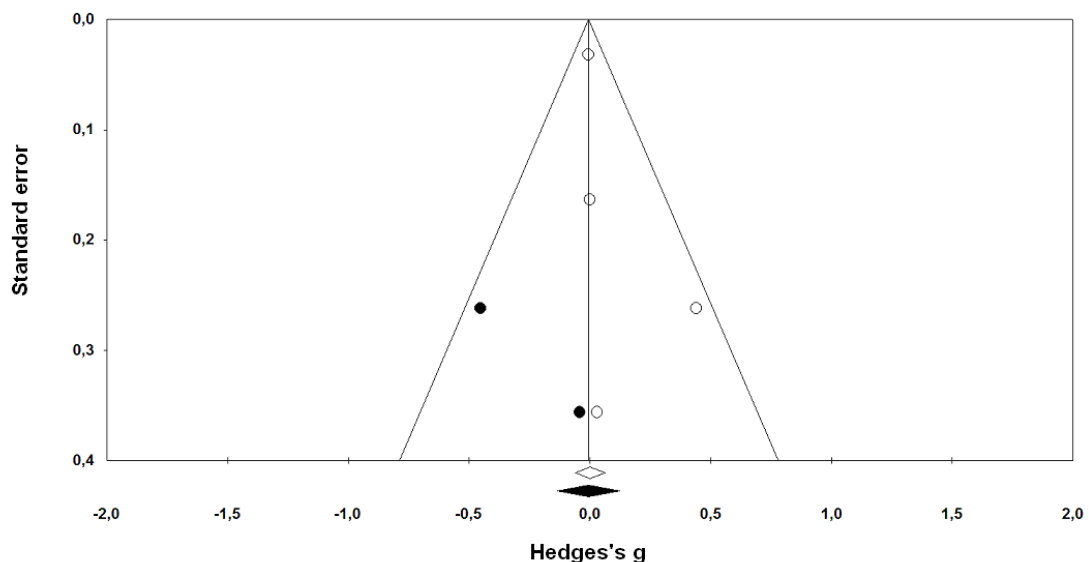
De effectgroottes varieerden van ( $g = -.00$ ) tot ( $g = .44$ ) (Figuur 13 en 14). Bovendien was er geen significant effect van MAOA op executieve functies ( $g = .00, BI = -.06, .06, p = .99$ ).

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

*Figuur 13.* Steel- en blad diagram 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

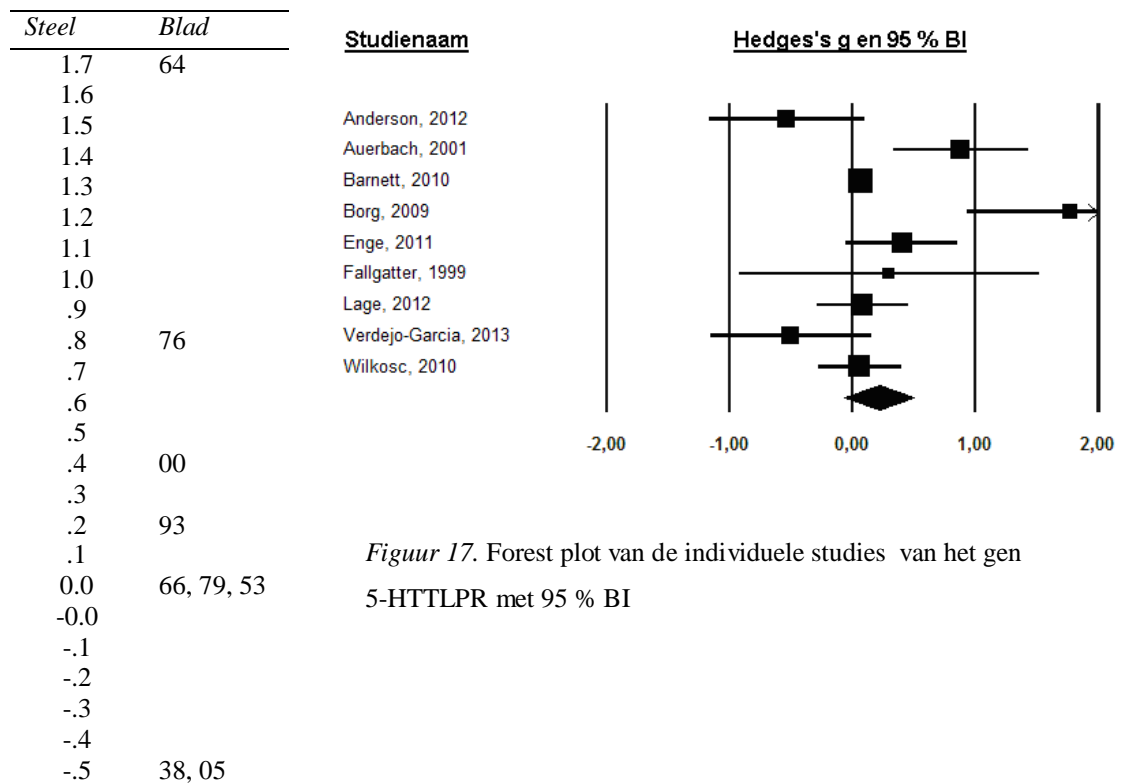
Er is sprake van publicatiebias (Figuur 15), omdat er twee negatieve studies missen: één met een verwaarloosbaar effect en één met een klein effect. Het toevoegen van deze studies zou resulteren in een afname van de effectgrootte ( $g = -.01$  in plaats van  $g = .00$ ) en

