

레트 증후군의 이해

노 효 련

구순본 정형외과

Understanding of Rett Syndrome

Hyo-lyun Ro, P.T., Ph.D

Gu, Sun-bon Orthopedic Surgery

<Abstract>

Purpose : The purpose of this study is understanding of Rett Syndrome. Rett Syndrome is a common developmental - neurologic disorder that has been reported almost exclusively in female. Recently mutations in the gene encoding X-linked methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) have been identified as the cause of Rett syndrome. Consistent with the diagnostic criteria, hand skills, verbal or non - verbal communication skills and common motor skills were lost during regression. Regression most commonly occurred between 12 and 18 months of age.

Methods : This is a literature study with books, articles, web site for Rett syndrome international association.

Results : There is a continuing need to further elucidate the pre- and post - regression features of Rett syndrome. Rett syndrome need to physical therapy, musical therapy, special education and medical interventions.

Conclusion : There has not been therapeutic method to the root of Rett syndrome but our goal is relaxation of symptom and physical therapist's study of Rett syndrome.

Key Words : Developmental disorder, MECP2, Movement problems, Physical Therapy, Regression, Rett syndrome.

I. 서 론

소아과 의사인 Andreas Rett 는 똑같은 비정상적인 행동을 하는 각기 다른 대기실에 있는 여자 환자를 발견하였다. Andreas Rett에 의해 보고된 레트 증후군은 10,000~22,800 명당 1명의 여아에게만 발생하는 빈도를 가진 질환으로(Joseph 등, 2000;

Kozinetz, 1993), 자폐증 또는 정신지체로 오인을 진단을 받기도 하였다. 1966년 레트 증후군이 보고되고 30년이 지나서 유전자에 대한 연구가 큰 성과를 거두기 시작하면서(Mona 등, 2002) 임상양상에 따른 문진과 시진에 의존했던 진단법이 유전자 검사를 통하여 정확한 진단이 이루어지면서 일반인들에게 알려지기 시작했다.

최근에 레트 증후군의 원인은 Methyl - CpG binding protein 2 (MeCP2) 라고 불리는 Xq28 염색체의 결함이 있는 유전자로 밝혀졌다. MeCP2 라 불리는 유전자는 다른 유전자의 활동을 저지하는 중요한 역할을 담당한다. MeCP2 유전자는 다른 많은 유전자들의 조절에 매우 중요한 역할을 한다고 알려져 있는데, 어떤 유전자들은 발육의 어느 중요한 시기에는 활동했다가 그 시기가 지난 다른 시기에는 활동을 하지 말아야 한다. 이때 MeCP2 는 그런 유전자들의 활동을 잠재우는 역할을 하는 것으로 추정된다. 그러나 레트 증후군에게 있어서는 결손 MeCP2 유전자는 그 유전자들의 활동을 제지하지 못하여 그 유전자들이 그러지 말아야 하는 시기에 활동적인 상태로 남아서 신경세포의 기능에 영향을 미치고 정상적인 발달을 방해하는 것으로 보인다. 또한 레트 증후군이 여아에게서만 나타나는 것은 이 MeCP2 유전자가 X염색체에 존재하므로 여자는 X염색체 중 하나에만 나타날 경우 생존이 가능하나 남자에게서는 태어시 사망하게 되어 여아에게서만 나타난다 (정형구, 1999; Patrick 등, 2001). 그리고 Carolyn 등(1998)은 레트 증후군 가족에게서 태어난 남아 중 신생아 시기에 사망하거나, 잠재된 유전인자를 가진 어머니에게서 태어난 남아는 사지의 긴장도가 높고 진전(tremor)을 보이며 각성상태(awakening)가 높은 문제를 가진 비특정적인 신생아 뇌증(non specific neonatal encephalopathies)의 두 경우를 보고했다. 즉 레트 증후군의 전형적인 모습은 나타나지 않지만 신생기 때의 조기 사망이나 비정상적인 신경계발달을 나타낸다고 할 수 있다.

