

- ¹³ Vries LBA de, Verkerk JMH, Niermeijer MF, Oostra BA, Halley DJJ. Het fragile-X-syndroom: basaal defect, diagnostiek en erfelijkheidsadvies. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1247-51.
- ¹⁴ Huntington's Disease collaborative research group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-83.
- ¹⁵ Spada AR la, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fishbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-9.
- ¹⁶ Orr HT, Chung M-y, Banfi S, et al. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nature Genetics* 1993; 4: 221-6.
- ¹⁷ Knight SJL, Flannery AV, Hirst MC, et al. Trinucleotide repeat amplification and hypermethylation of a CpG island in FRAXE mental retardation. *Cell* 1993; 74: 127-34.
- ¹⁸ Imbert G, Kretz C, Johnson K, Mandel J-L. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy. *Nature Genetics* 1993; 4: 72-6.
- ¹⁹ Brunner HG, Brüggewirth HT, Nillesen W, et al. Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *Am J Hum Genet*; ter perse.
- ²⁰ Brunner HG, Jansen G, Nillesen W, et al. Brief report: reverse mutation in myotonic dystrophy. *N Engl J Med* 1993; 328: 476-80.
- ²¹ O'Hoy KL, Tsilfidis C, Mahadevan MS, et al. Reduction in size of the myotonic dystrophy trinucleotide repeat mutation during transmission. *Science* 1993; 259: 809-12.
- ²² Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Rabes JP, Roume J, Junien C. Different sex-dependent constraints in CTG length variation as explanation for congenital myotonic dystrophy. *Lancet* 1993; 341: 237.
- ²³ Mulley JC, Staples A, Donnelly A, et al. Explanation for exclusive maternal origin for congenital form of myotonic dystrophy. *Lancet* 1993; 341: 236-7.
- ²⁴ Harper PS. *Myotonic dystrophy*. 2nd ed. London: WB Saunders, 1989.
- ²⁵ Brunner HG, Nillesen W, Oost B van, et al. Presymptomatic diagnosis of myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992; 29: 780-4.
- ²⁶ Reardon W, Harley HG, Brook JD, et al. Minimal expression of myotonic dystrophy: a clinical and molecular analysis. *J Med Genet* 1992; 29: 770-3.
- ²⁷ Harley HG, Rundle SA, Reardon W, et al. Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet* 1992; 339: 1125-8.

Aanvaard op 25 augustus 1993

Capita selecta

Dyslexie als cerebrale functiestoornis

C. NJIOKIKTIJEN EN H. BOS

INLEIDING

Dyslexie, een neuropsychologisch defect dat bij verschillende begaafdheid kan voorkomen, kan levenslang grote gevolgen hebben, vooral op het vlak van de geestelijke validiteit en het beroepsleven.¹ Dyslexie komt bij circa 5% van de bevolking voor, vooral bij mannen (2-3 maal zo vaak als bij vrouwen). De laatste decennia is de belangstelling hiervoor van de kant van de neurowetenschappen toegenomen.

Het begrip 'dyslexie'. Na de klassieke beschrijving van 'congenital word-blindness' (woordblindheid) door Morgan,² heeft Critchley de term 'developmental or specific dyslexia' ingevoerd.³ Critchley heeft gesteld dat ontwikkelingsdyslexie (kortweg dyslexie) per definitie verwijst naar een neurologische achtergrond van alle problemen met de geschreven taal, dus ook spellingsstoornissen. Sindsdien zijn er verschillende subtypen van dyslexie beschreven.^{4,5}

Dyslexieën worden opgevat als defecten die het gevolg zijn van stoornissen in centrale waarnemings- en geheugenassociaties bij intacte zintuigfuncties. Dit zijn de 'primaire leesstoornissen'. Dyslexie wordt niet geweten

aan bijvoorbeeld didactische tekorten, emotionele verwaarlozing of tekort aan motivatie. Deze kunnen wel het leesproces vertragen, maar hierbij ontbreken de specifieke symptomen van dyslexie en daarom worden deze defecten 'secundaire leesstoornissen' genoemd. In het geval van leesproblemen door hersenziekten (zoals een tumor of een degeneratieve hersenziekte) spreekt men van 'symptomatische leesstoornissen'.⁶ De term 'alexie' wordt gebruikt voor verlies van leescapaciteit door een cerebrale beschadiging bij hen die al kunnen lezen.

