

Hersenconnectiviteit in relatie tot lezen en leesproblemen: een diffusie MRI studie bij kleuters en volwassenen

Jolijn Vanderauwera^{1,2}, Pol Ghesquière¹, Jan Wouters², Maaïke Vandermosten^{1,2}

Affiliaties:

¹ Gezins- en orthopedagogiek, Faculteit Psychologie en Pedagogische Wetenschappen, KU Leuven, België

² Onderzoeksgroep ExpORL, Departement Neurowetenschappen, KU Leuven, België

Correspondentiegegevens: Pol Ghesquière, L. Vanderkelenstraat 32, bus 3765, 3000 Leuven, België.

Tel.: +32 16 37 38 85, Fax: +32 16 32 59 33, Pol.Ghesquiere@ppw.kuleuven.be.

Abstract

Het standaard neurale ontwikkelingsmodel van lezen veronderstelt dat de primaire problemen bij dyslexie samenhangen met afwijkingen in de linker dorsale hersenregio's, die instaan voor fonologische verwerking en decoderend lezen. Secundair en later in de ontwikkeling zouden zich ook problemen voordoen in de linker ventrale hersenregio's, die instaan voor orthografische verwerking en directe woordherkenning. De huidige studie tracht deze sequentiële assumptie te verifiëren door, aan de hand van diffusie-gewogen beeldvorming (DTI), de dorsale en ventrale hersenbundels te onderzoeken bij volwassenen met dyslexie (n = 40) en bij kleuters die nog niet kunnen lezen (n = 71). Bij volwassenen met dyslexie werden er afwijkingen gevonden in linker dorsale hersenbundels. Bijkomend vonden we een relatie tussen de kwaliteit van deze linker dorsale bundels en fonologie, terwijl de kwaliteit van de linker ventrale bundels met orthografie gelinkt zijn. De afwijkingen die we bij jonge kinderen met een familiaal risico op dyslexie vaststellen, bevinden zich op een andere locatie en hebben een andere functie dan bij de volwassenen met dyslexie. Het vinden van afwijkingen bij kleuters met een familiaal risico op dyslexie zou erop kunnen wijzen dat deze afwijkingen een neurale oorzaak vormen van dyslexie, maar verder longitudinaal onderzoek is nodig om dit te verduidelijken.

Trefwoorden: Dyslexie, witte stof, neurale kenmerken, fonologie, orthografie

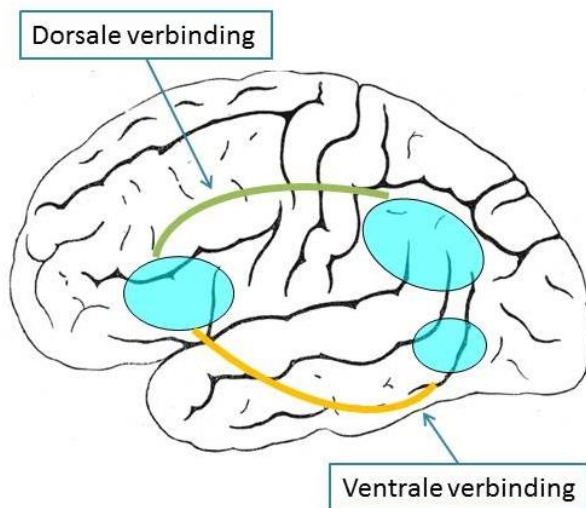
Introductie

Dyslexie is een leerstoornis die gekenmerkt wordt door een ernstige achterstand in de ontwikkeling van lezen en/of spellen. De leerproblemen die het kind ervaart zijn bovendien didactisch resistent en kunnen niet volledig verklaard worden door ongunstige condities zoals intellectuele of sensorische beperkingen of ongunstige condities in de omgeving (Shaywitz, 1998;

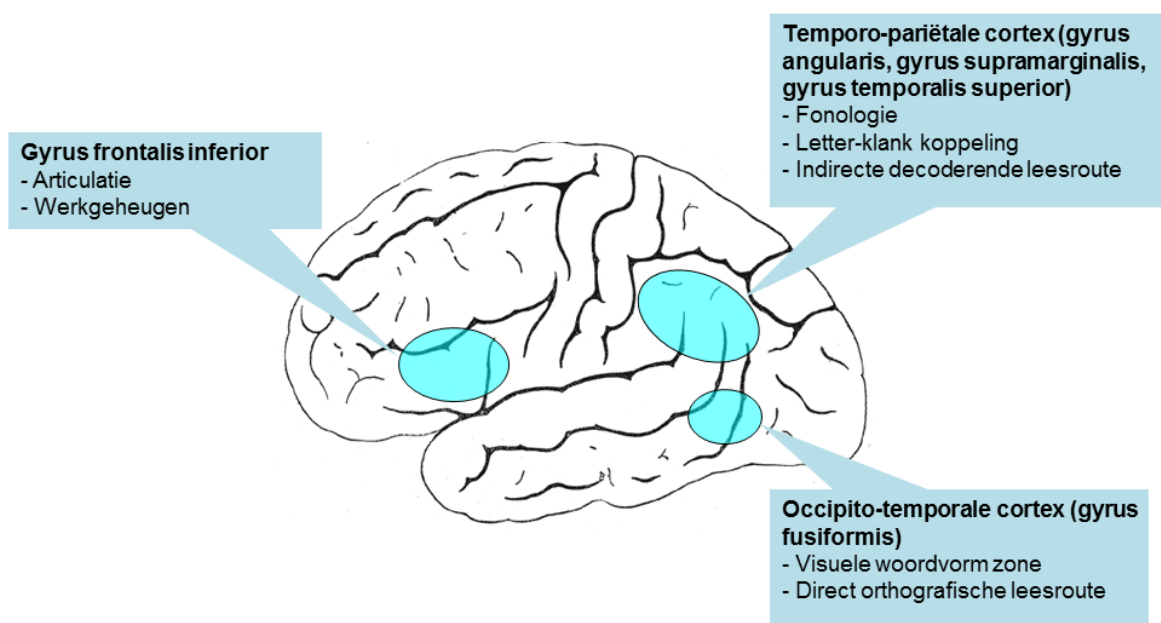
Vellutino, Fletcher, Snowling, & Scanlon, 2004). Over het algemeen wordt aangenomen dat het voorkomen van dyslexie in de bevolking rond de 5-7% ligt (Snowling, 2000). Hoewel dyslexie geen onbekend begrip meer is, bestaat er tot op heden heel wat onduidelijkheid over de oorzaak ervan. De fonologische deficit-theorie, die stelt dat dyslexie veroorzaakt wordt door een probleem met de fonologische verwerking van spraakklanken (Snowling, 2000; Vellutino et al., 2004), heeft momenteel het breedste draagvlak. Deze fonologische deficit-theorie wordt ondersteund door studies die aantonen dat fonologische verwerkingsvaardigheden een goede voorspeller zijn van latere leesvaardigheid (Boets et al., 2010; Flax et al., 2009; Snowling, Gallagher, & Frith, 2003) en dat het trainen van deze vaardigheden het lezen bevordert (Lonigan, Purpura, Wilson, Walker, & Clancy-Menchetti, 2013). De vraag blijft echter wat de onderliggende oorzaak van deze fonologische problemen is en of daarnaast nog andere vaardigheden een causale rol spelen.

Kunnen lezen is een belangrijke mijlpaal in de ontwikkeling van een kind. Het vraagt gerichte instructie en veel oefening. In de eerste fase van het leesonderwijs leert een kind dat fonemen (spraakklanken) gekoppeld kunnen worden aan grafemen (letters). Aan de hand van deze grafeem-foneem koppeling leert een kind decoderend lezen. Door in deze eerste fase van de leesontwikkeling veelvuldig deze zogenaamde grafo-fonologische leesroute te gebruiken, ontstaat geleidelijk aan directe woordherkenning waarbij woorden herkend worden door het leggen van een directe link tussen de orthografische vorm van het woord en de fonologische en semantische representatie ervan, zonder dat het leggen van de individuele grafeem-foneem koppelingen nog nodig is. Lezen via directe woordherkenning wordt ook de lexico-semantische of orthografische route genoemd (Frith, 1985; Coltheart, Rastle, Perry, Langdon, & Ziegler, 2001). Ook al is er een specifieke volgorde waarin de grafo-fonologische en orthografische route tijdens de leesontwikkeling tot stand komen, toch gebruiken ervaren lezers beide routes door elkaar. Welke route men gebruikt is volgens dit dubbele routemodel onder meer afhankelijk van de woorden die gelezen worden: regelmatige of nieuwe woorden zullen voornamelijk aan de hand van de grafeem-foneemroute (decoderend) gelezen worden, terwijl frequente woorden of woorden die een uitzondering vormen (woordherkennend) gelezen zullen worden via de directe lexicale route (Coltheart et al., 2001). Er bestaan verschillende varianten van dit model, maar allemaal steunen ze op het idee van verscheidene leesroutes (Dehaene, 2009).

