

Stotteren: effect van genen en van vroege therapie

Engelbert J.E.G. Bast, Hans Kristian Ploos van Amstel en Marie-Christine Franken

- Omdat bij de meeste mensen stotteren na verloop van tijd overgaat, hanteerde men tot nu toe de stelregel om af te wachten.
- Er zijn 2 belangrijke recente ontwikkelingen op het gebied van stotteren: de ontdekking van genmutaties die relevant lijken te zijn voor ontwikkelingsneurologische afwijkingen en het groeiend bewijs dat vroeg ingrijpen helpt bij de genezing.
- De gevonden gemuteerde genen zijn GNPTAB, GNPTG en NAGPA. Ze zijn betrokken bij de lysosomale afbraak.
- Gepubliceerde onderzoeksresultaten laten zien dat vroege behandeling volgens het 'demands and capacities'-model (indirecte behandeling gericht op de omgeving van het kind) en via het 'lidcombe'-programma (gedragstherapeutische behandeling op basis van operante conditionering) bij de meeste kinderen tot herstel van het stotteren leidt.
- Het advies is nu om gedurende 6-12 maanden gecontroleerd af te wachten om te zien of het kind in de trend van natuurlijk herstel komt en om, als dat uitblijft, gerichte therapie in te stellen.

Stotteren kenmerkt zich door een afwijkende vloeiendheid van de spraak. Karakteristiek zijn de herhalingen van klanken, lettergrepen en woorden en hoorbare of stille blokkades op sommige klanken. Tevens kunnen, als secundair gedrag, motorische bijbewegingen in het gelaat, de ledematen of het hele lichaam aanwezig zijn, variërend van nauwelijks waarneembaar tot pregnant aanwezig. De ernst van de symptomen kan, vooral bij volwassenen 'personen die stotteren' (dit is de gangbare term in plaats van het woord 'stotteraars'), sterk persoons- of situatiegebonden zijn. Het probleem begint vrijwel altijd in de vroege jeugd, meestal op de leeftijd van 3 jaar. Schattingen van de frequentie op deze leeftijd liggen rond de 5%, maar recent zijn ze gestegen tot 8,5%.¹ Vaak gaat dit zogenaamde 'ontwikkelingsstotteren' vanzelf over, maar bij ongeveer 1% van de volwassenen blijft deze aandoening aanwezig.

Medische bemoeienis Terwijl de aandacht voor stotteren lange tijd nagenoeg exclusief binnen de paramedische hoek heeft gelegen, zijn er nu een paar ontwikkelingen die breder medische aandacht verdienen. Ten eerste is recent de betrokkenheid van een aantal genen beschreven bij families die lijden aan ontwikkelingsstotteren.² Dit duidt erop dat, althans in een deel van de patiëntenpopulatie, stotteren beschouwd kan worden als een neurologische consequentie van genetische variaties in het lysosomaal metabolisme. Ook bij de patiënten bij wie stotteren niet familiair is, lijkt het aannemelijk dat de oorzaak van het stotteren van ontwikkelingsneurologische aard is,³ maar verder zijn er zeker ook omgevings- en leerfactoren die de uiting van de aanleg kunnen beïnvloeden (figuur).

Daarnaast is de notie sterk gegroeid dat vroegbehandeling bij stotteren echt helpt. Het tot de jaren 80-90 van de vorige eeuw gangbare beleid 'afwachten, het gaat vanzelf

Nederlandse Federatie Stotteren, Utrecht.

Dr. E.J.E.G. Bast, medisch immunoloog in ruste.

Universitair Medisch Centrum, sectie

Genoomdiagnostiek, Utrecht.

Dr. H. K. Ploos van Amstel,

klinisch moleculair geneticus.

ErasmusMC, afd., KNO, Rotterdam.

Dr. M.-C. Franken, linguïst-logopedist.

