

HSP-Forschung: vom Erkennen des ersten Gens bis zu aktuellen Forschungsergebnissen

Dr. med. Sven Klimpe,
Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Johannes Gutenberg Universität Mainz

1.) Einleitung

Bei der Hereditären Spastischen Spinalparalyse (HSP) handelt es sich um eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die durch eine meist langsam progrediente spastische Gangstörung gekennzeichnet sind. Klinisch unterscheidet man unkomplizierte von komplizierten Formen. Die HSP ist sowohl klinisch wie auch genetisch heterogen. Das bedeutet, dass die Ausprägung und der Schweregrad sehr unterschiedlich sind, und dass sehr viele Gene bekannt sind, die eine HSP verursachen, wenn sie durch eine Mutation verändert sind.

In diesem Vortrag bei dem 2 bundesweiten Treffen der HSP – Selbsthilfegruppe wurden Grundlagen der Genetik und die aktuellen Forschungsschwerpunkte bei der HSP mit Schwerpunkt auf der genetischen Forschung dargestellt. Auf klinische Aspekte ging Herr PD Dr. Kassubek in seinem Vortrag ein. Der folgende Text ist eine Zusammenfassung dieses Vortrages und ist an HSP – Betroffene gerichtet, die keine medizinischen Experten sind, aber ihr Verständnis für die Grundlagen der HSP - Forschung fördern möchten. Es sei darauf hingewiesen, dass dieser Text keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt!

2.) Grundlagen der Genetik

2.1.) Geschichtlicher Hintergrund

Im Jahr 1865 veröffentlichte der Pater und Abt Gregor Mendel die ersten und noch heute gültigen Regeln der Vererbung, die er aufgrund von Kreuzungsexperimenten mit Erbsen festgestellt hatte. Er stellte die Behauptung auf, dass bestimmte Merkmale – z.B. die Farbe der Blüten – von der einen Generation an die nächste weitergegeben werden, und zwar in Form von "Anlagen" oder von "Genen", wie wir heute sagen. Er stellte folgende Regeln auf:

- 1.) jede Anlage und damit jedes Gen ist doppelt vorhanden
- 2.) Gene / Anlagen können dominant oder rezessiv sein.
- 3.) die Weitergabe der Gene / Anlagen an die nächste Generation erfolgt zufällig

Er war seiner Zeit weit voraus, denn zunächst waren seine Ergebnisse völlig unbeachtet geblieben, weil niemand sie verstand... Es dauerte noch fast 30 Jahre, bis die Ergebnisse endgültig bestätigt wurden!

Erst 1953 gelang es dann James Watson und Francis Crick das Modell der DNA zu präsentieren, wofür sie später den Nobelpreis erhielten. Sie konnten zeigen, dass die DNA aus 2 langen Molekülen besteht, die sich schraubenförmig umeinander winden, die so genannte "Doppelhelix". Die DNA setzt sich aus verschiedenen Bausteinen zusammen, von denen die so genannten "Basen" die wichtigsten sind, denn die Abfolge dieser 4 verschiedenen Basen enthält die Information des Lebens, den genetischen Code.

