

**Verslag activiteiten**  
**ALS Centrum Nederland**  
**2014**

**Prof Dr. Leonard H. van den Berg**

**Coördinator ALS Centrum Nederland**



# Inhoud

2014: Met grote stappen vooruit	3
Doelstelling ALS Centrum Nederland	3
Mijlpalen van het ALS Centrum	4
Wetenschappelijk onderzoek naar ALS	4
Zorg	5
Verspreiden van kennis: ALS Kennisplatform	6
Onderzoeksprojecten	8
Projecten rondom diagnostiek en ziekteverloop	8
Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen	9
Translatieel onderzoek met stamcellen: Van gen naar functie	13
Europese projecten	15
Onderzoek naar de oplossing: Geneesmiddelenonderzoek	11
Onderzoek naar kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg	15
Publicaties	16

## 2014: Met grote stappen vooruit

**2014 was het jaar van de grote stappen vooruit.** We hebben **TRICALS** gelanceerd, een platform waarop patiënten, ALS centra en biomedische bedrijven samen gaan zorgen voor meer geneesmiddelenonderzoek. En **Project MinE** ging internationaal. Dankzij Stichting ALS Nederland en de Amsterdam City Swim konden we onze internationale collega-onderzoekers in Amsterdam uitnodigen voor overleg over dit baanbrekende genetisch onderzoek. Inmiddels hebben al twaalf landen wereldwijd fondsenwerving en het genetisch onderzoek voor Project MinE opgezet. **Deze twee grote projecten brengen ons verder in de strijd tegen ALS. Maar ook onze kleinere projecten zijn onmisbaar om alle puzzelstukjes van de ziekte ALS te vinden en te plaatsen. In 2015 gaan we onverminderd voort op weg naar een effectieve behandeling voor ALS!**

## Doelstelling ALS Centrum Nederland

Het ALS Centrum Nederland heeft als doel de diagnostiek, zorg en behandeling voor mensen met ALS (amyotrofische laterale sclerose), PLS (primaire laterale sclerose) en PSMA (progressieve spinale musculaire atrofie) in Nederland te optimaliseren door:

- **Wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en het ziekteproces van ALS, PLS en PSMA om zo snel mogelijk effectieve therapieën te vinden.**
- **De best mogelijke zorg te geven rondom diagnose en daarna door een continuüm van zorg in multidisciplinaire teams aan te bieden in de keten van neurologie, revalidatiegeneeskunde en 1<sup>ste</sup> lijn.**
- **Onze kennis van ALS, PLS en PSMA te verspreiden en te delen met patiënten en hun naasten en behandelaars in de ALS behandelteams, huisartsen, eerstelijns fysiotherapeuten, thuiszorgmedewerkers en anderen betrokken bij de zorg voor mensen met ALS.**

### ALS Centrum Nederland: expert op het gebied van ALS

Het ALS Centrum Nederland is **dé centrale plaats** waar kennis op het gebied van **diagnostiek, behandeling, optimale zorg en wetenschappelijk onderzoek naar ALS** wordt gebundeld.

Het ALS Centrum is gevestigd in het UMC Utrecht en het AMC. In het UMC Utrecht zijn neuromusculaire ziekten en in het bijzonder ALS speerpunt. Dit speerpunt is ondergebracht in het UMC Utrecht Hersencentrum. Het Hersencentrum combineert de expertise van neurologie, psychiatrie, neurowetenschappen, neurochirurgie en revalidatiegeneeskunde. Er wordt daarnaast samengewerkt met het Centrum voor Thuisbeademing, Medische Genetica, Epidemiologie en Radiologie.

Bij het AMC is de zorg voor de patiënt met ALS topreferent en ondergebracht in het neuromusculaire centrum van de afdeling neurologie en de afdeling revalidatiegeneeskunde. In samenwerking met het VUmc vindt onderzoek plaats naar cognitie en gedrag.

# Mijlpalen van ALS Centrum Nederland

## *Wetenschappelijk onderzoek naar ALS*

**De afgelopen jaren is meer bekend geworden over ALS dan in de decennia daarvoor. Het ALS Centrum Nederland met vooraanstaande wetenschappers als Leonard van den Berg, Jeroen Pasterkamp en Jan Veldink, lopen voorop in de internationale ontwikkelingen rondom ALS.**

Ook in 2014 hebben weer veel onderzoeksprojecten en kwaliteitsprojecten met dank aan Stichting ALS Nederland op het ALS Centrum plaats gevonden. De Stichting ALS is een belangrijke partner en financier van ALS Centrum Nederland. Een overzicht van de door de Stichting ALS gefinancierde projecten vindt u op [www.als.nl/onderzoeksprojecten](http://www.als.nl/onderzoeksprojecten). Daarnaast publiceert het ALS Centrum regelmatig berichten over de voortgang van haar projecten op [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl). Achteraan dit jaarverslag vindt u een korte typering van de type onderzoeksprojecten. Eerst willen we graag een aantal mijlpalen uitlichten:

- Het ALS Centrum heeft de **grootste ALS database en biobank ter wereld** met de unieke combinatie van zowel de DNA-profielen, als gegevens over de leefstijl, blootstelling aan gevaarlijke stoffen en andere mogelijke risicofactoren bij patiënten.
- Het ALS Centrum werkt internationaal veel samen met andere toonaangevende instituten. Het doel is door internationale samenwerking te komen tot een effectieve behandeling voor ALS-patiënten. Leonard van den Berg, coördinator van het ALS Centrum, is oprichter en **voorzitter van het Europese netwerk van ALS Centra die samen toewerken naar een behandeling van ALS** (ENCALS: het European Network for the Cure of ALS). ENCALs is een samenwerkingsverband tussen 32 Europese ALS-centra, met als doel om door internationale samenwerking in wetenschappelijk onderzoek een effectieve behandeling voor ALS te vinden. ENCALs organiseert jaarlijkse congressen en stimuleert interactie tussen onderzoekers.
- Het in Nederland geïnitieerde Project MinE is internationaal de grootste genetische studie naar ALS. Wereldwijd worden 22.500 DNA-profielen geanalyseerd om de oorzaak van ALS te achterhalen. **Eind 2014 deden 12 landen mee aan Project MinE en zowel de fondsenwerving als de analyse van DNA-profielen is op full speed!** Kijk op [www.projectmine.com](http://www.projectmine.com)
- Het ALS Centrum Nederland is coördinerend centrum van verschillende Europese **projecten gefinancierd door de Europese Commissie of andere Europese fondsen.**
- **Om de vertaalslag naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te versnellen is vanuit het ALS Centrum TRICALS opgericht**, een internationaal platform waar patiënten, ALS Centra en farmaceuten elkaar vinden. Doordat patiënten zich bij TRICALS registreren, kunnen farmaceutische bedrijven snel (subgroepen van) patiënten vinden voor nieuwe studies. De deelname aan een studie verloopt via de aangesloten ALS centra. Hieronder wordt TRICALS verder uitgelicht.
- Ook in 2014 was er weer een promotie. Ewout Groen is op 4 maart 2014 in Utrecht gepromoveerd. Hiermee heeft hij vier jaar onderzoekswerk afgerond. Het proefschrift van Ewout Groen is getiteld 'Understanding ALS: insights from genetics, genomics and functional biology'. In zijn proefschrift ontrafelde Ewout Groen de onderliggende ziektemechanismen van ALS. Hij gebruikte genexpressieanalyse om het werkingsmechanisme van het enige momenteel

beschikbare medicijn voor ALS, riluzole, beter te begrijpen. Verder heeft hij met genetische nieuwe aanknopingspunten gevonden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmethoden voor ALS.

