소아과 : 제 46 권 제 10 호 2003년

□원 저□

# Rett 증후군 환자에서의 자율신경 활성도 및 심박수 변이도 측정

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 국민건강보험공단 일산병원 소아과*

최덕영 · 장진하 · 정희정*

## Heart Rate Variability and Autonomic Activity in Patients Affected with Rett Syndrome

**Deok Young Choi, M.D., Jin Ha Chang, M.D. and Hee Jung Chung, M.D.***

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul,*
*Department of Pediatrics*, National Health Insurance Cooperation, Ilsan Hospital, Koyang, Korea*

**Purpose :** In Rett syndrome patients, the incidence of sudden death is greater than that of the general population, and cardiac electrical instability including fatal cardiac arrhythmia is a main suspected cause. In this study, we are going to find out the possible cause of the higher risk of sudden death in Rett patients by the evaluation of heart rate variability, a marker of cardiac autonomic activity and corrected QT intervals.

**Methods :** Diagnosis of Rett syndrome was made by molecular genetic study of Rett syndrome (MECP2 gene) or clinical diagnostic criteria of Rett syndrome. Heart rate variability and corrected QT intervals were measured by 24 h-Holter study in 12 Rett patients, and in 30 age-matched healthy children with chief complaints of chest pain or suspected heart murmurs. The were compared with the normal age-matched control.

**Results :** Patients with total Rett syndrome, classic Rett syndrome, and Rett variants had significantly lower heart rate variability(especially rMSSD)($P<0.05$) and longer corrected QT intervals than age-matched healthy children($P<0.05$). Sympathovagal balance expressed by the ratio of high to low frequency(LF/HF ratio) also showed statistically significant differences between the three groups considered($P<0.05$).

**Conclusion :** A significant reduction of heart rate variability, a marker of autonomic disarray, suggests a possible explanation of cardiac dysfunction in sudden death associated with Rett syndrome. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:996-1002)

**Key Words :** Rett syndrome, Heart rate variability, Cardiac dysautonomia, Sudden death

## 서 론

Rett 증후군은 여아에서만 발생하는 신경발달성질환(neurodevelopmental disorder)으로 여아에서 중증 정신지체를 초래하는 원인 중 Down 증후군 다음 두 번째로 흔한 질환이다[1].

전형적인 Rett 증후군은 임신이나 출산에 특별한 문제가 없고, 생후 첫 6개월까지는 정신운동발달과 두위가 모두 정상적이었으나, 생후 6-30개월 사이에 두위의 증가가 이루어지지 않으면서 수의적인 손동작이 없어지고, 반복적이고 불수의적인 손의 상동증(stereotypy) 즉 손을 모아서 돌리거나 손뼉을 치거나 손을 입에 집어넣는 등의 손동작이 나타나고, 언어가 소실되고 눈맞춤이 없어지며, 보행실행증(gait apraxia)이 나타나는 등 운동발달의 지연 및 정신운동발달의 급격한 퇴보 현상이 동반되게 된다. 비전형적인 Rett 증후군에는 forme fruste 형과 후기소아퇴보형(late childhood regression)이 1/5로 가장 많고, 언어유지형과 선천성형, 조기경련 시작형(early seizures onset) 등이 더 있다. 이중 forme fruste형은 처음에는 증세가 훨씬 경미하여 전형적인 Rett 증후군에서의 특징적인 손동작이 없다거나, 손의 움직임에 실행증은 약간 있으나 손의 기능은 잘 유지되거나, 두위가 정상범위에 있는 등 진단기준에 맞지 않아 Rett 증후군으로 진단할 수 없다가 환자가 나이를 먹음에 따라 뒤늦게(대개 10세 이후) 보조적인 Rett 증세가 더 나타나 진단 가능하게 되는 경우를 말한다.

본 연구는 국민건강보험공단 일산병원 임상연구비 지원으로 이루어졌음.
접수 : 2003년 4월 18일, 승인 : 2003년 7월 2일
책임저자 : 정희정, 국민건강보험공단 일산병원 소아과
Tel : 031)900-0260 Fax : 031)900-0264
E-mail : agathac@nhimc.or.kr

Rett 증후군 환자의 70% 이상은 최소한 중년 이상까지 살 수 있는 것으로 알려져 있으나[2], 이들에서의 수명은 정상인에서 보다 짧고, 돌연사의 비율도 정상인에서 보다 높은 것으로 알려져 있다. 실제로 1971-1999년 동안 스웨덴 서부에서 발생한 Rett 증후군의 사망률은 18%이었고, 중앙연령(median age)은 24세였다[3]. 사망은 갑자기 이유를 알 수 없이 일어나는 돌연사가 주였으며, QT 연장과 심박수 변이도의 결핍을 포함한 심전도의 이상이 주원인으로 추측되고 있다[4, 5]. 영국에서의 통계를 보면 Rett 증후군에서의 매년 사망률은 1.2%이고 이 중 돌연사가 원인으로 보고 된 경우는 26%이었으며[6], 이 때의 돌연사의 빈도는 1-22세 연령의 보통사람에서의 돌연사의 빈도인 1.3/100,000/year[7] 보다 매우 높은 편이다.