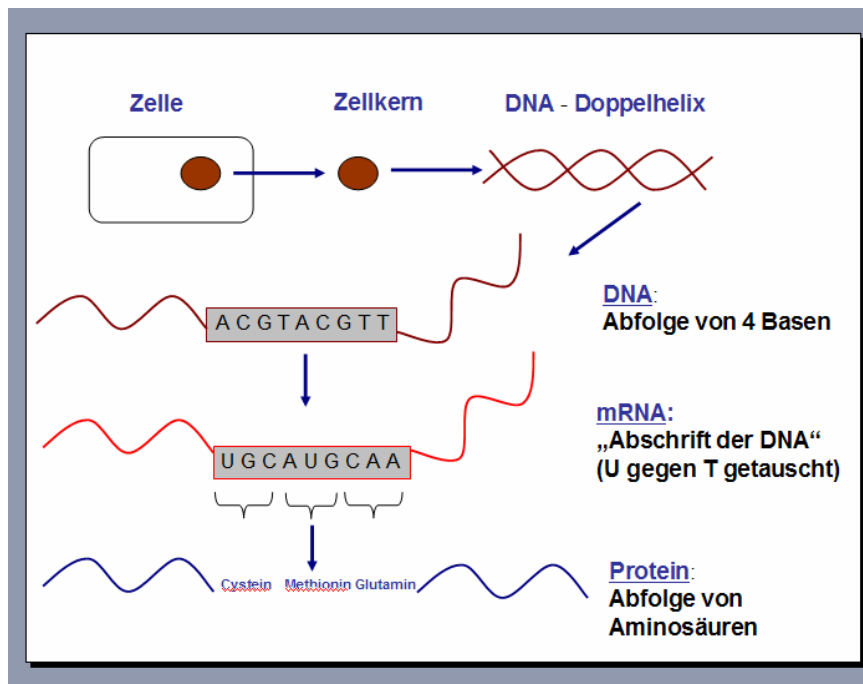
2.2.) Aufbau des menschlichen Erbguts

Die DNA ist in den Zellen aller Lebewesen (Pflanzen und Tiere) gespeichert, und zwar im Zellkern und ist zusammengepackt in den sogenannten "Chromosomen". Das menschliche Erbgut besteht aus 22 Chromosomen, die paarig angelegt sind sowie den beiden Geschlechtschromosomen x und y. Die Chromosomen enthalten wiederum tausende Gene, wobei ein Gen ein Abschnitt der DNA ist, der viele Tausende bis Millionen Basen enthalten kann und der die Information für ein bestimmtes Eiweiß - also ein Protein - trägt.

Ein Gen im Zellkern enthält sogenannte "Exons" und "Introns". Exons enthalten die eigentliche Information, während Introns Abschnitte zwischen Exons sind. Ein Gen kann aus unterschiedlich vielen Exons bestehen, so enthält z.B. das Spastin – Gen 17 Exons. Um diese Information aus dem Zellkern zu transportieren, werden die Introns herausgeschnitten und die DNA wird in mRNA umgeschrieben (m=messenger, Boten-RNA, ähnlich der DNA, bei der die Base T gegen U getauscht ist), es wird sozusagen ein "Abdruck" hergestellt.

Jeweils 3 dieser Basen enthalten die Information für eine Aminosäure. Aus Aminosäuren sind die Proteine (Eiweiße) hergestellt. Die Proteine wiederum sind die eigentlichen Bausteine und Motoren des Körpers, die alle Körperfunktionen am Laufen halten. Dieser Prozess ist nur sehr grob dargestellt und noch mal in Abbildung 1 zusammengefasst.

Abbildung 1: schematische Darstellung des Informationsflusses von DNA zum Protein



Ein Gen nun ist eine bestimmte Abfolge von Basen. Insgesamt geht man davon aus, dass die DNA bei 3 Milliarden Basen ca. 80.000 Gene enthält (in jeder einzelnen Zelle des Körpers!). Allerdings enthält weniger als 3% der DNA tatsächlich Informationen, die in Proteine umgesetzt werden, mehr als 80% der DNA sind Abschnitte, die nichts oder nur indirekt mit Genen zu tun haben.

2.3.) Erbgänge

2 Kernaussagen von Herrn Mendel sind wichtig, wenn man über Erbgänge, also die Möglichkeiten und Wahrscheinlichkeiten spricht, wie Anlagen / Gene vererbt, also weitergegeben werden können.