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

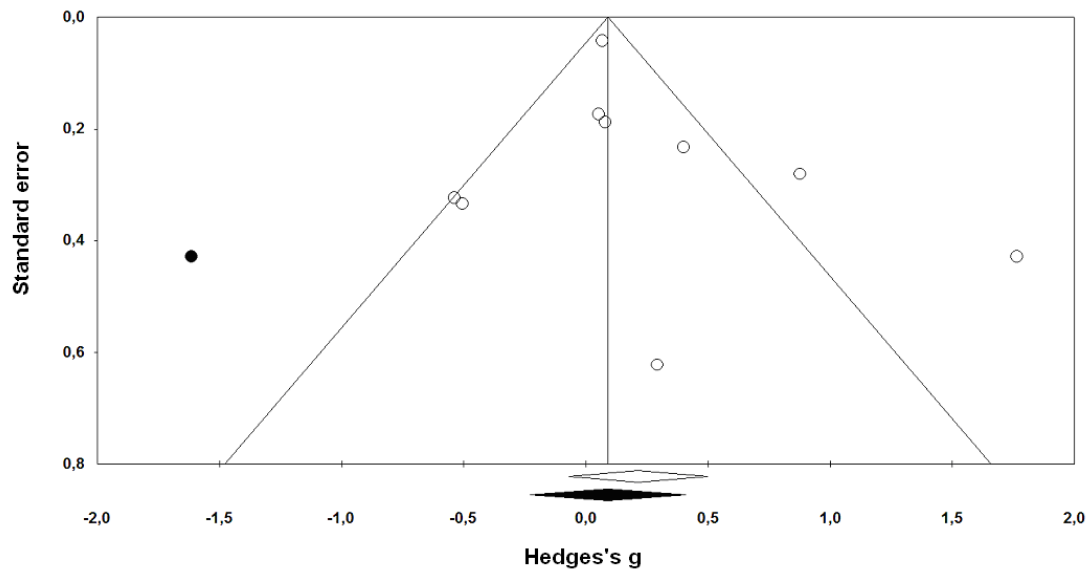
Bij het gen 5-HTTLPR werden zeven studies gedefinieerd als positief (Auerbach et al., 2001; Barnett et al., 2011; Borg et al., 2009; Enge et al., 2011; Fallgatter et al., 1999; Lage et al., 2011; Wilkość et al., 2010;). Aan de andere werden drie studies gedefinieerd als negatief (Anderson et al., 2012; 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 ( $g = .21, BI = -.07, .50, p = .14$ ).



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

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



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 cognitieve flexibiliteit ten opzichte van de effectgrootte van andere executieve functies (Tabel 8).

Tabel 8

*Resultaten van de Moderatoranalyse van Cognitieve Flexibiliteit ten opzichte van Executieve Functies (k = 23).*

Kenmerk	<i>k</i>	<i>n</i>	<i>g</i>	95% CI	<i>Q</i>	<i>Q</i> between	<i>P</i>
Executieve Functies						9.54	<.01
Cognitieve Flexibiliteit	10	782	.38**	.17, .59	15.43		
Andere	13	4058	.10	-.04, .25	32.34		

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

Uit de moderatoranalyse is gebleken dat het polymorfisme van COMT significant meer samenhang met cognitieve flexibiliteit ( $g = .38$ ) dan met andere executieve functies ( $g = .10$ ,  $Q = 9.54$ ,  $p < .01$ ). Er was een groter verschil tussen de Met/Met-variant en de Val/Val-variant bij cognitieve flexibiliteit dan bij de andere executieve functies, waarbij participanten met de Met/Met-variant beter presteerden dan participanten met de Val/Val-variant.