Rett 증후군에서의 돌연사의 주된 원인은 심장의 전기 생리적 불안정성을 들 수 있는데, 이것은 흔히 자율신경계의 불균형 즉 교감신경의 과다한 활성화에 따라가지 못하는 미주신경의 보호작용 부재에 의해 초래되는 심장 부정맥에서 기인하는 것으로 알려져 있다[8, 9]. 이러한 자율신경계의 활성도를 측정하는 좋은 지표중의 하나로 심박수 변이도가 이용되고 있으며[10], 심박수 변이도의 저하는 자율신경계의 불안정성을 나타내는 지표로서 갑자기 심장의 이상으로 사망할 수 있다는 위험성을 의미한다. 이외에도 교정 QT 간격이 440 msec 이상일 경우도 돌연사의 위험성을 시사하는 지표로 흔히 사용되고 있다[11].

본 연구에서는 Rett 증후군 환자에서의 심박수 변이도와 교정 QT 간격을 측정하여 정상 대조군과 비교함으로써, 대상군에서의 자율신경 활성도를 확인하여 이들에서 흔한 돌연사의 원인을 찾아보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 및 기간

2002년 3월부터 2002년 2월까지 1년간 국민건강보험공단 일산병원을 방문한 산발적으로 발생한 여아 Rett 증후군 환자 12명을 대상으로 하였다(전형적인 Rett 증후군 6례와 비전형적인 Rett 증후군 6례). 전형적인 Rett 증후군 환자는 Rett 증후군의 임상 진단기준[12] 중 필요기준을 모두 만족한 경우에 진단하였고, 비전형적 Rett 증후군 환자는 전형적 Rett 증후군의 필요기준을 모두 만족시키지는 못하나 분자 생물학적 유전자 검사에서 확진되었거나, Hagberg와 Skjedel[13]의 진단 기준에 의해 진단된 경우이다. 대조군은 대상군과 나이가 비슷한 아동으로 심장의 기형이나 이상은 없으나 흉통이 있거나 심잡음이 의심되어 24시간 보행 심전도 검사를 실시한 정상 아동 30례를 대상으로 하였다.

### 2. 방 법

대상군과 대조군에서 12극의 지속적인 24시간 보행 심전도를 기록한 후 디지털 화된 심전도에서 컴퓨터 프로그램에 의해 자동적으로 각 QRS complex와 RR 간격을 분석하였다. 이 중에서 잡음이나 ectopic complex를 제거한 후 정상-정상 간격에서 심박수 변이도에 사용할 변수들을 측정하기 위해 RR tachogram을 만들었다. Tachogram의 분석에 사용되는 algorithm은 심박수간의 차이를 fast Fourier Transformation을 이용한 spectral method에 의해 주파수 영역으로 변형시킨 후, 각 변수를 power spectrum아래 각 영역의 square root를 컴퓨터로 계산하여 측정하였다. 이렇게 얻은 주파수영역 지표는 크게 4가지로 극소저주파성분(VLF), 저주파성분(LF), 고주파성분(HF), 저주파/고주파 비율(LF/HF)을 측정하여 분석하였다(VLF : <0.04 Hz, LF : 0.04-0.15 Hz, HF : 0.15-0.4 Hz). 이외에도 시간영역 지표인 24시간 평균 RR 간격(mean RR interval)과 함께 SDANN(standard deviation of 5 min. all filtered RR intervals in entire 24-hours), r-MSSD(square root of the mean of the sum of squares of differences between adjacent filtered RR intervals over the length of the analysis), pNN50(percentage of differences between adjacent filtered RR intervals that are greater than 50 msec for the whole analysis)을 측정하였다. 또한 교정 QT 간격은 어떤 lead에서든 가장 긴 QT 간격을 심박수로 교정하는 Bazett 법을 사용하여 구하였다.

통계는 SPSS를 이용, student t-test를 시행하여 대상군과 대조군, 전형적 Rett 증후군과 대조군, 비전형적 Rett 증후군과 대조군의 세 가지 그룹으로 나누어 비교하였으며 유의수준은 $P<0.05$로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상군과 대조군의 비교

전체 Rett 증후군 환자와 정상 대조군 사이의 spectral variables를 비교한 결과 Rett 증후군 환자에서 rMSSD이 통계적으로 의미 있게 낮았고($P<0.005$), LF/HF 비율이 의미 있게 높았으며($P<0.005$), QTc 간격도 통계적으로 의미 있게 연장되었다($P<0.005$)(Table 1). 이 결과로 보아 Rett 증후군에서 자율신경계 불균형이 있음을 알 수 있었고, 교정 QT 간격도 연장되어 있음을 확인할 수 있었다.