Tijdens lezen en bij het uitvoeren van lees-gerelateerde taken activeren volwassenen een netwerk van inferieur frontale, temporo-pariëtale en occipito-temporale hersenregio's in de linkerhemisfeer (Figuur 1). Het samenspel tussen de dorsale regio's lijkt fonologische verwerking en de grafo-fonologische route te ondersteunen (Jobard, Crivello, & Tzourio-Mazoyer, 2003; Shaywitz, 1998; Simos et al., 2002; Price, Moore, Humphreys, & Wise, 1997; Rumsey et al. 1997; voor een meta-analyse zie Vigneau et al., 2006) terwijl de ventrale occipito-temporale activatie, voornamelijk in het visuele woordvormgebied (VWFA; Dehaene & Cohen, 2011), orthografische verwerking lijkt te ondersteunen (Jobard et al., 2003; McCandliss and Noble 2003) (Figuur 2).



Figuur 1. Neurobiologie van lezen (linker hemisfeer)



Figuur 2. Hersenbundels voor lezen (linker hemisfeer).

Vanuit evolutionair standpunt is lezen een vrij recent fenomeen. Er bestaat daarom vermoedelijk geen voorbestemd neurale netwerk voor lezen. Wanneer een kind leert lezen, moeten de hersenen zich bijgevolg herorganiseren en aanpassen aan de specifieke noden van lezen (Dehaene, 2009). Hoewel de meeste kinderen er uiteindelijk in slagen om vlot te lezen, blijft dit voor sommige kinderen een haast onoverkomelijk struikelblok. Ze worden gediagnostiseerd met dyslexie. Onderzoek naar hoe het leesnetwerk tijdens de leesontwikkeling in de hersenen van kinderen tot stand komt en waar het in dit proces bij personen met dyslexie anders begint te lopen, is dan ook van uitermate belang voor het begrijpen van dyslexie.

Het standaard neuro-anatomische model voor de ontwikkeling van lezen veronderstelt dat aanvankelijk lezen eerst steunt op de dorsale fronto-temporopariëtale hersenregio's voor de

grafo-fonologische leesroute, en dat de latere leesvaardigheden meer geassocieerd zijn met de activatie van de linker ventrale occipito-temporale visuele woordvormregio (Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro, & Eden, 2003a; Simos et al., 2002; Pugh et al. 2001). Cross-sectionele analyse van het leesnetwerk bij typische lezers van verschillende leeftijden (9 jaar en ouder) toont inderdaad aan dat wanneer de leesvaardigheid verbetert, de activatie in de linker ventrale occipito-temporale regio verhoogt. Dit bevestigt de rol van deze regio als een *'ervaren lezer zone'* (Shaywitz et al., 2002a). De kinderen in deze studies hebben echter verscheidene jaren ervaring met lezen, waardoor we geen informatie hebben over welke specifieke regio's betrokken zijn aan het prille begin van de leesontwikkeling. De weinige studies die bestaan bij kleuters tonen aan dat op deze jonge leeftijd de dorsale temporo-pariëtale gebieden geactiveerd worden tijdens fonologische taken (Raschle, Zuk, & Gaab, 2012a; Yamada et al., 2011). In tegenstelling tot wat het klassieke neuro-ontwikkelingsmodel vooropstelt voor de occipito-temporale gebieden, namelijk een latere ontwikkeling van activatie voor orthografische informatie, werd aangetoond dat deze regio al geactiveerd wordt bij kleuters tijdens grafeem-foneem koppelingstaken en fonologische verwerkingstaken (Brem et al., 2010; Maurer et al., 2006; Raschle et al., 2012a). Deze enkele MRI-studies bij kleuters bevorderen het inzicht in de neurale mechanismen onderliggend aan de ontwikkeling van lezen bij kinderen en kunnen uiteindelijk ook bijdragen tot het begrijpen van de neurale basis van leesproblemen die kinderen met dyslexie ervaren.

In de context van het standaard neuro-anatomische model zou men kunnen voorspellen dat het primair fonologisch deficit bij dyslexie, namelijk problemen met de verwerking en representatie van fonemen, zich reeds voor de aanvang van de leesontwikkeling uit in afwijkingen in de linker dorsale temporo-pariëtale hersenregio's. Secundair zou er zich dan later een deficit ontwikkelen in het opbouwen van orthografische woordrepresentaties gelokaliseerd in de linker ventrale occipitotemporale regio's (Richlan, 2012; Turkeltaub et al., 2003a; Shaywitz et al., 2002b; Pugh et al., 2001). Bij volwassenen met dyslexie hebben neurologische beeldvormingsstudies inderdaad zowel dorsale temporo-pariëtale als ventrale occipito-temporale afwijkingen aangetoond (Richlan, Kronbichler, & Wimmer, 2009; Linkersdorfer, Lonnemann, Lindberg, Hasselhorn, & Fiebach, 2012). Aan de hand van deze studies is het echter niet mogelijk om conclusies te trekken in verband met op welk moment in de leesontwikkeling waar precies afwijkingen ontstaan. In een poging om dit probleem aan te pakken voerden Richlan et al. (2011a) een meta-analyse uit op 9 fMRI-studies bij normale lezers en kinderen met dyslexie tussen 9 en 11 jaar. De resultaten van deze meta-analyse stellen de empirische validiteit van het standaard neuro-ontwikkelingsmodel in vraag aangezien consistente hypoactivatie werd aangetoond in de linker ventrale occipito-temporale gebieden, in plaats van in de linker temporo-pariëtale gebieden. De fundamentele vraag blijft of deze neurale afwijkingen en hun geassocieerde locatie, al bestaan voor de aanvang van de leesontwikkeling. Indien dit het geval is, zouden deze afwijkingen de mogelijkheden van het kind om te leren lezen van in het begin kunnen beperken. Zes recente neurale beeldvormingsstudies bij kleuters en jonge kinderen met een cognitief en/of familiaal risico voor dyslexie toonden functionele (Raschle et al., 2012a; Yamada et al., 2011) en structurele (Raschle, Chang, & Gaab, 2011; Specht et al., 2009; Black et al., 2012a; Hosseini et al., 2013) afwijkingen die voorafgaan aan lezen. Hoewel deze studies preliminaire evidentie verstrekken voor neurale deficits bij personen met dyslexie voorafgaand aan de start van de leesontwikkeling, zijn ze niet eenduidig over het feit of het deficit specifiek gelokaliseerd is in de linker dorsale gebieden (Black et al., 2012a; Hosseini et al., 2013; Yamada et al., 2011) zoals voorspeld wordt door het standaard neuro-ontwikkelingsmodel, ofwel in de ventrale gebieden (Specht et al., 2009; Raschle et al., 2012a; Raschle et al., 2011) zoals de meta-analyse van Richlan bij oudere kinderen suggereert.

Lezen maakt gebruik van een wijdverspreid netwerk in de hersenen. Om goed te kunnen lezen, is het bijgevolg essentieel dat deze hersengebieden adequaat met elkaar communiceren.

Niettegenstaande dat functionele en anatomische studies ongetwijfeld zeer waardevol zijn, dienen ze uitgebreid te worden met onderzoek naar de hersenverbindingen. De hypothese luidt dat dyslexie een disconnectiesyndroom is (Pugh et al., 2000). Dit idee wordt ondersteund door studies die aantonen dat personen met dyslexie verminderde of ontbrekende functionele connectiviteit hebben tussen regio's van het leesnetwerk (Pugh et al., 2000; Horwitz, Rumsey, & Donohue, 1998; Shaywitz et al., 2002b). Een mogelijke anatomische tegenhanger van deze functionele disconnectiviteit zouden witte stofafwijkingen kunnen zijn. Witte stof zorgt er voor dat er een adequate signaaloverdracht is tussen wijdverspreide hersengebieden. Diffusion Tensor Imaging (DTI) is een beeldvormingstechniek die ons in staat stelt de structurele witte stofbundels in de hersenen te reconstrueren en de kwaliteit van de organisatie van de bundels te kwantificeren (bijvoorbeeld aan de hand van de fractionele anisotropie (FA) index) (Beaulieu, 2002). Studies hebben aangetoond dat volwassenen en kinderen met dyslexie een verminderde FA hebben in het linker dorsale temporo-pariëtale gebied en in de linker arcuate fasciculus en minder in de ventrale regio's (Vandermosten, Boets, Wouters, & Ghesquiere, 2012b). Er werd eveneens een positieve correlatie gevonden tussen woord- en pseudowoordlezen en FA in de linker temporo-pariëtale regio (Klingberg et al., 2000; Beaulieu et al., 2005; Deutsch et al., 2005; Niogi & McCandliss, 2006; Carter et al., 2009). Een DTI studie bij lagereschoolkinderen heeft aangetoond dat de organisatie van de witte stof in de dorsale linker arcuate fasciculus (AF) belangrijk is voor fonologisch bewustzijn (Yeatman et al., 2011). Het is echter nog niet duidelijk hoe tekorten in vaardigheden die aan lezen gerelateerd zijn, zoals fonologisch bewustzijn en orthografische verwerking, samenhangen met verminderde FA bij personen met dyslexie. Daarnaast is het ook belangrijk te bepalen of witte stofafwijkingen aanwezig zijn bij kinderen reeds voor de aanvang van de leesontwikkeling, dan wel of deze ontwikkelen als een gevolg van onvoldoende leeservaring. Empirische validatie van een potentiële functionele opdeling van witte stofbundels voor fonologische en orthografische verwerking is eveneens nodig, zowel bij volwassenen als bij jonge kinderen. Witte stof is tijdens de schooljaren namelijk vrij plastisch. Dit heeft tot gevolg dat de ontwikkeling van witte stof leeftijdsgerelateerd is (Lebel, Walker, Leemans, Phillips, & Beaulieu, 2008), maar eveneens beïnvloed wordt door ervaring met lezen (Carreiras et al., 2009; Thiebaut de Schotten, Cohen, Amemiya, Braga, & Dehaene, 2012).