Contactpersoon: dr. E.J.E.G. Bast

(bbast@worldonline.nl).

over' is inmiddels achterhaald. Door endogene rijping en automatisering van het spraak-taalsysteem en door gunstige, natuurlijke aanpassingen is spontaan herstel kort na het ontstaan van stotteren mogelijk in percentages van 65-80% in de totale populatie, maar die kans neemt af tot 47% als het stotteren reeds 2 jaar bestaat.⁵ Vroegbehandeling lijkt bij te dragen aan herstel of op zijn minst aan voorkómen van matig of ernstig chronisch stotteren. Een recente, systematische review toont dat vroegbehandeling op de middellange termijn bij 84-96% van de patiënten resulteert in nagenoeg stottervrij spreken.⁶ In dit artikel gaan wij dieper in op de genoemde recente bevindingen en ontwikkelingen.

STOTTERGENEN EN -MUTATIES

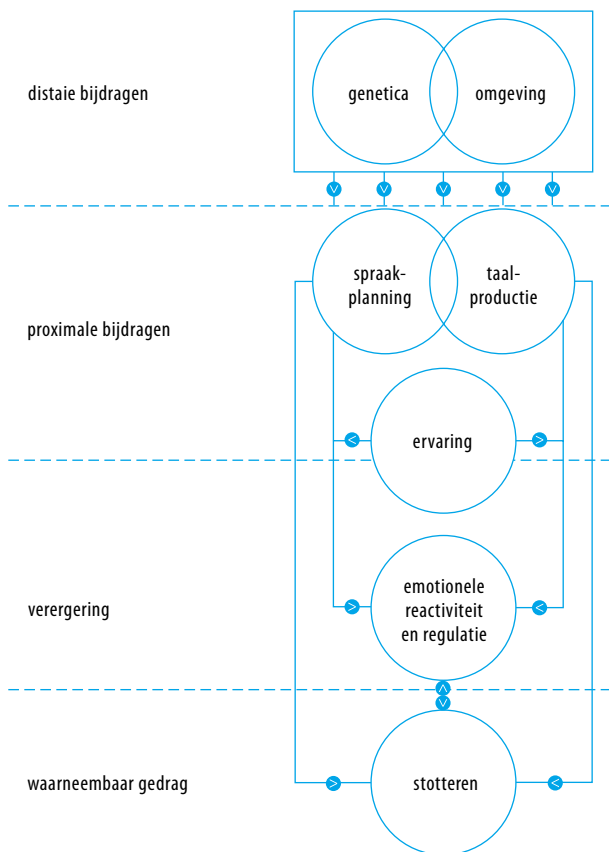
Het hoge percentage spontaan herstel en de verondersteld multifactoriële genese van stotteren heeft systematisch onderzoek naar een mogelijk genetische achtergrond van deze aandoening ernstig bemoeilijkt. Toch hebben fami-

liair vóórkomen en data van stotteren bij tweelingen of na adoptie al lang nadrukkelijk op genetische factoren gewezen; naar berekening is de bijdrage van die factoren zelfs van belang bij 40-70% van de patiënten.^{7,8}

Genoom-brede scans hebben een groot aantal betrokken chromosomale regio's aangetoond,⁹ met een locus op chromosoom 12q in een aantal consanguïne Pakistaanse families waarin veel personen die stotteren voorkomen.¹⁰ Eén van de onderzoeksgroepen vond binnen de grootste familie van deze studie na 'sequencing' van een regio op chromosoom 12q23.3 een aminozuursubstitutie op een evolutionair geconserveerde plaats in het gen *GNPTAB*, dat codeert voor de $\alpha\beta$ -keten van het enzym GlcNAc-fosfotransferase (GNPT).² Vervolgens identificeerden de auteurs deze en andere 'missense'-mutaties in het *GNPTAB* bij andere Pakistaanse en Noord-Amerikaanse personen die stotteren.