### 2. 전형적 Rett 증후군과 대조군의 비교

전형적인 Rett 증후군 환자와 정상 대조군 사이의 spectral variables를 비교한 결과에서도 역시 전형적인 Rett 증후군 환자에서 rMSSD이 통계적으로 의미 있게 낮았고($P<0.005$), LF/HF 비율도 의미 있게 높았으며($P<0.05$), 교정 QT 간격도 연장되어 있었다($P<0.001$)(Table 2).

### 3. 비전형적 Rett 증후군과 대조군의 비교

비전형적 Rett 증후군과 정상 대조군 사이의 비교에서도 위의 경우와 마찬가지로 비전형적 Rett 증후군 환자에서 rMSSD이

**Table 1.** Comparison of Spectral Variables and Corrected QT Interval between Total Rett Syndrome Patients and Normal Control Group

| Group | Rett syndrome (n=12) | Normal control (n=30) | *P* value |
|---|---|---|---|
| Age(year) | 6.8±2.8 | 7.8±2.6 | 0.21 |
| RR interval(msec) | 635.2±73.9 | 640.4±87.6 | 0.61 |
| SDANN(msec)* | 89.4±32.4 | 109.6±30.2 | 0.15 |
| rMSSD(msec)† | 28.7±13.5 | 62.2±25.1 | <0.005 |
| pNN50(%)‡ | 11.4±3.6 | 15.7±2.2 | 0.35 |
| VLF(msec)§ | 31.9±8.6 | 32.6±12.0 | 0.71 |
| LF(msec)‖ | 26.3±5.8 | 25.6±12.1 | 0.91 |
| HF(msec)¶ | 15.7±8.1 | 19.8±10.4 | 0.15 |
| LF/HF | 2.14±0.62 | 1.36±0.22 | <0.005 |
| QTc(sec)** | 0.41±0.02 | 0.37±0.02 | <0.005 |

All values are expressed as Mean±SD
*SDANN=standard deviation of 5 min. means of intervals, †rMSSD=root-mean-square of successive differences, ‡pNN50=percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval, §VLF=very low frequency, ‖LF=low frequency, ¶HF=high frequency, **QTc=corrected QT

**Table 2.** Comparison of Spectral Variables and Corrected QT Interval between Classical Rett Syndrome Patients and Normal Control Group

| Group | Classical Rett syndrome(n=6) | Normal control (n=30) | *P* value |
|---|---|---|---|
| Age(year) | 6.0±2.5 | 7.8±2.6 | 0.13 |
| RR interval(msec) | 611.5±77.3 | 640.4±87.6 | 0.46 |
| SDANN(msec)* | 91.3±38.9 | 109.6±30.2 | 0.21 |
| rMSSD(msec)† | 29.5±14.1 | 62.2±25.1 | <0.005 |
| pNN50(%)‡ | 9.5±4.5 | 15.7±2.2 | 0.24 |
| VLF(msec)§ | 29.9±5.2 | 32.6±12.0 | 0.6 |
| LF(msec)‖ | 26.1±3.9 | 25.6±12.1 | 0.93 |
| HF(msec)¶ | 15.7±7.9 | 19.8±10.4 | 0.31 |
| LF/HF | 1.87±0.51 | 1.36±0.22 | <0.05 |
| QTc(sec)** | 0.41±0.01 | 0.37±0.02 | <0.001 |

All values are expressed as Mean±SD
*SDANN=standard deviation of 5 min. means of intervals, †rMSSD=root-mean-square of successive differences, ‡pNN50=percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval, §VLF=very low frequency, ‖LF=low frequency, ¶HF=high frequency, **QTc=corrected QT

통계적으로 의미 있게 낮았고($P<0.05$), LF/HF 비율도 의미 있게 높았으며($P<0.001$), 교정 QT 간격도 연장되어 있었다($P<0.05$)(Table 3).

이상의 결과에서 Rett 증후군에서는 전형적인 환자나 비전형적인 환자 모두 단기 심박수 변이도를 나타내며 미주신경긴장(Vagal tone)의 변화와 호흡에 의해 민감한 영향을 받는 rMSSD의 저하가 있었고, 교감-부교감신경 균형성을 나타내는 LF/HF 비율의 증가가 있었으며, 자율신경계에 영향을 받는 교정 QT 간격이 연장되었던 것으로 보아, 교감-부교감신경의 균형성에 이상이 있는 것으로 사료된다.

