

LOGOPEDISCHE EN AUDIOLOGISCHE WETENSCHAPPEN  
HERESTRAAT 49/721  
3000 LEUVEN

# De structurele connectiviteit van taal bij kinderen

Een DTI-studie bij typisch ontwikkelende kinderen  
en kinderen met ontwikkelingsdysfasie

**Robin Gerrits & Sien Stroo**

Verhandeling aangeboden tot het behalen van de  
graad van Master in de Logopedische en  
Audiologische Wetenschappen

Promotor: Prof. Dr. Nathalie Rommel & Prof. Dr. Inge Zink  
Copromotor: Drs. Marjolein Verly & Prof. Dr. Stefan Sunaert

- juni 2015









LOGOPEDISCHE EN AUDIOLOGISCHE WETENSCHAPPEN  
HERESTRAAT 49/721  
3000 LEUVEN

# De structurele connectiviteit van taal bij kinderen

Een DTI-studie bij typisch ontwikkelende kinderen  
en kinderen met ontwikkelingsdysfasie

**Robin Gerrits & Sien Stroo**

Verhandeling aangeboden tot het behalen van de  
graad van Master in de Logopedische en  
Audiologische Wetenschappen

Promotoren: Prof. Dr. Nathalie Rommel & Prof. Dr. Inge Zink  
Copromotoren: Drs. Marjolein Verly & Prof. Dr. Stefan Sunaert

- Juni 2015 -

© Copyright by KU Leuven

Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) en de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Dept. Neurowetenschappen, ExpORL, B-3000 Leuven (België).

© All rights reserved by KU Leuven

No part of this publication may be reproduced in any form by print, photo print, microfilm or any other means without written permission from the promotor(s) and author(s). For making an inquiry about using the presented work, please contact the KU Leuven, Faculty of Medicine, Dept. Neurosciences, ExpORL, B-3000 Leuven (Belgium).

Naam: Robin Gerrits & Sien Stroo

Promotor: Prof. Dr. Nathalie Rommel & Prof. Dr. Inge Zink

Copromotor: Drs. Marjolein Verly & Prof. Dr. Stefan Sunaert

Juni 2015 (eerste zitting)

### **De structurele connectiviteit van taal bij kinderen**

---

Er is nog weinig zekerheid over de neurale verwerking van taal bij kinderen. Deze masterproef wil een bijdrage leveren aan de ontwikkelingsneurolinguïstiek door de structurele connectiviteit van het taalnetwerk bij typisch ontwikkelende kinderen (8 tot 14 jaar) te bestuderen aan de hand van diffusie tensor beeldvorming (DTI) tractografie en deze te relateren aan taalvaardigheid. Daarnaast gaan we de invloed na van de handvoorkeur op de structurele eigenschappen en structuur-functierelaties van de wittestofbanen die deel uitmaken van het taalnetwerk. Tot slot voeren we een pilootonderzoek uit naar de verschillen in de structurele neuroconnectiviteit van taal bij typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met ontwikkelingsdysfasie (7 tot 14 jaar). Hiermee hopen we evidentie te vinden voor een neuro-anatomisch substraat dat aan de basis zou kunnen liggen van deze ontwikkelingsstoornis.

Op basis van de literatuur, kiezen we vijf vezelbanen geassocieerd met taalverwerking. Deze banen brengen we via DTI in beeld bij typisch ontwikkelende links- en rechtshandige kinderen en kinderen met ontwikkelingsdysfasie (OD). Ook nemen we twee uitgebreide taaltests af, met name de CELF-4<sup>NL</sup> en de PPVT-III-NL. We berekenen vervolgens correlaties tussen micro- en macrostructurele wittestofbaanparameters en de taaltestresultaten.

Onze resultaten bieden evidentie dat taalverwerking bij typisch ontwikkelende kinderen berust op een uitgebreid bilateraal cortico-subcorticaal netwerk. Er blijken grote verschillen tussen links- en rechtshandige kinderen m.b.t. de gevonden structuur-functierelaties. Deze zijn



mogelijks te wijten aan een verschil in de neurale verwerking van taal afhankelijk van de handvoorkeur. Bovendien toont het merendeel van de witte stofbanen een linkszijdige lateralisatie in de rechtshandige proefgroep, terwijl slechts één vezelbaan een linker asymmetrie vertoont bij de linkshandigen. Om af te sluiten vinden we verschillen in witte stofbaanstructuur en verbanden met taalvaardigheid tussen kinderen met en zonder taalontwikkelingsstoornissen. Vervolgonderzoek moet uitwijzen of het gaat om specifieke biomarkers van taalontwikkelingsstoornissen die in de toekomst vroegdiagnostiek mogelijk zouden kunnen maken.



## **DANKWOORD**

We willen graag onze dank betuigen aan een aantal personen. Allereerst zouden we graag onze promotoren, Prof. Dr. Nathalie Rommel en Prof. Dr. Inge Zink, en copromotor, Prof. Dr. Stefan Sunaert, willen bedanken voor de begeleiding van onze masterproef.

In het bijzonder zouden we graag Drs. Marjolein Verly willen bedanken voor de dagelijkse begeleiding, veelvuldige nalezingen, kritische feedback en persoonlijke betrokkenheid bij onze uiteenzetting.

Ook bedankt aan alle kinderen en ouders die hebben deelgenomen aan ons onderzoek. Onze dank gaat ook uit naar de personeelsleden van het Medical Imaging Research Center voor de hulp en tips bij het aflijnen van de wittestofbanen.

Tot slot willen we onze dank betuigen aan familie, vriendje en vrienden, die ons elk op hun manier hebben gesteund en geholpen in de periode waarin we aan deze thesis werkten.





## INHOUDSOPGAVE

DANKWOORD.....	III
INHOUDSOPGAVE .....	IV
INLEIDING.....	1
OBJECTIEVEN, DOELEN EN HYPOTHESES .....	3
LITERATUURSTUDIE .....	5
1.1    Methodologie van de literatuurstudie.....	5
1.2    De organisatie en structuur van witte stof .....	5
1.3    Beeldvormingstechnieken .....	7
1.3.1    Magnetische resonantie imaging.....	7
1.3.2    Diffusie tensor imaging .....	12
1.4    De neurobiologie van taal .....	17
1.4.1    Klassieke modellen van neurale taalverwerking.....	17
1.4.2    Hedendaagse visie op de neurale verwerking van taal .....	19
1.4.3    De taalbanen .....	21
1.4.4    De lateralisatie van de taalbanen .....	30
1.5    De maturatie van het taalnetwerk.....	32
1.5.1    Microstructurele ontwikkeling van de taalbanen.....	32
1.5.2    Macrostructurele ontwikkeling van de taalbanen.....	33
1.6    Ontwikkelingsdysfasie.....	37
1.7    Onderzoeksvragen en hypothesen .....	38
2    ONDERZOEKSOPZET .....	41
2.1    Participanten.....	41
2.2    Onderzoeksinstrumenten .....	42
2.2.1    Talige testing .....	42
2.2.2    Beeldvorming .....	47
2.3    Statistische verwerking .....	54

2.3.1	Inter-beoordelaarbetrouwbaarheid.....	55
2.3.2	Verschillen in DTI-parameters tussen de proefgroepen .....	56
2.3.3	Lateralisatie-indexen .....	56
2.3.4	Correlaties tussen DTI-parameters en taalvaardigheid .....	57
3	RESULTATEN.....	59
3.1	Demografische gegevens van de proefgroepen .....	59
3.1.1	Typisch ontwikkelende kinderen.....	59
3.1.2	OD-groep .....	60
3.2	Beeldvormingsonderzoek.....	60
3.2.1	Inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid .....	60
3.2.2	Groepsverschillen in DTI-parameters.....	61
3.2.3	Lateralisatie van de FA en het volume van de witte stofbanen.....	63
3.3	Correlaties tussen DTI-parameters en de taaltest scores .....	65
3.3.1	Typisch ontwikkelende kinderen.....	66
3.3.2	Kinderen met OD.....	72
4	DISCUSSIE .....	75
4.1.1	Structuur-functierelaties bij typisch ontwikkelende kinderen.....	75
4.1.2	Micro- en macrostructurele eigenschappen van taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen.....	78
4.1.3	Een vergelijking van de beeldvormingsparameters en structuur-functierelaties tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD: een pilootstudie .....	80
4.1.4	Limitaties van de studie en suggesties voor verder onderzoek .....	82
	BESLUIT.....	85
	REFERENTIELIJST.....	87
	LIJST VAN TABELLEN.....	99
	LIJST VAN FIGUREN .....	100
	BIJLAGEN .....	101

## LIJST VAN AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

AD	Axiale diffusie
ADC	Apparent diffusion coefficient
AF	Fasciculus arcuatus
AW	Actieve Woordenschat
B0	Sterkte van het externe magnetische veld
BA	Brodmann area
BAV	Begrippen en Aanwijzingen Volgen
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CELF-4 <sup>NL</sup>	Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4 – Nederlandse versie
CH	Cijfers Herhalen
CZS	Centrale zenuwstelsel
DTI	Diffusion tensor imaging
DW	Definities van Woorden
EC/FFOI	Extreme capsule fiber system /Fasciculus occipito-frontalis inferior
ETI	Expressieve Taal Index
FA	Fractionele anisotropie
FB	Fonologisch Bewustzijn
FDR	False discovery rate
GA	Gyrus angularis
ICC	Intraklassecorrelatie
IFG	Inferieur frontale gyrus
ILF	Fasciculus longitudinalis inferior
KS	Kernscore
LLBA	Linguistics and Language Behavior Abstracts
LAT	Lateralisatie index
LH	Linkshandig
LPS	Lobulus parietalis superior
MD	Mean diffusivity
MdLF	Middelste longitudinale fasciculus
MFG	Gyrus frontalis medius
MR	Magnetische resonantie
MRI	Magnetic resonanc imaging



MTG	Gyrus temporalis medius
MWI	Myeline-geassocieerde waterinhoud
N°	Aantal gereconstrueerde tracts
PCG	Gyrus precentralis
PIQ	Performaal Intelligentie Quotiënt
PMC	Premotorische cortex
PPA	Primair progressieve afasie
PPVT-III-NL	Peabody Picture Vocabulary Test III – Nederlandstalige versie
RD	Radiale diffusie
RF	Radiofrequentie
RH	Rechtshandig
RO	Reeksen Opsommen
ROI	Regio of interest
RTI	Receptieve Taal Index
OD	Ontwikkelingsdysfasie
SB	Snel Benoemen
SLF	Fasciculus longitudinalis superior
SMG	Gyrus supramarginalis
SR	Semantische Relaties
STG	Gyrus temporalis superior
STS	Sulcus temporalis superior
TB	Tekstbegrip
TE	Time to echo
TL	Tractlengte
TII	Taalinhoud Index
TIQ	Totaal Intelligentie Quotiënt
TR	Time to repeat
TVI	Taalvorm Index
UF	Fasciculus uncinatus
VOL	Volume
WA	Woordassociaties
WC-E	Woordcategorieën – Expressief
WGI	Werkgeheugen Index
WC-R	Woordcategorieën Receptief

WS	Woordstructuur
ZB	Zinnen Begrijpen
ZF	Zinnen Formuleren
ZH	Zinnen Herhalen
ZS	Zinnen Samenstellen
$\omega_0$	Precessiefrequentie
$\gamma$	Gyromagnetische constante





## INLEIDING

Het brein blijft boeien. De vele artikels over dit topic, zowel in wetenschappelijk hoogstaande *journals* als in populaire weekbladen, zijn hier getuigen van. Desondanks deze brede interesse bestaat er nog veel onzekerheid over de werking van de hersenen. Een van de grootste mysteries binnen het hersenonderzoek is hoe het brein kinderen in staat stelt om op relatief korte tijd zo een complexe vaardigheid als taal te verwerven.

Met deze masterproef willen we een bijdrage leveren aan de ontwikkelingsneurolinguïstiek door de structurele connectiviteit van het taalnetwerk bij typisch ontwikkelende kinderen te bestuderen aan de hand van diffusie tensor beeldvorming (DTI) tractografie en deze te relateren aan taalvaardigheid. Daarnaast gaan we de invloed van de handvoorkeur op de structurele eigenschappen en structuur-functierelaties van het talig netwerk na. Tot slot voeren we een exploratief onderzoek uit naar de verschillen in de structurele neuroconnectiviteit van taal bij typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met ontwikkelingsdysfasie. Hiermee hopen we evidentie te vinden voor een neuro-anatomisch substraat dat aan de basis zou kunnen liggen van deze ontwikkelingsstoornis.

We starten onze masterproef met een uitgebreide literatuurstudie om zicht te krijgen op de typische neurale verwerking van taal. Concreet geven we eerst een korte schets van de structuur en organisatie van de witte stof. Hierop volgt een beschrijving van de werking van magnetische resonantie beeldvorming in het algemeen en DTI in het bijzonder. Vervolgens komen onderzoeksgegevens over de neurobiologie van taal bij volwassenen aan bod. Daarna beschrijven we de maturatie van het taalnetwerk bij kinderen. Om af te ronden geven we een korte gedragsmatige beschrijving van ontwikkelingsdysfasie (OD).

Om taal te verwerken doet de mens beroep op een uitgebreid netwerk van hersengebieden die met elkaar in verbinding staan. DTI laat toe om deze verbindingen, de wittestofbanen, in vivo te visualiseren en er structuurparameters van af te leiden. In onze studie hebben we ons geconcentreerd op vijf taalgerelateerde vezelbanen, met name de

fasciculus longitudinalis superior (SLF), de middelste longitudinale fasciculus (MdLF), de fasciculus longitudinalis inferior (ILF), de extreme capsule fiber system/fasciculus occipito-frontalis inferior (EC/FFOI) en de fasciculus uncinatus (UF). Wij hebben links-en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen alsook een beperkte groep kinderen met OD talig getest a.d.h.v. de CELF-4<sup>NL</sup> en de PPVT-III-NL. Vervolgens hebben we deze kinderen gescand. Om de beeldvorming vlotter te laten verlopen hebben we een kindvriendelijk voorbereidingsprotocol ontwikkeld, het Cosmo-protocol. De bekomen beeldvormingsparameters van de wittestofbanen brengen we in verband met de resultaten op de taaltests. Ook proberen we een zicht te krijgen op de structurele lateralisatie van de bestudeerde vezelbundels. Daarenboven gaan we na of de structuurmaten en de lateralisatie ervan beïnvloed worden door handvoorkeur. Tot slot maken we een vergelijking van de structuur-functierelaties en maten van wittestofstructuur tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD.

Onze thesis kadert in het SLIM (Speech Language IMaging) project dat momenteel loopt op de afdeling ExpORL (Experimentele Oto-Rino-Laryngologie) in samenwerking met de diensten Radiologie en Kinderneurologie van het UZ Gasthuisberg in Leuven en dat deel uitmaakt van het doctoraatsproject van Drs. Marjolein Verly: "Neuroconnectiviteit van de ontwikkelende taal bij kinderen".

## OBJECTIEVEN, DOELEN EN HYPOTHESES

### Objectieven

- Het beschrijven van de relatie tussen witte stofstructuur en taalvaardigheid bij typisch ontwikkelende kinderen.
- Het beschrijven van de structurele lateralisatie van taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen.
- Het beschrijven van de invloed van handvoorkeur op witte stofstructuur, structuur-functierelaties en structurele lateralisatie van taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen.
- Het verkennen van potentiële neuro-anatomische biomarkers bij OD.

### Doelen

Aan de hand van DTI-tractografie van de SLF, MdLF, ILF, EC/FFOI en UF wordt een poging gewaagd tot:

- Het vaststellen van correlaties tussen de witte stofbaanparameters - gereconstrueerde vezels, lengte, volume, FA en ADC - en (sub)test scores op de CELF-4<sup>NL</sup> en PPVT-III-NL bij typisch ontwikkelende kinderen.
- Het bepalen van lateralisatie-indexen van het volume en de FA.
- Het vaststellen van verschillen tussen links- en rechtshandige kinderen m.b.t. correlaties tussen witte stofparameters en taaltest scores, lateralisatie-indexen en de witte stofbaanparameters op zich.
- Het vaststellen van verschillen in de witte stofbaanparameters - gereconstrueerde vezels, lengte, volume, FA en ADC - tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD.
- Het vaststellen van verschillen in correlaties tussen de witte stofbaanparameters - gereconstrueerde vezels, lengte, volume, FA en ADC - en de test scores op de CELF-4<sup>NL</sup> bij typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD.

## Hypothesen

Met betrekking tot de structuur-functierelaties formuleren we de volgende hypothesen:

- DTI-maten van de SLF correleren significant met lexico-semantische, syntactische en fonologische functies bij typisch ontwikkelende kinderen.
- DTI-maten van de MdLF correleren significant met lexico-semantische en fonologische functies bij typisch ontwikkelende kinderen.
- DTI-maten van de ILF correleren significant met lexico-semantische functies bij typisch ontwikkelende kinderen.
- DTI-maten van de EC/FFOI correleren significant met lexico-semantische en syntactische functies, alsook werkgeheugenfuncties bij typisch ontwikkelende kinderen.
- DTI-maten van de UF correleren significant met lexico-semantische en syntactische functies bij typisch ontwikkelende kinderen.

Met betrekking tot de lateralisatie-indexen formuleren we de volgende hypothesen:

- De FA heeft een linkszijdige lateralisatie in de SLF, UF en ILF, een rechtszijdige lateralisatie in de EC/FFOI en geen structurele asymmetrieën in de MdLF.
- Het volume heeft een rechtszijdige lateralisatie in EC/FFOI en ILF en geen asymmetrie in de MFL.

Met betrekking tot de invloed van de handvoorkeur stellen we de volgende hypothese:

- Linkshandige kinderen hebben relatief meer significante structuur-functierelaties in de rechterhersenhelft.

Met betrekking tot de verschillen tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD stellen we de volgende hypothese op:

- Kinderen met OD hebben een afgenomen graad van myelinisatie of een minder adequate macrostructurele ontwikkeling in minstens één taalgerelateerde witte stofbaan.



## 1 LITERATUURSTUDIE

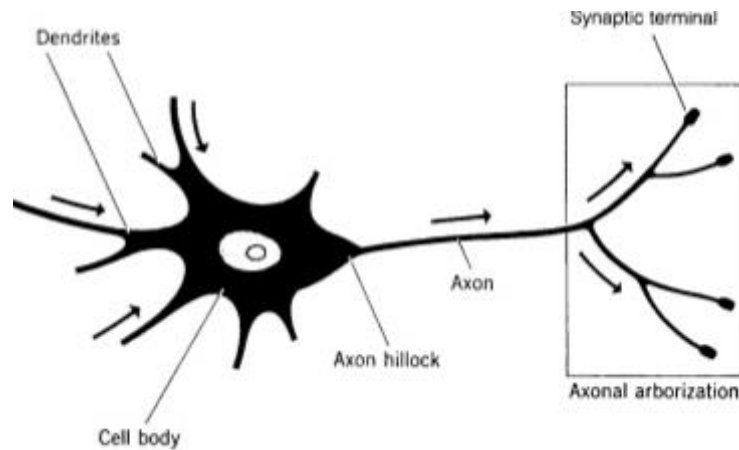
### 1.1 Methodologie van de literatuurstudie

In deze paragraaf bespreken we de aangewende methodologie van de literatuurstudie. Onze copromotor Drs. Marjolein Verly stelde in oktober 2013 een gedeelte van de literatuur ter beschikking. Tussen oktober 2013 en april 2014 verzamelden we aanvullende relevante wetenschappelijke publicaties. Hiertoe werden eerst de volgende elektronische databanken geraadpleegd: *Pubmed*, *Web of Science*, *Linguistics and Language Behavior Abstracts* en *ScienceDirect*. De gebruikte zoektermen waren onder andere: *language acquisition*, *connectivity*, *language*, *white matter*, *children*, *language development*, *lateralisation*, *DTI*, *diffusion-based tractography* en *MRI*. We hebben getracht om voornamelijk recente publicaties op te nemen in de thesis, i.e. met een publicatiedatum later dan 200. Op basis van de titel en het abstract werden de papers geselecteerd voor een grondigere doorname. Uit de bibliografie van de aldus gekozen papers selecteerden we bijkomende publicaties die we in overweging namen voor opname in de literatuurstudie.

Het doel van de literatuurstudie was: inzicht te verwerven in de beeldvormingsmethode DTI enerzijds en een zicht te krijgen op actuele onderzoeksresultaten omtrent de neuroconnectiviteit van taal bij volwassenen en bij kinderen anderzijds.

### 1.2 De organisatie en structuur van witte stof

Het centrale zenuwstelsel (CZS) bestaat op microscopisch niveau uit twee componenten: grijze stof en witte stof. Onder grijze stof verstaat men het cellichaam, de dendrieten en gliacellen. Witte stof verwijst naar bundels van axonen, lange uitlopers van zenuwcellen die ervoor zorgen dat neuronen op afstand met elkaar kunnen communiceren. Figuur 1 geeft een schematische weergave van de anatomische structuur van het neuron.



Figuur 1: Schematische weergave van de anatomische structuur van het neuron  
(Arbib, 2003; p. 4).

Het merendeel van de axonen van het CZS wordt omringd door een plasmamembraan dat uit meerdere lagen bestaat: de myelineschede. De witte kleur van dit membraan heeft geleid tot de benaming 'witte stof'. De myelineschede wordt periodiek onderbroken, waardoor bepaalde delen van het axonmembraan blootliggen. Deze gebieden noemt men 'knopen van Ranvier'. In deze knopen liggen natriumkanalen die zorgen voor de depolarisatie van het axon. Vanwege de hoge resistentie van de myelineschede kan de elektrische stroom de gemyeliniseerde delen van het axon niet penetreren (Barkovich, 2000). Bijgevolg loopt de elektrische stroom verder en kan het axonmembraan pas aan de volgende knoop van Ranvier depolariseren. Door de goede isolatie van deze schede is er weinig energie nodig om de rest van het membraan te depolariseren tussen de knopen. Bij neurale activatie zal het actiepotentiaal van knoop naar knoop springen, wat de elektrische geleiding aanzienlijk versnelt (Schild, 1990; Hildebrand, Remahl, Persson, & Bjartmar, 1993). Ook de axondiameter beïnvloedt de geleidingssnelheid: een grotere diameter zal zorgen voor een hogere snelheid.

De uitlopers van de hersencellen zijn gebundeld in vezels. Er bestaan drie soorten vezels, met name commissurale vezels, associatievezels en projectievezels (Schmahmann et al., 2013). De commissurale vezels zorgen voor de communicatie tussen beide hemisferen. Het axon van de zenuwcel eindigt in de contralaterale hemisfeer, in een gedeelte dat functioneel vergelijkbaar is met het deel waar het cellichaam ligt. De grootste commissurale vezel is het corpus callosum. Andere commissuurvezels zijn de anterieure en de hippocampale commissuur. De associatievezels projecteren langs de anterieure-

posterieure as. Het axon van de zenuwcel ligt in dezelfde hemisfeer als het cellichaam. Er zijn twee soorten associatievezels (Mukherjee & McKinstry, 2006). De korte associatievezels zorgen voor de communicatie tussen naburige corticale gebieden. Lange associatievezels verzorgen de intrahemisferische verbinding van hersenzones die verder uit elkaar liggen en worden fasciculi genoemd. Enkele voorbeelden van associatievezels zijn de fasciculus longitudinalis superior, de fasciculus uncinatus en de fasciculus fronto-occipitalis inferior (zie ook paragraaf 1.4.3). De projectievezels, tot slot, projecteren via de superieure-inferieure as. Ze bestaan uit afferente en efferente vezels die zorgen voor informatie-uitwisseling tussen cortex en subcorticale structuren. Enkele voorbeelden van projectievezels zijn de capsula interna, de thalamische pedunkels en het sagittaal stratum (Schmahmann et al., 2013).

### **1.3 Beeldvormingstechnieken**

Deze paragraaf handelt over de beeldvormingstechnieken die we in ons onderzoek hebben gebruikt. Achtereenvolgens bespreken we Magnetische Resonantie Beeldvorming (MRI) en Diffusie Tensor Beeldvorming (DTI).

#### **1.3.1 Magnetische resonantie imaging**

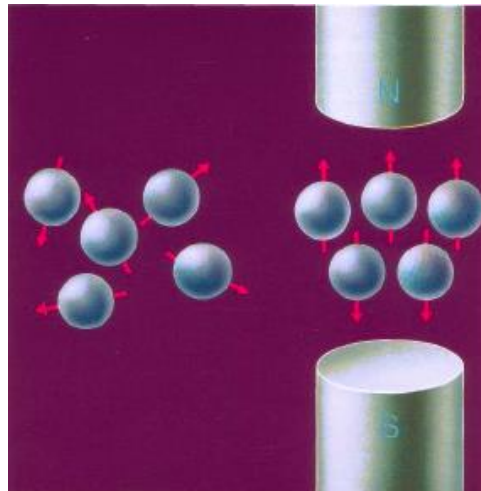
MRI staat voor magnetic resonance imaging. In dit deel geven we eerst in paragraaf 1.3.1.1 een overzicht van de fysische en biologische principes van deze beeldvormingsmodaliteit. Vervolgens gaan we kort in op de hardware die nodig is om aan magnetische resonantie beeldvorming te doen. Dit onderdeel over MRI is voornamelijk gebaseerd op het boek 'MRI made easy' van Schild (1990).

##### *1.3.1.1 Fysische en biologische achtergrond*

MRI maakt gebruik van waterstofprotonen aanwezig in water en vet om beelden van het menselijk lichaam te vormen (Berger, 2002). Atomen bestaan uit een kern en een schil.

Deze kern is opgebouwd uit neutronen, die geen lading dragen, en uit positief geladen protonen. Deze draaien voortdurend rond hun eigen as, wat protonenspin genoemd wordt.

Doordat de atoomkern uit geladen deeltjes bestaat, zorgt de spin voor een magnetisch veld, dat van noord naar zuid gericht is. Elk proton kan dus beschouwd worden als een kleine staafmagneet. Protonen in een extern magnetisch veld zullen zich parallel of antiparallel oriënteren aan de magnetische veldlijnen. Wanneer de protonen parallel gericht zijn, is hun zuidpool gericht naar de noordpool van het externe magnetische veld. De protonen die zich antiparallel richten, liggen omgekeerd. Omdat de parallelle oriëntatie minder energie vraagt, zullen de meeste protonen zich dan ook parallel ten opzichte van het externe magnetisch veld richten. Figuur 2 toont deze protonoriëntatie.

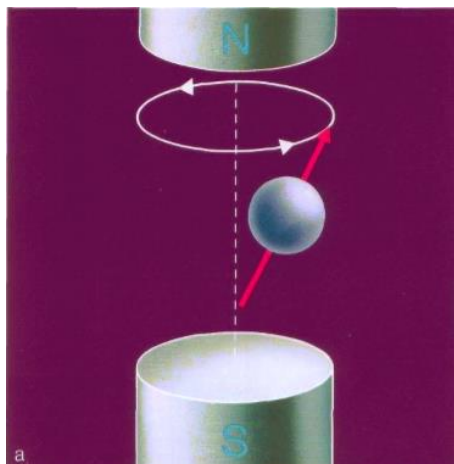


Figuur 2: Protonoriëntatie in een extern magneetveld (Schild, 1990; p. 7).

Wanneer de protonen een bepaalde oriëntatie hebben aangenomen, blijven ze in een kegelvormige beweging rond de magnetische veldlijnen draaien. Dit noemt men precessie, weergegeven in figuur 3. Voor het MRI-onderzoek is het belangrijk te weten hoe snel deze protonen precesseren. Dit wordt uitgedrukt in een precessiefrequentie: het aantal keer dat een proton precesseert per seconde. Deze precessiefrequentie is afhankelijk van het externe magnetische veld ( $B_0$ ). Hoe sterker dit veld, hoe groter de precessiefrequentie. Met behulp van de Larmorvergelijking kan men deze frequentie berekenen:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

met  $\omega_0$  de precessiefrequentie in Hertz,  $\gamma$  de gyromagnetische constante (42,5 MHz/T voor protonen) en  $B_0$  de sterkte van het extern magnetisch veld in Tesla.



Figuur 3: *Precessiebeweging van protonen in een extern magneetveld (Schild, 1990; p. 9).*

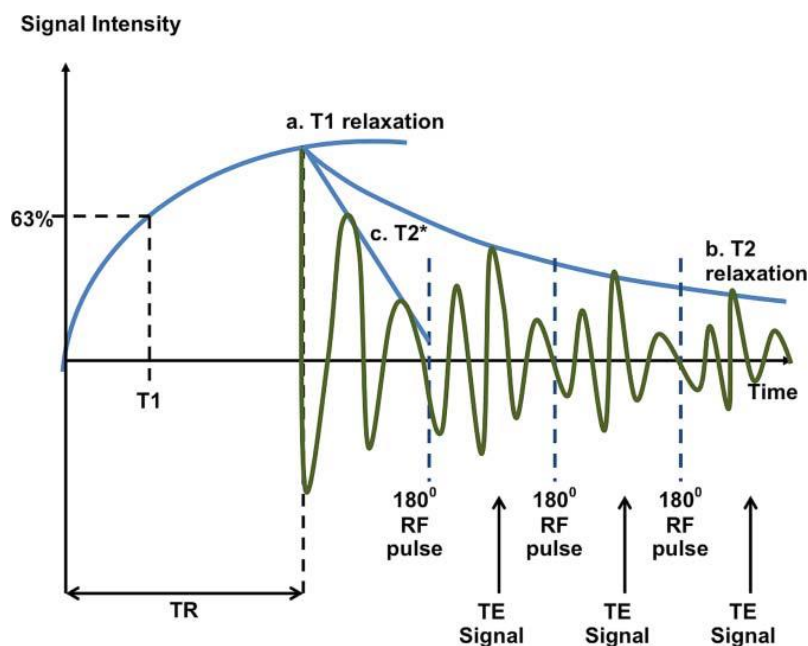
De magnetische krachten van protonen die tegengesteld gericht zijn, heffen elkaar op. Maar zoals eerder vermeld zijn er meer protonen parallel gericht aan de magnetische veldlijnen dan antiparallel. Hierdoor is de nettokracht, verschillend van nul, parallel gericht aan de magnetische veldlijnen. Wanneer deze kracht in de richting van het externe magnetische veld is gericht, noemt men dit longitudinale magnetisatie. Een proefpersoon in een extern magnetisch veld, zoals onder de magneet van een MR-scanner, zal zelf fungeren als magneet. Het is deze magnetische vector die gebruikt wordt om een signaal te verkrijgen.

Er is echter een probleem met deze nieuwe magnetische vector: hij kan niet rechtstreeks worden gemeten, omdat deze vector parallel gericht is aan en veel kleiner is dan het externe magnetische veld. Om de meting toch mogelijk te maken, is er nood aan magnetisatie transversaal aan het externe magnetische veld. Hiervoor gebruikt men een radiofrequentiepuls (RF-puls). Indien de RF-puls dezelfde frequentie heeft als de bewegende protonen, gegeven door de Larmorvergelijking, dan wisselen de beide energie uit. De protonen pikken dan de energie op van de radiogolf en gaan naar een hoger energieniveau. Dit is resonantie. Deze resonantie zorgt voor de toename van het transversaal magnetisme, en de afname van het magnetisme longitudinaal. Doordat de nieuwe magnetische vector voortdurend beweegt, ontstaat er een elektrische stroom.

Deze nieuwgevormde vector beweegt met de frequentie van de precesserende protonen. Deze trilsnelheid wordt door een antenne opgevangen. Dit signaal heet het FID-signaal of Free Induction Decay.

