

Verslag activiteiten 2016



Prof. dr. Leonard van den Berg

Coördinator ALS Centrum Nederland



UMC Utrecht
Hersencentrum



Inhoud

Voorwoord: 2016, een nieuwe start voor meerdere grote studies	3
Doelstelling ALS Centrum Nederland	4
Mijlpalen van het ALS Centrum Nederland	5
Onderzoek	5
Zorg	6
Delen van kennis over ALS, PSMA en PLS: ALS Kennisplatform	7
Onderzoeksprojecten	11
Projecten rondom ziekteverloop	11
Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen	13
Translatieel onderzoek: Van gen naar functie	17
Internationale samenwerkingsverbanden	17
Geneesmiddelenonderzoek	19
Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg	20
Publicaties	23

Voorwoord: 2016, een nieuwe start voor meerdere grote studies

Beste donateur, partner of andere geïnteresseerde lezer,

Fijn dat u ons activiteitenverslag 2016 leest, dank voor uw interesse. 2016 was een bewogen jaar, waarin we belangrijke stappen hebben gezet. Binnen Project TryMe beginnen we te oogsten van project MinE. En zowel in de opzet van medische trials (geneesmiddelenonderzoek) als in de organisatie van zorg werken we aan een integratie van eHealth om de patiëntgerichtheid en efficiency te verhogen.

In 2016 is Project TryMe gestart, het project dat de genetische resultaten uit Project MinE wil vertalen naar precision medicine voor ALS, PSMA en PLS. Binnen Project TryMe wordt de eerste wearable getest, een stappenteller (actigraph) om beweging van patiënten te meten. Online zelfmetingen van patiënten en wearables kunnen de manier van onderzoek doen veel efficiënter maken. Daarom investeren we hierin met project TryMe. We willen een snelweg richting behandeling aanleggen. Dat alles om zo snel mogelijk effectieve behandelingen te vinden.

De zelfmetingen van patiënten worden in de zorg en behandeling geïmplementeerd binnen het project ALS app. Door middel van eHealth blijkt het mogelijk om het zorgproces patiëntgericht te stroomlijnen. Ook de MEASURE studie naar de energiestofwisseling bij ALS-patiënten is gestart. Het translationele onderzoek, zoals project TOTALS, gaat onverminderd voort om genetische afwijkingen te vertalen naar effectieve behandelingen.

Stichting ALS Nederland 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. Daarnaast publiceert het ALS Centrum regelmatig berichten over de voortgang van haar projecten op www.als-centrum.nl

Wij werken onverminderd door om effectieve behandelingen te vinden. Die weg is lang en soms vol bochten. De samenwerking met onze collega's binnen Europa, met onze 39 ENCALS partners en wereldwijd is enorm stimulerend. En in de zoektocht komen wij steeds nieuwe vraagstukken tegen waarover we met experts van over de hele wereld ons hoofd buigen. Steeds meer puzzelstukjes vallen op hun plek. Maar helaas zijn we er nog niet. Daarom werken we onverminderd door samen met onze partners.

Heel hartelijk dank voor uw steun en vertrouwen.

Met vriendelijke groet,



Prof. dr. Leonard van den Berg

Neuroloog UMC Utrecht, coördinator ALS Centrum Nederland

Doelstelling ALS Centrum Nederland

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

- **Wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak en het ziekteproces van ALS, PSMA en PLS om zo snel mogelijk effectieve therapieën te vinden.**
- **Wetenschappelijk onderzoek naar verbetering van de kwaliteit van zorg en behandeling en kwaliteit van leven voor patiënten, partners en mantelzorgers.**
- **De best mogelijke zorg rondom diagnose en daarna door een continuüm van zorg in multidisciplinaire teams aan te bieden in de keten van neurologie, revalidatiegeneeskunde en 1^{ste} lijn.**
- **Onze kennis over ALS, PSMA en PLS 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, revalidatiegeneeskunde, psychiatrie, neurowetenschappen en neurochirurgie. Er wordt daarnaast samengewerkt met het Centrum voor Thuisbeademing (CTB), 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

Onderzoek

In 2016 waren er een aantal nieuw mijlpalen en werden andere mijlpalen verder versterkt.

- Het UMC Utrecht Hersencentrum en het AMC zijn door de Europese Commissie erkend als **Europees referentiecentra (ERN) voor neuromusculaire ziekten**. Dit is een erkenning voor de hoge kwaliteit van zorg. Prof. Leonard van den Berg zal het Europese netwerk voor ALS centra coördineren.
- 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. **Eind 2016 bevatte de ALS Database en Biobank gegevens van ruim 3.100 patiënten.**
- **Het ALS Centrum heeft een unieke verzameling van meer dan 280 hersenen/ruggenmerg van overleden ALS-patiënten. In 2016 zijn 15 hersensecties verricht in AMC en UMCU.**
- Het Europese netwerk van ALS Centra ENCALS, opgericht door Leonard van den Berg, telde eind 2016 **39 Europese ALS Centra.**
- **Eind 2016 deden 17 landen mee aan Project MinE en waren meer dan 8.000 DNA-profielen geanalyseerd met het innovatieve whole genome sequencing!** Het in Nederland geïnitieerde Project MinE is de grootste studie naar de genetische oorzaken van ALS ooit.
- **Meer dan 600 patiënten hebben zich geregistreerd bij TRICALS**, het Europese platform voor geneesmiddelenonderzoek. Eind 2016 waren 7 centra in België, Frankrijk, Ierland, Italië en Zwitserland verbonden. TRICALS wil meer trials naar Europa halen en de uitvoering van trials versnellen.
- Bij haar afscheidssymposium op 20 mei 2016 werd professor dr. Marianne de Visser van het ALS Centrum op het AMC benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse leeuw. Zij werd geroemd om haar vele sleutelposities en haar tomeloze en onbaatzuchtige inzet.
- Henk-Jan Westeneng won de prijs voor de beste wetenschappelijke voordracht van Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) voor zijn presentatie over het predictiemodel bij ALS.
- **In 2016 hebben drie onderzoekers succesvol hun proefschrift verdedigd.**
 1. [Genetic architecture and pathogenic mechanisms of ALS](#)
Max Koppers, 12 mei 2016, UMC Utrecht
 2. [The role of protein complexes in a complex disease: molecular mechanisms of ALS](#)
Anna Blokhuis, 12 mei 2016, UMC Utrecht
 3. [Optimizing Quality of Care for Patients with ALS and their Family Caregivers](#)
Huub Creemers, 13 januari 2016, AMC

Zorg

- ALS Centrum Nederland ziet **meer dan 85% van de patiënten met ALS/PLS/PSMA** in Nederland.
- **Patiënten worden binnen 2 weken na doorverwijzing op de polikliniek gezien door 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.

- **Diagnosedag ALS Centrum Nederland**

In 2016 werden 487 patiënten voor een diagnosedag gezien. Na de diagnose komen veel patiënten ook op controlebezoeken bij de neuroloog. Patiënten met veel reistijd kiezen soms voor controles bij de neuroloog in een dichterbijgelegen ziekenhuis. Ter vergelijking, in 2008 waren dat er 395. Er is sprake van een snellere verwijzing door neurologen en huisartsen, dankzij gegroeide bewustwording van ALS. Bij de patiënten die geen diagnose ALS, PLS of PSMA kregen, was er onder andere sprake van andere neuromusculaire aandoeningen, waaronder behandelbare vormen van polyneuropathie. Verwijzing naar ALS Centrum Nederland voor diagnose of second opinion blijft daarom belangrijk.

Aantal verwijzingen voor diagnosedag ALS Centrum Nederland

	UMC Utrecht	AMC	Totaal ALS Centrum Nederland
Totaal aantal patiënten voor diagnosedag	487	120	607
Aantal motor neuron disease (MND) diagnoses:	301	58	359
ALS	237	35	272
PSMA	33	12	45
PLS	20	7	27
Segmentale SMA	8	4	12
Distale SMA	3	0	3
Andere diagnose dan MND diagnose	186	62	

- Vanaf medio 2016 is een genetische test op dragerschap van ALS-gen C9orf72 mogelijk voor alle ALS-patiënten en familieleden. De reden hiervoor is dat deze mutatie niet alleen bij familiale, maar ook bij sporadische ALS voorkomt. Hierover heeft uitvoerig overleg met de afdeling Genetica van zowel UMCU als AMC plaats gevonden.
- Het **ALS Centrum** heeft een alternatief voor Nuedexta overlegd met de apotheek UMC Utrecht. Nuedexta is een bewezen effectief medicijn voor het behandelen van pseudobulbair klachten, het zgn. dwanghuilen, -lachen of -gopen. Dit medicijn wordt door de farmaceut in **Nederland** niet geleverd en kan rechtstreeks uit Amerika worden geïmporteerd. Het alternatief is nu met instructie vanaf de ALS Centrum website via de eigen apotheek beschikbaar voor alle ALS-patiënten.
- ALS-patiënten worden na de diagnose ALS doorverwezen voor **behandeling en begeleiding bij 40 – in ALS gespecialiseerde – behandelteams** verspreid over Nederland. Begin 2016 zijn de

kwaliteitscriteria voor ALS behandelteams binnen revalidatieafdelingen/centra officieel erkend door de VRA (Vereniging van Revalidatie Artsen). In 2016 heeft het ALS Centrum het contact met de ALS behandelteams versterkt door de start van de stuurgroep **ALS Zorgnetwerk**, met vertegenwoordigers uit ALS behandelteams verspreid over het land. Op het **ALS Congres** op 30 september 2016 waren meer dan 400 zorgverleners aanwezig. Vanaf nu wordt het ALS congres jaarlijks georganiseerd.

