

Genetica van aandacht en aandachtsproblemen. Kan executief functioneren dienen als cognitief endofenotype?

TINCA POLDERMAN

Aandachtsproblemen en ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) zijn sterk genetisch bepaald. Dit geldt voor zowel jongens als meisjes, en gedurende de hele kindertijd. De zoektocht naar genen voor een complexe stoornis als ADHD blijkt echter lastig. Een mogelijke oorzaak hiervoor is dat ADHD een heterogeen fenotype laat zien, zowel cognitief als gedragsmatig. Tevens wordt aangenomen dat verschillende, met elkaar interacterende genen, verantwoordelijk zijn voor de stoornis. Om meer zicht op het genetische en daarmee biologische mechanisme te verkrijgen dat ADHD veroorzaakt, wordt onderzoek gedaan naar gerelateerde, onderliggende kenmerken van de stoornis, zogenaamde endofenotypes. Deze zouden een deel van de complexe genetische puzzel, die ADHD veroorzaakt, kunnen blootleggen. Executieve functies leken veelbelovende cognitieve endofenotypes. Na een decennium van onderzoek lijken zij echter vooralsnog geen SHORT CUT te zijn naar de genen van ADHD.

Aandacht en aandachtsproblemen zoals gemeten met vragenlijsten

In de normale populatie heeft zo'n 4-12% van de kinderen ernstige aandachtsproblemen, vaak gediagnosticeerd als ADHD (Faraone et al., 2003).

Mw. dr. T.J.C. Polderman, biologisch psychologe, afdeling Biologische Psychologie, Faculteit Psychologie en Pedagogiek, Vrije Universiteit te Amsterdam, jc.polderman@psy.vu.nl

Bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR) is in de afgelopen jaren onderzocht waarom kinderen van elkaar verschillen in aandacht en aandachtsproblemen. Waarom kan het ene kind uren lezen terwijl het andere kind nog geen vijf minuten stil kan zitten? Zijn het genetische factoren die hierbij een rol spelen of zijn er ook omgevingsfactoren die belangrijk zijn? Bij het NTR worden gegevens over aandachtsproblemen verzameld

aan de hand van gedragsvragenlijsten die tweejaarlijks door ouders en leerkrachten van tweelingen worden ingevuld. Aandachtsproblemen worden hiermee als een kwantitatieve eigenschap gemeten en niet, zoals bij de klinische diagnose ADHD, als een kwalitatieve (wel-niet) eigenschap.

Omdat gedragsproblemen, zoals aandachtsproblemen, een bepaalde ontwikkeling kunnen doormaken, is het belangrijk om op verschillende momenten in de kindertijd gegevens te verzamelen. Kinderen van drie jaar bijvoorbeeld vertonen vrijwel zonder uitzondering regelmatig druk of impulsief gedrag. Bij kinderen in deze leeftijdsgroep is dit dus 'normaal' gedrag, terwijl hetzelfde gedrag bij kinderen van twaalf jaar ongepast en storend kan zijn. Tevens kunnen de oorzaken van aandachtsproblemen verschillen voor bijvoorbeeld jonge kinderen die nog heel veel thuis zijn en oudere kinderen die dagelijks naar school gaan. Het eerste deel van dit artikel is gebaseerd op onderzoek bij tweelingen van drie, zeven, tien en twaalf jaar, voor wie gedragsvragenlijsten zijn ingevuld door ouders, leerkrachten en kinderen zelf.

Waarom verschillen kinderen in aandacht en aandachtsproblemen?

In een longitudinaal onderzoek naar aandachtsproblemen bij kinderen van drie, zeven, tien en twaalf jaar werd onderzocht welke factoren van invloed waren op verschillen tussen kinderen in aandachtsproblemen. Verschillen kinderen van elkaar omdat ze verschillende genen hebben, omdat ze in verschillende omgevingen opgroeien (bijvoorbeeld rijk of arm, dorp of stad) of omdat ze verschillende unieke ervaringen hebben opgedaan? Data werden verzameld met de *Child Behavior Checklist* (CBCL). De resultaten van dit langdurige onderzoek lieten zien dat genetische factoren voor een groot deel (60 tot 90%) bepalen waarom kinderen van elkaar verschillen in aandacht en aandachtsproblemen. Dit gold voor rapportages door vaders, en door moeders, en gold voor kinderen in de genoemde leeftijdsgroepen.

