

Rett Syndrome

Citation for published version (APA):

Townend, G. S. (2019). *Rett Syndrome: recognising the communication challenges, needs and potential of individuals living with a rare disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190704gt>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190704gt](https://doi.org/10.26481/dis.20190704gt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Rett syndrome is a rare neurological disease of genetic origin, attributable to a (mainly) spontaneous mutation in the gene encoding Methyl-CpG-binding Protein 2 (*MECP2*). It occurs in approximately 1 in 10-12,000 females and more rarely in males. Characteristic features include seemingly near-normal development in the early months of life followed by a period of stagnation then regression, or loss of acquired skills, such as loss of spoken language and purposeful motor skills, and development of stereotypical hand movements. Co-morbid features can include: disturbances in muscle movement and tone (dystonia, dyspraxia, ataxia), breathing irregularities, cardiovascular problems, gastro-intestinal issues, seizures that may or may not be epileptic in origin, orthopaedic problems such as curvatures in the spine (scoliosis and/or kyphosis) and reduced bone density, disruptions in sleep and sensory regulation, increased anxiety and changes in affect/mood. Rett syndrome is lifelong and may be life-limiting. It is not degenerative and many affected individuals live into adulthood, showing abilities to learn and acquire or redevelop skills post-regression.

The ability, or lack of ability, to interact successfully with people around oneself and to function as an independent and autonomous communicator in society has a major impact on quality of life and on participation and well-being. Of all the aspects of Rett syndrome that individuals and families experience, difficulties in communication are often rated as one of the biggest challenges

Applied research that seeks to increase our knowledge and understanding of the communication challenges associated with Rett syndrome, and to go some way towards ameliorating them, is vital if we are to improve quality of life for individuals with Rett syndrome.

The thesis is divided into two parts. **Part One** of the thesis (Chapters 1 – 4) sets the context of Rett syndrome as a rare disease. **Part Two** (Chapters 5 – 10) presents applied research.

Chapter 1 provides a general introduction. Within this, the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) model is used to illustrate how the applied research undertaken in the thesis relates to different aspects of an individual's life. Three components in particular are highlighted: 'body functions and structures', 'activities and participation', and 'environmental factors'.

Chapter 2 provides a short overview of rare disease policy and the development of initiatives to meet the needs of individuals with rare diseases in the European Union (EU), especially those stemming from Directive 2011/24/EU on the Application of Patients' Rights in Cross-Border Healthcare. Together with **Chapter 3**, it outlines the legislative requirement for the development of national plans for rare diseases, identification of national, multidisciplinary Centres of Expertise for Rare Diseases, and sharing of knowledge and resources through the creation of European Reference Networks for Rare Diseases. The

Rett Expertise Centre Netherlands-GKC is cited as an example of a single-focus rare disease Centre of Expertise.

In **Chapter 3** the implementation of EU rare disease policy is examined, with a special focus on how far (by 2015) this has impacted services for individuals with Rett syndrome. It presents data from 30 European countries, showing, for example, which countries have identified experts in Rett syndrome and have established or are developing Rett Expertise Centres. The chapter highlights the value of pan-European collaborations, with Centres of Expertise and national Rett associations and foundations having a central role to play. The wishes of parents, as expressed by the national associations and foundations during the third European Rett Syndrome Conference in Maastricht in 2013, are also voiced in the chapter. These wishes – for early diagnosis, increased understanding of the disease, and better care and support for individuals and families – underpin the research aims addressed in the remaining chapters of the thesis.

Chapter 4 explores the use of databases as a mechanism for researchers and clinicians to share and expand knowledge of rare diseases. It focuses on an exploratory study of 13 genotype-phenotype databases, using Rett syndrome as a test case. By conducting a search for five *MECP2* mutations, each database was evaluated according to FAIR principles (findability, accessibility, interoperability, and reusability). In the chapter, the positive aspects and the current shortcomings of the databases are identified and discussed, and suggestions proffered for future improvements. The special role of longitudinal population-based databases and patient registries is also highlighted. The conclusion is that well-designed and well-curated databases and registries can make a significant contribution towards improved and earlier diagnosis, research, treatment and management of rare diseases such as Rett syndrome. In order to achieve this, however, such databases must be populated by high quality, detailed and FAIR data. Centres of Expertise like the Rett Expertise Centre Netherlands-GKC are identified as having a key role in contributing to (and creating and curating) such databases.