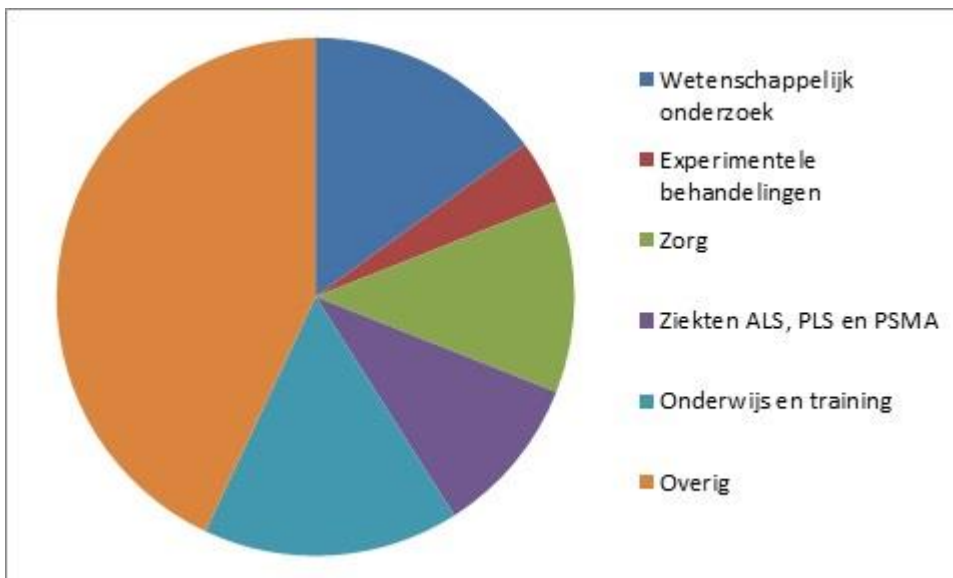
Delen van kennis over ALS, PSMA en PLS

Project ALS Kennisplatform

Op 1 juli 2016 is de derde fase van het ALS Kennisplatform gestart: 'Kennis delen voor betere zorg'. 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. Voor dit project is informatie over ALS, behandeling, zorg, hulpmiddelen en onderzoek ontwikkeld voor patiënten en iedereen die op enige wijze bij de zorg voor ALS-patiënten betrokken is. Het project bestaat uit vier kerndoelen:

1. Consultatiefunctie: 250 e-mails met vragen per maand en meerdere telefoontjes per dag

Over 2016 heeft het ALS Centrum Nederland 3.364 e-mails ontvangen en verstuurd. Dit zijn meer dan 250 e-mails per maand. Voor de consultatiefunctie beantwoordt het ALS Centrum per email, via de website en per telefoon vragen van mensen met ALS, PSMA of PLS, hun naasten, zorgverleners en anderen. Dit zijn vragen over deze ziekten, zorg, hulpmiddelen of behandeling die door het multidisciplinaire team van het ALS Centrum Nederland worden beantwoord.



Onderwerpen van de emails naar info@als-centrum.nl in 2016

- Veel emails hadden als onderwerp wetenschappelijk onderzoek naar ALS, PSMA en PLS. Dit ging zowel over wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken als naar medicijnonderzoek. Deze vragen werden gesteld door patiënten, naasten en zorgverleners.

- Zowel patiënten, naasten en alternatieve therapeuten stelden veel vragen over experimentele behandelingen. Het ALS Centrum schrijft naar aanleiding hiervan samenvattingen over bewijs of gebrek aan bewijs voor experimentele behandelingen en voedingssupplementen.
- Vragen over de zorg gingen ander andere over thuiszorg en behandeling van symptomen
- Daarnaast zijn ongeveer 200 vragen gesteld door patiënten en naasten over de ziekten ALS, PSMA en PLS, symptomen en hulpmiddelen
- Veel vragen gingen over onderwijs en trainingen van het ALS Centrum voor zorgverleners (thuiszorgteams, paramedici, revalidatieartsen en huisartsen).
- Ten slotte zijn er meer dan 800 'overige' e-mails met vragen beantwoord. Onder overige vragen vallen onder andere vragen van ALS-behandelteams over onder andere richtlijnen, feedback op webartikelen en e-mails, vragen van studenten en scholieren en vragen van leveranciers van hulpmiddelen over kwaliteitscriteria.



Naast deze vragen per email, beantwoorden onze verpleegkundigen en onderzoeksmedewerkers meerdere telefoontjes per dag van patiënten, familieleden en zorgverleners door het hele land. Alle veelgestelde vragen werden in de [FAQ](#) op de ALS Centrum website opgenomen.

Naast deze vragen per email hebben onze verpleegkundig specialisten en onderzoeksassistenten vele patiënten, huisartsen en paramedici van over het hele land telefonisch te woord gestaan. De onderwerpen van deze telefonische gesprekken waren adviezen over behandeling van symptomen, hulpmiddelen, zorg en behandeling en de visie van het ALS Centrum op diverse experimentele behandelingen. In totaal ging hierbij het om meerdere telefoontjes per dag.

2. Trainingen: E-cursus Introductie ALS door meer dan 1.000 mensen gevolgd

De e-cursus 'Introductie ALS' is al door meer dan 1.000 mensen gevolgd. Deze e-cursus is bedoeld voor iedereen betrokken bij de zorg voor een ALS-patiënt, zoals thuiszorgmedewerkers, paramedici van de ALS behandelteams en alle andere betrokkenen. De e-cursus is zowel geschikt voor mensen die sinds kort met ALS-patiënten werken als ervaren professionals die hun kennis willen updaten. Inmiddels hebben 653 zorgverleners het certificaat van deze e-cursus behaald.

De e-cursus bevat de laatste inzichten op het gebied van de oorzaak van ALS, fysieke en cognitieve symptomen en behandeling. De e-cursus geeft een overzicht van het brede spectrum van symptomen en de begeleiding van de ALS behandelteams. Daarnaast zijn ook de E-cursussen 'Verslikken bij ALS', 'Herkennen van ziektepercepties bij ALS' en 'Beïnvloeden van ziektepercepties' steeds vaker gevolgd, met name dankzij de teamkorting voor thuiszorgteams en ALS behandelteams.

Daarnaast zijn in 2016 twee verdiepingscursussen ontwikkeld en een aantal malen gegeven aan verpleegkundigen en verzorgenden. In de cursussen wordt dieper op deze specifieke thema's van de zorg ingegaan en komen een aantal casussen aan bod.

- **Cursus “Ademen en ademondersteuning bij ALS”**
- **Cursus “Laatste levensfase bij ALS”**

Begin 2017 worden deze cursussen beschikbaar voor alle ALS Behandelteams. Verzorgenden en verpleegkundigen kunnen dan bij het ALS behandelteam in de regio een cursus aanvragen. Het voordeel hiervan is dat dit de samenwerking van het thuiszorgteam met het regionale ALS behandelteam versterkt.

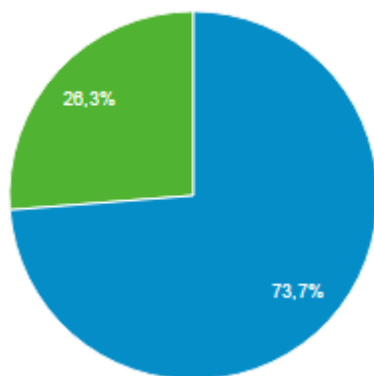
3. Website: 250 webartikelen en vele nieuwsberichten, 17.500 website bezoeken per maand.

Het ALS Centrum heeft op haar website meer dan 250 webartikelen voor patiënten, naasten, zorgverleners en andere geïnteresseerden met alle informatie over ALS, behandeling van symptomen, de nieuwste experimentele behandelingen, leven met ALS en wetenschappelijk onderzoek naar ALS. In 2016 is negen maal een email nieuwsbrief verstuurd. Eind 2016 had deze nieuwsbrief 960 geabonneerden.

Over heel 2016 waren er 157.268 unieke bezoekers op www.als-centrum.nl met 210.254 sessies en 443.447 pagina weergaven. Ongeveer een kwart van de bezoekers is terugkerend. Gemiddeld waren er over 2016 ongeveer 17.500 website bezoeken per maand. Vergeleken met het gemiddelde van 15.000 in 2015 wordt daarmee de stijgende lijn doorgezet. Zie op de volgende pagina de 20 meest bezochte webpagina's.



■ New Visitor ■ Returning Visitor



4. Hulpmiddelen: kwaliteitscriteria leveranciers en signaalfunctie

Op het ALS Congres hebben het ALS Centrum en Spierziekten Nederland met leveranciers overlegd over knelpunten bij aanvragen en leveringen van hulpmiddelen. Naar aanleiding hiervan is een lijst met hulpmiddelen opgesteld die de overgrote meerderheid van de ALS-patiënten uiteindelijk nodig zal hebben. We hebben met leveranciers overlegd over kwaliteitscriteria waar leveranciers aan moeten

voldoen op om www.als-centrum.nl vermeld te worden. Signalen over late levering en problemen met aanvraag en met indicaties voor thuiszorg en palliatieve zorg geven wij door aan Spierziekten Nederland om zo gezamenlijk met alle partners in het veld een effectieve lobby te kunnen blijven voeren.

De 20 meest bezochte pagina's op www.als-centrum.nl

Pagina [?]	Paginaweergaven [?]	Unieke paginaweergaves [?]	
		Paginaweergaven is het totale aantal	
	443.447 % van totaal: 100,00% (443.447)	371.582 % van totaal: 100,00% (371.582)	
1. /kennisplatform/het-verloop-van-de-ziekte-als/	44.002 (9,92%)	39.901 (10,74%)	
2. /	31.386 (7,08%)	23.935 (6,44%)	
3. /kennisplatform/het-stellen-van-de-diagnose-als/	15.161 (3,42%)	13.226 (3,56%)	
4. /kennisplatform/als-pls-en-psma/	12.893 (2,91%)	11.090 (2,98%)	
5. /kan-lood-een-rol-spelen-bij-als/	10.399 (2,35%)	9.757 (2,63%)	
6. /themas/wat-is-als-nl/de-ziekte/	8.669 (1,95%)	6.006 (1,62%)	
7. /enzym-gevonden-celdood-als-bevordert/	8.386 (1,89%)	7.927 (2,13%)	
8. /kennisplatform/oorzaak-van-als/	8.316 (1,88%)	7.665 (2,06%)	
9. /kennisplatform/wat-doet-een-neuroloog/	5.664 (1,28%)	5.206 (1,40%)	
10. /kennisplatform/erfelijkheid-van-als/	5.081 (1,15%)	4.646 (1,25%)	
11. /kennisplatform/peg-sonde-en-prg-sonde/	4.602 (1,04%)	4.058 (1,09%)	
12. /kennisplatform/spierkrampen-en-kaakklem/	4.523 (1,02%)	4.160 (1,12%)	
13. /kennisplatform/fasciculaties/	4.496 (1,01%)	4.055 (1,09%)	
14. /kennisplatform/ademhalingsoefeningen-en-hoesttechnieken/	4.421 (1,00%)	3.959 (1,07%)	
15. /kennisplatform/amyotrofische-laterale-sclerose-als/	4.392 (0,99%)	3.933 (1,06%)	
16. /zorg/	3.820 (0,86%)	2.977 (0,80%)	
17. /themas/leven-met-als/sociale-gevolgen/	3.790 (0,85%)	2.561 (0,69%)	
18. /kennisplatform/airstacken/	3.652 (0,82%)	3.339 (0,90%)	
19. /nieuws/	3.588 (0,81%)	2.457 (0,66%)	
20. /agenda/als-congres/	3.558 (0,80%)	2.873 (0,77%)	

Onderzoeksprojecten

Het ALS Centrum heeft doelgericht focusgebieden voor haar onderzoek gekozen om zo het beste bij te dragen aan de internationale zoektocht naar behandelingen voor ALS, PSMA en PLS. Hieronder ziet u de onderzoeksprojecten gefinancierd door Stichting ALS Nederland die bij elk focusgebied horen.