Omgevingsinvloeden die door kinderen gedeeld worden, bijvoorbeeld het opgroeien in een dorp of stad, speelden geen rol in de variatie in aandachtsproblemen. Unieke omgevingsinvloeden bleken echter wel van belang. Hierbij moet gedacht worden

Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is een chronische en vaak ernstige stoornis die op jonge leeftijd begint en die bestaat uit aandachtstekortproblemen, hyperactiviteit en impulsiviteit. Hyperactiviteit, aandachtstekort, en impulsiviteit zijn veel voorkomende problemen gedurende de kindertijd en kunnen ook bij normale kinderen en jeugdigen voorkomen. Pas als deze problemen in extreme mate aanwezig zijn en op meerdere plaatsen optreden (bijvoorbeeld zowel thuis als op school), kan van ADHD als stoornis gesproken worden. Het veelvuldige voorkomen van ADHD, het chronische karakter ervan, de risico's op disfunctioneren op latere leeftijd en de last die de omgeving, zoals het gezin of de school, ervan ondervindt, maken ADHD tot een belangrijk aandachtsgebied van de geestelijke gezondheidszorg.

Kader 2 ADHD

aan pre- of postnatale invloeden die niet worden gedeeld door broertjes of zusjes van een gezin. Uit dit onderzoek bleek ook dat aandachtsproblemen op driejarige leeftijd een matige voorspeller waren voor aandachtsproblemen later in de kindertijd. Vanaf het zevende levensjaar echter zijn aandachtsproblemen redelijk stabiel over de tijd heen (Rietveld et al., 2004).

Het onderzoek van het NTR richt zich ook op de oorzaken van aandachtsproblemen zoals gerapporteerd door de leerkrachten van de kinderen. Het NTR vraagt vanaf het moment dat tweelingen zeven jaar worden toestemming aan de ouders om aan de

leerkracht van de tweelingen een vragenlijst (*Teacher Report Form*, TRF) toe te sturen. Dit wordt gedaan omdat leerkrachten de kinderen in andere situaties meemaken dan de ouders en daardoor misschien ook ander gedrag observeren dan de vader of moeder. De resultaten lieten zien dat leerkrachten en ouders inderdaad van elkaar verschillen in hun beoordelingen, maar ook overeenkomsten vertonen. Dit is belangrijk omdat bijvoorbeeld voor de diagnose ADHD kinderen hun afwijkende gedrag in verschillende situaties, zowel thuis als op school, moeten vertonen. Genetische analyses van de leerkrachtdata van aandachtsproblemen lieten een zelfde mate van erfelijke invloeden zien als bij de resultaten van aandachtsproblemen zoals gerapporteerd door de ouders.

Tot slot is gekeken naar oorzaken van aandachtsproblemen wanneer deze door de kinderen zelf werden gerapporteerd. Ongeveer 350 twaalfjarige tweelingen en hun broertjes en zusjes (ongeveer 50 kinderen) vulden op verzoek van het NTR een zogenaamde zelfrapportage in. Items die over aandachtsproblemen gaan zijn bijvoorbeeld 'ik kan goed stilzitten', of 'ik heb moeite me te concentreren'. De

Het tweelingdesign is een veelgebruikt onderzoeksdesign bij gedragsgenetisch onderzoek. Eeneiige, of monozygote tweelingen zijn genetisch identiek, terwijl tweeiige, of dizygote tweelingen en broertjes en zusjes ongeveer de helft van hun genetisch materiaal delen. Door gebruik te maken van dit gegeven kan een onderscheid gemaakt worden tussen genetische en omgevingsgerelateerde invloeden die verschillen en overeenkomsten tussen kinderen (in bepaalde gedragingen of eigenschappen) veroorzaken. Genetische invloeden kunnen additief zijn of dominant (interactief). Omgevingsinvloeden kunnen kinderen van een gezin op elkaar doen lijken (bijvoorbeeld de opvoeding van de ouders) of kinderen van een gezin van elkaar doen verschillen (bijvoorbeeld gebeurtenissen die het ene kind wel heeft ervaren en het andere kind niet). Deze invloeden worden respectievelijk gedeelde en unieke omgevingsinvloeden genoemd (Boomsma et al., 2002).

