

## 유전학적으로 진단된 Charcot-Marie-Tooth 1A 환자의 전기생리학적 특성

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>

이미희 선우일남 최병옥<sup>a</sup> 서범천 조정희 김승민

### Electrophysiological Characteristics of Genetically Confirmed Charcot-Marie-Tooth 1A

Mi Hee Lee, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D., Byung Ok Choi, M.D.<sup>a</sup>, Bum Chun Suh, M.D., Jeong Hee Cho, M.D., Seung Min Kim, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine<sup>a</sup>, Seoul, Korea

**Background:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is pathologically divided into the following two types: demyelinating type and axonal type. This study aimed to analyze the results of the electrophysiological studies of CMT1A and to reevaluate the clinical significance of nerve conduction studies (NCS).

**Methods:** The subjects of the study were 18 patients with genetically confirmed CMT1A during the period of 1995. 1.-2004. 8. The NCS data from 22 family members of the patients were also included. The nerve conduction velocities, conduction blocks and compound muscle action potentials were analyzed.

**Results:** The subjects were composed of 19 males and 21 females. The mean NCV was 21.70 m/s in the median nerve, and the conduction block was observed in 13 patients (32.5%). The NCV was uniformly slow. The intrafamilial variation of NCVs between parents and their children were analyzed in 30 patients from 11 families. The mean velocity was 24.44±3.67 m/s in parents and 19.53±5.37m/s in their children.

**Conclusions:** The CMT1A showed the slowness in NCV, one of the characteristics of demyelinating neuropathy, and this slowing had a uniform pattern. Nerve conduction block was also frequently observed, the pattern of which was diffuse without dispersion, and non segmental. Because the NCV of the children tended to be slower than that of the parents, CMT1A may not be a simple progressive disease. The onset and progression of CMT1A may be determined by other genetic and environmental factors.

J Korean Neurol Assoc 24(1):51-57, 2006

**Key Words:** Charcot-Marie-Tooth 1A, Nerve conduction study, Conduction block

## 서 론

Charcot-Marie-Tooth병(CMT)은 유전성 다발말초신경병 중 가장 대표적인 질환으로서 1886년 프랑스에서는 Charcot와

Marie가, 영국에서는 Tooth가 처음 기술하였다. 이 질병은 처음에는 상염색체 우성 가족력과 함께 사지 원위 근육(특히 비골 신경 지배 근육)의 위약과 근위축, 원위부 감각장애, 특징적인 발 모양 등을 가진 하나의 병으로 생각하였다.<sup>1</sup> 그러나 그 후 병리학적으로 탈수초성 변화가 주로 나타나는 경우(CMT1)와 축삭 손상이 주로 나타나는 경우(CMT2)로 구분되고<sup>2</sup> 이러한 병리학적 변화는 전기진단검사로 감별이 가능하다는 사실도 알려졌다. 따라서 Harding과 Thomas<sup>3</sup>는 전박부 정중운동신경 전달 속도를 측정하여 38 m/sec 이하를 탈수초성 질환인 CMT1, 그 이상을 축삭성 질환인 CMT2라고 규정하였다.

Received August 3, 2005 Accepted September 5, 2005

\* Seung Min Kim, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine  
C.P.O. Box 8044, Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-140,  
Korea

Tel: +82-2-2228-1604 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kimsmin@yumc.yonsei.ac.kr

그러나 최근 분자유전학적검사 기술의 발달로 CMT는 유전학적으로 아주 다양한 형태로 나누어져서 CMT1은 A, B, C, D 4가지 유형으로, CMT2는 A, B, C, D, E, F, G, L 등으로 세분화 되었고 상염색체 열성인 CMT4 (A, B1, B2, C, D, E, F)와 성염색체 유전의 CMTX 등도 보고되고 있다.<sup>4,5</sup> 또한 유전학적 이상과 임상 및 병리학적 유형 간의 관련성도 이제까지 생각하였던 것처럼 단순하지 않고 신경전도검사에 의한 CMT의 유형 분류도 다시 검토할 필요가 있다고 생각하며 본 연구에서는 유전성 다발말초신경병증 중에서 가장 흔하고 전형적인 탈수초성 질환인 CMT1A의 신경전도검사를 분석하여 향후 이 방면에 대한 연구의 기초 자료로 활용하고자 한다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

1995년 1월부터 2004년 8월까지 연세대학교 신경과 전기진단 검사실에서 검사를 받은 환자 중 분자유전학적으로 CMT1A로 진단된 18명과 검사에 동의한 가족 22명 총 40명을 대상으로 하였다. 유전학적검사는 본원 임상병리검사실, 임상유전학검사실 또는 국립보건원에서 염색체 17p11.2의 중복을 D17S122와 D17S261 dinucleotide marker를 사용하여 확인하였고 점상돌연변이 여부도 확인하였다. 대상 환자 중 17명은 유전자 중복이 있었고 1명은 PMP 22 (peripheral myelin protein 22) 유전자의 frame shift 돌연변이(Ala103fs)를 보인 환자였다.

