

2/2019 April

C 14117

# pädi

*Praktische Pädiatrie*



# Genetische Ursachen des kindlichen Zehenspitzenengangs

David Pomarino, Anneke Thren,  
Saskia Biskup, Johanna R. Thren

## Summary

This article describes the methodology for identifying the genes associated with the idiopathic tip toe walking and provides an overview of the genes found. These are then sorted into the tiptoe-type classification by Pomarino. It explains why the new research gives rise to the statement that the idiopathic tip toe walking does not exist.

## Keywords

Idiopathic tip toe walking, gene identification, children.

## Zusammenfassung

Dieser Artikel beschreibt die Methodik zur Identifikation der Gene, die im Zusammenhang mit dem idiopathischen Zehenspitzenengang stehen und gibt einen Überblick über die gefundenen Gene. Anschließend werden diese in die Zehenspitzenengänger-Typen-Einteilung nach Pomarino einsortiert. Es wird erklärt, warum die neue Forschung Anlass zu der Aussage gibt, dass der idiopathische Zehenspitzenengang nicht existiert.

## Schlüsselwörter

Idiopathischer Zehenspitzenengang, Gen-Identifizierung, Kinder.

## Einleitung

Dieser Artikel präsentiert erstmalig belegte Forschungserkenntnisse über die medizinischen Ursachen des idiopathi-

schen Zehenspitzenengangs (IZSG). Der Begriff Zehenspitzenengang (ZSG) bezieht sich auf ein gestörtes Gangbild, bei welchem die Patienten auf dem Vorfuß – also im Prinzip auf den Zehenspitzen – laufen. Die bei einem normalen Gangbild vorhandene Abrollbewegung über die Ferse besteht bei diesem Gangbild nicht regelmäßig. Dies kann neurologische oder orthopädische Ursachen haben, auf welche das Kind in der Diagnostik untersucht wird.

Wenn bei Kindern im Alter von über zwei Jahren keine medizinische Ursache für den Zehenspitzenengang gefunden werden kann, diese aber trotzdem zu mehr als 50 % der Zeit auf dem Vorfuß laufen, wird die Diagnose idiopathischer oder habitueller Zehenspitzenengang gestellt (21). Diese Diagnose wird nur unter Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen für das abnormale Gangverhalten getroffen (22).

In der bereits existierenden Literatur wird der idiopathische Zehenspitzenengang als möglicherweise erbliche Erkrankung beschrieben und eine genauere Untersuchung potenzieller genetischer Ursachen wird als sinnvolle Erweiterung der existierenden Forschung genannt (18).

Die Ergebnisse der Analyse möglicher genetischer Ursachen als Grund des idiopathischen Zehenspitzenengangs haben zur Identifikation von einer Reihe von Genen geführt, die im Zusammenhang mit dem Vorfußgang stehen.

So kann man also auf Grundlage der Forschungsergebnisse feststellen, dass die Beschreibung des idiopathischen Zehenspitzenengangs als ohne medizinische Ursache auftretende Auffälligkeit falsch ist.

Die gefundenen Gene können nach der Typen Einteilung für Zehenspitzenengänger von Pomarino geordnet werden.

Zehenspitzenengänger vom Typ I zeigen demnach einen spät beginnenden ZSG und haben unauffällige Reflexe bis zu ihrem 14. Lebensjahr. Die Patienten zeigen eine hypotrophierte Wadenmuskulatur, einen Hohlfuß sowie eine verzögerte Sprachentwicklung. In manchen Fällen treten auch eine Trichterbrust und ein Tremor der oberen Extremitäten auf. In Verbindung mit diesen Symptomen sind Veränderungen auf den Genen PMP22, EGR2 und AIFM1 gefunden worden (17).

Im Gegensatz dazu zeigen Zehenspitzenengänger vom Typ II einen früh beginnenden Zehenspitzenengang und eine veränderte, oft hypertrophierte Wadenmuskulatur. Zusätzlich besteht in 90 % der Fälle eine positive Familienanamnese sowie motorische Ungeschicklichkeit. In wenigen Fällen tritt eine eingeschränkte Beweglichkeit im oberen Sprunggelenk auf. Diese Symptome treten bei Veränderungen auf den Genen MORC2, DHTKD1, GDAP1, KIF1B, FGD4v, SBF2, SH3TC2, NAGLU, NEFL und PRX auf (17).

