

Amsterdamse Neuropsychologische Taken: Wetenschappelijke en klinische toepassingen

Samenvatting

De Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT) zijn ontwikkeld voor een gestandaardiseerde en systematische evaluatie van de basale processen die ten grondslag liggen aan de uitvoering van complexe cognitieve processen, dat wil zeggen, aandachts-, geheugen- en executieve functies. Aanvankelijk alleen bedoeld voor wetenschappelijk onderzoek, werd het ANT-programma in de loop der jaren uitgebreid en ook geschikt gemaakt voor klinische toepassingen. Taken werden toegevoegd, aangepast, of verwijderd, waarbij de uitkomsten van uitgebreid en uiteenlopend wetenschappelijk onderzoek en de ervaringen vanuit de klinische praktijk voortdurend tot leidraad waren. Momenteel omvat het programma 32 taken voor het onderzoek van kleuters, kinderen, volwassenen en ouderen. Domeinen van onderzoek zijn gerichte, verdeelde en volgehouden aandacht, computationele processen (werkgeheugen), executieve en psychomotore functies, gezichts- en emotieherkenning en hoofdrekken. Inmiddels zijn er meer dan tachtig publicaties van wetenschappelijk onderzoek met de ANT verschenen en is een uitgebreid referentiekader ontstaan. Onderzoeksstrategie, inhoud, validiteit en betrouwbaarheid van het programma worden besproken. Tot de gebruikers behoren academische en regionale ziekenhuizen, met name de afdelingen Psychiatrie, Neurologie en Medische Psychologie, universitaire onderzoeksinstituten, met name de afdelingen Biopsychologie en Neuropsychologie, instellingen voor GGZ en RIAGG, schooladviesdiensten en particuliere praktijken voor psychiatrie en psychodiagnostiek.

Inleiding

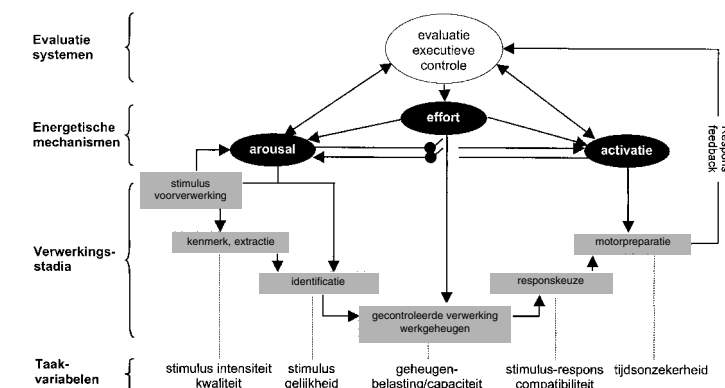
De Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT) zijn ontwikkeld ten behoeve van een gestandaardiseerde en systematische evaluatie van de basale processen die ten grondslag liggen aan de uitvoering van complexe cognitieve processen, dat wil zeggen: aandachts-, geheugen- en executieve functies. Aanleiding tot de ontwikkeling van de ANT was een onderzoek op de afdeling Kinderneurologie van het vumc te Amsterdam naar mogelijk subtiele stoornissen in het cognitieve functioneren in de kinderleeftijd ten gevolge van een neonatale niet-optimale conditie van het centrale zenuwstelsel (De Sonneville, 1989).

In de loop der tijd werden taken toegevoegd, aangepast, of verwijderd, zodat het programma gebruikt kon worden voor wetenschappelijke en klinische doeleinden. Daarbij waren de uitkomsten van uitgebreid en uiteenlopend wetenschappelijk onderzoek en de ervaringen vanuit de klinische praktijk voortdurend tot leidraad. De ANT is een gecomputeriseerde set van taken, waarmee snelheid, stabiliteit en nauwkeurigheid van het responsgedrag met behulp van visuele en auditieve informatieverwerkingsparadigma's worden gemeten. Deze parameters worden geacht de kwaliteit van aandachts-, geheugen- en executieve functies te reflecteren. Bij het ontwerp van de ANT is gebruikgemaakt van een strak theoretisch kader waarbinnen aandacht en informatieverwerking nauwgezet zijn gedefinieerd. In het navolgende zullen daarom eerst de theoretische achtergronden worden uiteengezet, gevolgd door een overzicht van het wetenschappelijk onderzoek en de literatuur (referentiekader), een beschrijving van de onderzoeksstrategie, en ten slotte informatie over de onderdelen, de validiteit en betrouwbaarheid van het programma. Versie ANT 3.0, geschikt voor Microsoft Windows (WindowsXP®, Windows2000®, et cetera) komt naar verwachting voor het einde van 2005 uit.

Theoretisch kader

Aandacht is een intrinsieke eigenschap van alle menselijke activiteit en speelt een cruciale rol bij de informatieverwerking. Sternberg (1969) en Posner (1979) gaven een belangrijke impuls aan de ontwikkeling van onderzoeksparadigma's voor het meten van mentale processen door de formulering van een model waarin verwerking van informatie beschreven wordt als een stadiagewijze transitie van stimulusinput naar responsoutput. Geïnspireerd door Sternbergs model, postuleerden Shiffrin en Schneider (1977) het concept 'aandacht' als controlefactor binnen het informatieverwerkingsproces. Zij maakten daarbij onderscheid tussen automatische en gecontroleerde verwerking. De eerste vorm geschiedt praktisch zonder controle van het subject, waardoor de capaciteit van het systeem nauwelijks belast wordt. Dit laatste is wel het geval bij gecontroleerde verwerking, die capaciteitsgebonden is en actieve sturing vereist. Capaciteitsproblemen kunnen beperkt worden met behulp van een selectieve aandachtsstrategie waarin de aandacht verdeeld of gericht wordt. Verdeelde aandacht betreft het vermogen om de beschikbare capaciteit te verdelen over de verschillende cognitieve operaties die moeten worden uitgevoerd. Het is duidelijk dat operationele eisen (zoals tijdsdruk) daarbij een belangrijke rol spelen. Gerichte aandacht is het vermogen om de capaciteitsbehoefte te beperken door de aandacht te richten op de relevante aspecten van de informatie en de niet-relevante aspecten te negeren. Naast attentionele selectiviteit onderscheiden Van Zomeren en Eling (2004) attentionele intensiteit: het vermogen om de aandacht te activeren en vol te houden (alertheid, respectievelijk volgehouden aandacht). Een 'Superviserend Aandacht Systeem' (Shallice, 1988) wordt verondersteld te fungeren als controlemechanisme ter modulatie van deze twee systemen. In het verlengde van bovengenoemd aandachtsmodel ligt het attentionele netwerkmodel van Posner en Raichle (1994). Zij onderscheiden drie anatomische functionele netwerken: *orienting* (selectieve aandacht), het bereiken en handhaven van een toestand van alertheid (vigilantie, volgehouden aandacht) en executieve controle.

Neuro-imaging-data lijken dit conceptuele raamwerk te ondersteunen (Cabeza & Nyberg, 2000; Coull, 1998; Fan, Candliss, Fossella, Flombaum & Posner, 2005; Pessoa, Kastner & Ungerleider, 2003). Bij het eerste netwerk zijn de precentrale gyrus van de frontaalschors en gebieden in de pariëtale schors betrokken (o.a. Corbetta, 1998; Pollman & Von Cramon, 2000). Voor de vigilantie en volgehouden aandacht zijn met name de rechterfrontale en -pariëtale gebieden en de locus coeruleus van belang (o.a. Coull, Frith, Frackowiak & Grasby, 1996). Bij de executieve controle, gerelateerd aan (onder andere) doelgericht gedrag, zelfregulatie, inhibitie en flexibiliteit, speelt het werkgeheugen een centrale rol. Het netwerk omvat vele gebieden, zoals de anterieure gyrus cinguli, de supplementaire motorgebieden, de orbitofrontale cortex, de



Figuur 1
Sanders' hiërarchische cognitief-energetische model (naar Althaus, 2000).