레트증후군은 갖고 있는 아이들은 태어 날 때는 머리 둘레가 정상이며 보통 인생의 6~18 개월 까지는 정상 또는 거의 정상에 가까운 발달을 보인다. 그 후 의사소통 능력을 잃고 어떤 목적을 가지고 손을 사용하는 일이 없어지는, 일시적인 침체나 퇴행기간이 얼마간 지속된다. 곧 정형화된 손의 움직임, 비틀거리는 걸음, 두개골의 저조한 성장률이 분명해진다. 또는 불량한 근육의 협응과 운동을 계획하고 협응하는데 어려움을 가진다, 호흡은 수면 동안은 정상이나 불규칙한 호흡을 가진다(오선화와 문장원, 2001; 황정환 등, 1998; Hetzroni 등, 2002;

Mona와 Huda, 2002).

레트 증후군의 진행은 (1) 초기 발생단계(6~18개월); (2) 급속한 파괴 단계(1~4살); (3) 안정기(2~10살); (4) 후기 운동 저하 단계(10세 이후)의 네 단계로 구분된다.

1단계에서 머리 성장이 감소되고 환경에 대한 관심이 줄며 저긴장이 생긴다. 첫째나 두 번째 단계에서 그들의 의사소통능력을 상실한다. 음성, 얼굴표정, 눈맞춤, 목적성 있는 행동과 같은 의사소통을 위한 행동들을 상실한다. 2번째 단계에서 기능적 손 사용의 감소와 정형화된 손동작, 불면증, 뇌파상에서 정상 수면 패턴의 상실이 보이며 이 단계의 많은 레트 증후군들이 자폐증이라는 진단을 받기도 한다. 보통 2단계와 3단계에서 발작(간질)이 나타나기 시작하며 특징적인 손의 정형화 패턴이 두드러지며 이동에 어려움이 생기고 운동 실조가 증가하기도 하며 지나친 반사반응과 강직이 나타난다. 초기의 이갈이나 불면증은 없어지며 이 단계가 몇 년간 오래 지속되기도 한다. 4단계에서는 근육 불용, 경련성, 척추 측만증, 운동성의 저하, 성장 저하와 같은 운동적인 부분에서의 문제가 두드러진다. 많은 레트 증후군들이 휠체어 생활을 하며 발작의 횟수는 준다(Stephen R 등, 1993; Richard 등, 1997).

또한 레트 증후군은 사물이나 사람을 뚫어지게 바라보는 듯한 눈의 움직임을 가지고 있는데 이는 어린시절부터의 목적성있는 손 사용의 감소로 인하여 눈동자의 굴림이나 방향성을 획득하지 못한 것에 기인되어지며, 눈의 움직임과 손 사용은 밀접한 상관성을 가진다(Richard 와 John, 1998).

II. 다양한 문제

1. 정형외과적인 비정상과 운동적인문제

레트 증후군은 공통적으로 다양한 정형외과적인 문제와 그리고 운동 장애를 가진다. 운동실조는 초기 운동 장애이며 이것은 일반적인 실행중 하나이다. 발란스와 운동 계획의 문제는 관절을 고정시켜 자세 안정성에 문제를 야기시키고 이것은 자세 변화 능력을 감소시킨다. 정형화된 동작에는 레트

증후군의 특징적인 손동작이 포함되는데 아이들의 제어 능력 밖에 있다.

대부분의 레트 증후군은 운동 협응의 장애로 네발 기기(four foot crawling)를 하지 못하고 “갑자기기는 돌진형태”나 “구르기”, “토끼처럼 깡충거리기” 등이 있는데, 둘 이상의 근육계를 협응하여서 사용하거나 손과 다리의 동시 사용을 필요로 하지 않는 동작을 주로 이용한다.