Doel van het onderzoek

Recentelijk hebben Saygin en collega's (2013) voor de eerste keer DTI-analyses gerapporteerd bij een groep van 18 kinderen die nog niet konden lezen en 28 beginnende lezers. Ze toonden aan dat fonologisch bewustzijn gecorreleerd was met de linker dorsale arcuate fasciculus maar niet met de ventrale linker inferieur longitudinale fasciculus (ILF). Deze resultaten bieden neurale evidentie voor het vroege bestaan van een dorsale fonologische baan die potentieel kan dienen als een neuraal kenmerk van de cognitieve risicofactoren van dyslexie. Deze studie bevat echter ook slechts een klein aantal kleuters. Het doel van onze studie is dan ook om de organisatie van witte stof te onderzoeken in de betreffende dorsale en ventrale bundels. We beogen witte stofafwijkingen te bepalen (1) bij volwassenen met dyslexie en (2) bij kleuters met een familiaal risico op dyslexie. Aangezien kleuters nog niet in het bezit kunnen zijn van een dyslexiediagnose, zullen afwijkingen onderzocht worden door de bundels te vergelijken tussen de groep kinderen met een familiaal risico voor dyslexie, bepaald door het hebben van een eerstegraadsverwant met dyslexie, en de groep van individueel gekoppelde kinderen zonder familiaal risico. Kleuters met een familiaal risico hebben een kans van 40 tot 60% op het ontwikkelen van dyslexie, terwijl deze kans slechts 5 tot 7% is voor kleuters zonder een risico (Gilger, Pennington, & Defries, 1991; Grigorenko, 2001). Indien bij kinderen afwijkingen gedetecteerd zouden kunnen worden reeds voor de start van de leesontwikkeling, zou dit kunnen wijzen op een causaal verband met dyslexie. Daarnaast zullen we de specifieke cognitieve functies van deze bundels bepalen op volwassen

leeftijd en voor de start van de leesontwikkeling. Op deze manier trachten we het standaard neuro-ontwikkelingsmodel te relateren aan neurale bundels, evenals de validiteit van dit model na te gaan.

Methode

Deelnemers

In deze studie worden twee doelgroepen bestudeerd. Enerzijds onderzoeken we een groep van 20 volwassenen met dyslexie en 20 normaal lezende volwassenen (Vandermosten et al., 2012a). Deze volwassenen zijn 19 tot 32 jaar oud en werden gerekruteerd via de studentenpopulatie van de KU Leuven. De 40 volwassen deelnemers zijn geselecteerd uit een groep van 62 deelnemers die beschreven werden in Vandermosten et al. (2010). Deze 40 deelnemers vormen de 20 sterkste en 20 zwakste lezers op basis van een composietscore van drie gestandaardiseerde tests, namelijk woordlezen (Brus & Voeten, 1973; normscores van Depessemer & Andries, 2009), pseudowoordlezen (Van den Bos, Spelberg, Scheepstra, & De Vries, 1994; normscores van Depessemer & Andries, 2009) en spelling (Depessemer & Andries, 2009). Alle deelnemers met dyslexie hadden een formele dyslexiediagnose en scoorden op beide leestesten lager dan percentiel 3 op normen voor universiteitsstudenten (Depessemer & Andries, 2009). De groep volwassenen die als 'sterke' lezers geselecteerd werden hadden geen geschiedenis van leesproblemen en scoorden boven percentiel 20 op beide leestesten.

Naast deze groep van volwassenen, bestuderen we ook een groep van kleuters. Deze studie maakt deel uit van een grootschalig longitudinaal project dat in 2011 van start ging. Aan dit project nemen in totaal 88 kinderen deel, verspreid over heel Vlaanderen. De helft van deze kinderen vertoont een familiaal risico op dyslexie, dit wil zeggen dat één of meerdere gezinsleden zoals moeder, vader, broers of zussen ernstige lees- en spellingsproblemen ondervinden. De andere helft van de kinderen werd geselecteerd als controlekind, dit wil zeggen dat er (op het moment van de selectie) geen van de gezinsleden lees- of spellingsproblemen ondervinden. Elk kind met een familiaal risico is individueel gekoppeld aan een kind zonder familiaal risico aan de hand van vijf criteria: (1) leeromgeving, d.i. dezelfde klas, (2) geslacht, (3) leeftijd, (4) non-verbaal IQ, gebaseerd op de Coloured Progressive Matrices [Raven et al. 1984], en (5) sociaaleconomische status van de ouders (SES), gebaseerd op de Family Affluence Scale (Boudreau & Poulin, 2009; Boyce, Torsheim, Currie, & Zambon, 2006). Voor de aanvang van de leesontwikkeling werd bij de kinderen een MRI meting en een EEG meting gedaan alsook cognitieve testen die aan lezen gerelateerd zijn. De kinderen zullen verder opgevolgd worden, maar in dit artikel worden enkel de eerste resultaten van dit longitudinale onderzoek toegelicht. Deze resultaten hebben betrekking op de cognitieve metingen en beeldvorming bij 75 5 tot 6-jarige kinderen, net voor de aanvang van de leesontwikkeling (Vandermosten et al., 2015). De diffusie scans van 4 kinderen werden niet geanalyseerd omdat er sprake was van een inadequate data-acquisitie. Voor deze studie bestaat de groep met een familierisico uit 36 kinderen en de groep zonder familierisico uit 35 kinderen.

Voor zowel de volwassenen als de kleuters geldt dat ze een adequate non-verbale intelligentie hadden (volwassenen: standardscore >90 op de Matrix subtest van de Wechsler Adult Intelligence Scale-III; Wechsler 1999; kleuters: standardscore van >80 op de Coloured Progressive Matrices; (Raven, Court, & Raven, 1984)) en een adequate gehoordrempel (<25 dB HL op alle octaven pure tonen). Alle deelnemers waren Nederlandstalige moedertaalsprekers en hadden geen geschiedenis van hersenschade, taalproblemen, psychiatrische symptomen, visuele problemen of gehoorverlies. Kleuters met een hoog risico op het ontwikkelen van ADHD volgens de *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ; Goodman, 1997), werden niet in de studie

opgenomen. Beide studies die hier gerapporteerd worden, zijn goedgekeurd door de ethische commissie van UZ Leuven en alle participanten of hun ouder gaven schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek.

Cognitieve metingen

Bij volwassenen werd een composietscore voor fonologisch bewustzijn bepaald aan de hand van een foneemdeletietaak en een spoonerism-taak. Voor beide taken werden de stimuli met een hoofdtelefoon gepresenteerd aan het rechteroor op een geluidsniveau van 70 dB SPL. In de foneemdeletietaak werden de deelnemers gevraagd een specifiek foneem weg te laten uit een niet-bestaand woord (bijvoorbeeld 'norf' zonder 'r'). In de spoonerism-taak diende de deelnemer het initiële foneem van twee aangeboden (niet-)bestaande woorden (bijvoorbeeld 'limoen' en 'paard') te verwisselen ('pimoen' en 'laard'). De score werd bepaald als de gemiddelde snelheid (in milliseconden) op de correct beantwoorde items.

Orthografische verwerking werd gemeten aan de hand van een flitswoorden identificatietaak (Bekebrede, van der Leij, Plakas, Share, & Morfidi, 2010). Tijdens deze test werd een woord gedurende 200 ms op een computerscherm getoond. De deelnemers moesten beslissen of het woord al dan niet correct gespeld was. De test bestond uit 3 oefenitems en vier blokken van 10 testitems. In elk blok waren er 5 incorrect gespelde woorden die orthografisch mogelijk waren en die men kan uitspreken. Gezien de korte aanbiedingstijd, dienen de woorden gelezen te worden aan de hand van directe woordherkenning.

Bij de kinderen werden eveneens de belangrijkste cognitieve voorspellers voor lezen in kaart gebracht, namelijk fonologisch bewustzijn en letterkennis (Puolakanaho et al., 2007). Een composietscore voor fonologisch bewustzijn werd bepaald aan de hand van een eindfoneem- en eindrijmididentificatietaak. Voor deze taken diende het kind het woord te selecteren dat respectievelijk hetzelfde eindfoneem en eindrijm had als een gegeven woord (Boets et al., 2010; de Jong, Seveke, & van Veen, 2000). Alle woorden waren hoogfrequente Nederlandse woorden en de incorrecte alternatieven werden op systematische wijze geconstrueerd. Elk item bestond uit een rij van vijf figuren. De eerste figuur representeerde het gegeven woord en was gescheiden van de antwoordmogelijkheden met een verticale lijn. Alle items werden benoemd voor het kind. De eindfoneemidentificatietaak bestond uit 10 items en de eindrijmididentificatietaak bestond uit 12 items.