**Table 3.** Comparison of Spectral Variables and Corrected QT Interval between Variant Rett Syndrome Patients and Normal Control Group

| Group | Variant Rett syndrome(n=6) | Normal control (n=30) | *P* value |
|---|---|---|---|
| Age(year) | 6.9±2.7 | 7.8±2.6 | 0.37 |
| RR interval(msec) | 652.5±78.8 | 640.4±87.6 | 0.85 |
| SDANN(msec)* | 89.8±28.8 | 109.6±30.2 | 0.18 |
| rMSSD(msec)† | 32.1±12.6 | 62.2±25.1 | <0.05 |
| pNN50(%)‡ | 9.8±3.6 | 15.7±2.2 | 0.16 |
| VLF(msec)§ | 33.1±12.9 | 32.6±12.0 | 0.91 |
| LF(msec)‖ | 26.1±9.6 | 25.6±12.1 | 0.88 |
| HF(msec)¶ | 14.1±7.3 | 19.8±10.4 | 0.21 |
| LF/HF | 2.21±0.64 | 1.36±0.22 | <0.001 |
| QTc(sec)** | 0.46±0.03 | 0.37±0.02 | <0.05 |

All values are expressed as Mean±SD
*SDANN=standard deviation of 5 min. means of intervals, †rMSSD=root-mean-square of successive differences, ‡pNN50=percentage of intervals more than 50 ms different than previous interval, §VLF=very low frequency, ‖LF=low frequency, ¶HF=high frequency, **QTc=corrected QT

## 고 찰

Rett 증후군은 1966년 Andreas Rett[14]에 의해 오스트리아에서 처음 보고 되었으나, 한동안 별 관심을 끌지 못하다가 1983년 Hagberg 등[15]이 자폐증, 정신지체, 보행실조증, 손의 상동행동증을 보이는 여아 35례를 보고하면서 세계적으로 주목받기 시작하였다. 최근 Xq28에 위치한 methyl- CpG binding protein 2(MECP2) 유전자의 돌연변이가 Rett 증후군의 원인임[16]이 밝혀지면서 그 동안 뚜렷한 객관적 진단지표가 없이 임상증상에 따라 진단기준에 부합되는지의 여부만으로 진단하던 것에서 분자유전학적 유전자 검사로 이 질환의 진단이 가능하게 되었다.

이 질환은 임상적으로 흔히 자폐증, 뇌성마비, 정신지체, 비특이적 발달장애, 혹은 퇴행성 질환 등으로 오진될 정도로 언어와 인지, 정서와 사회성, 운동의 모든 영역에서 발달장애가 나타나는 질환이다. 1986년 Hagberg와 Witt-Engerstrom[17]은 Rett 증후군에서 나이의 증가에 따라 나타나는 임상 과정을 4단계로 구분하여 보고하였는데 이 보고는 현재까지 매우 중요한 임상 자료로 쓰이고 있다.

제 1기는 조기발달정지기(early stagnation stage)로 6-18개월 사이에 두위가 더 이상 자라지 않으면서 서서히 발달정지 혹은 발달지연을 보이게 된다. 제 2기는 급속한 파괴기(rapid destructive stage)로 어느 정도 진행되었던 발달과정의 퇴보와 함께 자폐증세를 보인다. 또한 이 시기에는 경련이 없이도 뇌파검사가 비정상으로 나타난다. 제 3기는 가정체기(pseudo-stationary stage)로 발달의 퇴보가 더 이상 진행되지 않고 어느 정도 안정을 찾게 된다. 그러나 중증 정신지체와 운동기능저하는 지속적으로 서서히 진행된다. 제 4기는 후기 운동퇴행기(late motor

deterioration)로 대개 15-25세(최소한 10세) 이후에 시작되며, 운동력이 떨어지고 척추측만증과 족부의 결함(cavus deformity)이 나타나며 심한 성장부진이 지속된다.

이렇게 심한 여러 손상에도 불구하고 70% 이상의 환자들은 최소한 중년까지는 살 수 있는 것으로 알려져 있으나[2], 일반 정상인보다는 예상 기대수명이 짧을 것으로 추측되고 있다. 또한 이 질환에서의 사망의 26%는 갑자기 이유를 알 수 없이 일어나는 돌연사로 정상인에서 보다 돌연사가 일어날 확률이 매우 높은 것으로 되어 있으며[6, 7], 이들에서의 돌연사의 원인은 QT 연장과 심박수 변이도의 결핍(lack of variability)을 포함한 심전도의 이상으로 추측되고 있다[18-20].