Misverstanden. Aanvankelijk werd de term 'woordblindheid' gebruikt bij kinderen die vrijwel niet lezen. Later zijn sommigen alle leesstoornissen 'dyslexie' gaan noemen. Doorgaans spreekt men (vooral wanneer men niet 'neurologisch denkt') van 'dyslexie' wanneer men een leesachterstand constateert die een discrepantie vertoont met het overige didactische niveau (bijvoorbeeld een niveauverschil van 1-2 jaar), waarbij rekening wordt gehouden met de overige, betere mentale prestaties. Bindende afspraken zijn er niet. Afbakening van de leesprestaties door het vereisen van discrepanties met andere leerprestaties of uitsluiting van bepaalde intelligentiequotiënt (IQ)-categorieën maakt leesproblemen wel specifiek, maar de grenzen zijn arbitrair en voor deze grenzen ontbreekt een neurobiologische basis. In een recent onderzoek is dyslexie statistisch in kwantitatief opzicht niet een aparte klinische entiteit gebleken, maar een normale distributievariant aan de laagste kant van de schaal van leescapaciteit; met andere woorden, er is dan slechts een niveauverschil in lezen (maar geen hanteerbaar afkappunt) tussen dyslectici en normale

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam.
Afd. Neurologie en Kindergeneeskunde: dr.C.Njiokiktjen, kinderneuroloog (tevens: Stichting Dysphatische Ontwikkeling en Centrum voor Kinder- en Jeugdpsychiatrie Tulpenburg, Amsterdam).

Afd. Medische Psychologie: mw.dr.s.H.Bos, orthopedagoog en logopedist.

Correspondentie-adres: dr.C.Njiokiktjen, Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, polikliniek Kindergeneeskunde, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam.

lezers.⁷ Deze bevindingen op zich zeggen niets over de kwalitatieve fouten en de neurologische achtergrond van de geconstateerde leesstoornissen, en ook op de statistische resultaten is geïntegreerde kritiek uitgeoefend.⁸

Uitgaande van de opvatting dat aan de dyslexieën een cerebrale oorzaak ten grondslag ligt (zie verderop), kijken neurologen en neuropsychologen dus anders tegen leesstoornissen aan dan niet-clinici: zij letten vooral op de neurobiologische context (klinisch beeld, bijvoorbeeld concomiterende en essentiële syndroomverschijnselen, pathogenese, etiologie). Psychologen, pedagogen en onderwijzers kijken vooral naar het didactische niveau.

DYSLEXIE IS GEEN KLINISCHE ENTITEIT

Er is een typologie van dyslexieën die gebaseerd is op de afwijkende verwerving van het lezen zelf en een typologie die berust op de vastgestelde begeleidende neuropsychologische en neurologische defecten, waarbij de dyslexie deel uitmaakt van een corticaal syndroom.^{4-6,9} Globaal zijn er wat de eerste indeling betreft twee subtypen van dyslexie. Het eerste heeft te maken met visuele perceptie en herkenning in de vroege leesfase (visueel of dyseidietisch subtype), het tweede subtype heeft te maken met de expressie of de perceptie van de gesproken taal (verbale of linguïstische dyslexie en dysfonemische dyslexie). Vaak gaat het dan om dysfatische ontwikkeling als premorbide spraaktaalontwikkelingsstoornis. Dit is een ontwikkelingsstoornis waarbij de spraak tijdens de periode van spraaktaalverwerving (soms aanmerkelijk) achterblijft bij het taalbegrip,^{10,11} hetgeen al lang voor het begin van leesonderwijs vast te stellen is met neurolinguïstisch onderzoek. Dysfatische ontwikkeling gaat niet altijd duidelijk vooraf aan verbale dyslexie; sommige kinderen spreken normaal, zonder opvallende afwijkingen. Er zijn bij de leesverschijnselen bij dit subtype van dyslexie symptomen aanwezig zoals woordvindingsstoornissen, verbale geheugenstoornissen en dysgrammatisme in variërende mate, en voorts spraakklankonderscheidingsstoornissen bij het zogenaamde dysfonemische subtype,¹² dat bij het verbale subtype wordt gerekend.