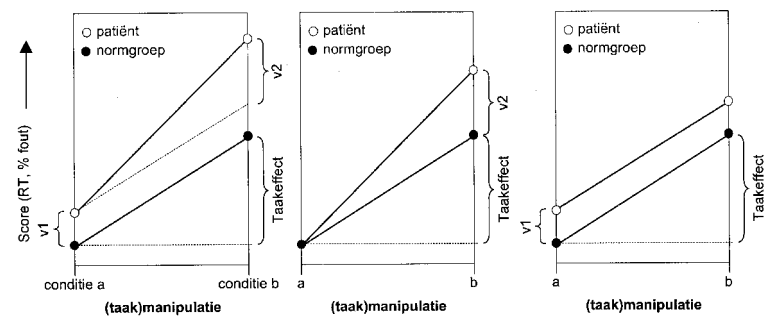
dorsolaterale prefrontale cortex, delen van de basale ganglia en de thalamus (Fernandez-Duque & Posner, 2001).

Sanders (1983) heeft Sternbergs concept uitgebreid tot een hiërarchisch cognitief-energetisch model (zie Figuur 1). Dit model veronderstelt dat de efficiëntie van de informatieverwerking bepaald wordt door het samenspel van computationele processen (verwerkingsstadia), toestandsfactoren (energetische mechanismen) en executieve controle/evaluatie. Hoewel er kritische kanttekeningen zijn te plaatsen, bijvoorbeeld bij de aanname van een zuiver sequentieel verloop van de computationele processen, vormt het cognitief-energetisch model een belangrijke en bruikbare methode voor het doen van empirisch en klinisch onderzoek (Sergeant, 2000, 2005). Op het computationele niveau wordt een onderscheid gemaakt tussen centrale en perifere verwerkingsprocessen. Bij centrale verwerkingsprocessen is een belangrijke functie weggelegd voor het werkgeheugen/controlefuncties, bij perifere processen gaat het over inputgerelateerde (perceptuele) processen en outputgerelateerde (responskoppeling) processen. Wat betreft het werkgeheugen wordt uitgegaan van een proces-specifiek model waarin verder onderscheid bestaat tussen 'onderhouds'-functies, zoals selectie, vergelijking, beoordeling van stimuli in het geheugen, en 'manipulatie en monitoring'-functies waarbij gedacht moet worden aan strategische, hogere-orde executieve processen (Petrides, 2000).

ANT-onderzoeksstrategie

Bij veel (neuro)psychologische taken wordt een beroep gedaan op meerdere functies, denk aan de Paced Auditory Serial Addition Task, een bekende verdeelde aandachtstaak, waarvan de testuitslag niet alleen afhankelijk is van de capaciteit van het werkgeheugen, maar ook van rekenvaardigheid, (weerstand tegen) interferentie, verwerkingssnelheid en executieve controle. Ook bij een eenvoudiger taak als de Stroop Kleur-Woord Test is er naast de (gewenste) invloed van automatische responstendenties mogelijk ook sprake van interferentie met het responsgedrag door stimuli die de doelstimuli omgeven. Ook bestaat de kans dat bij complexe taakopdrachten alternatieve, 'compensatoire' mechanismen eventuele tekorten kunnen maskeren. Daardoor kan een eenduidige interpretatie van dergelijke testresultaten problematisch zijn.

Bij het ontwerp van vele paradigma's en taakmodellen in het ANT-programma is getracht dit probleem van 'multifunctionaliteit' zo veel mogelijk te omzeilen. Naar analogie van de additieve factorenmethode van Sternberg is de onderzoeksstrategie in het ANT-programma in essentie gericht op het vaststellen van een initieel prestatieniveau (conditie a, Figuur 2) dat vervolgens wordt vergeleken met het prestatieniveau nadat een (taak)manipulatie het aandachtsproces heeft beïnvloed (denk aan het opvoeren van de geheugenbelasting – conditie b). De



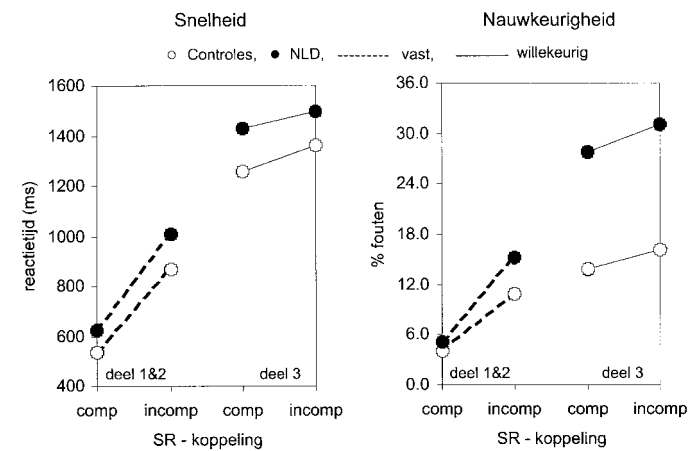
Figuur 2
Prototypische voorbeelden van mogelijke ANT-taakresultaten.

opdrachten zijn eenvoudig en de manipulaties beperken zich tot een verandering van de taak in één opzicht met het constant houden van overige taakeisen.

Idealiter wordt het taakeffect geïnterpreteerd in termen van de beoogde verandering in het cognitieve proces. Bijvoorbeeld, de geobserveerde verandering in het responsgedrag is het gevolg van het opvoeren van de geheugenbelasting. De taakprestatie van de patiënt kan op drie manieren verschillen van die van leeftijdsgenoten (zie Figuur 2). In het linkerpaneel is reeds bij aanvang een verschil aanwezig (v_1) en dit verschil neemt toe als gevolg van de taakmanipulatie (v_2). Het taakeffect is groter in de patiënt, met andere woorden, het opvoeren van de geheugenbelasting leidt tot een grotere verstoring van het responsgedrag en is dus een indicatie voor een zwakkere werkgeheugen capaciteit. Het initiële verschil in prestatie duidt op mogelijk andere verschillen in de verwerking, die echter niet geassocieerd zijn met het werkgeheugen. In het middenpaneel komt het verschil tussen patiënt en normgroep alleen tot uiting na taakmanipulatie. In beide gevallen is er sprake van interactie: het verschil tussen patiënt en normgroep is afhankelijk van de taakconditie. In het rechterpaneel is er sprake van een aanvankelijk verschil, maar, om bij dit voorbeeld te blijven, het opvoeren van de geheugenbelasting heeft dezelfde invloed op de patiënt als op de normgroep.

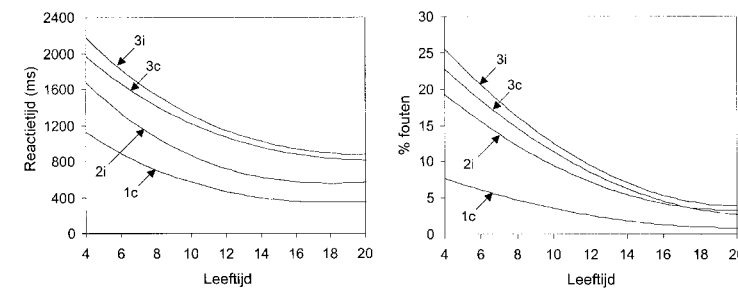
De prestaties worden vastgelegd in reactiesnelheid, nauwkeurigheid (percentage fouten) en responsstabiliteit (*within-subject*-standaarddeviatie van de reactiesnelheid). Onderzoek van Kalff, De Sonneville, Hurks, Hendriksen, Kroes, Feron, Steyaert, Van Zeben, Vles & Jolles (2005) laat zien dat de sensitiviteit van responsstabiliteit als meetwaarde die van de reactiesnelheid op zijn minst lijkt te kunnen evenaren.