이러한 돌연사 외에도 이 질환에서 자주 동반되는 불규칙한 이상 호흡이나, 차가운 손과 발, 소화기 증상, 심전도의 변화 등은 모두 자율신경계 기능부전에 의하여 초래되는 증상으로 생각되고 있으며, 불규칙한 이상 호흡에는 과호흡이나 교대성 과호흡과 무호흡, 혹은 심한 복부팽만을 동반하는 공기 삼키기 등이 있다. 1998년 스웨덴에서 열렸던 Rett 증후군에서의 자율신경계 기능에 관한 연구회[21]에서 여러 발표자들에 의해 보고된 바에 의하면 Rett 증후군에서는 자율신경 기능이 매우 미숙하며, 특히 교감신경기능(억제기능의 부교감신경의 기능 결핍으로 인하여)이 과도히 항진된 양상을 보인다는 것이다. 만성변비, 심각한 위-식도 역류와 식도염 같은 소화기 증상도 자율신경기능 부전으로 말미암은 장운동 저하에 의하여 초래되는 것으로 알려져 있다. 실제로 Naidu 등[22]은 족부의 cavus 변형을 보였던 작고 차가운 시퍼런 발이 동반되었던 1례에서 척추측만증 수술시 불의로 교감신경이 절단된 후에 오히려 족부 변형이 정상으로 회복된 경우를 보고하면서 제 4기에 주로 나타나는 족부 변형도 교감신경 긴장의 항진에 의한 것임을 주장하였다. Julu 등[23]은 Rett 환아에서의 미주신경긴장은 같은 또래의 65% 정도로 훨씬 낮아 거의 신생아 수준이기 때문에, 과호흡을 반복하는 동안 교감신경 기능이 최고조에 달하게 될 때 심장에서의 미주신경긴장이 같이 증가되지 못하고 오히려 떨어지게 되어, 심장 부정맥의 위험성과 함께 불균형이 초래됨으로써 갑자기 사망하게 될 수 있다고 하면서 이 질환에서의 교감신경 항진은 억제기능의 부교감신경이 상대적으로 제대로 기능을 하지 못해 나타난다고 주장하였다. 그리하여 Julu 등은 1998년 연구회[21]에서 심장-호흡 불균형은 수뇌의 세로토닌 기능저하(medullary serotonergic dysfuction)에 의하여 초래된다는 가정 하에 세로토닌 수용체 IA의 길항체인 Buspirone을 한 환아에게 투여한 결과 불규칙한 호흡에서 차츰 정상호흡이 증가되었다고 보고하였다. Armstrong 등도 같은 연구회에서 Rett 환자의 뇌간절편에서 autoradiography로 실험한 결과 뇌간의 여러 신경핵에서 세로토닌 수용체에 대한 결합능력이 증가되어 있었다고 보고하면서, 이러한 세로토닌 수용체에 대한 이상결합 능력은 자율신경 조절의 이상과 관련이 있을 것으로 주장하였다.

Rett 환아의 뇌는 또래보다 60-70% 정도 크기가 작은 것 외에는 육안적으로나 현미경적으로 비정상적인 신경세포 이주(neuronal migration) 장애 소견 없이 정상 소견을 보인다. 즉 Rett 증후군은 뇌의 성장에 장애가 있는 질환으로, 특히 축삭-신경돌기의 연결(axonodendritic connection)인 synapsis 발달에 문제가 있는 질환으로 생각되고 있다. Johnston 등[24]은 최근 가설에서 Rett 증후군은 출생 후 초기에 축삭과 신경돌기의 연결을 증가시키거나 가지치기하는 것(elaboration and pruning)을 조절하는 genetic program에 문제가 있는 질환으로 synapsis의 발달, 특히 glutamate를 신경전달 물질로 사용하는 흥분성 아미노 수용체 발달에 문제가 있는 질환이라고 하였다. Blue 등[25]은 나이 어린 환자의 전두엽의 superior frontal gyrus에는 glutamate 수용체 및 gamma-aminobutyric acid(GABA) 수용체가 증가되어 있다가 나이가 들어감에 따라 차츰 감소하게 되며, 8세 이상에서는 기저핵의 ionotrophic glutamate 수용체도 급격히 저하된다고 하면서 Superior frontal gyrus에 있는 N-methyl-D-aspartate 수용체의 밀도가 나이에 따라 변화하는 것은 Rett 환자에서 2-5세(제 2기)에 급속하게 발달이 퇴화되면서 경련발작이 나타나는 등의 신경 흥분성 증세가 있다가, 나이가 들면서 학동기인 제3기에 차츰 경련발작이 줄어들고 뇌파상의 이상파 소견도 없어지게 되는 것과 관련이 있는 것으로 보고하였다.

Rett 증후군의 분자유전학적인 관점을 살펴보면 현재까지 밝혀진 Rett 증후군과 관련된 신경전달물질 시스템은 monoamines[26, 27], acetylcholine[28, 29], glutamate[25, 30], B-endorphines[31, 32], substance P[33]와 신경성장물질(nerve growth factor)을 포함하는 neurotrophic factor 등[34]으로 이러한 신경전달물질 시스템이 Rett 증후군에서 downstream 표적유전자로 전사를 조절하는 유전자와 관련되어 있다. 특히 substance P는 Rett 환자의 뇌척수액에서 정상에서 보다 저하되어 있으며[33], 뇌의 여러 부위 중 특히 뇌간의 자율신경계를 조절하는 부위에서 감소되어 있다는 보고[35]로 보아, Rett 환자에서 보이는 불규칙한 호흡, 위장관 운동장애, 차고 시퍼런 손과 발, 심전도의 변화 등의 자율신경기능 부전에 의한 증세들과 관련이 있을 것으로 추측된다. 왜냐하면 Substance P는 tachykinin family에 속하는 신경 peptide로서 통증-수용 신경원 세포와, 호흡이나 심혈관기능과 관련된 신경원 세포를 조절하는 neural modulator로 생각되고 있기 때문이다[35].