### 2. 연구 방법

운동신경의 신경전도검사는 상지에서 정중신경과 척골신경

을, 하지에서 비골신경과 후경골신경을 구획별로 하였고, 감각신경검사는 상지에서 정중신경과 척골신경을 하지에서 비복신경을 하였다. 각 신경에서 Oh의 검사법<sup>7</sup>으로 말단잠복기와 구획별 신경전달속도, 복합근활동전위 및 복합신경활동전위를 측정하였다. 말단 잠복기는 운동신경 자극 후 복합근활동전위 기시부까지를 msec 단위로, 신경전달속도는 m/sec 단위로 측정하였다. 전위폭은 음침단부터 양침단까지를 측정하였는데 복합근활동전위는 mV 단위로, 복합신경활동전위는 V 단위로 표시하였다. 검사기기는 Cadwell사의 M-excel, Toennies사의 Neuro-screen 및 Oxford사의 Synergy를 사용하였다.

총 40명에서 시행한 신경전도검사 건수는 52건으로 양측을 동시에 시행한 경우가 8명, 추적검사 환자가 3명이었고 이 중 1명은 두 번의 추적검사를 하였다. 이들 검사결과를 보면 하지의 운동신경이나 상하지의 모든 감각신경에서는 복합활동전위가 검출되지 않는 경우가 과반수 이상이었으므로 분석에 문제가 있었다. 따라서 본 연구에서는 정중운동신경과 척골운동신경검사 결과를 중심으로 분석하였다(Table 1).

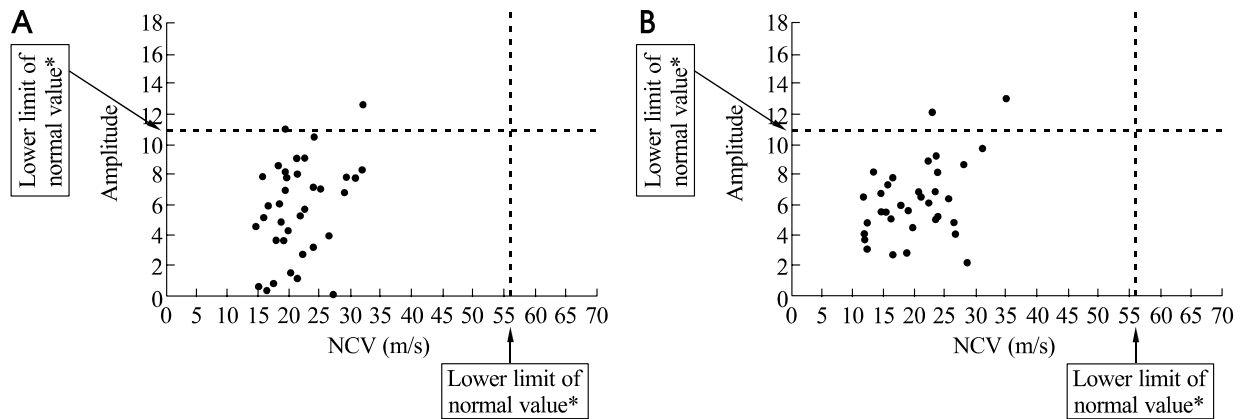
신경전도검사 결과의 판정은 본원 검사실의 기준치를 사용하였고<sup>8,9</sup> 신경전도차단(conduction block)은 말단부와 근위부의 전위차가 상하지에서 50% 이상인 경우로 정의하였다.<sup>10,11</sup> 또한 CMT1A 환자에서 관찰된 구획별 진폭의 감소 비율을 정상인에서 측정한 감소 비율<sup>9</sup>과 비교하였다. 그러나 CMAP 진폭이 500 V 이하로 너무 낮은 경우는 통계 처리에 오류를 일으킬 위험성이 있기 때문에 신경전달속도의 분석 대상에서 제외하였다.