## Discussie

In deze scriptie stond de onderzoeksvraag centraal of personen met risicovarianten van dopaminegenen of het risicovariant van 5-HTTLPR minder goed presteren op executieve functietaken dan personen zonder deze risicovarianten. Er bleek een significant en klein effect te zijn van COMT op executieve functies en een significant, middelgroot effect van DRD4 op executieve functies. Deze resultaten waren in overeenstemming met de hypothesen. Personen met de Met/Met-variant van COMT presteerden beter dan personen met de Val/Val-variant. Voor DRD4 bleek dat personen zonder het 7-repeat allel (7-) beter presteerden dan personen met het 7-repeat allel (7+). De groepen met studies van COMT en DRD4 waren echter wel heterogeen, waardoor deze resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden. Voor DRD2, DAT en MAOA waren er geen significante resultaten en waren de effectgroottes verwaarloosbaar te noemen. Bij 5-HTTLPR was een klein, maar niet significant effect gevonden. Uit de moderatoranalyse bleek dat het polymorfisme van COMT significant meer samenhang met cognitieve flexibiliteit dan met overige executieve functies. Dit resultaat is conform de hypothese.

Het gebrek aan significante resultaten bij DRD2, DAT1, MAOA of 5-HTTLPR zou wellicht verklaard kunnen worden door de verschillende functies van de genen. Het is mogelijk dat COMT en DRD4 meer directe invloed hebben op de dopamineproductie dan DRD2, DAT1, MAOA of 5-HTTLPR, waardoor dit beter zichtbaar is op gedragsniveau.

Dit onderzoek heeft verschillende beperkingen. Er is geen duidelijke definitie van executieve functies en bovendien vertonen de afzonderlijke vaardigheden veel overlap (Meltzer & Krishnan, 2007). Executieve functies maken per definitie gebruik van andere cognitieve processen, waardoor elke executieve functietaak nooit alleen de vermeende executieve vaardigheid meet (Friedman et al., 2008). Toch is het volgens Friedman et al. (2008) wel mogelijk om executieve functies van elkaar te scheiden, doordat de executieve functies een verschillende genetische basis hebben en er verschillende hersengebieden actief worden bij het uitvoeren van specifieke taken die één executieve functie beogen te meten.

Andere beperkingen hebben te maken met de nadelen van het uitvoeren van een meta-analyse. Voor een meta-analyse is het noodzakelijk dat vergelijkbare informatie gecombineerd kan worden (Barnett et al., 2008). In deze scriptie is geprobeerd om hiervan verzekerd te zijn door per gen een meta-analyse uit te voeren, in plaats van voor alle genen gezamenlijk. Toch is er nog heterogeniteit binnen de groepen studies opgetreden. Dit zou mogelijk verklaard kunnen worden doordat alle executieve functies gezamenlijk zijn genomen. Het was voor deze meta-analyses echter niet mogelijk de executieve functies van elkaar te scheiden, doordat de executieve functies veel overlap vertonen (Meltzer & Khrisnan, 2007) en er per executieve functie te weinig studies waren. Een ander nadeel van een meta-

analyse is de publicatiebias (Lipsey & Wilson, 2001). Studies waar geen significante resultaten uit naar voren zijn gekomen, worden regelmatig niet gepubliceerd, waardoor de meta-analyses bestaan uit een groot aandeel significante onderzoeksuitkomsten, wat het effect van de meta-analyses kan vertekenen. Toch overschaduwen deze nadelen niet het belangrijkste voordeel van een meta-analyse: Door de resultaten uit eerdere onderzoeken gezamenlijk te analyseren kunnen uitspraken gedaan en inzichten verkregen worden die op basis van elk van de afzonderlijke onderzoeken niet mogelijk waren (Lipsey & Wilson, 2001).

De polymorfismen van COMT en DRD4 bleken significant samen te hangen met executieve functies, wat interessant is voor de wetenschap, maatschappij en praktijk. Wetenschappelijk gezien zijn alle afzonderlijke studies die het verband onderzochten tussen COMT, DRD4 en executieve functies nu gebundeld in een meta-analyse. Dit geeft een duidelijk overzicht van de totale effectgrootte. Bovendien zijn deze meta-analyses uitgevoerd bij studies met een niet-klinische steekproef. Nu blijkt dat niet alleen personen met een klinische diagnose en een risicovariant van COMT of DRD4 minder goed presteren op executieve functietaken: ook personen zonder klinische diagnose met een risicovariant presteren minder goed op deze taken.