Chapter 5 acts as an introduction to the applied research chapters that follow, with a state-of-the-art overview of communication, cognition and behaviour in individuals with Rett syndrome. In particular, this chapter describes how improved awareness and understanding of the features associated with Rett syndrome have influenced and changed thinking about cognitive potential and early communication development, later communication deficits and skills, and strategies for intervention and management of communication. The potential strength of using eye gaze for communication is also highlighted.

Chapter 6 presents a study aiming to extend understanding of Rett syndrome by identifying early communicative (pre-diagnostic) indicators. This relates to the ‘body functions’ domain of the ICF. Using retrospective video analysis, the study explored response to name

as an early marker of social reciprocity in infants with classic Rett syndrome and atypical (preserved speech variant) Rett syndrome. Clear differences between the two groups were found. Areas for future research that would strengthen the findings are suggested.

Chapters 7 and 8 aim to increase knowledge relating to one of the pre-requisites underlying use of eye gaze for communication, that is, the need for an intact oculomotor system. These chapters present a two-part exploratory study that assessed oculomotor movements (saccades, smooth pursuit, optokinetic nystagmus and vestibulo-ocular reflex) through use of traditional electronystagmography (ENG). In the study, the results of a cohort with Rett syndrome were compared with those of a neuro-typical group. Qualitative analysis of the results, as presented in **Chapter 7**, suggests that individuals with Rett syndrome appear to have an intact oculomotor system. However, difficulties with the ENG assessment are highlighted. These difficulties are examined in greater detail in **Chapter 8**, and two key factors identified: quality of attention and quality of electrode signals. Future adaptations to the testing are recommended. This study relates to the ICF domains of ‘body functions and structures’.

Chapter 9 presents a qualitative study investigating experiences of Dutch families. This relates to the ICF components of ‘activities and participation’, and ‘environmental factors as an influence on functioning and disability’. Through completing an online survey, parents of children and adults with Rett syndrome living in the Netherlands shared their experiences of eye gaze technology as a form of augmentative and alternative communication. Amongst other things, questions related to the advice, training and support that families received, measures of progress in the development of the individual’s communication skills, and ratings of parental satisfaction with both the technology and the support. The potential benefits to be gained from the technology and the need for enhanced levels of support from knowledgeable professionals are both highlighted in this chapter.

In **Chapter 10**, a project aiming to develop international guidelines for the assessment, intervention and long-term management of communication in individuals with Rett syndrome is presented. As in the previous chapter, the focus is on the ICF components of ‘activities and participation’, and ‘environmental factors’. This project combined systematic reviews of literature with surveys conducted across a broad range of parents and communication professionals from multiple countries. It is the largest project of its kind to date with 650 people from 43 countries participating. Statements and recommendations were extracted from the literature reviews and surveys, and fed through an expert panel (a Delphi process) in order to arrive at a consensus agreement on the final guidelines. The guidelines are presented in an Appendix to the thesis.

Chapter 11 is a general discussion with valorisation section. Common threads running through all of the research presented in the thesis are identified and discussed, and the

societal relevance of the studies and their implications for clinical practice, policy, and decision-making are outlined. Avenues for future research are suggested.

This thesis aims to show that applied research undertaken within the context of a Rett Expertise Centre can make a positive contribution towards understanding and addressing the communication challenges, the communication support needs, and the (hidden) communication potential of individuals with Rett syndrome. Increasing our understanding of the outward and underlying features of Rett syndrome, enhancing professional and parental knowledge and skills, and empowering professional-parent partnerships – these are all key to improving the current communication opportunities ('care for today') afforded to individuals with Rett syndrome, while simultaneously seeking a 'cure for tomorrow'.