De composietscore letterkennis werd gemeten aan de hand van een productieve en receptieve test (Boets, Wouters, van Wieringen, De Smedt, & Ghesquière, 2008). Voor beide testen werd een letterkaart gepresenteerd met de 16 frequentste grafemen uit de Nederlandse taal. Voor de productieve test werd het kind gevraagd alle grafemen te benoemen terwijl in de receptieve test het kind het grafeem dat de proefleider uitsprak moest aanduiden. Per test werd de score bepaald als het aantal correcte items. Hoewel deze test beoogt orthografische vaardigheden in kaart te brengen, is het belangrijk op te merken dat deze composietscore eveneens beïnvloed wordt door fonologisch bewustzijnsvaardigheden (Boets et al., 2010).

Beeldvorming

DTI acquisitie en verwerking

Diffusie MRI metingen werden uitgevoerd op een 3T scanner (Philips, Best, Nederland) met een 32-kanaals hoofd-coil. Diffusie MRI is gebaseerd op het proces van waterdiffusie in de hersenen. Ze maakt het mogelijk om witte stofbundels in het levende brein te reconstrueren en hun kenmerken te kwantificeren. Voor elke volwassen deelnemer werden twee datasets verzameld

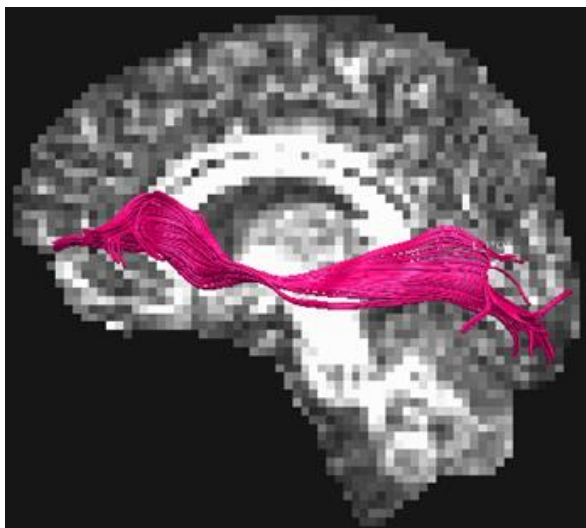
met een totale scantijd van 21 minuten en 8 seconden. Voor de technische details van de meting verwijzen we naar Vandermosten et al. (2012a).

Het scannen van jonge kinderen is niet evident. Daarom werd het 'duikboot' protocol ontwikkeld om de deelnemers op een kindvriendelijke manier voor te bereiden op de MRI scan waarbij ze gedurende 10 minuten en 32 seconden stil moeten liggen. Voor meer uitleg over dit protocol, zie Theys et al. (2014). Voor technische details van de meting verwijzen we naar Vandermosten et al. (2015).

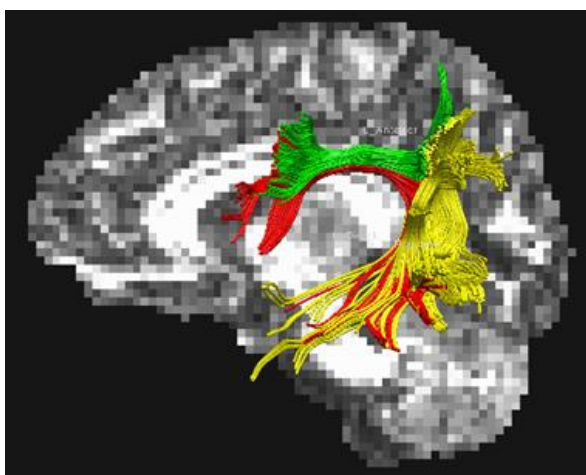
De diffusie-gewogen beelden werden voorbereid voor analyse in Explore DTI (Leemans & Jones, 2009b). Na correctie van de beelden (voor eddy current en bewegingsartefacten) werd aan de hand van het diffusie tensor model per voxel de hoofdrichting waarlangs de diffusie plaatsvindt bepaald. Om normalisatie-artefacten te vermijden, maakten we voor de reconstructie van de witte stofbundels geen gebruik van gestandaardiseerde hersenatlassen maar werden alle beelden in zogenaamde '*native space*' geanalyseerd. Voor de beelden van de volwassenen gebruikten we daarvoor het softwarepakket Explore DTI (Leemans & Jones, 2009a), voor de kinderen TrackVis (Wedeen et al., 2008).

Witte stofbundels

De selectie van de dorsale en ventrale hersenbundels is gebaseerd op hun locatie en functie. Voor de ventrale bundel werd de inferieure fronto-occipitale fasciculus (IFOF) geselecteerd (Figuur 3) aangezien deze langs de anterieure en posterieure regio's loopt (Epelbaum et al., 2008) die geactiveerd worden wanneer volwassenen woordherkennend lezen via de directe lexico-semantic route (Jobard et al., 2003). Met betrekking tot de dorsale bundel, werd de arcuate fasciculus (AF) geselecteerd aangezien deze de frontale, posterieur inferieur pariëtale en temporale regio's verbindt (Figuur 4). Deze regio's worden geactiveerd wanneer volwassenen decoderend lezen via de grafo-fonologische leesroute (Jobard et al., 2003) en de organisatie van witte stof in deze bundel is gerelateerd aan fonologische verwerking (Yeatman et al., 2011). De arcuate fasciculus kan opgedeeld worden in 3 segmenten: een direct segment dat frontale en temporale gebieden verbindt (AF_{FT}), een anterieur segment dat frontale en pariëtale gebieden verbindt (AF_{FP}) en een posterieur segment dat een verbinding maakt tussen temporale en pariëtale gebieden (AF_{TP}) (zie Figuur 4). Daarnaast wordt de combinatie van het directe en anterieure segment ook bepaald als de AF frontaal-temporo-pariëtaal (AF_{FTP}). Bij zowel de volwassenen als de kinderen werden AF_{FTP} en de AF_{TP} bilateraal afgelijnd. Deze bundels werden geanalyseerd op individueel niveau aan de hand van het diffusietensormodel (Basser, Mattiello, & LeBihan, 1994), op basis van het protocol van Wakana et al. (2007) en Catani et al. (2005) (zie ook Vandermosten et al., 2012a). Per bundel werd een gemiddelde FA-waarde bepaald (Basser & Pierpaoli, 1996).



Figuur 3. De ventrale inferior fronto-occipitale fasciculus (IFOF).



Figuur 4. De dorsale arcuate fasciculus. De arcuate fasciculus kan opgedeeld worden in een direct segment (AF_{FT}, rood), een anterior segment (AF_{FP}, groen) en een posterior segment (AF_{TP}, geel).

Resultaten

Demografische en cognitieve data

Tabel 1 (A en B) geeft de beschrijvende variabelen van beide onderzoeksgroepen weer. Beide groepen volwassenen stemden overeen in geslacht, leeftijd en non-verbale intelligentie. Zoals gedefinieerd waren de lees- en spellingsvaardigheden van de groep volwassenen met dyslexie zwakker dan de prestaties van de controlegroep. De dyslexiegroep scoorde significant zwakker op fonologisch bewustzijn en orthografische verwerking.

De kinderen met en zonder een familiaal risico voor dyslexie stemden eveneens overeen in geslacht, leeftijd, SES en non-verbale intelligentie. Er was bovendien ook geen significant verschil tussen handvoorkeur in beide groepen (7 linkshandigen met een familiaal risico, 2 linkshandigen zonder familiaal risico). De kinderen met een familiaal risico scoorden significant zwakker op de composietscores voor letterkennis. Er werd geen verschil geobserveerd in fonologisch bewustzijn.

Tabel 1A. Beschrijvende variabelen van de volwassen onderzoeksgroep. De tabel geeft de gemiddelden (en standaardafwijking) weer.

	Volwassenen met dyslexie (n = 20)	Normale lezers (n = 20)	Statistische analyses
Eigenschappen deelnemers			
Geslacht (man/vrouw)	7/13	8/12	$\chi^2 (1) = .10, p = .75$
Leeftijd (in jaren)	22.1 (3.1)	21.4 (3.0)	$t(38) = -.66, p = .51$
Non-verbaal IQ ^a	108 (10)	106 (10)	$t(38) = -.54, p = .59$
Cognitieve metingen			
Woord lezen ^a	66.1 (1.9)	99.8 (11.4)	$t(38) = 13.10, p < .01$
Pseudowoord lezen ^a	66.0 (1.8)	107.9 (9.8)	$t(38) = 18.75, p < .01$
Spelling ^a	69.3 (6.5)	105.8 (9.6)	$t(38) = 14.04, p < .01$
Fonologisch bewustzijn ^b	-2.8 (1.0)	0 (1)	$t(38) = 7.79, p < .01$
Orthografische verwerking	28.2 (3.6)	34.5 (2.5)	$t(38) = 6.33, p < .01$

^a Gestandaardiseerde score met gemiddelde 100 en standaardafwijking 15.

^b Om de interpretatie van de resultaten te vergemakkelijken, werden de composietscores omgezet naar de effectgrootte relatief ten opzichte van het gemiddelde en de standaardafwijking van de groep zonder een familiaal risico

Tabel 1B. Beschrijvende variabelen van de jonge kinderen. De tabel geeft de gemiddelden (en standaardafwijking) weer.