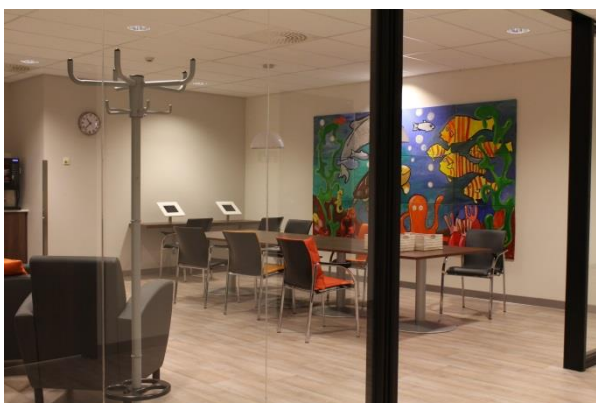
## Zorg

- **ALS Centrum Nederland ziet meer dan 85% van de patiënten met ALS/PLS/PSMA in Nederland.** Door deze bundeling van expertise zien patiënten neurologen met veel ervaring met ALS, PLS, PSMA en aanverwante ziektebeelden.
- **95% van de patiënten wordt binnen 2 weken na doorverwijzing op de polikliniek gezien door ervaren ALS deskundigen voor optimale diagnostiek op dezelfde dag.** De duur tot het stellen van de diagnose ALS is gedaald van gemiddeld 16 naar 9 maanden na de eerste klachten.
- Op de polikliniek neuromusculaire ziekten van het UMC Utrecht en het AMC staat de patiënt centraal. In het UMC Utrecht is een patiënten-lounge met comfortabele, hoge stoelen, die maar enkele passen verwijderd zijn van de spreekkamers en EMG-ruimten. Dit zorgt voor privacy en ruimte voor rust en ontspanning op de diagnosedag.
- ALS-patiënten worden na de diagnose ALS doorverwezen voor behandeling en begeleiding naar 40 – in ALS gespecialiseerde – behandelteams verspreid over heel Nederland. **In 2014 heeft het ALS Centrum het contact met de ALS behandelteams versterkt door de digitale nieuwsbrief, geïntensiveerde contacten met de revalidatieartsen.** Daarnaast zijn voorbereidingen getroffen voor het symposium voor ALS behandelteams in juni 2015. Dit zal een jaarlijks terugkomend symposium worden, naast het al bestaande tweejaarlijkse ALS congres.

In 2014 werden meer patiënten voor een diagnosedag gezien dan in de jaren daarvoor. In 2014 waren er 653 nieuwe patiënten op de diagnosedag, ter vergelijking, in 2012 waren dat er 515 en in 2008 waren dat er 395. Mogelijk speelt een betere verwijzing door neurologen in perifere ziekenhuizen, huisartsen en revalidatieartsen een rol, mede dankzij de gegroeide bewustwording van ALS.

**Tabel 1 – Aantal verwijzingen voor diagnosedag ALS Centrum Nederland**

	UMC Utrecht	AMC	Totaal ALS Centrum Nederland
<b>Totaal aantal patiënten voor diagnosedag</b>	<b>513</b>	<b>140</b>	<b>653</b>
<b>Waarvan diagnose:</b>			
<b>ALS</b>	<b>242</b>	<b>57</b>	<b>299</b>
<b>PSMA</b>	<b>42</b>	<b>20</b>	<b>62</b>
<b>PLS</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>20</b>
<b>Segmentale SMA</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>11</b>



*De polikliniek neuromusculaire ziekten in het UMC Utrecht*

### *Verspreiden en delen van kennis: ALS Kennisplatform*

Dankzij het project ALS Kennisplatform gefinancierd door Stichting ALS Nederland kan het ALS Centrum haar kennis steeds beter verspreiden en delen met patiënten, familieleden, mantelzorgers, behandelaars, donateurs en anderen. Dit doet zij door middel van:

1. De consultatiefunctie: **Het ALS Centrum beantwoordt ongeveer 100 e-mails per maand en meerdere telefoontjes per dag van patiënten, familieleden en zorgverleners** over ALS, behandeling van symptomen, afstemming met thuiszorg, mogelijkheden voor deelname aan medicijnonderzoek, etc.
2. Trainingen: **Het ALS Centrum heeft in 2014 tien thuiszorgteams door het hele land getraind over ALS.** De meeste thuiszorgmedewerkers krijgen hooguit een paar keer in hun werkzame leven te maken met een ALS-patiënt. Op dat moment moet er dus scholing voor hen zijn. Door het scholingsaanbod beter zichtbaar aan te bieden had het ALS Centrum al 13 aanvragen voor teamtrainingen ingepland voor 2015. Daarnaast zijn in 2014 twee workshops-op-maat gegeven aan ALS behandelteam in revalidatiecentra. Ook dit aanbod zal in 2015 worden uitgebreid.
3. **Het ALS Centrum heeft op 1 maart haar nieuwe website gelanceerd.** Het kennisplatform op [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl) wordt goed gevonden. Hierop staan ruim 300 webartikelen voor patiënten, naasten, zorgverleners en andere geïnteresseerden met alle informatie over ALS, leven met ALS en wetenschappelijk onderzoek naar ALS. Zie hieronder de tabel met de meest bezochte artikelen in de periode van 1 maart tot 31 dec. 2014.