Samenvatting

Rett syndroom is een zeldzame neurologische ontwikkelingsstoornis die in de meeste gevallen veroorzaakt wordt door een spontane mutatie in het gen dat codeert voor Methyl-CpG-bindend Proteïne 2 (MECP2). Het komt bij meisjes voor in ongeveer 1 op 10-12.000 geboortes en is bij jongens veel zeldzamer. Kenmerkend is de schijnbaar bijna normale ontwikkeling in de eerste maanden na de geboorte, gevolgd door een periode van stagnatie en regressie, met verlies van aangeleerde vaardigheden zoals spraak en zinvol handgebruik en met ontwikkeling van stereotypische handbewegingen. Bijkomende kenmerken kunnen zijn: een verstoord bewegingspatroon en afwijkende spierspanning (dystonie, dyspraxie, ataxie), een verstoorde ademhaling, cardiovasculaire problemen, maag-darm problemen, epilepsie en niet-epileptische aanvallen, skeletafwijkingen zoals vervorming van de wervelkolom (scoliose en/of kyfose) en verminderde botdichtheid, slaapstoornissen, toegenomen prikkelbaarheid en verandering in affect of stemming. Rett syndroom is levenslang en kan de levensduur beperken. Het is geen degeneratieve aandoening; velen leven tot in volwassenheid en tonen daarbij vermogen tot leren en herkrijgen of verkrijgen vaardigheden na de regressiefase.

Het vermogen, of onvermogen, om succesvol te communiceren met mensen in de omgeving en om onafhankelijk en autonoom te functioneren in de maatschappij heeft grote impact op de kwaliteit van leven en het ervaren welzijn. Van alle aspecten van de aandoening, die mensen met Rett syndroom en hun familie ervaren, wordt beperking in communicatie vaak gezien als één van de grootste uitdagingen.

Toegepaste onderzoek naar meer kennis en begrip van de uitdagingen in communicatie bij Rett syndroom en naar het verlichten van de last voor betrokkenen, is essentieel voor het verbeteren van de kwaliteit van leven voor mensen met Rett syndroom.

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. **Het eerste deel** van het proefschrift (Hoofdstuk 1 t/m 4) presenteert Rett syndroom in de context van zeldzame ziekten. In **het tweede deel** (Hoofdstuk 5 t/m 10) wordt toegepast onderzoek gepresenteerd.

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding. Met het International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) model van de Wereld Gezondheids Organisatie wordt toegelicht hoe het toegepaste onderzoek uit dit proefschrift gerelateerd is aan de verschillende aspecten van leven van mensen met Rett syndroom. Drie aspecten zijn specifiek benadrukt: 'lichaamsfuncties/anatomische eigenschappen', 'activiteiten en participatie', en 'externe factoren'.

In **Hoofdstuk 2** wordt een kort overzicht gegeven van zeldzame ziekten beleid en het ontwikkelen van initiatieven ten behoeve van de noden van mensen met zeldzame ziekten in de Europese Unie, met name de initiatieven die voortkomen uit Richtlijn 2011/24/EU betreffende de toepassing van de rechten van patiënten bij grensoverschrijdende gezondheidszorg. Samen met **Hoofdstuk 3** schetst het wetgevende voorwaarden voor het ontwikkelen van nationale projecten voor zeldzame ziekten, voor (h)erkenning van

ationale multidisciplinaire expertisecentra voor zeldzame ziekten, en voor het delen van kennis en middelen door het vormen van Europese referentienetwerken voor zeldzame ziekten. Het Rett Expertise Centrum Nederland-GKC wordt besproken als voorbeeld van een expertisecentrum met de focus op één zeldzame ziekte.