Om te weten te komen welk deel van het lichaam het signaal uitstuurt, legt men over verschillende plaatsen op het lichaam magnetische velden aan met telkens een andere sterkte. Omdat de precessiefrequentie onder andere afhangt van de sterkte van het externe magnetische veld, zullen signalen afkomstig van verschillende lichaamsdelen ook andere precessiefrequenties bevatten. Met behulp van deze frequentie kan men dan een bepaald signaal toewijzen aan een bepaalde plaats in het lichaam.

Wanneer de RF-puls wordt uitgeschakeld, keert het systeem terug naar zijn originele staat. De transversale magnetisatie verdwijnt en de longitudinale magnetisatie krijgt opnieuw zijn oorspronkelijke grootte, een proces dat longitudinale relaxatie genoemd wordt. Protonen gaan terug over naar een lager energieniveau en de energie die de protonen hadden opgepikt van de radiogolf wordt afgegeven aan de omgeving. Door de longitudinale magnetisatie uit te zetten in functie van de tijd, bekomt men een  $T_1$ -curve. Ook het verlies van transversale magnetisatie (transversale relaxatie) kan geplot worden als functie van de tijd. Hier spreekt men van een  $T_2$ -curve. Figuur 4 beeldt beide curves af.



Figuur 4:  $T_1$ - en  $T_2$ -curven (Currie et al., 2013; p. 213).

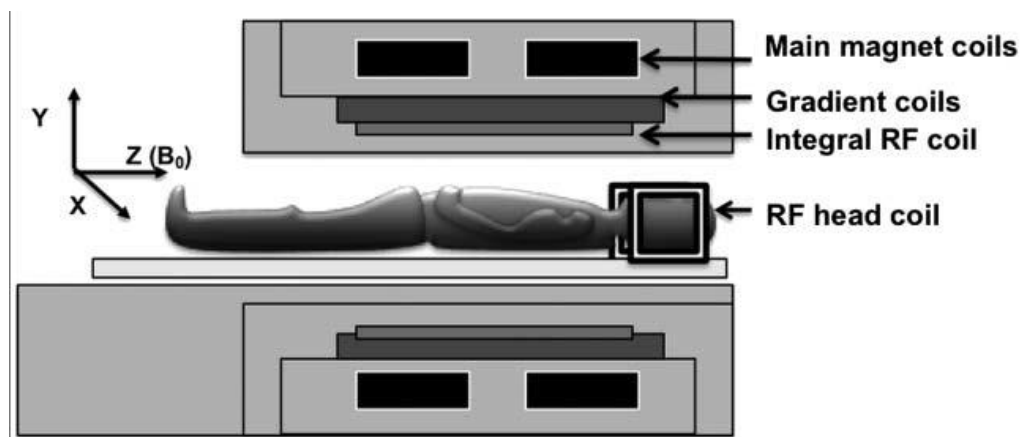
Longitudinale en transversale relaxatie zijn twee onafhankelijke processen.  $T_1$  neemt ongeveer 300 tot 2000 ms in beslag,  $T_2$  daarentegen slechts 30 tot 150 ms.  $T_1$  wordt gedefinieerd als het tijdstip waarop 63% van de originele longitudinale magnetisatie weer is bereikt.  $T_2$  is het tijdstip waarop de transversale magnetisatie gedaald is tot 37% van zijn originele waarde.  $T_1$  hangt af van de weefselsamenstelling, -structuur en -omgeving. Na de RF-puls, moeten de protonen de opgenomen energie overdragen aan de omgeving. Als de magnetische omgevingsvelden dezelfde frequentie hebben als de precessiefrequentie, verloopt de energie-overdracht gemakkelijk. Een verschil in snelheden maakt de overdracht van energie daarentegen moeilijker. Water heeft een langere  $T_1$  en  $T_2$ , terwijl vet een kortere  $T_1$  en  $T_2$  heeft. De kleine watermoleculen bewegen te snel. Dit zorgt ervoor dat de overdracht van energie moeilijker verloopt, wat resulteert in een langere  $T_1$ . Vetten hebben koolstofverbindingen die bewegen met een snelheid dicht bij de Larmorvergelijking. De energieoverdracht verloopt dus vlotter bij deze moleculen wat resulteert in een kortere  $T_1$ . Naast weefselsoort, beïnvloedt ook de grootte van het externe magnetische veld de longitudinale magnetisatie. Meer bepaald resulteert een groter magnetisch veld in een hogere precessiefrequentie en bijgevolg een langere  $T_1$ . De protonen bewegen dan sneller t.o.v. de omgevingsmoleculen en dus is het moeilijker om de energie door te geven. Wanneer er geen grote verschillen zijn in de grootte van de magnetische kracht binnenin weefsels blijven protonen langer in fase, wat resulteert in een langere  $T_2$ . De snel fluctuerende magnetische velden bij watermoleculen zorgen voor een uitmiddeling. Hierdoor treden er in het interne magnetische veld geen grote verschillen op in veldsterkte. De protonen blijven hier een langere tijd in fase wat resulteert in een langere  $T_2$ . Tevens zullen grotere verschillen binnen de lokale magnetische velden een kortere  $T_2$  bewerkstelligen, doordat de protonen sneller uit fase raken. Bij grotere moleculen zoals vetten treden grotere variaties in interne magnetische veldsterkte op. De protonen raken snel uit fase, wat resulteert in een korte  $T_2$ . Deze processen beïnvloeden het MRI-beeld.

De vectoren van de longitudinale magnetisatie en van de transversale magnetisatie tellen op tot een somvector, die varieert in de tijd. Hij maakt een spiraalbeweging wanneer zijn richting verandert van transversaal naar longitudinaal. Een verandering in magnetische kracht wekt steeds een elektrische stroom op. Het is deze elektrische stroom die de antenne oppikt en die gebruikt wordt om het MRI-beeld te vormen.

Bij MRI worden meerdere opeenvolgende RF-pulsen uitgestuurd. Men maakt gebruik van pulsen met verschillende fasen ( $90^\circ$  of  $180^\circ$ ) en de tijd tussen de opeenvolgende pulsen kan men eveneens variëren. De keuze van de pulssequenties zal bepalen welk soort signaal, en dus welk beeld, uit het weefsel wordt gehaald. Door het veranderen van het tijdsinterval tussen de pulsen kan de magnetisatie en signaalintensiteit van de weefsels worden beïnvloed, waardoor bepaalde weefselkenmerken duidelijker worden weergegeven op het beeld.

### 1.3.1.2 Hardware

De traditionele MRI-scanner bestaat uit een beweegbare tafel die in een holle cilindrische magneet kan worden geschoven, zoals afgebeeld in figuur 5. De proefpersoon neemt plaats op de tafel en de magneet zorgt voor het genereren en ontvangen van het MR-signaal. Daartoe worden verschillende magneetspoelen gebruikt, elk met hun eigen functie.



Figuur 5: *Positie van de magneten waaruit het MRI-toestel is opgebouwd*  
(Currie et al. 2013; p. 210).

### 1.3.2 Diffusie tensor imaging

Diffusion tensor imaging (DTI) maakt gebruik van de verschillen in diffusie van watermoleculen in het brein. De beelden die bekomen worden met DTI geven informatie



over de grootte van de diffusie en de richting in de drie dimensies. Aan de hand hiervan visualiseert DTI de wittestofbanen in de hersenen.

### *1.3.2.1 Fysische en biologische achtergrond*

Elke molecule in een fluïdum, zoals water, zal willekeurig bewegen ten gevolge van zijn thermische energie. Men spreekt van moleculaire diffusie of brownse beweging (Hagmann, et al., 2006). In een zuivere vloeistof bewegen de moleculen evenveel in alle richtingen, d.i. een isotrope situatie (Beaulieu, 2002). Echter, indien er zich coherent georiënteerde barrières bevinden in het fluïdum, zal de diffusie richtingsafhankelijk of anisotroop zijn.

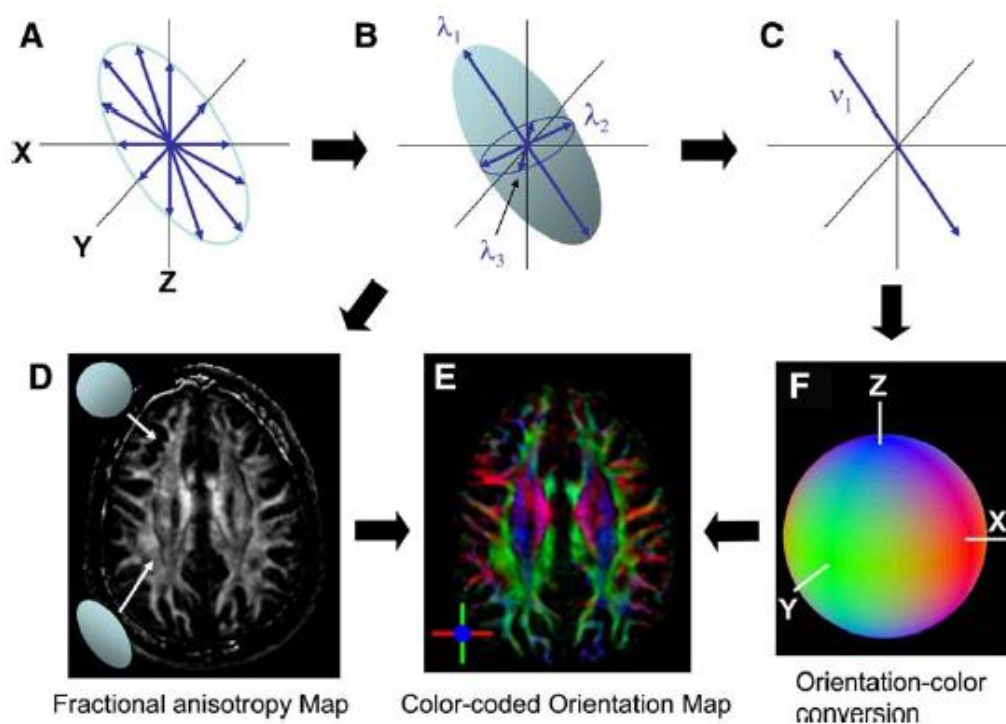
Witte stof in de hersenen vormt een fysische barrière die de diffusie van waterstofmoleculen langsheen de vezel relatief ongestoord laat, maar de diffusie loodrecht op de vezel beperkt. Met andere woorden, de mate van diffusie parallel aan de vezelbaan (axiale diffusie, AD) zal groter zijn dan die over de vezel (radiale diffusie, RD), (Chanraud, Zahr, Sullivan, & Pfefferbaum, 2010). Ter hoogte van de witte stof zal de diffusie dus anisotroop zijn. Beaulieu (2002) suggereert dat voornamelijk het axonmembraan een bijdrage levert aan de hoge mate van anisotropie, terwijl de graad van myelinisatie enkel een modulerende rol speelt. Andere vezeleigenschappen zoals het axonaal transport, neurofilamenten en microtubuli dragen slechts in beperkte mate bij tot de anisotropie. Omdat de axondiameter en de mate van myelinisatie variëren met de leeftijd, is de anisotropie ook leeftijdsafhankelijk (Lebel et al., 2012).

### *1.3.2.2 Technische aspecten van DTI*

DTI is een beeldvormingstechniek die de vezelbanen in de hersenen in vivo traceert door gebruik te maken van de beweging van de watermoleculen bepaald door de microstructuur van de hersenen. Deze techniek volgt de diffusie van deze moleculen vanaf een bepaald punt, de regions of interest (ROI).

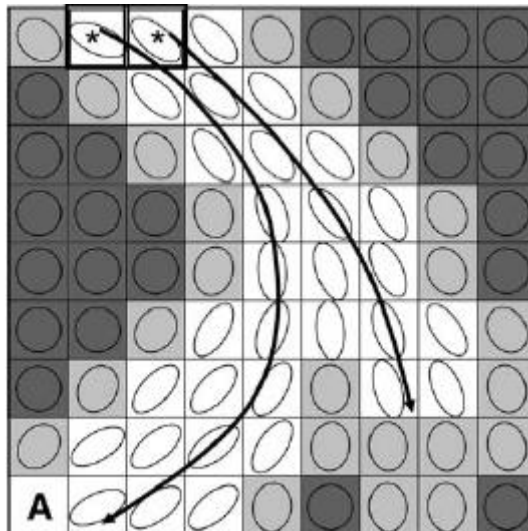
Men stelt deze beweging voor aan de hand van een ellipsoïde. De eigenschappen hiervan, met name de lengte (eigenwaarde) en oriëntatie (eigenvector) van de langste, middelste en kortste as, kunnen gedefinieerd worden door minimum zes parameters. Daarom zijn diffusiemetingen in zes verschillende richtingen in principe voldoende om deze ellipsoïde te berekenen (Mori & Zhang, 2006).

Op DTI-beelden wordt de richting van de diffusie, en zo ook zenuwbanen, aangegeven in een specifieke kleurcode. Een rode kleur staat voor een links-rechtse diffusie, groen voor anterieur-posterieure diffusie en blauw voor superieur-inferieure diffusie. Deze kleurcode wordt gebruikt omdat het weergeven van 3D-vectoren moeilijker is (Mori & Zhang, 2006). Door de richting en de intensiteit van de anisotropie te koppelen kunnen de zenuwvezels of *fiber tracts* worden weergegeven (Huisman, 2010). De intensiteit van de kleur staat voor de mate van anisotrope diffusie: een grotere helderheid wijst op een hogere mate van anisotropie. Donkere gebieden daarentegen wijzen erop dat de diffusie minder in een bepaalde richting gedwongen wordt. Figuur 6 toont de vorm- en oriëntatiebepaling van de ellipsoïde en de kleurcodering bij DTI.



Figuur 6: Vorm- en oriëntatiebepaling ellipsoïde en kleurbepaling (Mori & Zhang, 2006; p. 532).

Diffusie-gebaseerde tractografie is een techniek om de DTI-data te interpreteren. Figuur 7 toont deze techniek. Elke voxel bevat informatie over de grootte van de anisotropie en de oriëntatie van de maximale diffusie, uitgedrukt in een ellipsoïde. Tractografie-algoritmes maken van deze informatie gebruik om witte stofbanen te reconstrueren. Ze gaan de continuïteit van de vezels na, evenals de richting van de maximale diffusie van een bepaalde voxel. Als de hoek tussen twee richtingen groter is dan een bepaalde vooropgestelde waarde dan eindigt de lijn die voxels verbindt op dat punt. Wanneer de hoek kleiner is dan deze waarde dan zijn de voxels verbonden. De drempels die gebaseerd zijn op de grootte van de hoek worden gebruikt om onaannemelijke paden uit te sluiten, zoals diegene die 90° draaien. Een tweede drempel, de anisotropiedrempel, zorgt ervoor dat de lijnen worden voortgezet in gebieden van de hersenen met dezelfde maximale diffusie. Als de anisotropie groter is dan een vooropgestelde waarde behoudt men de lijn. De drempelwaardes worden bepaald door de onderzoeker en zijn dus subjectief (Ciccarelli et al., 2008).



Figuur 7: DTI-tractografie (Mori & Zhang, 2006; p. 533).

### 1.3.2.3 DTI-parameters en interpretatie

In deze paragraaf bespreken we de meest gerapporteerde DTI-parameters: de fractionele anisotropie (FA), de Apparent Diffusion Coefficient (ADC), de axiale diffusiviteit (AD) en de radiale diffusiviteit (RD) (Chanraud et al., 2010).

De FA slaat op de mate waarin de diffusie in een welbepaalde richting wordt gedwongen. Deze waarde varieert tussen nul en één, waarbij nul staat voor maximale isotrope diffusie en één staat voor maximale anisotrope diffusie. Doordat de axonen als barrières fungeren zal de FA in de witte stof groter zijn dan in de grijze stof. Een andere DTI-parameter is de Apparent Diffusion Coefficient (ADC), ook wel Mean Diffusivity (MD) genoemd. Deze parameter meet de grootte van vrije diffusie in het hersenweefsel en is dus omgekeerd evenredig met FA. Een lage graad van vrije diffusie komt overeen met een lage ADC. Dit betekent dat de corticale witte stofbanen goed georganiseerd zijn, terwijl een hoge waarde van ADC aantoont dat de banen minder goed georganiseerd zijn (Bonekamp, et al. 2007). De ADC kan niet rechtstreeks van de DTI-scan worden afgelezen, deze moet worden berekend (Sener, 2001). Axiale diffusie (AD) slaat op de mate van diffusie parallel aan het axon. Radiale diffusie (RD) daarentegen geeft de grootte van de diffusie loodrecht op de zenuwbaan. Deze parameters zijn echter minder geschikt voor de interpretatie van de DTI-beelden. Beide zijn afhankelijk van de eigenwaarden. De richting en grootte van de eigenwaarden zijn fysische metingen en worden beïnvloed door ruis, de vorm van de berekende diffusie-ellipsoïde en de pathologie (Wheeler-Kingshot & Cercignani, 2009).

#### *1.3.2.4 Onderzoekstoepassingen van DTI*

Chanraud et al. (2010) onderscheiden drie onderzoekstoepassingen van DTI voor de niet-pathologische populatie. Ten eerste laat DTI toe om verbanden te leggen tussen hersenstructuren en functies. Zo vonden Sasson, Doniger, Pasternak & Assaf (2010) dat de ADC correleert met accuraatheid op een niet-verbale geheugentaak in de temporale en frontale cortex, en met reactietijd in temporale en frontale witte stofbanen. Uit onderzoek van Borghesani, et al. (2013) bleek bijvoorbeeld ook een verband tussen FA en verwerkingsnelheid in verschillende hersengebieden.

Ten tweede kan DTI leeftijdsgerelateerde veranderingen van de witte stof tijdens de kindertijd en adolescentie in kaart brengen. Verschillende studies vonden een leeftijdsafhankelijke afname in ADC en toename in FA (Zhang, et al., 2007; Lebel, et al., 2012; Simmonds, Hallquist, Asato, & Luna, 2014). Dit brengt men in verband met een toegenomen myelinisatie en/of axondiameter. In paragraaf 1.5.1 bekijken we deze ontwikkeling gedetailleerder.

De laatste toepassing van DTI betreft het onderzoek van witte stofveranderingen bij het typisch ouder worden. Degeneratie van myeline en microtubuli alsook het verdwijnen van axonen behoren tot het niet-pathologische verouderingsproces. De afname van gemyeliniseerde zenuwvezels verklaart mogelijks gedeeltelijk de cognitieve achteruitgang bij het verouderen (Marnier, Nyenhaard, Tang & Pakkenberg, 2003).

Tot slot vermelden we nog, dat DTI ook toepasbaar is om pathologieën mee te onderzoeken. Een diepgaande bespreking ervan valt echter buiten het bestek van deze masterproef.

## **1.4 De neurobiologie van taal**

Dit deelhoofdstuk handelt over de wijze waarop het brein tot taalbegrip- en productie komt. Paragraaf 1.4.1 geeft eerst een historische schets van dit onderwerp. In paragraaf 1.4.2 komen daarna de hedendaagse visies op de neurobiologie van taal aan bod. Vervolgens biedt paragraaf 1.4.3 een overzicht van de witte stofbanen die geassocieerd zijn met taalverwerking. Tot slot behandelt paragraaf 1.4.4 de structurele en functionele lateralisatie van het taalnetwerk.

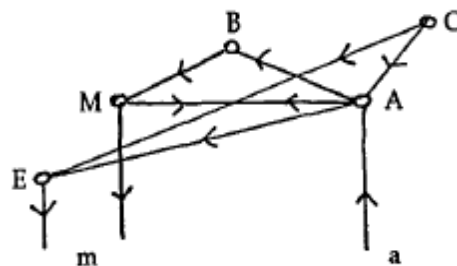
### **1.4.1 Klassieke modellen van neurale taalverwerking**

Voor de 19<sup>e</sup> eeuw beschouwden wetenschappers de relatie tussen de hersenen en psychologische functies als holistisch: alle delen van het brein namen deel aan alle functies. Er waren al speculaties over de functionele specialisatie van bepaalde hersenzones, maar empirisch bewijs ervoor ontbrak nog (Graves, 1997). Paul Broca lokaliseerde in 1861 als eerste een hogere-orde cognitieve functie in een specifiek deel van het brein (Devlin, 2008). Meer bepaald zouden BA 44 en BA 45, het Broca gebied, instaan voor de taalproductie. Niet veel later ontdekte Wernicke een zone die taalbegrip verzorgt, het gebied van Wernicke (Wernicke, 1874). Het vroegste taalverwerkingsmodel was localisationistisch (Duffau, 2008). Een dergelijk model veronderstelt dat een

cognitieve functie, zoals taalbegrip, door slechts één, welbepaald hersengebied wordt uitgevoerd (Dronkers, 2000).

Het model van Wernicke-Lichtheim van 1885, weergegeven in figuur 8, vormde meer dan 100 jaar lang de kern van het standaard neuropsychologisch taalverwerkingsmodel (Devlin, 2008). In dit model staat het auditief centrum (A), dat sensorische geheugenbeelden van gesproken woorden bevat, in verbinding met het gebied waarin de motorische geheugenbeelden van de articulatie zijn opgeslagen (M). Deze komen overeen met een temporaal gebied respectievelijk het Broca gebied. Beide staan in wisselwerking met een conceptueel centrum (B), dat berust op een intergeconnecteerd associatief netwerk. De letters 'a' en 'm' duiden respectievelijk de centraal auditieve en motorische paden aan. Enkel de elementaire functies hebben een specifieke lokalisatie, terwijl de hogere orde functies tot stand komen door verbindingen tussen de elementaire functies. Spraakbegrip, bijvoorbeeld, doet beroep op het pad a-A-B.

#### LICHTHEIM'S 1885 DIAGRAM



Figuur 8: *Het Wernicke-Lichtheim model (Graves, 1997; p. 7).*

Geschwind (1965) breidde het model van Wernicke-Lichtheim uit. In Geschwind's model is het gebied van Wernicke, verantwoordelijk voor de verwerking van receptieve taal, verbonden met het Broca gebied, dat instaat voor de taalproductie. De fasciculus arcuatus (AF) verbindt die zones en speelt een kritische rol in het herhalen van woorden. Daarnaast voegde Geschwind inferieur pariëtale zones aan het model toe, die zorgen voor een link tussen de auditieve en de visuele woordvormen (Weems & Reggia, 2006). Van Lichtheim tot Geschwind huldigde de neurolinguïstiek een associatieve kijk op taalverwerking (Dufau, 2008). Volgens deze visie wordt auditief- en visueel-linguïstische informatie

verwerkt in lokale corticale zones, die de informatie serieel doorgeven aan andere regio's via wittestofverbindingen. Pas wanneer de informatie in het ene centrum verwerkt is, kan het doorstromen naar een ander verwerkingscentrum (Levelt, 1999).

#### 1.4.2 Hedendaagse visie op de neurale verwerking van taal

Het taalverwerkingsmodel van Wernicke-Lichtheim(-Geschwind) domineerde het neurolinguïstisch onderzoeksveld meer dan 100 jaar lang (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014). Recent beeldvormingsonderzoek toont echter aan dat grote delen van de linker én rechter perisylvische cortex samenwerken met een uitgebreid cortico-subcorticaal netwerk om tot taalverwerking te komen. Bovendien groeide de idee dat de verwerking niet serieel verloopt, zoals in de associatieve visie, maar parallel (Duffau, Moritz-Gasser, & Mandonnet, 2014). Een hedendaags model dat aansluit bij deze bevindingen, is het *dual stream* model van Hickok & Poeppel (2000). Deze auteurs stelden als eerste voor dat de neurale taalverwerking berust op twee grote verwerkingsstromen. In hun model vinden de vroegste stadia van de corticale spraakverwerking plaats in de linker en rechter auditieve gebieden van de superieure temporale gyrus (STG) en superieure temporale sulcus (STS). Van hieruit vertrekken twee verwerkingsstromen: een ventrale en een dorsale stroom. De ventrale stroom bestaat uit zones in de superieure en middelste temporaalkwab die input geven aan BA 45. De ventrale route heeft een bilaterale organisatie, waarbij elke hemisfeer de spraakinformatie op een eigen, distinctieve manier verwerkt. De dorsale route daarentegen kent een linkerhemisferische dominantie. Deze stroom bestaat uit delen van het posterieure planum temporale en de posterieure frontaalkwab. Volgens Friederici & Gierhan (2013) mondt de dorsale stroom uit in de premotorische cortex (PMC) en in BA 44. Figuur 9 toont het *dual stream* model volgens Hickok & Poeppel (2007).

Beide routes van het *dual stream* model zijn geassocieerd met welbepaalde componenten van de taalverwerking. Zo koppelt de 'semantische' ventrale stroom de akoestische spraakinput aan conceptueel-semantische representaties. Dit laat toe om spraak te begrijpen. De dorsale stroom, ook wel fonologische verwerkingsstroom genoemd, verbindt spraakinformatie met articulatorische/motorische voorstellingen. Hierdoor





moeten in rekening worden gebracht om hogere functies, zoals taal, te begrijpen (Robert, Colle, Catani, & Duffau, 2013). Deze masterproef hanteert het *dual stream* model en de hodotopische visie op taalverwerking als theoretisch denkkader.

### 1.4.3 De taalbanen

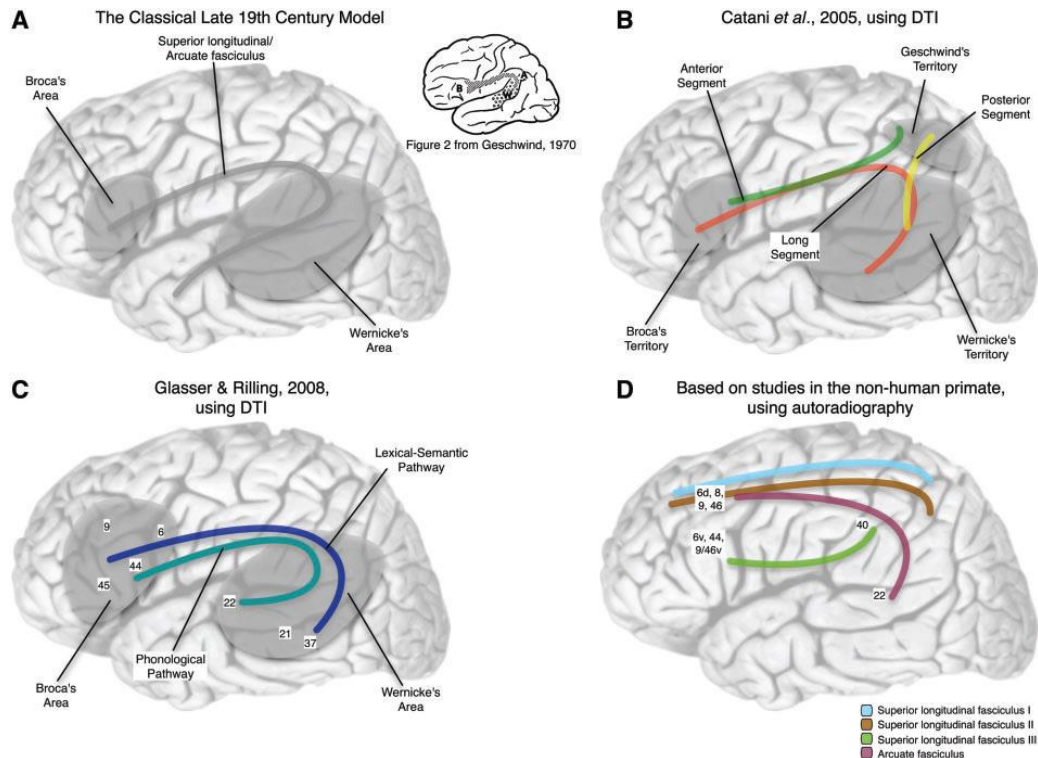
Een aantal studies was erop gericht om de neuro-anatomische substraten van de dorsale en ventrale taalverwerkingsstromen te identificeren en/of de specifieke functies die deze vezelbanen vervullen, te onderkennen. Het overzichtsartikel van Dick et al. (2014) stelt zeven wittestofbundels voor die mogelijk deel uitmaken van het neurale taalverwerkingssysteem. In subparagrafen 1.4.3.1 en 1.4.3.2 worden het anatomische verloop alsook de tentatieve linguïstische functies van deze wittestofbundels besproken. In subparagraaf 1.4.3.3 kaarten we kort een hypothese aan die een onderscheid maakt tussen een direct en indirect ventraal taalnetwerk.

#### 1.4.3.1 *Neuro-anatomische correlaten van de dorsale stroom*

Het dorsale pad bestaat uit de fasciculus longitudinalis superior (SLF) en de fasciculus arcuatus (AF). Traditioneel beschouwen wetenschappers de SLF en AF als een en dezelfde vezelbaan, die de inferieure frontale gyrus (IFG) verbindt met de inferieure pariëtale lobulus en de temporaalkwab (Déjèrine & Dejerine-Klumpke, 1895; Wernicke, 1897). Figuur 10A toont dit klassieke verloop. Over het beginpunt, eindpunt en exacte verloop van de SLF/AF is nog geen consensus bereikt. De voornaamste twistpunten hieromtrent betreffen: 1) het al dan niet bestaan van een rechtstreekse fronto-temporale connectie via deze baan, 2) de frontale oorsprong/uitmonding en 3) de temporale oorsprong/uitmonding. Bovendien ondernemen onderzoekers pas recentelijk pogingen om delen van de SLF/AF van elkaar te dissociëren. In wat volgt presenteren we drie hedendaagse anatomische modellen van de SLF/AF.

Volgens tractografisch onderzoek van Catani, Jones & Ffytche (2005) bestaat de AF uit drie segmenten: een lang direct segment en twee indirecte segmenten (figuur 10B). Het lange directe segment (figuur 10B: in het oranje) begint in de bovenste en middelste

temporaalkwab en mondt uit ter hoogte van de middelste frontale gyrus (MFG), de precentrale gyrus (PCG) en de IFG (Catani & Mesulam, 2008). Dit verloop komt overeen met de klassieke AF, die het Wernicke en Broca gebied direct met elkaar verbindt. Het anterieure indirecte segment (figuur 10B: in het groen) connecteert het Broca gebied met de SMG en het posterieure segment (figuur 11B: in het geel) vormt een connectie tussen het Wernicke gebied en de gyrus angularis (GA).



Figuur 10: Modellen van de SLF/AF naar Dick *et al.* (2012; p. 3535).

A: Het klassieke model ; B: het model van Catani *et al.* (2005) - oranje = directe segment, groen = anterieur segment, geel = posterieure segment ; C: het model van Glasser & Rilling (2008) - donkerblauw = STG-pad, turkoois = MTG-pad ; D: een model gebaseerd op primatenstudies - blauw = SLF 1, bruin = SLF 2, paars = AF, groen = SLF 3.

Glasser & Rilling (2008) stellen op basis van DTI-gegevens een model voor met twee segmenten. Het MTG-pad, of ventrale pad (figuur 10C: in het turkoois), verbindt de middelste temporale gyrus (MTG) met BA 44 en delen van BA 6, 9 en 45. Het STG-pad, of dorsale pad (figuur 10C: donkerblauw), vormt een connectie tussen het posterieure deel van de STG (BA 22) en BA 44 en 6. Beide banen liggen in de linkerhemisfeer, maar vervullen verschillende functies. Het STG-pad heeft namelijk een lexicaal-semantische functie. Het MTG-pad speelt daarentegen een rol bij de fonologische verwerking. Hoewel

dorsaal gelokaliseerd, zou de AF op functioneel vlak een onderdeel vormen van de dorsale en de ventrale verwerkingsstroom van taal. De rechterhersenhelft, tot slot, bevat connecties die analoog zijn aan het linkerhemisferische STG-pad. Deze verbinding zou betrokken zijn bij de prosodische verwerking.