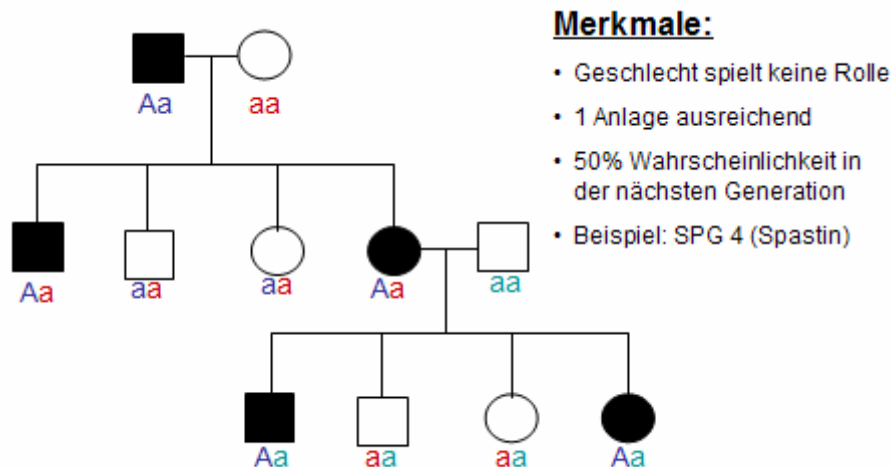
- 1.) jede Anlage / Gen ist doppelt vorhanden, es sich handelt hierbei um die doppelt angelegten Chromosomen.
- 2.) Anlagen / Gene können dominant oder rezessiv sein

Es gibt 3 Erbgänge, die im Folgenden näher erläutert werden.

1.) autosomal dominanter Erbgang

bei der HSP ist der autosomal dominante Erbgang der häufigste Vererbungsmodus. Autosomal bedeutet, dass es sich nicht um einen geschlechtsgebundenen Vorgang handelt. Dominant bedeutet, dass eine Anlage – ein betroffenes Chromosom von Vater oder Mutter - ausreicht, damit die Krankheit ausbrechen kann. Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit 50%, dass ein betroffenes Elternteil die Anlage an die Kinder weitergibt, die dann wiederum die Erkrankung entwickeln. Ein typisches Beispiel ist das SPG4 Gen, das so vererbt wird (s. Abbildung 2).

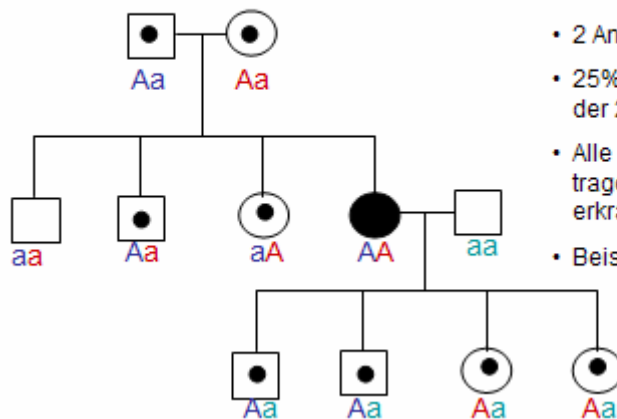
Abbildung 2: autosomal dominanter Erbgang



2.) autosomal rezessiver Erbgang

Seltener ist der autosomal rezessive Erbgang. Rezessiv bedeutet, dass 2 Anlagen erforderlich sein müssen, damit die Erkrankung ausbricht. Es besteht dann eine Wahrscheinlichkeit von 25%, dass ein Kind erkrankt, die Hälfte trägt wiederum nur die Information weiter, ebenso das erkrankte Familienmitglied, wenn es Kinder mit einem Partner hat, der keine Anlage trägt. Diese Vererbung ist in Deutschland sehr selten, da es sich typischerweise um Verheiratungen im Verwandtschaftskreis handelt. Deshalb wird bei der ersten Untersuchung gefragt, ob die Eltern miteinander verwandt sein könnten. Das bekannteste Beispiel hierfür ist das Paraplegin - Gen (SPG7, s. Abbildung 3).