Meest bezochte artikelen Kennisplatform op <a href="http://www.als-centrum.nl">www.als-centrum.nl</a>	Pageviews
PEG-sonde en PRG-sonde	6.896
Verschijnselen van ALS	4.816
Wat is Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS)	3.250
TUBA4A ontdekt als nieuw ALS-gen	2.840
Meer experimenteel medicijnonderzoek: TRICALS	2.606
Multidisciplinaire Richtlijn ALS	2.643
ALS, PLS en PSMA	2.447
Oorzaak van ALS	2.367
Het stellen van de diagnose ALS	1.989
Film 'You're not You' over ALS	1.880
Onderscheid tussen ALS, PLS en PSMA	1.770
Spierkrampen en kaakklem	1.701
Wat is een ALS-behandelteam?	1.670
Project MinE: Innovatief genetisch onderzoek	1.666
ALS en calorierijke voeding	1.623
Leven met ALS	1.593
Fasciculaties	1.576
Behandelen van ALS	1.564
De differentiaal diagnose voor ALS	1.550
Erfelijkheid van ALS	1.525
Wetenschappelijk onderzoek naar ALS	1.516

# Onderzoeksprojecten

Hieronder staat een aantal onderzoeksrichtingen uitgelegd, met daaronder aangegeven welke onderzoeksprojecten gefinancierd door Stichting ALS Nederland hieronder vallen.

## Projecten rondom diagnostiek en ziekteverloop

*Meer te weten komen over de progressie van ALS*

Eigenlijk weten we nog weinig over het ziekteverloop van ALS. **Er is geen specifieke diagnostische test voor ALS.** De diagnose wordt gesteld op basis van een klinische beoordeling door een neuroloog. Gemiddeld wordt de definitieve diagnose ALS pas 9 maanden na het verschijnen van de eerste symptomen gesteld. Bij een snel-progressieve ziekte zoals ALS zorgt deze vertraging ervoor dat patiënten pas in een laat stadium de juiste hulp aangeboden krijgen. Ook kunnen neurologen nu nog geen voorspelling van de snelheid van het ziekteverloop (progressie) geven per patiënt. De gemiddelde levensverwachting bij ALS is 3-5 jaar na de eerste symptomen, maar verschilt enorm per patiënt. Sommige patiënten leven veel langer.

**We zoeken daarom ‘rode vlaggen’ om de diagnose beter te kunnen stellen en om het ziekteproces beter te kunnen volgen.** Er zijn nog weinig metingen waarvan duidelijk is dat dit zo’n rode vlag is. Het ALS Centrum onderzoekt daarom wat als zo’n rode vlag zou kunnen dienen: zoals bepaalde bloedwaardes, enzymen of hormonen. Ook de structuur van de hersenen en de zenuwnetwerken in de hersenen kunnen in de toekomst mogelijk inzicht geven in de fase van de ziekte.

 **Project Motor netwerk degeneratie in ALS: een nieuwe methode om de ziekteprogressie vast te leggen**

*Meer te weten komen over cognitieve en gedragsproblemen bij ALS*

ALS werd lange tijd beschouwd als een ziekte waarbij alleen de motorische zenuwcellen zijn aangedaan, zich uitend in snel toenemende spierzwakte. Inmiddels is duidelijk geworden dat ook andere delen van de hersenen bij ALS kunnen zijn aangedaan. Ongeveer de helft van de ALS-patiënten heeft een zogenaamd frontotemporale syndroom, bestaande uit lichte gedragsveranderingen en/of lichte cognitieve stoornissen, zoals moeite met het vinden van de juiste woorden en geheugenproblemen. In een kleine groep patiënten (8%) is er zelfs sprake van echte dementie (frontotemporale dementie, FTD).

We onderzoeken de cognitieve en gedragsproblemen, omdat we hierdoor meer te weten komen over de ziekte ALS. Deze problemen kunnen bovendien ook een probleem vormen in de relationele sfeer en bij het nemen van beslissingen beademing of een voedingssonde. Het is dus ook belangrijk om meer over cognitieve en gedragsproblemen bij ALS te weten te komen om de begeleiding hierop af te kunnen stemmen.

 **Project FTD**

Een ander onderzoeksproject heeft zich gericht op de beste manier om het diagnosegesprek te voeren en het nemen van beslissingen over behandeling. Op basis van observaties bij het voeren van slechtnieuwsgesprekken en interviews met patiënten die de diagnose net hadden gekregen is gezocht naar de beste timing en inhoud van deze gesprekken. Ook hebben wij patiënten bevraagd wat zij de beste wijze van behandeling vinden en hoe zij tot beslissingen over behandelbeperkingen komen.



# Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen

*Meer te weten komen over mogelijke risicofactoren voor ALS, zoals leefstijl, voeding en blootstelling aan schadelijke stoffen.*



## **ALS Biobank en Database**

In de ALS biobank en database wordt van zo veel mogelijk patiënten met ALS, PLS en PSMA en controlepersonen in Nederland, relevante onderzoeksinformatie verzameld en opgeslagen voor wetenschappelijk onderzoek.

Naast het verzamelen van bloed voor DNA-onderzoek, willen we ook zoveel mogelijk informatie verzamelen over factoren uit de omgeving en leefstijl van mensen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van ALS. Deze gegevens verzamelen we met behulp van uitgebreide vragenlijsten over allerlei onderwerpen en slaan we op in onze ALS database.

In 2014 hebben 260 patiënten met ALS, PLS of PSMA deelgenomen aan dit onderzoek van het ALS Centrum. Zij hebben daarvoor twee vragenlijsten ingevuld en bloed gegeven. In 2014 zijn in totaal 399 patiënten benaderd voor het onderzoek, de respons was 65%. Wij willen de 260 patiënten die hebben deelgenomen heel hartelijk bedanken! Dankzij hun inzet komen we steeds meer te weten over de risicofactoren voor ALS.

Daarnaast hebben 490 (gezonde) controlepersonen meegedaan aan het onderzoek. Deze controlepersonen worden benaderd via de huisartsen van ALS-patiënten. Op deze manier kunnen op betrouwbare wijze de meest vergelijkbare controlepersonen worden geselecteerd. De respons onder de controlepersonen was hoog met 94%. Ook deze controlepersonen willen wij heel hartelijk danken voor hun deelname!

## **Gegevens van bijna 2.500 patiënten!**

Het ALS onderzoek van het ALS Centrum Nederland, genaamd Prospectieve ALS studie Nederland (PAN), loopt al sinds 2006. In totaal hebben er sindsdien 2.479 mensen met ALS, PLS en PSMA in Nederland bloed gegeven voor het onderzoek. De vragenlijsten zijn door 2.382 patiënten ingevuld. Daarnaast hebben 3.609 controlepersonen bloed gegeven en 3.821 controlepersonen hebben de vragenlijsten ingevuld. Dit lijkt veel, maar om meer te weten te komen over ALS zijn er gegevens van nog meer patiënten en controlepersonen nodig. ALS is een ingewikkelde ziekte. Mogelijk zijn er verschillende types ALS te onderscheiden waarvoor misschien ook verschillende behandelingen nodig zijn. Om hier meer over te weten te komen is het belangrijk dat zoveel mogelijk mensen met ALS, PLS en PSMA meedoen aan het onderzoek van het ALS Centrum!

