

Nederlandse samenvatting

Het leren van taal is één van de belangrijkste stappen in de vroege ontwikkeling van een kind. Kinderen hebben immers taal nodig om contact te maken met hun ouders, leeftijdsgenoten en leerkrachten. Bij sommige kinderen gaat het leren van taal echter niet vanzelf. Dit proefschrift gaat over twee groepen kinderen die vanaf jonge leeftijd problemen ondervinden met het leren van hun moedertaal of -talen. Dit zijn kinderen met een taalontwikkelingsstoornis (TOS) en kinderen met het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11DS). Naast taalproblemen hebben relatief veel kinderen met een TOS en kinderen met 22q11DS een diagnose van een ontwikkelingsstoornis of psychiatrische stoornis. In dit proefschrift noem ik deze stoornissen samen neuropsychiatrische stoornissen. Voorbeelden van neuropsychiatrische stoornissen zijn ADHD, autisme, een angststoornis of psychotische stoornis. Elke neuropsychiatrische stoornis wordt weer getypeerd door verschillende kenmerken. Die noem ik hier neuropsychiatrische symptomen. Voorbeelden van deze symptomen zijn: concentratieproblemen, woede-aanvallen, somberheid, teruggetrokken gedrag, of moeite met het inschatten van emoties van anderen. Dergelijke neuropsychiatrische symptomen kunnen een kind ernstig belemmeren in het dagelijks functioneren, en zijn dan ook een zorg voor ouders en leerkrachten.

Zowel binnen de groep kinderen met TOS als binnen de groep kinderen met 22q11DS zien we echter dat sommige kinderen veel neuropsychiatrische symptomen hebben en andere kinderen vrijwel geen. Ook zijn er verschillen in het soort neuropsychiatrische symptomen die kinderen ontwikkelen. Als we deze onderlinge verschillen beter begrijpen, kunnen we de kinderen die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van neuropsychiatrische symptomen mogelijk op jongere leeftijd identificeren. Zulke kennis kan bijdragen aan het verbeteren van de zorg voor kinderen met TOS of 22q11DS, bijvoorbeeld als het gaat om het inzetten van gerichte preventie of ondersteuning. Het doel van dit proefschrift is om inzicht te krijgen in het ontstaan van onderlinge verschillen in neuropsychiatrische symptomen van kinderen met TOS en kinderen met 22q11DS. In deze samenvatting introduceer ik de context en de werkwijze van mijn onderzoek, en bespreek ik de belangrijkste resultaten en aanbevelingen.

Wat is een taalontwikkelingsstoornis (TOS)?

Een TOS komt voor bij ongeveer 3-7% van de kinderen in de algemene bevolking. TOS wordt bij een kind gediagnosticeerd als er problemen zijn in de taalontwikkeling, zonder dat hier een aanwijsbare oorzaak voor gevonden wordt. Kinderen met TOS hebben bijvoorbeeld geen aantoonbare hersenbeschadiging, geen gehoorproblemen en meestal geen verstandelijke beperking. Ook groeien zij op in een omgeving waarin zij voldoende in aanraking komen met gesproken taal. Momenteel begrijpen we dus niet precies hoe TOS ontstaat. Eerder onderzoek heeft wel inzicht gegeven in mogelijke factoren die bijdragen aan het ontwikkelen van TOS. Zulke factoren zijn bijvoorbeeld kleine genetische afwijkingen of complicaties bij de

geboorte. Er wordt gedacht dat verschillende combinaties van zulke factoren TOS kunnen veroorzaken. Dit betekent dan ook dat de oorzaak van TOS per kind sterk kan verschillen.