이상과 같이 Rett 증후군에서는 다양한 자율신경계 기능부전 증세가 동반되며, 이러한 자율신경계 기능부전은 이 질환에서의 이환율과 사망률의 주된 원인이 된다. 그러므로 자율신경계 활성도의 불균형을 측정하는 좋은 지표중의 하나로 흔히 사용되고 있는 심박수 변이도와 교정 QT 간격의 측정은 Rett 증후군에서 갑자기 심장의 이상으로 사망할 가능성을 예측할 수 있는 좋은 단서가 될 수 있다. 심박수 변이도의 이상은 1978년에 급성 심근경색이 있는 성인에서 처음 보고된 이래[36], 주로 심근경색이나, 좌심실 기능부전, 만성심부전증, 공황장애, 당뇨성 신경염이

있는 어른에서 보고되어 왔다. Rett 증후군에서의 심박수 변이도의 저하와 항진된 교감신경 활성도는 1999년 Guideri 등[19]에 의하여 처음 보고되었으며 Rett 증후군이 진행될수록 즉 임상단계가 올라갈수록 그 정도가 점점 심해진다고 한다. 그 후 Guideri 등[20]은 이러한 현상은 비전형적인 Rett 증후군(언어유지형)과 정상 대조군에서 보다 전형적인 Rett 증후군에서 훨씬 두드러 진다고 보고하여 Rett 증후군 중에서도 표현형에 따라 자율신경기능 불균형의 정도가 다르다는 점을 보고하였다. Rett 증후군에서의 QT 간격의 연장은 Ellaway 등[18]에 의해 보고되었으며 이들은 QT의 연장이 이 질환에서의 돌연사의 중요한 원인이 될 것으로 추측되고 있다.

원래 주파수영역의 고주파성분(HF)과 시간영역의 rMSSD와 pNN50는 단기 심박수 변이도를(short-term heart rate variability) 반영하는 것으로 주로 미주신경긴장의 변화에 민감하며 호흡에 의해 많은 영향을 받는다. 주파수영역의 저주파 성분(LF)과 시간영역의 SDNN은 장기 심박수 변이도(long-term heart rate variability)를 나타내는 것으로 콜린과 아드레날린 활성도에 의해 영향을 받을 뿐 아니라 다른 생리적 요인에 의해서도 영향을 받는 것으로 되어 있고, 교감-부교감신경 균형성(sympathovagal balance)은 LF/HF 비율이 가장 잘 반영하는 것으로 알려져 있다[37]. 또한 심박수 변이도는 연령에 의해서도 변화하는 것으로 보통 1개월에서 6세까지는 저주파 성분과 고주파 성분이 모두 증가되는 것으로 되어 있으며, 6세 이후 24세까지는 두 성분 모두 차츰 감소하는 것으로 보고되고 있으나, 아직 논란의 여지가 많다[38]. 단지 교감-부교감신경 균형성을 나타내는 LF/HF 비율은 전 소아기를 통해서 항상 일정한 것으로 되어 있어[37], 심박수 변이도에서 LF/HF 비율의 측정은 매우 중요한 의미를 지닌다. 나아가서 심박수 변이도 측정 시 환자의 연령은 꼭 고려해야 할 중요한 요소 중의 하나로 나이가 증가할수록 심박수 변이도에서의 콜린성 영향력은 증가하고 아드레날린성 영향력은 감소하는 방향으로 성숙되는 것으로 알려져 있다[37]. 본 연구에서도 전체 Rett 증후군과 정상 대조군, 전형적 Rett 증후군과 정상 대조군, 비전형적 Rett 증후군과 정상 대조군의 비교에서는 단기 심박수 변이도를 의미하는 시간 영역의 rMSSD이 통계적으로 의미있게 낮았고($P<0.005$), 세 경우 모두 LF/HF 비율이 의미있게 높았던 것으로 보아($P<0.005$), Rett 증후군에서는 전형적 환자와 비전형적 환자 모두에서 확실히 교감-부교감신경의 불균형에 문제가 있는 것으로 사료된다. 특히 주로 미주신경긴장의 변화와 호흡에 민감하게 영향을 받는 rMSSD이 의미있게 저하된 것으로 보아, Julu 등[23]의 주장과 같이 교감신경 항진 현상은 억제기능의 부교감신경이 제대로 항진되지 못해 나타나는 것으로 추측된다. 또한 교감신경의 불균형은 교정 QT 간격의 증가로도 알 수 있으며, 이렇게 QT 간격이 증가할 때는 심실성 부정맥이 초래될 확률이 높아진다[39]. 자율신경 활성도는 QT 간격에 영향을 미치고, 교감신경과 부교감신경 모두 QT 간격의 변화와 상관없이 심박수에도 직접 영향을 미치는 것으로 되어 있으며, basal state에서는 부교감신경 tone이 교감신경 tone 보다 더 QT 간격과 심박수 간의 관계에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[40]. 본 연구에서도 QT 간격의 연장은 세 가지 group의 비교에서 모두 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($P<0.005$). 한편 Guideri 등[20]은 비전형적 Rett 증후군인 언어유지형 Rett 환자의 경우 정상 대조군에서와 같이 심박수 변이도의 저하나 교정 QT 간격의 연장을 발견할 수 없었다고 보고하여 본 연구에서의 결과와 일치하지 않으나, 이는 향후 더 많은 환자에서 계속 연구해 보아야 하겠다.