Kader 1 Tweelingonderzoek

kinderen konden aangeven of dit gedrag 'helemaal niet', 'een beetje/soms' of 'heel erg' op zichzelf van toepassing was. Uit deze zelfrapportages kwam naar voren dat ongeveer 50% van de verschillen in aandachtsproblemen verklaard kon worden door genetische invloeden en 50% door unieke omgevingsinvloeden.

Sekseverschillen bij aandachtsproblemen

Aandachtsproblemen komen vaker voor bij jongens dan bij meisjes. De vraag is of oorzaken voor aandachtsproblemen verschillend zijn voor meisjes en jongens. Hierbij kan een onderscheid gemaakt worden tussen kwantitatieve en kwalitatieve sekseverschillen bij oorzaken voor aandachtsproblemen. Kwantitatieve verschillen betekenen dat bijvoorbeeld bij meisjes genetische factoren een relatief veel kleinere rol spelen dan bij jongens. Kwalitatieve sekseverschillen zijn aanwezig wanneer verschillende genen (of verschillende omgevingsfactoren) een rol spelen bij jongens en meisjes. Uit onderzoek van het NTR blijkt dat er kwantitatieve noch kwalitatieve sekseverschillen bestaan bij de oorzaken van aandachtsproblemen. Zowel voor jongens als meisjes wordt het grootste deel van de variatie in aandachtsproblemen veroorzaakt door genetische factoren terwijl unieke ervaringen het andere deel van de variatie bepalen (Derks et al., 2007).

Aandacht of aandachtsproblemen?

Aan de moeders van een grote groep twaalfjarige tweelingen is gevraagd of ze naast de reguliere tweejaarlijkse gedragsvragenlijst die onder andere aandachtsproblemen meet, ook de *Strengths and Weakness of ADHD symptoms and Normal behavior Scale* (SWAN) wilden invullen. De SWAN is een vra-

genlijst over hyperactiviteit/impulsiviteit (negen items) en aandachts tekort (negen items). Het verschil met reguliere vragenlijsten zoals de CBCL of TRF is dat deze aandachtsproblemen meten met de scoremogelijkheden 'nooit', 'soms', en 'vaak', terwijl bij de SWAN elk item een score kan opleveren van 1 tot 7. Een score van 1 betekent dat een kind op het gedrag (zoals beschreven in het item) in vergelijking met andere kinderen ver beneden gemiddeld scoort. Een score van 4 betekent dat een kind op het betreffende item gemiddeld scoort, en een score van 7 betekent dat een kind ver boven gemiddeld scoort. De SWAN meet hiermee het hele continuüm van aandacht, variërend van ernstige aandachtsproblemen tot excellente aandachtsvaardigheden. Uit de analyses van de gegevens die waren verzameld met de SWAN bleek dat aandacht een normaal verdeelde eigenschap is in de populatie. Met andere woorden, de meeste kinderen scoren 'normaal' (gemiddeld) op deze vragenlijst. Daarnaast heeft een kleine groep kinderen excellente aandachtsvaardigheden en een kleine groep kinderen heeft ernstige aandachtsproblemen. Aandacht en aandachtsproblemen zoals gemeten met de SWAN bleken net als in de reguliere vragenlijsten sterk genetisch bepaald. Variatie in de hyperactiviteitsschaal werd voor 90% bepaald door genetische variatie en in de aandachtstekortschaal was dit 82% (Polderman et al., in druk).

Samenvattend kan gesteld worden dat onafhankelijk van sekse, leeftijd, informant of gebruikte vragenlijst, aandacht en aandachtsproblemen in sterke mate genetisch bepaald zijn. Vanaf de leeftijd van zeven jaar zijn aandachtsproblemen een redelijk stabiele eigenschap. Hoewel de rol van genetische factoren bij het ontstaan

van ADHD dus duidelijk is aange-toond, spelen specifieke omgevingsfactoren eveneens een rol. Recent onderzoek toont aan dat genetische en omgevingsfactoren elkaar ook kunnen beïnvloeden. Zo lijken bepaalde negatieve omgevingsinvloeden, zoals verwaarlozing of mishandeling, vooral een grote invloed te hebben als er ook sprake is van een genetisch risico op ADHD.