In **Hoofdstuk 3** wordt onderzoek beschreven naar de implementatie van het EU zeldzame ziekten beleid, met speciale focus op de mate waarin dit (in 2015) impact had op de dienstverlening aan mensen met Rett syndroom. Gegevens uit 30 Europese landen worden beschreven. Hieruit blijkt bijvoorbeeld welke landen specifieke experts op het gebied van Rett syndroom hadden en welke landen een Rett expertisecentrum hadden of hieraan werkten. Dit hoofdstuk benadrukt de waarde van Europese samenwerking, waarin Rett expertisecentra en nationale Rett verenigingen en fondsen een centrale rol spelen. Ook worden de wensen van ouders besproken in dit hoofdstuk, zoals door de nationale verenigingen en fondsen gepresenteerde tijdens het derde Europese Rett Congres te Maastricht in 2013. Deze wensen – een vroege diagnose, meer kennis over de aandoening, betere zorg en ondersteuning van mensen met Rett syndroom en hun familie – vormen de basis voor de onderzoeksdoelen van de volgende hoofdstukken van dit proefschrift.

In **Hoofdstuk 4** wordt het gebruik van databases onderzocht als een middel om gegevens over zeldzame ziekten te delen en kennis te vergroten. Een verkennend onderzoek naar 13 genotype-fenotype databases, met Rett syndroom als test casus, wordt beschreven. Gebruikmakend van een zoekopdracht voor vijf MECP2 mutaties, werden verschillende databases beoordeeld volgens het FAIR-principe (Findability, Accessibility, Interoperability and Reusability resp. vindbaarheid, toegankelijkheid, onderlinge uitwisselbaarheid en herbruikbaarheid). In dit hoofdstuk worden zowel de positieve aspecten als de tekortkomingen van de databases besproken en suggesties gedaan voor verbetering. Ook wordt de speciale rol van databases op basis van bevolkings- en patiëntenregisters benadrukt. De conclusie is dat goed ontworpen en goed onderhouden databases en registers een significante bijdrage kunnen leveren aan verbetering van vroege diagnostiek, onderzoek, behandeling en beleid bij zeldzame ziekten zoals Rett syndroom. Om dit te bereiken, dienen deze databases gevuld te zijn met nauwkeurige en FAIR-data. Vastgesteld werd dat expertisecentra zoals het Rett Expertise Centrum Nederland-GKC een belangrijke rol spelen in het bijdragen aan (en creëren en beheren van) dergelijke databases.

Hoofdstuk 5 is een inleiding voor het toegepast onderzoek verricht binnen het kader van dit proefschrift. Daarbij wordt een state-of-the-art overzicht gegeven van communicatie, cognitie en gedrag bij mensen met Rett syndroom. In dit hoofdstuk wordt in het bijzonder beschreven hoe toegenomen bewustzijn en begrip van de kenmerken van Rett syndroom invloed hebben gehad op het denken over cognitief vermogen en vroege communicatieontwikkeling, op latere communicatievaardigheden en –beperkingen en op

behandelstrategieën en interventies voor communicatie. Ook wordt ingegaan op de mogelijkheid en doelmatigheid van het gebruik van oogbesturing.

In **Hoofdstuk 6** wordt een onderzoek beschreven naar het verbeteren van kennis en begrip van aspecten van Rett syndroom door het vaststellen van vroege (pre-diagnostische) communicatie-indicatoren. Dit vanuit het perspectief van het domein 'lichaamsfuncties' van de ICF. Gebruikmakend van retrospectieve video analyse, is reactie op de naam zeggen onderzocht als een vroeg teken van sociale wederkerigheid bij kinderen met klassiek Rett syndroom en atypisch Rett syndroom (variant met behouden spraak). Duidelijke verschillen werden tussen de twee groepen gevonden. Mogelijk vervolgonderzoek naar deze verschillen wordt besproken.