	Kinderen met een familiaal risico (n = 36)	Kinderen zonder een familiaal risico (n = 35)	Statistische analyses
Eigenschappen deelnemers			
Geslacht (jongen/meisje)	23/13	18/17	Fisher's exact test: $p = .34$
Leeftijd (in maanden)	61.4 (3.1)	61.7 (3.0)	$t(69) = .37, p = .71$
Non-verbaal IQ ^a	109.9 (13.2)	110.4 (10.0)	$t(69) = .18, p = .85$
SES	5.3 (1.6)	5.6 (1.6)	Fisher's exact test: $p = .18$
Cognitieve metingen (composietscores^b)			
Fonologisch bewustzijn	-.06 (1.28)	0 (1)	$t(69) = .17, p = .86$
Letterkennis	-.51 (1.25)	0 (1)	$t(69) = 1.85, p = .07$

^a Gestandaardiseerde score met gemiddelde 100 en standaardafwijking 15.

^b Om de interpretatie van de resultaten te vergemakkelijken, werden de composietscores omgezet naar de effectgrootte relatief ten opzichte van het gemiddelde en de standaardafwijking van de groep zonder een familiaal risico

Groepsverschillen voor witte stofbundels

De resultaten van de groepsverschillen tussen de volwassenen met dyslexie en de normaal lezende volwassenen tonen aan dat volwassenen met dyslexie een significant lagere FA-waarde in de linker AF_{FTP} hadden [$F_{(1,36)} = 5.19, p = .03$]. Er werd geen groepsverschil geobserveerd in de rechter AF_{FTP} [$F_{(1,36)} = .17, p = .68$]. Daarnaast werden er ook geen groepsverschillen gevonden tussen volwassenen met dyslexie en normale lezers in de posterieure AF_{TP} [linker: $F_{(1,36)} = 2.29, p = .14$; rechter: $F_{(1,36)} = .95, p = .34$] en in de linker IFOF [$F_{(1,36)} = .06, p = .81$] (voor meer informatie zie Vandermosten et al., 2012a).

Om na te gaan of de geobserveerde witte stofafwijkingen gevonden bij volwassenen met dyslexie, reeds aanwezig zijn bij kinderen die nog niet kunnen lezen werden er vergelijkingen uitgevoerd tussen de kinderen met en zonder een familiaal risico voor dyslexie. Onze resultaten bevestigen

een witte stofafwijking bij kinderen met een familiaal risico op dyslexie. Dit verschil is echter gesitueerd in de linker ventrale IFOF bundel [$F_{(1,27)} = 8.78, p = .01$] en het linker posterieure AF_{TP} segment [$F_{(1,27)} = 4.29, p = .05$] terwijl er geen verschil gevonden werd in de dorsale AF_{FTP} [$F_{(1,27)} = 0.02, p = .88$] of in de rechter homologue bundels (AF_{FTP}: [$F_{(1,27)} = 0.83, p = .37$], posterieure AF_{TP}: [$F_{(1,26)} = 2.56, p = .12$], IFOF: [$F_{(1,27)} = 0.05, p = .82$]) (Vandermosten et al., 2015). De resultaten gaan in tegen het standaard neuro-ontwikkelingsmodel voor dyslexie dat uitgaat van een primair dorsaal deficit.

Correlaties tussen witte stofbundels en cognitieve taken

Voor de correlaties werd de variabele groep als een partiële variabele opgenomen. Bij de volwassenen werd een opmerkelijk correlatiepatroon geobserveerd (zie Tabel 2). Terwijl de linker dorsale AF correleert met aan de fonologie gerelateerde taak, is de linker ventrale IFOF gecorreleerd met orthografische verwerking. De correlatie in de linker arcuate fasciculus werd gedreven door het linker AF_{FT} segment ($r = .33, p = .04$). De arcuate fasciculus was niet gerelateerd aan orthografische verwerking. FA in de linker IFOF vertoonde daarentegen het omgekeerde correlatiepatroon: er werd geen relatie vastgesteld met de fonologische taak, maar er was wel een significante relatie met orthografische verwerking. De rechter arcuate fasciculus was aan geen enkele taak gerelateerd (voor meer uitleg zie Vandermosten et al., 2012a).

Vervolgens gingen we in de studie bij jonge kinderen na of we deze tweedeling reeds kunnen terugvinden voorafgaand aan de start van het leesonderwijs. In tegenstelling tot fonologisch bewustzijn, is orthografische verwerking bij kleuters niet eenvoudig te meten aangezien kinderen op deze leeftijd nog geen visuele woordrepresentaties bezitten. Daarom namen we een letterkennistaak, die een ruwe index kan vormen voor orthografische verwerking ondanks dat men bij deze taak ook gedeeltelijk op fonologische vaardigheden steunt (Boets et al., 2010; Verhagen, Aarnoutse, & van Leeuwe, 2008; Savage & Frederickson, 2005; Allor, 2002). In Tabel 2 worden de correlaties weergegeven tussen FA in de witte stofbundels en de cognitieve vaardigheden. Er werd een significante relatie geobserveerd tussen fonologisch bewustzijn en FA in de bilaterale IFOF (links: $r = .36, p < .01$; rechts: $r = .38, p < .01$), bilaterale AF_{FTP} (links: $r = 0.30, p = .01$; rechts: $r = .28, p = .02$) en linker posterieure AF_{TP} ($r = 0.27, p = .02$). De correlatie met de AF_{FTP} werd in de linker hemisfeer gedreven door het AF_{FT} segment ($r = .31, p = .01$) terwijl deze correlatie in de rechter hemisfeer geen significantie bereikt ($r = .25, p = .07$). Letterkennis correleerde significant met FA in bilaterale IFOF (links: $r = .26, p = .03$; rechts: $r = .26, p = .03$).

Aangezien letterkennis geen zuivere orthografische maat is, gingen we na in hoeverre de geobserveerde relatie met de IFOF gedreven werd door fonologische vaardigheden. Dit gingen we na aan de hand van een voorwaartse multiële regressieanalyse waarin FA in alle significante bundels voorspeld werd op basis van de twee cognitieve variabelen. Voor de bilaterale IFOF, bilaterale AF_{FTP} en linker posterieure AF_{TP}, was fonologisch bewustzijn de enige significante voorspeller van de FA. Er werd geen unieke bijdrage geobserveerd voor letterkennis. Dit betekent dat de geobserveerde relatie gedreven werd door fonologische en niet door orthografische vaardigheden.

Tabel 2. Partiële Pearson correlaties tussen lees-gerelateerde vaardigheden en FA-waarden in de dorsale en ventrale bundels.

	Volwassenen		Kinderen	
	<i>Fonologisch bewustzijn</i>	<i>Letterkennis</i>	<i>Fonologisch bewustzijn</i>	<i>Letterkennis</i>
Linker AF _{FTP}	.31 ($p = .059$)	-.01	.29*	.15
Linker AF _{TP}	.22	.00	.14	.08
Rechter AF _{FTP}			.26*	.17
Rechter AF _{TP}			.18	.14
Linker IFOF	.04	.40*	.36**	.19
Rechter IFOF			.36**	.26*

* $p < .05$, ** $p < .01$

Discussie

We pasten DTI toe bij een groep van volwassenen met en zonder dyslexie, en een groep van kinderen met en zonder een familiaal risico voor dyslexie met als doel de hypothese van het standaard neuro-anatomisch model te testen. Die hypothese stelt dat personen met dyslexie primaire witte stofafwijkingen zouden hebben in de linker dorsale bundel en secundair in de linker ventrale bundel, en dat deze primaire afwijkingen de oorzaak zouden kunnen zijn van dyslexie. Daarnaast beoogden we de functionele specialisatie zoals die verwacht kan worden op basis van fMRI onderzoek en gedragsmatige modellen voor lezen empirisch te onderzoeken.

Witte stofafwijkingen bij dyslexie

Onze resultaten bevestigen dat volwassenen met dyslexie een verminderde FA-waarde hebben in de linker dorsale arcuate fasciculus (AF_{FTP}). Er werden geen afwijkingen gevonden in de ventrale inferieure fronto-occipitale fasciculus (IFOF) of in de rechter bundels.

De observatie van witte stofafwijkingen in de linker, en niet in de rechter, hemisfeer komt in grote mate overeen met wat er in de literatuur beschreven wordt (Nagy, Westerberg, & Klingberg, 2004; Deutsch et al., 2005; Niogi & McCandliss, 2006; Gold, Powell, Xuan, Jiang, & Hardy, 2007; Steinbrink et al., 2008; Carter et al., 2009; Odegard, Farris, Ring, McColl, & Black, 2009; Rimrodt, Peterson, Denckla, Kaufmann, & Cutting, 2010). Er zijn enkele studies die FA-groepsverschillen aantoonde in de rechter dorsale gebieden, hoewel deze FA-waarden niet aan lezen gerelateerd waren (Klingberg et al., 2000; Deutsch et al., 2005) of in minder mate dan in de linker homologe gebieden (Beaulieu et al., 2005; Steinbrink et al., 2008). Aangezien gesuggereerd wordt dat personen met dyslexie gebruik maken van de rechter arcuate fasciculus als een neurale compensatiemechanisme voor hun leesproblemen (Hoeft et al., 2011), is het niet onverwacht dat onze groep van volwassen universiteitsstudenten met dyslexie, die in staat zijn gedeeltelijk te compenseren, geen FA-afwijking vertonen in de rechter arcuate fasciculus.