## Op zoek naar risico-genen voor ALS

**Onderzoek naar de genetische achtergrond van familiale ALS vindt al vele jaren plaats op het ALS Centrum. Hiermee wordt gezocht naar de genen die familiere ALS veroorzaken.**



**Project Project Whole-exome sequencing in familiale ALS** – project naar de erfelijke variant van ALS, waarbij het DNA van patiënten met familiale ALS wordt afgelezen om de verantwoordelijke mutatie te vinden.

Daarnaast is er nu Project MinE, een wereldwijd onderzoek naar de genetische oorzaak van sporadische ALS.



**Project MinE - het grootse onderzoek naar de genetische oorzaak van ALS wereldwijd.**

In 2014 is Project MinE is gestart in **elf landen wereldwijd**: de Verenigde Staten, Australië, het Verenigd Koninkrijk, België, Portugal, Spanje, Ierland, Israël, Turkije, Zwitserland en Zweden. En meer landen staan in de startblokken om te starten! Door samen dit grootste genetische onderzoek ooit op te zetten, willen de ALS stichtingen en wetenschappers de oorzaak en behandeling voor ALS vinden.

MinE staat voor ‘mining’. Er wordt dus diep gegraven in de DNA-profielen van ALS-patiënten. Door de DNA-profielen van patiënten en controlepersonen met elkaar te vergelijken worden genetische oorzaken van ALS gevonden. En met het vinden van de oorzaak van ALS kan gericht naar een effectieve behandeling worden gezocht. Het doel is om van 15.000 ALS-patiënten en 7.500 controlepersonen het hele DNA-profiel te kunnen analyseren

In september 2014 was de internationale Kick off van Project MinE. Op initiatief van de Stichting ALS Nederland, het ALS Centrum Nederland en de Amsterdam City Swim waren ALS Centra en ALS Stichtingen vanuit de hele wereld op 8 september in Amsterdam om de internationale samenwerking voor Project MinE uit te breiden.



*Groepsfoto van de aanwezigen bij de internationale kick-off meeting van Project Mine*

Project MinE loopt nu bijna twee jaar, en er is al ongelooflijk veel bereikt: er zijn 2.000 volledige genomen (1.400 ALS, 600 controles) in kaart gebracht, en deze data is nu geanalyseerd in combinatie met 40.000 DNA-arrays (zogenaamde 'chips'), wat op dit moment heeft aangetoond dat er minstens 4 nieuwe gebieden in het DNA bestaan die belangrijk zijn bij het ontstaan van ALS. Een van deze 4 gebieden bevat het gen TBK1, en 1 een gen op chromosoom 21. Beide genen verhogen het risico op ALS ongeveer 3 tot 5 keer ten opzichte van de algemene bevolking. Verder is er nieuwe familiair ALS-gen ontdekt (TUBA4A) m.b.v. Project MinE data.

Omdat er het komende jaar nog veel meer DNA-profielen met whole genome sequencing zullen worden geanalyseerd heeft het UMC Utrecht gezorgd voor grote data- opslag en analyse capaciteit bij de supercomputer van SURFsara.

De data van de gezonde controlepersonen in Project MinE is beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek naar andere ziektes en helpt op deze manier om wetenschappelijk onderzoek naar verschillende ziekten te versnellen.

Updates over Project MinE vindt u op [www.projectmine.com](http://www.projectmine.com)

## Translationeel onderzoek met stamcellen: Van gen naar functie

*ALS wordt veroorzaakt door verlies van motorische zenuwcellen. We weten nog niet goed waarom deze zenuwcellen afsterven. Uit huidcellen van patiënten kweken we stamcellen die uitgroeien tot motorische zenuwcellen. In deze gekweekte zenuwcellen bekijken we wat er mis gaat bij ALS. Ook proberen we op deze cellen verschillende behandelingen uit.*



Project 'Targeting Repeat Expansions'

## Europese projecten

### *Samen optrekken voor beter ALS onderzoek*

Het ALS Centrum werkt internationaal veel samen met andere toonaangevende instituten.

#### 1. ENCALS – Netwerk van ALS centra

Het European Network for the Cure of ALS (ENCALS), is het netwerk van Europese ALS centra dat zich tot doel heeft gesteld om effectieve behandelingen voor ALS te vinden. Hiertoe wisselen de centra kennis en onderzoeksresultaten uit door veel onderling contact en een jaarlijks congres. Dit driedaagse wetenschappelijk ENCALS congres werd in 2014 gehouden in Leuven, België. Dit jaarlijkse congres heeft een stijgend aantal inschrijvingen. In 2014 waren er 330 veelal jonge ALS onderzoekers. Eind 2014 waren er 28 ALS Centra verbonden aan ENCALS en verscheidene andere centra, in West en Oost Europa hebben de intentie uitgesproken in 2015 lid te worden. De ENCALS

centra hebben samen verschillende Europese onderzoeksprojecten (hieronder uitgelicht) gestart om op grotere schaal onderzoek te kunnen doen en zo sneller voorgang te maken richting effectieve behandelingen voor ALS. Leonard van den Berg is voorzitter van ENCALS.

Kijk voor meer informatie op [www.encals.eu](http://www.encals.eu)

***Het ALS Centrum Nederland is coördinerend centrum van verschillende Europese projecten gefinancierd door de Europese Commissie of andere Europese fondsen.***

**2. SOPHIA – Harmoniseren van werkwijzen**

SOPHIA is een samenwerkingsproject tussen 17 Europese ALS-centra. De centra werken samen om alle gebruikte methoden in ALS-onderzoek op elkaar af te stemmen. Hierdoor kunnen onderzoekers elkaars data gebruiken. Een Nederlandse onderzoeker kan dan bijvoorbeeld analyses doen op gegevens van patiënten uit verschillende Europese landen. Dat is belangrijk, want met grotere groepen patiënten wordt onderzoek betrouwbaarder. Zo kunnen bijvoorbeeld goede ALS-biomarkers, markers voor de snelheid van het ziekteverloop, ontwikkeld worden. Het SOPHIA-project is gestart in juni 2012 en wordt voor drie jaar gesubsidieerd door het EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), een initiatief vanuit de Europese Commissie.