## Exom-Diagnostik und Identifikation der Gene mit Verbindung zum IZSG

Die Exom-Diagnostik ist ein genetisches Testungsverfahren, das den 1- bis 2 %-igen Anteil des menschlichen Genoms analysiert, auf dem 85 % der bis heute bekannten krankheitsverursachenden Mutationen liegen (17).

Dieser kleine Anteil des Genoms wird als das Exom bezeichnet und kann mit-



Abb. 1a–c: a) Faltenbildung über der Achillessehne, b) verbreiteter Vorfuß mit Spitzferse, c) Hohlfuß



Abb. 2: Die Füße eines Zehenspitzengängers, die Ferse wurde nicht belastet

wird das Genom der Eltern des Patienten ebenfalls analysiert.

Die exomweite Segregationsanalyse führt dazu, dass die Ergebnisse erfolgreicher ausgewertet werden und die Ursache der Erkrankung besser aufgeklärt werden kann. Des Weiteren können so auch neue, sogenannte De-novo-Mutationen aufgespürt werden (17).

Bei dem idiopathischen Zehenspitzenengang handelt es sich um eine der Erkrankungen, die bisher eine Symptomatik mit ungeklärter Ursache aufwiesen. Das Verfahren der Exom-Diagnostik kann Klarheit über den Ursprung des Zehenspitzengangs bei Patienten mit offenbar normalen neurologischen und orthopädisch-klinischen Eigenschaften verschaffen.

So konnte die genetische Testung von Patienten mit der Diagnose »Idiopathischer Zehenspitzenengang« Gene identifizieren, die im Zusammenhang mit Zehenspitzenengang Typ I und Typ II stehen.

Als wahrscheinliche Ursache des (idiopathischen) Zehenspitzengangs Typ I sind Auffälligkeiten auf den Genen AIFM1, EGR2 und PMP22 gefunden worden.

Im Zusammenhang mit Symptomen des (idiopathischen) Zehenspitzengangs Typ II stehen währenddessen Veränderungen im Bereich der Gene MORC2, DHTKD1, GDAP1, KIF1B, FGD4, SBF2, SH3TC2, NAGLU, NEFL und PRX.

## Der Zehenspitzenengang Typ I nach Pomarino

*Der Zehenspitzenengang Typ I mit klarer medizinischer Ursache*

David Pomarino hat eine Einteilung seiner Patienten mit Zehenspitzenengang in drei Typen vorgenommen. Abhängig von den vorliegenden Symptomen wird jeder Patient einem der Typen zu-

tels der genetischen Testung genau sequenziert werden (1). Im Zuge dieser Sequenzierung können auch Varianten in den Genen gefunden, welche sehr seltene genetische Erkrankungen verursachen (17). So führen Mutationen auf den Genen beispielsweise zur Produktion falscher Proteine oder gar zum vollständigen Ausfall der Produktion eines Proteins (1).

Mithilfe dieses Verfahrens sind Humangenetiker in der Lage, auch im Falle einer unspezifischen oder komplexen Symptomatik die Erkrankungsursache zu identifizieren (17). Sogar eine nach jahrelangen Untersuchungen bestehende Verdachtsdiagnose kann mithilfe der Exom-Diagnostik bestätigt werden (1). Um die Segregationsinformationen der Genvariante zu erhalten,

geteilt und kann dann entsprechend behandelt werden.

Ungefähr 36 % der Kinder mit ZSG gehören dem Typ I an. Zu den charakteristischen Symptomen dieser Patienten gehören ein später Beginn des bilateral symmetrischen Gangs auf dem Vorfuß, welcher sich oft erst im Alter von vier bis sieben Jahren bemerkbar macht. Die Reflexe der Kinder sind bis zu ihrem 14. Lebensjahr normal und die Patienten können einen leichten Tremor der oberen Extremitäten sowie eine sogenannte Trichterbrust aufweisen. Durch den ZSG entwickeln die Kinder oft einen verbreiterten Vorfuß und eine Spitzferse sowie in machen Fällen eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule (LWS). Gleichzeitig weisen Patienten mit Zehenspitzengang Typ I eine charakteristische Faltenbildung am Ansatz der Achillessehne auf und haben im Vergleich zu anderen Kindern ihres Alters tendenziell wenig Kraft (17, 20).