Een derde model van het anatomisch verloop van de SLF is gebaseerd op studies bij niet menselijke primaten. Volgens het model bestaat deze baan uit vier componenten (Petrides & Pandya, 1984): de SLF I (figuur 10D: blauw), SLF II (figuur 10D: bruin), SLF III (figuur 10D: groen) en de AF (figuur 10D: paars). Een DTI- studie van Makris et al. (2005) suggereert dat een dergelijke opdeling ook van toepassing is op het menselijke brein. Meer bepaald onderscheiden Makris et al. (2005) de volgende segmenten:

- SLF I: begint in de superieure pariëtaal- en frontaalkwab en mondt uit in de frontale dorsale premotorische en dorsolaterale prefrontale gebieden.
- SLF II: loopt van de GA naar de laterale prefrontale regio.
- SLF III: vertrekt vanuit de gyrus supramarginalis (SMG) en mondt uit in de ventrale premotorische en prefrontale zones.
- AF: begint in de STG en eindigt in de laterale prefrontale regio.

Reeds in de tweede helft van de 19<sup>e</sup> eeuw kreeg de AF/SLF een belangrijke rol voor de taalverwerking toebedeeld omdat deze bundel de informatie-uitwisseling tussen het Broca gebied en het Wernicke gebied mogelijk zou maken. Ouder onderzoek beklemtoont het belang van de AF bij het herhalen van spraak. Een laesie van de AF zou resulteren in conductie-afasie, een taalstoornis die de vaardigheid om spraak te herhalen compromitteert (Kümmerer et al., 2013). Permanente conductie afasie is volgens Brown et al. (2014) eerder te wijten aan corticale laesies dan aan witte stofbeschadiging. Zo vertonen patiënten met een congenitale hypoplasie of agenese van de AF geen deficits in woordrepetitie (Bernal, Rey, Dunoyer, Shanbhag & Altman, 2010). Wel lijkt de dorsale route tussen te komen in meer algemene fonologische processen. Zo resulteert intra-operatieve elektrostimulatie van de SLF/AF in verschillende fonologische deficits, zoals articulatorische afwijkingen (Leclercq et al., 2010; Maldonado, Moritz-Gasser & Duffau, 2011) en fonematische parafasieën (Duffau et al. 2002; De Witt Hamer, Moritz-Gasser, Gatignol & Duffau, 2011; Maldonado et al., 2011). Elektrostimulatie geeft in sommige studies ook aanleiding tot semantische parafasieën (Leclercq et al. 2010), maar dit

resultaat wordt niet consistent teruggevonden (Maldonado et al. 2011). Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de AF een belangrijke rol speelt in de taalontwikkeling (Brown et al., 2014). In paragraaf 1.5.2 komen we terug op deze hypothese.

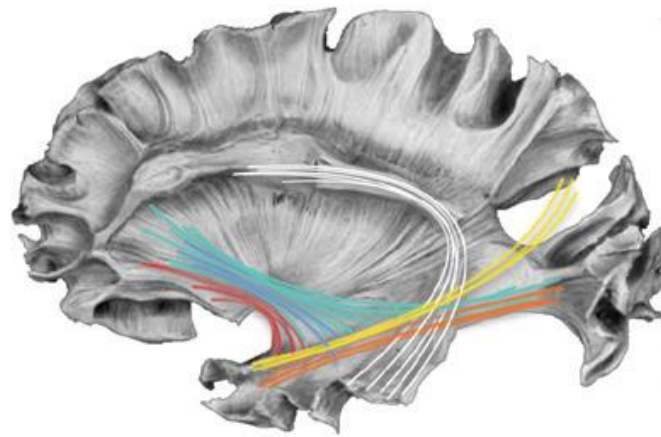
Naast fonologische verwerking, zou de AF betrokken zijn bij de verwerking van syntactisch complexe zinnen. Zo vinden Wilson et al. (2011) een sterke correlatie tussen een verminderde FA in de SLF/AF en deficits op vlak van zinsbegrip en -productie bij patiënten met primair progressieve afasie (PPA). De menselijke ontogenie levert bijkomende argumenten die op een syntactische functie van deze witte stofbaan wijzen (Friederici & Gierhan, 2013). De AF matureert namelijk relatief laat bij kinderen, wat samenhangt met moeilijkheden om syntactisch complexe zinnen te verwerken. Tot slot lokt elektrostimulatie van de AF syntactische deficits uit (Leclercq et al., 2010) en veroorzaken laesies ervan zinsbegrips- en/of zinsproductieproblemen (Griffiths, Marslen-Wilson, Stamatakis & Tyler, 2012). Een laatste hypothetische functie van de AF is de integratie van lexicaal-semantische elementen met andere cognitieve en linguïstische processen die tussenkomen in het begrijpen van taal (Turken & Dronkers, 2011).

Een mogelijke verklaring voor de verscheidenheid aan waargenomen functies van de SLF/AF ligt in de recentelijk ontdekte segmentatie van deze baan. Wellicht heeft elk segment eigen, distinctieve functies die niet noodzakelijk linguïstisch van aard zijn. Zo zouden de SLF III en de AF uit het model van Catani et al. (2005) een rol spelen in de articulatie respectievelijk de fonologische structuur van de taal, terwijl de SLF I en II niet-talige processen ondersteunen (Robert, Colle, Catani & Duffau, 2013). In het taalverwerkingsmodel van Duffau et al. (2014) vervult het directe segment van de AF ook fonologische functies en vormt het posterieure indirecte segment of de SLF III een onderdeel van het verbaal werkgeheugensysteem. Bovendien spelen zowel het directe als het anterieure indirecte segment een rol in de syntactische verwerking.

#### *1.4.3.2 Neuro-anatomische correlaten van de ventrale stroom*

De witte stofbanen die geassocieerd worden met de ventrale verwerkingsstroom zijn: de middelste longitudinale fasciculus (MdLF), de fasciculus longitudinalis inferior (ILF), de

extreme capsule fiber system (EC) of capsula extrema, de fasciculus occipito-frontalis inferior (FFOI) en de fasciculus uncinatus (UF). Figuur 11 geeft het mogelijke verloop van deze vezelbanen weer.



Ludwig & Klingler, 1956 Tabula 8 Labeled

Figuur 11: De vezelbanen van de dorsale en ventrale stroom (Dick et al., 2014; p. 7).

Wit: SLF; geel: MdLF; oranje: ILF; turkoois: FFOI; blauw: EC; rood: UF

- Middelste longitudinale fasciculus (MdLF)

De MdLF is pas recentelijk beschreven in de menselijke soort (Martino & De Lucas, 2014). Er is nog geen eenduidigheid omtrent het anatomische verloop en de functies van deze vezelbaan (Dick et al., 2013). Volgens DTI-studies verbindt de MdLF de STG en de dorsale temporale pool enerzijds met de GA en de superieure pariëtale lobulus (LPS) anderzijds (Makris et al., 2013b; de Champfleur et al., 2013). Bovendien is de verbinding tussen de temporale gebieden en de GA dominant in de linkerhemisfeer, terwijl de connectie tussen de temporale zones en de LPS sterker is in de rechterhersenhelft (Makris et al., 2013b). Een post-mortem dissectiestudie van Maldonado et al. (2013) vond echter geen uitmondingen terug ter hoogte van de GA.

De rol die de MdLF speelt met betrekking tot taalverwerking blijft onduidelijk (Dick et al., 2013). Een eerste mogelijke functie betreft de omzetting van sublexicale representaties (fonemen en syllaben) in articulatorische vormen, het akoestisch-fonetisch verwerken van woorden en woordproductie (Makris et al., 2013b). Onderzoek van Turken & Dronkers (2011) suggereert dat de MdLF een onderdeel vormt van een neurale netwerk

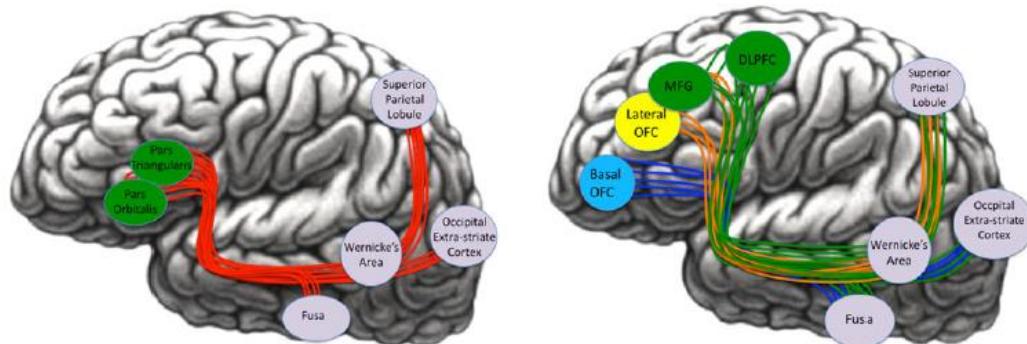
voor taalbegrip. Hun methodologie laat echter niet toe om na te gaan of de vezelbundel een essentiële bijdrage levert voor taalbegrip. Letselonderzoek suggereert daarentegen dat de MdLF geen kritische bijdrage levert aan het taalverwerkingsproces. Zo volgden De Witt Hamer et al. (2011) acht patiënten op na een partiële resectie van de linker MdLF. Intra-operatieve elektrostimulatie van deze vezelbaan interfereerde niet met figuurbenoemingstaken. Onmiddellijk na de operatie werden verschillende tijdelijke talige deficits vastgesteld bij vijf patiënten, met name anomie, semantische en incidentele fonologische parafasieën en verbale perseveraties. Uit pre- en postoperatieve taalevaluaties bleek echter, dat geen enkele patiënt na de ingreep te kampen had met blijvende taaldeficits. Gegeven de beperkte en conflicterende onderzoeksresultaten, blijft het voorbarig om conclusies te trekken over de linguïstische functies die de MdLF mogelijk ondersteunt.

- Fasciculus longitudinalis inferior (ILF) en fasciculus fronto-occipitalis inferior (FFOI)

De ILF en de FFOI verbinden de occipitaalkwab met de anterieure temporale pool respectievelijk de frontaalkwab (Dick et al., 2014). Hoewel DTI-studies consistent een ILF en FFOI vaststellen bij mensen, heersen er een aantal controverses rond deze vezelbanen. Vooreerst is het onduidelijk of het gaat om twee te onderscheiden banen dan wel een en dezelfde baan. De tweede controversie betreft de aard van de fasciculi: zijn het daadwerkelijk associatievezels of gaat het om verkeerd geïdentificeerde geniculo-striate projectievezels (Dick & Tremblay, 2012)? Tot slot vormt ook het precieze verloop van de banen een onderwerp van discussie (Dick et al., 2013).

De ILF vertrekt vanuit de extrastriate cortex om te eindigen in de superieure, middelste en inferieure gyri, de temporale pool, de parahippocampale gyrus, de hippocampus, de fusiforme gyrus en de amygdala (Catani et al., 2003; Martino & Lucas, 2014). Een recente dissectie- en MRI-studie suggereert dat de FFOI uit een oppervlakkige en een diepere laag bestaat (Sarubbo, De Benedictis, Maldonado, Bassa & Duffau, 2013). De oppervlakkige vezels (figuur 12, links) verbinden de LPS en de extra-striatale cortex met het Wernicke gebied, de fusiforme regio van de occipito-temporale junctie en het pars triangularis en pars opercularis van de IFG. De diepere laag (figuur 12, rechts) bestaat uit drie onderdelen: een anterieur, middelste en posterieur subcomponent. Het posterieure

component, dat mogelijks taalfuncties vervult, vormt een connectie tussen dezelfde temporo-pariëto-occipitale gebieden als de oppervlakkige laag, de MFG en de dorsolaterale prefrontale cortex.



Figuur 12: De oppervlakkige en diepe laag van de IFOF (Sarubbo et al., 2013; p. 34).

DLPFC = dorsolaterale prefrontale cortex ; MFG = gyrus frontalis medialis ; OFC = orbitofrontale cortex

Sommige auteurs schuiven de FFOI en ILF naar voren als de neurale substraten van het ventrale visuele verwerkingspad, dat objectherkenning, gezichtsherkenning en het visuele semantisch geheugen verzorgt. Deze functies zijn ook relevant voor taalverwerking, aangezien de ventrale taalroute betrokken zou zijn bij het koppelen van spraak aan hogere-orde semantische representaties (Dick & Tremblay, 2012). Verschillende studies tonen inderdaad aan dat elektrostimulatie van de FFOI aanleiding geeft tot semantische parafasieën (Duffau et al., 2005 ; Mandonnet, Nouet, Gatignol, Capelle, & Dufau, 2007 ; Leclercq et al., 2010 ; De Wit Hamer et al. 2011). In het onderzoek van Mandonnet et al. (2007) leidde echter noch elektrostimulatie noch resectie van de ILF tot talig-semantische deficits. De auteurs concluderen dat de FFOI een cruciale rol speelt in de semantisch-linguïstische verwerking, terwijl de ILF slechts een niet-dwingende bijdrage aan taal levert. Recentelijk stelden Gil-Robles et al. (2013) een dubbele dissociatie vast tussen de elektrostimulatie van de ILF en de FFOI. Hierbij lokte elektrostimulatie van de FFOI semantische parafasieën uit tijdens figuurbenoeming, terwijl ILF-stimulatie het lezen en de visuele objectherkenning verstoort. Deze resultaten suggereren dat de FFOI betrokken is bij linguïstisch-semantische verwerking en de ILF bij visueel-orthografische verwerking.

- Extreme capsule fiber system (EC)

De vezels van de EFCS lopen tussen het claustrum en de insula, lateraal van en parallel aan de capsula interna en capsula externa. De EC vormt een bidirectionele connectie tussen het anterieure deel van de IFG en het posterieure deel van de STG en MTG. Meer bepaald splitst de EC in de frontaalkwab op in een inferieure tak die uitmondt in het pars orbitalis en een superieure tak die eindigt ter hoogte van het pars triangularis (Saur et al., 2008). Onderzoek van Makris & Pandya (2009) suggereert dat deze bundel ook uitlopers heeft tot in de GA.

Er zijn slechts weinig studies die exclusief focussen op de functie van de EC (Dick et al., 2013). Saur et al. (2008) stellen dat de EC tussenkomt in contextbegrip en dus een rol speelt in het begrijpen van zinnen. Verder leiden laesies van de EC tot deficits in het auditief (zins)begrip (Griffiths et al., 2012; Kümmerer et al., 2013). Naast auditieve comprehensie, zou de EC ook meer basale semantische functies dienen. Zo tonen Duffau et al. (2005) aan dat elektrische stimulatie van deze vezelbaan aanleiding geeft tot semantische parafasieën. Er is, tot slot, ook enige evidentie dat de EC een rol speelt in het fonologisch werkgeheugen. Bijvoorbeeld, in experimentele condities waarbij het fonologisch werkgeheugen belast wordt, zijn individuele verschillen in het leren van een artificiële taal gerelateerd aan de fractionele anisotropie van de linker EC (Lopez-Barroso, et al., 2011).

- Fasciculus uncinatus (UF)

De fasciculus uncinatus verbindt zones van de anterieure temporale pool met gebieden in de frontaalkwab (Martino & De Lucas, 2014). Over de exacte verbindingen en de functies van de UF heerst er echter nog controverse. De volgende corticale uitmondungen van deze baan worden beschreven in de literatuur: de orbitofrontale cortex, de frontale pool, de anterieure cingulate cortex, de IFG, de hippocampus en de amygdala (Von Der Heide, Skipper, Klobusicky & Olson, 2013; Martino & De Lucas, 2014).

Omdat de linker UF hersengebieden verbindt die talige functies zouden vervullen, wordt deze vezelbaan beschouwd als een onderdeel van het neuraal taalverwerkingsysteem.



Von Der Heide et al. (2013) stellen echter dat voldoende bewijs ontbreekt dat de UF een algemene talige functie heeft. Wel lijkt deze wittestofbundel een ondersteunende rol te spelen in de taalverwerking, meer bepaald voor het ophalen van lexicaal-semantic informatie in het algemeen en het ophalen van eigennamen in het bijzonder (Papagno et al., 2011; Papagno, 2011). Verdere evidentie voor de betrokkenheid van deze vezelbundel bij de semantische verwerking van taal komt van studies met PPA-patiënten. Agosta et al. (2013) rapporteren bijvoorbeeld een associatie tussen bilaterale beschadiging van de UF en semantische PPA. Naast semantische verwerking, zou deze vezelbaan ook tussenkomen in de syntactische verwerking (Friederici, Bahlmann, Heim, Schubotz & Anwender, 2006). Tot slot zou de UF ook niet-talige processen ondersteunen, zoals het episodisch geheugen en sociaal-emotionele processen (Von der Heide et al. 2013; Martino & De Lucas, 2014).

#### *1.4.3.3 Een direct en indirect ventraal taalnetwerk?*

Uit paragraaf 1.4.3.2 blijkt dat er nog geen consensus is bereikt over het anatomisch verloop en de (linguïstische) functies van de 'taalgerelateerde' ventrale wittestofbanen. De vraag dringt zich op welke van deze wittestofbundels een noodzakelijke bijdrage leveren aan de verwerking van taal. Duffau et al. (2009) hypothetiseren dat het ventraal gelegen semantische taalnetwerk uit minstens twee componenten bestaat, een directe en indirecte route. De directe route levert een essentiële bijdrage aan de semantische verwerking van taal. De FFOI zou het neuro-anatomisch substraat van deze route vormen (Duffau et al., 2009). De indirecte route speelt daarentegen geen cruciale rol in de taalverwerking. Wanneer noodzakelijke onderdelen van het taalnetwerk verloren gaan, bijvoorbeeld t.g.v. een lesie, neemt deze route de linguïstische functies van het aangetaste netwerk over. Elektrostimulatiestudies suggereren dat de ILF (Mandonnet et al., 2007), de UF (Duffau et al., 2009) en de MdLF (De Witt Hamer et al., 2011) deel uitmaken van dit indirecte netwerk.

#### 1.4.4 De lateralisatie van de taalbanen

Een van de meest consistente bevindingen in het neurolinguïstisch onderzoeksveld is een linkerhemisferische voorkeur voor taalverwerking (Perlaki et al., 2013), ook wel de functionele lateralisatie van taal genoemd. Het meest overtuigende bewijs hiervoor komt uit letselstudies (Catani et al., 2007). Bij rechtshandige afatici zal het hersenletsel bijna steevast in de linkerhersen helft liggen. Daarnaast activeren talige taken in functionele beeldvormingsstudies voornamelijk linkerhemisferische gebieden, hoewel bijna alle deelnemers ook enige rechterhemisferische activiteit vertonen (Powell, Kemp & García-Finaña, 2011). Er zou tevens een associatie bestaan tussen de handvoorkeur en de functionele organisatie van het brein (Powell et al., 2011). Zo toont 96% van de rechtshandigen een linkerhemisferische taaldominantie. Bij linkshandigen daarentegen ziet het patroon er anders uit: slechts 76% heeft een linker taaldominantie, bij 10% is de rechterhemisfeer dominant voor taal en de overige 14% toont zich met een bilaterale dominantie (Pujol, Deus, Losilla & Capdevila, 1999).

Een aantal taalgebieden vertoont ook een structurele asymmetrie. Zo is het grijzestofvolume van het Broca gebied en van het planum temporale groter in de linkerhemisfeer dan in de rechter homologen (Ocklenburg, Hugdahl & Westerhausen, 2013). De vraag dringt zich op of structurele lateralisatie gerelateerd is aan hemisferische specialisatie van taal. Studies over de associatie tussen grijzestofasymmetrie en gedragsmatige lateralisatie vinden geen replicerbare verbanden die gelden voor de hele populatie (Ocklenburg et al., 2013). Daarom suggereren sommige auteurs dat vooral de wittestofasymmetrie functioneel relevant is, een visie die sterk ondersteund wordt door vergelijkend onderzoek (Ocklenburg & Güntürkün, 2012). In wat volgt geven we een overzicht van de relatie tussen de structurele en functionele lateralisatie van de taalbanen.

De SLF/AF lijkt sterk structureel gelateraliseerd te zijn (Catani et al., 2007; Rodrigo et al., 2007; Glasser & Rilling, 2008; Fernández-Miranda et al. 2014). De segmenten waaruit de SLF/AF is opgebouwd, zouden een verschillende richting van structurele asymmetrie hebben (Takao, Hayashi & Othomo, 2011). Meer bepaald bieden verscheidene studies evidentie dat het lange segment linkszijdig gelateraliseerd is [FA: (e.g.: Catani et al., 2007;

Lebel & Beaulieu, 2009), tract volume: (e.g.: Wakana et al., 2007; Glasser & Rilling, 2008)]. Het anterieure indirecte segment, daarentegen, zou rechtszijdig gelateraliseerd zijn [FA: (e.g.: Catani et al., 2007; Hasan et al., 2010), tract volume: (Thiebaut de Schotten et al., 2011)]. Bovendien blijkt er een asymmetrie in de connectiviteit: de ventrale pars opercularis, de ventrale PCG en de pars triangularis hebben enkel in de linkerhemisfeer een sterke interconnectiviteit (Fernández-Miranda et al., 2014). Studies over de relatie tussen de structurele en de functionele asymmetrie van de AF rapporteren gemengde resultaten. Sommige studies vinden enkel significante structuur-functierelaties bij rechtshandige deelnemers (Powell, et al., 2006 ; Vernooij, et al., 2007), andere alleen bij linkshandigen (Propper, et al., 2010). Catani et al. (2007) ontdekten dat een sterkere symmetrie tussen de linker en rechter AF gepaard gaat met een betere performantie op taken waarbij deelnemers woorden leren op basis van semantische associaties. Tot slot rapporteren Ocklenburg et al. (2013) een positieve associatie tussen linkszijdige wittestofasymmetrie van de AF en de resultaten op een werkwoordgeneratietaak bij rechtshandigen.

Structurele lateralisatie komt ook voor bij de banen van de ventrale taalverwerkingsroute. In paragraaf 1.4.3.2 hebben we reeds aangehaald dat de linker MdLF en rechter MdLF van elkaar verschillen m.b.t. het verloop en de uitmondingsites. Makris et al. (2013) vonden evenwel geen interhemisferische verschillen in FA of volume bij deze wittestofbanen. De FA van de UF lijkt daarentegen wel structureel gelateraliseerd te zijn. De FA-waarde van de subinsulaire delen van deze wittestofbaan zou namelijk hoger zijn de linkerhemisfeer (Rodrigo et al., 2007). Volgens Ocklenburg et al. (2013) hangt de wittestofasymmetrie van de UF samen met de asymmetrie van activatie in de temporale gebieden die gepaard gaat met passieve luistertaken: deelnemers met een meer uitgesproken linkszijdige wittestoflateralisatie, toonden een sterkere linkszijdige activatie-asymmetrie gemeten a.d.h.v. fMRI. Dus, de structurele lateralisatie van de UF lijkt relevant te zijn voor de hemisferische specialisatie van taal. Tot slot worden ook asymmetrieën in de DTI-maten van de ILF en de FFOI gerapporteerd (Rodrigo et al., 2007; Takao et al., 2011; Thiebaut de Schotten et al., 2011): zowel de FA als het volume van de banen zouden een rechtszijdige laterlisatie hebben.

## 1.5 De maturatie van het taalnetwerk

Zoals elke vorm van cognitieve ontwikkeling, gaat taalverwerving samen met de ontwikkeling van het brein (Casey, Giedd & Thomas, 2000; Casey, Tottenham, Liston & Durston, 2005; Wasserman, 2007). In paragraaf 1.5.2 geven we een overzicht van de neurale ontwikkeling van taalconnectiviteit op macroniveau. Eerst bespreken we in paragraaf 1.5.1 de wittestofmaturatie in het algemeen en van de taalbanen in het bijzonder.

### 1.5.1 Microstructurele ontwikkeling van de taalbanen

De ontwikkeling van het menselijke brein kenmerkt zich door verschillende structurele veranderingen (Lebel et al., 2012). In het algemeen gaat het om een snelle ontwikkeling in de kindertijd die vertraagt tijdens de adolescentie. De ontwikkeling bereikt een plateau of valt terug tijdens de volwassenheid. Het adolescentenbrein komt nagenoeg volledig overeen met het volwassen brein wat betreft hersenvolume, corticale plooing en functionele specialisatie (Simmonds, Hallquist, Asato & Luna, 2014). Aspecten van neurale connectiviteit, zoals synaptische *pruning*, myelinisatie en het vertakken van dendrieten, blijven zich echter verder ontwikkelen tijdens en na de adolescentie. Een exhaustieve behandeling van de neuro-anatomische ontwikkeling valt buiten het bestek van de masterproef. In wat volgt, gaan we evenwel dieper in op het myelinisatieproces dat zich tijdens de neurale ontwikkeling voltrekt.

DTI laat toe om de mate van myelinisatie en axongroei te bestuderen. Een toename van de FA en een afname van de ADC tijdens de ontwikkeling wijzen op een toegenomen myelinisatie en/of een grotere axondiameter (Bonekamp et al., 2007). Het proces van initiële myelinisatie is het meest uitgesproken in de eerste twee levensjaren, maar op latere leeftijd loopt deze ontwikkeling nog verder (Lenroot & Gied, 2006). De snelheid van myelinisatie verschilt van vezelbaan tot vezelbaan. Zo deden Lebel et al. (2012) onderzoek naar de leeftijdsgerelateerde microstructurele veranderingen in twaalf voorname wittestofbanen. Alle banen volgen hetzelfde FA-patroon: de FA neemt toe tijdens de kindertijd, bereikt vervolgens een piek en neemt tot slot af in de late volwassenheid. De

gemiddelde leeftijd waarop de FA-piek zich voordoet, hangt af van de specifieke bundel en varieert van 19;05 tot 42;02 jaar.

De myelinisatie van de taalgerelateerde hersengebieden vindt reeds vroeg na de geboorte plaats. Omstreeks de vijfde levensmaand begint een periode van snelle myelinisatie in taalrelevante temporo-frontale gebieden (Pujol et al., 2006). De temporale zones vertonen hierbij hetzelfde maturatiepatroon als de frontale zones. DTI-studies tonen aan dat de SLF (Zhang et al., 2007; Lebel et al., 2012) en de UF (Lebel et al., 2012) laat matureren in vergelijking met andere witte stofbanen. Meer bepaald doet de FA-piek zich gemiddeld voor op een leeftijd van 28;04 jaar voor de SLF en op 35;08 jaar voor de UF. De ILF, daarentegen, kent een relatief vroege maturatie (Lebel et al., 2012) met een gemiddelde leeftijd van 24;09 jaar waarop de FA-piek bereikt wordt.

## 1.5.2 Macrostructurele ontwikkeling van de taalbanen

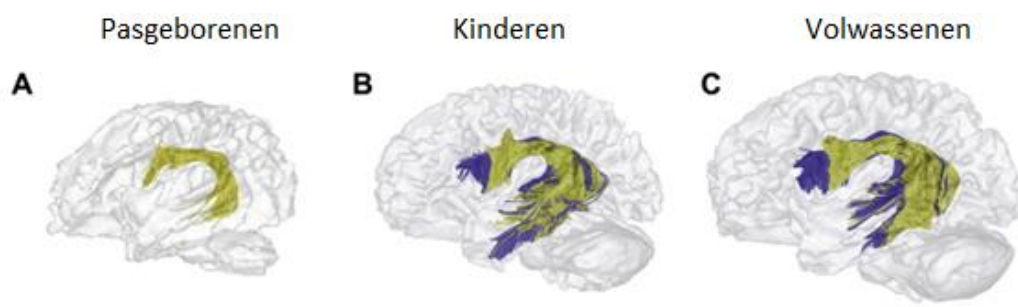
De neurale ontwikkeling van taal blijft grotendeels onbegrepen (Brauer, Anwander, & Friederici, 2011). In deze paragraaf trachten we desalniettemin onderzoeksgegevens samen te brengen over de ontwikkeling van het talig connectoom. Aangezien wij in onze masterproef kinderen van acht tot veertien jaar bestuderen, ligt de klemtoon van dit deelhoofdstuk op de midden-kindertijd en de vroege adolescentie. In paragraaf 1.5.2.1 overlopen we anatomische en functionele aspecten van de taalbanen bij kinderen. Paragraaf 1.5.2.2 handelt over de lateralisatie van het taalnetwerk bij kinderen.

### 1.5.2.1 *De taalbanen van het kinderbrein*

Typisch ontwikkelende kinderen van vier jaar oud activeren reeds hetzelfde fundamentele temporo-frontale taalnetwerk als volwassenen in fMRI-studies (Berl et al., 2014). Echter, kinderen tonen een minder gelateraliseerd activatiepatroon en activeren bijkomende hersengebieden zoals rechterhemisferische homologen (waaronder het Broca en Wernicke gebied) en subcorticale gebieden zoals de nucleus caudatus en het cingulum. De vraag dringt zich op in hoeverre de witte stofbanen van het volwassen taalnetwerk

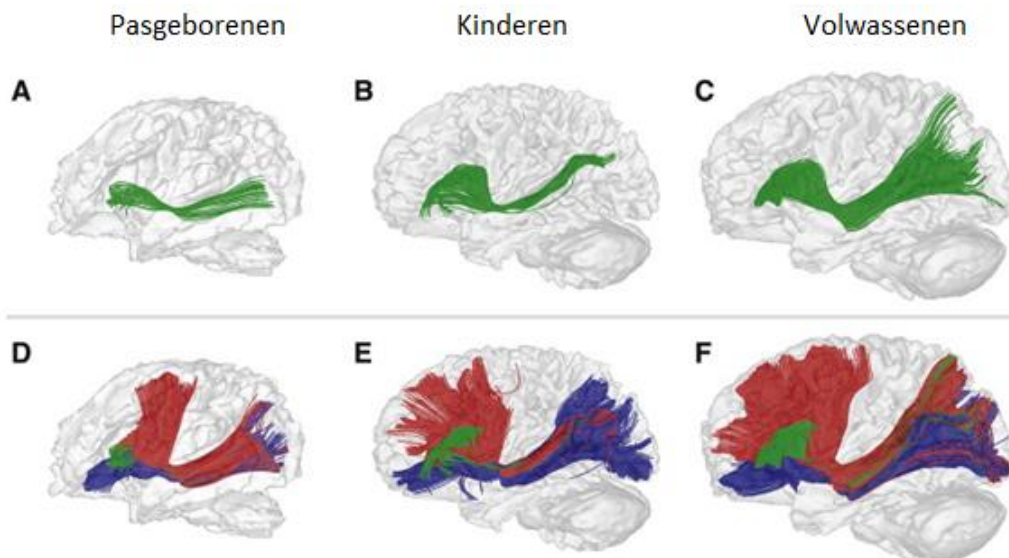
overeenkomen met die van het kinderlijk systeem op structureel en functioneel vlak. Deze paragraaf brengt onderzoeksgegevens hieromtrent samen.