대부분의 아이들은 혼자 앉을 수 있는데 저긴장(low muscle tone)으로 인한 것으로 4 단계에서 나타나는 척추측만증은 균형을 잡기 어렵게 하여 이때가 되면서 앉는 것이 어렵게 된다. 근육 긴장도의 문제는 보행에도 영향을 주는데 레트 증후군 중에는 걷는 아이도 있고 못 걷는 아이도 있는데 늦게는 16세에도 걷기 시작하기도 한다. 운동 기능 장애 외에도 레트 증후군들은 운동 신경 장애, 감각과 인지의 문제, 한 동작에서 다른 동작으로의 전환의 어려움, 두 개 이상 근육의 협동 부족 등의 증상을 지닌다. 이런 것들이 합해져서 보행을 어렵게 만든다. 또한 자라면서 척추만곡, 증가되는 근육 긴장과 부어오르면서 차가운 촉각적인 인지 감소 등의 문제가 보행을 어렵게 된다.

근육의 저긴장(hypotonia)과 과긴장(hypertonia)으로 인하여 관절 가동범위의 제한과 구축을 가져오게 하고 저긴장은 효율적인 움직임을 방해하는데 많은 경우의 레트 증후군들이 근육 저긴장으로 시작하여 학교 다닐 시기에 근육 과긴장이 된다. 신체의 같은 부위의 근육도 어떤 부위는 과긴장이 되고 어떤 부위는 저긴장이 되어 척추 만곡과 같은 문제가 생기기도 한다.

레트 증후군에서 관절의 구축이나 관절가동범위의 제한은 작은 관절에서부터 먼저 눈에 띄고, 족관절과 슬관절의 구축은 규칙적인 물리치료에도 불구하고 발생할 수 있다. 침족(equinus)이나 내반족, 외반족이 나타나기도 한다. 지속적인 물리치료는 관절가동범위의 제한과 구축을 상당부분 억제시키거나 완화시키는데 효과를 나타내는데 근육 긴장도를 감소시키고 도움을 줄 수 있는 물리치료에는 회전(rotation), 체중 이동(weight shift), 체중 부하(weight bearing)가 있다. 수동적 관절 가동범위 운동, 낮은

계단 오르내리기, 네발로 두 상지와 하지를 협응하여 기어가기(four foot crawling), 계속적인 보행의 격려와 같은 동작들을 이용할 수 있다.

레트 증후군은 보호신전 반사(parachute reaction)가 미성숙 되거나 없는 것으로 알려져 있으며 공간 감각의 상실로 자신의 걸음걸이를 느끼기 위해 앞이나 뒤, 또는 옆으로 기울인다. 이러한 이유로 환자의 걸음걸이가 뒤뚱 뒤뚱거리리는 것으로 보이기도 하고 술 취한 사람이 걷는 것처럼 보인다(Richard 등, 1997; Stephen 등, 1993).

2. 성장과 뇌의 신진대사

Patricia 등(2002)은 18명의 레트 증후군을 3세에서 8세까지의 어린나이 그룹과 9세에서 15세까지의 나이든 그룹으로 나누어 FDC(fluorodeoxyglucose) 검사와 양전자 방출단층촬영술을 실시하였다. 그 결과로는 두 그룹 모두에서 소뇌부분에서 FDG가 증가하였고 어린 나이 그룹에서는 전두엽 부분에서 증가가 나타났다. 모든 대상자들에게서 감각운동 영역과 피질과 피질하 부분의 구조는 유지되고 있었다. 포도당의 대뇌 신진 대사는 정상적인 1세 미만의 어린이와 비슷한 분포로 발달적인 억제를 나타내고 있었다. 이러한 것들은 다운 증후군이나 자폐증, 알츠하이머 질환에서와는 다른 양상이다.

칼슘과 비타민 D의 정상적인 소화흡수에도 불구하고 레트 증후군은 골다공증을 가진다. 작은 상처에도 골절이 매우 쉽게 일어날 수 있다. 체중 지지와 서는 운동이 뼈의 밀도와 강도를 유지하는데 도움을 준다(Richard 등, 1997).