De zoektocht naar genen voor ADHD

Wanneer een eigenschap sterk erfelijk bepaald is, zoals bij ADHD, zou het mogelijk moeten zijn specifieke genen te identificeren die een rol spelen bij deze stoornis. De focus van de meeste genetische studies in de afgelopen jaren lag op mechanismen die een rol spelen in het dopaminerge neurotransmittersysteem. Het prefrontale brein is een van de regionen die veel dopaminerge paden bevat en is tevens betrokken bij tal van cognitieve processen die mogelijk afwijken bij kinderen met ADHD. Daarbij zijn door diverse MRI-studies structurele afwijkingen in het brein aangetoond bij kinderen met ADHD, in die gebieden in het brein die veel dopaminerge paden bevatten (Durstun et al., 2006). De significante reductie ten slotte van ADHD-symptomen bij het gebruik van medicatie (methylfenidaat) die primair het dopaminerge systeem beïnvloedt, wijst erop dat dopaminerge systemen een belangrijke rol spelen in het voorkomen van ADHD (Solanto, 2002).

Associatiestudies met kandidaatgenen verlopen echter vrij moeizaam, al is een aantal redelijk succesvolle resultaten gerapporteerd. Zo kwamen bijvoorbeeld het Dopamine-Receptor-4-gen (DRD4), het DRD5-gen, het Dopamine Transporter gen (DAT) en het *Synaptosomal Associated Protein-*

gen (SNAP-25), uit verschillende onderzoeken naar voren, waarmee hun betrokkenheid bij ADHD bewezen lijkt (zie Faraone et al., 2005). Er worden echter ook tegenstrijdige resultaten gevonden. De vier *genome-wide-linkage*-studies die tot nu toe zijn gepubliceerd rapporteren elk andere significante *linkage peaks*, en de enige overeenkomst in de vier studies is een (matige) significantie voor chromosoom 5p (Fisher et al., 2002; Bakker et al., 2003; Arcos-Burgos et al., 2005; Hebebrand et al., 2006). Helaas bevindt niet een van de significante kandidaatgenen zoals hier beschreven zich onder de *linkage peak* van chromosoom 5p.

Executieve functies als endofenotypes voor aandachtsproblemen

Een mogelijke oorzaak voor de tot nu toe redelijk moeizame zoektocht naar genen voor ADHD is de heterogeniteit van de stoornis. Kinderen met ADHD verschillen onderling in de gedragsin- gen die de stoornis kenmerken. Een kind met ADHD kan bijvoorbeeld wel hyperactief zijn maar niet aandachts- gestoord, of andersom. Het is aanne- melijk dat de verschillende kenmer- ken ook door verschillende genen aan- gestuurd worden. Om de complexiteit

van het klinische fenotype ADHD, en daarmee de complexe zoektocht naar genen, overzichtelijk te maken is er in de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar zogenaamde endofenotypes voor ADHD (zie kader 3).

Endofenotypes waarnaar relatief veel onderzoek is gedaan zijn execu- tieve functies. De cognitieve ontwik- keling van kinderen wordt onder andere gekarakteriseerd door een toe- name van het werkgeheugen en de selectieve aandacht, een afname van impulsieve reacties en een groeiend vermogen om de aandacht te richten op een bepaald doel of bepaalde opdracht (Diamond, 1990). Samen worden deze eigenschappen 'executie- ve functies' genoemd. Een aantal onderzoeken suggereerde dat kinde- ren met aandachtsproblemen een tekortkoming hadden in executief functioneren (Barkley, 1997). Daar- naast bleek er een overlap te zijn in die delen van het brein die zowel aan- dachtsproblemen als executief func- tioneren betroffen (de prefrontale cor- tex). Een van de cruciale kenmerken van een endofenotype als genetisch puzzelstukje is logischerwijs dat varia- tie in het endofenotype door geneti- sche factoren veroorzaakt wordt. Ech- ter, naar de genetische achtergrond

van executieve functies bleek relatief weinig onderzoek te zijn gedaan.