Specifieke of zuivere dyslexie is zeldzamer dan de mengbeelden, waarbij ook rekenproblemen, motorische stoornissen en aandachtsstoornissen optreden. Men spreekt bij die mengbeelden dan ook van 'dyslexia plus'. Bovendien komen de subtypen van verbale en visuele dyslexie vaak gemengd voor.

CEREBRAAL CORRELAAT VAN DYSLEXIE

Hypothesen over het neurale correlaat van dyslexie komen voort uit neurologisch onderzoek bij mensen met een hersenbeschadiging die al lezen, en uit neurologisch, elektrofysiologisch en beeldvormend onderzoek bij dyslectici. De aanwijzingen voor een fundamenteel perceptueel defect werden recentelijk benadrukt.⁸

Onderscheiding van spraakklanken, het woordgebruik in een gevorderde fase, de verwerking en productie van syntactische structuren, maar ook de niet-verbale symbolisatie (gebaren) zijn vooral verbonden met de functie van de linker hersenhelft.¹³ Dyslexie komt meestal voor bij

functiestoornissen van de linker hersenhelft, bijvoorbeeld in de gyrus supramarginalis, de gyrus angularis of het gebied van Broca, maar soms ook rechts, of in de supplementaire motorische gebieden, in de daarmee verbonden geheugengebieden of in het corpus callosum. Interhemisferische connecties die verband houden met visuele, auditieve en motorische taalfuncties kunnen gestoord zijn.^{8,14} De cerebrale pathogenese en de kliniek van dyslexie overlappen voor een deel die van de dysfatische ontwikkeling.^{8,12}

Bij de meeste (zuiver) dyslectische kinderen worden er bij het gangbare neurologische onderzoek geen afwijkingen gevonden die voldoende aanknopingspunten bieden voor een cerebrale aandoening. De reden hiervoor is dat het gaat om subtiele ontwikkelingsstoornissen die ons met beeldvormend onderzoek ontgaan, en die vaak in de achterste hersengebieden gelokaliseerd zijn, zodat er geen neurologisch-motorische afwijkingen gevonden worden.

DE ETIOLOGIE AANGAANDE DYSLEXIE

Dyslexie wordt in verband gebracht met morfologische ontwikkelingsafwijkingen, genetische afwijkingen en vroege hersenbeschadiging. Bij ten minste een derde van de dyslectici is de aandoening vrij zeker van genetische aard, circa een derde heeft een ongunstige perinatale voorgeschiedenis en bij de rest is de dyslexie gemengd of ongeclassificeerd, waarbij de indruk bestaat dat de genetische factor het sterkst is. De kans op het vinden van afwijkingen bij cerebrale kernspintomografie (MRI) is het grootst in de groep met perinatale problemen. Subtiele morfologische afwijkingen zijn niet of nauwelijks zichtbaar, asymmetrieën kan men wel meten.

Morfologische ontwikkelingsafwijkingen. Sinds Broca (circa 1860) weet men dat taalfuncties bij de meeste volwassenen verzorgd worden door neurale netwerken in de linker hersenhelft. Later heeft men ook anatomische asymmetrieën aangetoond (onder andere is er links achter meer hersenvolume dan rechts achter), die al prenataal blijken te bestaan. In hoeverre deze fysiologische asymmetrie te maken heeft met handvoorkeur en met de graad van lateralisatie van de taal is onbekend.