Daarnaast is de afwijking ook specifiek in de dorsale, en niet in de ventrale, bundel. Andere studies vonden eveneens weinig evidentie voor een FA-afwijking in de linker ventrale regio en in de linker ventrale bundel (Nagy et al., 2004; Beaulieu et al., 2005; Deutsch et al., 2005; Dougherty, Ben Shachar, Bammer, Brewer, & Wandell, 2005; Niogi & McCandliss, 2006; Gold et al., 2007; Carter et al., 2009; maar zie ook Richards et al., 2008; Steinbrink et al., 2008; Odegard et al., 2009). Bovendien toonde een DTI studie over een patiënt met leesproblemen na radiotherapie een ontbrekende linker arcuate fasciculus terwijl de ventrale bundel intact was (Rauschecker et al., 2009). Het blijkt dus dat het basisprobleem in de witte stof bij volwassenen met dyslexie zich in de linker dorsale bundel bevinden.

In een tweede studie gingen we na of de witte stofafwijkingen geobserveerd bij volwassenen met dyslexie, reeds aan te tonen zijn bij kinderen die nog niet kunnen lezen, en dus een causaal verband hebben met dyslexie. Aangezien er op deze leeftijd nog geen dyslexiediagnose gesteld kan worden, onderzochten we een groep kinderen met een familiaal risico op dyslexie aangezien de kans op het ontwikkelen van dyslexie in deze populatie 40-60% bedraagt, ten opzichte van de 5-7% in de algemene populatie (Gilger et al., 1991; Grigorenko, 2001). Tegen onze verwachtingen in, bevestigden onze resultaten een afwijking in de organisatie van de linker ventrale bundel en de linker posterieure AF_{TP} bij kinderen met een familiaal risico op dyslexie, terwijl er geen verschillen gevonden werden in de linker dorsale bundel en de rechter bundels.

Deze resultaten zijn in eerste instantie zeer interessant aangezien ze aantonen dat witte stofafwijkingen bij kinderen met een familiaal risico voor dyslexie *voorafgaan* aan lezen. Hoewel dyslexie traditioneel beschouwd wordt als een stoornis met een neurologische oorzaak (Lyon, Shaywitz, & Shaywitz, 2003), is de huidige studie een van de weinige studies die dit empirisch kan staven. EEG-onderzoek heeft afwijkende hersenresponsen bij kleuters en baby's met een familiaal risico voor dyslexie aangetoond (Guttorm, Leppanen, Richardson, & Lyytinen, 2001). Deze EEG responsen zijn eveneens een voorspellende factor voor latere leesvaardigheid (Molfese, 2000; Guttorm et al., 2005). Daarnaast zijn er vijf MRI studies die kleuters met een familiaal risico voor dyslexie bestudeerden en zowel functionele als structurele afwijkingen aantoonde (Raschle et al., 2011; Hosseini et al., 2013; Black et al., 2012b; Specht et al., 2009; Raschle, Zuk, & Gaab, 2012b). Reeds voor de aanvang van het leesonderwijs kunnen dus specifieke afwijkingen van belangrijke neurale verbindingen gevonden worden. Deze resultaten suggereren dat de afwijkingen van witte stof een oorzaak zouden kunnen vormen van dyslexie, - en niet het gevolg ervan zijn.

Voorgaande MRI studies bij kleuters met een familie risico toonden afwijkende hersenactivatie in de dorsale regio's (Specht et al., 2009; Raschle et al., 2012b) en in de structuur van deze gebieden (Raschle et al., 2011; Hosseini et al., 2013; Black et al., 2012b). Deze bevindingen staven de hypothese van het standaard neuro-anatomisch model dat een primair dorsaal deficit veronderstelt. In tegenstelling tot deze bevindingen, tonen onze resultaten een primair deficit in de ventrale gebieden en in de posterieure dorsale bundel, maar niet in de AF_{TP}. Deze bevinding stelt het standaardmodel in vraag, aangezien dit model een later ontwikkelend ventraal occipito-temporaal deficit vooropstelt. Onze studie is echter niet de enige studie die ventrale anomalieën vindt bij kinderen in een vroeg stadium van de leesontwikkeling. In een meta-analyse van Richlan et al. (2011b) werd aangetoond dat kinderen met dyslexie tussen 9 en 11 jaar consistente hypoactivatie toonden van de ventrale cortex tijdens leesgerelateerde taken. Recent werden deze bevindingen geconfirmeerd bij kleuters met een familiaal risico voor dyslexie (Raschle et al., 2012b; Specht et al., 2009). Onze studie stemt overeen met recente onderzoeksgegevens die de validiteit van het standaard neuro-anatomisch model in vraag stellen.

Anatomische correlaten voor een dorsale fonologische en ventrale orthografische route

Bij volwassenen bleek er een specifieke neuro-anatomische tweedeling te zijn. Enerzijds ondersteunde de linker dorsale bundel fonologische processen terwijl de linker ventrale bundel betrokken was in orthografische verwerking. Deze bevindingen komen overeen met fMRI-studies (Jobard et al., 2003; Sandak, Mencl, Frost, & Pugh, 2004; Schlaggar & McCandliss, 2007) en ondersteunen eveneens de recente DTI bevindingen van Saur et al. (2008; 2010). De rol van de AF_{TP} bundel in fonologische processen werd eveneens reeds gesuggereerd in een studie waarbij men aan de hand van intra-operatieve subcorticale stimulatie van de AF fonemische parafasieën kon uitlokken (Duffau et al. 2002) en in een recente DTI-studie bij kleuters (Saygin et al., 2013). Ook de rol van het posterieure segment van de arcuate fasciculus blijkt een functie te hebben in fonologische verwerking. Het zou kunnen dat de organisatie van de witte stof in deze linker AF_{TP}

een indirecte invloed heeft op het decoderend lezen (Boets et al., 2008). Aangezien de linker dorsale bundel betrokken blijkt te zijn in fonologische verwerking, zou deze bundel de sublexicale grafo-fonologische leesroute kunnen ondersteunen. De linker ventrale IFOF, die orthografische verwerking blijkt te ondersteunen, is potentieel de ondersteunende anatomische hersenstructuur voor de directe lexico-semantische leesroute.

In de tweede studie werd onderzocht of de functionele specialisatie zoals gesuggereerd bij volwassenen, ook terug te vinden is bij kinderen die nog niet kunnen lezen. Dit blijkt niet het geval te zijn. Terwijl bij volwassenen vooral linker dorsale verbindingen cruciaal zijn voor fonologie, wordt het fonologisch bewustzijn van 5 tot 6-jarigen (nog) ondersteund door beide hersenhelften en door zowel ventrale als dorsale bundels. De ventrale bundel vertoont (nog) geen gespecialiseerde functie voor orthografische aspecten van lezen. Deze resultaten komen overeen met een fMRI en structurele T1-studie waarbij men eveneens aantoonde dat kinderen die nog niet konden lezen geen ventrale specialisatie voor orthografische verwerking toonden, maar dat deze gebieden eveneens betrokken zijn bij fonologische processen (Raschle et al., 2011; Raschle et al., 2012a). Studies toonden eveneens reeds aan dat in een vroeg stadium van lezen gebieden in de rechter hemisfeer geactiveerd werden terwijl uiteindelijk in een later stadium de activatie beperkt was tot de linker hemisferische gebieden (Shaywitz et al., 2002b; Turkeltaub, Gareau, Flowers, Zeffiro, & Eden, 2003b). Kinderen met een risico voor dyslexie zouden eveneens een vertraagde linker lateralisatie vertonen doordat ze tijdens de leesontwikkeling langer gebruik maken van de rechter homologe gebieden (Yamada et al., 2011; Simos et al., 2005).

Ondanks het feit dat hypothesen over de organisatie en specialisatie van het brein van kinderen die nog niet kunnen lezen vaak gemaakt worden op basis van modellen die gecreëerd werden aan de hand van onderzoek op volwassenen, blijkt dit model invalide te zijn. Het is belangrijk dat men in gedachte houdt dat doorheen de ontwikkeling van het lezen een significante reorganisatie van de hersenen vereist is. Vermoedelijk zal geleidelijk een linker lateralisatie en specialisatie van de dorsale en ventrale verbindingen gevormd worden.

Conclusie

Aan de hand van DTI is het mogelijk de structurele witte stofafwijkingen gerelateerd aan dyslexie in kaart te brengen. De huidige studies tonen aan dat de afwijkingen die geobserveerd worden bij volwassenen met dyslexie (nog) niet aanwezig zijn bij kinderen met dyslexie. Daarentegen werd er wel een afwijking gevonden in de linker ventrale bundels bij jonge kinderen met een familiaal risico voor dyslexie voor de start van de leesontwikkeling. Witte stofafwijkingen in bundels die relevant zijn voor lezen zouden dus aan de basis kunnen liggen van dyslexie en niet het gevolg ervan zijn. De hersenen dienen doorheen de ontwikkeling van het lezen nog aanzienlijk te herorganiseren. Op basis van onze resultaten bij volwassenen en bij kleuters, kunnen we verwachten dat de hersenen van kinderen doorheen de leesontwikkeling een specialisatie naar de linker hemisfeer zullen ontwikkelen en er een functionele tweedeling zal ontstaan tussen de dorsale en ventrale bundels. Hoewel deze studies een belangrijk startpunt vormen, is longitudinaal vervolgonderzoek van de kinderen doorheen de leesontwikkeling van cruciaal belang om de wisselwerking tussen opkomende leesontwikkeling en witte stofbundels verder te onderzoeken.