Ter illustratie van de methodiek presenteren we de prestaties van kinderen met non-verbale leerstoornissen (NLD) op een executieve functietaak, de visuele attentionele flexibiliteitstaak (Serlier-van den Bergh 2002, zie Figuur 3). De proefpersoon krijgt een horizontale balk, bestaande uit tien grijze blokjes, te zien. In deel 1 is een van de (centrale) blokjes bij aanvang groen. Dat blokje springt vervolgens in willekeurige volgorde naar rechts of links en de beweging van het blokje dient te worden gevolgd: als het blokje naar links/rechts springt dan moet men de linker/rechterknop indrukken (spatieel compatibele respons). In deel 2 is het blokje rood gekleurd en moet tegengesteld worden gereageerd: als het blokje naar links/rechts springt, moet de rechter/linkerknop ingedrukt worden (spatieel *in*compatibele respons). In deel 3 worden trials uit deel 1 en deel 2 in willekeurige volgorde aangeboden en moet op grond van de kleur van het blokje na de sprong een compatibele of een incompatibele respons gegenereerd worden. Deze taak meet het vermogen om prepotent responsen te inhiberen en om op basis van de binnenkomende informatie het responsgedrag te veranderen wanneer dat nodig is (flexibiliteit). Uit Figuur 3 is het volgende af te leiden: het inhiberen van prepotent responsen gaat ten koste van de snelheid en van de nauwkeurigheid, voor zowel de gezonde kinderen als de NLD-



Figuur 3
Snelheid en nauwkeurigheid bij kinderen met non-verbale leerstoornissen in een executieve-functieparadigma van de ANT (attentionele flexibiliteitstaak).

Figuur 4
Reactietijd en foutenpercentage als functie van proceseisen en de leeftijd (tot 20 jaar aangegeven) van gezonde, normale testpersonen op de attentionele flexibiliteitstaak.



1c = vast compatibel (deel 1), 2i = vast incompatibel (deel 2), 3c = random compatibel (deel 3), 3i = random incompatibel (deel 3). Zowel het tempo als de nauwkeurigheid vertonen een grote progressie, met name vanaf 4 tot 10 jaar waarna een meer geleidelijke verbetering plaatsvindt. Na het twintigste jaar is er geen verbetering meer, vanaf rond de 50 jaar is een geringe vertraging waarneembaar (niet weergegeven). Opvallend is de interactie van leeftijd met proceseisen ten aanzien van de nauwkeurigheid: de progressie van het vermogen tot inhibitie en flexibiliteit is groter in vergelijking met de verbetering van het taakgedrag in de meest eenvoudige conditie.

groep (leeftijd ongeveer tien jaar). Attentionele-flexibiliteitseisen leiden eveneens en in sterkere mate tot een langzamer tempo en een groter aantal fouten voor beide groepen. Wat betreft de snelheid zien we nauwelijks interactie tussen taakmanipulatie en groep. Dat is wel het geval voor de nauwkeurigheid: de verschillen tussen de groepen nemen toe als prepotent responsen moeten worden geïnhibeed, en dat is nog veel sterker het geval als tussen responssets gewisseld moet worden. Kinderen met NLD vertonen een geringer inhibitievermogen én beduidend minder flexibiliteit.

Dezelfde taak laat zien dat tempo en nauwkeurigheid toenemen met de leeftijd. Complexe cognitieve processen vertonen daarbij een sterkere groei met leeftijd dan minder complexe cognitieve processen, zoals uit Figuur 4 blijkt.

In het ANT-programma laten vele paradigma's een dergelijke onderzoeksstrategie toe. Momenteel omvat het programma 32 taken voor het onderzoek van kleuters, kinderen, volwassenen en ouderen. Het programma bevat een aantal taakvariabelen die specifieke cognitieve processen kunnen beïnvloeden. Voorts kunnen timingparameters gebruikt worden om het verwerkingsproces op het energetische niveau te beïnvloeden. Een aantal taken kan tevens worden ingedeeld naar aspecten van intensiteit of selectiviteit en de mate waarin een beroep wordt gedaan op executieve controle. Een schematisch overzicht wordt gegeven in Tabel 1.

DOMEIN	ONDERVERDELING
Informatieverwerking Computationale processen	Codering Werkgeheugen Decisie Responsorganisatie Motorpreparatie
Aandacht	Gerichte aandacht Verdeelde aandacht Volgehouden aandacht
Executieve controle	Impulsiviteit, inhibitie Attentionele flexibiliteit (werkgeheugen)
Psychomotorische functies	Ooghandcoördinatie Motorcoördinatie
Sociale informatieverwerking	Gezichtsherkenning Emotieherkenning
Hoofdrekenen	Optellen, vermenigvuldigen

Tabel 1
Schematisch overzicht ANT-paradigma's.

Onderdelen van het ANT-programma

Project

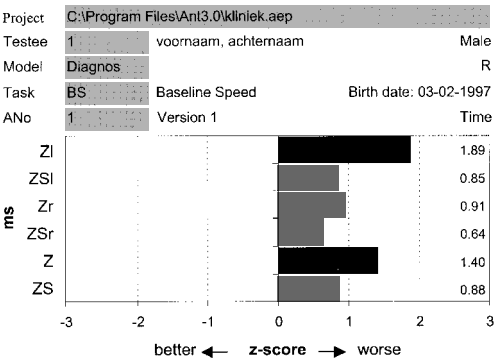
Gebruikers kunnen hun eigen projecten definiëren. Aan elk project is een unieke database gekoppeld, beschermd door een wachtwoord. Zo kunnen naar wens testgegevens voor de verschillende onderzoeken of voor diagnostiek in afzonderlijke databases worden opgeslagen. Aan elk project kunnen ook meerdere afnamemodellen worden gekoppeld (zie onder).

Model

Het ANT-programma biedt de unieke mogelijkheid om afnamemodellen te definiëren waarin wordt vastgelegd welke taken worden afgenomen en – per taak – welke parameterinstellingen zullen worden gebruikt. Voor de timing tussen signalen kan er gekozen worden voor een ‘postresponse-interval’ waarin de volgende stimulus een vaste periode na de respons komt (timing is *self-paced*), of een *event-rate* waarin de nieuwe stimulus een vaste tijd na de vorige komt (onafhankelijk van respons). De duur van postresponse-interval, *event-rate* en stimulus-presentatie kunnen door de gebruiker worden ingesteld, evenals een onder- en bovengrens voor een geldige respons. Andere taakparameters bepalen het gebruik van feedback, taaklengte, parallelversie en stimulusgrootte. Naast dergelijke algemene modelparameters zijn er nog instelbare taakspecifieke parameters, zoals toonhoogte in auditieve taken, snelheid van het bewegend doel in de ooghandcoördinatietaken, et cetera. Deze modellen worden opgeslagen in bestanden en kunnen gekoppeld worden aan de verschillende projecten. Niet-geselecteerde taken blijven dan ‘op de achtergrond’. Deze flexibiliteit is niet alleen interessant voor onderzoekers, maar ook voor klinische gebruikers. Met name de timingparameters kunnen gebruikt worden om tijdsdruk, of onzekerheid, stress en de behoefte aan controle te manipuleren.

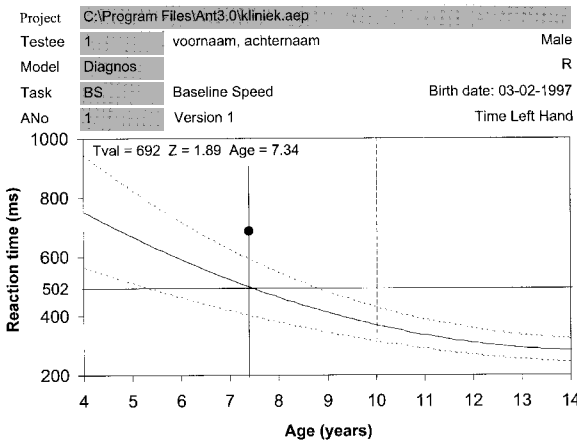
Testees

Naast de personalia van de testpersoon kunnen een aantal classificatievelden en een commentaarscherm worden ingevuld. Vanaf de eerste afname wordt automatisch bijgehouden welke taken en hoe vaak ze zijn uitgevoerd, welk model is gebruikt, en vormen datum/tijdstip van taakafnames en de invulschermen een integraal onderdeel van de database.



Figuur 5
Voorbeeld van z-scoreprofiel van prestatie op de Baseline Speed Taak (simpele reactietijd).

De kleurcodering van de staven is afhankelijk van de hoogte van de score (deviatie < 1, 1 < deviatie < 2, deviatie > 2). Rechts staan de z-waarden, op de Y-as staan de responstypen, in dit voorbeeld de reactietijd respectievelijk within-subject-standaarddeviatie (S) van de linker-, rechterhand en de overall (over beide handen).



Figuur 6
Voorbeeld normplot van taakvariabele (reactietijd linkerhand in Baseline Speed Taak) als functie van de leeftijd.