14명의 레트 증후군 아동과 11명의 건강한 아동을 대상으로 키, 몸무게, 몸둘레, 피부두께를 측정 비교하고 전체 일일 에너지 소모량(total daily energy expenditure)을 비교하였는데 레트 증후군 아동들이 하루 중 건강한 아동보다 한 시간 정도 더 걷고 지속적인 상동행동으로 전체 일일 에너지 소모량이 많았으나 이것 자체가 레트 증후군아동이 정상아동보다 성장이 원만하지 못하는 것에 영향을 주는 것은 아니었다(Motil 등, 1998).

3. 손의 상동 행동

레트 증후군에서 나타나는 대표적인 주요증상으로 손 상동행동을 들 수 있는데, 이와 같은 손 상동 행동은 기능적인 사용이 퇴행되면서 나타난다. 이러한 손 상동행동은 대부분 두 손 모두를 사용하며 몸의 상체 부분에서 손을 모아 비틀고 손을 씻는 듯한 동작을 반복하거나 입 주변에 손을 가져간다가 나 입속에 손을 넣어 타액을 묻히는 형태 그리고 자신의 몸을 지속적으로 치는 형태 등의 유형을 복합적으로 나타낸다(Perry, 1991).

의학적 접근으로 L- carnitine 이 일부의 레트 장애의 손 상동행동 감소에 효과적이라는 보고(Ellaway 등, 1999) 가 있으나 이 약물이 주요 장애를 완전히 변화 시켜 주는 것이 아니다. 또한 팔목과 손에 부목을 사용하여 지지하는 방법이 손 상동행동을 감소시키고 기능적인 손사용의 횟수를 증가시킨다는 연구도 있으나(Aron, 1990; Naganuma와 Billingsley, 1988; Sharpe와 Ottenbacher, 1990), 도구를 사용하여 묶어놓는 방법이 행동을 소멸시키지 못하기 때문에 행동의 절제나 감소를 목적으로 할 때에만 효과가 있으며(김윤배, 1998), 저자의 관찰에서는 손에 묶어놓았던 부목을 풀면 그 직후 수 십분 동안은 손의 상동 행동이 더욱 증가하는 것이 나타났다.

III. 치료적 접근

1. 음악치료

음악은 시각적, 청각적, 촉각적 감각의 다양한 자극을 제공하는 강화재의 역할을 하여 동기 유발을 가져오며 손 상동행동을 감소시키는데 효과적인 방법이 될 수 있다(Olsson, 1987). 오선화와 문장원(2001)은 음악활동이 레트 장애 아동의 손 상동행동 감소에 효과를 미친다고 하였다. 이외에도 음악이 레트 장애 아동의 기능적인 손 사용을 향상시키는 적절한 도구로 사용될 수 있다고하는 성공적인 사례보고들이 있다(Hadsell와 Coleman, 1988; Wigram, 1991; Wylie, 1996). 그러나 자발적으로 악기를 만

지거나 치고 잡게 하는 손사용을 유도하는데 많은 시간이 요구되며 장애의 정도에 따라서 손사용 가능성의 정도가 달라진다(오선화와 문장원, 2001).

또한 음악은 우리에게 감정 표현의 장을 열어주고 외부로부터의 감정전달 기능을 하게 된다. 음악의 비언어적인 의사소통의 기능은 언어장애가 있거나 언어의 기능이 상실된 경우 외에도 정서적, 정신적 혹은 신체적 장애나 질환으로 인하여 사람들과의 의미있는 의사소통이 어려운 경우 많은 도움을 줄 수 있다. 이러한 이론을 근거로 하여 의사소통에 심각한 문제를 드러내는 레트 장애아동에게 의사소통의 한 방법으로 음악치료가 적용되기도 한다. 실제로 레트 증후군들은 다른 어떤 활동보다는 음악을 좋아하며 음악에 많은 관심을 보이고 적극적으로 참여 할려고 하였다.