**3. Euro-MOTOR project**

Euro-MOTOR is een samenwerkingsproject tussen 15 Europese ALS centra en wordt voor vijf jaar gesubsidieerd door de Europese Commissie via het Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013, Health Cooperation Programme). Binnen dit project doet men onderzoek naar de oorzaak van ALS door te kijken naar omgevingsfactoren, genetische factoren (DNA), eiwitten, RNA en metabolen. De Nederlandse PAN-studie valt ook binnen dit project. Het ALS Centrum Nederland is partner en tevens projectcoördinator. Euro-MOTOR heeft als doel nieuwe processen te ontdekken die betrokken zijn bij het ziekteproces of zelfs aan de basis van de ziekte ALS liggen en zo nieuwe behandelingen voor ALS te ontwikkelen. Het onderzoek naar de oorzaken van ALS gebeurt op veel verschillende vlakken. Men verzamelt een grote hoeveelheid data van ALS-patiënten in de deelnemende Europese landen. Dit moet op een gestandaardiseerde manier gebeuren zodat deze data bruikbaar zijn voor analyses. Daarnaast ontwikkelen en gebruiken onderzoekers diverse cel- en diermodellen om de oorzaak van ALS te onderzoeken. **Het uiteindelijke doel van het project is om een computermodel voor de ziekte ALS te ontwikkelen.** Kijk voor meer informatie op [www.euomotorproject.eu](http://www.euomotorproject.eu)

**4. PYRAMID**

PYRAMID is een samenwerkingsproject tussen drie ALS-centra in Europa. Het onderzoek is gericht op factoren die invloed hebben op het ziekteverloop van ALS. Dit kan leiden tot nieuwe inzichten in het ziekteproces, waardoor nieuwe therapieën ontwikkeld kunnen worden. Het project PYRAMID (PhenotYpe Research for ALS ModIfyer Discovery) is gestart in juni 2013 en loopt tot juni 2016. Het project heeft drie Europese partners (ALS Centrum Nederland, Universiteitshospitaal Jena in Duitsland en de VIB Leuven in België) en wordt gesubsidieerd door E-Rare, het ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. ALS Centrum Nederland is coördinator van het project. Binnen PYRAMID wordt onderzoek gedaan naar factoren die van invloed zijn op het verloop van het ziekteproces van ALS. Dit onderzoek is in feite een aanvulling op verschillende (Europese) studies naar de oorzakelijke factoren van de ziekte, zoals bijvoorbeeld het project Euro-MOTOR. Data van patiënten met een snel ziekteverloop worden vergeleken met data van patiënten met een langzaam verloop. **Men verwacht door deze aanpak te ontdekken waarom een deel van de patiënten een langzaam ziekteverloop heeft; wat hen beschermt tegen een agressief verloop.**

**5. STRENGTH**

Daarnaast is het ALS centrum op het UMC Utrecht deelnemer van het internationale project

STRENGTH. Kijk voor meer informatie over de internationale projecten op <http://www.als-centrum.nl/als-centrum/onderzoek/internationale-samenwerking/>

## Onderzoek naar de oplossing: Geneesmiddelenonderzoek



TRICALS voor meer geneesmiddelenonderzoek

Woensdag 18 juni 2014 is de TRICALS website in Nederland gelanceerd. TRICALS, voluit het Treatment Research Institute for the Cure of ALS, is een internationale organisatie die mensen met ALS verbindt met ALS centra in academische ziekenhuizen en de farmaceutische industrie. Mensen met ALS kunnen zich vanaf nu registreren op [www.tricals.org](http://www.tricals.org) om op de hoogte te worden gehouden van toekomstige geneesmiddelenstudies.

Mensen met ALS verdienen een effectieve behandeling en snellere toegang tot nieuw te ontwikkelen medicijnen. Daarom is TRICALS opgezet. Patiënten die zich registreren bij TRICALS krijgen informatie over nieuwe geneesmiddelenstudies (ook wel 'trials' genoemd). Doordat de patiënten zich hebben geregistreerd kunnen farmaceutische bedrijven snel patiënten vinden voor nieuwe studies. De deelname aan een studie zal in Nederland meestal gewoon via ALS Centrum Nederland verlopen.

Mensen met ALS zijn vaak heel gemotiveerd om mee te doen aan geneesmiddelenonderzoek. Maar er is nog te weinig geneesmiddelenonderzoek alle patiënten die dit willen te kunnen laten deelnemen. Voor farmaceuten is juist het overzicht van de geïnteresseerde patiënten belangrijk. Voor hen wordt zo zichtbaar dat er veel patiënten bereid zijn om mee te doen. Dat vergroot de kans dat een farmaceutisch bedrijf een nieuwe trial voor ALS aandurft.

TRICALS is ontwikkeld met hulp van Accenture, waar ALS-patiënt Garnt van Soest als senior manager strategie een drijvende kracht is. TRICALS is mede mogelijk gemaakt door de Stichting ALS Nederland.

## Samenwerking met biotech bedrijven

***In 2014 was het ALS Centrum actief betrokken bij de uitvoering van twee geneesmiddelen studies. Dit onderzoek is gefinancierd door de betreffende farmaceutische bedrijven.***

### ***VEGF trial***

Bij het ALS Centrum Utrecht is in 2014 de VEGF trial gestart met één patiënt. In het eerste kwartaal van 2015 is dit onderzoek naar het onderzoeksgeneesmiddel sNN0029 voortgezet. sNN0029 is een experimenteel middel dat mogelijk de progressie van ALS kan vertragen. In deze fase van het onderzoek wordt alleen gekeken naar veiligheid en verdraagbaarheid van het middel bij ALS-patiënten.

De sNN0029 eiwitoplossing bevat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), een eiwit dat van nature voorkomt in het menselijk lichaam en dat bijdraagt aan de ontwikkeling van bloedvaten en zenuwen in de

eerste levensjaren. Ook lijkt VEGF motorische zenuwcellen te beschermen tegen afsterving en daardoor de levensduur te verlengen.



*De financiers en initiatiefnemers van TRICALS: Van links naar rechts: Gorrit-Jan Blonk van Stichting ALS Nederland, Ronald Krabben en Garmt van Soest van Accenture, Bernard Muller van Treeway, Leonard van den Berg van het ALS Centrum en vooraan Phillippe de Lange van Stichting StopALS.nu*

Omdat sNN0029 niet via de bloedbaan naar de hersenen kan worden vervoerd, moet het middel rechtstreeks in het hersenvocht (liquor) dat zich in een hersenholte (een ventrikel) bevindt, worden toegediend. Daarvoor wordt tijdens een operatie een dun infuuslangetje ingebracht in de hersenkamer. Dit wordt verbonden met een doseerpompje dat op buikhoogte onder de huid wordt aangebracht. sNN0029 kan zich zo continu verspreiden via het hersenvocht. Op deze manier wordt een maximale concentratie van het middel in en rond het zenuwweefsel verkregen.

### **Fase 1 klinische studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid**

Deze fase I klinische studie, opgestart door NEWRON Zweden, heeft als doel het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van het middel. Het is niet de bedoeling om de effectiviteit van het middel te testen.