Bij het NTR is recent onderzoek gedaan naar de genetische achter- grond van drie belangrijke executieve functies bij een groep jonge tweelin- gen. Dit waren werkgeheugen, selec- tieve aandacht, en volgehouden aan- dacht. De data voor dit onderzoek wer- den verzameld toen de kinderen vijf jaar oud waren ($N=237$ tweelingpa- ren), en zeven jaar later, toen ze twaalf jaar oud waren ($N=177$ tweelingpa- ren). Data werden verzameld met de Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT, De Sonneville, 1999) die bestaan uit gecomputeriseerde reac- tietijdtaken die diverse executieve functies meten. De data werden geanalyseerd in een longitudinaal design. Hierdoor konden niet alleen genetische en omgevingsinvloeden op beide meetmomenten bepaald wor- den maar kon ook de stabiliteit van executief functioneren gedurende de kindertijd worden onderzocht.

De correlatie tussen executief func- tioneren op vijfjarige leeftijd en twaalfjarige leeftijd lag tussen 0.37 en 0.39. De stabiliteit van de executieve functies werd uitsluitend veroorzaakt door genetische factoren. Bij vijfjari- gen varieerde de relatieve bijdrage van genetische invloeden tussen 28% en 59%. Bij twaalfjarigen was de geneti- sche bijdrage op variatie in executief functioneren wat hoger, namelijk tus- sen de 42% en 73%. Er kon op de leef- tijd van twaalf een onderscheid gemaakt worden tussen genetische invloeden die al aanwezig waren op de leeftijd van vijf en dus stabiel bleven over de jaren heen, en genetische invloeden die tot expressie kwamen op de leeftijd van twaalf (Polderman et al., in druk). Onderzoek bij volwasse- nen liet ook zien dat diverse executie- ve functies een genetische component

Endofenotypes zijn fenotypes die het mogelijk maken een complexe stoornis zoals ADHD op te delen in aparte goed te identificeren afwijkingen die duidelijk gerela- teerd zijn aan het klinische fenotype. Kenmerken van goede endofenotypes zijn dat ze duidelijk meetbaar en betrouwbaar zijn, en dat variatie veroorzaakt wordt door genetische factoren. Rationale is dat goede endofenotypes de genetische puzzel- stukjes bevatten van het complexe genetische mechanisme dat de stoornis veroor- zaakt. Het samenvoegen van deze puzzelstukjes zou de sleutel kunnen zijn tot de genetische en daarmee biologische processen die een rol spelen bij ADHD (Gottes- man & Gould, 2003). Wanneer in dit artikel over endofenotypes wordt gesproken, worden cognitieve endofenotypes bedoeld. Endofenotypes kunnen echter ook biologische markers zijn, of bepaalde gedragskenmerken.

Kader 3 Endofenotypes

hadden (voor een overzicht zie Doyle et al., 2005). Met deze resultaten en het feit dat executieve functies relatief betrouwbaar en makkelijk te meten zijn, lijkt executief functioneren aan de belangrijkste kenmerken van een nuttig endofenotype te voldoen.

Zijn endofenotypes nuttig voor aandachtsproblemen en ADHD?

Recent is er discussie ontstaan over de vraag of endofenotypes inderdaad de beloofde *short cut* zijn naar de genetische en biologische mechanismen die ADHD veroorzaken. Ten eerste is twijfel ontstaan over de directe relatie tussen ADHD en cognitieve tekortkomingen. 'Deficient attention is hard to find', rapporteerden Huang-Pollock et al. (2005) over een studie bij kinderen met ADHD die zij diverse aandachtstaken lieten doen. Een meta-analyse van de Stroop-interferentietaak door Van Mourik et al. (2005) liet zien dat kinderen met ADHD niet afweken van normale kinderen. Diverse andere studies toonden ook ambivalente resultaten. Grootste probleem voor de identificatie van een duidelijk cognitieve tekortkoming is de cognitieve heterogeniteit van kinderen met ADHD. Sommige kinderen met de stoornis lijken een prima werkgeheugen te hebben, terwijl anderen hierin duidelijk tekortschieten. Tevens zijn er kinderen met ADHD die wel een goed werkgeheugen hebben maar een slecht selectievermogen. Een ander bezwaar van de cognitieve endofenotypes waarover tot nu toe is gerapporteerd, is de complexiteit en diversiteit van de verschillende fenotypes die als endofenotype zouden kunnen dienen. Om onderzoek met endofenotypes te kunnen repliceren is het wenselijk dat deze duidelijk meetbaar, en helder omschreven zijn.