De auteurs veronderstelden daarna dat de biochemische route van dit enzym functioneel betrokken zou kunnen zijn bij het stotteren, en zij zochten daarom ook naar mutaties in andere genen die deel uitmaken van deze route, namelijk *GNPTG* en *NAGPA*, die coderen voor respectievelijk de γ -keten van het GNPT en voor N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase. Uiteindelijk werden bij 25 van de 393 onderzochte Pakistaanse en Noord-Amerikaanse personen die stotteren (en bij 1 van de 372 onderzochte controlepersonen) unieke aminozuursubstituties binnen 1 van deze 3 genen aangetroffen. Dit is een zeer sterk verband, maar de bevinding is niet absoluut gekoppeld aan stotteren: zo komen binnen de initieel bestudeerde familie zowel personen voor met een afwijkend gen in afwezigheid van stotteren (non-penetrantie), als personen met niet-afwijkende *GNPTAB*, *GNPTG* en *NAGPA* in áánwezigheid van stotteren (fenokopie). Ook zijn deze variaties in één van deze kandidaat-genen slechts aangetoond bij ongeveer 6% van de bestudeerde personen die stotteren.² De bevindingen lijken echter wel biologisch van betekenis te zijn.

Lysosomale afbraak De 3 genoemde genen zijn alle betrokken bij de lysosomale afbraak; *GNPTG* codeert zoals gezegd voor de γ -keten van GNPT, welk enzym samen met *NAGPA* als zogenaamd 'uncovering' enzym essentieel is voor de functie van lysosomale enzymen. Homozygotieën voor een ander type mutatie in *GNPTAB* of *GNPTG*, namelijk een mutatie die functieverlies veroorzaakt, zijn geassocieerd met de zeer zeldzame, autosomaal recessieve stapelingsziekte mucopolysaccharidose, die gepaard kan gaan met misvormingen van skelet, gewrichten, hart en ogen en met een vertraagde ontwikkeling. De personen die drager waren voor eerder genoemde 'stottermutaties' zijn op deze verschijnselen onderzocht, maar bij geen van hen werden relevante klinische verschijnselen gevonden.²



FIGUUR Factoren bij ontstaan, uitlokken, in stand houden en verergeren van stotteren; de omvang van de cirkels geven niet noodzakelijkerwijs de relatieve invloed van de factoren aan (naar een eerdere figuur).⁴

Nieuw is dat er nu voor het eerst echte genetische variaties zijn aangetoond bij personen die stotteren, maar er blijven nog vele vragen open. Voor een beter begrip van de pathofysiologie, en daardoor uiteindelijk voor therapie, is dit echter een doorbraak.

VROEGE BEHANDELING

Wereldwijd wordt stotteren bij jonge kinderen momenteel voornamelijk volgens 2 benaderingen behandeld: behandeling gebaseerd op het ‘demands and capacities’-model (DCM)¹¹ en op het lidcombe-programma (genoemd naar een voorstad van Sydney, Australië) (tabel).¹²

De effectiviteit van het DCM is indirect bewezen, terwijl die van het lidcombe-programma wetenschappelijk is gebaseerd op een gerandomiseerde klinische trial met een controlegroep.¹⁶ Daarin is aangetoond dat 9 maanden na aanvang van de behandeling kinderen in de behandelarm significant minder stotterden dan kinderen in de controlearm. Retrospectief vervolgonderzoek liet zien dat op de lange termijn 75% van de kinderen die behandeld werden, waren hersteld.¹⁶ De follow-up was echter beperkt in omvang.

