

2/2023 April

C 14117

# **päid**

*Praktische Pädiatrie*



**omnimed**  
[www.omnimedonline.de](http://www.omnimedonline.de)

# Innovative Forschung zur genetischen Differenzialdiagnose des »idiopathischen« Zehenspitzenengangs

David Pomarino<sup>1</sup>,  
Johanna Ronja Thren<sup>1,2</sup>,  
Anna Emelina<sup>3</sup>, Bastian Fregien<sup>4</sup>,  
Jens Heidrich<sup>5</sup>, Kevin Rostásy<sup>6</sup>,  
Svenja Schirmer<sup>7</sup>, Jan O. Schönfeldt<sup>8</sup>,  
Anneke Thren<sup>9</sup>, Nina Berger<sup>10</sup>

## Summary

Idiopathic toe walking is a relatively common gait anomaly, where children persist to walk on their forefoot for at least 50 % of the time but show no other signs of a known neurological or orthopaedic condition. Despite the widespread hypothesis that idiopathic toe walking in children could have a genetic cause, this theory has seen no systematic research and has had little impact on treatment or diagnostic efforts to date.

The »Competency Network Toe Walking«, which is lead by the specialist practice for gait anomalies owned by David Pomarino has made it its mission to investigate the potential of genetic testing for the purposes of differential diagnoses in the treatment of toe walking. The team have begun targeted testing of patients who have a suspected genetic cause for their gait



Abb. 1 a und b: Oberes Sprunggelenk (OSG) im Stehen in zwei Ebenen: kräftige osteo-phytäre Anbauten am Talushals und auch am dorsalen Talus sowie fibulotalar. Ventrales Impingement des OSG mit Aufhebeln der dorsalen Gelenkanteile unter Belastung.

anomaly, using NGS-panel testing. The results have helped confirm the diagnoses and adequate subsequent treatment of the children who have been tested and have contributed to the generation of knowledge for several exciting research projects. In this way, the results of the genetic testing have slowly, but surely, begun to shed light on the elusive causes of the condition known as idiopathic toe walking.

## Keywords

Idiopathic toe walking, genetic disorder, heredity.

## Zusammenfassung

Der idiopathische Zehenspitzenengang ist eine weitverbreitete Ganganomalie, deren Ursache bisher weder in einer neurologischen noch in einer orthopädischen Erkrankung gefunden werden konnte. Trotz der verbreiteten Annahme, dass der Zehenspitzenengang bei sonst gesunden Kindern eine genetische Ursache haben könnte, ist diese

Hypothese bisher weder systematisch erforscht worden, noch hat sie Einfluss auf die Diagnose und Behandlung der Ganganomalie gehabt.

Das »Kompetenznetzwerk Zehenspitzenengang« hat es sich unter der Leitung der Praxis Pomarino zur Aufgabe gemacht, das Potenzial der genetischen Differenzialdiagnose des idiopathischen Zehenspitzenengangs zu erforschen. Die Experten für die Behandlung des Zehenspitzenengangs haben begonnen, Patienten bei dem Verdacht einer genetischen Ursache gezielt mithilfe eines eigens zur Untersuchung des Zehenspitzenengangs entwickelten Gen-Panels zu testen. Unsere Tabelle zeigt Zehenspitzenengang-Typen und damit korrespondierende Gene aus dem bei der genetischen Untersuchung verwendeten Zehenspitzenengang-Genetik-Panels. Die Ergebnisse tragen zur Sicherung einer Diagnose und anschließenden adäquaten Behandlung bei und bringen im Rahmen neuester Forschungsprojekte zunehmend Licht in das Dunkel um die Ursachen des Zehenspitzenengangs.

<sup>1</sup> Praxis für Ganganomalien, Hamburg

<sup>2</sup> Universität Durham/England

<sup>3</sup> Kompetenznetz Zehenspitzenengang, Hamburg

<sup>4</sup> ORTHOMAX, Langenhagen

<sup>5</sup> Labor Dr. Heidrich und Kollegen MVZ GmbH, Hamburg

<sup>6</sup> Zentrum für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

<sup>7</sup> Sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Sana-Klinikum Offenbach

<sup>8</sup> Institut für Kinderneurologie, Hamburg

<sup>9</sup> Kinderorthopädie Thren/DIAKOVERE Anna-stift Hannover

<sup>10</sup> Klinikum Dritter Orden, München

## Schlüsselwörter

Idiopathischer Zehenspitzenengang, genetische Störung, Vererbung.