Een geheel andere discussie over

het nut van endofenotypes wordt gevoerd door de genetici. Plomin et al. (2006) beargumenteren dat het zeer aannemelijk is dat complexe stoornissen worden veroorzaakt door vele genen met elk een klein additief of interactief effect (een effectgrootte van misschien 1%, ofwel 1% van de verklaarde variantie wordt door een specifiek gen veroorzaakt). De effectgrootte van genen die onderliggende processen beïnvloeden (zoals het geval is bij endofenotypes) zullen nog veel kleiner zijn, misschien 0.1%. Zij berekenen vervolgens dat populaties van meer dan duizend proefpersonen nodig zullen zijn om een significante genetische associatie met een effectgrootte van 1% te kunnen aantonen. Om de genetische effecten van endofenotypes te kunnen aantonen zijn er dus nog veel grotere populaties nodig. Flint en Munafo (2006) onderzochten in een meta-analyse of genetische associatiestudies die tot zover gedaan zijn met endofenotypes grotere effecten lieten zien dan genetische associatiestudies met het klinische fenotype (in dit geval schizofrenie). Zij toonden aan dat de genetische effectgroottes van endofenotypes gelijk zijn aan die van de stoornis zelf waarmee de extra waarde van endofenotypes (namelijk makkelijker te identificeren genetische paden) teniet wordt gedaan. Echter, aangezien endofenotypes relatief makkelijk en betrouwbaar te meten zijn in de grote populaties die blijkbaar nodig zijn, kunnen zij, naast het klinische fenotype, nog steeds een belangrijke rol spelen bij de identificatie van betrokken genen.

Conclusie

Aandacht is een normaal verdeelde eigenschap in de populatie met excellente aandachtsvaardigheden aan de ene kant van de verdeling en ernstige

aandachtsproblemen aan de andere kant van de verdeling. Individuele verschillen in aandacht en aandachtsproblemen worden, onafhankelijk van vragenlijst, informant, en leeftijd van de proefpersonen, sterk bepaald door genetische factoren. Om de zoektocht naar genen voor ADHD eenvoudiger te maken, worden de genetische mechanismen van endofenotypes onderzocht. Dit zijn onderliggende (cognitieve) tekortkomingen van ADHD die een deel van de genetische puzzel zouden kunnen blootleggen. Inmiddels zijn echter twijfels gerezen over het additionele nut van endofenotypes.

Ten eerste is de directe relatie met het klinische fenotype niet altijd eenduidig, ten tweede lijkt de identificatie van genetische mechanismen van endofenotypes even complex als die van het klinische fenotype, en ten slotte zijn de genetische effecten van endofenotypes misschien veel kleiner dan die van het klinische fenotype. Het lijkt erop dat endofenotypes dus niet de beloofde *short cut* naar de genen van ADHD zijn. Het voordeel van endofenotypes echter is dat ze relatief makkelijk en duidelijk meetbaar zijn. Om werkelijk waardevol te zijn zou toekomstig onderzoek zich moeten toespitsen op helder omschreven, en duidelijk te meten endofenotypes, die getest worden in de diverse fenotypes van ADHD. Alleen zo kunnen cognitieve endofenotypes een bijdrage leveren aan de totstandkoming van 'individuele kwetsbaarheidsprofielen' (Durstun, 2007) van kinderen met ADHD.