‘Demands and capacities’-model De op het DCM gebaseerde behandeling is sinds eind jaren 80 van de vorige eeuw de standaardbehandeling voor jonge kinderen die stotteren in Nederland. In dit model wordt stotteren gezien als een uiting van een onbalans van de verwachtingen ten aanzien van vloeiend spreken (de ‘demands’) en de mogelijkheden voor vloeiend spreken (de ‘capacities’). Voordat de behandeling start, wordt in een diagnostisch onderzoek nagegaan welke factoren van het model (motorische, linguïstische, sociaal-emotionele en cognitieve) aandacht behoeven om de gewenste balans tussen verwachtingen en mogelijkheden te herstellen; in de behandeling wordt vervolgens aan die factoren gewerkt. Voorbeelden van het verlagen van een verwachting zijn: de ouders leren in een rustig spreektempo met hun stotterende kind te praten, ze leren initiatieven van hun kind op te merken en ze herhalen of parafraseren geregeld wat hun kind heeft gezegd. Voorbeelden van het vergroten van de mogelijkheden voor vloeiendheid zijn: het kind krijgt spraakmotorische training, het kind leert om goed op zijn of haar beurt te wachten in plaats van erdoor heen te praten, maar ook om tegen anderen te zeggen dat ze moeten wachten als ze hem of haar onderbreken, en het wegwerken van een onbalans in het taalprofiel van het kind (het ‘taalprofiel’ bestaat uit het geheel van expressieve en receptieve taalvaardigheden).

Lidcombe-programma Terwijl het DCM deels een indirecte behandeling is (de behandeling is voor een deel op de omgeving gericht) is het lidcombe-programma een directe, gedragstherapeutische behandeling op basis van operante conditionering. In spreeksituaties waarin min-

stens 8/10 uitingen van het kind spontaan vloeiend zijn, leren ouders deze verbaal te bekrachtigen; tussen het gesprek door reageren ze na vloeiende uitingen van het kind met bijvoorbeeld ‘Mooi gesproken’ of ‘Vloeiend gezegd’. De ouders leren ook op een veilige manier en als het kind er goed op reageert, incidenteel de gestotterde spraak in het bewustzijn van het kind te brengen om dit door die bewustwording in frequentie te laten afnemen. Deze conditionerende acties worden eerst alleen in gestructureerde spreeksituaties toegepast; later in de behandeling, als de vloeiendheid toeneemt, komen ze ook gedurende dagelijkse bezigheden aan de orde.

Als het kind met deze aanpak stabiel vloeiend gaat spreken, gaat men deze conditionerende acties geleidelijk uitdoven. Een gestructureerde en veilige toepassing hiervan door logopedisten vergt een specifieke training; er is namelijk een risico op verergering van klachten is als de methode niet deskundig wordt toegepast.

Lopend Nederlands onderzoek In het Erasmus MC te Rotterdam wordt momenteel in een landelijke studie de kosteneffectiviteit van de 2 hierboven genoemde behandelvormen met elkaar vergeleken (ZonMw-studie 94507417; www.zonmw.nl). Naar verwachting kunnen over een jaar de resultaten hiervan worden gepresenteerd.

Rest nog de vraag of en zo ja wanneer met behandeling moet worden gestart. Tot de jaren 80 van de vorige eeuw was de heersende visie dat jonge kinderen die begonnen

TABEL Gepubliceerde effectiviteit van stotterbehandeling bij kinderen van 6 jaar of jonger (aangepaste tabel uit eerdere publicatie)⁶

behandeling	Engelse term	1e auteur	aantal studies	effectief?*
‘demands and capacities’-model ¹¹ (indirecte therapie via de ouders)	‘indirect treatment’	Franken ¹³	1	ja
taaltherapie	‘language training’	Butcher ¹⁴	1	nee
lidcombe-programma ¹² (conditionering van gewenst gedrag)‡	‘response contingencies’	Jones ¹⁵ Franken ¹³	8	ja

*Het criterium van effectiviteit was dat het percentage gestotterde lettergrepen (% SS) na de interventie lager dan 5% diende te zijn, of minder dan 50% ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de 9 effectieve studies bij jonge kinderen bedroeg het % SS maximaal 3,7% (studie met 12 sessies), en diverse studies rapporteren een % SS < 2% na de behandeling, te interpreteren als ‘vloeiend tot zeer licht stotterend spreken’.

‡6 studies gebruikten het lidcombe-programma; de andere 2 respectievelijk een ‘time-out’-behandeling en verbale bestraffing (time-out-behandeling is het onthouden van beloning).