Met obductiegegevens en beeldvorming (MRI en computertomografie (CT)) heeft men vervolgens aangetoond dat er meer symmetrie of een omgekeerde asymmetrie voorkomt bij ernstige dysfatische ontwikkeling en dyslexie, vooral ter hoogte van het planum temporale. Op grond van berekeningen heeft men gesteld dat een ontbrekende asymmetrie bij dyslectici wellicht verklaard wordt door het ontbreken van de fysiologische celdood in de rechter hersenhelft vóór de 30e prenatale week.¹⁵

Bij verder onderzoek zijn er ook specifieke corticale afwijkingen vastgesteld, namelijk polymicrogyrie (kleine gyri), ectopische neuronen (neuronen die zich bevinden op plaatsen waar ze niet horen) en focale dysplasieën (plaatselijke aanlegstoornissen van de corticale lagen), en dat meer in de linker dan in de rechter hersenhelft. Deze afwijkingen ontstaan waarschijnlijk door stoornissen in de embryonale migratie van neuronen.¹⁶ Men veronderstelt toxische, vasculaire en infectieuze oor-

zaken. Zowel een afwijkende symmetrie als corticale neuronale afwijkingen zouden additief werken in de pathogenese van dyslexie.¹⁶

Enerzijds komen bij agenesie van het corpus callosum naast andere stoornissen dysfatische ontwikkeling, dyslexie en linkshandigheid voor.¹⁴ Anderzijds worden bij dysfatische ontwikkeling en bij verbale dyslexie aanwijzingen voor prefrontale interhemisferische stoornissen gevonden en zijn er ook callosale vormafwijkingen beschreven.^{8 14 17}

De invloed van prenatale hormonale factoren. Geschwind en Behan hebben de hypothese geformuleerd dat bij jongens (bij wie zoals gezegd dyslexie meer voorkomt dan bij meisjes) de ontwikkeling van de hemisfeerdominantie gestoord zou kunnen raken door te veel prenataal testosteron (of een overgevoeligheid daarvoor).¹⁸ Men heeft ook een (genetisch) verband gelegd met auto-immuunstoornissen samenhangend met een door overproductie van testosteron ontstane ontwikkelingsstoornis van de thymus.¹⁸ Immunologische factoren spelen mogelijk een rol bij het proces waardoor tijdens de ontwikkeling een axon een doelwitneuron kan vinden. De samenhang van dyslexie met een verhoogde prenatale testosteronspiegel enerzijds en met auto-immuunziekten anderzijds is echter nog niet duidelijk en is niet overtuigend aangetoond.⁸ Er is wel een toegenomen kans op taalstoornissen bij congenitale bijnierhyperplasie.⁸

Genetische defecten. Bij in overige opzichten normaal ontwikkelde kinderen komen familiaal lees- en (of) spellingproblemen voor. Men moet deze waarschijnlijk toeschrijven aan nog niet geïdentificeerde genen die zorgen voor de ontwikkeling van bepaalde corticale gebieden. Of deze problemen ook te maken hebben met neuronale migratiestoornissen is onbekend. Een genetische basis voor een samenhang van auto-immuunstoornissen en dyslexie is evenmin aangetoond. Volgens Decker en DeFries komen er families met varianten van dyslexie voor, waarbij de cognitieve profielen niet homogeen hoeven te zijn.¹⁹ Er is geen duidelijke genetische basis voor het meer bij jongens dan bij meisjes vóórkomen van dyslexie. De bevindingen van Tallal et al. dat er alleen een toegenomen kans op dyslectische jongens is in families met een moeder die taal- en leerstoornissen heeft, en dat gezinnen met een dergelijke moeder 3 maal zoveel zonen als dochters hebben en 5 maal zo vaak zonen met leerstoornissen als dochters met leerstoornissen hebben, werpen op de verhouding tussen aantallen mannen en vrouwen met dyslexie een ander licht.^{20 21} Alleen X-gebonden overerving verklaart deze bevindingen niet. Duidelijk is wel dat de traditionele opvatting dat dyslexie alleen in de mannelijke lijn voorkomt niet houdbaar is.