Zulke verschillen tussen kinderen met TOS zien we ook terug in de taalproblemen van kinderen met TOS. Taal bestaat uit verschillende domeinen, zoals klankontwikkeling, grammatica, woordenschat en pragmatiek (taalgebruik in een sociale context). Vrijwel alle kinderen met TOS hebben moeite met grammatica, zoals het correct opbouwen van zinnen of het vervoegen van werkwoorden. Een deel van de kinderen heeft daarnaast problemen in de woordenschatontwikkeling, maar bij een ander deel van de kinderen met TOS is dit geen probleem. Een ander, en opvallend, voorbeeld van verschillen tussen kinderen met TOS is dat vrijwel alle kinderen met TOS moeite hebben met het produceren van taal, terwijl ongeveer de helft van de kinderen daarbij ook moeite heeft met taalbegrip.

Het is bekend dat verschillende neuropsychiatrische stoornissen vaker voorkomen bij kinderen met TOS dan bij hun leeftijdsgenoten in de algemene bevolking (zie tabel 1 in hoofdstuk 1). Tegelijkertijd is ook bekend er grote verschillen zijn tussen kinderen met TOS in de mate waarin zij neuropsychiatrische symptomen ontwikkelen. Het is mogelijk dat deze variatie in neuropsychiatrische symptomen samenhangt met de variatie in taalproblemen van kinderen met TOS. Zo is eerder gesuggereerd dat kinderen met de ernstigste taalproblemen ook de kinderen waren met de meeste neuropsychiatrische symptomen. Ook het soort taalproblemen kan van belang zijn. Zo zouden de kinderen die meer moeite hebben met taalproductie veel frustratie kunnen ervaren, omdat zij hun gedachten en wensen niet kunnen verwoorden. Als gevolg hiervan zouden deze kinderen vaker opstandig of agressief gedrag vertonen. Taalbegripsproblemen zouden juist kunnen samengaan met moeite om instructies te volgen op school. Dit kan zich weer uiten als concentratieproblemen in de klas. Het lijkt dus aannemelijk dat de ernst van de taalproblemen, of het soort taalproblemen, samenhangt met het ontwikkelen van neuropsychiatrische symptomen bij kinderen met TOS.

De resultaten van eerder onderzoek naar dit verband tussen taalproblemen en het ontwikkelen van neuropsychiatrische symptomen bij kinderen met TOS zijn echter erg wisselend. Hierdoor begrijpen we dit verband nog onvoldoende. Een mogelijke verklaring voor de wisselende resultaten is de grote variatie in oorzaken van TOS, zoals hierboven beschreven. Bij sommige oorzaken van TOS kan het zo zijn dat er een sterke samenhang is tussen taalproblemen en het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen, terwijl dit niet zo is voor andere oorzaken van TOS. Een gevolg van deze variatie is dat het moeilijk is om de samenhang tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen bij kinderen met TOS vast te stellen – zelfs als deze (voor sommige kinderen) wel bestaat. Om meer inzicht te krijgen in het verband tussen taalproblemen en neuropsychiatrische problemen, stel ik daarom voor om dit te onderzoeken in een groep kinderen bij wie taalproblemen dezelfde oorzaak hebben. Dit is het geval bij de groep kinderen met het 22q11.2 deletiesyndroom.

Wat is het 22q11.2 deletie syndroom (22q11DS)?

Het 22q11.2 deletiesyndroom is een aangeboren genetische aandoening, die voorkomt bij

ongeveer 1 op de 3000 levend geboren kinderen. Bij mensen met 22q11DS ontbreekt er een gedeelte van het DNA op het 22ste chromosoom. Hierdoor kunnen zij last hebben van verschillende fysieke en mentale problemen, maar de combinatie van aanwezige problemen verschilt van persoon tot persoon. Voorbeelden van veel voorkomende fysieke problemen zijn: een aangeboren hartafwijking, problemen met het gehemelte en scoliose. Daarnaast heeft de meerderheid van de mensen met 22q11DS een beneden gemiddeld intelligentieniveau en heeft een kleiner deel een licht verstandelijke beperking. Ongeveer 95% van de kinderen met 22q11DS heeft problemen in de taalontwikkeling. Op jonge leeftijd staan de problemen met de productie van taal op de voorgrond, terwijl problemen met taalbegrip gedurende de basisschoolleeftijd lijken toe te nemen. Neuropsychiatrische stoornissen komen relatief veel voor bij kinderen met 22q11DS, met name autisme, ADHD en angststoornissen in de kinderleeftijd en depressie en psychose in de jongvolwassenheid. Anders dan bij TOS, is er bij alle kinderen met 22q11DS een duidelijk verband tussen een genetische oorzaak (de deletie op chromosoom 22) en het ontstaan van taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen. We zien echter ook een grote variatie in de ernst en het soort neuropsychiatrische symptomen die kinderen met 22q11DS ontwikkelen. Naast de 22q11.2 deletie spelen dus andere factoren een rol bij het ontstaan van deze symptomen. Eén van die factoren zouden taalproblemen kunnen zijn. Hier is echter nog weinig onderzoek naar gedaan bij kinderen met 22q11DS.