Een recente DTI-studie vergelijkt de dorsale (AF/SLF) en ventrale stroom (FFOI) tussen pasgeborenen, zevenjarigen en volwassenen (Brauer, Anwender, Perani & Friederici, 2013). Beide stromen bestaan uit verschillende deelbanen met verschillende functionele rollen. In de dorsale stroom, weergegeven in figuur 13, onderscheiden Brauer et al. (2013) twee structureel en functioneel distinctieve componenten: 'D1' en 'D2'. De component 'D1', die eindigt in de PMC, zou een rol spelen in de auditief-motorische integratie, wat belangrijk is voor de vroege taalverwerving. 'D2', die uitmondt t.h.v. de dorsale IFG en BA44, zou dan complexe linguïstische functies ondersteunen. Ook de ventrale stroom, afgebeeld in figuur 14, zou uit twee deelbanen bestaan: 'V1' (oppervlakkige baan), die eindigt in BA45 en 'V2' (diepe baan), die uitmondt ter hoogte van de prefrontale cortex. Het dorsale pad 'D1' is reeds aanwezig bij neonaten, terwijl 'D2' niet teruggevonden wordt bij deze leeftijdsgroep. Bij zevenjarige kinderen heeft 'D2' zich wel al gevormd, maar de FA-waarde voor deze baan ligt significant lager dan de waarde gevonden bij volwassenen. Beide deelbanen van de ventrale route zijn aanwezig bij pasgeborenen, zij het met lagere FA-waarden dan bij zevenjarige kinderen en volwassenen. Dit onderzoek biedt evidentie voor een initieel belang van de ventrale route, samen met 'D2', in de vroege taalverwerving. De connectie met BA44 gevormd door 'D2' ontstaat pas tijdens de taalontwikkeling. Op basis van dit onderzoek valt niet uit te maken op welke leeftijd deze connectie verschijnt. Omdat de 'D2' betrokken is bij complexere linguïstische functies, is deze baan wellicht al observeerbaar in de vroege kindertijd maar nog niet bij jongere kinderen.



Figuur 13: *De dorsale stroom volgens Brauer et al. (2013; p. 292).*

Geel = D1 ; Blauw = D2



Figuur 14: De ventrale stroom volgens Brauer et al. (2013; p. 292).

Groen= V1 ; blauw en rood = V2

In een eerder DTI- en fMRI-onderzoek van Brauer, Anwander & Friederici, (2011) beoordeelden volwassenen en zevenjarigen de syntactische correctheid van auditief aangeboden actief-zinnen. Bij volwassenen activeert enkel BA44 (pars opercularis) terwijl kinderen zowel BA44 als BA45 (pars triangularis) activeren. De activatie in BA44 verschilt niet significant tussen de beide groepen. De auteurs stellen dat zowel volwassenen als kinderen gebruik maken van de AF/SLF om zinnen syntactisch te verwerken. Vanwege de immaturiteit van deze taalbaan, maken kinderen bijkomend gebruik van de EC, die uitmondt ter hoogte van BA45. Dat resultaat kan in verband worden gebracht met de relatief late structurele maturatie van de SLF (cf. supra).

Een aantal studies bieden evidentie voor de betrokkenheid van de AF bij de taalontwikkeling. Brown et al. (2014) hypothetiseren dat deze bundel een ondersteunende rol speelt in taalverwerking, die meer cruciaal is tijdens de taalontwikkeling maar niet essentieel voor het onderhouden van de taal. Mogelijks faciliteert de AF het herhalen van fonologische informatie, wat het leren van taal en het monitoren van spraak ondersteunt (Bernal & Ardila, 2009). Beschadiging van de AF en het corpus callosum ten gevolge van een hersentrauma in de kindertijd leveren elk een unieke en significante bijdrage aan de voorspelling van de performantie op een zinnengeneratietaak in de adolescentie (Liégeois et al., 2013). Een beschadiging van beide structuren resulteert in de zwakste scores. In een casestudy tonen patiënten met een

hypoplasie of agenese van de AF zich met een vertraagde spraakontwikkeling, een minder goede articulatie en zwakke fonematische en semantische woordgeneratie (Bernal, Rey, Dunoyer, Shanbhag & Altman, 2010). Deze studies suggereren dat de integriteit van de AF een noodzakelijke voorwaarde is voor een normale taalontwikkeling. De SLF lijkt, naast receptieve syntaxis, ook een rol te spelen in de productieve morfosyntaxis van zes- tot dertienjarigen. Zo correspondeert de mate van diffusiviteit van de SLF met de syntactische complexiteit van verhalen die kinderen vertellen (Mills et al., 2013). Tot slot correleert de FA van de linker én rechter SLF van 8 tot 21-jarigen met de score op verbale vloeïendheidstaken (Peters et al., 2012). Deze bevinding suggereert dat de SLF ook tussenkomt in taalproductie bij (pre)adolescenten.

#### *1.5.2.2 Lateralisatie van het taalnetwerk bij kinderen*

De taalbanen lijken reeds vroeg structureel gelateraliseerd te zijn. Zo hebben de linker AF (Lebel & Beaulieu, 2009) en de linker UF (Hasan, 2009) al bij jonge kinderen een significant hogere FA-waarde dan hun rechtszijdige tegenhangers. Uit onderzoek van O’Muircheartaigh et al. (2013) blijkt dat de linker AF en ILF van éénjarigen een grotere myeline-geassocieerde waterinhoud (MWI) in de linkerhemisfeer hebben dan in de rechterhemisfeer. Deze structurele asymmetrie blijft bewaard op oudere leeftijd, maar blijkt niet gerelateerd aan de taalverwerking. De EC daarentegen heeft een grotere MWI in de rechterhersen helft. Die lateralisatie is wel geassocieerd met receptieve en expressieve taalvaardigheid bij kinderen van één tot zes jaar oud.

In tegenstelling tot het volwassen taalnetwerk, kenmerkt het talig connectoom van zesjarigen zich door sterkere interhemisferische verbindingen en de afwezigheid van een functionele fronto-temporale connectie (Friederici, Brauer & Lohmann, 2011). Deze grotere interhemisferische connectiviteit is mogelijk gerelateerd aan de relatief vroege structurele maturatie van het splenium (Lebel et al., 2012), een onderdeel van het corpus callosum dat het samenspel van de linker- en rechterhersen helft bij de taalverwerking verzorgt (Friederici, von Cramon & Kotz, 2007). Een mogelijk aspect van de neurale ontwikkeling van taal betreft dus de overgang van een bilateraal taalnetwerk naar een gelateraliseerd systeem met sterkere intrahemisferische fronto-temporale verbindingen. Verscheidene onderzoeken rapporteren inderdaad een toename van lateralisatie van taal



met de leeftijd (Holland et al., 2007; Ressel, Wilke, Lidzba, Lutzenberger & Krägeloh-Mann, 2008; Everts et al., 2009; Berl et al., 2014). Zo vond de fMRI studie van Holland et al. (2007) dat de sterkste veranderingen in lateralisatie optreden voor talige taken die het langst duren om te verwerven, zoals werkwoordgeneratie en verhaalbegrip. De kleinste veranderingen in lateralisatie doen zich voor bij de taalvaardigheden die kinderen vroeg in de taalontwikkeling leren beheersen. Uit de studie van Berl et al. (2014) blijkt dat, hoewel het fundamentele taalnetwerk voltooid is op vierjarige leeftijd, de lateralisatie van taalfuncties nog doorgaat. Op zevenjarige leeftijd zijn de temporale taalgebieden consistent en sterk gelateraliseerd, terwijl de frontale taalzones meer variabiliteit en een minder sterkere lateralisatie tonen. Net zoals bij volwassenen, bestaat er tot slot een verband tussen handvoorkeur en hemisferische taaldominantie bij kinderen. De incidentiecijfers van een atypisch (rechtsdominant of bilateraal) taalnetwerk bij links- en rechtshandige kinderen van vijf tot achttien jaar oud komen overeen met de cijfers gevonden bij volwassenen (Szaflarski et al., 2012).

Het kinderlijk taalnetwerk vertoont dus reeds op jonge leeftijd structurele asymmetrieën. De functionele lateralisatie van taal laat langer op zich wachten en is zelfs op tienjarige leeftijd nog niet bij elk individu voltooid.

## **1.6 Ontwikkelingsdysfasie**

Ontwikkelingsdysfasie (OD) is een hardnekkige taalontwikkelingsstoornis die niet verklaard kan worden door een laag per formaal IQ (PIQ), gehoorstoornissen of opvallende neurologische problemen (de Guibert, et al., 2011; Vandewalle, Boets, Ghesquière, & Zink, 2014). De ernst en de aard van de taalproblematiek blijken zeer heterogeen, waardoor men van een spectrumstoornis kan spreken (Renders & Peeters, 2002). Uit indicentie-onderzoek blijkt dat onverklaarbare taalontwikkelingsstoornissen voorkomen bij ongeveer 7 % van de 5- tot 6-jarige kinderen (Tomblin, et al., 1997; Bishop & Leonard, 2000). Ontwikkelingsdysfasie, de hardnekkige vorm, komt voor bij 2 à 3 % van de kinderen (Van Den Heuvel et al. 2013; Zink & Breuls, 2012).

## 1.7 Onderzoeksvragen en hypothesen

In deze paragraaf formuleren we de onderzoeksvragen en de hypothesen die deze masterproef onderzoekt.

Verscheidene studies hebben reeds gedragsmatige metingen gerelateerd aan wittestofparameters verkegen via DTI (e.g.: geheugen: Kennedy & Raz 2009; Sasson et al. 201. executief functioneren: Kennedy & Raz, 2009). In deze studie trachten we verbanden te vinden tussen micro- en macrostructurele maten van vijf wittestofbanen en componenten van taalverwerking bij typisch ontwikkelende kinderen. De desbetreffende DTI-maten zijn: het aantal gereconstrueerde vezels ( $N^\circ$ ), de lengte (TL), het volume (VOL), de fractionele anisotropie (FA) en de Apparent Diffusion Coefficient (ADC) van de wittestofbanen. De onderzochte vezelsbundels zijn de fasciculus longitudinalis superior (SLF), de middelste longitudinale fasciculus (MdLF), de fasciculus longitudinalis inferior (ILF), de fasciculus occipito-frontalis inferior/capsula extrema (EC) en fasciculus uncinatus (UF). Meer specifiek stellen we de volgende hypothesen op m.b.t. de structuur-functierelaties:

- SLF: lexico-semantische, syntactische en fonologische functies
- MdLF: lexico-semantische en fonologische functies
- ILF: lexico-semantische functies
- EC/FFOI: lexico-semantische en syntactische functies alsook werkgeheugenfuncties
- UF: lexico-semantische en syntactische functies

Deze hypothesen zijn voornamelijk gebaseerd op de wetenschappelijke literatuur rond taalverwerking bij volwassenen (zie paragraaf 1.4.3). Voorts hypothetiseren we dat zowel in de linker- als in de rechterhemisferische banen significante structuur-functieverbanden terug te vinden zijn. De potentiële invloed van handvoorkeur op deze structuur-functierelaties wordt, tot slot, ook nagegaan. Bij volwassenen wordt immers een associatie tussen handvoorkeur en functionele lateralisatie van het taalnetwerk gesuggereerd (Powell et al., 2011).

Daarnaast onderzoeken we, of er significante verschillen bestaan in bovenvermelde DTI-maten tussen links- en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen. Tevens proberen we zicht te krijgen op de structurele lateralisatie van de fractionele anisotropie en het volume van de witte stofbaan. Op basis van de literatuurgegevens (cf. paragraaf 1.4.4 en 1.5.2.2), stellen we de hypothese op dat FA een linkszijdige lateralisatie heeft in de SLF, UF en ILF, een rechtszijdige lateralisatie in de EC/FFOI en geen structurele asymmetrieën toont in de MdLF. Voorts verwachten we een rechtszijdige lateralisatie van het volume van de EC/FFOI en ILF alsook een afwezige asymmetrie van het volume van de MdLF. Wederom gaan we na, of de mate van structurele lateralisatie afhangt van de handvoorkeur.

Tot slot voeren we een pilootstudie uit met een beperkte groep kinderen met OD. Enerzijds trachten we witte stofbaanparameters te relateren aan taalvaardigheidsscores, anderzijds gaan we op zoek naar verschillen in DTI-maten tussen de OD-groep en een gematchte controlegroep om zo mogelijk een neuro-anatomisch substraat van OD op te sporen. We hypothetiseren dat kinderen met OD een verminderde graad van myelinisatie vertonen t.o.v. de controles in één of meer taalbanen.



## 2 ONDERZOEKSOPZET

Dit onderdeel gaat over de methodologie van onze masterproef. In paragraaf 2.1 bespreken we de inclusiecriteria waaraan de deelnemers moeten voldoen. Paragraaf 2.2 gaat in op de gebruikte onderzoeksinstrumenten, zijnde talige tests enerzijds (paragraaf 2.2.1) en beeldvorming anderzijds (paragraaf 2.2.2). Tot slot behandelt paragraaf 2.3 de statistische analyse die we uitvoeren.

### 2.1 Participanten

In ons onderzoek bestuderen we het talig netwerk bij typisch ontwikkelende kinderen. Hiervoor vergelijken we twee groepen met elkaar, links- en rechtshandige kinderen, om een eventuele invloed van handvoorkeur in kaart te brengen.

Kinderen tussen 8;00 en 14;00 jaar worden vrij gerekruteerd. Zij moeten aan de volgende inclusiecriteria voldoen: normaal begaafd (totaal IQ > 85, geëvalueerd a.d.h.v. de WISC-III-NL), afwezigheid van neurologische- en/of medische aandoeningen, eentalig Nederlands opgevoed, geen spraak-/taal-, lees- en/of schrijfproblemen en hiervoor ook nog nooit logopedische therapie gevolgd. Ook mogen er geen contra-indicaties aanwezig zijn voor magnetische resonantie beeldvorming.

Daarnaast voeren we een pilootstudie uit om na te gaan of we via beeldvorming verschillen kunnen vinden in de hersenen van typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD. Hiervoor worden kinderen tussen 7;00 en 14;00 jaar via het Multidisciplinair universitair centrum voor logopedie en audiologie (MUCLA) gerekruteerd. Zij moeten aan de volgende inclusiecriteria voldoen: normaal begaafd (totaal, verbaal of perfoormaal IQ > 85, geëvalueerd a.d.h.v. de WISC-III-NL), diagnose van OD,  $P_c < 10$  op minstens één taalsubset. Ook bij hen mogen er geen contra-indicaties aanwezig zijn voor magnetische resonantie beeldvorming.

Alle geïnteresseerden krijgen per mail informatie over het onderzoek. De deelnemers en hun ouders geven hun schriftelijke toestemming voor deelname aan de eigenlijke testing. Het volledige onderzoek bestaat uit drie delen: een beeldvormingsonderzoek van de hersenen, taaltests en een intelligentieonderzoek. Voor het beeldvormingsonderzoek komt elke deelnemer op zijn of haar voorkeursdatum naar het UZ Leuven. De taaltests en het intelligentieonderzoek worden ofwel diezelfde dag in het UZ Leuven afgenomen ofwel bij de deelnemer thuis. De volledige duur van het onderzoek bedraagt ongeveer drie uur per deelnemer. Voor deelname aan het onderzoek ontvangen de deelnemers een vergoeding van 50 euro.

## **2.2 Onderzoeksinstrumenten**

### **2.2.1 Talige testing**

Bij alle deelnemers worden twee taaltests afgenomen: de Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4 – Nederlandse versie (CELF-4<sup>NL</sup>) en de Peabody Picture Vocabulary Test III – Nederlandse versie (PPVT-III<sup>NL</sup>). De talige onderzoeken duren in totaal ongeveer twee uur.

#### *2.2.1.1 Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4 – Nederlandse versie (CELF-4<sup>NL</sup>)*

De CELF-4<sup>NL</sup> is een taaltest voor diagnose en evaluatie van taalproblemen die individueel dient afgenomen te worden (Semel et al., 2010). De doelgroep bedraagt kinderen en jongeren van 5;00 tot 18;00 jaar. Het is een bewerking van de Amerikaanse CELF-4 (2003) en kan worden gebruikt om de taalvaardigheid van een kind na te gaan.

De CELF-4<sup>NL</sup> bevat 16 subtests en twee vragenlijsten: een pragmatieklijst en een observatieschaal. In tabel 1 worden de verschillende subtests en schalen kort beschreven.

Tabel 1: *Overzicht van de subtests van de CELF-4NL (Semel et al., 2010; p. 18).*

<b>Subtest</b>	<b>Omschrijving</b>
Begrippen en Aanwijzingen Volgen (BAV)	Voorwerpen in het opgavenboek aanwijzen na mondelinge instructie.
Woordstructuur (WS)	Een zin aanvullen met de gevraagde woordvorm.
Zinnen Herhalen (ZH)	Het nazeggen van een door de testleider uitgesproken zin.
Zinnen Formuleren (ZF)	Zinnen met aangegeven woorden vormen over aangeboden stimuli.
Woordcategorieën R en E (WC-R, WC-E)	Aangeven welke woorden verwant zijn en het verband aangeven.
Zinnen Begrijpen (ZB)	Een plaatje aanwijzen dat de aangeboden zin weergeeft.
Actieve Woordenschat (AW)	Een ding, persoon of activiteit uit het opgaveboek benoemen.
Definities van Woorden (DW)	Een aangegeven woord omschrijven dat in een zin wordt gebruikt.
Tekstbegrip (TB)	Beantwoorden van vragen over een mondeling aangeboden tekst.
Semantische Relaties (SR)	Vragen over een zin beantwoorden door uit vier antwoordmogelijkheden de twee juiste te kiezen.
Zinnen Samenstellen (ZS)	Het vormen van twee semantische en grammaticaal juiste zinnen met visueel en mondeling aangeboden woorden en groepen van woorden uit het opgavenboek.
Fonologisch Bewustzijn (FB)	Het identificeren van klanken en lettergrepen, het verwisselen van letters en lettergrepen et cetera.

Cijfers Herhalen (CH)	Het zowel voorwaarts als achterwaarts herhalen van cijfers.
Reeksen Opsommen (RO)	Het noemen van de dagen van de week, maanden, achterwaarts tellen et cetera.
Woordassociaties (WA)	Het noemen van woorden uit een aangeboden categorie binnen één minuut.
Snel Benoemen (SB)	Het benoemen van kleuren, vormen en combinaties van kleuren en vormen.
Pragmatiekljst	Het aangeven van de sociale vaardigheden van het kind op grond van informatie van ouders of leerkrachten.
Observatieschaal	Het beoordelen van de communicatievaardigheden van het kind.

R=Receptief, E=Expressief

De CELF-4<sup>NL</sup> is ontwikkeld om een beeld te schetsen van de algemene taalvaardigheid van het kind alsook van specifieke vaardigheden op het gebied van taal. Men kan de taalvaardigheid van het kind vergelijken met die van leeftijdsgenootjes door gebruik te maken van de normscores. De normtabellen laten toe om de ruwe scores van elke subtest om te zetten in norm- en percentielscores. De normscores zijn gebaseerd op de leeftijd van het kind en lopen van 5;00 tot 18;00 jaar. Voor kinderen vanaf 7;00 jaar zijn er normtabellen per jaar. De percentielscore geeft aan hoe iemand zich verhoudt tot de rest van zijn of haar leeftijdsgroep. Hiermee wordt aangegeven hoe groot het percentage kinderen is met een score gelijk aan of lager dan een aangegeven score.

Het afnemen van de vier subtests die het beste tussen goede en minder goede taalvaardigheid onderscheiden, resulteert in een Kernscore (KS). Dit is een maat voor de algemene taalvaardigheid. Daarnaast zijn er nog vijf Indexscores. Dit zijn samengestelde scores, gebaseerd op combinaties van met elkaar samenhangende subtests. Deze scores geven door hun samenstelling een beeld van de taalproblemen die bij een bepaald kind het meest op de voorgrond treden. De Receptieve Taal Index (RTI) is een maat voor het kunnen luisteren en auditief begrip. De Expressieve Taal Index (ETI) is een maat voor de



vaardigheid om zich door middel van taal uit te drukken. De Taalinhoud Index (TII) geeft een aanduiding van verschillende aspecten van de semantische ontwikkeling. De Taalvorm Index (TVI) is een maat voor de morfosyntactische aspecten van taal. Ten slotte is de Werkgeheugen Index (WGI) een maat voor aandacht, concentratie en het zich kunnen herinneren van de volgorde van figuren. Tabel 2 geeft een overzicht van de subtests op basis waarvan de kern-en indexscores berekend worden.

Tabel 2: *Overzicht van de subtests voor de berekening van de kern-en indexscores (Semel et al., 2010; p. 20).*

Index	Leeftijd 5-8 jaar	Leeftijd 9-12 jaar	Leeftijd 13+
KS	BAV	BAV	ZH
	WS	ZH	ZF
	ZH	ZF	WC2-T
	ZF	WC2-T	DW
RTI	BAV	BAV	WC2-R
	WC1/2-R	WC2-R	SR
	ZB	SR	
ETI	WS	ZH	ZH
	ZH	ZF	ZF
	ZF	WC2-E	WC2-E
	WC1/2-E	AW (9 jaar)	DW
	AW	DW (10-12 jaar)	
TII	BAV	BAV	WC2-T
	WC1/2-T	WC2-T	DW
	AW	AW (9 jaar)	TB
	TB	DW (10-12 jaar)	SR
		TB	
TVI	WS	ZH	ZH
	ZH	ZF	ZF
	ZF	ZS	ZS
	ZB		

#### 2.2.1.2 Peabody Picture Vocabulary Test III – Nederlandse versie (PPVT-III<sup>NL</sup>)

De Peabody Picture Vocabulary Test III (PPVT-III<sup>NL</sup>) is een individueel af te nemen meerkeuzetoets om de receptieve kennis van woordenschat te testen (Schlichting, 2005). De test kan worden afgenomen vanaf 2;03 jaar en de normering loopt verder tot en met

90 jaar. Deze test bevat 204 testplaten met telkens 4 afbeeldingen. De testplaten zijn verdeeld in 17 sets van 12 items. De deelnemer moet telkens een van de afbeeldingen aanwijzen bij een mondeling aangeboden woord. Eén van de afbeeldingen past telkens bij het aangeboden stimuluswoord. De deelnemer moet zijn keuze duidelijk maken door het nummer van de afbeelding te noemen of de juiste afbeelding aan te wijzen.

De test heeft geen tijdslimiet, maar de afnametijd is zelden langer dan 12 minuten. Elke set van 12 items wordt in zijn geheel afgenomen in de aangegeven volgorde. Eerst wordt op basis van de leeftijd van de deelnemer de instapset bepaald. De startset is de set waarbij de deelnemer maximaal vier fouten maakt. Op basis van het aantal fouten wordt ook de afbreekset bepaald, d.i. de set waarbij de test wordt afgebroken. Dit gebeurt wanneer de deelnemer negen of meer fouten maakt. Het aantal items dat de deelnemer goed heeft gekozen bepaalt de ruwe score. Deze score moet worden omgezet in een standardscore om deze te kunnen vergelijken met de score van leeftijdsgenoten. Dit is het Woordbegripsquotiënt.

### 2.2.1.3 *Classificatie van de taal(sub)tests volgens taaldomein*

In ons onderzoek hebben we niet alle subtests van de CELF-4<sup>NL</sup> opgenomen. Meer bepaald laten we 'reeksen opsommen' en 'snel benoemen' - en dus de werkgeheugenindex - achterwege. De overblijvende subtests hebben we ingedeeld in vier taaldomeinen om de resultaten gemakkelijker te interpreteren. Tabel 3 geeft deze classificatie weer. We maken een onderscheid tussen de categorieën lexicon/semantiek, syntaxis, fonologisch bewustzijn en auditief werkgeheugen. Binnen de eerste twee categorieën maken we een opdeling tussen receptieve en productieve (sub)tests.

Tabel 3: *Classificatie van de taal(sub)tests volgens taaldomein.*

<b>Lexicon/Semantiek</b>	
<i>Receptief</i>	<i>Productief</i>
Begrippen en Aanwijzingen Volgen	Woordcategorieën Expressief
Woordcategorieën Receptief	Actieve Woordenschat
Zinnen Begrijpen	Definities van Woorden
Tekstbegrip	Woordassociaties
Semantische Relaties	Zinnen Formuleren

PPVT	
<b>Syntaxis</b>	
<i>Receptief</i>	<i>Productief</i>
Begrippen en Aanwijzingen Volgen Zinnen Begrijpen Tekstbegrip	Zinnen Herhalen Zinnen Formuleren Zinnen Samenstellen
<b>Fonologisch Bewustzijn</b>	
Fonologisch Bewustzijn	
<b>Auditief Werkgeheugen</b>	
Cijfers Herhalen Voorwaarts Cijfers Herhalen Achterwaarts	

## 2.2.2 Beeldvorming

### 2.2.2.1 Voorbereiding op het beeldvormingsonderzoek: het Cosmo-protocol

De ouders en kinderen die deelnemen aan deze studie worden grondig voorbereid op het beeldvormingsonderzoek. Het doel van de voorbereiding is enerzijds om de ouders en kinderen gerust te stellen en anderzijds om kinderen op een speelse manier te instrueren om stil te blijven liggen tijdens de MRI-scan. Beweging kan immers leiden tot beeldartefacten. Het alternatief, sedatie, moeten we immers om ethische redenen vermijden.

Voordat het onderzoek plaatsvindt, krijgen de ouders een video te zien over de werking van ons MRI-onderzoek. Deze video legt tevens uit dat MRI-onderzoek in principe ongevaarlijk is. Voor de kinderen hebben we een voorbereidend protocol ontwikkeld, met name het Cosmo-protocol. Het doel hiervan is om kinderen stap voor stap op een positieve manier kennis te laten maken met het scan-gebeuren. Dit protocol laat ons toe om jonge kinderen, ook zonder narcose, te laten deelnemen aan het onderzoek. Het protocol bestaat uit twee fasen: de voorbereidingsfase en de scanfase. Tijdens de voorbereidingsfase wordt een verhaal aan het kind verteld. Hij/zij neemt de rol aan van astronaut die met een raket (de MRI-scanner) een verdwaalde ster terug naar zijn vriendjes moet terugbrengen. Ook moet het kind enkele opdrachtjes uitvoeren, gekaderd binnen het verhaal, om hem of haar voor te bereiden op mogelijke moeilijke of

beangstigende aspecten tijdens de scan, namelijk stilliggen, het dragen van oordopjes en een hoofdtelefoon en het liggen in een smalle tunnel. Nadat het kind alle opdrachten heeft uitgevoerd, ontvangt hij/zij een diploma. Hiermee heeft hij/zij de ‘opleiding’ afgerond en mag het kind in de ‘echte raket’, de scanner, plaatsnemen. De vier opdrachtjes worden in tabel 4 beschreven.

Tabel 4: *Overzicht van de opdrachten uit het Cosmo-protocol*

Opdrachten	Omschrijving
Liggen met ster op neus	Het kind leert stilliggen met een ster op zijn/haar neus die er niet mag afvallen.
Praten met astronautenhelm	Een helm wordt over het hoofd van het kind geplaatst om hem/haar te laten kennismaken met de <i>head coil</i> . Ook leren ze op deze manier het beantwoorden van vragen van de onderzoeker zonder het hoofd te bewegen.
Hindernissenparcours met hoofdtelefoon en oordopjes	Het kind voert met oordopjes en hoofdtelefoon enkele ‘hindernissen’ uit zodat hij/zij went aan het dragen hiervan.
Opdrachten in tunnel	Het kind kruipt in een tunnel en beantwoordt hier enkele vraagjes. Zo went hij/zij aan het gevoel van een kleine en smalle ruimte.

De scanfase begint door het kind kennis te laten maken met de scanruimte. In deze ruimte zijn enkele voorwerpen aangebracht in het ruimtethema, wat het klinische karakter ervan wegneemt. Tijdens het plaatsen van het kind in het scantoestel, verwijst de proefleider naar de voorbereidende opdrachtjes om ervoor te zorgen dat het kind zich bewust blijft van de instructies.

In bijlage 1 zijn het verhaal gebruikt in het Cosmo-protocol alsook het diploma opgenomen.

### 2.2.2.2 Data-acquisitie

De data-acquisitie gebeurt aan de hand van een Achieva 3.0T MRI-scanner van Philips. De scantijd bedraagt ongeveer 45 minuten per subject. Elke deelnemer wordt volgens het onderstaande protocol gescand:

1. Een Smartbrain als hulpmiddel om de deelnemer te positioneren
2. Een referentiescan ter kalibratie.
3. Een T<sub>2</sub>-gewogen FLAIR om de hersenmorfologie te visualiseren.
4. Een Resting State fMRI om de functionele connectiviteit van hersengebieden in kaart te brengen van het brein 'in rust'. Onder 'in rust' wordt verstaan dat de deelnemer geen taak uitvoert tijdens de scan.
5. Een DTI-scan waarmee witte stofverbindingen in beeld worden gebracht. De b-waarde bedraagt  $1.300 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  en er wordt een diffusiegradiënt aangelegd in 60 richtingen.
6. Een Actieve fMRI waarbij de deelnemers een werkwoordengeneratietaak uitvoeren.
7. Een 3D FLAIR-scan en een MP RAGE scan om de hersenanatomie in beeld te brengen.

De ruwe DTI-scangegevens worden vervolgens verwerkt tot FA-kaarten om DTI-tractografie toe te laten. Een beschrijving van die verwerkingsstappen valt buiten het bestek van deze masterproef.

### 2.2.2.3 DTI-tractografie

De vezelbanen worden manueel afgelijnd aan de hand van het programma *ExploreDTI*, versie 4.8.3 (Leemans A, 2009). Dit programma maakt gebruik van drie soorten regions of interests (ROI):

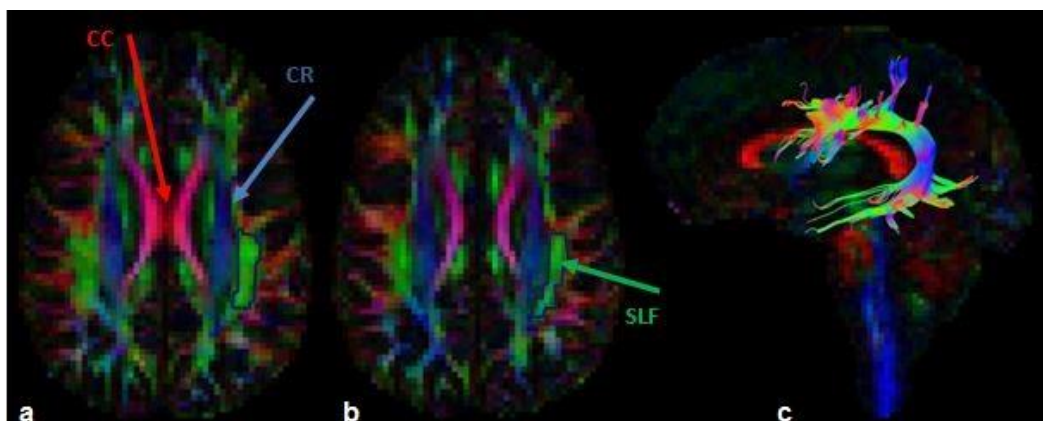
- SEED-ROI      Selecteert alle vezels die door de afgebakende regio lopen. De omtrek van de ROI is blauw.
- NOT-ROI      Verwijdert alle vezels die door de afgebakende regio lopen. De omtrek van deze ROI is rood.
- AND-ROI      Selecteert enkel de vezels die door de afgebakende regio en de andere AND-ROI('s) lopen. De omtrek van deze ROI is groen.

De aflijning van een welbepaalde witte stofbaan vereist een eigen combinatie van ROI-types, die in specifieke doorsnedes op welbepaalde anatomische posities worden geplaatst. Na de ROI-plaatsing, geeft het programma de vezelbanen visueel weer. Dit laat toe om ongewenste vezels te identificeren en middels NOT-ROI's te verwijderen. Als deze operatie een bevredigend resultaat oplevert, kunnen de ROI's en de vezelbaan opgeslagen worden om er later kwantitatieve maten van op te vragen.