Abbildung 3: autosomal rezessiver Erbgang



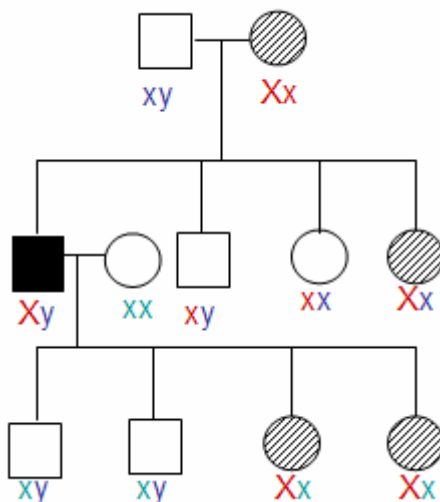
Merkmale:

- Geschlecht spielt keine Rolle
- 2 Anlagen erforderlich
- 25% Wahrscheinlichkeit in der 2. Generation
- Alle Kinder der 3. Generation tragen die Anlage ohne zu erkranken
- Beispiel: SPG 7 (Paranlegin)

3.) x-chromosomaler Erbgang

Bei der letzten Möglichkeit, dem x-chromosomalen Erbgang handelt es sich um eine geschlechtsgebundene Vererbung. Frauen tragen 2 x-Chromosome, Männer ein x und ein y. Hat nun eine Frau auf einem X die Anlage, kann sie milde oder gar nicht erkranken, da das andere x die Funktion übernehmen kann. Männer erkranken dagegen schwerer. Wichtig dabei ist, dass eine Übertragung vom Vater auf den Sohn nicht möglich ist, da der Vater nur das Y weitergibt. Beispiele sind SPG 1 und 2 (s. Abbildung 4).

Abbildung 4: x-chromosomaler Erbgang



Merkmale:

- Anlage ist auf einem X-Chromosom
- Männer schwer betroffen, Frauen milder oder gar nicht.
- Eine Vater-Sohn-Übertragung ist nicht möglich
- Beispiel: SPG1,2

2.4.) Mutationen

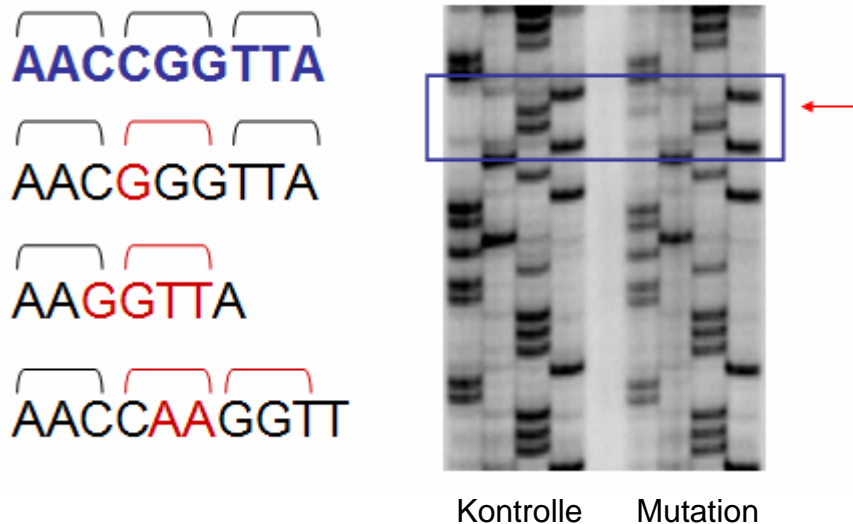
Der Begriff "Mutation" bedeutet, dass die normale Reihenfolge der Basen verändert ist. Mutationen entstehen, wenn sich die Zelle teilt und dabei die DNA verdoppelt wird. Wenn die Mutation in Bereichen des Erbgutes auftritt, die keinen direkten Zusammenhang mit Genen haben, ist die Mutation "stumm". Solche Mutation sind z.B. wichtig bei der Klärung von Verwandtschaftsverhältnissen ("Vaterklagen") oder DNA – Nachweisen bei Kriminalfällen

len. Betrifft eine Mutation jedoch eine Stelle in einem Exon (s 2.2) oder bestimmte wichtige Stellen von "nicht - kodierenden" Sequenzen, wird das Gen fehlerhaft abgelesen und es kann zu einer falschen Reihenfolge der Aminosäuren oder zu einem verkürzten Protein kommen.