## Einleitung

Der Begriff habitueller oder idiopathischer Zehenspitzenengang wird in der Regel als Ausschlussdiagnose für gesunde Kinder formuliert, die weiterhin auf den Zehen gehen, nachdem sie das Alter überschritten haben, in dem sie normalerweise zum Fersengang übergegangen sein sollten (1). Der idiopathische Zehenspitzenengang wurde erstmals 1967 von *Hall* und Kollegen beschrieben, die den Begriff »congenital short tendon calcaneus« (angeborene Verkürzung der Sehne am Fersenknochen) für die Ganganomalie verwendeten (2). Die Wahl dieser Bezeichnung deutet darauf hin, dass die Autoren eine erbliche Ursache der Ganganomalie vermuteten, wie dies auch bei der erstmaligen Klassifikation des habituellen Zehenspitzenengangs von *Pomarino* und Kollegen der Fall war (3). Die gestellte Diagnose bezog sich auf ansonsten gesunde Kinder, die einen Zehenspitzenengang ohne bekannte neurologische oder orthopädische Ursache aufwiesen. Seitdem wurden verschiedene Kausalhypothesen und mögliche Einflussfaktoren untersucht, wie zum Beispiel der Verdacht auf eine ursächliche Störung des sensorischen Nervensystems (4) und auf Probleme mit einzelnen Aspekten der motorischen Entwicklung (5). Auch die übermäßige Verwendung von sogenannten »Lauflehnhilfen« wird als Risikofaktor diskutiert (6).

Bis heute ist die Ätiologie des idiopathischen Zehengehens unklar, obwohl die Erkrankung bei jungen Menschen weit verbreitet ist – die Häufigkeit der Ganganomalie widerspricht der Annahme, dass das Laufverhalten von den betroffenen Kindern frei gewählt worden sei. Eine Studie mit 1.401 gesunden schwedischen Kindern im Alter von etwa 5,5 Jahren ergab, dass etwa 4,5 % dieser Kinder einen idiopathischen Zehenspitzenengang aufwiesen (7). Die weite Verbreitung der Ganganomalie, die falsche,

oft inadäquate und tendenziell heterogene Behandlung der betroffenen Patienten und die daraus resultierenden Langzeitschäden deuten darauf hin, dass mehr getan werden muss, um die Ursachen des idiopathischen Zehenspitzenengangs zu finden. Häufig wird der Zehenspitzenengang nämlich von Kinderärzten nach wie vor als ein vorübergehendes Phänomen angesehen, wobei die möglichen Langzeitschäden des langjährigen Gehens auf dem Vorfuß gerne unterschätzt werden. Dass man dies tunlichst vermeiden sollte, kann an den Röntgenaufnahmen eines Erwachsenen (Abb. 1 a und b) abgelesen werden, wo im oberen Sprunggelenk (OSG) kräftige osteophytäre Anbauten am Talushals und auch am dorsalen Talus sowie fibulotalar sowie ein ventrales Impingement des OSG mit Aufhebeln der dorsalen Gelenkanteile unter Belastung zu sehen sind. Auch der verbreiterte Vorfuß mit der extremen Hornhautbildung zwischen dem 2. und 4. Metatarsalknochen aus Abb. 2 macht die möglichen Folgen unbehandelten Zehenspitzengehens sehr deutlich. Das Team des »Kompetenznetzwerks Zehenspitzenengang« unter der Führung der Praxis *Pomarino* hat es sich zur Aufgabe gemacht, die verbreiteten Vermutungen einer genetischen Ursache der Ganganomalie systematisch zu erforschen. Das Projekt zur Entwicklung eines Gen-Panels stützte sich auf die in der Fachliteratur vorhandenen Angaben.

Bereits die ersten dokumentierten Fälle eines Zehenspitzenengangs mit ungeklärter Ursache veranlassten die behandelnden Ärzte dazu, eine zugrundeliegende genetische Störung mit autosomaler Vererbung, variabler Genexpression und heterogener Ätiologie als möglichen Grund für die Anomalie zu vermuten (8, 9). *Levine* und *Cincinnati* beschrieben den Zehenspitzenengang bei fünf Familienmitgliedern, die alle eine Verkürzung der Achillessehne als isoliertes Symptom aufwiesen und stellten fest, dass dieser Zustand einige dieser Familienmitglieder dazu veranlasste, auf den Zehen zu gehen, dass es aber keine Hinweise auf eine begleitende neurologische Beeinträchtigung

gäbe (8). Sie glaubten, dass die Erkrankung in dieser Familie dominant vererbt worden war. *Katz* und *Mubarak* (1984) präsentierten einen ähnlichen Fall, nämlich den einer dominant vererbten Tendo-Achillessehnen-Kontraktur bei einem Patienten, die zu einer geringfügigen Beeinträchtigung des Gangs des Patienten beitrug (9).