LEERPUNTEN

- Al vele jaren was bekend dat er een grote aangeboren component bij stotteren is; inmiddels was deze bijdrage door studies van tweelingen en na adoptie als zeer hoog ingeschat. Daarnaast gingen er steeds van uit dat aan ontwikkelingsstotteren geen aandacht gegeven diende te worden. De mening was: 'het gaat vanzelf over'.
- Nu zijn er op beide punten ontwikkelingen: het eerste genetisch substraat van de aangeboren aard van stotteren is gevonden; het gaat om genen die betrokken zijn bij de lysosomale afbraak.
- Daarnaast is nu aangetoond dat vroeg ingrijpen belangrijk is voor een vroege genezing.

te stotteren niet moesten worden behandeld, met name omdat werd verondersteld dat het in hun bewustzijn brengen van het stotteren eerder averechts zou werken; hoogstens kregen de ouders enige begeleiding en kreeg het kind pas behandeling op een leeftijd van 6 jaar of ouder bij uitblijven van spontaan herstel. Met de introductie van behandeling op basis van DCM sloeg dit om: ter maximale preventie van chronisch stotteren moest elk kind met zijn ouders worden behandeld en wel zo vroeg mogelijk.

Huidig beleid Tegenwoordig wordt er nog steeds grote afstand genomen van de 'het gaat vanzelf over'-houding, maar er wordt nu een periode van 6-12 maanden gecontroleerd afgewacht om te zien of het kind in de trend van natuurlijk herstel komt.⁵ Deze wachttijd wordt verkort of overgeslagen als er sprake is van een verhoogd risico, zoals: manlijk geslacht, comorbiditeit in de vorm van een klankproductiestoornis, en vóórkomen van blijvend stotteren in de familie.⁵ Ook bij grote bezorgdheid of spanning bij kind of ouder met betrekking tot het stotteren wordt van afwachten afgeweken, in de aanname dat de aanwezige stressreactie ongewenste leerfactoren in werking zet. Dit beleid lijkt een optimale middenweg tussen onnodig behandelen (gezien de grote kans op spontaan herstel) en ingrijpen voordat de kansen op volledig herstel zijn verminderd. Dit laatste is aan de orde indien de aanvang van de behandeling 15 maanden of langer na het ontstaan van het stotteren wordt uitgesteld.¹⁷

BESCHOUWING

Hoewel er in wetenschappelijk onderzoek steeds meer mechanistische verklaringen voor stotteren worden gevonden, diagnosticeren we stotteren in de praktijk tot op heden op basis van symptomen. In het voorgaande hebben wij 2 aspecten beschouwd van het jonge ontwikkelingsstotteren (dat is de meest voorkomende vorm van stotteren): genetica en vroegbehandeling. Deze medisch-biologische inkadering van het stotterprobleem was ook het onderwerp van de sessie 'From Freud to fMRI: untangling the mystery of stuttering' op de recente bijeenkomst van de American Association for the Advancement of Sciences (<http://aaas.confex.com/aaas/2011/webprogram/Session2789.html>).

Direct klinisch belang heeft de eerste vinding nu nog niet, maar de tweede vinding is klinisch zeer relevant. Het effect van vroegbehandeling lijkt gebaseerd te zijn op de plasticiteit van het brein op jonge leeftijd,¹⁸ – bedenk ook de hierboven aangehaalde partiële non-penetrantie van de gevonden stottergenen – en beoogt het nog vaak gevoelde adagium 'bij ontwikkelingsstotteren niets doen, alleen afwachten' te ontcrachten. Voor andere aspecten (bijvoorbeeld therapie bij persisterend ontwikkelingsstotteren, verworven 'neurogeen' stotteren, psychofarmaca bij stotteren) is meer informatie te vinden op www.stotteren.nl.