Mehrere Möglichkeiten von Mutationen können eintreten: auf der linken Seite in Abbildung 5 ist beispielhaft in der ersten Reihe eine normale Reihenfolge von Basenpaaren dargestellt, jeweils drei enthalten die Information für eine Aminosäure (s. Abb. 1). In der zweiten Reihe ist eine Base ausgetauscht (**Punktmutation**), die nachfolgenden Basen sind in der Reihenfolge nicht verändert. In Reihe 3 und 4 sind jeweils 2 Basen entfernt oder eingeschoben, so dass die ganze weitere Information verändert ist. Auf die weiteren Mutationstypen wird hier nicht weiter eingegangen.

Auf der rechten Seite in Abb. 5 ist eine so genannte Sequenzierung dargestellt, bei der die Reihenfolge der Basen – die Gen-Sequenz – wie auf einer Strickleiter ablesbar ist. Ganz rechts ist Spastin-Mutation dargestellt. Wo auf der rechten Seite in der 2. Reihe von rechts 2 dicke Streifen ("Banden") sein sollten, ist eine dünne und eine weitere dünne in der 1. Reihe neben an zu sehen, die bei Gesunden nicht zu sehen ist.

Abbildung 5: Beispiele für veränderte Reihenfolge der Basen in der DNA (Mutationen)



3.) Die Hereditäre Spastische Spinalparalyse

Der Arzt und Neurologe Adolf Strümpell beschrieb 1880 erstmals die Erkrankung der Spastischen Spinalparalyse, indem er sehr genau die Beschwerden eines Mannes verfolgte und beobachtete²:

- Als Junge sehr gesund...
- hat alle Strapazen des Militärdienstes gut durchmachen können...
- mit 26 Jahren beim Dauerlauf Unbequemlichkeit...
- mit 35 Jahren steifer Gang....
- mit 55 Jahren beständig Stock beim Gehen..
- Die Beine schwerer, steifer, schleppender...
- Schmerzen niemals gehabt, nur Spannungsgefühl...
- die oberen Extremitäten erscheinen dem Pat. völlig normal, ebenso der Kopf und die höheren Sinnesorgane.
- Nach 6 Jahren das Gehen immer mühsamer und schlechter geworden...
- nach weiteren 6 Jahren kann der Patient mit 2 Stöcken noch immer alleine gehen, wenn auch sehr langsam und mühsam.

In den nächsten hundert Jahren wurde die Krankheit von mehreren Wissenschaftlern weiter beschrieben, so dass es viele Synonyme gibt. Schon bald sah man, dass es viele Unterformen gibt, und der berühmten englischen Neurologin Anita Harding⁵ ist es zu verdanken, dass sie eine Klassifikation der Spastischen Spinalparalyse aufstellte, und die Einteilung in reine und komplizierte Formen, die bis heute gültig ist, ins Leben rief.

Mit Ausweitung der genetischen Forschung Ende des 20. Jahrhunderts wurde schnell klar, dass es viele genetische Unterformen der HSP geben muss. Die Zahl der bekannten Stellen im Erbgut, die für die HSP verantwortlich sind ("Gen-Loci") ist in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Während man Anfang der 90er Jahre 5 solche Stellen des Erbgutes kannte, sind es heute 30 oder sogar schon 31 (s. Tabelle 1)!

Tabelle 1: derzeit bekannte Gen-Loci und Genprodukte (Proteine)