We hebben ervoor gekozen om vijf witte stofbanen in de linker- en rechterhemisfeer af te lijnen, namelijk: de SLF, de MdLF, de ILF, de EC/FFOI en de UF. De beperkte resolutie van DTI laat niet toe om vezels van de EC te onderscheiden van FFOI-vezels (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014). Om die reden nemen we in onze aflijningsprocedure de EC en de FFOI samen. We geven nu een overzicht van de gebruikte aflijningsprocedures.

- Fasciculus longitudinalis superior (SLF)

Voor het aflijnen van de SLF (figuur 15,c) baseren we ons op het protocol van Catani & Thiebaut de Schotten (2008). De eerste stap is het identificeren van de transversale doorsnede waarop het linker en het rechter deel van het corpus callosum elkaar raken (figuur 15, a). Hierna wordt een SEED-ROI geplaatst rond de groene regio lateraal van de corona radiata (figuur 15, a). Op de sneden die caudaal en craniaal van de eerste snede liggen worden ook SEED-ROI's geplaatst (figuur 15,b).

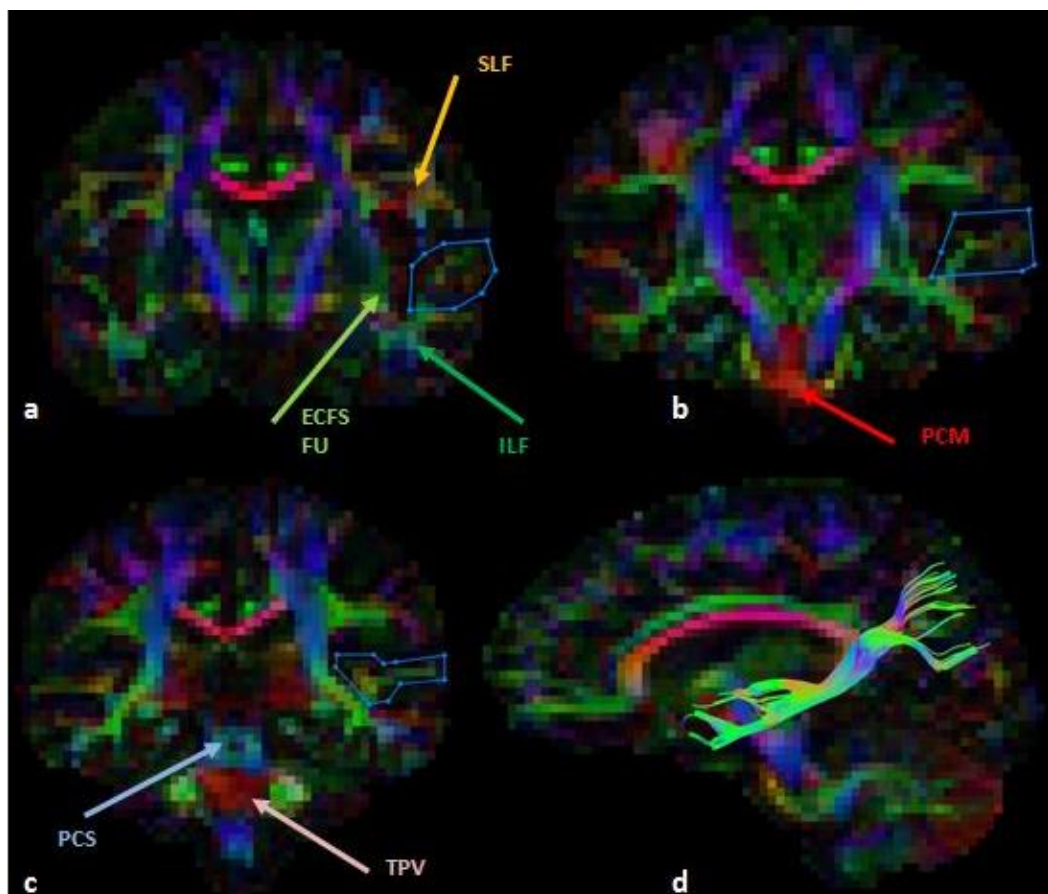


**Figuur 15:** Voorbeeld van een SLF-aflijning.

CC = Corpus callosum ; CR = Corona radiata

- Middelste longitudinale fasciculus (MdLF)

De aflijning van de MdLF (figuur 16,d) is gebaseerd op de methode van Makris et al. (2013). Eerst wordt de meest anterieure coronale doorsnede geïdentificeerd waarop de pendunculus cerebellaris medius (PCM) net niet zichtbaar is (figuur 16,a). In de temporaalkwab wordt een SEED-ROI geplaatst tussen de SLF en de ILF (figuur 16,a). De volgende SEED-ROI wordt wederom tussen de SLF en de ILF geplaatst op de coronale doorsnede waarop de tractus corticospinalis de pendunculus cerebellaris medius bedekt (figuur 16,b). Op de laatste doorsnede zijn de transverse pontiene vezels en de pendunculus cerebellaris superior zichtbaar (figuur 16,c). Ook hier wordt, tot slot, de SEED-ROI tussen de ILF en de SLF geplaatst. De initiële MdLF bevatte soms vezels van de EC/FFOI. Via NOT-ROI's worden deze weggesneden. Via NOT-ROI's worden deze weggesneden.

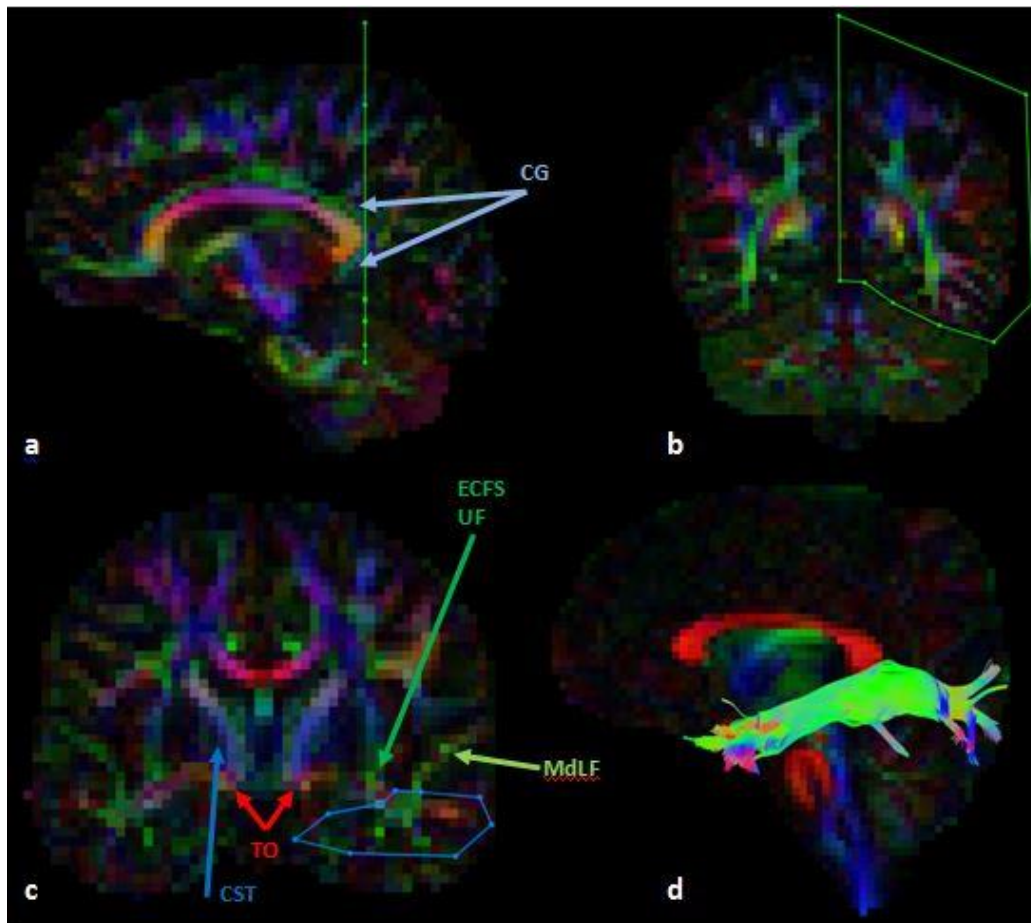


**Figuur 16:** Voorbeeld van een MdLF-aflijning.

PCM = Penduculus cerebellaris medius ; PCS = Pedunculus cerebellaris superior ; TPV = transverse pontiene vezels

- Fasciculus longitudinalis inferior (ILF)

De aflijning van de ILF (figuur 17,d) volgt het protocol van Wakana et al. (2007). Ten eerste wordt in het sagittale vlak het posterieure deel van het cingulum geïdentificeerd (figuur 17a). Op de overeenkomende coronale doorsnede wordt vervolgens een AND-ROI geplaatst (figuur 17,b). Hierna wordt de meest posterieure coronale snede gelokaliseerd waarop de tractus opticus de tractus corticospinalis snijdt (figuur 17,c). In de witte stof van de temporaalkwab wordt een SEED-ROI afgebakend, waarvan de EC/UF en de MdLF de bovengrenzen bepalen. Soms bevat de initiële ILF-aflijning vezels van de MdLF, het occipito-temporaal projectiesysteem en/of het corpus callosum. Deze vezels worden manueel verwijderd via NOT-ROI's.



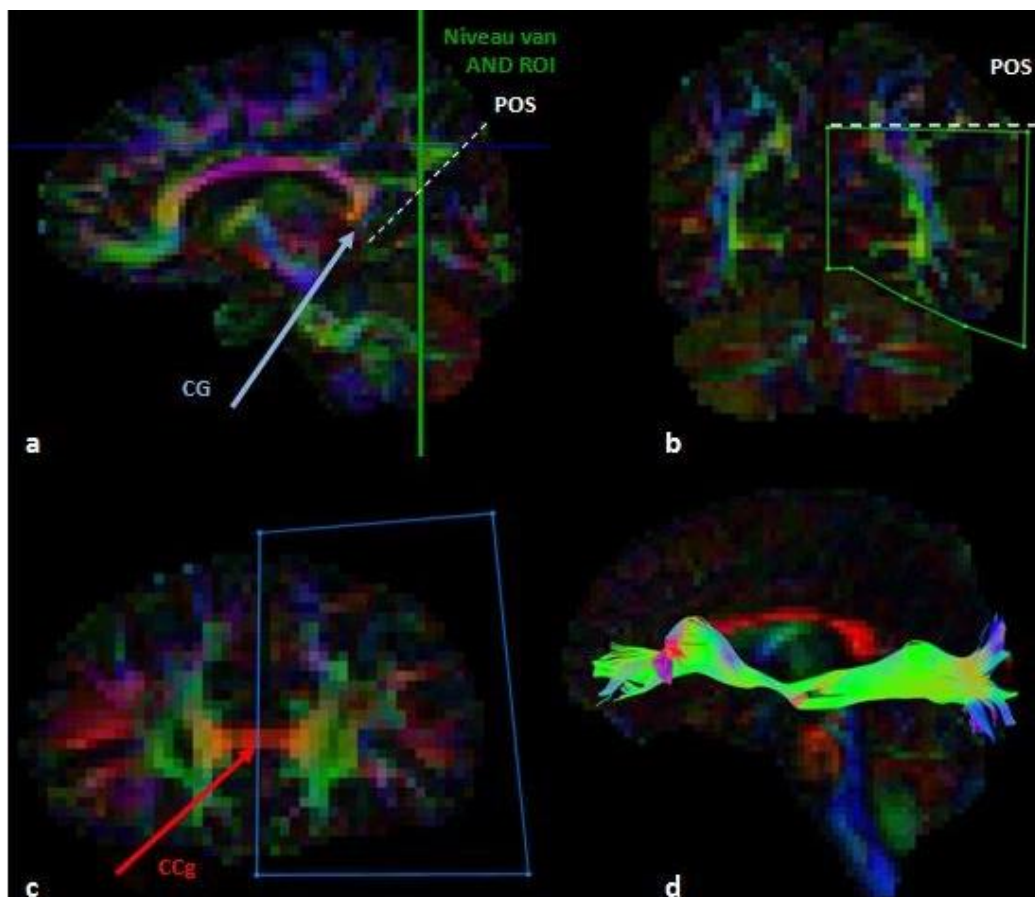
**Figuur 17:** Voorbeeld van een ILF-aflijning

CG = Cingulum ; CST = tractus corticospinalis ; TO = tractus opticus



- Extreme capsule fiber system/ fasciculus occipito-frontalis inferior (EC/FFOI)

Het aflijnen van de EC/FFOI (figuur 18,d) gebeurt volgens het protocol van Wakana et al. (2007). In het saggitale vlak wordt het middelpunt tussen het cingulum en de sulcus pariëto-occipitalis gezocht (figuur 18,a). In het overeenkomende coronale vlak wordt een AND-ROI geplaatst (figuur 18,b), die de occipitaalkwab afbakt. Hierbij fungeert de lineair geëxtrapoleerde sulcus pariëto-occipitalis als bovengrens. Vervolgens wordt de coronale doorsnede geïdentificeerd waarop het linker- en rechter genu van het corpus callosum elkaar raken (figuur 18,c). De volledige hemisfeer wordt tot slot via een SEED-ROI geselecteerd. Vezels van het cingulum, de ILF, de MdLF en/of de thalamische radiatie worden soms onterecht meegenomen in de tractografie. Deze worden via NOT-ROI's uit de analyse gehaald.

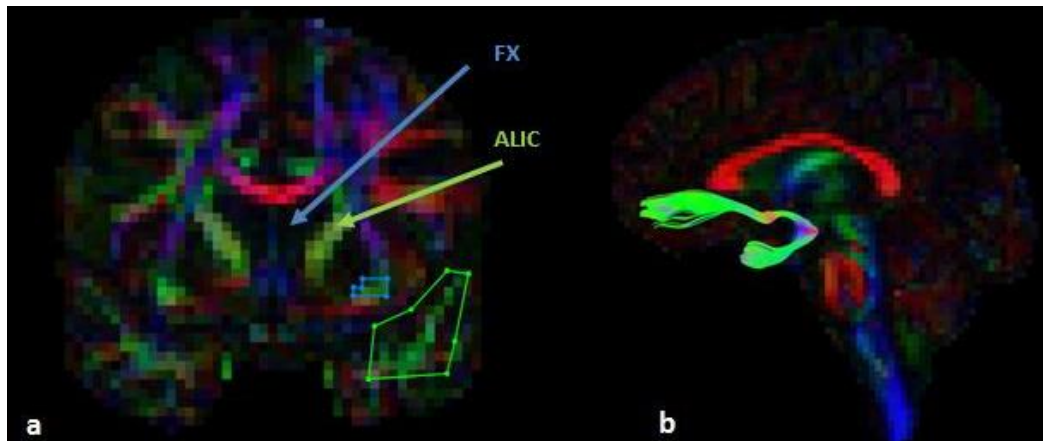


**Figuur 18:** Voorbeeld van een EF-aflijning

CG = Cingulum ; POS = sulcus pariëto-occipitalis ; CCg = genu van het corpus callosum

- Fasciculus uncinatus (UF)

De tractografie van de FU (figuur 19,b) verloopt volgens het protocol van Wakana et al. (2007). Eerst wordt de meest anterieure coronale doorsnede waarop de fornix zichtbaar is geïdentificeerd (figuur 19,a). Dan wordt een SEED-ROI geplaatst in de groene regio inferolateraal van het anterieure deel van de capsula interna (figuur 19,a). Tot slot wordt op dezelfde doorsnede een AND-ROI getekend rond de witte stof in de temporaalkwab.



**Figuur 19:** Voorbeeld van een UF-aflijning.

FX = Fornix ; ALIC = Anterieure deel van de capsula interna

### 2.3 Statistische verwerking

We formuleren de onderstaande vragen, die we vervolgens statistisch toetsen:

- Wat is de inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid met betrekking tot de SLF-tractografie? (paragraaf 2.4.1)
- Bestaat er een verschil in DTI-maten, met name het aantal gereconstrueerde vezels ( $N^\circ$ ), het volume (VOL), de lengte (TL), de ADC en de FA van de onderzochte wittestofbanen tussen links- en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen enerzijds en tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD anderzijds? (paragraaf 2.4.2)
- Zijn er interhemisferische verschillen in de DTI-maten 'FA' en 'VOL' bij typisch ontwikkelende kinderen en bij kinderen met OD; i.e. zijn er aanwijzingen voor

structurele lateralisatie? Hangt de eventuele structurele lateralisatie af van de handvoorkeur? (paragraaf 2.4.3)

- Bestaat er een verband tussen de DTI-parameters, met name N°, VOL, TL, ADC en FA, van de onderzochte witte stofbanen en de taalvaardigheid bij typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD? Hangt dit verband af van de handvoorkeur? (paragraaf 2.4.4.)

Alvorens bovenvermelde toetsen uit te voeren, excluderen we uitbijters die aan een van de volgende criteria voldoen:

$$Q1 - 3 * IKB \text{ of } Q3 + 3 * IKB$$

Met  $Q1$  het eerste kwartiel,  $Q3$  het derde kwartiel en  $IKB$  het interkwartielbereik. Daarna evalueren we de normaliteitsassumptie van de betrokken variabelen a.d.h.v. de Kolmogorov-Smirnov test ( $p < .05$ ) met Lilliefors significantie correctie, de Shapiro-Wilk test ( $p < .05$ ) en een inspectie van de normaal-kwantiel plotten. Bij schending van deze assumptie, opteren we voor parameter vrije equivalenten.

De statistische analyse wordt uitgevoerd aan de hand van het programma SPSS, versie 2..

### 2.3.1 Inter-beoordelaarbetrouwbaarheid

Twee onderzoekers lijnden 44 linker- en rechter SLF-banen onafhankelijk van elkaar af volgens het protocol vermeld in paragraaf 2.3.2.3. Om een zicht te krijgen op de inter-beoordelaarbetrouwbaarheid van de SLF-tractografie, berekenen we de intraklasse correlatiecoëfficiënt (ICC) van de FA- en ADC-waarden van de linker- en rechterhemisferische SLF (Hallgren, 2012). Meer bepaald toetsen we een *two-way random ANOVA model with absolute agreement*. Hogere ICC-waarden wijzen op een betere inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid, waarbij een score van 1 staat voor een perfecte overeenkomst tussen de beoordelaars en 0 voor het kansniveau. Cicchetti (1994) geeft richtlijnen om de ICC-waarden kwalitatief te interpreteren: slecht ( $ICC < 0,04$ ), redelijk ( $0,40 < ICC < 0,60$ ), goed ( $0,60 < ICC < 0,75$ ) en excellent ( $ICC > 0,75$ ).

### 2.3.2 Verschillen in DTI-parameters tussen de proefgroepen

Om na te gaan of de gemiddelde DTI-parameters, met name N°, VOL, TL, FA en ADC, van rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen significant verschillen van de parameters van typisch ontwikkelende linkshandigen, matchen we eerst de deelnemers uit beide groepen op basis van geslacht, leeftijd en totaal IQ (TIQ). Als de normaliteitsassumptie opgaat, berekenen we gekoppelde t-toetsen ( $p < 0,05$ ) van de DTI-parameters per onderzochte witte stofbaan. Bij een schending van een of meer assumpties, voeren we paramatervrije Wilcoxon-rangtekentoeetsen ( $p < 0,05$ ) uit.

Om verschillen in DTI-parameters (FA en ADC) tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD te vinden, hanteren we dezelfde methode zoals hierboven beschreven. Omdat sommige studies suggereren dat de handvoorkeur een invloed heeft op de macro- en microstructurele eigenschappen van witte stofbanen (e.g.: corpus callosum, Westerhausen et al., 2004; cingulum: Gong et al. 2005), beperken we ons in dit onderzoek tot rechtshandige kinderen met OD. Daarom matchen we ze enkel met rechtshandige controles. Verder nemen we geslacht, leeftijd en PIQ op als matchingsparameters.

### 2.3.3 Lateralisatie-indexen

Om de structurele lateralisatie te evalueren, wordt bij elke deelnemer de lateralisatie index (LAT) van de FA en het volume (Vandermosten, Poelmans, et al., 2013; p. 2090) berekend voor elke witte stofbaan:

$$LAT = \frac{X_{links} - X_{rechts}}{X_{links} + X_{rechts}}, \quad X = FA \text{ of } LAT$$

Een negatieve LAT wijst op een grotere rechterhemisferische waarde van de DTI-maat en dus op een rechterhemisferische structurele lateralisatie. Een positieve LAT staat voor een linkerhemisferische structurele lateralisatie. Bedraagt de LAT een waarde dicht bij nul, dan is er geen structurele asymmetrie aanwezig. Als de normaliteitsassumptie opgaat, wordt in een volgende stap a.d.h.v. een t-toets voor één steekproef ( $p < 0,05$ ) geëvalueerd, of de LAT significant afwijkt van nul. Gelden de aannames niet, dan

gebruiken we hiervoor de parameter vrije Wilcoxon rang-tekentoetsen ( $p < 0,05$ ). Vervolgens berekenen we gepaarde toetsen om na te gaan of de  $LAT_{FA}$  en  $LAT_{VOL}$  van de linkshandige typisch ontwikkelende kinderen significant verschilt van de rechtshandige groep.

#### 2.3.4 Correlaties tussen DTI-parameters en taalvaardigheid

Om de structurele connectiviteit te relateren aan gedragsmatige metingen berekenen we per wittestofbaan de leeftijdsgecontroleerde correlaties tussen de vijf DTI-maten en de resultaten op de (sub)tests van de PPVT-III-NL en de CELF-4<sup>NL</sup>. Omdat we de leeftijdsgewogen percentielscores van de subtests gebruiken, controleren we correlaties niet voor leeftijd. We berekenen de correlaties afzonderlijk voor de linkshandige typisch ontwikkelende kinderen, de rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen en de OD-groep.

Voor de variabelen die voldoen aan de normaliteitsassumptie, opteren we voor Pearson correlaties ( $p < 0,065$ ). Wijken de betrokken variabelen significant af van de normale distributie, dan rapporteren we parameter vrije Spearman's  $\rho$  (rho) correlatiecoëfficiënten ( $p < 0,065$ ).

Omdat we voor elke DTI-parameter van alle onderzochte wittestofbanen meerdere correlaties berekenen, moeten we corrigeren voor kanskapitalisatie. We opteren hierbij voor de methode van Benjamini en Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995). Deze procedure laat toe om de *false discovery rate* (FDR), d.i. de verhouding vals positieve significante resultaten, te controleren. In ons onderzoek zullen we een FDR van 10% gebruiken om vals negatieve resultaten te beperken (McDonald 2014).



### 3 RESULTATEN

#### 3.1 Demografische gegevens van de proefgroepen

##### 3.1.1 Typisch ontwikkelende kinderen

In deze studie werden oorspronkelijk 63 typisch ontwikkelende kinderen geïnccludeerd. Eén deelnemer wordt echter geëxcludeerd omwille van lage scores op de taalsubtests ( $P_c < 10$ ). De huidige proefgroep bestaat uit 29 jongens (47%) en 33 meisjes (53%). De gemiddelde leeftijd van deze kinderen bedraagt 140 (SD 23) maanden op het moment van de testing. Zesentwintig van de kinderen zijn linkshandig (42%) en 36 rechtshandig (58%). De linkshandige proefgroep is samengesteld uit 13 meisjes (50%) en 13 jongens (50%), met een gemiddelde leeftijd van 139 (SD 24) maanden. In de rechtshandige proefgroep bevinden zich 20 meisjes (56%) en 16 jongens (44%), met een gemiddelde leeftijd van 141 (SD 23) maanden.

In onze studie hebben we 26 links- en rechtshandige kinderen aan elkaar gematcht. De linkshandige subgroep korten we af door 'LH', de rechtshandige subgroep door 'RH'. Tabel 5 toont een overzicht van de geslachts-, leeftijds-, en TIQ-verdeling van beide deelgroepen. Er worden geen significante verschillen gevonden in de leeftijd van de linkshandige en rechtshandige subgroep ( $p = .25$ ). Ook m.b.t. het TIQ verschillen beide proefgroepen niet van elkaar ( $p = .99$ ).

Tabel 5: *Demografische gegevens van de typisch ontwikkelende kinderen.*

	LH	RH	Toetsstatistiek	Sig.
<b>Geslacht (man/vrouw)</b>	13/13	14/12	/	/
<b>Gem. leeftijd (maanden)</b>	139 (SD 24)	141 (SD 24)	$t(25) = -1.17$	$p=.25$
<b>Gem. TIQ (Pc.)</b>	68	68	$t(23) = -.07$	$p=.99$

LH = linkshandige proefgroep ; RH = rechtshandige proefgroep ; gem. = gemiddelde ; TIQ = totaal IQ, gemeten a.d.h.v. de WISC-III-NL.

### 3.1.2 OD-groep

De groep van kinderen met OD bestaat uit 15 deelnemers: 10 jongens en 5 meisjes. De gemiddelde leeftijd van deze kinderen bedraagt 124 maanden (SD = 27 maanden). Alle deelnemers hebben een rechtse handvoorkeur.

In de pilot study hebben we de kinderen met OD gematcht met rechtshandige kinderen uit de controlegroep o.b.v. leeftijd en geslacht. Er blijkt echter een significant leeftijdsverschil tussen de OD-groep (gem. = 124 maanden, SD = 27 maanden) en de controlegroep (gem. = 127 maanden, SD = 24 maanden),  $t(15) = -2.66$ ,  $p = .018$ . De aanvankelijke matching wordt daarom achterwege gelaten. In plaats van gepaarde toetsen, zullen we derhalve onafhankelijke t-toetsen gebruiken om de OD-groep te vergelijken met de volledige groep rechtshandige controlekinderen (N=36).

## 3.2 Beeldvormingsonderzoek

### 3.2.1 Inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid

Tabel 6 geeft de intraklasse correlaties van de FA en ADC waarden van de SLF-tractografie weer (*two-way random ANOVA-model, absolute agreement, single measures*). We vinden een excellente interbeoordelaarsbetrouwbaarheid terug bij de FA-waarde van de linker en rechter SLF (ICC = 0,81 resp. 0,85) alsook bij de ADC-waarde van de rechter SLF (ICC = 0,93). Voor de ADC-waarde van de linker SLF blijkt een goede interbeoordelaarsbetrouwbaarheid (ICC = 0,71).

Tabel 6. *Intraklasse correlaties van de SLF-tractografie*

FA	ICC (95% BI)	ADC	ICC (95% BI)
SLF links	0,81 (0,66-0,90)	SLF links	0,71 (0,50-0,84)
SLF rechts	0,85 (0,72-0,92)	SLF rechts	0,93 (0,86-0,96)

BI = betrouwbaarheidsinterval



### 3.2.2 Groepsverschillen in DTI-parameters

Uit de gepaarde t-toetsen blijken 9 significante structuurverschillen in de onderzochte wittestofbundels tussen de groep linkshandige en de eraan gematchte groep rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen. Ten eerste bieden de resultaten evidentie dat rechtshandige kinderen een langere linkerhemisferische SLF, EC/FFOI en UF hebben. Ook met betrekking tot de ADC-waarden worden significante groepsverschillen gevonden. De linkshandige proefgroep heeft namelijk een kleinere ADC in de linkerhemisferische MdLF, ILF en EC/FFOI alsook in de rechterhemisferische ILF. Met andere woorden, de mate van vrije diffusie in deze wittestofbanen is lager voor de linkshandige typisch ontwikkelende kinderen. Een ander significant onderscheid betreft het aantal gereconstrueerde banen in de linker ILF. Dit aantal ligt namelijk hoger bij de rechtshandige proefgroep in vergelijking met de linkshandigen. Tot slot stellen we een significant groepsverschil vast in het volume van de linker ILF. Tabel 7 geeft een overzicht van de significante groepsverschillen in DTI-maten tussen linkshandige en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.

Tabel 7: *Significante groepsverschillen in DTI-parameters tussen linkshandige en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.*

DTI-parameter	LH Gem. (SD)	RH Gem. (SD)	Gepaarde samples toets		
			Toetsstatistiek	df	Sig.
<b>N°</b>					
Linker ILF	288.88*10 <sup>8</sup> (133.20*10 <sup>8</sup> )	404.44*10 <sup>8</sup> (161.60*10 <sup>8</sup> )	t=-2.89	24	.008
<b>TL (mm)</b>					
Linker SLF	78,03 (1.07)	84.58 (8.87)	t=-2.34	25	.028
Linker EC/FFOI	146.68 (8.28)	151.43 (7.46)	t=-2.10	25	.046
Linker UF	86,46 (5.90)	91.90 (5.91)	t=-3.60	25	.001
<b>VOL (mm<sup>3</sup>)</b>					
Linker ILF	10 458.10 (2 937.90)	12 944.99 (3 176.71)	t=-3.08	24	.005
<b>ADC (mm<sup>2</sup>/s)</b>					
Linker MdLF	737.54*10 <sup>-6</sup> (25.30*10 <sup>-6</sup> )	756.36*10 <sup>-6</sup> (18.09*10 <sup>-6</sup> )	t=-3.88	25	.001

Linker ILF	748.74*10 <sup>-6</sup> (24.98*10 <sup>-6</sup> )	772.78*10 <sup>-6</sup> (41.12*10 <sup>-6</sup> )	t=-2.44	25	.022
Linker EC/FFOI	752.11*10 <sup>-6</sup> (21.95*10 <sup>-6</sup> )	769.89*10 <sup>-6</sup> (24.35*10 <sup>-6</sup> )	t=-3.03	25	.006
Rechter ILF <sup>a</sup>	761*10 <sup>-6</sup>	777*10 <sup>-6</sup>	Z=-2.12	/	.034

<sup>a</sup>In deze gevallen wordt een Mann-Whitney toets gebruikt. In de plaats van het gemiddelde, wordt de mediaan weergegeven.

Omdat de OD-groep niet adequaat gematcht kon worden aan de controlegroep (zie paragraaf 3.1.2), gebruiken we onafhankelijke t-toetsen om groepverschillen in DTI-maten tussen beide groepen op te sporen. Alle kinderen met OD zijn rechtshandig. Daarom kiezen we ervoor om de OD-groep te vergelijken met de volledige rechtshandige proefgroep. Aangezien de standaard onafhankelijke *student's* t-test niet robuust is voor verschillen in groepsomvang, opteren we voor Welch's t-test ( $p < 0,05$ ) in de gevallen waarin de normaliteitsassumptie opgaat. Deze toetsingsprocedure levert namelijk minder type I-fouten op wanneer de omvang van beide proefgroepen ongelijk is, terwijl het onderscheidingsvermogen weinig verschilt van dat van een *student's* t-test (Ruxton, 2006). Bij schending van de normaliteitsassumptie, doen we een beroep op de parameter vrije Mann-Whitney toets ( $p < 0,05$ ).

De toetsingsprocedures leveren 8 significante verschillen op tussen kinderen met en zonder OD. Een eerste reeks bevindingen betreft het aantal gereconstrueerde vezelbanen. Dit aantal is bij de controle-groep significant groter in de linker ILF en significant kleiner in de rechter SLF en in de linker UF. Ook met betrekking tot de lengte van de wittestofbanen tonen zich significante verschillen tussen de kinderen met OD en de controles. Zo is de linker SLF langer in de controlegroep, terwijl de rechter SLF langer is in de OD-groep. Daarnaast vinden we bij twee banen een significant grotere volume in de OD-groep, meer bepaald bij de rechter SLF en de linker UF. Tot slot blijkt de FA van de linker SLF significant hoger te zijn in de controlegroep. Met andere woorden, de mate waarin de diffusie in de linker SLF gehinderd wordt is groter bij typisch ontwikkelende (rechtshandige) kinderen dan bij kinderen met OD. Tabel 8 geeft een overzicht van alle significante groepsverschillen.