Het besef van deze ontwikkelingen kan positieve gevolgen hebben voor de wederzijdse relatie tussen medicus en logopedist. Voorts, indien de gegevens van de huidige kleinere studies geëxtrapoleerd en bevestigd kunnen worden op grote schaal, zou het stotterprobleem over zo'n 20 jaar sterk verminderd kunnen zijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 25 augustus 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2011;155:A3514

[➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Reilly S, Onslow M, Packman A, et al. Predicting stuttering onset by the age of 3 years: a prospective, community cohort study. *Pediatrics*. 2009;123:270-7.
- 2 Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med*. 2010;362:677-85.
- 3 Alm PA, Risberg J. Stuttering in adults: the acoustic startle response, temperamental traits, and biological factors. *J Commun Disord*. 2007;40:1-41.

- 4 Conture E, Walden TA, Arnold HS, Graham CG, Hartfield KN, Karass J. Communication –emotional model of stuttering. In: Bernstein Ratner N & Tetnowski J (Eds)(2006). Stuttering research and practice: Vol 2: Contemporary Issuers and approaches. Mahwah, NJ, USA: Lawrence Erlbaum Associates; 2006.
- 5 Yairi E, Ambrose NG. Early childhood stuttering I: persistency and recovery rates. *J Speech Lang Hear Res.* 1999;42:1097-112.
- 6 Bothe AK, Davidow JH, Bramlett RE, Ingham RJ. Stuttering treatment research 1970-2005: I. Systematic review incorporating trial quality assessment of behavioral, cognitive, and related approaches. *Am J Speech Lang Pathol.* 2006;15:321-41.
- 7 Dworzynski K, Remington A, Rijdsdijk F, Howell P, Plomin R. Genetic etiology in cases of recovered and persistent stuttering in an unselected, longitudinal sample of young twins. *Am J Speech Lang Pathol.* 2007;16:169-78.
- 8 Van Beijsterveldt CE, Felsenfeld S, Boomsma DI. Bivariate genetic analyses of stuttering and nonfluency in a large sample of 5-year-old twins. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53:609-19.
- 9 Wittke-Thompson JK, Ambrose N, Yairi E, et al. Genetic studies of stuttering in a founder population. *J Fluency Disord.* 2007;32:33-50.
- 10 Riaz N, Steinberg S, Ahmad J, et al. Genome wide significant linkage to stuttering on chromosome 12. *Am J Hum Genet.* 2005;76:647-51.
- 11 Starkweather CW. The epigenesis of stuttering. *J Fluency Disord.* 2002;27:269-88.
- 12 Onslow M, Menzies RG, Packman A. An operant intervention for early stuttering. The development of the Lidcombe program. *Behav Modif.* 2001;25:116-39.
- 13 Franken MC, Kielstra-Van der Schalk CJ, Boelens H. Experimental treatment of early stuttering: a preliminary study. *J Fluency Disord.* 2005;30:189-99.
- 14 Butcher C, Mc Fadden D, Quinn B, Ryan BP. The effects of language training on stuttering in young children with and without contingency management. *J Develop Physical Disabilities.* 2003;15:255-80.
- 15 Jones M, Onslow M, Packman A, Williams S, Ormond T, Schwarz I, Gebski V. Randomised controlled trial of the Lidcombe programme of early stuttering intervention. *BMJ.* 2005;331:659.
- 16 Jones M, Onslow M, Packman A, et al. Extended follow-up of a randomized controlled trial of the Lidcombe Program of Early Stuttering Intervention. *Int J Lang Commun Disord.* 2008;43:649-61.
- 17 Ingham RJ, Bothe AK. Recovery from early stuttering: additional issues within the Onslow & Packman-Yairi & Ambrose (1999) exchange. *J Speech Lang Hear Res.* 2001;44:862-7.
- 18 Lenroot RK, Giedd JN. The changing impact of genes and environment on brain development during childhood and adolescence: initial findings from a neuroimaging study of pediatric twins. *Dev Psychopathol.* 2008;20:1161-75.