Woord van dank

Graag zouden we alle deelnemers van deze studies willen bedanken. Daarnaast zijn we Astrid De Vos, Sophie Vanvooren, Wim Van Hecke, Ronald Peeters, Judith Verhoeven, Iris De Nayer, Claudia Dillen, Bruce McCandliss, Sophie Dandache, Alexander Leemans en Flavio Dell'Acqua dankbaar voor hun hulp met de dataverzameling en data-analyse. Dit onderzoek werd gefinancierd door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (FWO) Vlaanderen (G0216.02 en G0331.08) en het Bijzonder Onderzoeksfonds van de KU Leuven (OT/07/034). Maaïke Vandermosten is postdoc onderzoeker van het FWO.

De resultaten van het onderzoek bij volwassenen werd gepubliceerd als Vandermosten, M., Boets, B., Poelmans, H., Sunaert, S., Wouters, J., Ghesquière, P. (2012). A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. Brain, 135, 935-948.

De resultaten van het onderzoek bij kleuters werd gepubliceerd als Vandermosten, M., Vanderauwera, J., Theys, C., Vanvooren, S., De Vos, A., Sunaert, S., Wouters, J., Ghesquière, P. (2015). A DTI tractography study in children at risk for dyslexia. Developmental Cognitive Neuroscience.

Referentielijst

Allor, J. H. (2002). The relationships of phonemic awareness and rapid naming to reading development. *Learning Disability Quarterly, 25*, 47-57.

Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). Mr Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal, 66*, 259-267.

Basser, P. J. & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *Journal of Magnetic Resonance Series B, 111*, 209-219.

Beaulieu, C., Plewes, C., Paulson, L. A., Roy, D., Snook, L., Concha, L. et al. (2005). Imaging brain connectivity in children with diverse reading ability. *Neuroimage, 25*, 1266-1271.

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *Nmr in Biomedicine, 15*, 435-455.

Bekebrede, J., van der Leij, A., Plakas, A., Share, D., & Morfidi, E. (2010). Dutch dyslexia in adulthood: core features and variety. *Scientific Studies of Reading*, 14, 183-210.

Black, J. M., Tanaka, H., Stanley, L., Nagamine, M., Zakerani, N., Thurston, A. et al. (2012a). Maternal history of reading difficulty is associated with reduced language-related gray matter in beginning readers. *Neuroimage*, 59, 3021-3032.

Black, J. M., Tanaka, H., Stanley, L., Nagamine, M., Zakerani, N., Thurston, A. et al. (2012b). Maternal history of reading difficulty is associated with reduced language-related gray matter in beginning readers. *Neuroimage*, 59, 3021-3032.

Boets, B., De Smedt, B., Cleuren, L., Vandewalle, E., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2010). Towards a further characterization of phonological and literacy problems in Dutch-speaking children with dyslexia. *British Journal of Developmental Psychology*, 28, 5-31.

Boets, B., Wouters, J., van Wieringen, A., De Smedt, B., & Ghesquière, P. (2008). Modelling relations between sensory processing, speech perception, orthographic and phonological ability, and literacy achievement. *Brain and Language*, 106, 29-40.

Boudreau, B. & Poulin, C. (2009). An examination of the validity of the Family Affluence Scale II (FAS II) in a general adolescent population of Canada. *Social Indicators Research*, 94, 29-42.

Boyce, W., Torsheim, T., Currie, C., & Zambon, A. (2006). The family affluence scale as a measure of national wealth: Validation of an adolescent self-report measure. *Social Indicators Research*, 78, 473-487.

Brem, S., Bach, S., Kucian, K., Guttorm, T. K., Martin, E., Lyytinen, H. et al. (2010). Brain sensitivity to print emerges when children learn letter-speech sound correspondences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 7939-7944.

Brus, B. T., Voeten, M. J. M. (1973). Een minuut test, vorm A en B. Berkhout, Nijmegen, Nederland.

Carreiras, M., Seghier, M. L., Baquero, S., Estevez, A., Lozano, A., Devlin, J. T. et al. (2009). An anatomical signature for literacy. *Nature*, 461, 983-U245.

Carter, J. C., Lanham, D. C., Cutting, L. E., Clements-Stephens, A. M., Chen, X., Hadzipasic, M. et al. (2009). A dual DTI approach to analyzing white matter in children with dyslexia. *172*, 3, 215-219.

Catani, M., Jones, D. K., & ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, *57*, 8-16.

Coltheart, M., Rastle, K., Perry, C., Langdon, R., & Ziegler, J. (2001). DRC: A dual route cascaded model of visual word recognition and reading aloud. *Psychological Review*, *108*, 204-256.

de Jong, P. F., Seveke, M. J., & van Veen, M. (2000). Phonological sensitivity and the acquisition of new words in children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *76*, 275-301.

Dehaene, S. (2009). *Reading in the brain*. New York: Penguin Viking.

Dehaene, S. & Cohen, L. (2011). The unique role of the visual word form area in reading. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*, 254-262.

Depessemier, P. & Andries, C. (2009). *Gletschr, test voor gevorderd lezen en schrijven*. Antwerp, Belgium: Garant.

Deutsch, G. K., Dougherty, R. F., Bammer, R., Siok, W. T., Gabrieli, J. D. E., & Wandell, B. A. (2005). Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*, *41*, 354-363.

Dougherty, R. F., Ben Shachar, M., Bammer, R., Brewer, A. A., & Wandell, B. A. (2005). Functional organization of human occipital-callosal fiber tracts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 7350-7355.

Duffau, H., Capelle, L. Sichez, N., Denvil, D., Lopes, M., Sichez, J.P., et al. (2002). Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations - an anatomo functional study. *Brain*, *125*, 199-214.

Epelbaum, S., Pinel, P., Gaillard, R., Delmaire, C., Perrin, M., Dupont, S. et al. (2008). Pure alexia as a disconnection syndrome: New diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex*, *44*, 962-974.

Flax, J. F., Realpe-Bonilla, T., Roesler, C., Choudhury, N., & Benasich, A. (2009). Using Early Standardized Language Measures to Predict Later Language and Early

Reading Outcomes in Children at High Risk for Language-Learning Impairments. *Journal of Learning Disabilities*, 42, 61-75.

Frith, U. (1985). Beneath the surface of developmental dyslexia. In K.E. Patterson, J. C. Marschall, & M. Coltheart (Eds.), *Surface dyslexia: Cognitive and neuropsychological studies of phonological reading* (pp. 301-330). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Gilger, J. W., Pennington, B. F., & Defries, J. C. (1991). Risk for Reading-Disability As A Function of Parental History in 3 Family Studies. *Reading and Writing*, 3, 205-217.

Gold, B. T., Powell, D. K., Xuan, L., Jiang, Y., & Hardy, P. A. (2007). Speed of lexical decision correlates with diffusion anisotropy in left parietal and frontal white matter: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychologia*, 45, 2439-2446.

Goodman, R. (1997). The strengths and difficulties questionnaire: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 38, 581-586.

Grigorenko, E. L. (2001). Developmental dyslexia: An update on genes, brains, and environments. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42, 91-125.

Guttorm, T. K., Leppänen, P. H. T., Poikkeus, A. M., Eklund, K. M., Lyytinen, P., & Lyytinen, H. (2005). Brain event-related potentials (ERPs) measured at birth predict later language development in children with and without familial risk for dyslexia. *Cortex*, 41, 291-303.

Guttorm, T. K., Leppanen, P. H. T., Richardson, U., & Lyytinen, H. (2001). Event-related potentials and consonant differentiation in newborns with familial risk for dyslexia. *Journal of Learning Disabilities*, 34, 534-544.

Hoeft, F., McCandliss, B. D., Black, J. M., Gantman, A., Zakerani, N., Hulme, C. et al. (2011). Neural systems predicting long-term outcome in dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108, 361-366.

Horwitz, B., Rumsey, J. M., & Donohue, B. C. (1998). Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 8939-8944.

Hosseini, S. M. H., Black, J. M., Soriano, T., Bugescu, N., Martinez, R., Raman, M. M. et al. (2013). Topological properties of large-scale structural brain networks in children with familial risk for reading difficulties. *Neuroimage*, 71, 260-274.

Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: a metanalysis of 35 neuroimaging studies. *Neuroimage*, 20, 693-712.

Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J. D. E., Moseley, M. E. et al. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: Evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25, 493-500.

Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, 40, 1044-1055.

Leemans, A. & Jones, D. K. (2009a). The B-Matrix Must Be Rotated When Correcting for Subject Motion in DTI Data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61, 1336-1349.

Leemans, A. & Jones, D. K. (2009b). The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61, 1336-1349.

Linkersdorfer, J., Lonnemann, J., Lindberg, S., Hasselhorn, M., & Fiebach, C. J. (2012). Grey Matter Alterations Co-Localize with Functional Abnormalities in Developmental Dyslexia: An ALE Meta-Analysis. *Plos One*, 7.

Lonigan, C. J., Purpura, D. J., Wilson, S. B., Walker, P. M., & Clancy-Menchetti, J. (2013). Evaluating the components of an emergent literacy intervention for preschool children at risk for reading difficulties. *Journal of Experimental Child Psychology*, 114, 111-130.

Lyon, G. R., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2003). A definition of dyslexia. *Annals of Dyslexia*, 53, 1-14.