Die Theorie einer erblichen Ursache für den idiopathischen Zehenspitzenengang wird durch die hohe Prävalenz idiopathischer Zehenspitzenengänger, die mindestens einen weiteren Verwandten haben, der gegenwärtig Zehenspitzenengänger ist oder die Ganganomalie in der Vergangenheit aufwies, erhärtet. *Engström* et al. berichten, dass 42 % von 26 aktiven idiopathischen Zehengehern und 38 % von 37 inaktiven idiopathischen Zehenspitzenengängern (die vor dem Alter von 5,5 Jahren einen Zehenspitzenengang zeigten) mindestens einen Verwandten ersten oder zweiten Grades hatten, der ebenfalls ein Zehenspitzenengänger war (10). Andere Studien haben eine positive Familienanamnese bei 30–71 % der Patienten festgestellt (11–15). Neben der verbreiteten positiven Familienanamnese gibt es eine Reihe weiterer Auffälligkeiten.

Es ist bekannt, dass mehrere Erbkrankheiten mit Entwicklungsverzögerungen einhergehen. Es gibt Hinweise darauf, dass begleitende Entwicklungsstörungen oder -verzögerungen, die die Sprach-, Sprech- oder motorische Entwicklung beeinträchtigen, bei Kindern mit idiopathischem Zehenspitzenengang besonders häufig auftreten. *Engström* und Kollegen stellten fest, dass Kinder mit Zehenspitzenengang als Gruppe ( $n = 51$ ) mehr neuropsychiatrische Probleme aufwiesen als eine Vergleichsgruppe altersentsprechender gesunder Kinder ( $n = 385$ ) (10). Dieselben Autoren berichteten 2018, dass 10 % von 70 Kindern, die auf Zehenspitzen laufen, begleitende neurologische Entwicklungsprobleme wie eine Autismus-Spektrum-Störung, eine unspezifische Entwicklungsverzögerung oder eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufwiesen (7). Andere Forscher

stellten bei 27–33 % ihrer Zehenspitzenzünger-Population eine Verzögerung der Sprachentwicklung, der feinmotorischen Entwicklung, sowie der visuomotorischen oder der grobmotorischen Entwicklung fest (12, 16).

Bei einigen Patienten mit idiopathischem Zehenspitzenzünger gibt es auch strukturelle Befunde, die auf zugrunde liegende neuromuskuläre Pathologien hinweisen. *Eastwood* und Kollegen untersuchten die Muskelfasern im Wadenmuskel von 24 idiopathischen Zehenspitzenzüngern und entdeckten bei 42 % der Patienten atrophische, kantige Fasern mit erhöhter unspezifischer Esterase-Aktivität, was auf zugrunde liegende neuropathische Aktivitäten hindeutet (17). Andere Studien konzentrierten sich auf sensorische und motorische Funktionen und berichteten, dass die Leistungen bei idiopathischen Zehenspitzenzüngern durchschnittlich schlechter waren (18–20).

Es gibt viele erblich bedingte Krankheiten, die neben anderen Symptomen auch einen Zehenspitzenzünger verursachen können, in solchen Fällen wird die Ganganomalie dann aber nicht als »idiopathisch« bezeichnet. Die Hauptgruppe von Krankheiten, zu deren Symptomen der Zehenspitzenzünger gehört, sind neuromuskuläre Erkrankungen, insbesondere periphere Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth-Krankheit [CMT]), kongenitale Muskeldystrophien und progressive Muskeldystrophien (21). Die CMT ist die häufigste Form einer Polyneuropathie (22). Die Krankheit wird sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbt (23, 24). Im Jahr 2018 stellten *Haynes et al.* in einer retrospektiven Studie fest, dass 30 % von 74 genetisch getesteten Zehenspitzenzüngern identifizierbare Genmutationen aufwiesen, fünf davon für die CMT Typ 1A, einer für das Angelman-Syndrom, einer für das Sjogren-Larsson-Syndrom, einer für die x-chromosomale syndromale mentale Retardierung-14 und einer für das Syndrom der multiplen Synostosen (25). Diese Kinder hatten zwar keinen idiopathischen Zehenspitzenzünger,