De onderbroken lijnen representeren de normaalwaarden ± 1 SD. De positie van de testpersoon ten opzichte van zijn/haar leeftijdgenoten is met een stip aangegeven en de normwaarde die bij zijn/haar leeftijd hoort is op de Y-as vermeld. De linkerbovenhoek van de grafiek vermeldt de ruwe score, de z-score en leeftijd van de testpersoon. De X-as is interactief schaalbaar en kan naar believen worden ingesteld op de volle *range* (in deze taak van 4 tot 70 jaar) of (vanaf 10 jaar) op elk gewenst leeftijdsinterval van n x 10 jaren.

Assessment

Afname van de taken in de volgorde instructie, oefensessie en testsessie. De testresultaten kunnen direct (vanzelfsprekend ook later) op het scherm worden bekeken.

Data

De ruwe data worden opgeslagen (alle afzonderlijke trials met codering van signaal- en response-type en reactietijd). Uit deze gegevens worden de gemiddelde reactietijd (RT) van de correcte responsen en van de foutresponsen per type, en ten aanzien van de correcte responsen ook de mediane reactietijd, de gemiddelde log-getransformeerde reactietijd (in RT) en de gemiddelde reactietijd van het kwartiel langzaamste en snelste responsen, berekend en opgeslagen. Een belangrijke innovatie ten opzichte van de vorige versie is de volledige integratie van het normenbestand in het programma. In de loop der jaren zijn duizenden gezonde kleuters, kinderen, jeugdigen, volwassenen en ouderen getest. Op basis van deze gegevens zijn non-lineaire regressievergelijkingen afgeleid die de reactietijd/aantal fouten en de daarbij behorende standaarddeviaties als functie van de leeftijd beschrijven. Met deze functies kunnen de normwaardes met bijbehorende standaarddeviaties op een ononderbroken *leeftijdscontinuüm* worden bepaald en daarmee ook de z-scores voor elke testpersoon. De prestaties kunnen visueel geïnspecteerd worden door de mogelijkheid om het z-scoreprofiel op te roepen, of een normplot met daarin afgebeeld de positie van de testpersoon (zie Figuur 5 en 6). Het grote belang hiervan voor het gebruik binnen de individuele diagnostiek is dat de prestaties direct geïnterpreteerd kunnen worden tegen de achtergrond van de ontwikkeling van de prestatie met de leeftijd.

Export

Zowel de ruwe scores (per testpersoon, per taak) als de berekende scores (per testpersoon, voor een selectie, of alle testpersonen per taak) kunnen worden geëxporteerd in de volgende vormen: text format (*.txt bestand) inclusief declaratie van alle variabelen, idem in Microsoft Excel® format (*.xls bestand), Microsoft Access®-format (*.dbf bestand), en spss® format (*.sav bestand). De z-score-grafieken kunnen worden geëxporteerd naar een bitmap bestand (*.bmp). De onderzoeker kan zodoende binnen tien minuten na beëindiging van de dataverzamelfase met bijvoorbeeld spss® aan de slag. Een uitdraai van de individuele resultaten kan in het dossier worden opgenomen en is direct bij de hand voor gebruik in het verslag.

ANT-referentiekader

De resultaten van een groot aantal studies, veelal patiëntgebonden wetenschappelijk onderzoek van uiteenlopende klinische populaties in Nederland en het buitenland, laten zien dat de ANT een grote mate van sensitiviteit bezit om afwijkingen in het functioneren van de hersenen bij patiënten te detecteren. Inmiddels zijn meer dan tachtig internationale publicaties verschenen over onderzoek waarin de ANT gebruikt werd. Naast informatie over validiteitsaspecten van de taken is een uitgebreid referentiekader ontstaan voor de volgende onderwerpen (schematisch samengevat in Tabel 2, met een selectie van de literatuur):

- *Ontwikkelingsstoornissen*. Onderzoek naar late gevolgen van een niet-optimale neonatale neurologische conditie van het centrale zenuwstelsel, consequenties van pre- of dismaturiteit met betrekking tot de ontwikkeling van aandacht, cognitie en gedrag, attentionele kenmerken bij non-verbale leerstoornissen.
- *Metabole stoornissen*. Merendeels onderzoek naar de gevolgen van fenyketonurie (PKU) in samenhang met de kwaliteit van de behandeling.
- *Verworven stoornissen*. Attentie/informatieverwerkingsprofielen: na een traumatisch hersenletsel, als gevolg van (de behandeling van) kanker (leukemie, hersentumoren) en de effecten van multiple sclerose op aandachtsprocessen.
- *Psychiatrische stoornissen*. Onderzoek met de ANT bij kinderen en volwassenen met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Oppositional Disorder en - Conduct Disorder (OCD/CD), angststoornissen, autisme en aan autisme verwante ontwikkelingsstoornissen (PDD).
- *Ontwikkelingsdeterminanten*. Gedragsgenetische (tweeling)studies (erfelijke/familiale kenmerken van attentionele processen), onderzoek naar risicofactoren met betrekking tot de ontwikkeling van ADHD, onderzoek naar attentionele processen als indices voor genetische kwetsbaarheid voor ADHD en cognitieve endofenotypering van ADHD.
- *Behandelingseffecten*. Veranderingen in attentionele processen als gevolg van onder andere:
 - Dieetbehandeling, suppletie van tyrosine, L-dopa bij PKU-patiënten.
 - Methylfenidaat (Ritaline®) bij kinderen met ADHD.
 - Neurotoxische aspecten van aspartaamconsumptie (zoetstof).
 - Late effecten van chemotherapie bij kinderen met leukemie.

VELD	ONDERWERP		LITERATUUR (SELECTIE)
ONTWIKKELINGS STOORNISSEN	Perinatale problemen, Intrauterine groeiretardatie		De Sonneville (1989), Van der Reijden-Lakeman, De Sonneville, Swaab-Barneveld e.a. (1997), Verschoor, Njiokiktjien, Hopkins e.a. (in druk)
	Minor Neurological Dysfunction Dyslexie Non-verbale leerstoornissen Fragile X		De Sonneville, Geeraets, Woestenburger (1993) De Sonneville, Neyens, Licht (1993) Serlier-van den Bergh (2002) Steyaert, Borghgraef, Fryns (1994)
METABOLE STOORNISSEN	Fenyketonurie (PKU)		Huijbregts, De Sonneville, Licht e.a. (2002 ^{a,b,d}), Huijbregts, De Sonneville, Van Spronsen e.a. (2002 ^c , 2003)
	Niet-PKU hyperfenylalaninemie		Weglage, Ullrich, Pietsch e.a. (1997)
	Galactosemie		Widhalm, Miranda-da-Cruz, De Sonneville (2002)
PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN	Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)		De Sonneville, Njiokiktjien, Bos (1994), Kalff, De Sonneville, Hurks e.a. (2003, 2005), Slaats-Willemse, Swaab-Barneveld, De Sonneville e.a. (2003, 2005), Slaats-Willemse, De Sonneville, Swaab-Barneveld e.a. (2005), Stins, Tollenaar, Slaats-Willemse e.a. (2005), Swaab-Barneveld, Cohen-Kettenis, Gielen e.a. (2000)
	Oppositional Conduct Disorder (OCD), angst, depressie, co-morbiditeit		Günther, Konrad, Jolles e.a. (2004), Kalff, De Sonneville, Hurks e.a. ((2003, 2005), Swaab-Barneveld, De Sonneville, Cohen-Kettenis e.a. (2000), Van den Bergh, Mennes, Oosterlaan e.a. (2005)
	Autistiforme stoornissen (autisme, asperger, pervasieve ontwikkelingsstoornissen)		Althaus, De Sonneville, Mindera e.a. (1996 ^{a,b}), Njiokiktjien, Verschoor, De Sonneville e.a. (2001), Serra, Althaus, De Sonneville e.a. (2003)
VERWORVEN STOORNISSEN	Gesloten schedeltrauma		Bouma, De Vries, De Sonneville (1997)
	Acute lymfoblastische leukemia, Wilms' tumor, hersentumor		Buizer, De Sonneville, Van den Heuvel-Eibrink e.a. (2005 ^{a,b}), Mennes, Stiers, Vandenbussche e.a. (2005)
	Epilepsie		Franken, Klappe-van Bakel, Brunia (1994), Weglage, Demskey, Pietsch e.a. (1997)
	Multiple sclerose		De Sonneville, Boringa, Reuling e.a. (2002)
	Bacteriële meningitis		Schuitema (2004)
INTERVENTIES, MEDICATIE	(PKU)	Dieet	Huijbregts, De Sonneville, Licht e.a. (2002 ^{b,c}), Pietz, Schmidt, Matthis e.a. (1993), Schmidt, Rupp, Burgard e.a. (1994)
		Tyrosine	Pietz, Landwehr, Kutscha e.a. (1995)
		L-dopa	Ullrich, Weglage, Oberwittler e.a. (1996)
	Methylfenidaat (ritaline®) (ADHD)		De Sonneville, Njiokiktjien, Hilhorst (1991), De Sonneville, Njiokiktjien, Bos (1994), Hanisch, Günther, Konrad e.a. (2004), Konrad, Günther, Hanisch e.a. (2004), Konrad, Günther, Herpertz-Dahlman (2003), Konrad, Günther, Heinzl-Gutenbrunner e.a. (in druk)
	Aspartaam (ouders van kinderen met PKU)		Trefz, De Sonneville, Matthis e.a. (1994)