2. 수증 치료

수증치료 적용 후 손의 정형화된 동작이 줄면서 목적성 있는 기능적인 손동작이 증가하였고 섭식 기술도 호전되었다. 수증치료는 레트 증후군의 기능적 손 사용능력에 효과적이라고 한다(Burnin 등, 2003). 일반적으로 수증에서는 진전(tremor)이 줄어들는 경우가 많으므로 소뇌실조증과 유사한 증상을 나타내는 레트증후군에게도 효과적이라고 할 수 있으며, 물의 촉감을 좋아하고 물속에서는 실행증이 줄어드는 것으로 인해 수증치료를 통한 긍정적인 동기유발이 가능하다고 본다.

3. 의사소통

목적 있는 손동작의 상실과 함께 구두적 또는 비구두적인 의사소통의 상실이 눈에 띈다.

일부 연구에서는 신경생리학적 검사에서 레트 증후군이 청각 감각신경의 문제를 가지고 있다(Joseph 등, 2000)고 보고하였다. 사회에서의 적절한 의사소통은 여러 가지 측면에서 반드시 필요하고 중요하므로 레트 증후군의 의사소통의 상실에 대한 교육과 다양한 치료법을 제시되고 있다. 이름, 동화책, 노래, 음식, 동사, 대화에 대한 직접적으로 관련된

있는 여섯가지에 관련된 것을 심볼을 이용한 보조 도구(assistive technology for symbol)로 만들었다. 이것을 컴퓨터 프로그래밍화 하여 개별화 교육 프로그램으로 적용하였다. 이 방법은 의사소통에는 효과가 있는 것으로 나타났으며, 각 레트 증후군들은 학습에 있어 다양한 방식을 취하였다(Orit 등, 2002). 또 다른 연구에서는 엄마가 읽어주는 이야기책을 통하여 자녀와 엄마간의 의사소통이 증진된다고 하였다. 이는 초기에 심볼을 이용한 대화의 방법을 제시해 주게 되는데 좋아하거나 좋아하지 않는 동화책을 집에서 엄마가 읽어 주므로써 모녀간의 상호작용을 넓히고 가까워지게 했다(David 등, 2001). 학교생활을 하는 10대의 레트 증후군을 대상으로 2년 동안 사회생활에서 필요한 의사소통을 위한 그림으로 접근한 결과 친구들과 주변 인물들과의 의사소통이 향상되었다(Ian과 Luana, 2001).

4. 약물치료

레트증후군이 2단계나 3단계에서 발작을 나타내기 시작하면 항경련제의 사용이 그들의 발작을 완전히 멈추게 할 수는 없지만 항경련제의 이용이 시작되어야 한다. 경련의 치료를 위해 carbamazepine을 투약하며 숙면을 돕기 위해 진정, 수면제를 처방하기도 한다(황정환 등, 1998; Hanks, 1986; Wesecky, 1986).

L- carnitine이 손의 상동행동을 억제시킨다는 보고로 복용을 하기도 하는데 실제로 L- carnitine을 복용 후에 수면전의 보챗이나 징징거림이 많이 줄어들었다고 하였다. 어떤 경우는 약의 복용으로도 변화가 전혀 나타나지 않기도 한다.

5. 척추 측만증

근육 긴장도의 문제는 척추 측만증을 가져온다. 레트 증후군의 3/4에서 척추 측만증이 나타나고 보통 9~12세에 척추 측만이 시작된다. 측만의 각도가 진행되면서 균형의 문제로 인하여 앉는 것이 어려워지고 흉부의 굴곡으로 인한 폐의 압박을 초래한다. 척추 측만을 완화시키기 위해 흉요추 보조기를

착용할 수도 있다. 이 보조기는 측만의 속도를 지연시키는 것이 목적이지만 척추가 바르게 되지는 않는다. 척추 측만이 진행될수록 점차 보행이 어려워지고 요골이 늑골 안쪽으로 파고 들어가 기침을 할 때마다 뼈와 뼈가 마찰을 일으켜 엄청난 고통을 수반한다. 척추 측만의 정도가 심해지면 수술을 하여야 한다(Paul, 1998).