Door de werking van de invloed van dopamine(genen) of serotonine(genen) op executieve functies nader te bestuderen, wordt het wellicht mogelijk om in de toekomst te bekijken hoe deze werking gestimuleerd kan worden, wanneer deze niet optimaal is. Hierbij hoeft niet direct aan medicijngebruik te worden gedacht: ook een goede omgeving kan bijdragen aan een positieve werking. Ter illustratie kan gekeken worden naar de differentiële ontvankelijkheidstheorie. In deze theorie wordt ervan uitgegaan dat sommige kinderen meer ontvankelijk zijn voor zowel negatieve omgevingsinvloeden als voor positieve omgevingsinvloeden (Belsky, 1997, zoals aangehaald in Belsky, Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, 2007). In genetisch opzicht zou een kind met bijvoorbeeld het 7-repeat allel van DRD4 minder goed presteren op executieve functietaken in een negatieve omgeving dan een kind zonder het 7-repeat allel, maar juist beter presteren in een positieve omgeving (Kegel, Bus & Van IJzendoorn, 2011). Uit onderzoek van Kegel et al (2011) blijkt bijvoorbeeld dat wanneer kinderen met het 7-repeat allel van DRD4 directe feedback ontvangen wanneer zij een computertaak uitvoeren, zij meer profiteren van het leerproces dan kinderen zonder het 7-repeat allel. In een normale leeromgeving presteren kinderen met het 7-repeat -allel minder goed dan kinderen zonder dit allel (Kegel et al., 2011). Deze bevindingen ondersteunen de differentiële ontvankelijkheidstheorie en laten tevens zien hoe de werking van genen op executieve functies beïnvloed kan worden via aanpassingen in de omgeving.



Voor de toekomst is het dan ook van belang om meer onderzoek te doen naar de verbanden tussen risicovarianten van genen en prestaties op duidelijk afgebakende executieve functietaken, zodat vastgesteld kan worden of deze verbanden bestaan. Tevens is het belangrijk dat er meer onderzoek naar de invloed van DRD2, DAT1, MAOA en 5-HTTLPR op executieve functies gedaan wordt, zodat volgende meta-analyses naar deze genen uit meer studies bestaan en hierdoor wellicht andere resultaten opleveren. Dit soort onderzoek kan uitgebreid worden naar andere genen, zoals het gen Dopamine  $\beta$  Hydroxylase (D $\beta$ H). Dit gen is nog niet vaak onderzocht in relatie met executieve functies, maar lijkt hier wel op van invloed te zijn (Barkley et al., 2006). Tot slot is het interessant om een meta-analyse te doen op het niveau van single-nucleotide polymorfismen (SNP). Hierbij wordt gekeken naar een variatie in de DNA-sequentie die ontstaat wanneer een enkele nucleotide afwijkt, zoals gedaan wordt in de studie van Roussos, Giakoumaki, Pavlakis en Bitsios (2008).

Ondanks de beperkingen en de noodzaak van meer onderzoek, scheidt deze scriptie veelbelovende vooruitzichten dat in de toekomst de invloed van genen op executieve functies duidelijk in kaart gebracht kunnen worden. Wellicht wordt het ook mogelijk om deze werking positief te beïnvloeden via aanpassingen in de omgeving.

### Literatuurlijst

Referenties die gemarkeerd zijn met een sterretje maakten onderdeel uit van 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. (2011). DRD4 related to infant attention and information processing: a developmental link to ADHD? *Psychiatric Genetics*, *11*, 31-35. doi: 10.1097/00041444-200103000-00006.
- \*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 7+, DBH TaqI A2, and DAT1 40 bp VNTR) in hyperactive and normal children followed to adulthood. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, *141*, 487-498. doi: 10.1002/ajmg.b.30326