**Tabelle**

**Zehenspitzenzünger (ZSG) und korrespondierende Gene (gemäß dem Pomarino-Zehenspitzenzünger-Genetik-Panel)**

Typ I (neuromuskulär bedingter ZSG)	Typ II (muskulär bedingter ZSG)	Typ III (Ursache unbekannt)	Typ IV (Stoffwechselerkrankung)
AIFM1	ATM		PYGM
ALS2	CAV3		
ATXN1	CHRNE		
ATXN2	CLCN1		
ATXN3	COL6A2		
ATXN7	COL6A3		
CACNA1A	TTN		
CREBBP			
DHTKD1			
EGR2			
FBLN5			
FGD4			
FXN			
GARS1			
GDAP1			
IQSEC2			
KCNC3			
KMT2C			
LITAF			
MED25			
MFN2			
MORC2			
MPZ			
NAGLU			
NDRG1			
NEFL			
OPA1			
PMP22			
POLG			
PRX			
RETREG1			
SATB2			
SBF1			
SBF2			
SH3TC2			
SPTLC2			
TRPV4			
TTR			
TRIO			
ZFYVE26			



Abb. 2: Durch Zehenspitzengang zerstörter Vorfuß beim Erwachsenen mit Hornhautbildung zwischen dem 2. und 4. Metatarsalknochen

sondern Zehenspitzengang im Zusammenhang mit einer bekannten Erkrankung, aber die Vielzahl neurologischer und entwicklungsbedingter Störungen, für die der Zehenspitzengang ein Symptom ist, bedeutet, dass routinemäßige genetische Tests eines Zehenspitzengängers mit unbekannter Ursache dazu beitragen könnten, bisher unentdeckte Erkrankungen frühzeitig zu erkennen.

Engström und Tedroff stellten in einer Studie aus dem Jahr 2012 fest, dass »bei Kindern mit einer neuropsychiatrischen Diagnose oder Entwicklungsverzögerung die Gesamtprävalenz für aktives oder inaktives Zehenlaufen bei 7 (41,2 %) von 17 lag« (7). Eine weitere Pathologie, die mit dem Zehenspitzengang in Verbindung gebracht wurde, ist die kongenitale Ullrich-Muskeldystrophie. Mutationen in den Kollagen-VI-Genen COL6A2 und COL6A3 werden entweder mit der Entwicklung des schweren Phänotyps der Ullrich-Dystrophie oder des leichten bis mittelschweren Phänotyps einer Bethlem-Myopathie in Verbindung gebracht (26). Die Myotonia congenita (MC), die 75 % der nicht-dys-

trophischen Myotonien ausmacht, wird durch Mutationen im CLCN1-Gen verursacht (27). Aus diesen Gründen sind viele Eltern besorgt, dass das anhaltende Zehenlaufen ihrer Kinder ein Anzeichen für eine unerkannte ernsthafte Erkrankung sein könnte. Gentests könnten diese Sorge minimieren.

Unseres Wissens gibt es derzeit keine Studien, die die möglichen genetischen Ursachen des Zehenspitzenganges bei Patienten mit idiopathischem Zehengehen untersuchen (wir haben die folgenden Datenbanken durchsucht: kofam.ch; basg.av.at; drks.de; clinicaltrialsregister.eu; clinicaltrials.gov). Wir haben bei der Datenerhebung und Analyse der Ergebnisse unserer genetischen Paneldiagnose bereits viele spannende Erkenntnisse gewonnen. Die Besprechung der Testergebnisse reduziert oft die Sorge der Eltern, dass das Risiko einer schwerwiegenden unerkannten Grunderkrankung bestehen könnte. Für viele Familien bedeutet die Testung das Ende einer langen Suche nach einer klaren Diagnose und einem systematischen Behandlungsplan.