신경전도검사의 결과 분석은 SPSS 통계프로그램(SPSS 10.0 for window)을 이용하였는데 신경전달속도 간의 상관관계는 피어슨 이변량 상관관계(bivariate Pearson correlations)를 사용하여 유의수준  $p < 0.01$ 을, 두 집단 간 비교는 비모수검정(Mann-Whitney)을 사용하여, 유의수준  $p < 0.05$ 를 적용하였다.

**Table 1.** Analysis of 52 nerve conduction studies in 40 CMT1A patients

Motor nerve	Distal CMAP <sup>a</sup> amplitudes			Total
	No potential	<500 $\mu$ V	>500 $\mu$ V	
Median	0	3*	49	52
Ulnar	0	4	48	52
Peroneal	33	8	11	52
Posterior tibial	24	7	21	52
Sensory nerve	SNAP <sup>b</sup> amplitudes			Total
	No potential	<5 $\mu$ V	>5 $\mu$ V	
Median	42	3	7	52
Ulnar	45	3	4	52
Sural	50	0	2	52

<sup>a</sup>compound muscle action potential, <sup>b</sup>sensory nerve action potential, \*A patient with severe carpal tunnel syndrome was included.



**Figure 1.** The plotting of motor NCV and CMAP amplitude in median (A) and ulnar (B) nerve of CMT1A patients.  
\*This is a result of previous study with normal person.<sup>8</sup>

## 결 과

### 1. 복합근활동전위의 형태 변화와 신경전도차단

복합근활동전위의 진폭은 전기자극 부위가 말단부에서 근위부로 올라갈수록 점점 낮아지는 경향을 보였는데 정중신경보다 척골신경에서 더 현저하였다. 이 진폭의 변화는 비록 척골신경 팔꿈치 부위에서 현저하였지만 점진적인 변화로 다른 구획에서도 관찰되었다(Table 2, Fig. 2A). 임상에서 흔히 사용하는 신경전도차단 기준인 50% 이상인 경우는 40명 중 13명이었는데 정중신경이 5예, 척골신경이 12예로 4예에서는 두 신경에서 나타났다. 그러나 신경전도차단에서 흔히 관찰되는 시간적 분산(temporal dispersion) 현상은 복합근활동전위 진폭의 크기가 500 V 이하로 아주 낮을 때만 나타날 뿐(Fig. 2B) 대부분의 정

중신경이나 척골신경에서는 관찰되지 않았다.