- \*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 Val108/158Met polymorphism on cognitive function in children. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 142–149. doi: 10.1176/appi.ajp.164.1.142.
- 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
- Belsky, J., Bakermans-Kranenburg, M.K., & 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., Wienerz, M., Stephens, J.A., Lohoff, F.W., & Coslett, H.B. (2013). COMT and ANKK1-Taq-Ia Genetic Polymorphisms Influence Visual Working Memory. *Plosone*, *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.
- \*Borg, J., Henningsson, S., Saijo, T., Inoue, M., Bah, J., Westberg, L., ... Farde, L. (2009). Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 783–792. doi:10.1017/S1461145708009759
- \*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
- \*Cerasa, A., Goia, M.C., Fera, F., Passamonti, L., Loguori, M., Lanza, P., ... Quattrone, A. (2008). Vento-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) Val158Met 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*, *147*, 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). Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *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
- \*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., Brocke, B. (2005). Dopamine and cognitive control: The influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and 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 Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*, 6917-6922. doi: 10.1073/pnas.111134598
- \*Enge, S., Fleischhauer, M., Lesch, K., 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
- \*Fan, J., Fossella, J., Sommer, T., Wu, Y., & Posner, M.L. (2003). Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *PNAS*, *100*, 7406–7411. doi: 10.1073/pnas/0732088100
- \*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. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281979>
- Floresco, S.B., & Magyar, O. (2006) Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory. *Psychopharmacology*, 188, 567–585. doi: 10.1007/s00213-006-0404-5
- \*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. doi:10.1186/1471-2202-3-14
- Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., DeFries, J.C., Corley, R.P., & Hewitt, J.K (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137, 201-225. doi: 10.1037/0096-3445.137.2.201
- \*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 Swaab, H., Bouma, A., Hendriksen, J., & König, C. (Red.), *Klinische kinderneuropsychologie* (p. 169-188). Amsterdam: Uitgeverij 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.T., 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, Val158Met, 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.  
 Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970718>
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., & Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327, 557-560. doi: 10.1136/bmj.327.7414.557
- \*Holmboe, K., Nemoda, Z., Fearon, R.M.P., Csibra, G., Sasvaria-Szekely, M., Johnson, M. (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>
- \*Kahn, R.S., Khoury, J., Nichols, W, M., & 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
- \*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
- \*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. (2011). Impulsivity and the 5-HTTLPR Polymorphism in a Non-Clinical Sample. *PLoS ONE*, 6, 1-5. doi:10.1371/journal.pone.0016927
- Lipsey, M.W., & Wilson, D.B. (2001). *Practical meta-analysis*. California: SAGE Publications.
- \*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. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925305>

- Meltzer, L., & Krishnan, K. (2011). Executive function difficulties and learning disabilities: understandings and misunderstandings. In Meltzer, L (Red.), *Executive function in education: From theory to practice* (p. 77-105). New York: Guilford Press
- \*Minzenberg, M J., Xu, K., Mitropoulou, V., Harvey, P.D., Finch, T., Flory, J. D., ... Siever, L. J. (2006). Catechol-O-methyltransferase Val158Met 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
- Nolan, K.A., Bilder, R.M., Lachman, H.M., & Volavka, J. (2004). Catechol O-Methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met Alleles on cognitive stability and flexibility. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 359-361. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754787>
- Petticrew, M., & Roberts, H. (2006). *Systematic Reviews in the Social Sciences. A practical guide*. Malden: Blackwell Publishing.
- Rhodes, W. (2012). Meta-analysis: An introduction using regression models. *Evaluation Review*, *36*, 24-71. doi: 10.1177/0193841X12442673
- Rosa, E.C., Dickinson, D., Apud, J., Weinberger, D.R., & Elyavåg, B. (2010). COMT Val158Met polymorphism, cognitive stability and cognitive flexibility: an experimental examination. *Behavioral and Brain Functions*, *6*, 1-6. Verkregen van <http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/6/1/53>
- \*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
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Pavlakis, S., & Bitsios, P. (2008). Planning, decision-making and the COMT rs4818 polymorphism in healthy males. *Neuropsychologia*, *46*, 757–763. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.009
- \*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. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409696>
- 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 val158met genotype on cognition and personality. *European Psychiatry*, 23, 385-389. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.05.002
- Snyder, S.H., & Ferris, C.D. (2000). Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1738-1751. Verkregen van <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058466>
- \*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
- \*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., Rodriguez, 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, 1-9. 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., & Munafo, 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.
- Wiebe, S.A., Moehr, M.J., Johnson, R., Chang, M.Y., Huggenvik, J., Jameson, T., & Espys, A. (2007). Genes and behavior in preschool children: The relation between dopamine genotype and latent executive control. Gedownload op 27 mei 2013, van <http://digitalcommons.unl.edu/dcnlfacpub/34>
- \*Wiłkość, M., Hauser, J., Tomaszewska, M., Dmitrzak-Weglarz, 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