Een probleem bij de genetische typering van dyslexie zijn de grote verschillen in definitie van het fenotype. De erfelijke transmissie bij een deel van de dyslectici zou vooral fonologische taalverwerking betreffen (dysfonetisch aspect van verbale dyslexie) en als gevolg daarvan taalbegrip en spelling.²² Sommige familiaal dysfatische/dyslectische kinderen (met weinig tekenen van hersenbeschadiging en met linkshandigheid) hebben een

uitzonderlijk grote non-verbale (synoniem: performale) intelligentie. Dit lijkt een aparte genetische subgroep.²³

Perinatale asfyxie. Beschadiging door perinatale asfyxie van hersengebieden voor de verwerving van gesproken taal en lezen is zeldzamer dan genetische en andere vroeg prenataal optredende factoren samen. Het klinisch beeld beperkt zich dan meestal niet tot 'dyslexia plus'. Soms ziet men perinatale doorbloedingsstoornissen, die zich manifesteren als een klein infarct of een porencefale cyste met gliose in het randgebied, en corticale beschadigingen door ischemie in de eindarteriën (zogenaamde waterkeringsinfarcten), vooral temporo-pariëtaal. Witte-stofbeschadigingen, die deel uitmaken van een hypoxisch-ischemische encefalopathie, ontstaan vaak op het tijdstip dat de myelinisatie aanvangt. Bij beschadiging denkt men dan aan een aantasting van de myelogenese van de thalamocorticale hoorbanen en hun doelgebieden, en ook van het corpus callosum.^{8 14} De lokalisatie van de door beschadiging veroorzaakte dysfatische ontwikkeling en dyslexie kan men soms afleiden uit enkele geïsoleerde enkelzijdige symptomen of uit lichte hemisyndromen, meestal door beschadiging van de linker hersenhelft.^{15 23}

RELEVANTIE VAN NEUROLOGISCH ONDERZOEK EN BEHANDELING

Neurologisch onderzoek van kinderen met leesstoornissen is zinvol om primaire en symptomatische vormen van elkaar te onderscheiden. Het verdere onderzoek richt zich op de begeleidende verschijnselen zoals aandachtsstoornissen, dyspraxie en dysgrafie en op andere motorische stoornissen; dit gebeurt eventueel in samenwerking met een ergotherapeut. In samenwerking met de neuropsycholoog en de logopedist moeten dyslexie en eventuele dysfatische ontwikkeling, rekenstoornissen en andere bijkomende stoornissen getypeerd worden. Men dient aan te tonen dat het noch om een algemeen intellectueel tekort noch om een secundaire leerstoornis gaat, hetgeen de dyslexie voor ouders en leerkrachten acceptabeler maakt. De diagnose 'dyslexie' berust meer op een kwalitatieve foutenanalyse (specifieke perceptuele en linguïstische symptomen die bij normale personen niet voorkomen) dan op kwantitatieve maatstaven (didactisch leesniveau).

Wanneer het gaat om dyslexie zonder enige andere klacht of afwijking, hetgeen aannemelijk gemaakt kan worden bij een screening door bijvoorbeeld de schoolarts of de huisarts, voegt neurologisch onderzoek geen nieuwe informatie toe. Wij gaan er dan wel van uit dat de dyslexie neuropsychologisch en linguïstisch goed getypeerd wordt voor de behandeling aanvangt.