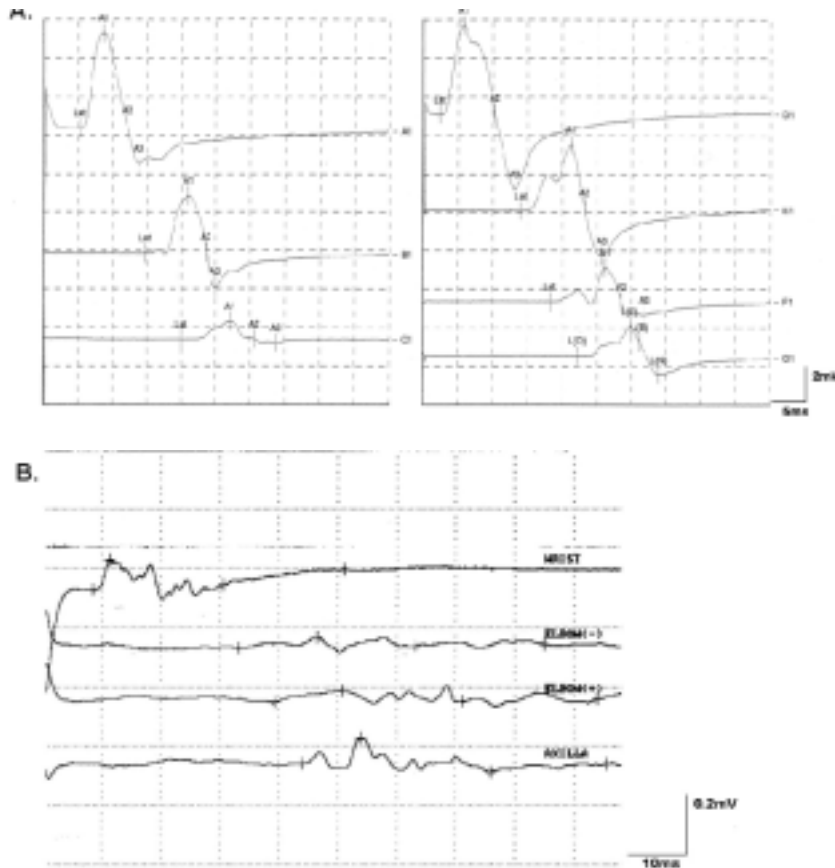
### 2. 정중신경과 척골신경의 운동신경전달속도 및 진폭

정중신경과 척골신경의 운동신경전도검사 결과 말단잠복기 및 신경전달속도의 뚜렷한 지연과 진폭의 감소가 관찰되었는데(Table 2), 이들의 분포를 보면 신경전달속도의 지연이 진폭의 감소보다 더 현저한 경향을 보였다(Fig. 1). 정중운동신경의 전박부 신경전달속도는 평균  $21.70 \pm 4.70$  m/sec로 모두 32 m/sec 이하였고 진폭의 크기가 500 V 이하로 아주 낮은 경우에는 신경전달속도가 더 느렸다. 전박부 복합근활동전위가 500 V 이하인 경우는 정중신경에서 3예, 척골신경에서 4예가 관찰되었다(Table 2).

**Table 2.** Nerve conduction studies of median and ulnar motor nerves in patients with CMT1A

	NCV <sup>a</sup> (m/s)		CMAP <sup>b</sup> (mV)		N-C <sup>c</sup>
	Mean±SD <sup>d</sup>	Range	Mean±SD	Range	
<b>Median nerve</b>					
TL <sup>e</sup>	8.64±2.05	4.10-13.30	6.76±3.10	0.50-12.10	3
W-E <sup>f</sup>	21.70±4.70	14.60-31.90	6.16±2.90	0.10-12.60	3
E-Ax <sup>g</sup>	23.82±7.32	11.00-44.40	5.69±2.82	0.10-13.30	3
<b>Ulnar nerve</b>					
TL	6.07±1.32	3.20-8.80	7.56±2.40	2.68-13.40	4
W-E <sup>h</sup>	19.94±6.04	11.70-35.20	6.19±2.42	2.16-13.00	4
E-E <sup>i</sup>	18.01±6.66	7.60-35.00	4.84±2.54	0.60-12.10	6
E-Ax <sup>j</sup>	23.65±10.09	6.00-50.00	4.47±2.60	0.50-11.00	6

<sup>a</sup>nerve conduction velocity, <sup>b</sup>compound muscle action potential, <sup>c</sup>number of patients excluded for calculation, <sup>d</sup>standard deviation, <sup>e</sup>terminal latency, <sup>f</sup>wrist to elbow segment, <sup>g</sup>elbow to axillar segment, <sup>h</sup>wrist to below elbow segment, <sup>i</sup>below elbow to above elbow segment, <sup>j</sup>above elbow to axillar segment



**Figure 2.** Conduction block and temporal dispersion in CMT1A patients. Conduction block without temporal dispersion in median (left side) and ulnar (right side) nerve of a patient of 18 year old male (A) and temporal dispersion in ulnar nerve of patient of 14 year old female (B).

### 3. 신경전달속도 지연 양상

신경전달속도의 지연 양상을 알기 위해 정중운동신경의 전박부와 상박부의 신경전달속도 간 상관 관계( $r=0.704, p<0.01$ )와 전박부의 정중신경과 척골신경 운동신경전달속도 간의 상관 관계( $r=0.818, p<0.01$ )를 관찰한 결과 신경전달속도의 지연은 일정한 양상을 보였다(Fig. 3).

### 4. 세대 간 신경전달속도 차이

부모와 자녀를 동시에 검사할 수 있었던 경우는 11가족 30명으로 세대 간 신경전도검사 결과를 비교하였는데 10가족에서는 전박부 정중운동신경을, 심한 수근관 증후군이 있던 한 가족에서는 같은 구획의 척골운동신경을 관찰하였다. 삼대를 검사한 한 가족은 부모와 환자, 환자와 그 자녀로 나누어서 2가족처럼 비교하였다. 그 결과 한 가족을 제외한 대부분의 가족에서는 자녀의 신경전달속도가 부모보다 지연되었고 평균 신경전달속도도 자녀가  $19.53 \pm 5.37$  m/sec로 부모의  $24.44 \pm 3.67$  m/sec보다 통계적으로는 유의하지 않았지만( $p=0.08$ ) 느린 경향을 보였다