22q11DS als genetisch model voor TOS

Gegeven de gedeelde genetische oorzaak in de groep kinderen met 22q11DS, is de verwachting dat de samenhang tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen bij verschillende kinderen met 22q11DS meer overeenkomsten vertoont dan het geval is bij TOS. Hierdoor is dit verband, als dit bestaat, gemakkelijker aan te tonen in een groep kinderen met 22q11DS dan in een groep kinderen met TOS. Onderzoek naar kinderen met 22q11DS kan ons dus belangrijke inzichten opleveren voor het begrijpen van de samenhang tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen. Het is mogelijk dat de bevindingen uit het onderzoek naar kinderen met 22q11DS daarnaast relevant zijn om verschillen tussen kinderen met TOS te begrijpen. Dit wordt bedoeld met de ondertitel van dit proefschrift: "22q11DS als genetisch model voor het begrijpen van variatie in neuropsychiatrische problemen van kinderen met TOS".

Een voorwaarde voor het fungeren van 22q11DS als genetisch model voor TOS, is dat de kenmerken van deze groepen kinderen grotendeels overeen moeten komen. Op basis van de eerdere beschrijvingen van 22q11DS en TOS lijkt dit zo te zijn, maar de taalontwikkeling en neuropsychiatrische symptomen van kinderen met 22q11DS zijn nog onvoldoende beschreven om deze conclusie te kunnen trekken. Bovendien is er in eerder onderzoek geen directe vergelijking gemaakt tussen kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS. Ten slotte is de samenhang tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen in 22q11DS nog nauwelijks bestudeerd.

Doelen van dit proefschrift

De verschillende studies in dit proefschrift hebben daarom als doel om:

- Kennis te vergroten over de neuropsychiatrische problemen van kinderen met 22q11DS (hoofdstukken 2 en 6)
- Kennis te vergroten over het taalniveau van kinderen met 22q11DS (hoofdstukken 3 en 4)
- Het taalniveau, de hersenactiviteit en de neuropsychiatrische problemen van kinderen met 22q11DS te vergelijken met dat van kinderen met TOS (hoofdstukken 4, 5 en 6).
- Het verband tussen taalproblemen en neuropsychiatrische problemen te onderzoeken in een groep kinderen met 22q11DS en een groep kinderen met TOS (hoofdstuk 6).

Methode

Ten eerste werden gegevens van de 'psychiatrie-cohort studie' gebruikt (hoofdstuk 2). Dit is een langlopend onderzoeksproject op de afdeling psychiatrie van het Universitair Medisch Centrum in Utrecht. Voor dit project wordt een groep jongeren met 22q11DS gevolgd, en informatie verzameld over onder andere neuropsychiatrische symptomen en cognitief functioneren. Ten tweede werden gegevens van het 3T-onderzoek gebruikt (hoofdstukken 3 en 6). Dit is een longitudinaal onderzoek naar de taalontwikkeling, cognitieve ontwikkeling en neuropsychiatrische symptomen van peuters en kleuters met 22q11DS en leeftijdsgenoten met TOS. Ook werden in het 3T-onderzoek gegevens verzameld van een groep Typisch Ontwikkellende kinderen (TO groep). Ten derde werden gegevens gebruikt van de EPISODE-studie (hoofdstukken 4 en 5). In dit onderzoek werd door middel van functionele MRI scans de hersenactiviteit tijdens taalverwerking gemeten van basisschoolkinderen met 22q11DS en leeftijdsgenoten met TOS. Ook werd de taalvaardigheid van deze kinderen in kaart gebracht.