Wie bereits erwähnt, hat unsere bisherige Forschung gezeigt, dass der Zehenspitzengang ein bislang unbekanntes erstes Symptom einer bekannten genetischen Erkrankung sein kann. Wir haben bereits zwei Fallstudien veröffentlicht, bei denen wir Patienten diagnostizieren konnten, die unsere Praxis wegen einer Ganganomalie, die sich in den ersten Lebensjahren zeigte, aufgesucht hatten und die keine ausgeprägten Symptome einer neurologischen oder orthopädischen Erkrankung aufwiesen; ihr Hauptsymptom war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung der Zehenspitzengang. Durch den Einsatz des Gen-Panels konnten wir bei dem betroffenen Jungen eine unerkannte spinocerebelläre Ataxie 13 und bei dem Mädchen ein Menke-Hennekam-Syndrom feststellen (28, 29). Nach beiden Diagnosen konnten wir die Ganganomalie behandeln und gleichzeitig eine Empfehlung für die Behandlung der Erkrankungen sowie eine klarere Prognose für die künftige Entwicklung der Kinder geben. Auf

diese Weise können die Gentests auch als Methode zur Erkennung fortschreitender genetischer Erkrankungen eingesetzt werden, wobei Potenzial für weitere Forschungen besteht, mit der Chance, neue pathogene Genvarianten mit dem Hauptsymptom Zehenspitzengang zu identifizieren.

Aktuelle Forschungen tragen dazu bei, dass der idiopathische Zehenspitzengang besser verstanden und von den behandelnden Ärzten ernstgenommen wird. Oft erfordert die Ganganomalie eine Behandlung, um fortschreitende Deformierungen und Schmerzen im späteren Leben zu verhindern, selbst bei ansonsten gesunden Kindern. Außerdem sollten Ärzte den Zehenspitzengang als möglichen Frühindikator für das Vorhandensein ernsterer Erbkrankheiten im Auge behalten. Ein »routinemäßiger« Gentest würde Eltern und Ärzten mehr Klarheit über die Krankheitsrisiken und die sich daraus ergebenden möglichen Behandlungen verschaffen. Häufig geben die Tests Sicherheit und vermeiden Überbehandlungen und steigende Kosten für die Familien und/oder das Gesundheitssystem. Unsere laufenden Arbeiten deuten übrigens darauf hin, dass einige genetische Varianten in Zukunft neu klassifiziert werden könnten.

## Fazit

Ungeachtet der Chancen, die genetischen Ursachen des Zehenspitzengangs besser zu verstehen und die Kinder unter Berücksichtigung der Testergebnisse zu behandeln, betonen wir, dass das Gen-Panel weiterentwickelt werden könnte, um schwerwiegende Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und die notwendigen Behandlungsschritte schneller einzuleiten. Die bekannten genetischen Varianten, die bisher mit dem Zehenspitzengang in Verbindung gebracht wurden, zeichnen sich häufig durch ein hohes Maß an Heterogenität der Symptome und einen variablen Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp aus. Wir halten es daher für wahrscheinlich, dass es unserer künfti-

gen Forschung gelingen könnte, den idiopathischen Zehenspitzenengang als Symptom weiterer Erkrankungen zu identifizieren, mit denen er bisher nicht in Verbindung gebracht wurde. So könnte die Forschung schließlich in der Lage sein, nicht nur die Möglichkeit einer erblichen Ursache für einige Fälle des idiopathischen Zehenspitzenengangs zu diskutieren, sondern die tatsächlichen Ursachen der Ganganomalie zu beschreiben. Noch stehen wir jedoch erst am Anfang einer spannenden Reise ins Unbekannte, deren erste Schritte sich als sehr vielversprechend erwiesen haben.