Vaak toont een routine-EEG geen afwijkingen; 'event-related potentials' (ERP's, door cognitieve activiteit opgewekte cerebrale EEG-potentialen) en 'brain electrical activity mapping' (BEAM, met de computer berekende hersenactiviteit over verschillende hersengebieden) kunnen aanwijzingen voor een cerebrale functiestoornis opleveren, maar maken niets duidelijk over de oorzaak. Hersenfoto's (CT/MRI) of de activiteit van de stofwisseling (bepaald met positron-emissietomo-

grafie; PET) kunnen soms iets zichtbaar maken van beschadiging of van een ontwikkelingsstoornis, maar deze bevindingen hebben, evenals die van het elektrofy-siologisch onderzoek, vooralsnog geen consequenties voor de behandeling. Het feit dat kinderneurologisch onderzoek in veel gevallen weinig toevoegt aan het neuropsychologisch gediagnostiseerde beeld van dyslexie, dat wel op een cerebraal te lokaliseren stoornis wijst, wil niet zeggen dat een paramedische behandeling niet nodig is.

Neuropsychologisch onderzoek. Het meest relevant bij dyslexie is een neuropsychologisch onderzoek naar de kern van de klacht: de expressieve en de receptieve taal, visuele en auditieve geheugenfuncties, vooral woordvinding ('retrieval') en vloeiend woordgebruik ('fluency') en het klankonderscheid; voorts onderzoek naar het neuropsychologische kader van de dyslectische verschijnselen (bijvoorbeeld een pariëtaal syndroom met rekenstoornissen, ruimtelijke problemen en richtingsproblemen), en eventueel een intelligentieonderzoek om de betekenis van uitvalsverschijnselen voor het functioneren te bepalen.²⁴

DE BEHANDELING VAN DYSLEXIE

In algemene zin is behandeling van belang voor de geestelijke validiteit van de patiënt, in engere zin heeft een effectieve behandeling natuurlijk gevolgen voor de schoolprestaties. Het zo vroeg mogelijk behandelen van dyslexie door een gespecialiseerde kracht is noodzakelijk om 'vastlopen' van het kind te voorkomen. Eventueel kan het kind ook verwezen worden naar het speciale onderwijs. Bij minder ernstige vormen moet het kind naast het gewone curriculum hulp van een in de behandeling van dyslexie gespecialiseerde therapeut krijgen. De behandeling van de spraak- en taalproblemen, inclusief de problemen met het auditieve klankonderscheid, is het werk van een logopedist. In een aantal gevallen is daarbij kinderpsychiatrische of ergotherapeutische behandeling nodig. Van preventief belang is het met onder andere neurolinguïstisch onderzoek tijdig – reeds tussen het 2e en het 3e jaar – vaststellen van dysfatische ontwikkeling, omdat deze stoornis in veel gevallen het premorbide beeld is van de latere taalstoornissen waarvan dyslexie een onderdeel is.¹⁻¹²

Farmacologische behandeling geschiedt bij voorkeur door hen die zich in hun praktijk met deze kinderen bezighouden: vlot begrijpend lezen is pas mogelijk wanneer het lezen gepaard gaat met bewustwording van de inhoud, hetgeen innerlijke spraak met een goede woordvinding en verbaal associatievermogen vereist. Piracetam zou zogenaamde geheugen-'retrieval', dat is woordvinding, en vloeiend woordgebruik verbeteren.²⁵ Bij hyperkinetische kinderen met aandachtsstoornissen kunnen bijvoorbeeld wekaminen de aandachtsfuncties verbeteren.²⁶

De behandeling van dyslexie blijft een uitdaging voor de klinische neurowetenschappen, de vraag naar de mogelijkheid van – onder andere medicamenteuze – behandeling blijft actueel en onderzoek naar het effect van behandeling is noodzakelijk.²⁷