De belangrijkste bevindingen

Kennis over neuropsychiatrische problemen van jongeren met 22q11DS

Het doel van hoofdstuk 2 was om een compleet overzicht te creëren van de neuropsychiatrische symptomen die voorkomen onder jongeren met 22q11DS. De resultaten toonden aan dat er binnen iedere neuropsychiatrische stoornis jongeren zijn met veel en met weinig symptomen. Daarnaast zagen we dat bepaalde symptomen van een neuropsychiatrische stoornis vaker voorkwamen dan andere symptomen. Bij de stoornis ADHD hadden jongeren met 22q11DS bijvoorbeeld vaker aandachtsproblemen dan hyperactiviteit. Daarnaast was het een belangrijke bevinding dat er veel jongeren waren met klinisch relevante symptomen zonder dat bij hen een neuropsychiatrische stoornis was gediagnosticeerd. Op basis van de resultaten van hoofdstuk 2 hebben we een completer beeld van de variatie in neuropsychiatrische problemen binnen de gehele groep jongeren met 22q11DS.

Kennis over het taalniveau van kinderen met 22q11DS

In eerdere onderzoeken werd de taalvaardigheid van basisschoolkinderen met 22q11DS omschreven. Er waren echter nog weinig uitgebreide beschrijvingen van de taalontwikkeling van jongere kinderen met 22q11DS. In hoofdstuk 3 wordt het onderzoek beschreven waarin de taalvaardigheid van peuters en kleuters met 22q11DS in kaart is gebracht. Uit de resultaten kwam naar voren dat vrijwel al deze kinderen problemen hadden in alle onderzochte taaldomeinen, waaronder woordenschat en grammatica. Er was wel variatie in de ernst van de taalproblemen, al was er maar een klein aantal kinderen met een taalniveau dat passend was voor hun leeftijd. Over het algemeen was de achterstand in taalproductie van de meeste kinderen groter dan hun achterstand in het taalbegrip. De productie van grammatica was relatief het minst goed ontwikkelde taaldomein. Het bleek dat de verschillen in taalvaardigheid tussen de kinderen met 22q11DS niet volledig kon worden verklaard door verschillen in de verstaanbaarheid van hun spraak.

In hoofdstuk 4 wordt het onderzoek naar de narratieve vaardigheden van basisschoolkinderen met 22q11DS beschreven. Narratieve vaardigheden zijn de vaardigheden die nodig zijn voor het vertellen en begrijpen van een verhaal. Kinderen met 22q11DS werden vergeleken met een groep jongere TO kinderen, die op eenzelfde cognitief niveau functioneerden als de kinderen met 22q11DS niet verschilden van de TO kinderen, maar dat kinderen met 22q11DS verhalen wel minder goed leken te begrijpen. Dit geeft aan dat de begripsvaardigheden van kinderen met 22q11DS dus achterbleven bij wat werd verwacht op basis van hun cognitieve niveau.

Vergelijking van kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS

Uit de resultaten van dit proefschrift komen verschillen en overeenkomsten naar voren tussen kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS. Wat betreft taalproductie zien we de grootste overeenkomsten. Zo blijkt uit de resultaten van hoofdstuk 4 dat kinderen met TOS en kinderen met 22q11DS een vergelijkbare achterstand hadden als het ging om het vertellen van verhalen. Uit de resultaten van hoofdstuk 6 bleek ook dat de taalproductiescores gebaseerd op een gestandaardiseerde taaltest niet tussen de groepen verschilden. In hoofdstuk 3 zagen we bovendien dat kinderen met 22q11DS de meeste moeite hadden met de productie van grammatica, wat overeenkomt met wat we weten uit de literatuur over TOS. In zowel hoofdstuk 4 als hoofdstuk 6 bleek dat het taalniveau van kinderen met 22q11DS achterblijft bij het niveau dat passend is bij hun intelligentie. Dit komt overeen met wat bekend is over kinderen met TOS.