Het onderzoek wordt dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd uitgevoerd. Patiënten worden willekeurig in één van de twee groepen geplaatst: patiënten die sNN0029 krijgen en patiënten die placebo (infusietoediening zonder werkzaam geneesmiddel) krijgen. De effecten (gunstig en ongunstig) van

sNN0029 worden vergeleken met die van de placebo. “Dubbelblind” betekent dat noch de patiënt, noch de onderzoeksarts, noch iemand anders van het deelnemende studiepersoneel weet of de patiënt sNN0029 of placebo krijgt. “Gerandomiseerd” betekent dat de patiënt willekeurig wordt ingedeeld in de sNN0029-groep of de placebo-groep.

### ***Ozanezumab studie***

Sinds juni 2013 neemt het ALS Centrum Nederland deel aan een internationale studie naar de veiligheid en het effect van intraveneuze ozanezumab (codenaam GSK1223249) bij ALS-patiënten. Ozanezumab is een experimenteel middel dat de verergering van het ziektebeeld van ALS tegen zou kunnen gaan.

Ozanezumab is een eiwit, een zogenoemd monoklonaal antilichaam, dat de werking van het lichaamseigen eiwit Nogo-A vermindert. Nogo-A is mogelijk actief bij de verergering van ALS doordat het zenuwgroei tegengaat. Uit dieronderzoek is gebleken dat de zenuwgroei toeneemt als de werking van dit eiwit geremd wordt. Op deze manier zou ozanezumab mogelijk kunnen helpen bij de behandeling van ALS. Ozanezumab mag nog niet door artsen worden voorgeschreven aan patiënten. Het doel van de ozanezumab studie is om na te gaan hoe veilig en werkzaam het experimentele middel is.

Deze fase II klinische studie, opgestart door GlaxoSmithKline, wordt dubbelblind, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd uitgevoerd. Patiënten worden willekeurig in één van twee groepen geplaatst: patiënten die ozanezumab krijgen en patiënten die placebo (tabletten zonder werkzaam geneesmiddel) krijgen. De effecten (gunstig en ongunstig) van ozanezumab worden vergeleken met die van de placebo. Er doen ongeveer 294 mensen met ALS mee aan deze studie, verspreid over verschillende centra in onder andere de Verenigde Staten, Canada en Europa (waaronder het ALS Centrum Nederland in het Universitair Medisch Centrum Utrecht). Het maximaal aantal deelnemers aan de ozanezumab studie in Nederland is behaald. De resultaten van deze studie worden halverwege 2015 verwacht.

## **Onderzoek naar kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg**

**Het ALS Centrum doet samen met het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde UMC Utrecht steeds meer onderzoek naar de kwaliteit van leven van mensen met ALS en hun mantelzorgers.** Want zo lang er nog geen behandeling is voor ALS, is het verhogen van de kwaliteit van leven het enige dat we voor patiënten kunnen doen. De zorg en begeleiding moet zo goed mogelijk georganiseerd zijn en aangepast aan de wensen van de individuele patiënt. We onderzoeken hoe de zorg hiervoor het beste georganiseerd kan worden. Ook onderzoeken we hoe we mantelzorgers het beste kunnen ondersteunen. Mantelzorgers zijn partners of familieleden van mensen met ALS die veel zorg op zich nemen. Deze mantelzorgers zijn heel belangrijk in de zorg voor patiënten. Er moet daarom ook goed voor hen gezorgd worden. Het ALS Centrum ontwikkelt een cursus om deze mensen zo goed mogelijk te ondersteunen.



**Project Informal Caregivers**



**Project ALS CarE**

## Publicaties

In 2014 werden de volgende artikelen gepubliceerd in toonaangevende internationale wetenschappelijke tijdschriften. Steeds meer wetenschappelijke tijdschriften zijn 'open acces'. Dat betekent dat er geen abonnementsgelden nodig zijn om artikelen te kunnen lezen. Van deze tijdschriften kunt u via [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) het volledige artikel lezen. Pubmed is de database van alle medische publicaties wereldwijd. Van alle andere artikelen is op [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com) de Engelstalige samenvatting (abstract) beschikbaar. Als u het volledige Engelstalige artikel wilt lezen, dan kunnen wij u de pdf van het artikel mailen. Neem daarvoor aub contact op via [info@als-centrum.nl](mailto:info@als-centrum.nl)

### UMC Utrecht:

1. Goedee SH, Brekelmans GJ, van den Berg LH, Visser LH. Distinctive patterns of sonographic nerve enlargement in Charcot-Marie-Tooth type 1A and hereditary neuropathy with pressure palsies. **Clin Neurophysiol** 2014;Oct [Epub ahead of print]
2. Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, Nobile-Orazio E, Léger JM, Van den Bergh PY, Lauria G, Bril V, Katzberg H, Lunn MP, Pouget J, van der Kooi AJ, Hahn AF, Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Changing outcome in inflammatory neuropathies: Rasch-comparative responsiveness. **Neurology** 2014;83:2124-32.
3. Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, Topp S, Kenna KP, Scotter EL, Kost J, Keagle P, Miller JW, Calini D, Vance C, Danielson EW, Troakes C, Tiloca C, Al-Sarraj S, Lewis EA, King A, Colombrita C, Pensato V, Castellotti B, de Bellerocche J, Baas F, ten Asbroek AL, Sapp PC, McKenna-Yasek D, McLaughlin RL, Polak M, Asress S, Esteban-Pérez J, Muñoz-Blanco JL, Simpson M; SLAGEN Consortium, van Rheenen W, Diekstra FP, Lauria G, Duga S, Corti S, Cereda C, Corrado L, Sorarù G, Morrison KE, Williams KL, Nicholson GA, Blair IP, Dion PA, Leblond CS, Rouleau GA, Hardiman O, Veldink JH, van den Berg LH, Al-Chalabi A, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, García-Redondo A, Wu Z, Glass JD, Gellera C, Ratti A, Brown RH Jr, Silani V, Shaw CE, Landers JE. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. **Neuron** 2014;84:324-31.
4. Van Rheenen W, Diekstra FP, van den Berg LH, Veldink JH. Are CHCHD10 mutations indeed associated with familial amyotrophic lateral sclerosis? **Brain** 2014;137:e313.
5. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, Heverin M, Howard RS, Huisman MH, Keren N, Leigh PN, Mazzini L, Mora G, Orrell RW, Rooney J, Scott KM, Scotton WJ, Seelen M, Shaw CE, Sidle KS, Swingler R, Tsuda M, Veldink JH, Visser AE, van den Berg LH, Pearce N. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. **Lancet Neurol** 2014;13:1108-13.
6. Van den Berg LH. Therapy of amyotrophic lateral sclerosis remains a challenge. **Lancet Neurol** 2014;13:1062-3.
7. Seelen M, Vermeulen RC, van Dillen LS, van der Kooi AJ, Huss A, de Visser M, van den Berg LH, Veldink JH. Residential exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of ALS. **Neurology** 2014;83:1767-9
8. Bozik ME, Mitsumoto H, Brooks BR, Rudnicki SA, Moore DH, Zhang B, Ludolph A, Cudkowicz ME, van den Berg LH, Mather J, Petzinger T Jr, Archibald D. A post hoc analysis of subgroup outcomes and creatinine in the phase III clinical trial (EMPOWER) of dexamipexole in ALS. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15:406-13
9. Wadman RI, van Bruggen HW, Witkamp TD, Sparreboom-Kalaykova SI, Stam M, van den Berg LH, Steenks MH, van der Pol WL. Bulbar muscle MRI changes in patients with SMA with reduced mouth opening and dysphagia. **Neurology** 2014;83:1060-6.
10. Raaphorst J, van Tol MJ, Groot PF, Altena E, van der Werf YD, Majoie CB, van der Kooi AJ, van den