	Carbamazepine, valproïnezuur Uridine suppletie (galactosemie) Transdermal nicotine (Downsyndroom)	Franken, Klappe-van Bakel, Brunia e.a. (1994) Widhalm, Miranda-da-Cruz, De Sonneville (2002) Seidl, Tiefenthaler, Lubec (2000)
ONTWIKKELINGS DETERMINANTEN	Normaal cohort studie	Brunnekreef, Althaus, De Sonneville e.a. (2003)
	Preschoolers	Kalff, De Sonneville, Hurks e.a. (2003, 2005)
	Gedragsgenetische (tweeling), familiale studies	Groot, De Sonneville, Stins e.a. (2004), Slaats-Willemse, De Sonneville, Swaab-Barneveld e.a. (2005), Slaats- Willemse, Swaab-Barneveld, De Sonneville e.a. (2003, 2005), Stins, De Sonneville, Groot e.a. (2005)
TESTPROGRAMMA		De Sonneville (1996, 1999), Günther, Herpertz-Dahlman, Konrad e.a. (2005)

Enkele studies worden wat uitgebreider beschreven omdat ze informatief zijn voor toepassingsmogelijkheden en validiteitsaspecten van de ANT.

Tabel 2
Referentiekader onderzoek met het ANT-programma.

De PKU-studies

De ANT heeft een belangrijke rol gespeeld bij het in kaart brengen van de neuropsychologische gevolgen van PKU en van de effecten van behandeling, met name in Duitsland en later ook in Nederland. Dit onderzoek is in neuropsychologisch opzicht interessant omdat PKU feitelijk rechtstreeks ingrijpt in het functioneren van de hersenen. PKU is een autosomaal-recessief aangeboren stofwisselingsstoornis waardoor fenylalanine, een essentieel aminozuur, in de lever niet omgezet wordt in tyrosine. Door de verhoogde concentratie van fenylalanine in het bloed passeren lagere concentraties van andere aminozuren, waaronder tyrosine, een belangrijke precursor van onder andere dopamine, de bloed-hersenbarrière (Pietz, Kreis, Rupp, Mayatepek, Rating, Boesch & Bremer, 1999) en ook zijn er aanwijzingen gevonden voor witte-stofschade. De cognitieve en neuropsychologische tekorten bij (behandelde) patiënten zijn daarop terug te voeren. De behandeling van de stoornis is een dieet waarmee de inname van fenylalanine zo veel mogelijk wordt beperkt. Huijbregts (2002d) laat, uitgaande van het attentionele netwerk-model van Posner en Raichle, met behulp van een welgekozen selectie van taken uit het ANT-programma zien dat (goedbehandelde) PKU-patiënten een specifiek neuropsychologisch profiel vertonen. Er zijn geen tekorten gevonden in de alertheid, in de onderdrukking van interferentie en met betrekking tot het werkgeheugen voorzover het om ‘onderhouds’-functies gaat. Er zijn wel tekorten gevonden ten aanzien van ‘manipulatie en monitor’-functies van het werkgeheugen (top-down executieve controle), de volgehouden aandacht en inhibitie van prepotent responsen. Deze specifieke executieve stoornissen kunnen volgens Huijbregts begrepen worden als de consequentie van een disfunctioneren van de dorsolaterale prefrontale cortex door een deficiënte catecholamine modulatie. De interventiestudies laten zien dat met name de executieve-functie-paradigma’s gevoelig zijn voor veranderingen in de kwaliteit van attentionele processen. Taakprestaties verbeterden na het volgen van een strenger, meer restrictief dieet waardoor de fenylalaninespiegel in het bloed omlaag ging, en taakprestaties verslechterden weer als de spiegel omhoog ging na een versoepeling van het dieet, zowel bij volwassenen (onder andere Schmidt, Rupp, Burgard, Pietz, Weglage & De Sonneville, 1994]) als bij kinderen (Huijbregts, De Sonneville, Licht, Van Spronsen, & Sergeant, 2002b).

Psychiatrische stoornissen

In het wetenschappelijk onderzoek van psychiatrische stoornissen wordt de ANT veel gebruikt. In de literatuur is veel informatie te vinden over de specificiteit en sensitiviteit van taken uit de

ANT. De Nederlandse studies zijn vooral interessant vanwege de poging om de rol van (stoornissen in) attentionele processen te betrekken bij het in kaart brengen van mogelijke risicofactoren met betrekking tot de ontwikkeling van ADHD, bij het opsporen van indices voor genetische kwetsbaarheid en bij de speurtocht naar cognitieve endofenotypen van ADHD. De onderzoeken van Konrad en collega’s aan de universiteitskliniek van Aken zijn illustratief voor de methodische wijze waarop de ANT gebruikt kan worden in onderzoek naar de effecten van medicatie (vaststelling van leeftijd- en dosisgerelateerde reponsecurven). Momenteel worden ook onderzoeken uitgevoerd bij volwassen psychiatriepatiënten (onder andere ADHD in Maastricht en schizofrenie in het AMC te Amsterdam).

De Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL) studies

In Nederland wordt ALL in de kinderleeftijd sinds 1984 behandeld met chemotherapie gericht op het centrale zenuwstelsel, tot die tijd werd ook schedelbestraling toegepast. Geleidelijk aan werd duidelijk dat behandeling met alleen chemotherapie mogelijk toch schadelijk zou kunnen zijn voor de ontwikkeling van cognitie en gedrag. Buizer, De Sonneville, Van den Heuvel-Eibrink & Veerman, (2005b) onderzochten met de ANT de effecten van chemotherapie op attentionele functies bij overlevenden van leukemie, ongeveer vier tot vijf jaar na einde van de behandeling. Deze kinderen vertoonden inderdaad attentionele stoornissen, voornamelijk met betrekking tot executieve-controle-aspecten (volgehouden aandacht, geheugencapaciteit, attentionele flexibiliteit). De resultaten van een onderzoek naar de visuomotorische controle onder verschillende niveaus van vereiste executieve controle waren hiermee in overeenstemming (Buizer, De Sonneville, Van den Heuvel-Eibrink, Njokiktjen & Veerman, 2005a). Voorts spelen de intensiteit van de chemotherapie, leeftijd bij diagnose en sekse een belangrijke rol. Meisjes en jonge kinderen blijken kwetsbaarder te zijn, waarmee de resultaten van eerder onderzoek werden bevestigd. Buizer maakte als eerste onderscheid naar intensiteit van de chemotherapie en toonde aan dat vooral kinderen die destijds een intensieve therapie kregen de meeste en ernstigste stoornissen vertoonden. Zij concludeert dan ook dat het van het grootste belang is om de dosis neurotoxische chemotherapie in toekomstige behandelingsprotocollen waar mogelijk te reduceren. Over de mechanismen achter het neurotoxisch insult is betrekkelijk weinig bekend. Aangezien de kwaliteit van executieve functies vooral afhankelijk is van de integriteit van neurale netwerken, bestaat het vermoeden dat executieve functiestoornissen samenhangen met disrupties in de ‘functionele connectiviteit’ van deze netwerken (Stam, 2004). Op dit moment wordt in het vumc te Amsterdam een pilotstudie uitgevoerd bij volwassen overlevenden van leukemie waarin neuropsychologisch onderzoek (onder andere ANT), en neuro-imaging onderzoek ((f)MRI, MEG) worden gecombineerd.