www.tweelingenregister.org

Literatuur

- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G. et al. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *American Journal of Human Genetics*, 75, 998-1014.
- Bakker, S. C., van der Meulen, E. M., Buitelaar, J. K., Sandkuijl, L. A., Pauls, D. L., Monsuur, A. J. et al. (2003). A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1251-1260.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Boomsma, D., Busjahn, A. & Peltonen, L. (2002). Classical twin studies and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 3, 872-882.
- De Sonnevile, L.M.J. (1999). Amsterdam Neuropsychological Tasks: a computer-aided assessment program. In: B.P.L.M. den Brinker, P.J. Beek, A.N. Brand, S.J. Maarse & L.J.M. Mulder (Eds.), *Computers in Psychology: Cognitive ergonomics, clinical assessment and computer-assisted learning* (187-203). Lisse: Swets and Zeitlinger.
- Derks, E.M., Hudziak, J.J. & Boomsma D.I. (2007). Genetic and environmental influences on ADHD. In: Y. Kim (Ed.), *Handbook of Behavior Genetics*.
- Diamond, A. (1990). Developmental time course in human infants and infant monkeys, and the neural bases, of inhibitory control in reaching. In: A. Diamond (Ed.), *The development and neural bases of higher cognitive functions* (394-426). New York: Annals of the New York Academy of Sciences.
- Doyle, A.E., Faraone, S.V., Seidman, L.J., Willcutt, E.G., Nigg, J.T., Waldman, I.D., Pennington B.F., Peart, J. & Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 774-803.
- Durston, S. (2007). Op zoek naar de biologische basis van ADHD: aanwijzingen vanuit de cognitie, neuro-imaging, psychofarmacologie en genetica-onderzoek. *Neuropraxis*, 11, 13-16.
- Durston, S., Mulder, M., Casey, B.J., Ziermans, T. & van Engeland, H. (2006). Activation in Ventral Prefrontal Cortex is Sensitive to Genetic Vulnerability for Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1062-1070.
- Faraone, S.V., Sergeant, J., Gillberg, C. & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry*, 2, 104-113.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, H.M. & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- Fisher, S. E., Francks, C., McCracken, J. T., McGough, J. J., Marlow, A. J., MacPhie, I. L. et al. (2002). A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Journal of Human Genetics*, 70, 1183-1196.
- Flint, J. & Munafo, M.R. (2006). The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychological Medicine*, 1-18.
- Gottesman, I.I. & Gould, T.D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Hebebrand, J., Dempfle, A., Saar, K., Thiele, H., Herpertz-Dahlmann, B., Linder, M. et al. (2006). A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol. Psychiatry*, 11, 196-205.
- Huang-Pollock, C.L., Nigg, J.T. & Carr, T.H. (2005). Deficient attention is hard to find: applying the perceptual load model of selective attention to attention deficit hyperactivity disorder subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 1211-1218.
- Plomin, R., Kennedy, J.K.J. & Craig, I.W. (2006). The quest for quantitative trait loci associated with intelligence. *Intelligence*, 34, 513-526.
- Polderman, T.J.C., Derks, E.M., Hudziak, J.J., Verhulst, F.C., Posthuma, D. & Boomsma, D.I. (2007). Across the continuum of Attention Skills: A twin study of the SWAN ADHD rating scale. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, (in druk).
- Polderman T.J.C., Posthuma D., Stins J.F., De Sonnevile, L.M.J., Verhulst F.C. & Boomsma, D.I. Longitudinal genetic analyses on executive functioning during childhood. *Biological Psychology*, (in druk).
- Smally, S.L., Kustanovich, V., Minassian, S.L., Stone, J.L., Ogdie, M.N., McGough, J.J. et al. (2002). Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *American Journal of Human Genetics*, 71, 959-963.
- Solanto, M.V. (2002). Dopamine dysfunction in ADHD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioral Brain Research*, 130, 65-71.
- Rietveld, M.J., Hudziak, J.J., Bartels, M., van Beijsterveldt, C.E. & Boomsma, D.I. (2004). Heritability of attention problems in children: longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 577-588.
- Van Mourik, R., Oosterlaan, J. & Sergeant, J.A. (2005). The Stroop revisited: a meta-analysis of interference control in ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 150-165.