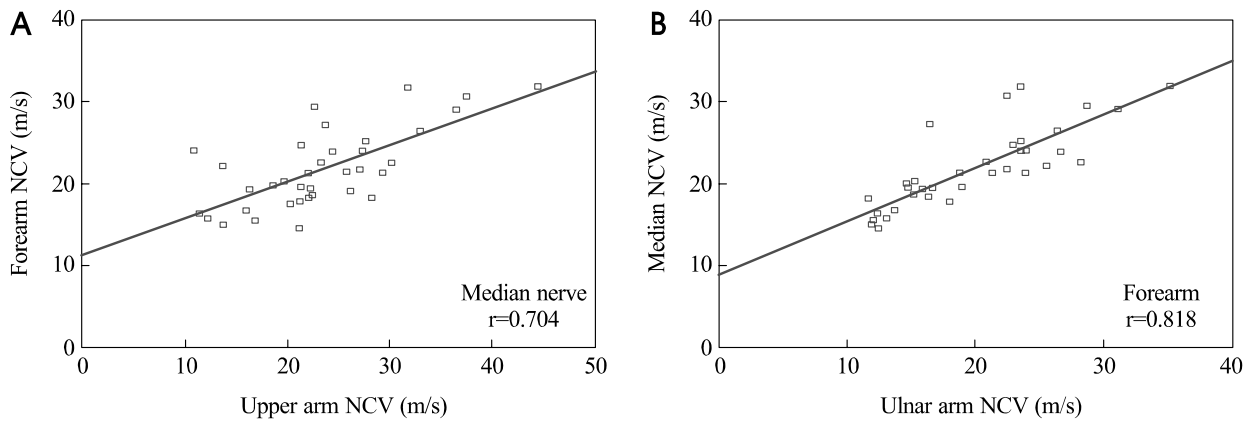
다(Fig. 4, Table 3).

### 5. 남녀 간 신경전달속도의 차이

남자 19명, 여자 21명의 정중운동신경 전박부 신경전달속도를 비교하였는데 남자가 평균  $20.37 \pm 4.06$  m/sec로 여자의  $23.04 \pm 5.23$  m/sec보다 느린 경향을 보였는데 통계학적 의의는 없었다( $p=0.141$ ).

## 고 찰

CMT는 임상적으로 유전 양상과 병리학적 변화에 근거하여 상염색체 우성 탈수초성 신경병증인 CMT1, 상염색체 우성 축삭성 신경병증인 CMT2, 상염색체 열성유전의 CMT4, 성염색체 유전의 CMTX로 나눈다.<sup>4,5</sup> 그러나 이 분류는 최근 분자유전학적 검사 기술의 발달로 원인유전자 결함이 발견되면서 세분화되고 있는데 이 과정에서 탈수초성 변화와 축삭성 변화가 같이 나타나는 중간 형태(intermediate form)가 발견되는 등 전통적으로 생각하여 왔던 탈수초성과 축삭성의 개념이 모호해 지고



**Figure 3.** Scatter plots of motor nerve conduction velocity (NCV) in CMT1A. Correlation coefficients are also shown. Uniform slowing of conduction velocity is noted between upper arm and forearm segment of median nerve (A) between forearm segments of median and ulnar nerves and (B).

**Table 3.** Intrafamilial differences of nerve conduction studies

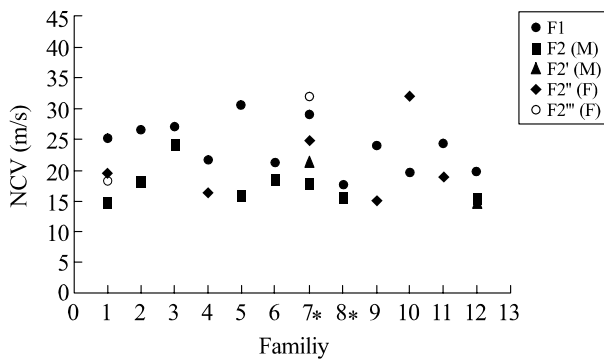
	F1			F2		
	Sex/Age	NCV (m/sec)	CMAP (mV)	Sex/Age	NCV (m/sec)	CMAP (mV)
Family 1	M/39	25.1	7.1	F/18	19.4	11
				F/14	18.3	8.6
				M/11	14.6	4.6
Family 2	F/52	26.5	4	M/27	17.9	3.7
Family 3	M/59	27.1	0.1	M/29	24	7.2
Family 4	M/49	21.7	5.3	F/17	16.3	0.4
Family 5	F/37	30.7	7.8	M/14	15.8	5.2
Family 6	F/44	21.3	8.1	M/19	18.4	6.1
Family 7	F/74	29	6.8	M/44	17.6	0.82
				F/40	31.9	12.6
				M/39	21.3	9
				F/38	24.7	7.16
Family 7*	M/44	17.6	0.82	M/16	15.6	7.9
Family 8	F/44	23.9	3.2	F/15	15	0.6
Family 9	M/43	19.6	7.8	F/13	31.8	8.3
Family 10	F/38	24.1	10.6	F/14	19	3.64
Family 11	F/51	19.8	4.5	M/26	15.3	5.5
				M/25	14.6	6.7