Als overkoepelend nieuw project werd Project TryMe gestart om de zoektocht naar een oplossing voor ALS te versnellen. Het project zal met efficiënt opgezette medicijnonderzoeken (trials) nieuwe behandelingen zoeken. Deze behandelingen zijn gericht op verschillende genetische oorzaken van ALS. Het doel van Project TryMe is dat 25% van de ALS-patiënten kan deelnemen aan deze trials.



Projecten rondom ziekteverloop



Project Motor netwerk degeneratie in ALS-beeldvormend/ [MRI-onderzoek](#)

Voor het MRI-onderzoek met 3-Tesla MRI zijn meer dan 1.700 scans gemaakt. Hiermee heeft Nederland een van de grootste MRI-databases van patiënten met ALS, PSMA of PLS in de wereld. Het project Motor Netwerk Degeneratie is zomer 2016 afgerond. Het onderzoek wordt voortgezet in het nieuwe project MRI-onderzoek tesla3 en tesla7. Op deze manier wordt het aantal MRI-scans uitgebreid en wordt steeds meer onderzoek gedaan naar de veranderingen in de hersenen bij ALS, PSMA en PLS.



Project MRI onderzoek met Tesla 3 en Tesla 7

De 7-Tesla MRI is een gloednieuwe MRI-scanner waarmee, door een sterker magneetveld, nog meer details op de scan zichtbaar worden. Voor het ALS-onderzoek kan met deze MRI-scanner bijvoorbeeld specifiek naar de stofwisseling gekeken worden. Het ALS Centrum is in juni 2016 gestart met onderzoek met de 7-tesla MRI. Met dit onderzoek worden de veranderingen in de stofwisseling in de hersenen van ALS-patiënten onderzocht. De onderzoekers bestuderen hoe deze stofwisseling samenhangt met klachten die ALS-patiënten in het dagelijks leven ervaren.

MEASURE studie

Eind 2016 is de MEASURE studie gestart. Er zijn diverse aanwijzingen dat een verhoogde stofwisseling een rol speelt bij het ontstaan en beloop van ALS. Een behoorlijk deel van de ALS-patiënten verliezen gewicht nog voordat ze spierzwakte krijgen. ALS-patiënten eten, voordat ze ziek worden, meer calorieën en vetten terwijl ze een juist lager lichaamsgewicht hebben. Dit wijst op een verhoogde stofwisseling. Een lager lichaamsgewicht en een gewichtsverlies tijdens de ziekte leiden tot een slechtere prognose en kortere overleving. Met calorierijke diëten kan de stofwisseling mogelijk positief worden beïnvloed, met mogelijk een gunstig effect op de overleving. ALS-patiënten en controlepersonen worden gemeten in de nieuwe Bod Pod. Dit is een apparaat dat de lichaamssamenstelling meet. Daarnaast wordt de Quark meting verricht, een meting naar de snelheid van calorieverbranding. Het doel is om de stofwisseling van ALS-patiënten en gezonde controlepersonen te vergelijken en heel specifiek patiënten te selecteren die baat kunnen hebben bij therapeutisch ingrijpen op de stofwisseling door middel van een calorierijk dieet.

Cognitieve en gedragsproblemen bij ALS

Bij 30-50% van de ALS-patiënten bestaan cognitieve of gedragsveranderingen. We noemen dit frontotemporaal syndroom. Hierbij gaat het om klachten, zoals moeite met het vinden van de juiste woorden en geheugenproblemen. In een kleine groep patiënten (10%) is er sprake frontotemporale dementie (FTD). We onderzoeken de cognitieve en gedragsproblemen, omdat we hierdoor meer te weten komen over de ziekte ALS wat ons verder helpt in de zoektocht naar behandelingen en omdat meer kennis over deze klachten de begeleiding bij ALS behandelteams ten goede komt.

Project FTD – Dit onderzoek vindt plaats onder leiding van Prof. dr. Marianne de Visser en Prof. dr. Kees Stam



Samen met het Alzheimercentrum van het VU medisch centrum (VUmc) wordt in het AMC onderzoek gedaan naar hersennetwerken bij ALS-patiënten. In deze studie worden de hersenfuncties met de nieuwste technieken onderzocht om meer te weten te komen over de oorzaak van ALS. Deelnemers uit de [geheugen- en taalstudie](#) werd gevraagd om in het VUmc een magnetoencefalogram (MEG, dit is een geavanceerd hersenfilmpje) te ondergaan. Dit duurde ongeveer 30 minuten. Daarnaast werd hen gevraagd om in het AMC een MRI-scan van de hersenen te ondergaan.

- 1e meting: MEG/MRI: 32 ALS patiënten, 8 ALS-FTD patiënten, 18 FTD patiënten en 18 gezonde proefpersonen
- 2e meting: MEG/MRI: 22 ALS patiënten, 3 ALS-FTD patiënten, 16 FTD patiënten en 18 gezonde proefpersonen

Het onderzoeksteam is tevreden met dit behaalde resultaat- met name de hoeveelheid patiënten die voor de tweede meting is teruggekomen is hoog vergeleken met eerdere onderzoeken. De onderzoekers zijn druk bezig de resultaten te analyseren. We verwachten deze binnen 9 à 12 maanden te kunnen publiceren. Wij verwachten dat er op de MRI scan en de MEG veranderingen te zien zijn die te maken hebben met de cognitieve gedrags stoornissen. Mogelijk zijn deze veranderingen al in een vroeg stadium te zien.

Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen

Risicofactoren, 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, klinische gegevens, bloedmonsters, vragenlijsten en cognitieve testgegevens opgeslagen voor wetenschappelijk onderzoek. Dit vormt de basis voor al het onderzoek naar ALS, PSMA en PLS.

In 2016 is de doorlopende PAN-studie gegroeid met 227 deelnemende patiënten met ALS, PSMA, PLS, Segmentale en Distale SMA (sSMA en dSMA) en PBP.

Het ALS Centrum wil de deelnemende patiënten hartelijk danken. Dankzij hun inzet komen we steeds meer te weten over de risicofactoren voor ALS, PLS en PSMA en aanverwante ziekten.

220 deelnemende patiënten hebben voor de PAN-studie vragenlijsten ingevuld en 200 patiënten hebben bloed gegeven. In 2016 zijn in totaal 340 patiënten benaderd voor het onderzoek. Hiervan heeft nu 65% deelgenomen aan het onderzoek.

Daarnaast hebben 209 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 de controlepersonen en alle huisartspraktijken die hebben meegewerkt, willen wij heel hartelijk bedanken!

De Prospectieve ALS studie Nederland (PAN), loopt sinds 2006. In totaal bevat deze studie nu gegevens van bijna 3.200 patiënten. Deze studie is het grootste population-based ALS onderzoek ter wereld, dankzij samenwerking met verschillende andere Europese landen die exact dezelfde vragenlijsten afnemen. Het ALS Centrum Nederland probeert alle mensen met ALS, PSMA, PLS, Segmentale en Distale SMA en PBP voor deelname aan de PAN-studie te benaderen. Om alle patiënten te vinden hebben we contact met alle ziekenhuizen en ALS behandelteams in Nederland en stemmen we ook af met Spierziekten Nederland.

In totaal hebben er sindsdien 2.852 mensen met ALS, PSMA, PLS Segmentale en Distale SMA en PBP in Nederland bloed gegeven voor het onderzoek. De vragenlijsten zijn door 2.555 patiënten ingevuld. Daarnaast hebben 4.177 controlepersonen bloed gegeven en 4.264 controlepersonen hebben de vragenlijsten ingevuld. Doordat er steeds meer data beschikbaar is kunnen onderzoekers betere analyses doen om de risicofactoren voor ALS te vinden.



Project PSMA

[Project PSMA](#) richt zich op de rol van het immuunsysteem bij de ziekte PSMA (progressieve spinale musculaire atrofie). Bij PSMA zijn er problemen met de perifere motorische neuronen. PSMA uit zich in slapper en dunner wordende spieren en leidt uiteindelijk tot volledige verlamming en overlijden door aantasting van de ademhalingsspieren. Er zijn aanwijzingen dat bij een klein deel van de PSMA-patiënten de oorzaak van de ziekte gevonden kan worden in auto-immunreacties. Met behulp van IPS-cellen (stamcellen die zijn gegroeid vanuit huidcellen van patiënten) zullen we de invloed van antistoffen op de motorische zenuwcellen testen.

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 familiare ALS veroorzaken. In ongeveer 10 procent van de patiënten met ALS komt de ziekte in de familie voor. Echter ook bij de niet familiale vorm, de sporadische ALS, is er deels sprake van genetische oorzaken. Het gaat dan om een wisselwerking tussen genetische aanleg, omgevingsfactoren en leefstijlfactoren. Deze genetische oorzaken zoeken we in Project MinE, het baanbrekende genetische onderzoek naar ALS op wereldwijde schaal.



Het genetische onderzoek vindt plaats onder leiding van Prof. dr. Jan Veldink



Deep resequencing of ALS genes using the MiSeq platform

Met de aanschaf van de Miseq kan het ALS Centrum zelf whole genome sequencing toepassen op een deel van het DNA-profiel.