Wat betreft taalbegrip zagen we in hoofdstuk 6 dat peuters en kleuters met 22q11DS over het algemeen een grotere achterstand hebben in taalbegrip dan hun leeftijdsgenoten met TOS. Binnen de groep kinderen met TOS was echter veel variatie in het niveau van taalbegrip. Dit betekent dat we zagen dat er kinderen met TOS zijn die, net als kinderen met 22q11DS, veel problemen met taalbegrip hebben. Maar ook dat er kinderen met TOS zijn zonder deze problemen. Uit hoofdstukken 2 en 6 bleek dat er veel variatie is, zowel binnen de groep kinderen met 22q11DS als binnen de groep met TOS, als het gaat om de aanwezigheid van

autisme kenmerken en andere neuropsychiatrische symptomen. De resultaten van hoofdstuk 6 lieten zien dat dat zowel jonge kinderen met TOS als hun leeftijdsgenoten 22q11DS meer autisme kenmerken vertonen dan typisch ontwikkelende kinderen, maar dat er geen verschillen waren tussen kinderen met TOS en kinderen met 22q11DS.

In hoofdstuk 5 werd een onderzoek beschreven naar de hersenactiviteit van basisschoolkinderen met 22q11DS en kinderen met TOS. Wanneer zij naar een voorgelezen verhaal luisteren. Deze hersenactiviteit werd vergeleken met een TO groep van kinderen met dezelfde leeftijd. De resultaten toonden aan dat kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS dezelfde gebieden in hun hersenen lijken te gebruiken als ze naar een verhaal luisteren als TO kinderen. Dit zijn vooral gebieden in de linkerhersenhalft. Een aantal van deze hersengebieden werd echter minder actief bij kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS dan bij TO kinderen. Daarom concludeerden we dat zowel kinderen met 22q11DS als kinderen met TOS taal deels op een andere manier verwerken dan kinderen zonder taalproblemen.

Samenvattend blijkt uit de resultaten van de verschillende hoofdstukken dat 22q11DS en TOS op veel punten gelijkenissen vertonen, zowel als het gaat om neuropsychiatrische symptomen als om taalproblemen. Een belangrijke observatie is dat vrijwel alle kinderen met 22q11DS problemen hebben met taalbegrip, terwijl dit slechts voor ongeveer de helft van de kinderen met TOS het geval is. Nu we meer weten over verschillen en overeenkomsten tussen 22q11DS en TOS, is het tijd om te onderzoeken in hoeverre de studie van 22q11DS relevant kan zijn om het verband tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen in TOS beter te begrijpen.

Taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen in 22q11DS en TOS

In hoofdstuk 6 werd het verband tussen taalproblemen en kenmerken van autisme onderzocht bij peuters en kleuters met 22q11DS, leeftijdsgenoten met TOS en een TO groep van kinderen met dezelfde leeftijd. Alleen in de groep kinderen met 22q11DS vonden we een significant verband tussen taalproblemen en autismekenmerken. Specifiek bleek dat de kinderen met een zwakker taalbegrip meer problemen hadden met sociale communicatie. Ook in de groep kinderen met TOS leken ernstigere taalbegripsproblemen samen te hangen met ernstigere sociale communicatieproblemen. Dit verband was in deze groep echter niet statistisch significant.