Validiteits- en betrouwbaarheidsaspecten

Validiteit

De publicaties over onderzoek waarin van de ANT gebruikgemaakt is (zie Tabel 2) geeft aan dat het programma frequent en in zeer uiteenlopend patiëntgebonden onderzoek met succes als meetinstrument gebruikt wordt, zowel bij kinderen als bij volwassenen en ouderen. In verband met de validiteitsvraag zijn de volgende aspecten van belang:

- (1) Voldoen de paradigma’s, dat wil zeggen, hebben de taakmanipulaties het beoogde effect? Deze ‘toets van het model’ is relevant aangezien bij een zwak of afwezig taakeffect de interpretatie van de interactie van taakmanipulatie met groepen onmogelijk is (zie ANT-onderzoeksstrategie).
- (2) Zijn de taken sensitief genoeg om afwijkende prestaties te kunnen detecteren?
- (3) Meten de taken wat ze geacht worden te meten? Men mag bijvoorbeeld verwachten dat mensen met aandachtsstoornissen slechter presteren op taken dan gezonde leeftijdgenoten (aspect 2), maar dat zou met name moeten opgaan voor aandachtstaken, waarbij men tevens

mag verwachten dat de verschillen op een *volgehouden* aandachtstaak met time-on-task interacteren (aspect 3).

De mate waarin groepen van elkaar verschillen kan worden afgeleid uit de effectgrootte waarvoor we de *partial eta squared* (η_p^2) als index gebruiken. Daarbij geldt: $\eta_p^2 = 0,01$ (zwak effect), $\eta_p^2 = 0,06$ (middelmatig), en $\eta_p^2 > 0,13$ (sterk) (Cohen, 1988). We beperken ons tot enkele voorbeelden van de meest gebruikte taken uit de ANT, aangezien een volledig overzicht op deze plaats gezien de omvang van het takenpakket ondoenlijk is. Voor de taakeffectgroottes maken we gebruik van het databestand van het TRAILS-onderzoek (De Winter, Oldehinkel, Veenstra Brunnekeer, Verhulst & Ormel, 2005). In dit onderzoek is bij een cohort van ongeveer 2.250 kinderen van tien tot twaalf jaar de ANT afgenomen (Brunnekeer, Althaus, De Sonneville, Verhulst, Minderaa & Ormel, 2003). De effectgroottes waren als volgt: volgehouden aandachtstaak: $\eta_p^2 = 0,35$ (time-on-task, percentage fouten), geheugenzoektak: $\eta_p^2 = 0,71/0,11$ (geheugenbelasting – tempo/fouten) en attentionele flexibiliteitstaak: $\eta_p^2 = 0,55/0,29$ (SR-koppeling – tempo/fouten), $\eta_p^2 = 0,83/0,34$ (*set shifting* – tempo/fouten). Samenvattend kan gesteld worden dat de taakeffectgroottes bijna zonder uitzondering fors en alle in de verwachte richting zijn.

Wat betreft de sensitiviteit hebben we voor dezelfde taken de effectgroottes berekend van de verschillen tussen groepen (patiënten versus controles) en groep * taak(manipulatie-)interacties. In een onderzoek bij kinderen met ADHD (De Sonneville, Nijokiktjen & Bos, 1994) vonden we op de volgehouden aandachtstaak een groepseffect met $\eta_p^2 = 0,21$ en $0,30$ voor tempo respectievelijk fluctuatie in tempo, en $\eta_p^2 = 0,13$ en $0,10$ voor time-on-task * groep interacties op tempo respectievelijk percentage fouten. In een onderzoek bij volwassenen met multiple sclerose (De Sonneville, Boringa, Reuling, Lazeron, Adèr & Polman, 2002) vonden we op deze taak groeps-effecten met $\eta_p^2 = 0,35$ en $0,23$ op tempo respectievelijk fluctuatie in tempo. Op de attentionele flexibiliteitstaak vonden we op snelheid een groepseffect met $\eta_p^2 = 0,26$, een groep * SR-koppeling interactie met $\eta_p^2 = 0,12$ en een groep * flexibiliteit (*set shifting*) interactie met $\eta_p^2 = 0,19$. De groepsverschillen waren, zoals verwacht, altijd ten nadele van de patiënten, en waar er sprake was van interactie namen deze verschillen toe na een taakmanipulatie. De grootte en aard van de groepsverschillen en van de interacties suggereren een goede sensitiviteit en dragen bij aan de validiteit van de besproken taken.

Betrouwbaarheid

Bij enkele studies konden we vanwege het gebruik van herhaalde metingen test-hertestcorrelaties berekenen. In de aspartaamstudie (Trefz, De Sonneville, Matthis, Benninger, Lanz-Englert & Bickel, 1994) werden bij 48 gezonde volwassen personen zesmaal met een tussentijd van één maand taken uit de ANT afgenomen. Test-hertestcorrelaties van de reactiesnelheid varieerden, afhankelijk van taak en tussentijd, tussen $0,70$ – $0,84$ (simpele reactietijd), $0,90$ – $0,94$ (volgehouden aandacht), geheugenzoeken ($0,84$ – $0,94$), en attentionele flexibiliteit ($0,86$ – $0,91$) (Haack, 1990). Twee jaar na het multiple-scleroseonderzoek van De Sonneville, Boringa, Reuling, Lazeron, Adèr en Polman (2002) is een follow-up uitgevoerd. De gegevens worden momenteel geanalyseerd en de test-hertestcorrelaties bedragen bijvoorbeeld voor de volgehouden aandachtstaak $0,80$ (tempo) en $0,70$ (percentage fouten). Ook bij het PKU-onderzoek was het mogelijk om deze gegevens te berekenen (Huijbregts e.a., 2002^b). In dit onderzoek bedroeg de tijd tussen twee afnames een week. De test-hertestcorrelatie was bijvoorbeeld voor de volgehouden aandachtstaak $0,82$, en varieerde voor de attentionele flexibiliteitstaak tussen de $0,75$ – $0,87$. Onlangs is een betrouwbaarheidsonderzoek voor een aantal taken van de ANT afgerond aan de universiteitskliniek van Aken waarin soortgelijke waarden worden gerapporteerd (Günther, Herpertz-Dahlmann & Konrad, 2005). Daarmee kan worden geconcludeerd dat de test-hertestbetrouwbaarheid bevredigend tot goed is.

Gebruikers van het programma

Aanvankelijk werd het ANT-programma (en de voorloper daarvan) alleen gebruikt in het wetenschappelijk onderzoek, in het begin alleen van kinderen, maar later zijn ook taken ontwikkeld die zeer geschikt zijn voor onderzoek van volwassenen en ouderen. Tegenwoordig wordt het instrument in toenemende mate ook in een klinische setting gebruikt. Momenteel wordt de ANT gebruikt in meer dan honderd instellingen in Nederland en in veertig instellingen verdeeld over vijftien landen in en buiten Europa, van IJsland tot Indonesië, van New Mexico (VS) tot Roemenië. Tot de gebruikers behoren veelal academische en regionale ziekenhuizen, met name afdelingen Medische Psychologie, Psychiatrie, Neurologie en Kindergeneeskunde, epilepsiecentra, universitaire onderzoeksinstituten, met name afdelingen Biopsychologie en Neuropsychologie, regionale en gemeentelijke instellingen voor de geestelijke gezondheidszorg (GGGZ, RIAGG), centra voor revalidatie, particuliere praktijken voor psychiatrie en psychodiagnostiek, en centra voor educatieve dienstverlening.

Tot slot

De ANT is inmiddels stevig verankerd in het experimenteel en klinisch onderzoek. De psychometrische eigenschappen zijn goed. Het programma zal worden uitgebreid met nieuwe taken die nu ontwikkeld worden. Feedback vanuit het klinische en het wetenschappelijke onderzoeksveld zal met belangstelling worden ontvangen. Inlichtingen over het programma en hoe dit te verkrijgen is, kunnen vanaf december 2005 worden verkregen via de website www.sonares.nl en tot die tijd via sonares@xs4all.nl.