6. 예 후

레트증후군들은 건강한 아동보다 낮은 심박동수를 가지고 있다 이것이 레트 증후군들의 갑작스런 죽음과 관계가 있다고 보아진다(Francesca, 2001; Fuster 등, 1995). 외국의 경우에는 생존한 40대의 레트 증후군을 보고하기도 하나 국내에서는 20대 초반의 레트 증후군 환자가 최고령으로 보고되었다.

IV. 결론 및 제언

레트증후군 자체의 근본적인 치료법은 없으며 단지 증상완화를 목적으로 한다. 기능적 운동의 유지와 개선, 기형방지, 환자와 주위환경의 접촉유지, 섭식 및 영양보조를 도모한다. 물리적 치료에는 보행 연습, 수중에서의 운동 등이 있으며, 손을 고정하여 손 기능을 개선시키고 손의 상동증을 차단하여 주의 집중시키는 효과를 기대한다. 음악을 들려주는 것은 갑작스러운 히스테리 증상을 보이는 환자에게 진정효과를 나타낸다. 음악요법을 통하여 집중력을 증진시키고, 의사소통의 수단으로 이용하여 사회적 관계개선을 도모한다. 또한 의사소통의 증진을 위해 심볼(symbol)을 이용한 보조도구 사용과 동화책을 이용한 방법이 사용된다. 척추 측만증이나 사지의 굴곡 구축에는 수술적인 방법이 이용되고, 경련성 발작에 대비하여 항경련제가 사용된다. 정상보다 낮은 심박동수와 척추 측만증이 레트 증후군의 직접적인 사인으로 보아진다.

저자는 국내의 15명 가량의 레트 증후군 아동과 그 가족들과 면담하거나 수 시간 이상 관찰할 기회를 가졌으며 그 중 5명은 직접 물리치료를 하기도 하였다. 전체적으로 레트 증후군 아동들이 기준에서

제시하는 바와 같이 진행되고 공통점을 가지고 있으나 아동각자마다의 개인차는 존재하여서 그 중에서도 경중(輕重)을 느낄 수 있고 발병 시기에 따른 아동 발달의 정도에 따라 보행의 유무가 결정됨을 느낄 수 있었다. 또한 보호자들의 증언에 따르면 일본과 같이 좁은 실내공간에서 활동하는 경우가 훨씬 중증으로 빠른 진행을 나타내었다고 하였는데, 이는 활동의 폭과 환경적인 접촉이 이들의 예후에 큰 영향을 미칠 수 있다는 것으로 볼 수 있다.

많은 외국 문헌에서도 유전자 검사를 통한 레트 증후군의 진단이 확실시 되면서 아동의 특성에 대한 보고나 전체적인 숫자 파악에 주로 의존하던 것이 아동증상에 대한 원인적 연구와 기타 아동 발달 장애와의 유전적 연관성에 주목하면서 치료법을 제시하고자 하였다. 주로 외국 문헌에 의지할 수밖에 없는 것은 국내에서는 레트 증후군에 대한 이해가 일천하고 본 저자가 의사가 아닌 관계로 다양한 의학적 검사법에 직접적으로 접근하는 것이 불가능하였다. 유전학의 발달로 놀라울 정도로 변화하고 있는 국내의 의학적 환경에서 물리치료와 관련된 질환에 대한 폭넓고 다양한 이해는 미래를 준비하기 위해 반드시 필요한 자세일 것이다.