Doel van dit project was tweeledig:

1. Het aankopen van het MiSeq Illumina apparaat met de daartoe benodigde aanpassing aan het laboratorium
2. Het inzetten van de MiSeq voor het aantonen genetische oorzaken voor ALS

Ad 1.) Het MiSeq apparaat is aangeschaft en in het laboratorium geïnstalleerd. Dit apparaat past op een standaard bureau en is in staat om heel snel, heel veel monsters betrouwbaar te analyseren. Dit is de belangrijkste reden om dit apparaat in ons laboratorium te willen opnemen. Ook de bijbehorende apparatuur (centrifuges, digitale PCR, droplet generator etcen speciale pipetten.) en aanpassingen aan het lab (het apparaat moet trillingsvrij, apart ergens staan,) is gerealiseerd.

Ad 2.) Er zijn inmiddels vele grote projecten 'gedraaid' op de MiSeq, wat inderdaad de snelle en betrouwbare gegevens heeft opgeleverd zoals we mochten verwachten van dit apparaat. Het betrof het bekijken van alle genetische variatie in een aantal kandidaat ALS-genen zoals SRRM2 en PXDNL.



Project Itwin

Onderzoek onder eenenige tweelingen waarbij een van de tweeling ALS heeft. De genetische risicofactoren voor ALS worden bij deze tweelingen onderzocht. Alhoewel eenenige tweelingen wat betreft DNA heel veel op elkaar lijken zijn ze niet identiek. Vroeg in de ontwikkeling van het embryo kunnen al kleine genetische verschillen ontstaan. Van dit tweelingenonderzoek kunnen we leren welk samenspel van genetische factoren invloed heeft op het ontstaan van ALS.



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



In totaal zijn er nu dankzij Project MinE vier nieuwe ALS-genen gevonden. Eind juli hebben de twee publicaties over C21orf2 en NEK1 in het toonaangevende tijdschrift Nature Genetics over deze bevindingen wereldwijd het nieuws gehaald.

De publicaties beschrijven belangrijke nieuwe inzichten in de genetica van sporadische ALS, de vorm van ALS waarbij de ziekte nog niet eerder in de familie voorkwam. Prof. Jan Veldink van het ALS Centrum op het UMC Utrecht: "De studie laat zien dat ALS veel verschillende genetische oorzaken heeft, waarvan de meeste zeldzaam zijn. Die kunnen we alleen vinden met whole genome sequencing, waarbij elke letter van het DNA wordt afgelezen. Deze nieuwe methode is kostbaar en kunnen we enkel realiseren dankzij alle fondsenwerving van Stichting ALS Nederland, de Amsterdam City Swim, Tour du ALS en talloze andere evenementen."

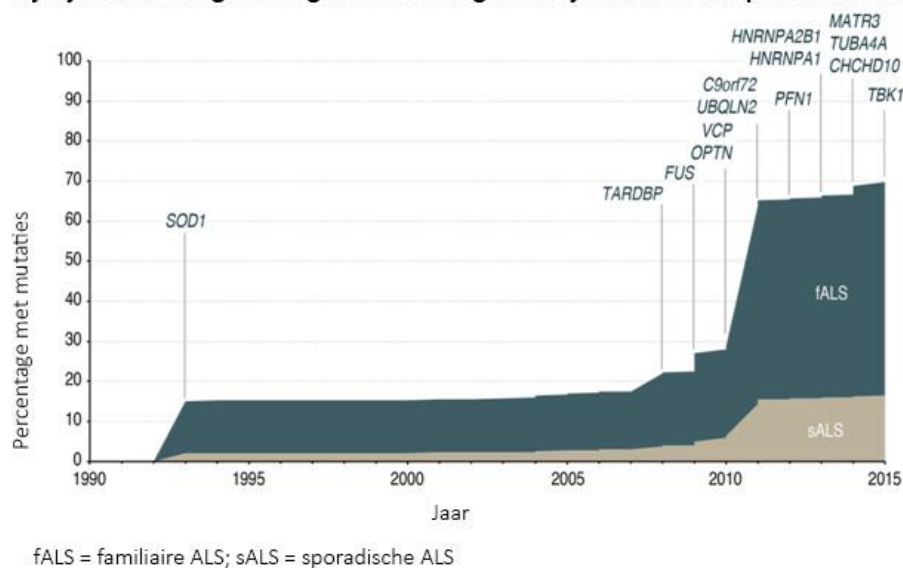
De twee publicaties in Nature Genetics vormen een van de eerste resultaten van Project MinE, waarin het einddoel is om het DNA van 15.000 ALS-patiënten en 7.500 controles te analyseren en zo de genetische basis van ALS te achterhalen.

In totaal zijn er nu dankzij Project MinE vier nieuwe ALS-genen gevonden:

1. [Tuba4A](#)
2. [TBK1](#)
3. [NEK1](#)
4. [C21orf2](#)

De hoge kwaliteit data van Project MinE heeft ervoor gezorgd dat het tempo waarin nieuwe ALS-genen worden gevonden enorm is versneld. In onderstaande grafiek is te zien dat er de afgelopen drie jaar sneller meer ALS-genen zijn gevonden.

Tijlijn ontdekkingen ALS gerelateerde genen bij familiale en sporadische ALS

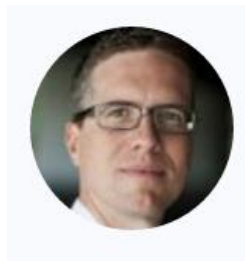


Andere mijlpalen in het kader van Project MinE in 2016 zijn:

1. De realisatie van een publiek toegankelijke MinE databrowser (databrowser.projectmine.com)
2. Het starten van delen van Project MinE data met de wereldwijd gebruikte genetische database in "the Broadinstitute" (gnomAD).
3. De start van een aantal grote multidisciplinaire "working groups" binnen Project MinE waar tussen de 10 en 20 wetenschappers samen werken aan 1 onderwerp.
4. Het FAIR opslaan van Project MinE data (findable, accessible, interoperable and reusable)
5. Het toelaten van externe onderzoekers tot de data na indienen van een kort onderzoeksvoorstel

Translationeel onderzoek: 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.



Het translationele onderzoek vindt plaats op het UMC Utrecht ALS Centrum en Hersencentrum onder leiding van Prof. dr. Jeroen Pasterkamp.

Project 'Totals

[Project TOTALS](#) richt zich op het vertalen van genetische defecten die worden gevonden bij ALS-patiënten naar ziektemechanismen en therapie, met als doel om een behandeling voor ALS te vinden. Onderzoek richt zich onder andere op de rol van het C9orf72-eiwit. Het team van Prof. Jeroen Pasterkamp in het UMC Utrecht Hersencentrum heeft binnen het project TOTALS onderzocht of een gebrek aan C9orf72-eiwit de ziekte ALS in gang zet.



Project 'ALS interactoom

In Project [ALS interactoom](#) bestuderen onderzoekers aan welke eiwitten de ALS-eiwitten zich binden in de motorische zenuwcel. Dit kan belangrijke aanwijzingen geven voor toekomstige behandelingsmogelijkheden.

Internationale samenwerkingsverbanden

Samen optrekken voor beter ALS onderzoek

Het ALS Centrum is de trekker en samenwerkingspartner in veel internationale samenwerkingsverbanden.



Europees netwerk van ALS centra www.encals.eu

Het European Network to Cure of ALS (ENCALS), netwerk van Europese ALS centra, is in 2012 opgericht door Prof. Leonard van den Berg. Het jaarlijkse driedaagse wetenschappelijk ENCALS congres werd in 2016 gehouden in Milaan. Er waren 340 ALS onderzoekers, met name Europees, maar ook van buiten Europa. Eind 2016 waren er 37 ALS Centra verbonden aan ENALS, waarmee de stijgende lijn is voortgezet. 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

NISALS (Neuro Imaging Society in ALS)

ALS Centrum Nederland participeert in NISALS. Het doel van NISALS is om internationale samenwerking te bevorderen op het gebied van beeldonderzoek in ALS. Veel ALS centra wereldwijd hebben MRI-scans van ALS-patiënten en gezonde controlepersonen. Deze centra werken dankzij NISALS internationaal steeds meer samen en delen hun onderzoeksdata. Dit versnelt de bevindingen over het verloop en de verspreiding van ALS in de motor neuronen in de hersenen en het ruggenmerg.

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

SOPHIA – Harmoniseren van werkwijzen

In 2016 is het SOPHIA project afgerond. Een samenwerkingsproject tussen 17 Europese ALS-centra. De centra hebben methoden in ALS-onderzoek op elkaar afgestemd. Hierdoor kunnen onderzoekers elkaars data gebruiken. Het [SOPHIA](#)-project gesubsidieerd door het EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), een initiatief vanuit de Europese Commissie. De standard operating procedures (SOPs) voor elk van de uitkomstmaten staan op de [ENCALS website](#).

Euro-MOTOR project

Euro-MOTOR is een samenwerkingsproject tussen 15 Europese ALS centra gesubsidieerd door de Europese Commissie via het Seventh Framework Programme (FP7, Health Cooperation Programme). Dit project is in 2016 afgerond. Binnen dit project doet men onderzoek naar de oorzaak van ALS door te kijken naar omgevingsfactoren, genetische factoren (DNA), eiwitten, RNA en metabole factoren. Onderzoekers uit Nederland, Ierland en Italië hebben gezamenlijk hun data over risicofactoren in de omgeving geanalyseerd. Hieruit zijn een aantal nieuwe risicofactoren voor ALS gebleken. Het lijkt dat blootstelling aan fijnstof/ dieseluitstoot een risicofactor is voor ALS. Een grotere inname van groenten lijkt beschermend te werken. In 2017 zullen de laatste resultaten uit dit project bekend worden. [Lees ook de final summary van Euro-MOTOR](#)

PYRAMID

[PYRAMID](#) is een samenwerkingsproject tussen drie ALS-centra in Europa (ALS Centrum Nederland, Universiteitshospitaal Jena in Duitsland en de VIB Leuven in België), gericht op factoren die invloed hebben op het ziekteverloop van ALS. Het project PYRAMID (PhenotYpe Research for ALS ModIfyer Discovery) is gestart in juni 2013 en liep tot juni 2016. Het project is gesubsidieerd door E-Rare, het ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. Binnen PYRAMID is onderzoek gedaan naar factoren die van invloed zijn op het verloop van het ziekteproces van ALS.