Zusätzlich weisen die Patienten eine hypotrophierte Wadenmuskulatur auf und ein sogenanntes T-Zeichen, eine spezifische Ausbildung der Adduktorenmuskulatur. Oft haben diese Zehenspitzengänger auch eine verzögerte Sprachentwicklung oder allgemeine Sprachschwierigkeiten und sie können im Verlauf einen Hohlfuß entwickeln (17) (Abb. 1 u. 2).

#### *Der Zehenspitzengang Typ I mit genetischer Ursache*

Kinder, die die Symptome des ZSG Typ I zeigen und zuvor als idiopathische Zehenspitzengänger eingestuft worden sind, zeigen nach den Ergebnissen der Exom-Diagnostik Veränderungen auf den Genen AIFM1, EGR2 und PMP22.

Die Literatur beschreibt diese Gene im Zusammenhang mit einigen der typischen Symptome für ZSG Typ I und kann so die Ergebnisse der Forschung bestätigen. Ein Artikel beschreibt eine hypotrophierte Muskulatur und ein abnormales Gangbild in Verbindung



Abb. 3: Patient mit hypertrophierter Wadenmuskulatur

mit den Genen PMP22 und EGR2 (2) sowie Fußdeformitäten und allgemeine muskuläre Schwäche in Verbindung mit dem Gen PMP22 (7).

Des Weiteren werden Symptome eines spät beginnenden Zehenspitzengangs in Verbindung mit den Genen PMP22, EGR2 und AIFM1 gebracht (2). In der Literatur werden Patienten beschrieben, die einen Hohlfuß oder bilaterale Spitzfüße sowie Ganganomalien entwickelt haben (5, 11, 23).

*Martin-Casas* et al. und *Sala* et al. beschreiben Sprachverzögerung und Sprachschwierigkeiten bei Patienten mit idiopathischem Zehenspitzengang, welche mit dem von *Bird* diskutierten Risiko von Stimmbandlähmung bei Patienten mit den relevanten Gendefekten übereinstimmen (3, 13, 22).

Auch Auffälligkeiten in den Reflexen der unteren Extremitäten können mit dem Gen EGR2 in Verbindung gebracht werden, welches bei Zehenspitzengängern einen Defekt aufweisen kann (24).

Gleichzeitig beschreibt *Luigetti* einen leichten Tremor bei einem seiner Patienten, der außerdem andere Symptome des ZSG Typ I aufweist, wie beispielsweise einen Hohlfuß und beidseitigen Spitzfuß. Der Autor beschreibt die Symptome bei einem Patienten bei dem die Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT) diagnostiziert wurde, eine genetische Neuropathie, die von den hier untersuchten Gendefekten verursacht werden kann (11).

Letztendlich beschreiben *Parman* et al. Patienten mit Beschwerden wie einem Hohlfuß, skelettalen Deformitäten, Muskelschwäche und fehlenden Reflexen, die einen Defekt auf dem EGR2 Gen (14) aufweisen.

## Der Zehenspitzengang Typ II nach Pomarino

### *Der Zehenspitzengang Typ II mit klarer medizinischer Ursache*

Zehenspitzengänger mit ZSG Typ II nach *Pomarino* laufen von Anfang an oder schon früh auf dem Vorfuß und



Abb. 4: V-Zeichen an der Achillessehne



Abb. 5: Patient mit deutlicher Fußdeformität einschließlich Hohlfuß

haben in den meisten Fällen eine positive Familienanamnese. Ungefähr 52 % aller Kinder mit ZSG gehören zu Typ II und laufen dabei zu ungefähr 70 % der Zeit auf dem Vorfuß (20). Die Patienten haben oft eine hypertrophierte Wadenmuskulatur und eingeschränkte motorische Fähigkeiten sowie weniger Kraft als ihre Altersgenossen (17) (Abb. 3).