Erbgang	Gensymbol	Chromosom	Protein	YOP	Phänotyp
x-chromosomal	SPG01	Xq28	L1-CAM	1994	Complicated
x-chromosomal	SPG02	Xq22	PLP	1996	Pure, complicated
dominant	SPG03a	14q12-q21	Atlastin	1993	Pure
dominant	SPG04	2p21-p24	Spastin	1994	Pure
rezessiv	SPG05	8q11-q13		1994	Pure
dominant	SPG06	15q11.2-q12	NIPA1	1995	Pure
rezessiv	SPG07	16q24.3	Paraplegin	1998	Pure, complicated
Dominant	SPG08	8q24		1999	Pure
Dominant	SPG09	10q23.3-q24.2		1999	Complicated
Dominant	SPG10	12q13	KIF5a	1999	Pure
rezessiv	SPG11	15q13-q15		1999	Pure, complicated
Dominant	SPG12	19q13		2000	Pure
Dominant	SPG13	2q24-q34	HSP60	2000	Pure
rezessiv	SPG14	3q27-q28		2000	Complicated
rezessiv	SPG15	14q22-q24		2001	Complicated
x-chromosomal	SPG16	Xq11.2		2000	Pure, complicated
Dominant	SPG17	11q12-14	BSCL2	2001	complicated
	SPG18	?			
Dominant	SPG19	9q33-q34		2002	Pure
rezessiv	SPG20	13q12.3	Spartin	2002	Complicated
rezessiv	SPG21	15q22.31	Masparidin	2003	Complicated
x-chromosomal	SPG22	Xq13		2004	Complicated
rezessiv	SPG23	1q24		2003	Complicated
rezessiv	SPG24	13q14		2002	Pure
rezessiv	SPG25	6q23		2002	pure
rezessiv	SPG26	12p11-12		2005	Complicated
rezessiv	SPG27	10q22-24		2004	Pure, complicated
rezessiv	SPG28	14q21-22		2005	Pure
dominant	SPG29	1p31		2005	complicated
rezessiv	SPG30	2q37		2006	Complicated

3.1.) Erklärungsmodell für das Krankheitsbild der HSP

Aus Tabelle 1 wird deutlich, was der Begriff „genetische Heterogenität“ bedeutet. Man fragt sich, wie so viele unterschiedliche Gene betroffen sein können, und dennoch bei vielen Betroffenen ein relativ ähnliches Erscheinungsbild der Erkrankung auftritt? Allein für die autosomal dominant vererbte, unkomplizierte HSP sind 8 Gen-Loci bekannt!

Ein mögliches Erklärungsmodell ist, dass die motorischen Nerven, die bei der HSP hauptsächlich betroffen sind, sehr lange Nerven sind, die sehr viel Arbeit verrichten müssen. Dazu benötigen sie Energie, Stabilität und eine ausreichende Versorgung mit Stoffwechselprodukten. Besonders wichtig in diesem Zusammenhang sind die so genannten "Mikrotubuli", also kleinste Röhrchen, die alle Zellen durchziehen und für die Zellstabilität bedeutsam sind als Transportstrassen dienen. Mindestens 5 der bekannten Gene sind direkt oder indirekt an dem Mikrotubuli-System beteiligt, das bekannteste Gen ist das Spastin – Gen (SPG4).

3.2) Störungen der Mikrotubuli – Funktion am Beispiel von Spastin

1999 wurde das Gen für die häufigste Form der autosomal dominant vererbten HSP entdeckt, das Spastin – Gen auf Chromosom 2⁶. Bei 30-40% dieser Familien lässt sich eine Mutation nachweisen⁹. Schon im Jahr 2002 hatte man herausgefunden, dass Spastin irgendetwas mit den Mikrotubuli zu tun haben muss³. Man hat herausgefunden, dass Spastin an die Mikrotubuli bindet und sie abbaut. Das klingt zunächst paradox, doch somit wird das Gleichgewicht zwischen Neubildung und Abbau der Mikrotubuli gehalten. Spastin findet sich somit auch besonders intensiv an Enden von Nervenaufläufem und an Nervenauflössungen, da hier Wachstum und Energieverbrauch am stärksten sind⁴.

Was bewirken jetzt aber Spastin-Mutationen? Zunächst kann das Spastin sich nicht mehr vom Mikrotubulus lösen und somit seine Funktion, nämlich den Abbau erfüllen. Dadurch kommt es zu einer Anhäufung von Mikrotubuli in der Zelle, und diese Haufen wiederum behindern die normale Zellfunktion.