STRENGTH

Daarnaast is het ALS centrum op het UMC Utrecht deelnemer van het internationale project [STRENGTH](#). Dit project loopt van 2014 tot 2017. STRENGTH is een samenwerkingsproject van 11 Europese ALS Centra, gefinancierd vanuit het EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), een initiatief van de Europese Commissie. ALS-centra uit Ierland, Groot-Brittannië, België, Italië, Duitsland, Zwitserland, Zweden, Frankrijk en Nederland doen mee. ALS Centrum Nederland leidt het onderdeel 'genetica' binnen het project. De Nederlandse deelname aan het project wordt gesubsidieerd door ZonMw.

Geneesmiddelenonderzoek



Project TryMe: Versnellen van de zoektocht naar behandelingen voor ALS, www.projecttryme.eu

Project TryMe is er op gericht de zoektocht naar een oplossing voor ALS te versnellen. Prof. dr. Leonard van den Berg, coördinator ALS Centrum Nederland: “Voor verschillende ALS-genen bekijken onderzoekers wat er door de fout in het gen misgaat in de zenuwcel. Vervolgens wordt in het laboratorium gezocht naar experimentele behandelingen die hierop kunnen ingrijpen. Mogelijk hebben patiënten met verschillende ALS-genen, verschillende behandelingen nodig. In efficiënte trials testen we de effecten van behandelingen. In deze trials gebruiken we wearables (mobiele apparaatjes die op het lichaam gedragen worden, zoals een smart-watch) en e-health dagboekjes waarin patiënten symptomen bijhouden. Het doel is het ontwikkelen van therapie op maat, oftewel personalized medicine.”

Als onderdeel van project TryMe werd gewerkt aan een nieuwe methode voor het meten van spierkracht voor klinische trials (geneesmiddelenonderzoek). Spierkracht is een van de belangrijkste uitkomsten van geneesmiddelenonderzoek. Een betere manier om dit te meten zou trials dus veel efficiënter kunnen maken. Het valide meten van spierkracht kan een hele klus (tijd, inspanning) zijn. Daarom werd in 2016 gestart met ontwikkelen van 'apparatuur' om beter (bij herhaling het zelfde) spierkracht te meten bij ALS en werd met onderzoeksgegevens uit het verleden gekeken of wel alle spieren steeds gemeten moeten worden om een uitspraak te doen over spierkracht bij ALS.



TRICALS voor meer en efficiënter geneesmiddelenonderzoek www.tricals.org

Vrijdag 19 februari 2016 kwamen de hoofdonderzoekers van de grote Europese ALS Centra bijeen op Schiphol om de vorming van een Europees trials consortium te bespreken.

De centra willen samen een netwerk van ALS Centra vormen om internationaal wetenschappelijk geneesmiddelenonderzoek (trials) op te zetten en om meer trials van de farmaceutische industrie aan te trekken. Dit Europese netwerk wil de efficiency van trials verbeteren. Op dit moment functioneert TRICALS als consortium waar patiënten van verschillende Europese landen zich kunnen registreren voor deelname aan medicijnonderzoek. Binnen TRICALS werken Nederland, België, Ierland, Italië, Frankrijk en Zwitserland samen.

Andere landen, zoals Zweden en Spanje, sluiten zich nu ook bij TRICALS aan. In het overleg is besproken dat ook grote landen met een landelijk trials consortium, zoals het Verenigd Koninkrijk, bij TRICALS kunnen aansluiten door data te delen en door samen studies op te zetten. De landen hebben zichzelf ten doel gesteld om dit proces de komende jaren voor Europa te gaan stroomlijnen om veel meer patiënten de kans te geven om aan een trial mee te doen.

De grote ALS Centra van Europa willen meer medicijnonderzoek en efficiënter medicijnonderzoek om de zoektocht naar behandelingen voor ALS te versnellen. Doordat de Europese ALS Centra hun patiënten nog beter op TRICALS gaan wijzen en steeds meer patiënten in meer Europese landen zich gaan registreren op TRICALS is het voor farma en biotech bedrijven in een oogopslag te zien dat veel Europese ALS-patiënten mee willen doen aan geneesmiddelenonderzoek. Op het online TRICALS platform vullen patiënten [driemaandelijks een vragenlijst](#) in, waardoor wij ook vooraf en na afloop van een trial meetgegevens hebben. Deze opzet geeft grote voordelen voor betrouwbaar geneesmiddelenonderzoek.

Wereldwijde richtlijn medicijnonderzoek: ALS Clinical Trial Guidelines meeting

Van 17 tot en met 19 maart 2016 waren 140 neurologen, patiënten, statistici, beleidsmakers en farmaceuten bijeen om te overleggen over medicijnonderzoek voor ALS. Het doel van deze ALS Clinical Trial Guidelines meeting was het verbeteren van de internationale richtlijn voor klinische trials voor ALS. Prof. dr. Leonard van den Berg en dr. Michael van Es vanuit ALS Centrum Nederland waren aanwezig. Leonard van den Berg heeft voorstellen voor meer efficiënte opzet van trial gepresenteerd, welke goed zijn ontvangen. Alle presentaties zijn nu te bekijken via het [Youtube kanaal](#).

Methodologie studie

De farmaceut Biogen wil meer medicijnonderzoek doen naar ALS. Om medicijnonderzoek beter op te kunnen zetten, doen zij eerst een methodologiestudie. Deze studie wordt in verschillende ALS centra wereldwijd uitgevoerd. Het ALS Centrum in het UMC Utrecht is een van de deelnemende centra. De methodologiestudie is in oktober 2016 gestart. In deze studie bekijken onderzoekers wat de beste maten zijn om het verloop van ALS te meten. Dit is belangrijk voor de opzet van nieuw medicijnonderzoek voor ALS.

Samenwerking met farma en biotech bedrijven

In 2016 was het ALS Centrum deelnemend centrum in vier geneesmiddelenstudies. Deze studies worden gefinancierd door de betreffende farmaceutische bedrijven.

- [Vitality-ALS – fase 3 onderzoek – inclusie afgerond](#)
- [CHDR1417 studie](#) – fase 1 onderzoek
- [Levals studie](#) – fase 2a onderzoek
- [Masitinib trial](#) van ABscience (AB10015)

Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg

Het ALS Centrum doet samen met het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde Utrecht onderzoek naar de kwaliteit van zorg, participatie (zolang mogelijk mee doen) en kwaliteit van leven van mensen met ALS en hun mantelzorgers. Ook doen we onderzoek naar de kwaliteit van zorg en hebben we continu projecten om de kwaliteit van zorg voor alle mensen met ALS, PSMA en PLS in Nederland te verbeteren.



Prof. dr. Anne Visser, revalidatiearts leidt het onderzoek naar kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg



Project ALS CarE

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. Binnen het project ALS CarE inventariseren Europese landen de organisatie en kwaliteit van zorg en leven. Aan de hand van de resultaten worden best practices benoemd, zodat landen van elkaar kunnen leren.



Project Informal Caregivers

In dit project onderzoeken we hoe mantelzorgers het beste ondersteund kunnen worden. Mantelzorgers zijn partners of familieleden van mensen met ALS die veel zorg op zich nemen. Zij zijn heel belangrijk voor het welzijn van patiënten. Er moet daarom ook goed voor hen gezorgd worden. Het ALS Centrum ontwikkelt een cursus om deze mensen te ondersteunen. In 2016 werden de interviews met 21 partners uitgeschreven en geanalyseerd. Er werden 4 needs gevonden: meer tijd voor eigen bezigheden, hulp bij aanvraag voorzieningen, lotgenoten contact en begeleiding (counseling). Partners vonden hun eigen behoeften ondergeschikt aan de behoeften van de patiënt. De caregiving situatie is voor ALS partners uniek en intensief door de progressieve letale ziekte waarbij er veel geregeld moet worden (needs) in korte tijd. Deze studie geeft handvaten over hoe een begeleidingsprogramma voor partners er uit zou kunnen zien. Dit begeleidingsprogramma is vervolgens ontwikkeld.



Project Innovatie van ALS-zorg: eHealth

In juni 2016 is een pilot gestart waarbij ALS-patiënten via een app bijhouden hoe het met ze gaat. Patiënt en zorgverlener hebben contact op het moment wanneer dat nodig is. Doel is dat patiënten meer regie krijgen over hun zorg door betere timing van informatie en begeleiding. Door gebruik te maken van de nieuwste zorgtechnologie kunnen we de zorg beter toespitsen op de individuele patiënt. De eerste resultaten zijn heel positief. In 2017 zullen alle patiënten die begeleid worden door het revalidatie team in UMCU de app krijgen zodat er met een grotere groep ervaring kan worden opgedaan. Daarna zal de ALS app de komende jaren ook worden getest door patiënten en behandelaars van andere ALS behandelteams.

In een vragenlijst onderzoek onder 127 ALS-patiënten en 85 mantelzorgers bleek dat de meeste patiënten en mantelzorgers positieve ervaringen met de ALS revalidatiezorg hebben. De ALS-behandelteams kregen als rapportcijfer gemiddeld ongeveer een 8. Patiënten en mantelzorgers vinden vrijwel allemaal dat ze veel regie over hun zorg hebben, ze vinden gemiddeld genomen dat de zorg niet te zwaar belastend is en de grootste groep vindt dat behandelaars hen de juiste informatie op de juiste tijd geven. Toch geeft een aantal patiënten en mantelzorgers suggesties ter verbetering. Ze vinden dat de begeleiding nog proactiever kan en de planning van afspraken flexibeler. Het ALS Centrum probeert dit nu met de inzet van de ALS Thuismeten app verder te verbeteren.