\*Family 7 and Family 7\* are the same families in third generation. This family is arbitrarily separated for observation of intrafamilial NCV differences.

있다. 따라서 분자유전학적검사가 활용되기 전 Harding과 Thomas<sup>3</sup>가 탈수초성과 축삭성의 구분을 위해 제시한 정중운동 신경전달속도 38 m/sec 및 여러 기준치들은 새로운 관점에서 재정리될 필요가 있는데 본 연구에서는 이중 가장 대표적인 탈수초성 말초신경병증으로 알려진 CMT1A의 신경전도검사를 분석하였다.

CMT1A는 유전성 다발말초신경병 중에 가장 흔한 질병으로

서 염색체 17p11.2에 위치한 PMP 22의 중복<sup>12</sup>이나 점상돌연변이<sup>7,8</sup>에 의한 상염색체 우성 유전의 대표적인 탈수초성 신경병증이다. 본 연구에 포함된 환자는 대부분 PMP 22 유전자의 중복이 확인되었고 한 환자에서만 점상 돌연변이를 확인할 수 있었다. 점상돌연변이 환자의 신경전달속도는 29.5 m/s로 나머지 환자들과의 신경전달속도와(범위 14.6-31.9 m/sec) 차이 없었다.



**Figure 4.** Inter-generation difference of conduction velocity. There are worsening of median motor nerve conduction velocity (NCV) in offspring (F2, F2', F2'', F2''') comparing with their parents (F1) in 12 families. M; Male, F; Female. \*a family which was performed intrafamilial difference in 3rd generation, so 7\* and 8\* are the same family. This family is arbitrarily separated for observation of intrafamilial NCV differences.

본 연구의 검사 결과에서 통계 처리가 가능한 신경을 선택하기 위해서 복합근활동전위와 복합신경활동전위의 진폭 변화를 관찰하였는데 하지의 운동신경이나 상하지의 감각신경은 복합활동전위가 검출이 되지 않는 경우가 과반수 이상이었기 때문에 상지의 운동신경만 신뢰할 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다(Table 1). 따라서 본 연구에서는 상지 정중운동신경과 척골운동신경검사 결과를 중심으로 관찰 분석하였으며 주로 정중운동신경검사 결과를 분석하였다. 복합근활동전위 진폭이 낮아 분석에서 제외된 환자는 정중운동신경에서 3명이 있었는데 3명 중 1명은 수근관 증후군이 심한 환자였으나 척골운동신경전도 검사에서 신경전달속도의 지연이 현저하였고, 2명은 근력약화가 아주 심한 환자로서 비록 복합근활동전위 진폭이 낮기는 하더라도 형태의 분산 소견이 뚜렷하고 신경전달속도의 지연도 확실하였기 때문에 탈수초성 병의 진단에는 어려움이 없었다. 이에 비해서 척골신경에서는 제외된 환자가 6명으로 정중운동신경보다 많을 뿐 아니라 2명은 팔꿈치 부위에서 전도차단에 의한 진폭 변화가 현저하여 신경전달속도를 계산할 수 없었다. 이러한 관점에서 정중운동신경의 유용성이 더 높은 것을 확인하였다.

탈수초성 질환에서 관찰되는 전기생리학적 변화의 특성 중 하나인 신경전달속도의 지연은 복합근활동전위 진폭의 변화보다 더 현저한데 본 연구에서도 이를 확인할 수 있었다(Fig. 1). 전박부 운동신경전달속도는 정중신경 59.3±4.4 m/sec, 척골신경 63.7±6.2 m/sec인 정상평균치<sup>9</sup>의 37%와 31.3%에 각각 해당하였다. CMT1A에서 신경전달속도의 지연 양상은 후천성

탈수초성질환과는 달리 일정한 지연 양상을 보이는 것이 특징이라고 하는데<sup>15,23</sup> 본 연구에서도 이를 확인할 수 있었다.