Tabel 8: *Significante groepsverschillen in DTI-parameters tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD.*

DTI-parameter	Controles Gem. (SD)	OD-groep Gem. (SD)	Onafhankelijke samples toets		
			Toetsstatistiek	df	Sig.
<b>N°</b>					
Rechter SLF	41 477.78*10 <sup>6</sup> (20 251.56*10 <sup>6</sup> )	63 787.50*10 <sup>6</sup> (23 286.30*10 <sup>6</sup> )	t=3.32	26	.003
Linker ILF <sup>a</sup>	34 00.00*10 <sup>6</sup>	22 60.00*10 <sup>6</sup>	Z=-2.17	/	.030
Linker UF <sup>a</sup>	12 00.00*10 <sup>6</sup>	20 20.00*10 <sup>6</sup>	Z=-3.08	/	.002
<b>TL (mm)</b>					
Linker SLF	83.10 (8.97)	75.03 (1.49)	t=2.67	25	.013
Rechter SLF	72.73 (7.89)	78.51 (7.81)	t=2.46	29	.020
<b>VOL (mm<sup>3</sup>)</b>					
Rechter SLF	14 644.09 (5319.50)	20 793.81 (4674.00)	t=4.19	33	< .001
Linker UF <sup>a</sup>	6023.44	7281.12	Z=-2.81	/	.005
<b>FA</b>					
Linker SLF	.453 (.021)	.435 (.029)	t=2.25	23	.035

<sup>a</sup>In deze gevallen wordt een Mann-Whitney toets gebruikt. In de plaats van het gemiddelde, wordt de mediaan weergegeven.

### 3.2.3 Lateralisatie van de FA en het volume van de witte stofbanen

Uit de statistische analyse blijkt dat slechts één lateralisatiemaat in de linkshandige subgroep (N = 26) significant afwijkt van 0, met name de gemiddelde LAT-FA van de SLF. In de rechtshandige subgroep (N = 26) weerhouden we 6 lateralisatie-indexen waarvan het gemiddelde significant van nul devieert. Vijf van deze maten hebben een positief teken, meer bepaald de FA van de SLF, MdLF en ILF alsook het volume van de ILF en EC/FFOI. De gemiddelde LAT-VOL van de UF heeft, daarentegen, een negatief teken in deze proefgroep. Tabel 9 toont een overzicht van de LAT-waarden die significant afwijken van nul.

Tabel 9: LAT-waarden die significant afwijken van nul.

Linkshandigen	Gem.	SD	95% BI		t	df	Sig.
			Onder	Boven			
LAT-FA SLF	.013	.03	.00	.03	2.17	25	.040

Rechtshandigen	Gem.	SD	95% BI		t	df	Sig.
			Onder	Boven			
LAT-FA SLF	.026	.03	.01	.04	4.65	25	< .001
LAT-FA MdLF	.012	.02	.00	.02	2.59	25	.016
LAT-FA ILF	.021	.02	.01	.03	5.76	25	< .001
LAT-VOL ILF	.096	.14	.04	.15	3.51	25	.002
LAT-VOL EC/FFOI	.050	.11	.00	.09	2.25	25	.033
LAT-VOL UF	-.100	.10	-.14	-.06	-5.17	25	< .001

Een vergelijking van de gemiddelde LAT-waarden tussen de links- en rechtshandige subgroep levert één significant resultaat op, namelijk de LAT-VOL van de UF,  $t(25) = 2.38$ ,  $p = .025$ . In de linkshandige subgroep neemt deze index een gemiddelde waarde aan van  $-.008$ , terwijl deze  $-.10$  bedraagt in de rechtshandige subgroep. Tabel 10 geeft dit significant resultaat weer.

Tabel 10: Significante groepsverschillen in lateralisatie-indexen tussen linkshandige en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.

LAT	Gem. verschil	SD	95% BI		t	df	Sig.
			Onder	Boven			
LAT-VOL UF	.092	.20	.01	.17	2.38	25	.025

Om een beter zicht te krijgen op groepsverschillen in de structurele lateralisatie van de FA en het volume, stellen we drie categorieën van lateralisatie op. Elke deelnemer wordt in één en slechts één van de categorieën ondergebracht. Deze categorieën, met hun bijbehorende criteria, definiëren we als volgt: links gelateraliseerd ( $LAT > 0$ ), rechts gelateraliseerd ( $LAT < 0$ ) en bilateraal ( $LAT = 0$ ). Alvorens de classificatie uit te voeren, ronden we de lateralisatie-indexen af op twee cijfers na de komma. Hierdoor komen deelnemers met een LAT-waarde kleiner dan  $|.01|$  terecht in de categorie 'bilateraal'. Via deze methode wordt abstractie gemaakt van de grootte van de lateralisatie, zodat enkel informatie m.b.t. de richting resteert. Tabel 11 toont het percentage deelnemers per categorie per baan en dit afzonderlijk voor de links- en rechtshandige proefgroep.

Tabel 11: *Frequentieverdeling van de richting van de lateralisatie per wittestofbaan per subgroep.*

<b>Linkshandig (N=26)</b>	<b>SLF</b>	<b>MdLF</b>	<b>ILF</b>	<b>EC/FFOI</b>	<b>UF</b>
<b>LAT-FA</b>					
Links gelateraliseerd	58%	69%	65%	69%	38%
Rechts gelateraliseerd	35%	23%	27%	31%	46%
Bilateraal gelateraliseerd	8%	8%	8%	0%	15%
<b>LAT-VOL</b>					
Links gelateraliseerd	50%	46%	54%	50%	35%
Rechts gelateraliseerd	50%	54%	46%	46%	58%
Bilateraal gelateraliseerd	0%	0%	0%	4%	8%
<b>Rechtshandig (N = 26)</b>	<b>SLF</b>	<b>MdLF</b>	<b>ILF</b>	<b>EC/FFOI</b>	<b>UF</b>
<b>LAT-FA</b>					
Links gelateraliseerd	81%	65%	81%	38%	65%
Rechts gelateraliseerd	15%	19%	8%	38%	27%
Bilateraal gelateraliseerd	4%	15%	12%	23%	8%
<b>LAT-VOL</b>					
Links gelateraliseerd	65%	50%	81%	65%	12%
Rechts gelateraliseerd	35%	50%	15%	31%	81%
Bilateraal gelateraliseerd	0%	0%	4%	4%	8%

Om na te gaan of de frequentieverdeling van de LAT-FA/LAT-VOL van een bepaalde wittestofbaan significant verschillend is voor links- en rechtshandige kinderen gebruiken we een 2x3 Chi<sup>2</sup>-test ( $\alpha = .05$ ). Uit deze test blijkt enkel een significant verschil in deze frequentieverdeling bij de LAT-FA van de EC/FFOI,  $\chi^2 (2, N = 52) = 8.51, p = .014$  en bij de LAT-VOL van de ILF,  $\chi^2 (2, N = 52) = 6.40, p = .041$ .

### 3.3 Correlaties tussen DTI-parameters en de taalttestscores

In deze paragraaf komen de resultaten van de correlaties tussen de DTI-parameters en taalscores aan bod voor de typisch ontwikkelende kinderen (paragraaf 3.3.1) en voor de kinderen met OD (paragraaf 3.3.2).

### 3.3.1 Typisch ontwikkelende kinderen

Er blijken in totaal 53 significante correlaties tussen de DTI-parameters en de kern- en indexscores van de CELF-4<sup>NL</sup> bij typisch ontwikkelende kinderen. Na de Benjamini-Hochberg correctie blijven echter 13 significante correlaties over, meer bepaald vier in de linkshandige en negen in de rechtshandige proefgroep. In wat volgt bespreken we enkel de resultaten die de correctie overleefden.

In de rechtshandige proefgroep vinden we overwegend significante correlaties tussen de ADC en de kern- en indexscores terug (8/9). Met andere woorden, hoe beter de taalscore, hoe lager de ADC en dus hoe lager de mate van vrije diffusie. De richting van de correlatiecoëfficiënt is hierbij steeds negatief. Slechts eenmaal blijkt een significante correlatie tussen een andere DTI-maat en de taaltestscores in deze proefgroep. Meer bepaald gaat het om een positieve correlatie tussen de lengte van de rechter EC/FFOI en de kernscore. Verder vinden we enkel significante resultaten voor DTI-maten van de rechter SLF, ILF en EC/FFOI alsook de bilaterale MdLF.

Bij de linkshandige typisch ontwikkelende kinderen weerhouden we twee correlaties met N° en twee correlaties de met TL. Beide verbanden met N° worden teruggevonden in de rechter MdLF, terwijl de correlaties met de TL horen bij de linker MdLF en UF. Alle correlaties met de significante DTI-maten van de linker en rechter MdLF hebben een negatieve richting. De correlatie tussen de TL van de UF en de taalscore is daarentegen positief.

Bekijken we de grootte van de correlatiecoëfficiënten, dan vinden we zesmaal een waarde tussen .3 en .5 (zwak verband) en vijfmaal een waarde tussen .5 en .59 (matig-sterk verband).

Tabellen 12 en 13 geven een overzicht van de significante correlaties tussen DTI-parameters en de kern- en indexscores weer voor de groep linkshandige resp. rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.

Tabel 12: *Significante correlaties tussen DTI-parameters en kern-en indexscores bij typisch ontwikkelende linkshandige kinderen.*

Baan	DTI-parameter	Taalscore	Correlatiecoëfficiënt	Sig.	N
Linker SLF	N°	KS	$\rho=.44$	.023	26
		TII	$\rho=.34$	.044	26
	VOL	KS	$\rho=.41$	.039	26
		TII	$\rho=.42$	.035	26
Linker MdLF	TL	TII	$\rho=-.49$	.011 <sup>a</sup>	26
Rechter MdLF	N°	KS	$\rho=-.39$	.050 <sup>a</sup>	26
		ETI	$\rho=-.47$	.016 <sup>a</sup>	26
		TVI	$\rho=-.43$	.030	26
	FA	TVI	$\rho=-.40$	.044	26
Rechter ILF	ADC	ETI	$\rho=.42$	.034	26
		TVI	$\rho=.40$	.044	26
Linker EC/FFOI	VOL	KS	$\rho=.38$	.059	26
Rechter EC/FFOI	N°	KS	$\rho=.44$	.029	25
	TL	KS	$\rho=.39$	.054	25
		ETI	$\rho=.45$	.024	25
	VOL	KS	$\rho=.42$	.037	25
Linker UF	TL	KS	$\rho=.59$	.002 <sup>a</sup>	26
		ETI	$\rho=.42$	.034	26
		TII	$\rho=.43$	.027	26

a. Significante correlaties na Benjamini-Hochberg correctie.

Tabel 13: *Correlaties tussen DTI-parameters en kern-en indexscores bij typisch ontwikkelende rechtshandige kinderen.*

Baan	DTI-parameter	Taalscore	Correlatiecoëfficiënt	Sig.	N
Linker SLF	ADC	RTI	$\rho=-.35$	.037	36
Rechter SLF	ADC	KS	$\rho=-.32$	.057	36
		RTI	$\rho=-.57$	< .001 <sup>a</sup>	36
		TVI	$\rho=-.47$	.004 <sup>a</sup>	36
Linker MdLF	ADC	KS	$\rho=-.31$	.063	36
		RTI	$\rho=-.55$	.001 <sup>a</sup>	36
Rechter MdLF	ADC	KS	$\rho=-.41$	.013 <sup>a</sup>	36
		RTI	$\rho=-.55$	< .001 <sup>a</sup>	36
		TII	$\rho=-.32$	.058	36
		TVI	$\rho=-.35$	.034	36
Linker ILF	VOL	ETI	$\rho=.33$	.052	36

	ADC	KS	$\rho=-.39$	.021	35	
		RTI	$\rho=-.40$	.018	35	
		TVI	$\rho=-.44$	.009	35	
Rechter ILF	N°	KS	$\rho=.33$	.052	36	
		ETI	$\rho=.35$	.035	36	
		TVI	$\rho=.39$	.018	36	
	VOL	KS	$\rho=.36$	.029	36	
		ETI	$\rho=.40$	.017	36	
	ADC	KS	$\rho=-.37$	.025 <sup>a</sup>	36	
		RTI	$\rho=-.38$	.022 <sup>a</sup>	36	
		TVI	$\rho=-.41$	.012 <sup>a</sup>	36	
	Rechter EC/FF	TL	KS	$\rho=.50$	.002 <sup>a</sup>	36
RTI			$\rho=.31$	.064	36	
ETI			$\rho=.35$	.036	36	
VOL		KS	$\rho=.37$	.027	36	
		ETI	$\rho=.31$	.063	36	
ADC		RTI	$\rho=-.35$	.036	36	
Linker UF		N°	KS	$\rho=.33$	.046	36
			ETI	$\rho=.32$	.054	36
		VOL	KS	$\rho=.36$	.030	36
	ETI		$\rho=.38$	.021	36	
	TII		$\rho=.32$	.056	36	
Rechter UF	FA	KS	$\rho=.33$	.049	36	

a. Significante correlaties na Benjamini-Hochberg correctie.

Beschouwen we de correlaties tussen de DTI-parameters en de resultaten op de PPVT en de subtests van de CELF-4<sup>NL</sup>, dan weerhouden we 128 significante resultaten. Na correctie voor kanskapitalisatie blijven echter 25 significante bevindingen over. In wat volgt bespreken we enkel de verbanden die na de correctie nog significant blijken.

Elf van de correlaties worden teruggevonden in de linkshandige en veertien in de rechtshandige proefgroep. In beide subgroepen blijken meer structuur-functieverbanden bij de rechterhemisferische banen dan bij de linkerhemisferische (LH: 7 resp. 4; RH: 9 resp. 5). Verder zijn er 9 zwakke ( $r=.3$  tot  $.5$ ) en 16 matig-sterke correlaties ( $r=.5$  tot  $.7$ ). De DTI-maat die het meest frequent significante correlaties met de taalsubtests oplevert is de ADC (18/25; 72%). In het merendeel van de gevallen wordt een negatief verband tussen de ADC-waarde en de taalscores aangetroffen (15/18; 83%). Viermaal vinden we een



significante correlatie tussen de TL en de (sub)testcores. De drie overige structuurmaten - N°, TL en VOL - leveren slechts één keer een significante correlatie op.

Er blijkt een verschil tussen de links- en rechtshandige subgroep wat betreft de wittestofbanen waarvoor significante correlaties gevonden. Bij de linkshandigen treffen we met name verbanden aan bij de linker MdLF en UF alsook de rechter SLF, MdLF, ILF en EC/FFOI. In de rechtshandige proefgroep worden daarentegen significante relaties gevonden in de linker SLF en MdLF alsook de rechter SLF, MdLF, ILF en EC/FFOI.

Tabellen 14 en 15 geven de significante correlaties tussen de DTI-maten en de taalscores weer voor de linkshandige resp. rechtshandige proefgroep.

Tabel 14: *Significante correlaties tussen DTI-parameters en de subtestcores bij typisch ontwikkelende linkshandige kinderen.*

Baan	DTI-maat	Subtest	Correlatie coëfficiënt	Sig.	N
Linker SLF	FA	ZF	$\rho=.368$	.064	26
	ADC	FB	$\rho=-.595$	.007	19
	VOL	WC-R	$\rho=.371$	.062	26
Rechter SLF	TL	WC-R	$\rho=.378$	.057	26
	ADC	BAV	$\rho=-.380$	.056	26
		FB	$\rho=-.684$	.001 <sup>a</sup>	19
	VOL	WA	$\rho=.411$	.041	25
Linker MdLF	N°	TB	$\rho=-.478$	.016	25
		CHA	$\rho=.427$	.033	25
	TL	TB	$\rho=-.383$	.053	26
	FA	WA	$\rho=.396$	.050	25
	ADC	SR	$\rho=-.528$	.010 <sup>a</sup>	23
		FB	$\rho=-.618$	.005 <sup>a</sup>	19
		VOL	TB	$\rho=-.372$	.061
Rechter MdLF	N°	ZH	$\rho=-.433$	.027	26
		FB	$\rho=.486$	.035	19
	TL	BAV	$\rho=.486$	.012	26
		FB	$\rho=.528$	.020	19
	FA	ZS	$\rho=-.498$	.016	23
	ADC	FB	$\rho=-.671$	.002 <sup>a</sup>	19
	VOL	FB	$\rho=.435$	.063	19

Linker ILF	TL	WC-E	$\rho=-.414$	.038	25
		CHV	$\rho=.404$	.041	26
	ADC	FB	$\rho=-.463$	.046	19
Rechter ILF	N°	WC-E	$\rho=.421$	.036	25
		WA	$\rho=.387$	.056	25
		FB	$\rho=.450$	.054	19
	TL	WC-E	$\rho=-.417$	.038	25
		SR	$\rho=.404$	.041	26
	FA	SR	$\rho=.460$	.027	23
	ADC	DW/AW	$\rho=.498$	.010 <sup>a</sup>	26
		FB	$\rho=-.613$	.005 <sup>a</sup>	19
	VOL	WC-E	$\rho=.394$	.052	25
		FB	$\rho=.580$	.009	19
Linker EC/FFOI	N°	BAV	$\rho=.441$	.024	26
		WC-R	$\rho=.418$	.034	26
	FA	SR	$\rho=.430$	.040	23
		CHV	$\rho=.443$	.023	26
		FB	$\rho=.555$	.014	19
	ADC	FB	$\rho=-.516$	.024	19
	VOL	BAV	$\rho=.404$	.040	26
Rechter EC/FFOI	N°	ZH	$\rho=.400$	.048	25
		CHV	$\rho=.514$	.009	25
	TL	ZH	$\rho=.457$	.022	25
		ZF	$\rho=.457$	.392	25
	FA	DW/AW	$\rho=-.657$	< .001 <sup>a</sup>	26
	ADC	SR	$\rho=-.426$	.043	23
		FB	$\rho=-.621$	.005 <sup>a</sup>	19
	VOL	BAV	$\rho=.540$	.005 <sup>a</sup>	25
	Linker UF	N°	BAV	$\rho=.528$	.006
TL		PPVT	$r=.580$	.002 <sup>a</sup>	26
		ZF	$\rho=.507$	0,008 <sup>a</sup>	26
FA		ZH	$\rho=.379$	.056	26
		FB	$\rho=.500$	.029	19
VOL		BAV	$\rho=.407$	.039	26
Rechter UF	N°	DW/AW	$\rho=-.375$	.059	26
	FA	FB	$\rho=.560$	.013	19
	ADC	ZH	$\rho=-.410$	.037	26
		SR	$\rho=-.400$	.059	23

Afkortingen: N = aantal paren;  $\rho$  = Spearman's rho correlatiecoëfficiënt;  $r$  = Pearson correlatiecoëfficiënt

a. Significante correlaties na Benjamini-Hochberg correctie.

Tabel 15: *Significante correlaties tussen DTI-parameters en de subtestcores bij typisch ontwikkelende rechtshandige kinderen.*

Baan	DTI-maat	Subtest	Correlatie coëfficiënt	Sig.	N	
Linker SLF	N°	ZH	$\rho = -.366$	.031	35	
	TL	DW/AW	$\rho = .320$	.057	36	
	ADC	BAV	$\rho = -.515$	.001 <sup>a</sup>	36	
		WA	$\rho = .433$	.009 <sup>a</sup>	35	
	VOL	FB	$\rho = -.366$	.036	33	
		ZH	$\rho = -.326$	.056	35	
Rechter SLF	N°	CHV	$\rho = -.455$	.006	35	
	TL	WC-E	$\rho = .418$	.011	36	
	ADC	BAV	$\rho = -.505$	.002 <sup>a</sup>	36	
		WC-R	$\rho = -.325$	.053	36	
		SR	$\rho = -.408$	.021 <sup>a</sup>	32	
		WA	$\rho = .417$	.013 <sup>a</sup>	35	
	VOL	FB	$\rho = -.373$	.033	33	
		CHV	$\rho = -.351$	.038	35	
Linker MdLF	FA	SR	$\rho = -.392$	.026	32	
		CHA	$\rho = -.331$	.052	35	
	ADC	BAV	$\rho = -.590$	< .001 <sup>a</sup>	36	
		WC-R	$\rho = -.315$	.061	36	
		WC-E	$\rho = -.313$	.063	36	
		WA	$\rho = -.408$	.021 <sup>a</sup>	32	
		FB	$\rho = -.548$	.001 <sup>a</sup>	33	
	VOL	WC-R	$\rho = -.315$	.062	36	
Rechter MdLF	N°	WC-E	$\rho = .321$	.056	36	
	TL	PPVT	$\rho = .481$	.003 <sup>a</sup>	36	
		WC-R	$\rho = .378$	.023	36	
		WC-E	$\rho = .385$	.020	36	
		CHA	$\rho = .371$	.028	35	
		WA	$\rho = .403$	.016	35	
		SR	$\rho = -.370$	.037	32	
	FA	CHA	$\rho = -.352$	.038	35	
		BAV	$\rho = -.628$	< .001 <sup>a</sup>	36	
	ADC	BAV	$\rho = -.628$	< .001 <sup>a</sup>	36	
	VOL	WCE	$\rho = .351$	.036	36	
	Linker ILF	ADC	ZH	$\rho = -.350$	.039	35
		VOL	ZF	$\rho = .329$	.050	36
Rechter ILF	N°	ZF	$\rho = .580$	< .001 <sup>a</sup>	36	
		WC-E	$\rho = .319$	.058	36	
	TL	WC-E	$\rho = .322$	.055	36	
	FA	WC-R	$\rho = .352$	.035	36	
	ADC	ZH	$\rho = -.432$	.008 <sup>a</sup>	36	

		SR	$\rho=-.428$	.015 <sup>a</sup>	32
	VOL	ZF	$\rho=.421$	.011	36
		WC-R	$\rho=.320$	.057	36
		WC-E	$\rho=.464$	.004	36
Linker EC/FFOI	TL	TB	$\rho=-.380$	.022	36
	FA	CHV	$\rho=-.330$	.053	35
	ADC	BAV	$\rho=-.319$	.058	36
	VOL	WA	$\rho=.326$	.056	35
Rechter EC/FFOI	TL	PPVT	$\rho=.341$	.042	36
		BAV	$\rho=.326$	.052	36
		WC-E	$\rho=.446$	.006 <sup>a</sup>	36
	FA	CHV	$\rho=-.348$	.041	35
	VOL	PPVT	$\rho=.378$	.023	36
		WC-E	$\rho=.354$	.034	36
Linker UF	N°	BAV	$\rho=.328$	.051	36
		WC-R	$\rho=.380$	.022	36
		WC-E	$\rho=.374$	.025	36
	TL	BAV	$\rho=.363$	.030	36
	FA	PPVT	$\rho=.320$	.057	36
	ADC	BAV	$\rho=-.346$	.039	36
		FB	$\rho=-.377$	.031	33
	VOL	PPVT	$\rho=.348$	.038	36
		WC-R	$\rho=.386$	.020	36
		WC-E	$\rho=.442$	.007	36
		WA	$\rho=.319$	.062	35
Rechter UF	FA	PPVT	$\rho=.425$	.010	36
	ADC	BAV	$\rho=-.369$	.027	36
		ZS	$\rho=-.336$	.060	32
	VOL	PPVT	$\rho=.345$	.040	36
		TB	$\rho=-.398$	.016	36

a. Significante correlaties na Benjamini-Hochberg correctie.

### 3.3.2 Kinderen met OD

In de OD-groep levert de statistische analyse 13 significante correlaties op tussen DTI-parameters en de kern- en indexscores. Passen we de Benjamini-Hochberg correctie toe, dan blijven er nog acht significante resultaten over. Eenmaal gaat het om een zwakke correlatie ( $r=.3$  tot  $.5$ ), vijfmaal om een middelgrote correlatie ( $r=.5$  tot  $.7$ ) en tweemaal om een sterke correlatie ( $r=.7$  tot  $.9$ ). Zes van de acht verbanden vinden we terug bij de

linkerhemisferische banen, met name bij de SLF en EC/FFOI. De twee overige betreffen structuurmaten van de rechter MdLF. Voor alle DTI-parameters behalve voor N° en de ADC wordt minstens één significante correlatie gevonden. In deze gevallen gaat het steeds om positieve correlaties, behalve voor de paren TL-TVI en FA-TVI in de rechter MdLF.

Vergelijken we de significante correlaties gevonden in de OD-groep met die van de typisch ontwikkelende rechtshandige kinderen, dan stellen we geen overeenkomsten vast. De enige baan waarvoor in beide proefgroepen een significante relatie met de kern- en indexscores gevonden wordt, is de rechter MdLF. Het gaat hier echter om verschillende DTI-parameters en verschillende taalscores.

Tabel 16 geeft een overzicht van significante correlaties tussen de DTI-parameters en de kern- en indexscores van de OD-groep.

Tabel 16: *Significante correlaties tussen DTI-parameters en kern- en indexscores bij kinderen met OD.*

Baan	DTI-parameter	Taalscore	Correlatie coëfficiënt	Sig.	N
Linker SLF	N°	TII	$r=.48$	.060	16
		ETI	$r=.52$	.039 <sup>a</sup>	16
		TII	$r=.54$	.031 <sup>a</sup>	16
		KS	$\rho=.49$	.057 <sup>a</sup>	16
Rechter SLF	N°	RTI	$r=.55$	.026	16
Linker MdLF	VOL	TII	$r=.48$	.060	16
Rechter MdLF	TL	TVI	$r=-.71$	.003 <sup>a</sup>	15
	FA	TVI	$r=-.83$	< .001 <sup>a</sup>	15
Linker ILF	FA	RTI	$r=.49$	.055	16
Linker EC/FFOI	TL	ETI	$r=.57$	.022 <sup>a</sup>	16
		TII	$r=.58$	.018 <sup>a</sup>	16
		KS	$\rho=.56$	.023 <sup>a</sup>	16
Linker UF	TL	RTI	$r=.57$	.023	16

a. Significante correlaties na Benjamini-Hochberg correctie.



## 4 DISCUSSIE

### 4.1.1 Structuur-functierelaties bij typisch ontwikkelende kinderen

Om de interpretatie van de structuur-functierelaties te vergemakkelijken hebben we de verschillende subtests ingedeeld volgens taaldomein zoals beschreven in paragraaf 2.2.1.3. Tabel 17 geeft het resultaat van deze classificatie weer voor typisch ontwikkelende links- en rechtshandige kinderen.

Tabel 17: *Structuur-functie relaties volgens taaldomein bij typisch ontwikkelende kinderen*

Baan	Taaldomein	
	Linkshandigen	Rechtshandigen
Linker SLF		lexicon/semantiek R lexicon/semantiek P syntaxis R
Rechter SLF		lexicon/semantiek R lexicon/semantiek P syntaxis R
	fonologisch bewustzijn	
Linker MdLF	lexicon/semantiek R	lexicon/semantiek R lexicon/semantiek P syntaxis R
	fonologisch bewustzijn	fonologisch bewustzijn
Rechter MdLF		lexicon/semantiek R lexicon/semantiek P syntaxis R
	fonologisch bewustzijn	
Rechter ILF	lexicon/semantiek P	lexicon/semantiek R
	fonologisch bewustzijn	syntaxis P
Rechter EC/FFOI	lexicon/semantiek R lexicon/semantiek P syntaxis R	lexicon/semantiek P
	fonologisch bewustzijn	
Linker UF	lexicon/semantiek R syntaxis P	

P = productief ; R = receptief

Voor beide proefgroepen vinden we significante structuur-functierelaties terug in de bilaterale MdLF alsook de rechter SLF, ILF en EC/FFOI. Bovendien wordt enkel een associatie met de linker UF aangetroffen in de linkshandige proefgroep, terwijl alleen de rechtshandige proefgroep structuur-functieverbanden vertonen in de linker SLF. Deze bevindingen komen overeen met de idee dat taalverwerking beroep doet op een uitgebreid cortico-subcorticaal netwerk (cf. paragraaf 1.4.3 en 1.5.2). Merk op dat er significante associaties gevonden worden met micro- en macrostructurele eigenschappen van zowel linker- als rechterhemisferische vezelbanen. Deze vaststelling sluit aan bij fMRI-studies, waarbij kinderen een bilateraal activatiepatroon vertonen tijdens het uitvoeren van taaltaken (Gaillard et al., 2000; Holland et al., 2001; Brauer & Friederici, 2007; Szaflarski et al., 2007; Williams et al., 2013).

Met betrekking tot de aard van de gevonden structuur-functierelaties stellen we vast, dat enkel de linker en rechter MdLF in beide proefgroepen voldoen aan de hypothesen vermeld in paragraaf 1.7. Verder komen de associaties gevonden voor de rechter EC/FFOI van de linkshandige proefgroep volledig overeen met onze hypothese. We merken op dat onze hypothesen voornamelijk gebaseerd zijn op fMRI- en elektrostimulatie-studies uitgevoerd bij volwassenen. Het is mogelijk dat de onderzochte witte stofbanen bij kinderen andere functies vervullen dan die van volwassenen en dat daarom de hypothesen niet steeds volledig opgaan. Een andere verklaring luidt dat de afwezigheid van correlatie tussen een structuurmaat en een linguïstische functie niet uitsluit dat de witte stofbundel - of die gebieden die de bundel verbindt - betrokken zijn bij deze linguïstische functie. Wel betekent dit, dat de onderzochte witte stofeigenschap geen samenhang vertoont met de performantie op taken die deze taalfunctie meten.

Tegen onze verwachtingen in, blijken er grote verschillen tussen links- en rechtshandigen wat betreft de aard van de structuur-functieverbanden. Meer bepaald weerhouden we slechts drie gelijkenissen, met name de linker MdLF, die in beide groepen correleert met receptieve lexico-semantiek en fonologisch bewustzijn, en de rechter EC/FFOI die ongeacht de handvoorkeur in verband staat met productieve lexico-semantiek. Daarnaast blijken er meer rechterhemisferische structuur-functierelaties in de linkshandige proefgroep (8/12; 67%) dan in de rechtshandige proefgroep (9/16; 56%). Dit resultaat komt overeen met bevindingen uit functionele MRI-studies. In een onderzoek van



Pujol et al. (1999), bijvoorbeeld, activeerden linkshandige volwassenen linker- en rechterhemisferische gebieden bij het uitvoeren van een woordgeneratietaak. Bij rechtshandigen, daarentegen, werden enkel zones in de linkerhersen helft actief. De fMRI-studie van Szaflarski et al. (2012) toont aan, dat de proportie van symmetrische temporo-pariëtale activatie bij het genereren van werkwoorden groter is bij linkshandige kinderen in vergelijking met rechtshandigen. In de rechtshandige proefgroep blijkt het percentage van links gelateraliseerde activatie dan weer groter vergeleken met de linkshandige groep.