- Berg LH, Schmand B, de Visser M, Veltman DJ. Prefrontal involvement related to cognitive impairment in progressive muscular atrophy. **Neurology** 2014 (9):818-25.
11. Seelen M, van Doormaal PT, Visser AE, Huisman MH, Roozkrans MH, de Jong SW, van der Kooij AJ, de Visser M, Voermans NC, Veldink JH, van den Berg LH. Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol** 2014;261:1949-56.
  12. Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, Hendricks HT, Schelhaas HJ, Grupstra HF, van der Wal G, van den Berg LH. Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. **J Neurol** 2014;261:1894-901.
  13. Genome of the Netherlands Consortium. Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. *Nat Genet* 2014;46:818-25.
  14. Diekstra FP, Van Deerlin VM, van Swieten JC, Al-Chalabi A, Ludolph AC, Weishaupt JH, Hardiman O, Landers JE, Brown RH Jr, van Es MA, Pasterkamp RJ, Koppers M, Andersen PM, Estrada K, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, van Damme P, Melki J, Meininger V, Shatunov A, Shaw CE, Leigh PN, Shaw PJ, Morrison KE, Fogh I, Chiò A, Traynor BJ, Czell D, Weber M, Heutink P, de Bakker PI, Silani V, Robberecht W, van den Berg LH, Veldink JH. C9orf72 and UNC13A are shared risk loci for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A genome-wide meta-analysis. **Ann Neurol** 2014;76:120-33.
  15. Deelen P, Menelaou A, van Leeuwen EM, Kanterakis A, van Dijk F, Medina-Gomez C, Francioli LC, Hottenga JJ, Karssen LC, Estrada K, Kreiner-Møller E, Rivadeneira F, van Setten J, Gutierrez-Achury J, Westra HJ, Franke L, van Enckevort D, Dijkstra M, Byelas H, van Duijn CM; Genome of Netherlands Consortium, de Bakker PI, Wijmenga C, Swertz MA. Improved imputation quality of low-frequency and rare variants in European samples using the 'Genome of The Netherlands'. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1321-6.
  16. Van Es MA, Veldink JH, Schelhaas HJ, Bloem BR, Soodaar P, van Nuenen BF, Verbeek M, van de Warrenburg BP, van den Berg LH. Serum angiogenin levels are elevated in ALS, but not Parkinson's disease. **Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:1439-40.
  17. Van Doormaal PT, Ticozzi N, Gellera C, Ratti A, Taroni F, Chiò A, Calvo A, Mora G, Restagno G, Traynor BJ, Birve A, Lemmens R, van Es MA, Saris CG, Blauw HM, van Vught PW, Groen EJ, Corrado L, Mazzini L, Del Bo R, Corti S, Waibel S, Meyer T, Ludolph AC, Goris A, van Damme P, Robberecht W, Shatunov A, Fogh I, Andersen PM, D'Alfonso S, Hardiman O, Cronin S, Rujescu D, Al-Chalabi A, Landers JE, Silani V, van den Berg LH, Veldink JH. Analysis of the KIFAP3 gene in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter survival study. **Neurobiol Aging** 2014;35:2420.e13-4.
  18. Visser NA, Notermans NC, Degen LA, de Kruijk JR, van den Berg LH, Vrancken AF. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and vitamin B6: a controlled population-based study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:136-44
  19. Harschnitz O, Jongbloed BA, Franssen H, Straver DC, van der Pol WL, van den Berg LH. MMN: From Immunological Cross-Talk to Conduction Block. **J Clin Immunol** 2014;34 Suppl:S112-9.
  20. Akimoto C, Volk AE, van Blitterswijk M, Van den Broeck M, Leblond CS, Lumbroso S, Camu W, Neitzel B, Onodera O, van Rheenen W, Pinto S, Weber M, Smith B, Proven M, Talbot K, Keagle P, Chesi A, Ratti A, van der Zee J, Alstermark H, Birve A, Calini D, Nordin A, Tradowsky DC, Just W, Daoud H, Angerbauer S, DeJesus-Hernandez M, Konno T, Lloyd-Jani A, de Carvalho M, Mouzat K, Landers JE, Veldink JH, Silani V, Gitler AD, Shaw CE, Rouleau GA, van den Berg LH, Van Broeckhoven C, Rademakers R, Andersen PM, Kubisch C. A blinded international study on the reliability of genetic testing for GGGGCC-repeat expansions in C9orf72 reveals marked differences in results among 14 laboratories. **Med Genet** 2014;51:419-24.
  21. Seelen M, Visser AE, Overste DJ, Kim HJ, Palud A, Wong TH, van Swieten JC, Scheltens P, Voermans NC, Baas F, de Jong JM, van der Kooij AJ, de Visser M, Veldink JH, Taylor JP, Van Es MA, van den Berg LH. No mutations in hnRNPA1 and hnRNPA2B1 in Dutch patients with amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, and inclusion body myopathy. **Neurobiol Aging** 2014;35:1956.e9-1956.e11
  22. Schmidt R, Verstraete E, de Reus MA, Veldink JH, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Correlation

between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Brain Mapp** 2014;35:4386-95