참 고 문 헌

- 김윤배. 지시 따르기 훈련 프로그램이 정신 지체아의 머리 흔들기 상동행동에 미치는 효과. 우석대학교 교육대학원, 석사학위 논문, 1998.
- 오선화, 문장원. 음악 활동이 레트장애 아동의 손 상동행동 감소에 미치는 효과. 특수교육재활과학연구. 2001;40(2):409-427.
- 정형구, 황정환, 이궁호 등. 레트증후군 환자의 제증상에 관한 증례보고. 대한소아치과학회지. 1998; 25(4):837-842.
- Aron M. The use and effectiveness of elbow splints in the Rett syndrome. Brain and Development. 1990;12(1):162-163.
- Carolyn S, Thaddeus W, Kurczynski et al. Neonatal encephalopathy in the two boys in families with recurrent Rett syndrome. Jr of Child Neurology. 1998;12(5):229-231.
- Ellaway C, Williams K, Lednard H et al. Rett Syndrome: randomized controlled trial of L-carnitine. Jr of Children Neurology. 1999;14(3):162-167.
- Francesca Guideri, Maurizio Acampa, Tullio DiPerri et al. Progressive cardiac dysautonomia Observed in Patients affected classic Rett syndrome and not in the preserved speech variant. Jr of Child Neurology. 2002;16(5):370-373.
- Fuster - Siebert, Manuel Castro, Gago Manuel. Electrocardiographic findings in the Rett syndrome. The Jr of Pediatrcis. 1995;126(3):506-513.
- Hanks SB. The role of therapy in Rett syndrome. Am J Med Gen. 1986;24:247-252.
- Ian M, Luana H. Disability and rehabilitation. 2001;23(3):167-176.
- Joseph PP, Vishakha WR et al. Auditory brainstem responses in Rett syndrome: effects of hyperventilation seizures, and tympanometric variables. Audiology. 2000;39:80-87.
- Kozinetz CA, Skender ML, Martha L et al. Epidemiology of Rett syndrome: A population-Based registry. Pediatrics. 1993;91(2):445-450.
- Mona D, Shahbazian, Huda Y et al. Rett syndrome and MECP2: linking epigenetics and Neuronal Function. Am J Hum Genet. 2002;71:1259-1272.
- Motil, Kathleen j, Schultz et al. Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girls with Rett. The Jr of Pediatrcis. 1999; 132(2):228-233.
- Naganuma GM, Billingsley F. Effect of hand splints on stereotypic hand behavior of three girls with Rett syndrome. Phys Ther. 1998;68(5):664-671.
- Orit Hetzron, Corinne Rubin, Orna Konkol. The use of assistive technology for symbol identification by children with Rett syndrome. Jr of Intellectual & Developmental Disability. 2002;27(1):57-71.
- Paul DS. International Rett syndrome association, 1998.

- Patricia M, Villemagne, Sakkubai et al. Brain glucose metabolism in Rett syndrome. *Pediatric Neurology*. 2002;27(2):117-122.
- Perry A. Rett syndrome: A comprehensive review of the literature. *Brain and Development*. 1991; 96:275-290.
- Patrick VH, Thierry B, Cherif B et al. No mutations in the coding region of the Rett syndrome gene MECP2 in 59 autistic patients. 2001;9:556-558.
- Richard H, Suzanne D, David JS et al. Osteopenia in Rett syndrome. *J Pediatrics*. 1997;131(5):771-774.
- Richard U, John SW. Influence of eye movements on Rett stereotypics: evidence suggesting a stage-specific regression. *Jr of Neurology*. 1998;13(4): 158-162.
- Sharpe PA, Ottenbacher KJ. Use of ban elbow restraint to improve finger-feeding skills in a child with Rett syndrome. *The American Jr of Occupational Therapy*. 1990; 44(4):328-332.
- Stephen RB, Barbara AB, John MG. Rett syndrome. *Clinical Pediatrics*. 1993:613-623.
- Wesecy A. Music therapy for children with Rett syndrome. *Am J Med Gen*. 1986;24:253-257.