Das wirft die Frage auf, ob dieser Prozess nicht umkehrbar sein kann? Eine Möglichkeit ist im Modell denkbar, nämlich die Gabe eines Chemotherapeutikums, dem Vinblastin, das in diesem System wirkt. Es konnte gezeigt werden, dass die Anhäufung der Mikrotubuli in der Zelle bei der Fliege reduziert werden konnte, wenn den Tieren mit Spastin – Mutationen dieses Medikament gegeben wurde. Die Fruchtfliegen lebten außerdem länger und waren beweglicher. Dies ist jedoch nur ein Modell und kann nicht auf den Menschen übertragen werden!⁷

3.3.) Weitere Gene mit Funktion im Transportsystem: Atlastin (SPG3a), KIF5a (SPG10), Spartin (SPG20) und Maspardin (SPG21).

Außer dem Spastin haben nach gegenwärtigem Kenntnisstand noch weitere Proteine Funktionen im Bereich des Versorgungs- und Transportsystems.

Über das Atlastin, das nach dem Spastin am häufigsten nachweisbar ist, ist noch nicht so viel bekannt^{1,11}. Man weiß nur, dass es eine Rolle beim Vesikeltransport hat und sich vermehrt an den Wachstumsstellen von Nervenendigungen findet. Interessanterweise konnte in einer ganz neuen Arbeit gezeigt werden, dass Spastin und Atlastin aneinander binden und somit wahrscheinlich eine gemeinsame Aufgabe erfüllen⁸.

Bei SPG10 dagegen handelt es sich um ein Gen für einen molekularen Motor, der wiederum wichtig ist, damit die Stoffwechselprodukte überhaupt vorankommen.

Beim Gen für die SPG20, dem Spartin handelt es sich ebenso um einen Zusammenhang mit den Mikrotubuli, beim Maspardin um ein Transportgen.

4.) Weitere Forschungsschwerpunkte

4.1.) MRT – Studien

Bei Patienten mit unkomplizierter HSP lassen sich in der Regel keine Auffälligkeiten im MRT des Schädels und der Wirbelsäule finden, insbesondere keine Veränderungen, die auf Entzündungen schließen lassen. Bei der komplizierten HSP sind dagegen so genannte Marklagerveränderungen oder Verschmüchtigungen des Balkens (Corpus Callosum) nachweisbar. 1997 wurde jedoch erstmals gezeigt, dass der Durchmesser des Rückenmarks vermindert ist, was in 2 weiteren Studien im Jahr 2005 bestätigt wurde¹⁰. Interessanterweise war dies bei Patienten mit unkomplizierter und komplizierter HSP gleichermaßen sichtbar und ist wahrscheinlich auf den Verlust der motorischen Neurone im Rückenmark zurückzuführen.

4.2.) GeNeMove

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützte eine Initiative zur Bildung von Netzwerken, um Forschungsaktivitäten bei erblichen neurologischen Erkrankungen, die mit Bewegungsstörungen einhergehen zu bündeln (German Network of Hereditary Movement Disorders "GeNeMove"). Ein Teilprojekt ist das HSP – Projekt, das folgende Ziele hat:

Im Rahmen dieses Netzwerks wurde ein einheitlicher Standard für die Untersuchung von HSP-Patienten geschaffen. Hierdurch wird eine Vergleichbarkeit der erhobenen Befunde zwischen verschiedenen Zentren ermöglicht. Dieser kommt entscheidende Bedeutung sowohl für die Erforschung der Ursachen der Erkrankungen (Genetik der HSP) als auch für die Aufdeckung solcher Faktoren zu, die den Verlauf der Erkrankung beeinflussen (Genotyp-Phänotyp-Analysen). Scheinbar einfach, bislang jedoch nicht systematisch untersucht ist der natürliche Erkrankungsverlauf bzw. seine Variabilität bei verschiedenen Patienten. Die Kenntnis des natürlichen Verlaufes ist eine wichtige Voraussetzung für die Planung von Therapiestudien. Im Rahmen dieses Teilprojektes wird derzeit ein Score (Maßstab für die Schwere der Erkrankung) etabliert, mit dem in zukünftigen Therapiestudien die Wirkung von Medikamenten nachgewiesen werden kann.