Am Ansatz der Achillessehne zeigt sich ein sogenanntes V-Zeichen (Abb. 4) und die Beweglichkeit des oberen Sprunggelenks kann eingeschränkt sein (20). Die Statik der Wirbelsäule ist verändert und der ZSG kann mit der Zeit zur Entwicklung einer Hyperlordose der LWS und Hohlfüßen führen (Abb. 5). Der Zehenspitzenengang kann bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben (20). Wie auch beim ZSG Typ I entwickeln Patienten einen verbreiterten Vorfuß.

#### Der Zehenspitzenengang Typ II mit genetischer Ursache

Die zuvor als idiopathisch klassifizierten Zehenspitzenengänger mit Auffällig-

keiten im Bereich der Gene MORC2, DHTKD1, GDAP1, KIF1B, FGD4v, SBF2, SH3TC2, NAGLU, NEFL und PRX weisen Symptome auf, die dem ZSG Typ II nach *Pomarino* zugeordnet werden. In der Literatur bestätigt sich die Verbindung zwischen den entsprechenden Genen und Symptomen.

*Baets et al.* bringen Defekte im Bereich der Gene NEFL und PRX in Verbindung mit einer allgemeinen Hypotonie der Patienten – als Symptom einer erblichen Neuropathie (2). Bei einer solchen Neuropathie beschreiben *Lönnqvist* und *Pihko* einen Patienten, der eine hypertrophierte Wadenmuskulatur aufweist (10).

Symptome des früh beginnenden Zehenspitzenengangs werden in diversen Artikeln in Verbindung mit den mit ZSG-Typ-II-assoziierten Genen genannt. So bringen beispielsweise *Baets et al.* die Gene FGDA, PRX, SBF2, SH3TC2 und GDAP1 in Verbindung mit Fußdeformitäten und früh beginnenden Beschwerden im Kindesalter (2). In einem weiteren Text werden eine Tante und ein achtjähriger Junge

mit einem Defekt auf dem GDAP1-Gen diagnostiziert, welcher sich bei der Tante unter anderem durch Zehenspitzenengang zeigt und bei dem Jungen durch verzögerten Laufbeginn bemerkbar macht (16).

Weitere Symptome des früh einsetzenden ZSG in der Literatur beinhalten einen bilateralen Spitzfuß und milden Hohlfuß in Verbindung mit einer Mutation des FGD4-Gens (29), Ganganomalien und Fußdeformitäten in Verbindung mit Veränderungen am SBF2-Gen (9) sowie familiäre Sprachprobleme, Fehlbildungen der Wirbelsäule, Fußdeformitäten und Muskelschwäche in Verbindung mit dem SH3TC2-Gen (4, 15, 26).

Eine positive Familienanamnese zeigte sich nach *Bird* bei den Genen GDAP1, SH3TC2, DHTKD1, MORC2, NAGLU, NEFL, PRX und SBF2 auf, als Symptome der Veränderungen werden unter anderem Spitzfüße und Gangprobleme genannt (3). Außerdem beschreibt die Literatur in Verbindung mit den Genen GDAP1, PRX und SBF2 Schwäche in der unteren Muskulatur, fehlen-

de Reflexe beziehungsweise das teilweise Fehlen von Reflexen seit der frühen Kindheit sowie skeletale Deformitäten wie beispielsweise einen Hohlfuß (14).

Motorische Ungeschicklichkeit wird in der Literatur bei Defekten der Gene FGDA, PRX, SBF2, SH3TC2, GDAP1, NEFL und DHTKD1 genannt, die motorische Ungeschicklichkeit kann sich durch Gangstörungen ausdrücken (2, 11, 27). *Luigetti* beschreibt Symptome für Defekte des Gens NEFL im Besonderen und nennt unter anderem langsam entwickelte, beidseitige Spitzfüße, und eine spät entwickelte Hohlfußform sowie Muskelschwäche und reduzierte Muskelreflexe (11).