De vastgestelde verschillen tussen de links- en rechtshandige proefgroep reflecteren mogelijks een verschil in neurale architectuur. Een eerste verklaring binnen deze visie luidt, dat rechtshandige kinderen grotendeels dezelfde connecties gebruiken als linkshandige leeftijdsgenoten om taal te verwerken, maar dat afhankelijk van de handvoorkeur een gegeven wittestofbaan instaat voor andere aspecten van de taalverwerking. Sommige vezelbundels zouden enkel bij taalverwerking betrokken zijn bij linkshandige kinderen, bijvoorbeeld de linker UF, andere enkel bij rechtshandige kinderen, zoals de linker SLF. Een alternatieve verklaring binnen deze optiek is dat de wittestofbanen dezelfde taaldomeinen verzorgen, maar dat de mate van linguïstische specialisatie afhangt van de handvoorkeur. Een functionele connectiviteitsstudie van Abel et al. (2011) sluit aan bij deze hypothese. In dit onderzoek activeerden links- en rechtshandige volwassenen hetzelfde netwerk bij het benoemen van afbeeldingen. Bij linkshandige deelnemers was de rechterhemisferische fronto-temporale connectie evenwel sterker in vergelijking met de rechtshandige proefgroep en de homologe verbinding in de linkerhersen helft. Rechtshandigen, daarentegen, hadden een symmetrisch patroon van sterkte van connectiviteit. Verschillen in de mate van functionele connectiviteit resulteren mogelijks ook in verschillen in structuur-functierelaties. Een laatste verklaring voor het vastgesteld onderscheid tussen links- en rechtshandigen, is de beperkte omvang van de linkshandige proefgroep.

We concluderen dat onze gegevens aansluiten bij de idee dat linguïstische verwerking bij kinderen berust op een gedistribueerd bilateraal cortico-subcorticaal netwerk (cf. paragraaf 1.5.2). De organisatie van dit netwerk hangt mogelijks af van de handvoorkeur. Linkshandige typisch ontwikkelende kinderen lijken op groepsniveau een meer

rechterhemisferisch taalnetwerk te hebben, terwijl de taalfuncties meer bilateraal verdeeld lijken bij rechtshandige kinderen.

#### 4.1.2 Micro- en macrostructurele eigenschappen van taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen

Er blijkt een zeer grote interindividuele variatie in de macro- en microstructurele eigenschappen van de taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen (zie bijlage 2 voor een overzicht van descriptieve maten). Tevens bieden onze resultaten evidentie voor het bestaan van significante verschillen in witte stofparameters tussen links- en rechtshandige kinderen. Enkele linkerhemisferische vezelbanen tonen een hogere graad van macrostructurele ontwikkeling in de rechtshandige subgroep. Meer bepaald hebben de SLF, EC/FFOI en UF een grotere lengte en heeft de ILF zowel een groter volume als een groter aantal gereconstrueerde vezels. Omgekeerd lijken een aantal vezels in de linkshandige groep een sterkere mate van microstructurele organisatie te hebben in vergelijking met de rechtshandige kinderen. De ADC-waarden van de linkshandigen liggen immers significant lager in de linker MdLF, ILF en EC/FFOI alsook in de rechter ILF. Literatuur over de associatie tussen handvoorkeur en DTI-parameters is schaars. Powell et al. (2012) rapporteren dat rechtshandige volwassenen een hogere FA waarde hebben dan linkshandige in de linker UF en de SLF bilateraal. Dit effect vinden wij niet terug in onze studie. Verder treffen Powell et al. (2012) geen enkele keer grotere anisotropiewaarden aan in hun linkshandige proefgroep. Het verschil in resultaten tussen onze studie en de studie van Powell et al. (2012) kan te wijten zijn aan het leeftijdsverschil tussen de bestudeerde proefgroepen.

In de structurele lateralisatie van de taalgerelateerde witte stofbanen toont zich eveneens een grote inter-subjectvariabiliteit (zie bijlage 3 en paragraaf 3.2.3). Desondanks vinden we een zekere systematiek terug in de lateralisatie van de FA en het witte stofvolume. Ten eerste vertonen links- en rechtshandige kinderen een aantal gelijkenissen m.b.t. de structurele lateralisatie van de onderzochte witte stofbaanparameters. Zo blijkt in beide groepen een significant linksgelateraliseerde FA-waarde van de SLF, zoals gehypothetiseerd. Een significant groepsverschil in de

gemiddelde LAT-FA en de frequentieverdeling van de richting van de lateralisatie ontbreekt evenwel. Deze bevindingen komen gedeeltelijk overeen met die van Powell et al. (2012). In hun studie wordt namelijk een linksgelateraliseerde FA gevonden in de posterieure AF, die echter meer gelateraliseerd is bij de rechtshandige groep. Het verschil met ons onderzoek kan enerzijds te wijten zijn aan het leeftijdsverschil tussen beide proefgroepen (kinderen vs. volwassenen) en anderzijds aan het gegeven dat Powell et al. (2012) subcomponenten van de AF bestudeerden terwijl wij de SLF in zijn geheel onderzoeken. Voorts tonen beide typisch ontwikkelende subgroepen in onze studie geen verschil m.b.t. de lateralisatie van het volume van de SLF, noch wat betreft de gemiddelde LAT-VOL waarde noch de frequentieverdeling van de richting van de LAT-VOL. Meer bepaald lijkt het, dat in beide proefgroepen ongeveer even veel deelnemers een linkse asymmetrie hebben als een rechtse asymmetrie. Een laatste gelijkenis tussen links- en rechtshandige kinderen is de asymmetrie van het volume van de MdLF alsook de FA van de EC/FFOI en UF.

Ten tweede stellen we vast, dat linkshandige typisch ontwikkelende kinderen wat betreft FA en wittestofvolume geen structurele asymmetrieën vertonen in de MdLF, ILF, EC/FFOI en UF. Rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen tonen daarentegen een significante linkszijdige lateralisatie van de FA van de MdLF en ILF alsook van het volume van de EC/FFOI en de ILF. Hiermee moeten de hypothesen opgesteld in paragraaf 1.7 gedeeltelijk verworpen worden. Verder blijkt, tegen onze verwachtingen in, dat het volume van de rechter UF significant groter is dan dat van de linker homoloog bij rechtshandige kinderen. Merk op dat het volume van de UF de enige LAT-parameter is die significant verschilt tussen beide proefgroepen.

Tot slot weerhouden we slechts twee significante verschillen tussen links- en rechtshandige kinderen wat betreft de frequentieverdeling van de richting van de FA- en volume-lateralisatie. Deze verschillen duiken op bij de FA van de EC/FFOI en het volume van ILF om precies te zijn. Zoals hierboven vermeld, wordt er voor het volume van de ILF een linkszijdige lateralisatie gevonden in de rechtshandige proefgroep. Bij de linkshandigen zijn er ongeveer even veel deelnemers met een linker- als rechterlateralisatie van het volume van de ILF. Het verschil in frequentieverdeling van het volume van de EC/FFOI heeft wellicht te maken met het gegeven dat ongeveer een vierde

van de rechtshandige kinderen een bilateraal patroon vertoont, terwijl geen enkel linkshandig kind een asymmetrie van deze maat heeft. We merken tot slot op dat enige voorzichtigheid geboden is bij het interpreteren van de frequentieverdeling en de bijbehorende  $\chi^2$ -toetsen. Doordat het aantal proefpersonen per subgroep relatief laag is ( $N=26$ ), kunnen frequentieverschillen groter lijken dan ze zijn. Immers, een verschil van ongeveer vier procent komt overeen met het toevoegen of weglaten van één deelnemer. Bovendien leveren de  $\chi^2$ -toetsen onbetrouwbare resultaten op als de proefgrootte beperkt is.

Samengevat kunnen we stellen dat we evidentie vinden voor de invloed van handvoorkeur op micro-en macrostructurele eigenschappen en de structurele lateralisatie van de taalgerelateerde wittestofbanen. Enkele linkerhemisferische vezelbanen tonen een sterkere macrostructurele ontwikkeling in de rechtshandige proefgroep, terwijl sommige wittestofbundels beter ontwikkelde microstructurele eigenschappen hebben in de linkshandige proefgroep. Rechtshandigen kinderen vertonen frequent een linkszijdige structurele lateralisatie op groepsniveau, terwijl linkshandigen een meer bilateraal patroon hebben.

#### 4.1.3 Een vergelijking van de beeldvormingsparameters en structuur-functierelaties tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD: een pilootstudie

Onze bevindingen suggereren dat typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD van elkaar verschillen m.b.t. een aantal micro- en macrostructurele eigenschappen van taalgerelateerde wittestofbanen. Een eerste vaststelling is dat kinderen met OD een significant lagere FA-waarde hebben in de linker SLF vergeleken met typisch ontwikkelende leeftijdsgenoten. Dit gegeven komt overeen met de onderzoeksresultaten van Verhoeven et al. (2012) en Roberts et al (2014). Verder blijkt in onze studie de linker SLF significant korter te zijn in de OD-groep. Ons onderzoek biedt dus evidentie dat zowel microstructurele (FA) als macrostructurele (tractlengte) eigenschappen van de linker SLF onderontwikkeld zijn bij kinderen met OD. De rechter SLF vertoont daarentegen een omgekeerd patroon. Deze heeft namelijk een significant grotere tractlengte alsook een

significant groter volume en aantal gereconstrueerde tracts in de OD-groep. Ook het volume van de linker UF is significant groter in de OD-groep, zij het dat dit volumeverschil minder uitgesproken is dan dat van de rechter SLF (mediaan verschil UF = 1.3 cm<sup>3</sup>; mediaan verschil SLF = 5.9 cm<sup>3</sup>). Uit de literatuur blijkt dat kinderen met OD een groter cerebraal wittestofvolume hebben dan typisch ontwikkelende controles (Herbert et al., 2003). Soriano-Mas et al. (2009) bieden een fijnere lokalisatie van de volumeverschillen. Deze openbaren zich met name in de rechter mediale frontale gyrus en bilaterale MTG. Ons onderzoek komt evenwel niet helemaal overeen met de vaststelling van Soriano-Mas et al. (2009). De UF loopt namelijk noch door de mediale frontale gyrus noch door de MTG. De SLF mondt weliswaar uit in de MTG, maar we vinden een volumeverhoging van de SLF enkel terug voor de rechterbaan. Op basis van het onderzoek van Soriano-Mas et al. (2009), zouden we verwachten dat ook de linker SLF of een andere linkerhemisferische wittestofbaan die door de MTG loopt een grotere volume toont bij kinderen met OD. Tot slot melden we dat het aantal gereconstrueerde vezels van de linker ILF kleiner is in de OD-groep, terwijl dit aantal lager ligt voor de linker UF van de controles. Deze vaststelling kan niet in de literatuur teruggevonden worden.

We vinden slechts een beperkt aantal significante structuur-functierelaties tussen wittestofmaten en de kern- en indexscores bij kinderen met OD. Mogelijks is dit te wijten aan de kleine omvang van de OD-groep en de beperkte variatie in de taaltestscores. We merken geen enkele overeenkomst m.b.t. structuur-functierelaties op tussen de controle- en de OD-groep. Ook als we de structuurverschillen tussen de OD-groep en de typisch ontwikkelende kinderen vergelijken met de significante structuur-functieverbanden in de OD-groep, treffen we geen overeenkomsten aan.

We merken op dat de groep kinderen met en zonder OD van elkaar verschillen m.b.t. leeftijd. Meer bepaald ligt de gemiddelde leeftijd van de controlegroep significant hoger. De gevonden verschillen zouden dus ook een reflectie kunnen zijn van dit leeftijdsverschil. Daarenboven gelden onze resultaten i.v.m. de OD-groep enkel voor rechtshandige kinderen aangezien er zich geen linkshandige kinderen bevinden in deze proefgroep.

Er blijken duidelijke verschillen in de micro- en macrostructurele eigenschappen van de taalgerelateerde wittestofbanen alsook structuur-functierelaties tussen kinderen met en

zonder OD. Mogelijks maken deze deel uit van de neuro-anatomische basis van OD. Vervolgonderzoek met een grotere groep van kinderen met taalontwikkelingsstoornissen lijkt evenwel noodzakelijk om meer betrouwbare uitspraken hieromtrent toe te laten.

#### 4.1.4 Limitaties van de studie en suggesties voor verder onderzoek

Een eerste reeks van limitaties heeft te maken met de nadelen van de DTI als beeldvormingsmethode. Deze techniek kan de diffusie niet adequaat weergeven in regio's waar meerdere vezelbundels aanwezig zijn. Als de vezels elkaar kruisen, samenkomen of splitsen kunnen er banen worden geïdentificeerd die foutief zijn of niet bestaan. Ook is het niet mogelijk om anterograde connecties te differentiëren van retrograde. (Ciccarelli et al., 2008). Er zijn een aantal technieken ontwikkeld die de problemen in verband met meerdere vezelbundels oplossen, met name diffusion kurtosis imaging en constrained spherical deconvolution. Een ander nadeel van DTI is dat deze beeldvormingsmethode ook zeer gevoelig is voor bewegingen van de proefpersoon. Door de lange scantijd, neemt ook de kans op bewegingsartefactoren toe. Dit kan leiden tot wazige beelden en verlies van anatomische structuren (Aksoy et al., 2011).

Voorts is de gebruikte tractografische methode, met name ROI-gebaseerde manuele tractografie, subjectief. ROI-analyses gaan typisch gepaard met een grote interbeoordelaarsvariabiliteit alsook enige intrabeoordelaarsvariabiliteit (Cercignani 2010). Om de variabiliteit te minimaliseren, maken we gebruik van gevalideerde onderzoeksprotocollen (Wakana et al. 2007; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Makris et al. 2013). In ons onderzoek blijkt de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid van de SLF-aflijning bovendien goed tot excellent (cf. paragraaf 3.2.1).

Verscheidene studies suggereren dat de SLF en de FFOI uit deelsegmenten bestaan (SLF: Catani et al. 2005; Makris et al. 2005; Glasser & Rilling 2008. FFOI: Sarubbo et al. 2013). Elk SLF-segment werd recentelijk geassocieerd met een distinctieve functie (Robert et al. 2013; Dufau et al. 2014). In een vervolgstudie kunnen de relevante witte stofbanen gesegmenteerd worden om na te gaan of er ook significante structuur-functierelaties en groepsverschillen te vinden zijn voor deze segmenten.

In onze studie hebben we enkel intrahemisferische witte stofconnecties onderzocht. Aangezien wij indicaties hebben gevonden dat bij kinderen beide hemisferen betrokken zijn bij de taalverwerking, kan het interessant zijn om ook het corpus callosum in een vervolgstudie te betrekken. Recentelijk wordt het cerebellum geassocieerd met taalverwerking (De Smet et al. 2013). Ook de cerebro-cerebellaire banen vormen dus kandidaten voor een navolgend onderzoek.

Tot slot vermelden we dat de omvang van de twee gematchte groepen (links- en rechtshandigen resp. kinderen met en zonder OD) eerder beperkt is. Bovendien is er een significant leeftijdsverschil tussen de OD- en controlegroep. Een vervolgstudie met meer proefpersonen en een betere matching tussen de OD- en controlegroep lijkt nodig om meer betrouwbare uitspraken en generalisaties toe te laten.





## BESLUIT

Ons onderzoek bevestigt dat de structurele eigenschappen van linker- en rechterhemisferische taalgerelateerde witte stofbanen bij typisch ontwikkelende kinderen in verband staan met taalvaardigheidsmaten. Dit zet de hypothese kracht bij dat de neurale verwerking van taal berust op een gedistribueerd bilateraal cortico-subcorticaal netwerk. Om een beter zicht te krijgen op dit taalnetwerk, kunnen de gegevens uit de structurele beeldvorming ook gelinkt worden aan functionele beeldvormingsresultaten.

We vinden daarnaast evidentie dat de handvoorkeur mogelijk een invloed heeft op de organisatie en functionele lateralisatie van het taalnetwerk. Meer bepaald lijken linkshandige kinderen op groepsniveau een meer rechterhemisferisch taalnetwerk te hebben, terwijl de taalfuncties meer asymmetrisch verdeeld lijken bij de rechtshandige kinderen. Deze bevinding wordt ondersteund door de internationale onderzoeksliteratuur.

We hebben ook de structurele lateralisatie van taalgerelateerde witte stofbanen onderzocht. Hierin blijkt wederom een significante invloed van de handvoorkeur. Bij rechtshandigen treffen we namelijk overwegend linkszijdige lateralisaties van de FA en het volume aan op groepsniveau. Linkshandigen kinderen, daarentegen, hebben als groep voornamelijk een asymmetrisch lateralisatiepatroon.

Naast verschillen in structurele lateralisatie, blijken er ook verschillen in de micro- en macrostructurele eigenschappen op zich tussen links- en rechtshandigen. Enkele linkerhemisferische vezelbanen tonen namelijk een sterkere macrostructurele ontwikkeling in de rechtshandige proefgroep, terwijl sommige witte stofbundels beter ontwikkelde microstructurele eigenschappen hebben in de linkshandige proefgroep.

We voeren tot slot een exploratief onderzoek uit bij kinderen met OD. Hieruit blijken significante verschillen in witte stofstructuur tussen beide proefgroepen. De linker SLF van

kinderen met OD lijkt op micro- en macrostructureel vlak minder adequaat ontwikkeld. Ook de linker ILF blijkt bij deze groep minder gematureerd op macroniveau. De rechter SLF en de linker UF, daarentegen, vertonen een toegenomen volume bij kinderen met OD. Deze verschillen tussen kinderen met en zonder OD vormen mogelijks een neuro-anatomisch substraat van SLF, dat in de toekomst voor (vroeg)diagnostiek gebruikt zou kunnen worden. Vanwege de beperkte omvang van de OD-groep, is vervolgonderzoek echter nodig om deze uitspraak kracht bij te zetten.

## REFERENTIELIJST

- Abel, S., Huber, W., Weiller, C., Amunts, K. E., & S, H. (2011). The influence of handedness on hemispheric interaction during word production: insights from effective connectivity analysis. *Brain Connectivity*(1(3)), 219-231.
- Agosta, F., Galantucci, S., Canu, E., Cappa, S. F., Magnani, G., Franceschi, M., . . . Filippi, M. (2013). Disruption of structural connectivity along the dorsal and ventral language pathways in patients with nonfluent and semantic variant primary progressive aphasia: A DT MRI study and a literature review. *Brain & Language*(127), 157-166.
- Aksoy, M., Forman, C., Straka, M., Skare, S., Holdsworth, S., Hornegger, J., & Bammer, R. (2011). Real-time optical motion correction for diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*(66(2)), 366-378.
- Arbib, M. A. (2003). Part 1: Background. In *The Handbook of Brain Theory and Neural Networks* (p. 4). England: The MIT Press.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR IN BIOMEDICINE*(15), 435-455.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society*(57(1)), 289-300.
- Berenson, M. L., Levine, D. M., & Krehbiel, T. C. (2009). Chi-Square Tests and Nonparametric Tests. In M. L. Berenson, D. M. Levine, & T. C. Krehbiel, *Basic Business Statistics, 11/E* (pp. 462-475). Pearson.
- Berger, A. (2002). Magnetic resonance imaging. *British Medical Journal*( 324(7328)), 35.
- Berl, M., Mayo, J., Parks, E. N., Rosenberger, L., VanMeter, J., Ratner, N., . . . Gaillard, W. D. (2014). Regional Differences in the Developmental Trajectory of Lateralization of the Language Network. *Human Brain Mapping*(35), 270-280.
- Bernal, B., & Ardila, A. (2009). The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*(132), 2309-2316.
- Bernal, B., Rey, G., Dunoyer, C., Shanbhag, H., & Altman, N. (2010). Agenesis of the Arcuate Fasciculi in Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome. *Archives of Neurology*(67), 501-505.
- Bishop, D. V., & Leonard, L. B. (2000). *Speech and language impairments in children: causes, characteristics, intervention and outcome*. Hove, UK: Psychology Press.

- Bonekamp, D., Nagae, L. M., Degaonkar, M., Matson, M., Abdalla, W. M., Barker, P. B., . . . Horskáa, A. (2007). Diffusion tensor imaging in children and adolescents: Reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage*(34), 733-742.
- Borghesani, P. R., Madhyastha, T. M., Aylward, E. H., Reiter M, A., Swarny, B. R., Schaie, K. W., & Willis, S. L. (2013). The association between higher order abilities, processing speed and age are variably mediated by white matter integrity during typical aging. *Neuropsychologia*(51), 1435-1444.
- Brauer, J., Anwander, A., & Friederici, A. D. (2011). Neuroanatomical Prerequisites for Language Functions in the Maturing Brain. *Cerebral Cortex*(21), 459-466.
- Brauer, J., Anwander, A., Perani, D., & Friederici, A. D. (2013). Dorsal and ventral pathways in language development. *Brain & Language*(127).
- Brown, E. C., Jeong, J.-W., Muzik, O., Rothermel, R., Matsuzaki, N., Juhász, C., . . . Asano, E. (2014). Evaluating the Arcuate Fasciculus With Combined Diffusion-Weighted MRI Tractography and Electroencephalography. *Human Brain Mapping*(35(5)), 2333-2347.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological psychology*(54), 241-257.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in cognitive science*(9(3)), 104-110.
- Catani, M., & de Schotten, M. S. (2012). *Atlas of human brain connections*. New York: Oxford University Press.
- Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex*, 44, 953-961.
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. T. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*(44), 1105-1132.
- Catani, M., Allin, M. P., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M., & Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*(104(43)), 17163-17168.
- Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian Language Networks of the Human Brain. *Annals of Neurology*(57), 8-16.
- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*(126), 2039-2107.

- Cercignani, M. (2010). Strategies for Patient-Control Comparison of Diffusion MR Data. In K. J. Derek, *Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications* (p. 486). New York: Oxford.
- Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). MR Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychology Review*(20), 209-225.
- Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C., & Thompson, A. (2008). Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *The Lancet Neurology*(7), 715–727.
- Cicchetti, D. (1994). Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment*(6(4)), 284-290.
- Currie, S., Hoggard, N., Craven, I. J., Hadjivassiliou, M., & Wilkinson, I. D. (2013). Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal* (89), 209-223.
- de Champfleury, N. M., Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S., Machi, P., Le Bars, E., Bonafé, A., & Duffau, H. (2013). Middle longitudinal fasciculus delineation within language pathways: A diffusion tensor imaging study in human. *European Journal of Radiology*(82), 151-157.
- de Guibert, C. M., Jannin, P., Ferré, J. C., Tréguier, C., Barillot, C., Le Rumeur, E., . . . Biraben, A. (2011). Abnormal function lateralization and activity of language brain areas in typical specific language impairment (developmental dysphasia). *Brain*(134), 3304-3058.
- De Smet, H. J., Paquier, P., Verhoeven, J., & Mariën, P. (2013). The cerebellum: Its role in language and related cognitive and affective functions. *Brain and Language*(127(3)), 334-342.
- De Witt Hamer, P. C., Moritz-Gasser, S. M., Gatignol, P., & Duffau, H. (2011). Is the Human Left Middle Longitudinal Fascicle Essential for Language? A Brain Electrostimulation Study. *Human Brain Mapping*(32), 962-973.
- Déjèrine, J. J., & Dejerine-Klumpke, A. (1895). *Anatomie des centres nerveux* . Paris: Rueff.
- Devlin, J. T. (2008). Current Perspectives on Imaging Language. In E. Kraft, B. Gulyás, & E. Pöppel, *Neural Correlates of Thinking* (pp. 121-137 ). Berlin Heidelberg: Springer.
- Dick, A., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The Language Connectome: New Pathways, New Concepts. *The Neuroscientist*(20(5)), 453-467.
- Dronkers, N. (2000). The Pursuit of Brain–Language Relationships. *Brain and Language*(71), 59-61.
- Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited: New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*(46(4)), 927-934.

- Duffau, H., Cepelle, L., Sichez, N., Denvi, D., Lopes, M., Schiez, J. P., & Bitar, A. (2002). Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain*(125), 199-214.
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., & Capelle, L. (2005). New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*(128), 797-810.
- Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*(256), 382-389.
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain & Language*(131), 1-10.
- Everts, R., Lidzba, K., Wilke, M., Kiefer, C., Mordasini, M., Schroth, G., . . . Steinlin, M. (2009). Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Human Brain Mapping*(30), 473-483.
- Fernández-Miranda, J. C., Wang, Y., Pathak, S., Stefaneau, L., Verstynen, T., & Yeh, F. C. (2014). Asymmetry, connectivity, and segmentation of the arcuate fascicle in the human brain. *Brain Structure and Function*.
- Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*(23), 250-254.
- Friederici, A. D., Bahlmann, J., Heim, S., Schubotz, R., & Anwander, A. (2006). The brain differentiates human and non-human grammars: Functional localization and structural connectivity. (103), 2458-2463.
- Friederici, A. D., Brauer, J., & Lohmann, G. (2011). Maturation of the language network - From inter to intrahemispheric connectivities. *PLoS One*(6(6)).
- Friederici, A., von Cramon, D. Y., & Kotz, S. A. (2007). Role of the Corpus Callosum in Speech Comprehension: Interfacing Syntax and Prosody. *Neuron*(53), 135-145.
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D., & Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*(54), 180-185.
- Geschwind, n. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*(88), 585-644.
- Gil-Robles, S., Carvallo, S. T., del Mar Jimenez, M., Caicoya, A. G., Martinez, R., Ruiz-Ocaña, C., & Duffau, H. (2013). Double Dissociation Between Visual Recognition and Picture Naming:

- A Study of the Visual Language Connectivity Using Tractography and Brain Stimulation. *Neurosurgery*(72), 678-686.
- Glasser, M., & Rilling, J. (2008). DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cerebral Cortex*(18(11)), 2471-2482.
- Gong, G., Jianga, T., Zhua, C., Zanga, Y., Hea, Y., Xieb, S., & Xiaob, J. (2005). Side and handedness effects on the cingulum from diffusion tensor imaging. *NeuroReport*(16), 1701-1705.
- Graves, R. E. (1997). The Legacy of the Wernicke-Lichtheim Model. *Journal of the History of the Neurosciences*(6), 3-20.
- Griffiths, J. D., Marslen-Wilson, W. D., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2012). Functional Organization of the Neural Language System: Dorsal and Ventral Pathways. (23), 139-147.
- Hagmann, P., Jonasson, L., Maeder, P., Thiran, J. P., Weden, V. J., & Meuli, R. (2006). Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *RadioGraphics*(26), 205 -223.
- Hallgren, K. (2012). Computing Inter-Rater Reliability for Observational Data: An Overview and Tutorial. *The Quantitative Methods for Psychology*, 23-34.
- Hasan, K., Kamali, A., Abid, H., Kramer, L., Fletcher, J., & Ewing-Cobbs, L. (2010). Quantification of the spatiotemporal microstructural organization of the human brain association, projection and commissural pathways across the lifespan using diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*(214), 361-373.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*(4(4)), 131-138.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*(8), 393-402.
- Hildebrand, C., Remahl, S., Persson, H., & Bjartmar, C. (1993). Myelinated nerve fibres in the CNS. *Progress in Neurobiology*(40), 319-384.
- Holland, S. K., Plante, E., W, B. A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J., & Ball, W. S. (2001). Normal fMRI Brain Activation Patterns in Children Performing a Verb Generation Task. *NeuroImage*(14), 837-843.
- Holland, S. K., Vannest, J., Mecoli, M., Jacola, L. M., Tillema, J. M., Karunanayaka, P. R., . . . Byars, A. W. (2007). Functional MRI of Language Lateralization During Development in Children. *International Journal of Audiology*(46(9)), 533-551.
- Huisman, T. A. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*(10(1A)), S163-S171.

- Kümmerer, D., Hartwigsen, G., Kellmeyer, P., Glauche, V., Mader, I., Klöppel, S., . . . Saur, D. (2013). Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia. *Brain*(136), 619-629.
- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2009). Lateralization of the Arcuate Fasciculus from Childhood to Adulthood and its Relation to Cognitive Abilities in Children. *Human Brain Mapping*(30), 3563-3573.
- Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu, C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*(60), 340-352.
- Leclercq, D., Duffau, H., Delmaire, C., Capelle, L., Gatignol, P., Ducros, M., . . . Lehericy, S. (2010). Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *Journal of Neuroscience*(112), 503-511.
- Leemans A, J. B. (2009). ExploreDTI: a graphical toolbox for processing, analyzing, and visualizing diffusion MR data. *17th Annual Meeting of Intl Soc Mag Reson Med*, (p. 3537). Hawaii, USA.
- Lenroot, R. K., & Gied, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*(30), 719-729.
- Levelt, W. J. (1999). Models of word production. *Trens in Cognitive Sciences*(3(6)), 223-232.
- Liégeois, F. J., Mahony, K., Connelly, A., Pidgon, L., Tournier, J. D., & Morgan, A. T. (2013). Pediatric traumatic brain injury: Language outcomes and their relationship to the arcuate fasciculus. *Brain and Language*(127), 388-398.
- Lopez-Barroso, D., de Diego-Balaguer, R., Cunillera, T., Camara, E., Münte, T. F., & Rodriguez-Fornells, A. (2011). Language learning under working memory constraints correlates with microstructural differences in the ventral language pathway. *Cerebral Cortex*(21), 2742-2750.
- Makris, N., & Pandya, D. N. (2009). The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Structure and Function*(213(3)), 343-358.
- Makris, N., Kennedy, D., McInerney, S., Sorensen, A., Wang, R., Caviness, V., & Pandya, D. N. (2005). Segmentation of Subcomponents within the Superior Longitudinal Fascicle in Humans: A Quantitative, In Vivo, DT-MRI Study. *Cerebral Cortex*, 854-869.
- Makris, N., Preti, M. G., Asami, T., Pelavin, P., Campbell, B., Papadimitriou, G. M., . . . Kubicki, M. (2013). Human middle longitudinal fascicle: variations in patterns of anatomical connections. *Brain Structure and Function*(218), 951-968.



- Makris, N., Preti, M. G., Wassermann, D., Rathi, Y., M, P. G., Yergatian, C., . . . Kubicki, M. (2013). Human middle longitudinal fascicle: segregation and behavioral-clinical implications of two distinct fiber connections linking temporal pole and superior temporal gyrus with the angular gyrus or superior parietal lobule using multi-tensor tractography. *Brain Imaging and Behavior*(7(3)), 335-352.
- Maldonado, I. L., de Champfleury, N. M., Velut, S., Destrieux, C., Zemmoura, I., & Duffau, H. (2013). Evidence of a middle longitudinal fasciculus in the human brain from fiber dissection. *Journal of Anatomy*(223), 38-45.
- Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2011). Does the left superior longitudinal fascicle subserve language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Structure and Function*(216), 263-274.
- Mandonnet, E., Nouet, A., Gatignol, P., Capelle, L., & Dufau, H. (2007). Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*(130), 623-629.
- Martino, J., & De Lucas, E. M. (2014). Subcortical Anatomy of the Lateral Association Fascicles of the Brain: A Review. *Clinical Anatomy*(27), 563-569.
- McDonald, J. H. (2014). Multiple Testing. In J. H. McDonald, *Handbook of Biological Statistics* (pp. 259-260). Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing.
- Mills, B. D., Lai, J. . . , Erhart, M., Halgren, E., Reilly, J., Appelbaum, M., & Moses, P. (2013). Gray matter structure and morphosyntax within a spoken narrative in typically developing children and children with high functioning autism. *Developmental neuropsychology*(38(7)), 461-480.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*(51), 527-539.
- Mukherjee, P., & McKinstry, R. C. (2006). Diffusion Tensor Imaging and Tractography of Human Brain Development. *Neuroimaging Clinics of North-America*(16), 19-43.
- O'Muircheartaigh, J., Dean III, D. C., Dirks, H., Waskiewicz, N., Lehman, K., & Jerskey, B. A. (2013). Interactions between White Matter Asymmetry and Language during Neurodevelopment. *The Journal of Neuroscience*(33), 16170-16177.
- Ocklenburg, S., & Güntürkün, O. (2012). Hemispheric asymmetries: the comparative view. *Frontiers in Psychology*, 3, 3-9.
- Ocklenburg, S., Hugdahl, K., & Westerhausen, R. (2013). Structural white matter asymmetries in relation to functional asymmetries during speech perception and production. *NeuroImage*(83), 1088-1097.