Literatuur

- Althaus, M. (2000). *Visual attention and autonomic adaptivity to attention-demanding tasks in children with autistic-type behavioral problems*. Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen.
- Althaus, M., De Sonneville, L.M.J., Minderaa, R.B., Hensen, L.G.N. & Til, H.B. (1996^a). Information processing and aspects of visual attention in children with the DSM-III-R diagnosis 'Pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDDNOS)': I. Focused and divided attention. *Child Neuropsychology*, 2, 17–29.
- Althaus, M., De Sonneville, L.M.J., Minderaa, R.B., Hensen, L.G.N. & Til, H.B. (1996^b). Information processing and aspects of visual attention in children with the DSM-III-R diagnosis 'Pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDDNOS)': II. Sustained attention. *Child Neuropsychology*, 2, 30–38.
- Bouma, A., De Vries, M. & De Sonneville, L.M.J. (1997). Neuropsychologische gevolgen van traumatisch hersenletsel bij kinderen: Een overzicht. In: J.A.M. Vandermeulen, B.J.J. Ansink & P.B. Defares (red.), *Handboek posttraumatische stoornissen bij kinderen met niet-aangeboren hersenletsel*. Utrecht: De Tijdstroom, pp. 49–83.
- Brunnekeer, A., Althaus, M., De Sonneville, L., Verhulst, F., Minderaa, R. & Ormel, J. (2003). Delineating information processing profiles in a large sample of pre-adolescents. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 298 (abs).
- Buizer, A.I., De Sonneville, L.M.J., Van den Heuvel-Eibrink, M.M., Nijokiktjen, C. & Veerman, A.J.P. (2005^a). Visuomotor control in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 554–565.
- Buizer, A.I., De Sonneville, L.M.J., Van den Heuvel-Eibrink, M.M. & Veerman, A.J. (2005^b). Chemotherapy intensity as a risk factor for attention and information processing deficits in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 45, 281–290.
- Burgard, P., Rey, F., Rupp, A., Abadie, V. & Rey, J. (1997). Neuropsychologic functions of early treated patients with phenylketonuria, on and off diet: Results of a cross-national and cross-sectional study. *Pediatric Research*, 41, 368–374.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 1–47.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Corbetta, M. (1998). Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: Identical, independent, or overlapping neural systems? *Proceedings of the National Academy of Science*, 95, 831–838.
- Coull, J.T., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J. & Grasby, P.M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: A PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, 34, 1085–1095.
- Coull, J.T. (1998). Neural correlates of attention and arousal: Insights from electrophysiology, functional neuro-imaging and psychopharmacology. *Progress in Neurobiology*, 55, 343–361.
- De Sonneville, L.M.J. (1989). Behavioural and neurophysiological follow-up of neonatal neurological suboptimality and learning disabilities. In: D.J. Bakker & H. van der Vlugt (red.), *Learning disabilities, vol I: Neuropsychological correlates and treatment*. Lisse: Swets & Zeitlinger, pp. 11–33.
- De Sonneville, L.M.J. (1996). Amsterdamse Neuropsychologische Taken (ANT): Een computergestuurd testprogramma. *Psychologie en Computers*, 13, 94–102.
- De Sonneville, 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 (red.), *Cognitive ergonomics, clinical assessment and computer-assisted learning: Computers in psychology*, Vol. 6. Lisse: Swets & Zeitlinger, pp. 187–203.
- De Sonneville, L.M.J., Boringa, J.B., Reuling, I.E.W., Lazeron, R.H.C., Adèr, H.J. & Polman, C.H. (2002). Information processing characteristics in subtypes of multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 14, 1751–1765.
- De Sonneville, L.M.J., Geeraets, M.H.W. & Woestenburg, J.C. (1993). Information processing in children with minor neurological dysfunction: Behavioural and neurophysiological indices. *Early Human Development*, 34, 69–78.
- De Sonneville, L.M.J., Neyens, L. & R. Licht (1993). Leer- en aandachtstoornissen: Vroegtijdige onderkenning en samenhang. In: E.J.M. van Aarle & K. Henneman (red.), *Dyslexie 1992, Proceedings IDA congres 1992*,

- Lisse: Swets & Zeitlinger, pp. 17-27.
- De Sonneville, L.M.J., Njokiktjen, Ch. & Bos, H. (1994). Methylphenidate and information processing. Part 1: Differentiation between responders and nonresponders, Part 2: Efficacy in responders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 877-897.
- De Sonneville, L.M.J., Verschoor, C.A., Njokiktjen, C., Op 't Veld, V., Toorenaar, N. & Vranken, M. (2002). Facial identity and facial emotions: Speed, accuracy, and processing strategies in children and adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 200-213.
- De Winter, A.F., Oldehinkel, A.J., Veenstra, R., Brunnekreef, J.A., Verhulst, F.C. & Ormel, J. (2005). Evaluation of non-response bias in mental health determinants and outcomes in a large sample of pre-adolescents. *European Journal of Epidemiology*, 20, 173-181.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Fossella, J., Flombaum, J.I. & Posner, M.I. (2005). The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 26, 471-479.
- Fernandez-Duque, D. & Posner, M.I. (2001). Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 74-93.
- Franken, M.L.O., Klappe-van Bakel, A.M., Brunia, C.H.M. & De Sonneville, L.M.J. (1994). Carbamazepine en valproïnezuur bij epilepsie: Cognitieve bijwerkingen en verbanden met serumconcentraties. *Epicare*, 5, 3-10.
- Groot, A.S., De Sonneville, L.M.J., Stins, J.F. & Boomsma, D.I. (2004). Familial influences on sustained attention and inhibition in preschoolers. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 306-314.
- Günther, T., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2005). Reliabilität von Aufmerksamkeits- und verbalen Gedächtnistests bei gesunden Kindern und Jugendlichen – Implikationen für die Praxis. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 33, 169-179.
- Günther, T., Holtkamp, K., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (2004). Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 82, 265-269.
- Günther, T., Holtkamp, K., Jolles, J., Herpertz-Dahlmann, B. & Konrad, K. (in druk). The influence of sertraline on attention and verbal memory in children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*.
- Haack, D.G. (1990). *N24 SVAT data correlations: Internal report*. Lexington, Kentucky: Statistical Consultants, Inc.
- Hanisch, C., Konrad, K., Günther, T. & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Age-dependent neuropsychological deficits and effects of methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A comparison of pre- and grade-school children. *Journal of Neural Transmission*, 111, 865-881.
- Huijbregts, S., De Sonneville, L., Licht, R., Sergeant, J. & Van Spronsen, F.J. (2002^a). Inhibition of prepotent responding and attentional flexibility in treated phenylketonuria. *Developmental Neuropsychology*, 22, 481-499.
- Huijbregts, S.C.J., De Sonneville, L.M.J., Licht, R., Van Spronsen, F.J. & Sergeant, J.A. (2002^b). Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: Effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25, 419-430.
- Huijbregts, S.C.J., De Sonneville, L.M.J., Licht, R., Van Spronsen, F.J., Verkerk, P.H. & Sergeant, J.A. (2002^c). Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia*, 40, 7-15.
- Huijbregts, S.C.J., De Sonneville, L.M.J., Van Spronsen, F.J., Berends, I.E., Licht, R., Verkerk, P.H. & Sergeant, J.A. (2003). Executive motor control under lower and higher controlled processing demands in early- and continuously treated phenylketonuria. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 74-93.
- Huijbregts, S.C.J., De Sonneville, L.M.J., Van Spronsen, F.J., Licht, R. & Sergeant, J.A. (2002^d). The neuropsychological profile of early- and continuously treated phenylketonuria: Selective attention, vigilance, and 'maintenance' versus 'manipulation' – functions of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26, 697-712.
- Kalff, A.C., De Sonneville, L.M.J., Hurks, P., Hendriksen, J.G.M., Kroes, M., Feron, F.J.M., Steyaert, J., Van Zeben, T.M.C.B., Vles, J.S.H. & Jolles, J. (2003). Low- and high-level controlled processing in executive motor control tasks in 5/6-year-old children at risk of ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 1049-1057.
- Kalff, A.C., De Sonneville, L.M.J., Hurks, P., Hendriksen, J.G.M., Kroes, M., Feron, F.J.M., Steyaert, J., Van Zeben, T.M.C.B., Vles, J.S.H. & Jolles, J. (2005). Speed, speed variability, and accuracy of information processing in 5/6-year-old children at risk of ADHD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 173-183.
- Konrad, K., Günther, T., Hanisch, C. & Herpertz-Dahlmann, B. (2004). Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 191-198.
- Konrad, K., Günther, T., Heinzl-Gutenbrunner, M. & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Clinical evaluation of subjective and objective changes in motoractivity and attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind methylphenidate trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15, 180-190.
- Konrad, K., Günther, T. & Herpertz-Dahlmann, B. (2003). Differenzielle Beeinflussbarkeit der Aufmerksamkeitsfunktionen unter Methylphenidat bei Kindern mit ADHD:

- Ergebnisse einer doppelblind-placebokontrollierten neuropsychologischen Studie bei Kindern im Alter von 8 bis 13 Jahre. In: U. Lehmkuhl (red.), *Psychotherapie und Psychopharmakotherapie im Kinders- und Jugendalter*. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht, pp. 108-115.
- Mennes, M., Stiers, P., Vandenbussche, E., Vercruyse, G., Uyttebroeck, A., De Meyer, G. & Van Gool, S. (2004). Attention and information processing in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Pediatric Blood & Cancer*, 44, 478-486.
- Njokiktjen, C., Verschoor, A., De Sonneville, L.M.J., Huyser, C., Op het Veld, V. & Toorenaar, N. (2001). Disordered recognition of facial identity and emotions in 3 Asperger type autists. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10, 79-90.
- Pessoa, L., Kastner, S. & Ungerleider, L.G. (2003). Neuro-imaging studies of attention: From modulation of sensory processing to top-down control. *Journal of Neuroscience*, 23, 3990-3998.
- Petrides, M. (2000). The role of mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental Brain Research*, 133, 44-54.
- Pietz, J., Kreis, R., Rupp, A., Mayatepek, E., Rating, D., Boesch, C. & Bremer, H.J. (1999). Large neutral amino acids block transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *Journal of Clinical Investigation*, 103, 1169-1178.
- Pietz, J., Landwehr, R., Kutscha, A., Schmidt, H., De Sonneville, L. & Trefz, F.K. (1995). Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adult with phenylketonuria. *Journal of Pediatrics*, 127, 936-943.
- Pietz, J., Schmidt, E., Matthis, P., Kobialka, B., Kutscha, A. & De Sonneville, L.M.J. (1993). EEG in patients with phenylketonuria: Longterm follow-up from birth to adulthood (Part I) and shortterm diet-related changes of EEG and cognitive function (Part II). *Developmental Medicine and Child Neurology*, 35, 54-64.
- Pollmann, S. & Von Cramon, D.Y. (2000). Object working memory and visuospatial processing: functional neuroanatomy analyzed by event-related fMRI. *Experimental Brain Research*, 133, 12-22.
- Posner, M.I. (1979). *Chronometric explorations of the mind*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Posner, M.I. & Raichle, M.E. (1994). Networks of attention. In: M. Posner & M. Raichle (red.), *Images of the mind*. New York: Scientific American Library, pp. 153-179.
- Sanders, A.F. (1983). Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica*, 53, 61-97.
- Schmidt, E., Rupp, A., Burgard, P., Pietz, J., Weglage, J. & De Sonneville, L. (1994). Sustained in adult phenylketonuria: The influence of the concurrent phenylalanine blood level. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 681-688.
- Schuitema, I. (2004). *Neuropsychological impairments*

- underlying long-term academic limitations after bacterial meningitis in childhood. Doctoraalscriptie, Afd. Klinische Neuropsychologie, Faculteit Psychologische en Pedagogische Wetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam.
- Seidl, R., Tiefenthaler, M., Hauser, E. & Lubec, G. (2000). Effects of transdermal nicotine on cognitive performance in Down's syndrome. *Lancet*, 356, 1409-1410.
- Sergeant, J.A. (2000). The cognitive-energetic model: An empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 24, 7-12.
- Sergeant, J.A. (2005). Modeling Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biological Psychiatry*, 57, 1248-1255.
- Serlier-van den Bergh, A.H.M.L. (2002). *Development and validation of the Dutch Nonverbal Learning Disabilities Scale and Dutch Preschool Nonverbal Learning Disabilities Scale*. Proefschrift, KUW, Tilburg, pp. 153-169.
- Serra, M., Althaus, M., De Sonneville, L.M.J., Stant, A.D., Jackson, A.E. & Minderaa, R.B. (2003). Face recognition in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33, 303-317.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shiffrin, R.M. & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic information processing. II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*, 84, 127-190.
- Slaats-Willems, D.S., De Sonneville, L., Swaab-Barneveld, H. & Buitelaar, J. (2005). Motor flexibility problems as a marker for genetic susceptibility to ADHD. *Biological Psychiatry*, 58, 233-238.
- Slaats-Willems, D.S., Swaab-Barneveld, H., De Sonneville, L. & Buitelaar, J. (2005). Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 385-391.
- Slaats-Willems, D.S., Swaab-Barneveld, H., De Sonneville, L., Van der Meulen, E. & Buitelaar, J. (2003). Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 1242-1248.
- Stam, C.J. (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: A 'small-world' network? *Neuroscience Letters*, 355, 25-28.
- Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages: Extensions of Donders' method. *Acta Psychologica*, 8, 276-315.
- Steyaert, J., Borghgraef, M. & Fryns, J.P. (1994). Apparently enhanced visual information processing in female fragile X carriers: Preliminary findings. *American Journal of Medical Genetics*, 51, 374-377.
- Stins, J.F., De Sonneville, L.M.J., Groot, A.S., Polderman, T.C., Van Baal, G.C.M. & Boomsma, D.I. (2005). Heritability of selective attention and working memory in preschoolers. *Behaviour Genetics*, 35, 407-416.
- Swaab-Barneveld, H., De Sonneville, L., Cohen-Kettenis, P., Gielen, A., Buitelaar, J. & Van Engeland, H. (2000). Visual sustained attention in a child psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 651-659.
- Trefz, F.K., De Sonneville, L., Matthis, P., Benninger, Ch., Lanz-Englert, B. & Bickel, H. (1994). Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria (PKU) during ingestion of high dose aspartame. *Human Genetics*, 93, 369-374.
- Ullrich, K., Weglage, J., Oberwittler, C., Pietsch, M., Fünders, B., von Eckharstein, H. & Colombo, J.P. (1996). Effect of L-dopa on visual evoked potentials and neuropsychological tests in adult phenylketonuria patients. *European Journal of Pediatrics*, 155, S74-77.
- Van den Bergh, B.R.H., Mennes, M., Oosterlaan, J., Stevens, V., Stiers, P., Marcoen, A. & Lagae, L. (2005). High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 29, 259-269.
- Van der Reijden-Lakeman, I.E.A., De Sonneville, L.M.J., Swaab-Barneveld, H.J.T., Slijper, F.M.E. & Verhulst, F.C. (1997). Evaluation of attention before and after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 101-118.
- Van Zomeren, E. & Eling, P. (2004). Aandacht en executieve functies. In: B. Deelman, P. Eling, E. de Haan & E. van Zomeren (red.), *Klinische neuropsychologie*. Amsterdam: Boom, pp. 214-238.
- Verschoor, C.A., Njokiktjen, C., Hopkins, B. & De Sonneville, L.M.J. (in druk). Neuropsychological outcome after a low risk preterm birth. Follow up at 18-30 months to 6 years. *Developmental Neuropsychology*.
- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M. & Kurlmann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39, 646-651.
- Weglage, J., Ullrich, K., Pietsch, M., Funders, B., Güttler, F. & Harms, E. (1997). Intellectual, neurologic, and neuropsychologic outcome in untreated subjects with nonphenylketonuria hyperphenylalaninemia: German Collaborative Study on phenylketonuria. *Pediatric Research*, 42, 378-384.
- Widhalm, K., Miranda-da-Cruz, B. & De Sonneville, L.M.J. (2002). Information processing characteristics and uridine treatment in children with classical galactosemia. *Nutrition Research*, 22, 257-270.