Schließlich beschreibt die Literatur als Symptom von erblicher Neuropathie einen Patienten mit Zehenspitzengang und steifem Sprunggelenk (9) sowie einer eingeschränkten Dorsalflexion im Sprunggelenk bei Patienten mit einem Defekt auf dem Gen GDAP1 (25).

## Der Zehenspitzengang Typ III nach Pomarino

Der Zehenspitzengang Typ III nach *Pomarino* tritt bei ungefähr 12 % der Zehenspitzengänger auf und zeigt die mildeste Symptomatik des Zehenspitzengangs.

Diese Patientengruppe ist bisher nicht auf mögliche genetische Ursachen untersucht worden (20).

Die Wadenmuskulatur der Kinder ist normal und sie laufen verstärkt in bestimmten Situationen auf dem Vorfuß. So rufen beispielsweise Müdigkeit, Stress und Aufregung den Zehenspitzengang zeitweise hervor. Die Sprunggelenkbeweglichkeit, Wirbelsäulenstatik und das Gleichgewicht der Kinder sind normal (17, 20). Auch ein normaler Abrollvorgang über den ganzen Fuß ist möglich und in den meisten Fällen verschwindet der Zehenspitzengang bei diesen Patienten wieder gänzlich (20).

## Therapie des Zehenspitzengangs

Die Therapie des kindlichen Zehenspitzengangs kann eine Reihe von Maßnahmen umfassen. Nach einer Ersteinschätzung des Patienten wird ein Therapieansatz gefunden, abhängig von der Ausprägung des Zehenspitzengangs beim Patienten (20).

Im Zuge der ersten Therapiestufe wird eingeschätzt, ob der Patient eine sofortige Behandlung benötigt oder ob der Zehenspitzengang ohne Behandlung verschwindet. Die nächste Therapiestufe im Falle einer notwendigen Behandlung beinhaltet die Ausstattung des Patienten mit Pyramideneinlagen (20). Sollte dies das Gangbild nicht verbessern, werden in der zweiten Therapiestufe Nachtschienen der bestehenden Behandlung mit Pyramideneinlagen hinzugefügt. Sollten auch diese Maßnahmen nicht die erstrebte Verbesserung bewirken, wird die Therapie weiter intensiviert und Botulinumtoxin wird in den Wadenmuskel des Patienten injiziert, um die Dehnung der Muskulatur durch die Einlagen und die Nachtschienen zu erleichtern.

Im Falle einer schweren Verkürzung der Achillessehne kann auch ein operativer Eingriff zur Verlängerung der Sehne notwendig werden (20, 21). Die Therapie muss in ihrem Verlauf immer wieder den individuellen Fortschritten jedes Patienten angepasst werden. Dabei gilt, je jünger der Patient zu Therapiebeginn ist, desto besser die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung (20, 21).

## Diskussion

Die Erwähnung der Symptome des Zehenspitzengangs in Verbindung mit den durch unsere Forschung identifizierten Genen in der Literatur ermutigt weitere Forschung und gibt Grund zu der Annahme, dass unser Team erstmalig erfolgreich eine medizinische Ursache für den idiopathischen Zehenspitzengang ermitteln konnte.

Die Möglichkeit einer individuellen klinischen Untersuchung und genetischen Testung ermöglichen Klarheit und einen raschen Therapiebeginn für die Patienten. So kann es in Zukunft gelingen, die Therapiemöglichkeiten für den idiopathischen Zehenspitzengang zu verbessern und dessen medizinische Ursache nachzuweisen.

Die Diagnose »Idiopathischer Zehenspitzengang« kann aufgrund der nun gefundenen genetischen Ursache abgeschafft werden und die Kinder können stattdessen mithilfe der Methode der Exom-Diagnostik individuell auf die Ursache des abnormalen Gangbilds untersucht werden.