<http://www.genemove.de/>

Das HSP – Teilprojekt ist derzeit mit das erfolgreichste und konnte als ersten Teilerfolg bereits die erste Veröffentlichung erreichen, in der ein standardisierter Untersuchungsbogen entwickelt wurde, die "Spastic Paraplegia Rating Scale" (akzeptiert in Neurology).

5.) Schlussfolgerung und Ausblick

Es hat viele Jahre gedauert von den ersten Erkenntnissen Mendels bis zum heutigen Kenntnisstand, in den letzten Jahren hat jedoch das Interesse der Wissenschaft an der HSP enorm gesteigert. Derzeit werden immer neue Gen-Loci entdeckt und das Verständnis für die Funktionen des Spastins im Mikrotubuli – Stoffwechsel wächst rasant. Tiermodelle an Fruchtfliege und Maus werden dabei helfen, die Entstehung der HSP besser zu verstehen. Erst dann wird es hoffentlich in nicht allzu ferner Zukunft möglich sein wird, über die Behandlung der Symptome hinausgehen zu können.

Die Fortschritte in vielen Bereichen der HSP-Forschung wären undenkbar ohne die intensive Unterstützung und Förderung durch die Tom-Wahlig-Stiftung. Ebenso wichtig ist die Unterstützung durch die HSP-Betroffenen, die mit Gründung und Ausbau der HSP-Selbsthilfegruppe in kürzester Zeit ein außergewöhnlich gut funktionierendes Netzwerk geschaffen haben.

Literatur (Auswahl)

1. Abel A, Fonknechten N, Hofer A, Durr A, Cruaud C, Voit T, Weissenbach J, Brice A, Klimpe S, Auburger G, Hazan J: Early onset autosomal dominant spastic paraplegia caused by novel mutations in SPG3A. *Neurogenetics*. 2004;5(4):239-43.
2. Bergler G: Hereditäre Spastische Spinalparalyse. Ergebnisse aus der Nachuntersuchung der von Strümpell beschriebenen Familie, medizinische Dissertation 1981.
3. Errico A, Ballabio A, Rugarli EI: Spastin, the protein mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, is involved in microtubule dynamics. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(2):153-63.
4. Errico A, Claudiani P, D'Addio M, Rugarli EI: Spastin interacts with the centrosomal protein NA14, and is enriched in the spindle pole, the midbody and the distal axon. *Hum Mol Genet*. 2004; 13(18):2121-32.
5. Harding AE.: Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*. 1983; 1(8334):1151-5.
6. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine, CS, Cruaud C, Durr A, Wincker P, Brottier P, Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme JF, Brice A, Fontaine B, Heilig B,

- Weissenbach J.: Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet.* 1999; 23(3):296-303.
7. Orso G, Martinuzzi A, Rossetto MG, Sartori E, Feany M, Daga A.: Disease-related phenotypes in a *Drosophila* model of hereditary spastic paraplegia are ameliorated by treatment with vinblastine. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3026-34.
8. Sanderson CM, Connell JW, Edwards TL, Bright NA, Duley S, Thompson A, Luzio JP, Reid E.: Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal-dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(2):307-18.
9. Sauter S, Mitterski B, Klimpe S, Bonsch D, Schols L, Visbeck A, Papke T, Hopf HC, Engel W, Deufel T, Epplen JT, Neesen J.: Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients in Germany with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat.* 2002;20(2):127-32.
10. Sperfeld AD, Baumgartner A, Kassubek J.: Magnetic resonance investigation of the upper spinal cord in pure and complicated hereditary spastic paraparesis. *Eur Neurol.* 2005;54(4):181-5.
11. Zhao X, Alvarado D, Rainier S, Lemons R, Hedera P, Weber CH, Tükel T, Apak M, Heiman-Patterson T, Ming L, Bui M, Fink JK. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet.* 2001;29(3):326-31.