We hebben ook de sterkte van het verband tussen taalbegrip en sociale communicatie vergeleken tussen kinderen met 22q11DS, kinderen met TOS en TO kinderen. Het bleek dat dit verband sterker was in de groep kinderen met 22q11DS dan in de groep met TO kinderen. Er was echter geen significant verschil in de sterkte van het verband tussen kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS. De kinderen met TOS verschilden ook niet van de TO kinderen. Deze bevinding bevestigde onze hypothese dat het bestuderen van een groep kinderen met een gedeelde oorzaak van taalproblemen het aantonen van zulke verbanden vergemakkelijkt. Op basis van deze bevinding suggereerden we dat zwakkere receptieve taalproblemen geassocieerd zouden kunnen zijn met verhoogde autismekenmerken bij kinderen met TOS,

maar alleen in een specifieke subgroep van kinderen die de meeste kenmerken deelt met de groep kinderen met 22q11DS.

Conclusie en aanbevelingen

In dit proefschrift is onderzocht in hoeverre het onderzoek naar kinderen met 22q11DS relevant is om de onderlinge verschillen in neuropsychiatrische symptomen van kinderen met TOS te begrijpen. We probeerden de vraag te beantwoorden: kan 22q11DS fungeren als genetisch model voor TOS?

Een uitgebreide vergelijking tussen kinderen met 22q11DS en kinderen met TOS toonde zowel overeenkomsten als verschillen aan tussen beide groepen. Dit geeft aan dat 22q11DS niet kan fungeren als model voor alle kinderen met TOS. Niettemin zou de studie van 22q11DS van belang kunnen zijn om het verband tussen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen in een subgroep van kinderen met TOS te begrijpen, die het meest overeenkomt met de groep kinderen met 22q11DS. De resultaten van dit proefschrift, in combinatie met bestaande literatuur, suggereren dat dit de subgroep is met zowel problemen in taalproductie als taalbegrip. Toekomstig onderzoek is nodig om deze hypothese verder te onderzoeken, om zo meer inzicht te krijgen in hoeverre de studie van 22q11DS relevant is voor het begrijpen van TOS en om de onderlinge verschillen tussen kinderen met TOS beter te kunnen begrijpen.

De resultaten van dit proefschrift geven aan dat de kinderen met 22q11DS die de grootste taalbegripsproblemen hadden vaker autisme-gerelateerde kenmerken ontwikkelden. Dit verband bestond niet tussen taalproductieproblemen en kenmerken van autisme. Daarnaast zagen we dat taalbegripsproblemen alleen samenhangen met het ontwikkelen van een bepaald type autisme kenmerken (communicatieproblemen), maar niet met een ander type autisme kenmerken (repetitief gedrag). Hiermee benadrukken de resultaten van dit proefschrift het belang van het maken van een onderscheid tussen verschillende typen taalproblemen en neuropsychiatrische symptomen. Meer onderzoek is nodig om de samenhang tussen taalproblemen en kenmerken van andere neuropsychiatrische stoornissen te onderzoeken, in zowel 22q11DS als TOS.

Resultaten van dit proefschrift bieden ook aanknopingspunten voor de ondersteuning en zorg van kinderen met TOS en kinderen met 22q11DS. Ten eerste is uitgebreide screening en monitoring van het taalniveau van kinderen met 22q11DS van belang, al vanaf jonge leeftijd en ongeacht de aanwezigheid van spraakproblemen. Aangezien vrijwel alle kinderen met 22q11DS problemen ondervinden in taalbegrip, en deze problemen kunnen samenhangen met autisme kenmerken, is aandacht voor taalbegrip extra belangrijk. Zeker omdat problemen in taalbegrip, vergeleken met problemen in taalproductie, makkelijk over het hoofd worden gezien. De resultaten van dit proefschrift geven meer inzicht in de manier waarop taalproblemen kunnen samenhangen met neuropsychiatrische problemen bij kinderen met 22q11DS en met TOS. Veel blijft echter nog onduidelijk. Daarom benadrukken we het belang van een multidisciplinaire samenwerking van zorgprofessionals, zoals logopedisten, psychologen, kinderartsen en klinisch genetici. Kennisuitwisseling tussen deze professionals,

en samenspraak met ouders en leerkrachten, zorgt voor het beste begrip van het gedrag van een kind, wat weer handvatten kan bieden voor het inzetten van de meest passende ondersteuning.