Maurer, U., Brem, S., Kranz, F., Bucher, K., Benz, R., Halder, P. et al. (2006). Coarse neural tuning for print peaks when children learn to read. *Neuroimage*, 33, 749-758.

McCandliss, B. D., Noble, K. G. (2003). The development of reading impairment: a cognitive neuroscience model. *Ment Retard Dev D R*, 9, 196-204.

Molfese, D. L. (2000). Predicting dyslexia at 8 years of age using neonatal brain responses. *Brain and Language*, 72, 238-245.

Nagy, Z., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1227-1233.

Niogi, S. N. & McCandliss, B. D. (2006). Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia*, 44, 2178-2188.

Odegard, T. N., Farris, E. A., Ring, J., McColl, R., & Black, J. (2009). Brain connectivity in non-reading impaired children and children diagnosed with developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 47, 1972-1977.

Price, C. J., Moore, C. J., Humphreys, G. W., & Wise, R. J. S. (1997). Segregating semantic from phonological processes during reading. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 727-733.

Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R. et al. (2000). Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 6, 207-213.

Pugh, K. R., Mencl, W. E., Jenner, A. R., Katz, L., Frost, S. J., Lee, J. R. et al. (2001). Neurobiological studies of reading and reading disability. *J Commun Disord*, 34, 479-492.

Puolakanaho, A., Ahonen, T., Aro, M., Eklund, K., Leppanen, P. H. T., Poikkeus, A. M. et al. (2007). Very early phonological and language skills: estimating individual risk of reading disability. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 923-931.

Raschle, N. M., Chang, M., & Gaab, N. (2011). Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage*, 57, 742-749.

Raschle, N. M., Zuk, J., & Gaab, N. (2012a). Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 2156-2161.

Raschle, N. M., Zuk, J., & Gaab, N. (2012b). Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 2156-2161.

Rauschecker, A. M., Deutsch, G. K., Ben-Shachar, M., Schwartzman, A., Perry, L. M., & Dougherty, R. F. (2009). Reading impairment in a patient with missing arcuate fasciculus. *Neuropsychologia*, 47, 180-194.

Raven, J. C., Court, J. H., & Raven, J. (1984). *Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales*. London, United Kingdom: Lewis.

Richards, T., Stevenson, J., Crouch, J., Johnson, L. C., Maravilla, K., Stock, P. et al. (2008). Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in adults with dyslexia. *American Journal of Neuroradiology*, 29, 1134-1139.

Richlan, F. (2012). Developmental dyslexia: dysfunction of a left hemisphere reading network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6.

Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2009). Functional Abnormalities in the Dyslexic Brain: A Quantitative Meta-Analysis of Neuroimaging Studies. *Human Brain Mapping*, 30, 3299-3308.

Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2011a). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *Neuroimage*, 56, 1735-1742.

Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2011b). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *Neuroimage*, 56, 1735-1742.

Rimrodt, S. L., Peterson, D. J., Denckla, M. B., Kaufmann, W. E., & Cutting, L. E. (2010). White matter microstructural differences linked to left perisylvian language network in children with dyslexia. *Cortex*, 46, 739-749.

Rumsey, J. M., Nace, K., Donohue, B., Wise, D., Maisog, J. M., & Andreason, P. (1997). A positron emission tomographic study of impaired word recognition and phonological processing in dyslexic men. *Archives of Neurology*, 54, 562-573.

Sandak, R., Mencl, W. E., Frost, S. J., & Pugh, K. R. (2004). The neurobiological basis of skilled and impaired reading: Recent findings and new directions. *Scientific Studies of Reading*, 8, 273-292.

Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kummerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S. et al. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 18035-18040.

Saur, D., Schelter, B., Schnell, S., Kratochvil, D., Küpper, H., Kellmeyer, P. et al. (2010). Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. *Neuroimage*, 49, 3187-3197.

Savage, R. & Frederickson, N. (2005). Evidence of a highly specific relationship between rapid automatic naming of digits and text-reading speed. *Brain and Language*, 93, 152-159.

Saygin, Z. M., Norton, E. S., Osher, D. E., Beach, S. D., Cyr, A. B., Ozernov-Palchik, O. et al. (2013). Tracking the Roots of Reading Ability: White Matter Volume and Integrity Correlate with Phonological Awareness in Prereading and Early-Reading Kindergarten Children. *Journal of Neuroscience*, 33, 13251-13258.

Schlaggar, B. L. & McCandliss, B. D. (2007). Development of neural systems for reading. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 475-503.

Shaywitz, B. A. (1998). Functional organization of the brain of reading and dyslexia. *Biological Psychiatry*, 43, 210.

Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P. et al. (2002a). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52, 101-110.

Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Mencl, W. E., Fulbright, R. K., Skudlarski, P. et al. (2002b). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52, 101-110.

Simos, P. G., Breier, J. I., Fletcher, J. M., Foorman, B. R., Castillo, E. M., & Papanicolaou, A. C. (2002). Brain mechanisms for reading words and pseudowords: an integrated approach. *Cerebral Cortex*, 12, 297-305.

Simos, P. G., Fletcher, J. M., Sarkari, S., Billingsley, R. L., Francis, D. J., Castillo, E. M. et al. (2005). Early development of neurophysiological processes involved in normal reading and reading disability: A magnetic source imaging. *Neuropsychology*, 19, 787-798.

Snowling, M. (2000). *Dyslexia*. (2nd ed.) Oxford, UK: Blackwell.

Snowling, M. J., Gallagher, A., & Frith, U. (2003). Family risk of dyslexia is continuous: Individual differences in the precursors of reading skill. *Child Development, 74*, 358-373.

Specht, K., Hugdahl, K., Ofte, S., Nygard, M., Bjornerud, A., Plante, E. et al. (2009). Brain activation on pre-reading tasks reveals at-risk status for dyslexia in 6-year-old children. *Scandinavian Journal of Psychology, 50*, 79-91.

Steinbrink, C., Vogt, K., Kastrup, A., Müller, H. P., Juengling, F. D., Kassubek, J. et al. (2008). The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: Insights from DTI and VBM at 3.0T. *Neuropsychologia, 46*, 3170-3178.

Theys, C., Wouters, J., & Ghesquière, P. (2014). Diffusion Tensor Imaging and Resting-State Functional MRI-Scanning in 5- and 6-Year-Old Children: Training Protocol and Motion Assessment. *Plos One, 9*(4), e94019.

Thiebaut de Schotten, M., Cohen, L., Amemiya, E., Braga, L. W., & Dehaene, S. (2012). Learning to Read Improves the Structure of the Arcuate Fasciculus. *Cerebral Cortex*.

Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003a). Development of neural mechanisms for reading. *Nature Neuroscience, 6*, 767-773.

Turkeltaub, P. E., Gareau, L., Flowers, D. L., Zeffiro, T. A., & Eden, G. F. (2003b). Development of neural mechanisms for reading. *Nature Neuroscience, 6*, 767-773.

Van den Bos, K. P., Spelberg, H. C. L., Scheepstra, A. J. M., & De Vries, J. R. (1994). *De Klepel. Vorm A en B. Een test voor de leesvaardigheid van pseudowoorden. Verantwoording, handleiding, diagnostiek en behandeling*. Nijmegen, The Netherlands: Berkhout.

Vandermosten, M., Boets, B., Luts, H., Poelmans, H., Golestani, N., Wouters, J. et al. (2010). Adults with dyslexia are impaired in categorizing speech and nonspeech sounds on the basis of temporal cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107*, 10389-10394.

Vandermosten, M., Boets, B., Poelmans, H., Sunaert, S., Wouters, J., & Ghesquiere, P. (2012a). A tractography study in dyslexia: neuroanatomic correlates of orthographic, phonological and speech processing. *Brain, 135*, 935-948.

Vandermosten, M., Boets, B., Wouters, J., & Ghesquiere, P. (2012b). A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 1532-1552.

Vandermosten, M., Vanderauwera, J., Theys, C., De Vos, A., Vanvooren, S., Sunaert, S. et al. (2015). A DTI tractography study in children at risk for dyslexia. *Developmental Cognitive Neuroscience*.

Vellutino, F. R., Fletcher, J. M., Snowling, M. J., & Scanlon, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 2-40.

Verhagen, W., Aarnoutse, C., & van Leeuwe, J. (2008). Phonological Awareness and Naming Speed in the Prediction of Dutch Children's Word Recognition. *Scientific Studies of Reading*, 12, 301-324.

Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O. et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414-1432.

Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L. et al. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36, 630-644.

Wechsler, D. (1999). Wechsler Adult Intelligence Scale NL. London: Psychological Corp.

Wedeen, V. J., Wang, R. P., Schmahmann, J. D., Benner, T., Tseng, W. Y. I., Dai, G. et al. (2008). Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers. *Neuroimage*, 41, 1267-1277.

Yamada, Y., Stevens, C., Dow, M., Harn, B. A., Chard, D. J., & Neville, H. J. (2011). Emergence of the neural network for reading in five-year-old beginning readers of different levels of pre-literacy abilities: An fMRI study. *Neuroimage*, 57, 704-713.

Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., Rykhlevskaia, E., Sherbondy, A. J., Deutsch, G. K., Wandell, B. A. et al. (2011). Anatomical Properties of the Arcuate Fasciculus Predict Phonological and Reading Skills in Children. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 3304-3317.