- Ocklenburg, S., Schlaffke, L., Hugdahl, K., & Westerhausen, R. (2014). From structure to function in the lateralized brain: How structural properties of the arcuate and uncinate fasciculus are associated with dichotic listening performance. *Neuroscience Letters*(85), 32-36.
- Papagno, C. (2011). Naming and the role of the uncinate fasciculus in language function. *Current Neurology and Neuroscience Reports*(11), 553-559.
- Papagno, C., Miracapillo, C., Casarotti, A., Romero Lauro, L. J., Castellano, A., Falini, A., . . . Bello, L. (2011). What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. *Brain*, 405-414.
- Perlaki, G., Horvath, R., Orsi, G., Aradi, M., Auer, T., Varga, E., . . . Janszky, J. (2013). White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: a whole-brain MRI analysis. *Brain and Cognition*(82), 319-328.
- Peters, B. D., Szeszko, P. R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P., . . . Malhotra, A. K. (2012). White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results. *Schizophrenia Bulletin*(38(6)), 1308-1317.
- Petrides, M., & Pandya, D. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*(228(1)), 105-116.
- Powell, H. W., Parker, G. J., Alexander, D. C., Symms, M. R., Boulby, P. A., Wheemer-Kingshott, C. A., . . . Duncan, J. S. (2006). Hemispheric asymmetries in language-related pathways: a combined functional MRI and tractography study. *NeuroImage*(32), 388-399.
- Powell, J. L., Kemp, G. J., & García-Finaña, M. (2011). Association between language and spatial laterality and cognitive ability: an fMRI study. *NeuroImage*(59), 1818-1829.
- Powell, J. L., Pakres, L., Kemp, G. J., Sluming, V., Barrick, T. R., & García-Fiñana, M. (2012). The effect of sex and handedness on white matter anisotropy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*(207), 227-242.
- Propper, R. E., O'Donnell, L. J., Whalen, S., Tie, Y., Norton, I. H., Suarez, R., . . . Golby, A. J. (2010). A combined fMRI and DTI examination of functional language lateralization and arcuate fasciculus structure: Effects of degree versus direction of hand preference. *Brain and Cognition*(73), 85-92.
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*(52(2)), 1038-1043.
- Pujol, J., Soriano-Mas, C., Ortiz, H., Sebastia 'n-Galle, N., Losilla, J. M., & Deus, J. (2006). Myelination of language-related areas in the developing brain. *Neurology*(66), 339-343.

- Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Lutzenberger, W., & Krägeloh-Mann, I. (2008). Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. *Brain & Language*(106), 167-176.
- Robert, E., Colle, H., Catani, M., & Duffau, H. (2013). Een hodotopische kijk op taal & hersenen. In E. Robert, E. Visch-Brink, & A.-S. Beeckman, *Het (voor)beeldige brein - Taal en interventionele geneeskunde*. Antwerpen - Appeldoorn: Garant.
- Roberts, T. P., Heiken, K., Zarnow, D., Dell, J., Nagae, L., Blaskey, C. S., . . . Edgar, J. C. (2014). Left Hemisphere Diffusivity of the Arcuate Fasciculus: Influences of Autism Spectrum Disorder and Language Impairment. *American Journal of Neuroradiology*(35), 587-592.
- Rodrigo, S., Naggara, O., Oppenheim, C., Golestani, N., Poupon, C., Cointepas, Y., . . . Meder, J. F. (2007). Human subinsular asymmetry studied by diffusion tensor imaging and fiber tracking. *American Journal of Neuroradiology*(28), 1526-1531.
- Ruxton, G. D. (2006). The unequal variance t-test is an underused alternative to Student's t-test and the Mann–Whitney U test. *Behavioral Ecology*(17), 688-690.
- Sarubbo, S., De Benedictis, A., Maldonado, I. L., Bassa, G., & Duffau, H. (2013). Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Structure and Function*(218), 21-37.
- Sasson, E., Doniger, G. M., Pasternak, O., & Assaf, Y. (2010). Structural correlates of memory performance with diffusion tensor imaging. *NeuroImage*(50), 1231-1242.
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vrya, M. S., . . . Weillera, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*(105), 18035-18040.
- Schild, H. H. (1990). *MRI made easy*. Berlijn/Bergkampen: Druckhaus Berlin.
- Schlichting, L. (2005). *Peabody picture Vocabulary Test-III-NL*. Amsterdam: Harcourt.
- Schmahmann, J., Smith, E. E., Eichler, F. S., & Filleyd, C. M. (2008). Cerebral White Matter: Neuroanatomy, Clinical Neurology, and Neurobehavioral Correlates. *Annals of the New York Academy of Sciences*(1142), 266–309.
- Semel, E., Wilg, E. H., & Secord, W. A. (2010). *CELF-4-NL: handleiding*. Amsterdam: Pearson.
- Sener, R. N. (2001). Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Computerized Medical Imaging and Graphics*(25(4)), 299-326.

- Simmonds, D., Hallquist, M. N., Asato, M., & Luna, B. (2014). Developmental stages and sex differences of whitematter and behavioral development through adolescence: A longitudinal diffusion tensor imaging (DTI) study. *NeuroImage*(92), 356-368.
- Szaflarski, J. P., Holland, S. K., J, S. V., & W, B. A. (2006). fMRI Study of Language Lateralization in Children and Adults. *Human Brain Mapping*(27), 202-212.
- Szaflarski, J. P., Rajagopal, A., Altaye, M., Byars, A. W., Jacola, L., Schmithorst, V. J., . . . Holland, S. K. (2012). Left-handedness and language lateralization in children. *Brain Research*(1433), 85-97.
- Takao, H., Hayashi, N., & Othomo, K. (2011). White matter asymmetry in healthy individuals: a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Neuroscience*(193), 291-299.
- Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., . . . Catani, M. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage*(54), 49-59.
- Tomblin, J. B., Records, N. L., Buckwalter, P., X, Z., Smith, E., & O'Brien, M. (1997). Prevalence of specific language impairment in kindergarten children. *Journal of speech, language and hearing research*(40(6)), 1245-1260.
- Turken, A. U., & Dronkers, N. F. (2011). The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Frontiers in systems neuroscience*(5), 1-20.
- Vandermosten, M., Poelmans, H., Sunaert, S., Ghesquière, P., & Wouters, J. (2013). White matter lateralization and interhemispheric coherence to auditory modulations in normal reading and dyslexic adults. *Neuropsychologia*(51(11)), 2087-2099.
- Vandewalle, E., Boets, B., Ghesquière, P., & Zink, I. (2014). Fonologische ontwikkeling bij kinderen met ontwikkelingsdysfasie: een longitudinale studie. *Signaal: Significant voor de professionele zorgverlener*(23), 32-59.
- Verhoeven, J. S., Rommel, N., Prodi, E., Leemans, A., Zink, I., Vandewalle, E., . . . Sunaert, S. (2012). Is There a Common Neuroanatomical Substrate of Language Deficit between Autism Spectrum Disorder and Specific Language Impairment? *Cerebral Cortex*(22(10)), 2263-2271.
- Vernooij, M. W., Smits, M., Wielopolski, P. A., Houston, G. C., Krestin, G. P., & van der Lugt, A. (2007). Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: A combined fMRI and DTI study. *NeuroImage*(35), 1064-1076.

- Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*(136), 1692-1707.
- Wakana, S., Panzenboeck, M., Fallon, J., M, P., Gollub, R., K, H., . . . S, M. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*(36(3)), 630-644.
- Wasserman, L. H. (2007). The Correlation Between Brain Development, Language Acquisition, and Cognition. *Early Childhood Education Journal*(34), 415-418.
- Weems, S. A., & Reggia, J. A. (2006). Simulating single word processing in the classic aphasia syndromes based on the Wernicke-Lichtheim-Geschwind theory. *Brain and language*(98(3)), 291-309.
- Wernicke, C. (1874). *Der Aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Breslau: Max Cohn & Weigert.
- Wernicke, C. (1897). *Photographischer atlas de gehirns. Schnitte durch das menschliche gehirn in photographischen originalen*. Breslau: Schletter'schen Buchhandlung (Franck & Weigert).
- Westerhausen, R., Kreuder, F., Dos Santos Sequeira, S., Walter, C., Woerner, W., Wittling, R. A., . . . Wittling, W. (2004). Effects of handedness and gender on macro- and microstructure of the corpus callosum and its subregions: a combined high-resolution and diffusion-tensor MRI study. *Cognitive Brain Research*(21(3)), 418-426.
- Wheeler-Kingshot, C. A., & Cercignani, M. (2009). About "Axial" and "Radial" Diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine*(61), 1255-1260.
- Williams, D. L., Vladimir, L. C., Mason, R. A., Kellar, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2013). Brain Function Differences in Language Processing in Children and Adults with Autism. *Autism Research*(6(4)), 1-15.
- Wilson, S. M., Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Rising, K., Patterson, D. K., Henry, M. L., . . . Gorno-Tempini, M. L. (2011). Syntactic processing depends on dorsal language tracts. *Neuron*(72(2)), 397-403.
- Zhang, J., Evans, A., Hermoye, L., Lee, S.-K., Wakana, S., Zhang, W., . . . Mori, S. (2007). Evidence of Slow Maturation of the Superior Longitudinal Fasciculus in Early Childhood by Diffusion Tensor Imaging. *Neuroimage*(38), 239-247.



## LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1: <i>Overzicht van de subtests van de CELF-4NL (Semel et al., 2010; p. 18).</i> .....	43
Tabel 2: <i>Overzicht van de subtests voor de berekening van de kern-en indexscores (Semel et al., 2010; p. 20).</i> .....	45
Tabel 3: <i>Classificatie van de taal(sub)tests volgens taaldomein.</i> .....	46
Tabel 4: <i>Overzicht van de opdrachten uit het Cosmo-protocol</i> .....	48
Tabel 5: <i>Demografische gegevens van de typisch ontwikkelende kinderen.</i> .....	59
Tabel 6: <i>Intraklasse correlaties van de SLF-tractografie</i> .....	60
Tabel 7: <i>Significante groepsverschillen in DTI-parameters tussen linkshandige en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.</i> .....	61
Tabel 8: <i>Significante groepsverschillen in DTI-parameters tussen typisch ontwikkelende kinderen en kinderen met OD.</i> .....	63
Tabel 9: <i>LAT-waarden die significant afwijken van nul</i> .....	64
Tabel 10: <i>Significante groepsverschillen in lateralisatie-indexen tussen linkshandige en rechtshandige typisch ontwikkelende kinderen.</i> .....	64
Tabel 11: <i>Frequentieverdeling van de richting van de lateralisatie per wittestofbaan per subgroep.</i> .....	65
Tabel 12: <i>Significante correlaties tussen DTI-parameters en kern-en indexscores bij typisch ontwikkelende linkshandige kinderen.</i> .....	67
Tabel 13: <i>Correlaties tussen DTI-parameters en kern-en indexscores bij typisch ontwikkelende rechtshandige kinderen.</i> .....	67
Tabel 14: <i>Significante correlaties tussen DTI-parameters en de subtestcores bij typisch ontwikkelende linkshandige kinderen.</i> .....	69
Tabel 15: <i>Significante correlaties tussen DTI-parameters en de subtestcores bij typisch ontwikkelende rechtshandige kinderen.</i> .....	71
Tabel 16: <i>Significante correlaties tussen DTI-parameters en kern- en indexscores bij kinderen met OD.</i> .....	73
Tabel 17: <i>Structuur-functie relaties volgens taaldomein bij typisch ontwikkelende kinderen.</i> ....	75

## LIJST VAN FIGUREN

Figuur 1: Schematische weergave van de anatomische structuur van het neuron (Arbib, 2003; p. 4).....	6
Figuur 2: Protonoriëntatie in een extern magneetveld (Schild, 1990; p. 7).....	8
Figuur 3: Precessiebeweging van protonen in een extern magnetisch veld (Schild, 1990; p. 9) ..	9
Figuur 4: $T_1$ - en $T_2$ -curven (Currie et al., 2013; p. 213). .....	10
Figuur 5: Positie van de magneten waaruit het MRI-toestel is opgebouwd .....	12
Figuur 6: Vorm- en oriëntatiebepaling ellipsoïde en kleurbepaling (Mori & Zhang, 2006; p. 532).....	14
Figuur 7: DTI-tractografie (Mori & Zhang, 2006; p. 533). .....	15
Figuur 8: Het Wernicke-Lichtheim model (Graves, 1997; p. 7).....	18
Figuur 9: Het dual stream model van taalverwerking.....	20
Figuur 10: Modellen van de SLF/AF naar Dick et al. (2012; p. 3535).....	22
Figuur 11: De vezelbanen van de dorsale en ventrale stroom (Dick et al., 2014; p. 7).....	25
Figuur 12: De oppervlakkige en diepe laag van de IFOF (Sarubbo et al., 2013; p. 34). .....	27
Figuur 13: De dorsale stroom volgens Brauer et al. (2013; p. 292). .....	34
Figuur 14: De ventrale stroom volgens Brauer et al. (2013; p. 292).....	35
Figuur 15: Voorbeeld van een SLF-aflijning. ....	50
Figuur 16: Voorbeeld van een MdLF-aflijning.....	51
Figuur 17: Voorbeeld van een ILF-aflijning .....	52
Figuur 18: Voorbeeld van een EF-aflijning .....	53
Figuur 19: Voorbeeld van een UF-aflijning .....	54



## **BIJLAGEN**

### **Bijlage 1: Het Cosmo-protocol**

#### **Verhaal**

Dit is Twinkel. Twinkel is een sterretje, maar niet zomaar een sterretje. Het is een vallend sterretje. Twinkel is uit de ruimte helemaal tot op aarde gevallen. Maar Twinkel mist zijn familie. Wil jij Twinkel terug naar de ruimte brengen? Het is natuurlijk niet zo gemakkelijk om Twinkel terug te brengen. Daarvoor zijn we op zoek naar een dappere astronaut. Zou jij ons willen helpen?

Niet iedereen kan natuurlijk zomaar astronaut worden. Om dit te worden moet je eerst op astronautenkamp. Zie jij dit zitten om Twinkel terug te brengen?

In het astronautenkamp moeten we een aantal opdrachtjes uitvoeren!

Wist jij dat het heel belangrijk is om stil te liggen in de raket? Als we dit niet doen gaan we doen, gaan we de zon wakker maken. Als we straks in ons raket zitten, gaan we de zon heel luid horen snurken. Het is heel belangrijk dat de zon blijft slapen, want als ze wakker wordt, verdwijnt de maan en neemt alle sterretjes met zich mee. Dan kunnen we Twinkel dus niet meer naar huis brengen. Dus alleen als we heel stil blijven liggen blijven de sterretjes staan. Gaan we dit al eens oefenen?

Zoals je weet draagt elke astronaut een mooie helm. Die helm is niet gewoon mooi, maar die zorgt er ook voor dat jij met ons op aarde kan praten als je zelf in je raket zit. Als jij in je raket zit, kunnen wij je niet zien, dus het is belangrijk dat je met woordjes praat. Zullen we eens kijken of die mooie helm bij jou ook past? Wauw, bijna een echte astronaut! We zullen eens testen of je ons met die helm nog steeds kan horen. Heb je een lievelingskleur? Wat is je lievelingseten?

Zoals je weet gaat de zon heel luid snurken, daarom gaan wij oordopjes en een hoofdtelefoon gebruiken. Met die hoofdtelefoon kan jij je film luisteren, maar je kan ook ons vanop aarde horen. En wij horen jou zo ook. Gaan we eens kijken of jij een paar oefeningetjes kan doen met die hoofdtelefoon? Kan je eens in de lucht springen? Kan je je tenen aanraken?

Straks in de raket is er niet zo veel plaats. Bijna zoals in deze tunnel! Gaan we dit al eens oefenen? Kan jij door deze tunnel kruipen? En kan jij ook achteruit door deze tunnel? Want straks in ons raket moeten we ook op onze rug liggen! Misschien kunnen we ook nog eens oefenen om heel stil te liggen in de tunnel? Je weet wel, om de zon niet wakker te maken.

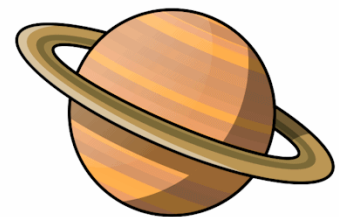
# Diploma

*Op vrijdag 31 augustus 2014 slaagde (voornaam + naam)  
voor de volgende proeven*

- 2 minuten stilliggen om zon niet te wakken*
- Vragen beantwoorden met astronautenhelm*
- Hindernissenparcours afleggen met oordopjes en hoofdtelefoon*
- Opdrachten uitvoeren in tunnel*



*Daarom verlenen wij aan (voornaam) de toestemming om Twinkel terug naar zijn familie te brengen met onze raket. Tijdens de leuke en spannende reis zullen we mooie foto's maken van Thomas' brein.*



*De hoofdastronaut*

- 2 minuten stilliggen om  
zon niet te wekken
  
- Vragen beantwoorden met  
astronautenhelm
  
- Hindernissenparcours  
afleggen met oordopjes en  
hoofdtelefoon
  
- Opdrachten  
uitvoeren in tunnel

## Bijlage 2: Descriptieven van de wittestofbaanparameters

### Linkshandige proefgroep

Baan	DTI-maat	N	Bereik	Minimum	Maximum	Gemiddelde	SD
Linker SLF	N°	26	78 600 000 00.00	16 200 000 00.00	94 800 000 00.00	50 334 615 384.62	20 541 138 085.47
	TL (mm)	26	44.84	56.42	101.26	78.03	1.07
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	20 656.23	8 718.75	29 374.98	17 294.42	5 221.81
	FA	26	.08	.41	.49	.45	.02
	ADC	26	.0001067	.0006426	.0007493	.0006962	.0000283
Rechter SLF	N°	26	97 900 000 00.00	12 100 000 00.00	110 000 000 00.00	51 657 692 307.69	24 154 406 191.45
	TL (mm)	26	29.51	57.89	87.40	73.40	7.45
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	25 875.05	5 968.74	31 843.80	17 891.76	6 657.06
	FA	26	.09	.39	.48	.44	.02
	ADC	26	.0000830	.0006684	.0007515	.0007080	.0000222
Linker MdLF	N°	25	36 000 000 00.00	1 900 000 00.00	37 900 000 00.00	15 488 000 00.00	8 481 122 174.18
	TL (mm)	26	35.33	57.73	93.06	74.78	8.25
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	13 421.59	2 187.50	15 609.09	7 405.62	3 352.16
	FA	26	.10	.35	.45	.41	.02
	ADC	26	.0001087	.0006829	.0007916	.0007375	.0000253
Rechter MdLF	N°	26	30 100 000 00.00	2 800 000 00.00	32 900 000 00.00	17 600 000 00.00	8 452 833 844.34
	TL (mm)	26	28.76	55.15	83.92	72.71	7.62
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	7 546.67	3 656.25	11 202.92	7 281.82	2 325.08
	FA	26	.10	.35	.45	.40	.02

	ADC	26	.0001169	.0006830	.0007998	.0007434	.0000261
Linker ILF	N°	25	58 100 000 00.00	4 300 000 00.00	62 400 000 00.00	28 888 000 00.00	13 319 919 919.68
	TL (mm)	26	36.52	67.84	104.36	91.24	8.83
	VOL (mm <sup>3</sup> )	25	12 578.12	4 828.12	17 406.25	10 458.10	2 937.90
	FA	26	.12	.40	.52	.47	.03
	ADC	26	.0000828	.0007034	.0007862	.0007487	.0000250
Rechter ILF	N°	26	42 100 000 00.00	5 900 000 00.00	48 000 000 00.00	24 496 153 846.15	12 252 917 392.01
	TL (mm)	26	34.14	81.63	115.78	91.78	6.51
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	10 093.74	4 703.12	14 796.86	9 685.07	2 888.04
	FA	26	.07	.43	.50	.46	.02
	ADC	26	.0001128	.0007061	.0008188	.0007602	.0000308
Linker EF	N°	26	44 500 000 00.00	10 600 000 00.00	55 100 000 00.00	33 792 307 692.31	14 012 049 759.46
	TL (mm)	26	35.98	126.05	162.03	146.68	8.28
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	18 358.92	6 50.00	24 858.92	16 382.76	4 185.42
	FA	26	.13	.40	.53	.48	.03
	ADC	26	.0000830	.0007105	.0007935	.0007521	.0000219
Rechter EF	N°	25	57 100 000 00.00	10 600 000 00.00	67 700 000 00.00	36 968 000 00.00	17 671 910 856.87
	TL (mm)	25	37.70	127.82	165.52	144.87	9.03
	VOL (mm <sup>3</sup> )	25	18 702.61	9 921.87	28 624.48	16 187.44	4 786.00
	FA	26	.10	.41	.51	.47	.03
	ADC	26	.0001102	.0007075	.0008176	.0007580	.0000256
Linker UF	N°	26	39 100 000 00.00	7 000 000 00.00	46 100 000 00.00	19 084 615 384.62	9 307 188 288.96
	TL (mm)	26	19.88	75.11	94.99	86.46	5.90
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	9 312.26	4 015.63	13 327.88	7 335.31	2 184.20
	FA	26	.08	.39	.47	.43	.02
	ADC	26	.0001035	.0006915	.0007950	.0007522	.0000225

Rechter UF	N°	26	43 300 000 00.00	1 000 000 00.00	44 300 000 00.00	22 203 846 153.85	8 732 810 808.40
	TL (mm)	26	33.37	74.93	108.30	87.33	7.20
	VOL (mm <sup>3</sup> )	26	10 234.15	1 984.37	12 218.53	7 478.34	2 078.91
	FA	26	.09	.38	.47	.42	.02
	ADC	26	.0000876	.0007066	.0007942	.0007569	.0000220

### Rechtshandige proefgroep

Baan	DTI-maat	N	Bereik	Minimum	Maximum	Gemiddelde	SD
Linker SLF	N°	35	8 540 000 000.000	510 000 000.000	9 050 000 000.000	4 553 142 8571.429	2 067 319 6221.601
	TL (mm)	36	38.375	63.158	101.533	83.099	8.975
	VOL (mm <sup>3</sup> )	35	2 6249.962	4531.256	3 0781.218	1 678.353	5541.957
	FA	36	.081	.411	.492	.453	.021
	ADC	36	.0001085	.0006682	.0007768	.0007058	.0000213
Rechter SLF	N°	36	7 740 000 000.000	1 110 000 000.000	8 850 000 000.000	4 147 777 7777.778	2 025 156 2353.996
	TL (mm)	36	37.124	58.684	95.808	72.731	7.890
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 889.630	4843.756	2 3734.386	1 4644.092	5319.497
	FA	36	.097	.370	.467	.428	.022
	ADC	36	.0001011	.0006694	.0007704	.0007144	.0000230
Linker MdLF	N°	36	3 400 000 000.000	340 000 000.000	3 740 000 000.000	1 351 111 1111.111	780 610 6685.621
	TL (mm)	35	36.666	58.903	95.569	74.794	8.374
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 2812.501	2218.746	1 5031.247	6726.995	2726.324
	FA	36	.110	.353	.463	.406	.022
	ADC	36	.0000654	.0007279	.0007933	.0007549	.0000184
Rechter MdLF	N°	36	2 890 000 000.000	310 000 000.000	3 200 000 000.000	1 501 111 1111.111	777 283 834.852

	TL (mm)	36	32.636	55.265	87.901	71.906	8.697
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	8437.499	2781.249	1 1218.749	6599.825	2052.202
	FA	36	.084	.358	.442	.397	.017
	ADC	36	.0000945	.0007074	.0008019	.0007545	.0000230
Linker ILF	N°	36	7 050 000 000.000	1 300 000 000.000	8 350 000 000.000	3 644 444 4444.444	1 567 982 2237.412
	TL (mm)	36	3.591	79.283	109.874	93.928	7.294
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 4343.729	5421.871	1 9765.600	1 2071.610	3261.821
	FA	36	.089	.425	.514	.470	.020
	ADC	35	.0001244	.0007213	.0008458	.0007667	.0000274
Rechter ILF	N°	36	5 480 000 000.000	420 000 000.000	5 900 000 000.000	2 670 833 3333.333	1 405 508 2964.638
	TL (mm)	36	29.714	76.496	106.210	92.001	6.537
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 5796.872	4265.635	2 0062.508	1 0299.910	3491.559
	FA	36	.092	.400	.492	.450	.022
	ADC	36	.0001054	.0007162	.0008216	.0007761	.0000269
Linker EF	N°	36	5 550 000 000.000	1 150 000 000.000	6 700 000 000.000	3 240 555 5555.556	1 357 470 2194.985
	TL (mm)	36	28.066	138.126	166.192	151.121	7.160
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 314.636	1 0484.375	2 3625.011	1 6521.263	3215.254
	FA	36	.089	.425	.514	.470	.019
	ADC	36	.0001088	.0007188	.0008275	.0007682	.0000231
Rechter EF	N°	36	5 690 000 000.000	1 570 000 000.000	7 260 000 000.000	3 592 222 2222.222	1 475 191 2439.915
	TL (mm)	36	28.209	135.195	163.405	148.960	7.023
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	1 5875.000	9359.387	2 5234.387	1 5754.335	4417.716
	FA	36	.075	.439	.515	.466	.018
	ADC	36	.0001046	.0007038	.0008083	.0007685	.0000234
Linker UF	N°	36	2 120 000 000.000	570 000 000.000	2 690 000 000.000	1 365 000 000.000	618 123 8895.700
	TL (mm)	36	34.128	71.718	105.846	9.393	6.554



	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	4968.727	3968.750	8937.477	5966.144	1526.706
	FA	36	.087	.385	.471	.425	.022
	ADC	36	.0000786	.0007129	.0007915	.0007575	.0000183
Rechter UF	N°	36	2 920 000 000.000	680 000 000.000	3 600 000 000.000	2 141 666 666.667	754 171 2575.498
	TL (mm)	36	3.685	7.444	101.129	88.634	6.039
	VOL (mm <sup>3</sup> )	36	4874.994	4656.250	9531.244	7199.216	1474.434
	FA	36	.085	.373	.458	.417	.021
	ADC	36	.0001038	.0007192	.0008229	.0007686	.0000209

#### OD-groep

Baan	DTI-maat	N	Bereik	Minimum	Maximum	Gemiddelde	SD
Linker SLF	N°	16	9710000000.000	1200000000.000	10910000000.000	5416250000.000	24564632435.000
	TL (mm)	16	37.417	62.093	99.510	75.031	1.490
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	18859.418	9734.316	28593.734	18551.623	5629.391
	FA	16	.088	.405	.493	.435	.029
	ADC	16	.0001290	.0006533	.0007823	.0007127	.0000334
Rechter SLF	N°	16	9660000000.000	2860000000.000	12520000000.000	6378750000.000	23286301409.484
	TL (mm)	16	23.453	68.648	92.101	78.513	7.808
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	16297.000	15031.158	31328.158	20793.810	4673.997
	FA	16	.094	.386	.480	.438	.024
	ADC	16	.0001346	.0006549	.0007895	.0007161	.0000316
Linker MdLF	N°	16	2730000000.000	590000000.000	3320000000.000	1550000000.000	8041973223.863
	TL (mm)	16	25.963	63.655	89.618	73.007	7.207
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	9562.512	3125.002	12687.513	7537.049	2887.579

	FA	16	.076	.356	.433	.397	.019
	ADC	16	.0001277	.0007099	.0008376	.0007594	.0000321
Rechter MdLF	N°	16	249230000000.000	510000000.000	249740000000.000	17190625000.000	620189796184.738
	TL (mm)	16	37.258	57.273	94.531	76.527	1.504
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	444245.970	4078.050	448324.020	35389.344	11014.313
	FA	16	.118	.350	.468	.407	.029
	ADC	16	.0001296	.0007066	.0008362	.0007612	.0000360
Linker ILF	N°	16	4970000000.000	670000000.000	5640000000.000	2660625000.000	13021698237.941
	TL (mm)	16	17.755	86.740	104.495	94.200	4.976
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	1375003421456.000	420309934616.000	1795313356072.000	100888005455.190	361985629363.793
	FA	16	.076	.421	.497	.458	.021
	ADC	16	.0001111	.0007095	.0008206	.0007598	.0000311
Rechter ILF	N°	16	6080000000.000	740000000.000	6820000000.000	3233125000.000	16274508441.117
	TL (mm)	16	23.517	76.939	10.456	91.580	6.967
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	15827.768	5484.342	21312.110	1110.501	3962.912
	FA	16	.111	.411	.521	.462	.028
	ADC	16	.0001189	.0007014	.0008202	.0007627	.0000283
Linker EF	N°	16	5090000000.000	1310000000.000	6400000000.000	3721250000.000	1679066705.478
	TL (mm)	16	21.604	141.452	163.056	151.169	6.616
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	13874.586	8203.134	22077.721	16195.197	3891.930
	FA	16	.072	.424	.496	.470	.020
	ADC	16	.0000781	.0007194	.0007975	.0007609	.0000240
Rechter EF	N°	16	8290000000.000	490000000.000	8780000000.000	3900625000.000	23039892035.337
	TL (mm)	16	3.480	133.647	164.126	147.219	9.054
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	25796.313	7359.330	33155.643	16704.942	6685.322
	FA	16	.061	.433	.494	.471	.018

	ADC	16	.0000744	.0007183	.0007927	.0007619	.0000218
Linker UF	N°	16	4090000000.000	830000000.000	4920000000.000	2311875000.000	11203524371.078
	TL (mm)	16	2.751	77.259	98.010	9.240	5.576
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	11437.590	4781.177	16218.767	8497.018	3001.958
	FA	16	.049	.391	.440	.416	.015
	ADC	16	.0000876	.0007203	.0008079	.0007665	.0000266
Rechter UF	N°	16	3180000000.000	770000000.000	3950000000.000	2208750000.000	10639165067.492
	TL (mm)	16	35.473	65.779	101.252	86.828	7.959
	VOL (mm <sup>3</sup> )	16	8093.689	4374.947	12468.636	7706.978	2481.293
	FA	16	.052	.383	.435	.413	.016
	ADC	16	.0000864	.0007253	.0008116	.0007632	.0000274

---

### Bijlage 3: Descriptieven van de lateralisatie-indexen

#### Linkshandige proefgroep

LAT	Baan	N	Bereik	Minium	Maximum	Gemiddelde	SD
FA	SLF	26	.122	-.036	.085	.013	.030
	MdLF	26	.174	-.099	.076	.014	.039
	ILF	26	.120	-.061	.059	.009	.029
	EC	26	.205	-.092	.113	.019	.049
	UF	26	.090	-.035	.056	.003	.021
VOL	SLF	26	.590	-.264	.325	-.002	.168
	MdLF	26	.836	-.460	.376	-.015	.217
	ILF	26	1.194	-.215	.980	.067	.240
	EC	26	1.211	-.933	.277	-.029	.214
	UF	26	.778	-.244	.534	-.008	.156

#### Rechtshandige proefgroep

LAT	Baan	N	Bereik	Minium	Maximum	Gemiddelde	SD
FA	SLF	36	.117	-.051	.066	.028	.027
	MdLF	36	.096	-.047	.049	.011	.023
	ILF	36	.095	-.022	.073	.022	.020
	EC	36	.140	-.056	.084	.010	.037
	UF	36	.075	-.038	.037	.009	.018
VOL	SLF	36	1.434	-.495	.939	.096	.281
	MdLF	36	.820	-.344	.476	-.002	.221
	ILF	36	.843	-.348	.495	.086	.169
	EC	36	.438	-.162	.276	.033	.112
	UF	36	.491	-.311	.180	-.098	.100