결론적으로 본 연구에서 나타난 결과에서와 같이 Rett 증후군 환아에서 보이는 생리적인 심박수 변이도의 상실은 교감신경 tone의 증가, 혹은 억제성의 부교감신경 tone의 증가 부족 때문으로 추측된다. 이것은 이 질환에서의 심장 불안정성을 표시하는 전기생리학적 배경을 반영하는 것으로 이 질환에서 흔히 동반되는 돌연사의 원인을 설명할 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

**목 적** : Rett 증후군 환자에서는 일반인에서 보다 돌연사의 확률이 높은 것으로 알려져 있으며, 그 원인으로 자율신경계 기능 부전에 의한 치명적인 부정맥 같은 심장의 전기 생리적 불안정성이 가장 의심되고 있다. 본 연구는 Rett 증후군 환자에서 심박수 변이도와 교정 QT 간격을 측정하여 실제로 자율신경 활성도에 문제가 있는지의 여부를 확인하기 위하여 실시하였다.

**방 법** : 분자유전학적 염색체검사나 임상적 진단기준에 의하여 진단된 Rett 증후군 환자 12례를 대상군으로, 나이가 비슷한 정상아 30례를 대조군으로 하여 이들에서의 자율신경 활성도인 심박수 변이도와 교정 QT 간격을 측정하여 비교하였다. 심박수 변이도는 24시간 보행 심전도를 기록한 후 디지털화 된 심전도를 자동적으로 분석하여 power spectrum을 만들고 그 중 주파수영역(고주파 성분, 저주파 성분, 극소저주파 성분, LF/HF 비율)과 시간 영역(평균 RR 간격, SDNN, rMSSD, pNN50), 교정 QT 간격을 측정하여 비교하였다. 비교는 세 그룹으로 나누어서 전체 Rett 증후군과 정상 대조군 사이, 전형적인 Rett 증후군과 정상 대조군 사이, 비전형적 Rett 증후군과 정상 대조군 사이에서 실시하였다.

**결 과** :

1) Rett 증후군 환자에서는 대조군에서 보다 시간영역의 rMSSD이 통계적으로 의미있게 낮았고($P<0.005$), LF/HF 비율이 의미있게 높았으며($P<0.005$), 교정 QT 간격도 의미있게 연장되어($P<0.005$) 있었다.

2) 전형적인 Rett 증후군 환자에서도 대조군에서 보다 rMSSD이 통계적으로 의미있게 낮았고($P<0.005$), LF/HF 비율도 의미있게 높았으며($P<0.05$), 교정 QT 간격도 의미있게 연장되어 있었다($P<0.001$).

3) 비전형적 Rett 증후군에서도 마찬가지로 rMSSD이 통계적

으로 의미있게 낮았고($P<0.05$), LF/HF 비율도 의미있게 높았으며($P<0.001$), 교정 QT간격도 의미있게 연장되어 있었다($P<0.05$).

4) 이상의 결과에서 Rett 증후군에서는 전형적인 환자나 비전형적인 환자 모두 미주신경긴장의 변화와 호흡에 의해 민감한 영향을 받는 rMSSD의 저하가 있었고, 교감-부교감신경 균형성을 나타내는 LF/HF 비율의 증가가 있었으며, 자율신경계에 영향을 받는 교정 QT 간격이 연장되었던 것으로 보아, 교감-부교감신경의 균형성에 이상이 있는 것으로 사료된다.

**결 론** : Rett 증후군 환자에서 자율신경 활성도의 지표인 심박수 변이도의 의미있는 저하와 교정 QT 간격의 의미있는 연장이 나타나는 것으로 미루어 보아, 이 질환에서 자주 동반되는 돌연사가 일어나는 원인 중의 하나로 이러한 교감-부교감신경의 불균형을 의심할 수 있겠다.