Facts-2-ALS studie – ZonMw en Spierfonds

"Aerobic exercise and cognitive behavioural therapy in ALS: optimizing quality of life", gefinancierd door ZonMw. Dit onderzoek richt zich op a) determinanten van participatie beperkingen bij ALS. Er wordt een overzicht gegeven van het bewijs voor psychologische factoren gerelateerd aan kwaliteit van leven bij ALS en b) wordt het effect van twee behandelingen geanalyseerd: aerobe fysieke training en cognitieve gedragstherapie, die beide beogen de mate van functioneren en de kwaliteit van leven bij patiënten met ALS te optimaliseren. In 2016 kon de studie afgerond worden. In 2017 worden de analyses gedaan en verschijnt het proefschrift.



Richtlijnproject ALS

Het [Richtlijnproject ALS](#) richt zich op de update van de multidisciplinaire behandelrichtlijn fysiotherapie, ergotherapie en logopedie die in 2012 is verschenen en de evaluatie van het gebruik van deze richtlijn door fysiotherapeuten, ergotherapeuten en logopedisten in de zorg voor patiënten met ALS/PSMA/PLS. Een belangrijk doel van het ALS Centrum Nederland is het verbeteren van de zorg en begeleiding voor mensen met ALS. Om kwalitatief hoogwaardige zorg te leveren wordt gewerkt volgens richtlijnen. De richtlijn uit 2012 biedt een systematische leidraad voor optimale ergotherapeutische, fysiotherapeutische en logopedische zorg voor aan patiënten met ALS. Deze richtlijn is gebaseerd op de stand van zaken van de wetenschappelijke literatuur en de inzichten binnen de beroepsgroepen anno 2011. Om van praktische waarde te zijn dienen richtlijnen regelmatig te worden beoordeeld op actualiteit. Daarnaast is het van belang na te gaan in hoeverre paramedici de aanbevelingen uit de richtlijn daadwerkelijk volgen in de zorg aan mensen met ALS. Beoogd wordt dat kennis uit de multidisciplinaire ALS richtlijn gebruikt wordt door paramedici, dat er terugkoppeling plaatsvindt over toepasbaarheid in de dagelijkse praktijk en dat de richtlijnen op grond hiervan worden herzien, zodat ze voor professionals en patiënten actueel, hanteerbaar en werkzaam zijn.

Het uiteindelijke doel van het project is het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met ALS. Dit doel hopen we te bereiken door:

- de multidisciplinaire behandelrichtlijn ALS: ergotherapie, fysiotherapie en logopedie bij te stellen d.m.v. een update van de literatuur en nieuwe inzichten binnen de beroepsgroepen;
- het daadwerkelijke gebruik van de richtlijn binnen de beroepsgroepen ergotherapie, fysiotherapie en logopedie te evalueren en op basis van de belemmerende en bevorderende factoren die therapeuten ervaren in het gebruik van de richtlijn, het werken volgens de richtlijn te bevorderen;
- een patiëntversie van de multidisciplinaire richtlijn ALS te ontwikkelen en
- zowel een Nederlandse als een Engelse versie van de multidisciplinaire behandelrichtlijn ALS uit te brengen zodat de richtlijn ook internationaal verspreid kan worden.

Publicaties

In 2016 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 het volledige artikel lezen. Pubmed is de database van alle medische publicaties wereldwijd. Van alle andere artikelen staat op Pubmed de Engelstalige samenvatting (abstract). U kunt ook full-text artikelen vinden via de profielen van onze onderzoekers op Researchgate. Bekijk bijvoorbeeld de profielen van [dr. Michael van Es](#) en [prof. Jeroen Pasterkamp](#).

Is een artikel full-text niet beschikbaar? Mail naar info@als-centrum.nl voor de pdf.

UMC Utrecht:

Ziekteverloop, diagnose, kwaliteit van leven en trials

1. van Groenestijn AC, Verschuren O, Schröder CD, van den Berg LH, Visser-Meily JM. The Åstrand-Ryhming Test is not a Feasible Measure in Ambulatory Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuromuscul Dis.* 2016 29;3(4):539-544.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016;15:1182-94.
3. Visser AE, Verduyn Lunel FM, Veldink JH, van den Berg LH. No association between Borrelia burgdorferi antibodies and amyotrophic lateral sclerosis in a case-control study. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):227-230. doi: 10.1111/ene.13197. Epub 2016 Nov 7.
4. Janssens AI, Ruytings M, Al-Chalabi A, Chio A, Hardiman O, Mcdermott CJ, Meyer T, Mora G, Van Damme P, van den Berg LH, Vanhaecht K, Winkler AS, Sermeus W; ALS-CARE Consortium. A mapping review of international guidance on the management and care of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17:325-36.
5. Van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:107.
6. van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. ALS, a heterogeneous disorder. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:A9658.
7. van Eijk RP, van den Berg LH. Comment: Plateaus and reversals in ALS disease course or limitations of trial design? *Neurology* 2016;86:811.
8. Meininger V, Genge A, van den Berg LH, Robberecht W, Ludolph A, Chio A, Kim SH, Leigh PN, Kiernan MC, Shefner JM, Desnuelle C, Morrison KE, Petri S, Boswell D, Temple J, Mohindra R, Davies M, Bullman J, Rees P, Lavrov A; NOG112264 Study Group. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* Epub.
9. Rooney J, Fogh I, Westeneng HJ, Vajda A, McLaughlin R, Heverin M, Jones A, van Eijk R, Calvo A, Mazzini L, Shaw C, Morrison K, Shaw PJ, Robberecht W, Van Damme P, Al-Chalabi A, van den Berg L, Chiò A, Veldink J, Hardiman O. C9orf72 expansion differentially affects males with spinal onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Epub 2016 Sep 23.

Genetica ALS

10. Van Rheenen W, Shatunov A, Dekker AM, McLaughlin RL, Diekstra FP, Pulit SL, van der Spek RA, Vösa U, de Jong S, Robinson MR, Yang J, Fogh I, van Doormaal PT, Tazelaar GH, Koppers M, Blokhuis AM, Sproviero W, Jones AR, Kenna KP, van Eijk KR, Harschnitz O, Schellevis RD, Brands WJ, Medic J, Menelaou

A, Vajda A, Ticozzi N, Lin K, Rogelj B, Vrabec K, Ravnik-Glavač M, Koritnik B, Zidar J, Leonardis L, Grošelj LD, Millicamps S, Salachas F, Meininger V, de Carvalho M, Pinto S, Mora JS, Rojas-García R, Polak M, Chandran S, Colville S, Swingler R, Morrison KE, Shaw PJ, Hardy J, Orrell RW, Pittman A, Sidle K, Fratta P, Malaspina A, Topp S, Petri S, Abdulla S, Drepper C, Sendtner M, Meyer T, Ophoff RA, Staats KA, Wiedau-Pazos M, Lomen-Hoerth C, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Elman L, McCluskey L, Basak AN, Tunca C, Hamzeiy H, Parman Y, Meitinger T, Lichtner P, Radivojkov-Blagojevic M, Andres CR, Maurel C, Bensimon G, Landwehrmeyer B, Brice A, Payan CA, Saker-Delye S, Dürr A, Wood NW, Tittmann L, Lieb W, Franke A, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Amouyel P, Tzourio C, Dartigues JF, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Estrada K, Hofman A, Curtis C, Blauw HM, van der Kooij AJ, de Visser M, Goris A, Weber M, Shaw CE, Smith BN, Pansarasa O, Cereda C, Del Bo R, Comi GP, D'Alfonso S, Bertolin C, Sorarù G, Mazzini L, Pensato V, Gellera C, Tiloca C, Ratti A, Calvo A, Moglia C, Brunetti M, Arcuti S, Capozzo R, Zecca C, Lunetta C, Penco S, Riva N, Padovani A, Filosto M, Muller B, Stuit RJ; PARALS Registry; SLALOM Group; SLAP Registry; FALS Sequencing Consortium; SLAGEN Consortium; NNIPPS Study Group, Blair I, Zhang K, McCann EP, Fifita JA, Nicholson GA, Rowe DB, Pamphlett R, Kiernan MC, Grosskreutz J, Witte OW, Ringer T, Prell T, Stubendorff B, Kurth I, Hübner CA, Leigh PN, Casale F, Chio A, Beghi E, Pupillo E, Tortelli R, Logroscino G, Powell J, Ludolph AC, Weishaupt JH, Robberecht W, Van Damme P, Franke L, Pers TH, Brown RH, Glass JD, Landers JE, Hardiman O, Andersen PM, Corcia P, Vourc'h P, Silani V, Wray NR, Visscher PM, de Bakker PI, van Es MA, Pasterkamp RJ, Lewis CM, Breen G, Al-Chalabi A*, van den Berg LH*, Veldink JH*. Genome-wide association analyses 1 identify new risk variants 2 and the genetic architecture of ALS. *Nature Gen.* 2016;48(9):1043-8

11. Kenna KP, van Doormaal PT, Dekker AM, Ticozzi N, Kenna BJ, Diekstra FP, van Rheenen W, van Eijk KR, Jones AR, Keagle P, Shatunov A, Sproviero W, Smith BN, van Es MA, Topp SD, Kenna A, Miller JW, Fallini C, Tiloca C, McLaughlin RL, Vance C, Troakes C, Colombrita C, Mora G, Calvo A, Verde F, Al-Sarraj S, King A, Calini D, de Belleruche J, Baas F, van der Kooij AJ, de Visser M, Ten Asbroek AL, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Muñoz-Blanco JL, Strom TM, Meitinger T, Morrison KE; SLAGEN Consortium, Lauria G, Williams KL, Leigh PN, Nicholson GA, Blair IP, Leblond CS, Dion PA, Rouleau GA, Pall H, Shaw PJ, Turner MR, Talbot K, Taroni F, Boylan KB, Van Blitterswijk M, Rademakers R, Esteban-Pérez J, García-Redondo A, Van Damme P, Robberecht W, Chio A, Gellera C, Drepper C, Sendtner M, Ratti A, Glass JD, Mora JS, Basak NA, Hardiman O, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt JH, Brown RH Jr, Al-Chalabi A, Silani V, Shaw CE, van den Berg LH*, Veldink JH*, Landers JE*. NEK1 variants confer susceptibility to ALS. *Nature Gen* 2016;48(9):1037-42.