23. Stork AC, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Eurelings M, Jansen MD, van den Berg LH, Notermans NC, van der Pol WL. Prevalence, specificity and functionality of anti-ganglioside antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. **J Neuroimmunol** 2014;268:89-94.
24. Stork AC, Notermans NC, van den Berg LH, Schellevis RD, Niermeijer JM, Nederend M, Leusen JH, van der Pol WL. Fcγ receptor IIIA genotype is associated with rituximab response in antimyelin-associated glycoprotein neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:918-20.
25. Vlam L, Cats EA, Willems E, Franssen H, Medic J, Piepers S, Veldink JH, van den Berg LH, van der Pol WL. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2014;85:1145-48.
26. Verstraete E, Polders DL, Mandl RC, Van Den Heuvel MP, Veldink JH, Luijten P, Van Den Berg LH, Hoogduin J. Multimodal tract-based analysis in ALS patients at 7T: a specific white matter profile? **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15:84-92.
27. Fogh I, Ratti A, Gellera C, Lin K, Tiloca C, Moskvina V, Corrado L, Sorarù G, Cereda C, Corti S, Gentilini D, Calini D, Castellotti B, Mazzini L, Querin G, Gagliardi S, Del Bo R, Conforti FL, Siciliano G, Inghilleri M, Saccà F, Bongioanni P, Penco S, Corbo M, Sorbi S, Filosto M, Ferlini A, Di Blasio AM, Signorini S, Shatunov A, Jones A, Shaw PJ, Morrison KE, Farmer AE, Van Damme P, Robberecht W, Chiò A, Traynor BJ, Sendtner M, Melki J, Meininger V, Hardiman O, Andersen PM, Leigh NP, Glass JD, Overste D, Diekstra FP, Veldink JH, van Es MA, Shaw CE, Weale ME, Lewis CM, Williams J, Brown RH, Landers JE, Ticozzi N, Ceroni M, Pegoraro E, Comi GP, D'Alfonso S, van den Berg LH, Taroni F, Al-Chalabi A, Powell J, Silani V; the SLAGEN Consortium and Collaborators. A genome-wide association meta-analysis identifies a novel locus at 17q11.2 associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Mol Genet** 2014;23:2220-31
28. Van Blitterswijk M, Rademakers R, van den Berg LH. Clinical variability and additional mutations in amyotrophic lateral sclerosis patients with p.N352S mutations in TARDBP. **Neuropathol Appl Neurobiol** 2014;40:356-58.
29. Goris A, van Setten J, Diekstra F, Ripke S, Patsopoulos NA, Sawcer SJ; The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, van Es M; The Australia and New Zealand MS Genetics Consortium, Andersen PM, Melki J, Meininger V, Hardiman O, Landers JE, Brown RH, Shatunov A, Leigh N, Al-Chalabi A, Shaw CE, Traynor BJ, Chiò A, Restagno G, Mora G, Ophoff RA, Oksenberg JR, Van Damme P, Compston A, Robberecht W, Dubois B, van den Berg LH, De Jager PL, Veldink JH, de Bakker PI. No evidence for shared genetic basis of common variants in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. **Hum Mol Genet** 2014;23:1916-22.
30. Van den Heuvel DMA, Harschnitz O, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Taking a risk: a therapeutic focus on ataxin-2 in ALS? **Trends Mol Med** 2014;20:25-35.
31. Steinberg S, de Jong S, Mattheisen M, Costas J, Demontis D, Jamain S, Pietiläinen OP, Lin K, Papiol S, Huttenlocher J, Sigurdsson E, Vassos E, Giegling I, Breuer R, Fraser G, Walker N, Melle I, Djurovic S, Agartz I, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Lönnqvist J, Paunio T, Olsen L, Hansen T, Ingason A, Pirinen M, Strengman E; GROUP, Hougaard DM, Orntoft T, Didriksen M, Hollegaard MV, Nordentoft M, Abramova L, Kaleda V, Arrojo M, Sanjuán J, Arango C, Etain B, Bellivier F, Méary A, Schürhoff F, Szoke A, Ribolsi M, Magni V, Siracusano A, Sperling S, Rossner M, Christiansen C, Kiemeny LA, Franke B, van den Berg LH, Veldink J, Curran S, Bolton P, Poot M, Staal W, Rehnstrom K, Kilpinen H, Freitag CM, Meyer J, Magnusson P, Saemundsen E, Martsenkovsky I, Bikshaieva I, Martsenkovska I, Vashchenko O, Raleva M, Paketchieva K, Stefanovski B, Durmishi N, Pejovic Milovancevic M, Lecic Tosevski D, Silagadze T, Naneishvili N, Mikeladze N, Surguladze S, Vincent JB, Farmer A, Mitchell PB, Wright A, Schofield PR, Fullerton JM, Montgomery GW, Martin NG, Rubino IA, van Winkel R, Kenis G, De Hert M, Réthelyi JM, Bitter I, Terenius L, Jönsson EG, Bakker S, van Os J, Jablensky A, Leboyer M, Bramon E, Powell J, Murray R, Corvin A, Gill M, Morris D, O'Neill FA, Kendler K, Riley B; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC, Thorsteinsdottir U, Kong A, Ehrenreich H, Carracedo A, Golimbet V, Andreassen OA, Børglum AD, Mors O, Mortensen PB, Werge

T, Ophoff RA, Nöthen MM, Rietschel M, Cichon S, Ruggeri M, Tosato S, Palotie A, St Clair D, Rujescu D, Collier DA, Stefansson H, Stefansson K. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. **Mol Psychiatry** 2014;19:108-14.

32. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Marin B, Mitchell D, Hardiman O, Rooney J, Stevic Z, Bandettini di Poggio M, Filosto M, Cotelli MS, Perini M, Riva N, Tremolizzo L, Vitelli E, Damiani D, Beghi E; EURALS Consortium. Physical activity and ALS: a European population-based case-control study. **Ann Neurol** 2014;75:708-16.

#### **AMC**

1. Creemers H, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. **J Neurol** 2014;Nov 11.
2. Creemers H, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH. The provision of assistive devices and home adaptations to patients with ALS in the Netherlands: Patients' perspectives. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15:420-5.
3. Creemers H, Veldink JH, Grupstra H, Nollet F, Beelen A, van den Berg LH. A cluster RCT of case management on patients' quality of life and caregiver strain in ALS. **Neurology** 2014;82:23-31.
4. Raaphorst J, van Tol MJ, Groot PF, Altena E, van der Werf YD, Majoie CB, van der Kooij AJ, van den Berg LH, Schmand B, de Visser M, Veltman DJ. Prefrontal involvement related to cognitive impairment in progressive muscular atrophy. **Neurology** 2014;83(9):818-25.
5. Beeldman E, Jaeger B, Raaphorst J, Seelen M, Veldink J, van den Berg L, de Visser M, Schmand B. The verbal fluency index: Dutch normative data for cognitive testing in ALS. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2014;15(5-6):388-91.
6. Ranno E, D'Antoni S, Spatuzza M, Berretta A, Laureanti F, Bonaccorso CM, Pellitteri R, Longone P, Spalloni A, Iyer AM, Aronica E, Catania MV. Endothelin-1 is over-expressed in amyotrophic lateral sclerosis and induces motor neuron cell death. **Neurobiol Dis.** 2014 May;65:160-71.
7. Aronica E, Baas F, Iyer A, ten Asbroek AL, Morello G, Cavallaro S. Molecular classification of amyotrophic lateral sclerosis by unsupervised clustering of gene expression in motor cortex. **Neurobiol Dis.** 2015 Feb;74:359-76.