#### Literatur

1. Caserta AJ, Pacey V, Fahey M, Gray K, Engelbert RH, Williams CM (2019): Intervention for idiopathic toe walking. Cochrane Database of Systematic Reviews Syst Rev 10 (10), CD012363
2. Hall JE, Salter RB, Bhalla SK, (1967): Congenital short tendo calcaneus. J Bone Joint Surg Br 49 (4), 695–697.
3. Pomarino, D, Zörnig L, Meincke P, Rubtsova I (2011): Klassifikation des habituellen Zehenspitzenenganges. Neuropädiatrie 10 (4), 120–123
4. Williams CM, Tinley P, Curtin M (2010): Idiopathic toe walking and sensory processing dysfunction. J Foot Ankle Res 3, 16
5. Williams CM, Tinley P, Rawicki B (2014): Idiopathic toe-walking: have we progressed in our knowledge of the causality and treatment of this gait type? J Am Podiatr Med Assoc 104 (3), 253–262
6. Engelbert RH, van Empelen R, Scheurer ND, Helders PJ, van Nieuwenhuizen O (1999): Influence of infant-walkers on motor development: mimicking spastic diplegia? Eur J Paediatr Neurol 3 (6), 273–275
7. Engström P, Tedroff K (2018): Idiopathic Toe-Walking: Prevalence and Natural History from Birth to Ten Years of Age. J Bone Joint Surg Am 100 (8), 640–647
8. Levine MS (1973): Congenital short tendo calcaneus. Report of a family. Am J Dis Child 125 (6), 858–859
9. Katz MM, Mubarak SJ (1984): Hereditary tendo Achillis contractures. J Pediatr Orthop 4 (6), 711–714
10. Engström P, Tedroff K (2012): The Prevalence and Course of Idiopathic Toe-Walking in 5-Year-Old Children. Pediatrics (130), 279–284
11. Kalen V, Adler N, Bleck EE (1986): Electromyography of idiopathic toe walking. J Pediatr Orthop 6 (1), 31–33
12. Shulman LH, Sala DA, Chu ML, McCaul PR, Sandler BJ (1997): Developmental implications of idiopathic toe walking. J Pediatr 130 (4), 541–546
13. Sobel E, Caselli MA, Velez Z (1997): Effect of persistent toe walking on ankle equinus. Analysis of 60 idiopathic toe walkers. J Am Podiatr Med Assoc 87 (1), 17–22
14. Stricker SJ, Angulo JC (1998): Idiopathic toe walking: a comparison of treatment methods. J Pediatr Orthop 18 (3), 289–293
15. Hirsch G, Wagner B (2004): The natural history of idiopathic toe-walking: a long-term follow-up of fourteen conservatively treated children. Acta Paediatr 93 (2), 196–199
16. Accardo P, Morrow J, Heaney MS, Whitman B, Tomazic T (1992): Toe walking and language development. Clin Pediatr (Phila) 31 (3), 158–160
17. Eastwood DM, Dennett X, Shield LK, Dickens DR (1997): Muscle abnormalities in idiopathic toe-walkers. J Pediatr Orthop B 6 (3), 215–218
18. Dunn W (1994): Performance of typical children on the Sensory Profile: an item analysis. Am J Occup Ther 48 (11), 967–974
19. Fanchiang HD, Geil MD, Wu J, Ajisafe T, Chen YP (2016): The Effects of Walking Surface on the Gait Pattern of Children With Idiopathic Toe Walking. J Child Neurol 31 (7), 858–863
20. Montgomery P, Gauger J (1978) Sensory dysfunction in children who toe walk. Phys Ther 58 (10), 1195–1204
21. Mary P, Servais L, Vialle R (2018): Neuromuscular diseases: Diagnosis and management. Orthop Traumatol Surg Res 104 (1S), 89–95
22. Eggermann K, Gess B, Häusler M, Weis J, Hahn A, Kurth I (2018): Hereditary Neuropathies. Dtsch Arztebl Int 115 (6), 91–97
23. Morena J, Gupta A, Hoyle JC (2019): Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. Int J Mol Sci 20 (14), 3419
24. Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM (2013): Autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease: from genes to phenotypes. J Peripher Nerv Syst 18 (2), 113–129
25. Haynes KB, Wimberly RL, VanPelt JM, Jo CH, Riccio AI, Delgado MR (2018): Toe Walking: A Neurological Perspective After Referral From Pediatric Orthopaedic Surgeons. J Pediatr Orthop 38 (3), 152–156
26. Bushby KM, Collins J, Hicks D (2014): Collagen type VI myopathies. Adv Exp Med Biol 802, 185–199
27. Hu C, Shi Y, Zhao L, Zhou S, Li X (2021): Myotonia Congenita: Clinical Characteristic and Mutation Spectrum of CLCN1 in Chinese Patients. Front Pediatr 9, 759505
28. Pomarino D, Thren A, Thren J, Rostasy K (2021): Mutation in the CREBBP Gene in the Girl with Toe Walking Syndrome: Clinical Case. Вопросы современной педиатрии, 20 (4), 14–19
29. Pomarino D, Thren JR, Thren A, Rostasy K, Schoenfeldt J (2021): Toe Walking as the Initial Symptom of a Spinocerebellar Ataxia 13 in a Patient Presenting with a Mutation in the KCNC3 Gene. Glob Med Genet 9 (1), 51–53

*Anschrift für die Verfasser:*  
**David Pomarino**  
*Praxis für Ganganomalien*  
**Rahlstedter Bahnhofstraße 9**  
**22143 Hamburg**  
*E-Mail* [info@ptz-pomarino.de](mailto:info@ptz-pomarino.de)