## 참 고 문 헌


1) Hagberg B. Rett syndrome : prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. Acta Pediatr Scand 1985;74:405-8.
2) Percy AK. Genetics of Rett syndrome : properties of the newly discovered gene and pathobiology of the disorder. Curr Opinion Pediatr 2000;12:589-95.
3) Berg M, Hagberg B. Rett syndrome : Update of a 25 year follow-up investigation in western Sweden sociomedical aspects. Brain Dev 2001;23:S224-S226.
4) Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. Arch Dis Child 1999; 80:470-2.
5) Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zappella M, Di Perri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome : A possible explanation for sudden death. Neuropediatrics 1999;30:146-8.
6) Kerr AM, Armstrong DD, Prescott RJ, Doyle D, Kearney DL. Rett syndrome : Analysis of deaths in british survey. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997;6:71-4.
7) Driscoll DJ, Edwards WD. Sudden unexpected death in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1985;5(6 Suppl):118S-121S.
8) Benjamin H, Natelson MD, Qiang Chang BS. Sudden death : A neurocardiologic phenomenon. Neurol Clin 1993;11:293-308.
9) Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. Circulation 1988;78:969-79.
10) Malik M, Bigger JT, Camm AJ. Heart rate variability. Circulation 1996;93:1043-65.
11) Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. N Engl J Med 1996;334:1039-44.
12) The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. Ann Neurol 1988;23:425-8.
13) Hagberg B, Skjeldal OH. Rett Variants : A suggested model for inclusion criteria. Pediatr Neurol 1994;11:5-11.
14) Rett A. Uber ein eigenartiges himatrophisches Syndrom bei hyperammonaemie im Kindesalter. Wien Klim Wochenschr 1966;116:723-6.
15) Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls : Rett's syndrome : Report of 35 cases. Ann Neurol 1983;14:471-9.
16) Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl- CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23:185-8.
17) Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome : A suggested staging system. Am J Med Genet 1986;24:47-59.
18) Ellaway CJ, Sholler G, Leonard H, Christodoulou J. Prolonged QT interval in Rett syndrome. Arch Dis Child 1999; 80:470-2.
19) Guideri F, Acampa M, Hayek G, Zapella M, DiPerri T. Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome : A possible explanation for sudden death. Neuropediatrics 1999;30:146-8.
20) Guideri F, Acampa M, DiPerri T, Zappella M, Hayek Y. Progressive cardiac dysautonomia observed in patients affected by classic Rett syndrome and not in the preserved speech variant. J Child Neurol 2001;16:370-3.
21) Witt-Engerstrom I, Kerr A. Workshop on autonomic function in Rett syndrome. Swedish Rett Center, Froson, Sweden, May 1998. Brain Dev 1998;20:323-6.
22) Naidu S, Chatterjee D, Murphy M. Rett syndrome : New observations. Brain Dev 1987;9:525-8.
23) Julu PO, Kerr AM, Hansen S, Apartopoulos F, Jamal GA. Functional evidence of brainstem immaturity in Rett syndrome. Eur Child Adolesc Psychiatry 1997;6:47-54.
24) Johnston MV, Jeon OH, Pevsner J, Blue ME, Naidu S. Neurobiology of Rett syndrome : A genetic disorder of synapse development. Brain Dev 2001;23(Suppl 1):S206-S213.
25) Blue ME, Naidu S, Johnson M. Development of amino acid receptors in frontal cortex from girls with Rett syndrome. Ann Neurol 1999;45:541-5.
26) Campos-Castello J, De Yebene JG, Mena MA. Cerebrospinal fluid concentration of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in patients with Rett syndrome. Int Pediatr 1991;6:340-2.
27) Satoi M, Matsuishi T, Yamada S, Yamashita Y, Ohtaki E, Mori K, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of beta-phenylethylamine in patients with Rett syndrome. Ann Neurol 2000;47:801-3.
28) Hohmann CF, Berger-Sweeney J. Cholinergic regulation of cortical development and plasticity: new twists to an old story. Perspect Dev Neurobiol 1998;5:401-25.
29) Wenk Gl, Hauss-Wegryniak B. Altered cholinergic function in the basal forebrain of girls with Rett syndrome. Neuropediatrics 1999;30:125-9.
30) Lappalainen R, Riikonen RS. High levels of cerebrospinal fluid glutamate in Rett syndrome. Pediatr Neurol 1996;15: 213-6.
31) Budden SS, Myer EC, Butler U. Cerebrospinal fluid studies in the Rett syndrome : Biogenic amines and beta-endorphins. Brain Dev 1990;12:81-4.
32) Myer EC, Tripathi HL, Brase DA, Dewey WL. Elevated

CSF bata-endorphin immunoreactivity in T Rett's syndrome : report of 158 cases and comparison with leukemic children. Neurology 1992;42:357-60.
33) Matsuishi T, Nagamitsu S, Yamashita Y, Murakami Y, Kimura A, Sakai T, et al. Decreased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with Rett syndrome. Ann Neurol 1997;42:978-81.
34) Riikonen R, Vanhala R. Levels of cerebrospinal fluid nerve-growth factor differ in infantile autism and Rett syndrome. Dev Med Child Neurol 1999;41:148-52.
35) Deguchi K, Antalffy BA, Twohill LJ, Charkraborty S, Glaze DG, Amstrong DD. Substance P immunoreactivity in Rett syndrome. Pediatr Neurol 2000;22:259-66.
36) Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust 1978;2:52-3.
37) Massin M, von Bernuth G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. Pediatr Cardiol 1997;18:297-302.
38) Finley JP, Nugent ST. Heart rate variability in infants, children, and young adults. J Auton Nerv Syst 1995;51:103-8.
39) Jermendy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow up study in diabetic patients. Acta Cardiol 1991;46:189-200.
40) Cumos S, Di Caprio L, Di Palma A. Influence of autonomic tone on QT interval duration. Cardiologia 1997;42:1071-6.