신경전도차단은 후천성 탈수초성 말초신경병증에서는 흔하지만<sup>11,13</sup> 유전성 탈수초성 신경병증, 특히 CMT1A에서는 관찰되지 않는다는 보고<sup>14-16</sup>와 흔하지는 않지만 관찰된다는 보고<sup>17,18</sup>도 있어 아직 논란이 있다. 이는 신경전도차단의 정의가 서로 다르기도 하지만 신경전도검사의 기술적인 문제 때문이라는 주장도 있다. 일반적으로 CMT1A 환자들은 신경 흥분 시의 자극강도가 정상인에 비해 증가되어 있어 최대상 자극까지 올리기가 어렵고 그 결과 마치 전도차단처럼 보일 수 있고 전도차단이 나타나는 부위가 대개 압박성 신경병이 주로 나타나는 위치이기 때문에<sup>18-20</sup> 두 가지 요인이 혼합되어 나타난다고 생각되어 왔다. 그러나 본 연구 결과를 보면 최대상 전기 자극에도 불구하고 복합근활동전위 진폭이 압박 호발 부위와는 관계없이 비교적 일정한 비율로 근위부로 갈수록 점진적으로 감소하는 경향을 대부분 환자에서 관찰할 수 있었는데 본 검사실 신경전도차단의 기준<sup>9</sup>인 30% 이상 감소의 경우가 20명(50%)이었고 일반적 판정 기준인 50% 이상 감소<sup>18,20</sup>도 13명(32.5%)에서 관찰되었다. 그렇지만 후천성 탈수초성 말초신경병증에서 신경전도차단과 함께 흔히 관찰되는 복합근활동전위의 시간적 분산<sup>15,21</sup>은 진폭이 아주 감소한 일부에서만 관찰되었다. 신경전도검사상 복합근활동전위 진폭의 전반적 감소와 시간적 분산이 관찰되지 않는 양상은 CMT1A의 병태생리학적 기전이 후천성 말초신경병과 다를 가능성을 보여주는 것으로서 이러한 측면으로 연구한 보고가 없어서 명확한 기전을 이야기 하기는 어려우나 유전적 질환이 신경 전체에 걸쳐 전반적으로 공히 침범하는 양상이 주된 기전일 것으로 추정하고 있으며, 이러한 관점에서 추적관찰이 요구된다.

PMP 22 유전자가 수초 단백질의 생성과 관련이 있다는 것은 알려져 있으나 이 유전자의 과다 발현(overexpression)이 어떤 기전으로 CMT1A 임상 양상을 나타내고 탈수초를 일으키는지는 아직 명확하지 않으며<sup>4,22</sup> 질병의 경과에 대해서도 잘 모른다. 일반적으로 CMT1A의 질병 경과를 서서히 진행되는 유전성 말초신경병이라고 생각되고 있다.<sup>4,22,24</sup> 그러나 수년에서 수십년간 추적 관찰한 종적 연구들에서 CMT1A의 신경학적검사 소견이나 신경전도검사에서의 약간 진행되지만 유의한 정도는 아니며<sup>21,25-27,29</sup> 신경전달속도의 감소도 검사 당시의 나이에 따라 다르지만 이 또한 의미를 찾기 어렵다고 한다.<sup>28</sup> 또한 염색체 17p11.2 중복을 가진 환자들에서 가족 간의 신경전달속도에 관한 연구에서도 부모 자녀간이나 형제들 사이에서 일정한 경향을 보이지 않는다는 보고가 있다.<sup>16,18</sup> 저자들의 관찰에서도 비록 통계학적 의미는 없지만 가족 검사상 부모보다는 자녀에서 또

한 여자보다는 남자에서 임상 증상과 신경전달속도의 지연이 더 현저한 경향을 보였는데 이 사실은 진행 경과가 단순한 시간의 흐름에 따른 변화만이 아니라 다른 유전적, 환경적 요인도 작용한다는 것을 간접적으로 시사한다. 그러나 관찰 수가 적어서 이에 대한 연구가 더 필요하다.