12. Gaastra B, Shatunov A, Pulit S, Jones AR, Sproviero W, Gillett A, Chen Z, Kirby J, Fogh I, Powell JF, Leigh PN, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, van den Berg LH, Veldink JH, Lewis CM, Al-Chalabi A. Rare genetic variation in UNC13A may modify survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016 Sep 1:1-7. [Epub ahead of print]

13. Fogh I, Lin K, Tiloca C, Rooney J, Gellera C, Diekstra FP, Ratti A, Shatunov A, van Es MA, Proitsi P, Jones A, Sproviero W, Chiò A, McLaughlin RL, Sorarù G, Corrado L, Stahl D, Del Bo R, Cereda C, Castellotti B, Glass JD, Newhouse S, Dobson R, Smith BN, Topp S, van Rheenen W, Meininger V, Melki J, Morrison KE, Shaw PJ, Leigh PN, Andersen PM, Comi GP, Ticozzi N, Mazzini L, D'Alfonso S, Traynor BJ, Van Damme P, Robberecht W, Brown RH, Landers JE, Hardiman O, Lewis CM, van den Berg LH, Shaw CE, Veldink JH, Silani V, Al-Chalabi A, Powell J. Association of a Locus in the CAMTA1 gene with survival in patients with sporadic ALS. *JAMA Neurol* 2016;73:812-20.

14. Lill CM, Rengmark A, Pihlstrøm L, Fogh I, Shatunov A, Sleiman PM, Wang LS, Liu T, Lassen CF, Meissner E, Alexopoulos P, Calvo A, Chio A, Dizdar N, Faltraco F, Forsgren L, Kirchheiner J, Kurz A, Larsen JP, Liebsch M, Linder J, Morrison KE, Nissbrandt H, Otto M, Pahnke J, Partch A, Restagno G, Rujescu D, Schnack C, Shaw CE, Shaw PJ, Tumani H, Tysnes OB, Valladares O, Silani V, van den Berg LH, van Rheenen W, Veldink JH, Lindenberger U, Steinhagen-Thiessen E; SLAGEN Consortium, Teipel S, Perneczky R, Hakonarson H, Hampel H, von Arnim CA, Olsen JH, Van Deerlin VM, Al-Chalabi A, Toft M, Ritz B, Bertram L. The role of TREM2 R47H as a risk factor for Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, ALS, and Parkinson's disease. *Alzheimers Dement* 2015;11:1407-16.

15. Dekker AM, Seelen M, van Doormaal PT, van Rheenen W, Bothof RJ, van Riessen T, Brands WJ, van

der Kooi AJ, de Visser M, Voermans NC, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH, van Es MA. Large-scale screening in sporadic ALS identifies genetic modifiers in C9orf72 repeat carriers. *Neurobiol Aging* 2016;39:220.

16. Sproviero W, Shatunov A, Stahl D, Shoai M, van Rheenen W, Jones AR, Al-Sarraj S, Andersen PM, Bonini NM, Conforti FL, Van Damme P, Daoud H, Del Mar Amador M, Fogh I, Forzan M, Gaastra B, Gellera C, Gitler AD, Hardy J, Fratta P, La Bella V, Le Ber I, Van Langenhove T, Lattante S, Lee YC, Malaspina A, Meininger V, Millicamps S, Orrell R, Rademakers R, Robberecht W, Rouleau G, Ross OA, Salachas F, Sidle K, Smith BN, Soong BW, Sorarù G, Stevanin G, Kabashi E, Troakes C, van Broeckhoven C, Veldink JH, van den Berg LH, Shaw CE, Powell JF, Al-Chalabi A. ATXN2 trinucleotide repeat length correlates with risk of ALS. *Neurobiol Aging*. Epub 2016 Nov 24.

17. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol*. Epub 2016 Dec 16. Review.

Genetica algemeen

18. Sliker RC, van Iterson M, Luijk R, Beekman M, Zhernakova DV, Moed MH, Mei H, van Galen M, Deelen P, Bonder MJ, Zhernakova A, Uitterlinden AG, Tigchelaar EF, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, van der Kallen CJ, Hofman A, van Heemst D, de Geus EJ, van Dongen J, Deelen J, van den Berg LH, van Meurs J, Jansen R, 't Hoen PA, Franke L, Wijmenga C, Veldink JH, Swertz MA, van Greevenbroek MM, van Duijn CM, Boomsma DI; BIOS consortium., Slagboom PE, Heijmans BT. Age-related accrual of methylomic variability is linked to fundamental ageing mechanisms. *Genome Biol*. 2016 22;17(1):191.

19. Dekkers KF, van Iterson M, Sliker RC, Moed MH, Bonder MJ, van Galen M, Mei H, Zhernakova DV, van den Berg LH, Deelen J, van Dongen J, van Heemst D, Hofman A, Hottenga JJ, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Tigchelaar EF, Uitterlinden AG, Willemsen G, Zhernakova A, Franke L, 't Hoen PA, Jansen R, van Meurs J, Boomsma DI, van Duijn CM, van Greevenbroek MM, Veldink JH, Wijmenga C; BIOS Consortium, van Zwet EW, Slagboom PE, Jukema JW, Heijmans BT. Blood lipids influence DNA methylation in circulating cells. *Genome Biol* 2016;17:138.

20. McCarthy S, Das S, Kretschmar W, Delaneau O, Wood AR, Teumer A, Kang HM, Fuchsberger C, Danecek P, Sharp K, Luo Y, Sidore C, Kwong A, Timpson N, Koskinen S, Vrieze S, Scott LJ, Zhang H, Mahajan A, Veldink J, Peters U, Pato C, van Duijn CM, Gillies CE, Gandin I, Mezzavilla M, Gilly A, Cocca M, Traglia M, Angius A, Barrett JC, Boomsma D, Branham K, Breen G, Brummett CM, Busonero F, Campbell H, Chan A, Chen S, Chew E, Collins FS, Corbin LJ, Smith GD, Dedoussis G, Dorr M, Farmaki AE, Ferrucci L, Forer L, Fraser RM, Gabriel S, Levy S, Groop L, Harrison T, Hattersley A, Holmen OL, Hveem K, Kretzler M, Lee JC, McGue M, Meitinger T, Melzer D, Min JL, Mohlke KL, Vincent JB, Nauck M, Nickerson D, Palotie A, Pato M, Pirastu N, McInnis M, Richards JB, Sala C, Salomaa V, Schlessinger D, Schoenherr S, Slagboom PE, Small K, Spector T, Stambolian D, Tuke M, Tuomilehto J, Van den Berg LH, Van Rheenen W, Volker U, Wijmenga C, Toniolo D, Zeggini E, Gasparini P, Sampson MG, Wilson JF, Frayling T, de Bakker PI, Swertz MA, McCarroll S, Kooperberg C, Dekker A, Altshuler D, Willer C, Iacono W, Ripatti S, Soranzo N, Walter K, Swaroop A, Cucca F, Anderson CA, Myers RM, Boehnke M, McCarthy MI, Durbin R; Haplotype Reference Consortium. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet* 2016;48:1279-83.

21. van Dongen J, Nivard MG, Willemsen G, Hottenga JJ, Helmer Q, Dolan CV, Ehli EA, Davies GE, van Iterson M, Breeze CE, Beck S; BIOS Consortium, Suchiman HE, Jansen R, van Meurs JB, Heijmans BT, Slagboom PE, Boomsma DI. Genetic and environmental influences interact with age and sex in shaping the human methylome. *Nat Commun* 2016;7:11115

22. Ricaño-Ponce I, Zhernakova DV, Deelen P, Luo O, Li X, Isaacs A, Karjalainen J, Di Tommaso J, Borek ZA, Zorro MM, Gutierrez-Achury J, Uitterlinden AG, Hofman A, van Meurs J; BIOS consortium; Lifelines Cohort Study, Netea MG, Jonkers IH, Withoff S, van Duijn CM, Li Y, Ruan Y, Franke L, Wijmenga C, Kumar V. Refined mapping of autoimmune disease associated genetic variants with gene expression suggests an important role for non-coding RNAs. *J Autoimmun* 2016;68:62-74.

23. Martiniano R, Caffell A, Holst M, Hunter-Mann K, Montgomery J, Müldner G, McLaughlin RL, Teasdale MD, van Rheenen W, Veldink JH, van den Berg LH, Hardiman O, Carroll M, Roskams S, Oxley J,

Morgan C, Thomas MG, Barnes I, McDonnell C, Collins MJ, Bradley DG. Genomic signals of migration and continuity in Britain before the Anglo-Saxons. *Nat Commun* 2016;7:10326.

24. Kremer PH, Koeleman BP, Rinkel GJ, Diekstra FP, van den Berg LH, Veldink JH, Klijn CJ. Susceptibility loci for sporadic brain arteriovenous malformation; a replication study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:693-6.

25. Bonder MJ, Luijk R, Zhernakova DV, Moed M, Deelen P, Vermaat M, van Iterson M, van Dijk F, van Galen M, Bot J, Sliker RC, Jhamai PM, Verbiest M, Suchiman HE, Verkerk M, van der Breggen R, van Rooij J, Lakenberg N, Arindrarto W, Kielbasa SM, Jonkers I, van 't Hof P, Nooren I, Beekman M, Deelen J, van Heemst D, Zhernakova A, Tigchelaar EF, Swertz MA, Hofman A, Uitterlinden AG, Pool R, van Dongen J, Hottenga JJ, Stehouwer CD, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, van den Berg LH, van Zwet EW, Mei H, Li Y, Lemire M, Hudson TJ; BIOS Consortium., Slagboom PE, Wijmenga C, Veldink JH, van Greevenbroek MM, van Duijn CM, Boomsma DI, Isaacs A, Jansen R, van Meurs JB, 't Hoen PA, Franke L, Heijmans BT. Disease variants alter transcription factor levels and methylation of their binding sites. *Nat Genet.* Epub 2016 Dec 5.

26. Zhernakova DV, Deelen P, Vermaat M, van Iterson M, van Galen M, Arindrarto W, van 't Hof P, Mei H, van Dijk F, Westra HJ, Bonder MJ, van Rooij J, Verkerk M, Jhamai PM, Moed M, Kielbasa SM, Bot J, Nooren I, Pool R, van Dongen J, Hottenga JJ, Stehouwer CD, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, Zhernakova A, Li Y, Tigchelaar EF, de Klein N, Beekman M, Deelen J, van Heemst D, van den Berg LH, Hofman A, Uitterlinden AG, van Greevenbroek MM, Veldink JH, Boomsma DI, van Duijn CM, Wijmenga C, Slagboom PE, Swertz MA, Isaacs A, van Meurs JB, Jansen R, Heijmans BT, 't Hoen PA, Franke L. Identification of context-dependent expression quantitative trait loci in whole blood. *Nat Genet.* Epub 2016 Dec 5.