Hoofdstukken 7 en 8 zijn gericht op het verbeteren van kennis over één van de voorwaarden voor het gebruik van oogbesturing voor communicatie; de noodzaak van een intact oculomotorisch systeem. In deze hoofdstukken wordt een tweedelige exploratieve studie beschreven over assessment van oogbewegingen (saccades, volgbeweging, optokinetisch nystagmus en vestibulo-oculaire reflex), gebruikmakend van traditionele electronystagmografie (ENG). In deze studie zijn resultaten van een cohort met Rett syndroom vergeleken met die van een neurotypische groep. Kwalitatieve analyse van de resultaten in **hoofdstuk 7** laat zien dat mensen met Rett syndroom een intact oculomotorisch systeem blijken te hebben. De belemmeringen met ENG-assessment werden toegelicht en verder onderzocht in **hoofdstuk 8**. In het bijzonder ging de aandacht uit naar twee factoren: de kwaliteit van de aandacht en de kwaliteit van het signaal van de elektroden. Aanbevelingen voor toekomstige aanpassingen worden gegeven. Dit onderzoek betreft het domein 'lichaamsfuncties/anatomische eigenschappen' van de ICF.

In **Hoofdstuk 9** wordt een kwalitatief onderzoek naar ervaringen van Nederlandse families gepresenteerd. Dit is gerelateerd aan de ICF-domeinen 'activiteiten en participatie' en 'externe factoren van invloed op het functioneren en de beperkingen'. Door middel van een online-enquête deelden Nederlandse ouders van kinderen en volwassenen met Rett syndroom hun ervaringen met oogbesturingstechnologie voor ondersteunde communicatie. Onder andere betreffen de vragen advies, training en ondersteuning die ouders kregen, het meten van vorderingen in de ontwikkeling van communicatievaardigheden en de beoordeling van tevredenheid van ouders met zowel de technologie als de ondersteuning. De voordelen die met deze techniek kunnen worden behaald en de behoefte aan meer ondersteuning van deskundige professionals worden toegelicht.

In **Hoofdstuk 10** wordt een onderzoek naar de ontwikkeling van internationale richtlijnen voor assessment, interventie en lange termijn behandeling van communicatie bij mensen met Rett syndroom beschreven. Net als in het voorgaande hoofdstuk is hier de focus op ICF-domeinen 'activiteiten en participatie' en 'externe factoren'. In dit project is een combinatie gemaakt van systematische reviews van de literatuur en enquêtes onder een

brede groep ouders en communicatie-professionals uit vele landen. Het is het grootste project in z'n soort tot heden met 650 mensen uit 43 landen. Uit de literatuuroverzichten en enquêtes werden stellingen en aanbevelingen verkregen, die aan een expert panel zijn voorgelegd (een Delphi proces) om tot een consensus te komen voor de uiteindelijke richtlijnen. De richtlijnen zijn weergegeven in de appendix bij dit proefschrift.

Hoofdstuk 11 is de algemene discussie met inbegrip van de valorisatie. Hier worden de bevindingen van alle studies besproken. Het verricht onderzoek wordt bediscussieerd en de maatschappelijke relevantie van de bevindingen en de implicaties voor toepassing in behandeling, beleid en besluitvorming worden uiteengezet. Mogelijkheden voor vervolgonderzoek komen aan de orde.

Met dit proefschrift is beoogd aan te geven dat toegepast onderzoek, uitgevoerd binnen een Rett Expertise Centrum, een belangrijke bijdrage kan leveren aan begrip en aanpak van de uitdagingen in communicatie, de behoefte aan ondersteuning daarbij en het niet altijd direct zichtbare vermogen tot communicatie van mensen met Rett syndroom. Zowel toename van ons begrip van de kenmerken en onderliggende aspecten van Rett syndroom, als het verbreden en verdiepen van kennis en vaardigheden van professionals en ouders, alsook het versterken van samenwerking tussen professionals en ouders, zijn essentieel in het verbeteren van mogelijkheden voor communicatie die momenteel ('care for today') geboden worden aan mensen met Rett syndroom, terwijl wij zoeken naar een 'cure for tomorrow'.

Many thanks to Mariëlle van den Berg for assisting with this translation.

Mariëlle, hartelijk bedankt!