결론적으로 CMT1A에서는 탈수초성 신경병에서 보이는 신경전달속도의 현저한 지연을 보이면서 전도차단을 동반하는 경우가 많았고 전도차단의 양상은 국소 압박성 양상보다는 신경의 주행을 따라 점진적으로 감소하며 시간적 분산이 없는 형태를 보였다. 신경전달속도의 차이는 부모보다 자녀에서 현저하게 느려지는 경향을 보이는데 이는 CMT1A의 경과가 단순한 시간의 흐름에 따른 변화를 보이기 보다는 다른 유전적, 환경적 요인에 기인함을 간접적으로 시사하는 소견이라 생각되므로 이에 대한 더 자세한 연구가 필요하다.

## REFERENCES

1. Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy I. Neurologic, genetic and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968;18:603-618.
2. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995;118:809-818.
3. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980;103:259-280.
4. Keller MP, Chance PF. Inherited neuropathy: from gene to disease. *Brain Pathol* 1999;9:327-341.
5. Bird TD. Charcot-Marie-Tooth Hereditary Neuropathy Overview. Available from: URL: <http://geneclinics.org/>
6. Kim SM, Choi BO, Sunwoo IN, Ahn YH, Lee JS, Park BB, et al. Molecular Genetic Analyses of Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A in Korean. *J Korean Neurol Assoc* 1999;17:848-852.
7. Oh SJ. Clinical Electromyography: nerve conduction studies. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:37-53.
8. Sunwoo IN. Effects of Age, Sex and Height on Nerve Conduction Studies. *J Korean Neurol Assoc* 1992;10:173-187.
9. Lee KY, Kim WK, Kwon SH, Cho TY, Lee SH, Cheong KH, et al. The usefulness of standardization of the nerve conduction study in the diagnosis and follow up of the demyelinating polyneuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16:510-518.
10. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27:117-121.
11. Bromberg MB. Comparison of electrodiagnostic criteria for primary demyelination in chronic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1991;14: 968-976.
12. Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slauchaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-232.
13. Nicolas G, Maisonobe T, LE Forestier N, Leger JM, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 25:26-30.
14. Attarian S, Azulay JP, Boucraut J, Escande N, Pouget J. Terminal latency index and modified F ratio in distinction of chronic demyelinating neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2001;112:457-463.
15. Krajewski KM, Lewis RA, Fuerst DR, Turanski C, Hinderer SR, Garbern J, et al. Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2000;123:1516-1527.
16. Birouk N, Gouider R, Le Guern LE, Gugenheim M, Tardieu S, Maisonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997;120:813-823.
17. Kovach MJ, Campbell KC, Herman K, Wggoner B, Gelber D, Hughes LF, et al. Anticipation in a unique family with Charcot-Marie-Tooth syndrome and deafness: delineation of the clinical features and review of the literature. *Am J Med Genet* 2002;108:295-303.
18. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy associated with a segmental duplication of chromosome 17. *Neurology* 1993;43:1806-1808.
19. Hoogendijk JE, de Visser M, Bour LJ, Jennekens FG, Ongerboer BW. Conduction block in hereditary motor and sensory neuropathy type I. *Muscle Nerve* 1992;15:520-521.
20. Ionasescu VV. Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from clinical description to molecular genetics. *Muscle Nerve* 1995;18:267-275.
21. Roy EP 3rd, Gutmann L, Riggs JE. Longitudinal conduction studies in hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Muscle Nerve* 1989;12:52-55.
22. Hanemann CO, Muller HW. Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth 1A neuropathy. *Trends Neurosci* 1998;21:282-286.
23. Kaku DA, Parry GJ, Malamut R, Lupski JR, Garcia CA. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* 1993;43:2664-2667.
24. Nicholson GA. Penetrance of the hereditary motor and sensory neuropathy Ia mutation: assessment by nerve conduction studies. *Neurology* 1991;41:547-552.
25. Chance PF, Pleasure D. Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Arch Neurol* 1993;50:1180-1184.
26. Killian JM, Tiwari PS, Jacobson S, Jackson RD, Lupski JR. Longitudinal studies of the duplication form of Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:74-78.
27. Dyck PJ, Lambert EH, Mulder DW. Charcot-Marie-Tooth disease: nerve conduction and clinical studies of a large kinship. *Neurology* 1963;13:1-11.
28. Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A association with a spontaneous point mutation in the PMP-22 gene. *New Engl J Med* 1993;329:96-101.
29. Thomas PK, Marques W Jr, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, et al. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain* 1997;120:465-478.