LITERATUUR

- 1 Njokiktjen C. Developmental dysphasia: clinical importance and underlying neurological causes. *Acta Paedopsychiatr* 1990; 53: 126-37.
- 2 Morgan WP. A case of congenital word-blindness. *Speech* 1896; 23: 237-77 (ook *Br Med J* 1896; 2: 1378).
- 3 Critchley M. *Developmental dyslexia*. London: Heinemann, 1964.
- 4 Boder E. Developmental dyslexia: a diagnostic approach based on three atypical reading-spelling patterns. *Dev Med Child Neurol* 1973; 15: 663-87.
- 5 Myklebust HR, ed. *Progress in learning disabilities*. Vol V. New York: Grune & Stratton, 1983: 235-64.
- 6 Gobin A. Syndromen en leerstoornissen. In: Njokiktjen C, Gobin A, red. *Kinderen met leerstoornissen*. Handleiding voor neurologisch onderzoek. Utrecht: Bunge, 1986: 137-67.
- 7 Shaywitz SE, Escobar MD, Shaywitz BA, Fletcher JM, Makuch R. Evidence that dyslexia may represent the lower tail of a normal distribution of reading ability. *N Engl J Med* 1992; 326: 145-50.
- 8 Anderson KC, Brown CP, Tallal P. Developmental language disorders: evidence for a basic processing deficit. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6: 98-106.
- 9 Frith U. A developmental framework for developmental dyslexia. *Annals of Dyslexia* 1986; 36: 69-81.
- 10 Njokiktjen C. Dysfatische ontwikkeling: klinisch belang en neurologische achtergronden. *Tijdschr Kindergeneesk* 1989; 57: 106-12.
- 11 Tan XST. Dysfatische ontwikkeling. In: Meyere P de, Heylen L, eds. *Omtrent Logopedie 6*. Proceedings XI Congress V.V.L. (Belgische Vereniging voor Logopedie). Antwerpen, 1990: 145-66.
- 12 Njokiktjen C. Neurological arguments for a joint developmental dysphasia-dyslexia syndrome. In: Galaburda A, ed. *The extraordinary brain: neurobiologic and neuropathologic issues in developmental dyslexia*, 1993. Cambridge, Mass: Harvard University Press. 1993: 205-36.
- 13 Bellugi U, Poizner H, Klima ES. Language, modality and the brain. *TINS* 1989; 12: 380-8.
- 14 Ramaekers G, Njokiktjen C, eds. *Pediatric behavioural neurology*. Vol 3. The child's corpus callosum. Amsterdam: Suyi, 1991.
- 15 Galaburda AM, Corsiglia J, Rosen GD, Sherman GF. Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia* 1987; 25: 853-68.
- 16 Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985; 18: 222-33.
- 17 Rousselle C, Wolff PH. The dynamics of bimanual coordination in developmental dyslexia. *Neuropsychologia* 1991; 29: 907-24.
- 18 Geschwind N, Behan P. Laterality, hormones and immunity. In: Geschwind N, Galaburda AM, eds. *Cerebral dominance. The biological foundations*. Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1983: 211-24.
- 19 Decker SN, DeFries JC. Cognitive ability profiles in families of reading-disabled children. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 217-27.
- 20 Tallal P, Ross R, Curtiss S. Unexpected sex-ratios in families of language/learning-impaired children. *Neuropsychologia* 1989; 27: 987-98.
- 21 James WH. The sex ratios of dyslexic children and their sibs. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 530-3.
- 22 Pennington BF. Annotation: the genetics of dyslexia. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31: 193-201.
- 23 Njokiktjen C. *Gedragsneurologie van het kind*. Vol 1. *Klinische principes*. Amsterdam: Suyi, 1988: 396.
- 24 Sonnevile L de, Bos H. *Neuropsychologie*. In: Verhulst FC, Verhey F, red. *Kinder- en jeugdpsychiatrie. Onderzoek en diagnostiek*. Assen: Van Gorcum, 1992: 215-31.
- 25 Bakker D, Wilsher C, Debruyne H, Bertin N. Developmental dyslexia and learning disorders. Basel: Karger, 1987.
- 26 Sonnevile L de, Njokiktjen C. Methylphenidate-induced changes in ADHD information processors. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 285-95.
- 27 Lovett MW, Ransby MJ, Hardwyck N, Johns MS, Donaldson SA. Can dyslexia be treated? Treatment-specific and generalised treatment effects in dyslexic children's response to remediation. *Brain and Language* 1989; 37: 90-121.

Aanvaard op 5 juli 1993