27. Francioli LC, Cretu-Stancu M, Garimella KV, Fromer M, Kloosterman WP; Genome of the Netherlands consortium., Samocha KE, Neale BM, Daly MJ, Banks E, DePristo MA, de Bakker PI. A framework for the detection of de novo mutations in family-based sequencing data. *Eur J Hum Genet.* Epub 2016 Nov 23.

ALS Neuroimaging/ beeldvormend onderzoek

28. Westeneng HJ, Walhout R, Straathof M, Schmidt R, Hendrikse J, Veldink JH, van den Heuvel MP, van den Berg LH. Widespread structural brain involvement in ALS is not limited to the C9orf72 repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Dec;87(12):1354-1360.

29. van der Burgh HK, Schmidt R, Westeneng HJ, de Reus MA, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Deep learning predictions of survival based on MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016 11;13:361-369.

30. Schmidt R, de Reus MA, Scholtens LH, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Simulating disease propagation across white matter connectome reveals anatomical substrate for neuropathology staging in ALS. *Neuroimage* 2016;124:762-9.

31. Müller HP, Turner MR, Grosskreutz J, Abrahams S, Bede P, Govind V, Prudlo J, Ludolph AC, Filippi M, Kassubek J; Neuroimaging Society in ALS (NiSALS) DTI Study Group. A large-scale multicenter cerebral diffusion tensor imaging study in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:570-9.

Ziektemodellen voor ALS

32. Sudria-Lopez E, Koppers M, de Wit M, van der Meer C, Westeneng HJ, Zundel CA, Youssef SA, Harkema L, de Bruin A, Veldink JH, van den Berg LH*, Pasterkamp RJ*. Full ablation of C9orf72 in mice causes immune system-related pathology and neoplastic events but no motor neuron defects. *Acta Neuropathol* 2016;132:145-7.

33. Blokhuis AM, Koppers M, Groen EJ, van den Heuvel DM, Dini Modigliani S, Anink JJ, Fumoto K, van Diggelen F, Snelting A, Sooda P, Verheijen BM, Demmers JA, Veldink JH, Aronica E, Bozzoni I, den Hertog J, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Comparative interactomics analysis of different ALS-associated proteins identifies converging molecular pathways. *Acta Neuropathol* 2016;132:175-96.

34. Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, Jansen MD, Kling S, Vieira De Sá R, Vlam L, van Rheenen W, Karst H, Wierenga CJ, Pasterkamp RJ, van der Pol WL. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy iPSC-derived model. *Ann Neurol* 2016;80:71-88.
35. Engelen-Lee J, Blokhuis AM, Spliet WGM, Pasterkamp RJ, Aronica E, Demmers JAA, Broekhuizen R, Nardo G, Bovenschen N, Van Den Berg LH. Proteomic profiling of the spinal cord in ALS: decreased ATP5D levels suggest synaptic dysfunction in ALS pathogenesis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. Epub 2016 Nov 29.
36. El Oussini H, Bayer H, Scekcic-Zahirovic J, Vercruyssen P, Sinniger J, Dirrig-Grosch S, Dieterlé S, Echaniz-Laguna A, Larmet Y, Müller K, Weishaupt JH, Thal DR, van Rheenen W, van Eijk K, Lawson R, Monassier L, Maroteaux L, Roumier A, Wong PC, van den Berg LH, Ludolph AC, Veldink JH, Witting A, Dupuis L. Serotonin 2B receptor slows disease progression and prevents degeneration of spinal cord mononuclear phagocytes in ALS. *Acta Neuropathol* 2016;131:465-80.

ALS mimics en andere neuromusculaire aandoeningen

37. Wadman RI, Stam M, Jansen MD, van der Weegen Y, Wijngaarde CA, Harschnitz O, Soodar P, Braun KP, Dooijes D, Lemmink HH, van den Berg LH, van der Pol WL. A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. *PLoS One*. 2016 Nov 28;11(11):e0167087.
38. Kruitwagen-Van Reenen ET, Wadman RI, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder C, van der Pol WL. Correlates of health related quality of life in adult patients with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2016 54(5):850-855.
39. Haakma W, Jongbloed BA, Froeling M, Goedee HS, Bos C, Leemans A, van den Berg LH, Hendrikse J, van der Pol WL. MRI shows thickening and altered diffusion in the median and ulnar nerves in multifocal motor neuropathy. *Eur Radiol*. 2016 Sep 21. [Epub ahead of print]
40. Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, Jansen MD, Kling S, Vieira de Sá R, Vlam L, van Rheenen W, Karst H, Wierenga CJ, Pasterkamp RJ, van der Pol WL. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016;80:71-88.
41. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, van Es MA, Nikolakopoulos S, Visser LH, van den Berg LH. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. Epub 2016 Dec 7.
42. Erdmann PG, Teunissen LL, van den Berg LH, Notermans NC, Schröder CD, Bongers BC, van Meeteren NL. Validity of the shuttle walk test as a functional assessment of walking ability in individuals with polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2016 Sep 6 [Epub ahead of print]
43. Visser NA, Notermans NC, Teding van Berkhout F, van den Berg LH, Vrancken AF. Chronic obstructive pulmonary disease is not a risk factor for polyneuropathy: A prospective controlled study. *Chron Respir Dis* 2016. [Epub ahead of print]
44. Draak TH, Gorson KC, Vanhoutte EK, van Nes SI, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Does ability to walk reflect general functionality in inflammatory neuropathies? *J Peripher Nerv Syst* 2016;21:74-81.
45. Huijbers MG, Niks EH, Klooster R, de Visser M, Kuks JB, Veldink JH, Klarenbeek P, Van Damme P, de Baets MH, van der Maarel SM, van den Berg LH, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking ALS. *Neuromuscul Disord* 2016;26:350-353.
46. Draak TH, Gorson KC, Vanhoutte EK, van Nes SI, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Correlation of the patient's reported outcome Inflammatory-RODS with an objective metric in immune-mediated neuropathies. *Eur J Neurol* 2016;23:1248-53.
47. Stork AC, Cats EA, Vlam L, Heezius E, Rooijackers S, Herpers B, de Jong BA, Rijkers G, van Strijp J, Notermans NC, van den Berg LH, van der Pol WL. Classical and lectin complement pathway activity in polyneuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *J Neuroimmunol* 2016;290:76-9.

AMC

Ziekteverloop en kwaliteit van leven

1. Creemers H, de Morée S, Veldink JH, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Factors related to caregiver strain in ALS: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jul;87(7):775-81.
2. Pols J, Limburg S. A Matter of Taste? Quality of Life in Day-to-Day Living with ALS and a Feeding Tube. *Cult Med Psychiatry*. 2016;40(3):361-82.
3. Seeber AA, Pols AJ, Hijdra A, Grupstra HF, Willems DL, de Visser M. Experiences and reflections of patients with motor neuron disease on breaking the news in a two-tiered appointment: a qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2016 Feb 2. pii: bmjpscare-2015-000977.

FTD en FTD syndroom

4. Govaarts R, Beeldman E, Kampelmacher MJ, van Tol MJ, van den Berg LH, van der Kooij AJ, Wijkstra PJ, Zijnen-Suyker M, Cobben NA, Schmand BA, de Haan RJ, de Visser M, Raaphorst J. The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival. *J Neurol*. 2016;263(12):2476-2483.
5. Watanabe Y, Beeldman E, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Masuda M, Atsuta N, Ito S, Adachi T, Adachi Y, Yokota O, Oda M, Hanashima R, Ogino M, Ichikawa H, Hasegawa K, Kimura H, Shimizu T, Aiba I, Yabe H, Kanba M, Kusumi K, Aoki T, Hiroe Y, Watanabe H, Nishiyama K, Nomoto M, Sobue G, Nakashima K; ALS-FTD-Q-J Research Group. Japanese version of the ALS-FTD-Questionnaire (ALS-FTD-Q-J). *J Neurol Sci*. 2016 Aug 15;367:51-5.
6. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):611-9.

Pathologie

7. Schipper LJ, Raaphorst J, Aronica E, Baas F, de Haan R, de Visser M, Troost D. Prevalence of brain and spinal cord inclusions, including dipeptide repeat proteins, in patients with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: a systematic neuropathological review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016 Oct;42(6):547-60.
8. Brambilla L, Guidotti G, Martorana F, Iyer AM, Aronica E, Valori CF, Rossi D. Disruption of the astrocytic TNFR1-GDNF axis accelerates motor neuron degeneration and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2016 Jul 15;25(14):3080-3095.
9. Bahia El Idrissi N, Bosch S, Ramaglia V, Aronica E, Baas F, Troost D. Complement activation at the motor end-plates in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Apr 7;13(1):72.
10. Jesse CM, Bushuven E, Tripathi P, Chandrasekar A, Simon CM, Drepper C, Yamoah A, Dreser A, Katona I, Johann S, Beyer C, Wagner S, Grond M, Nikolin S, Anink J, Troost D, Sendtner M, Goswami A, Weis J. ALS-Associated Endoplasmic Reticulum Proteins in Denervated Skeletal Muscle: Implications for Motor Neuron Disease Pathology. *Brain Pathol*. 2016 Oct 28. doi: 10.1111/bpa.12453.
11. Ruegsegger C, Maharjan N, Goswami A, Filézac de L'Etang A, Weis J, Troost D, Heller M, Gut H, Saxena S. Aberrant association of misfolded SOD1 with Na(+)/K(+)ATPase- α 3 impairs its activity and contributes to motor neuron vulnerability in ALS. *Acta Neuropathol*. 2016 Mar;131(3):427-51.

Algemeen neuromusculaire aandoeningen

12. Deenen JC, van Doorn PA, Faber CG, van der Kooij AJ, Kuks JB, Notermans NC, Visser LH, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL, van Engelen BG. The epidemiology of neuromuscular disorders: Age at onset and gender in the Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2016 Jul;26(7):447-52.