## Literatur

1. Ärzteblatt online (2014): Seltene Erbkrankheiten: Exom-Sequenzierung mit hoher Diagnoserate. [www.aerzteblatt.de/nachrichten/60531/Seltene-Erbkrankheiten-Exom-Sequenzierung-mit-hoher-Diagnoserate](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60531/Seltene-Erbkrankheiten-Exom-Sequenzierung-mit-hoher-Diagnoserate)
2. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, Zimon M, Yperzeele L, Van Hoorenbeek K, Peeters K, Spiegel R, Parman Y, Ceulemans B, Van Bogaert P, Pou-Serradell A, Bernert G, Dinopoulos A, Auer-Grumbach M, Sallinen SL, Fabrizi GM, Pauly F, Van den Bergh P, Bilir B, Battaloglu E, Madrid RE, Kabzinska D, Kochanski A, Topaloglu H, Miller G, Jordanova A, Timmerman V, De Jonghe P (2011): Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 134 (9), 2664–2676
3. Bird TD (1998): Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. Gene Review, University of Washington
4. Houlden H, Laura M, Ginsberg L, Jungbluth H, Robb SA, Blake J, Robinson S, King RH, Reilly MM (2009): The phenotype of Charcot-Marie-Tooth disease type 4C due to SH3TC2 mutations and possible predisposition to an inflammatory neuropathy. *Neuromuscular Disorders* 19 (1), 264–269
5. Kettwig M, Schubach M, Zimmermann FA, Klinge L, Mayr JA, Biskup S, Sperl W, Gärtner J, Huppke P (2015): From ventriculomegaly to severe muscular atrophy: Expansion of the clinical spectrum related to mutations in AIFM1. *Mitochondrien* 21 (1), 12–18
6. Kijima K, Numakura C, Shirahata E, Sawashi Y, Shimohata M, Igarashi S, Tanaka T, Hayasaka K (2004): Periaxin mutation causes early-onset but slow-progressive Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Human Genetics* 49 (1), 376–379.
7. Kovach MJ, Lin JP, Boyadjiev S, Campbell K, Mazzeo L, Herman K, Rimer LA, Frank W, Llewellyn B, Jabs EW, Gelber D, Kimonis VE (1999): A Unique Point Mutation in the PMP22 Gene is Associated with Charcot-Marie-Tooth Disease and Deafness. *American Journal of Human Genetics* 64 (1), 1580–1593

8. Lara SL, Caballero IM, Lorenzo TM, Moral B (2016): Conservative treatment of idiopathic toe walking. *Gait & posture* 49 (1), 192–192
9. Lassuthova, Vill K, Erdem-Ozdamar S, Schröder JM, Topaloglu H, Horvath R, Müller-Felber W, Bansagi B, Schlotter-Weigel B, Gläser D, Neupauerová J, Sedláčková L, Stanek D, Mazanec R, Weis J, Seeman P, Senderek J (2018): Novel SBF2 mutations and clinical spectrum of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2. *Clinical Genetics* 1 (1), 1–6
10. Loennqvist T, Pihko H (2003): Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in a toddler presenting with toe-walking, pain and stiffness. *Neuromuscular Disorders* 13 (1), 827–829
11. Luigetti M (2016): Nerve ultrasound in CMT2E/CMT1F due to NEFL mutation: Confirmation of an axonal pathology. *Clinical Neurophysiology* 127 (1), 2990–2991
12. Luigetti M, Zollino M, Coni G, Romano A, Sabatelli M (2013): Inherited neuropathies and deafness caused by a PMP22 point mutation: a case report and a review of the literature. *Neurological Science* 34 (1), 1705–1707
13. Martín-Casas P, Ballester-Pérez R, Menezes-Monroy A, Beneit-Montesinos JV, Atín-Arratibel MA, Portellano-Pérez JA (2017): Desarrollo neuromadurativo en andadores de puntillas de edad preescolar. *Neurologia* 32 (1), 446–454
14. Parman Y, Battaloglu E, Baris I, Bilir B, Poyraz M, Bissar-Tadmouri N, Williams A, Ammar N, Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Najafov A, Deymeer F, Serdaroglu P, Brophy PJ, Said G (2004): Clinicopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain* 127 (1), 2540–2550
15. Piscosquito G, Saveri P, Magri S, Ciano C, Gandioli C, Morbin M, Bella DD, Moroni I, Taroni F, Pareyson D (2016): Screening for SH3TC2 gene mutation in a series of demyelinating recessive Charcot-Marie-Tooth disease (CMT4). *Journal of the Peripheral Nervous System* 21 (3), 142–149
16. Pisciotta C, Manganelli F, Iodice R, Dubbio-ro R, Bellone E, Geroldi A, Santoro L (2011): A novel GDAP1 mutation in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease. *Clinical Neurophysiology* 122 (1), S74–S75
17. Pomarino D (2018): Die Differentialdiagnose des Idiopathischen Zehenspitzengangs. PTZ Pomarino, Hamburg
18. Pomarino D, Llamas JR, Pomarino A (2016): Idiopathic Toe Walking – Family Predisposition and Gender Distribution. *Ankle & Foot* 9 (5), 417–422
19. Pomarino D, Llamas JR, Martin S, Pomarino A (2017): Literature Review of Idiopathic Toe Walking. *Ankle & Foot* 10 (4), 337–341
20. Pomarino D, Veelken N, Martin S (2012): Der habituelle Zehenspitzengang: Diagnostik, Klassifikation, Therapie. 1. Aufl, Schattauer, Stuttgart
21. Radtke K, Karch N, Goede F, Vaske B, von Lewinski G, Noll Y, Thren A (2018): Outcomes of Noninvasively Treated Idiopathic Toe Walkers. *Foot Ankle Spec Mar* 1, epub ahead of print
22. Sala DA, Shulman LH, Kennedy RF, Grant AD, Chu ML (1999): Idiopathic toewalking: a review. *Developmental Medicine & Child Neurology* 41 (1), 846–848
23. Sevilla T, Sivera R, Martínez-Rubio D, Lupo V, Chumillas MJ, Calpena E, Dopazo J, Vilchez JJ, Palau F, Espinós C (2015): The EGR2 gene is involved in axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *European Journal of Neurology* 22 (1), 1548–1555
24. Shiga K, Noto Y, Mizuta I, Hashiguchi A, Takashima H, Nakagawa M (2012): A novel EGR2 mutation within a family with mild demyelinating form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of Peripheral Nervous Medicine* 17 (1), 206–209
25. Sivera R, Espinós C, Vilchez JJ, Mas F, Martínez-Rubio D, Chumillas MJ, Mayordomo F, Muelas N, Bataller L, Palau F, Sevilla T (2010): Phenotypical features of the p.R120W mutation in the GDAP1 gene causing autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth. *Journal of the Peripheral Nervous System* 15 (1), 334–344
26. Stendel C, Roos A, Kleine H, Arnaud E, Özçelik M, Sidiropoulos PN, Zenker J, Schüpfer F, Lehmann U, Sobota RM, Litchfield DW, Lüscher B, Chrast R, Suter U, Senderek J (2010): SH3TC2, a protein mutant in Charcot-Marie-Tooth neuropathy, links peripheral nerve myelination to endosomal recycling. *Brain* 133 (1), 2462–2474
27. Xu WY, Gu MM, Sun LH, Guo WT, Zhu HB, Ma JF, Yuan WT, Kuang Y, Ji BJ, Wu XL, Chen Y, Zhang HX, Sun FT, Huang W, Huang L, Chen SD, Wang ZG (2012): A Nonsense Mutation in DHTKD1 Causes Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2 in a Large Chinese Pedigree. *The American Journal of Human Genetics* 91 (1), 1088–1094
28. Yum SW, Zhang J, Mo K, Li J, Scherer SS (2009): A Novel Recessive NEFL Mutation Causes a Severe, Early-Onset Axonal Neuropathy. *Annals of Neurology* 66 (6), 759–762
29. Zis P, Reilly MM, Rao DG, Tomaselli P, Rossor AM, Hadjivassiliou M (2017): A novel mutation in the FGD4 gene causing Charcot-Marie-Tooth disease. *Journal of the Peripheral Nervous System* 22 (1), 224–225

*Anschrift für die Verfasser:*

*David Pomarino*

*Praxis für Ganganomalie*

*Rahlstedter Bahnhofstraße 9*

*22143 Hamburg*

*E-Mail info@ptz-pomarino.de*

