

**Verslag activiteiten  
ALS Centrum Nederland  
2015**



**Prof. dr. Leonard van den Berg**  
**Coördinator ALS Centrum Nederland**

# Inhoud

2015: Stroomversnelling in onderzoek	3
Doelstelling ALS Centrum Nederland	3
Mijlpalen van het ALS Centrum	4
Zorg	5
Verspreiden van kennis: ALS Kennisplatform	6
Onderzoeksprojecten	9
Projecten rondom ziekteverloop	9
Onderzoek naar de oorzaak: risicofactoren en genen	10
Translationeel onderzoek: Van gen naar functie	12
Internationale samenwerkingsverbanden	12
Geneesmiddelenonderzoek	13
Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg	14
Publicaties	15

## 2015: Stroomversnelling in onderzoek

In 2015 zagen we dankzij toegenomen onderzoeksfinanciering een stroomversnelling in het onderzoek naar ALS, PLS en PSMA.

Ook in 2015 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)

## 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

Dankzij intensieve internationale samenwerking en toegenomen onderzoeksfinanciering is er een stroomversnelling in het onderzoek naar ALS. Het ALS Centrum Nederland met vooraanstaande wetenschappers als Leonard van den Berg, Jeroen Pasterkamp en Jan Veldink, lopen voorop in deze internationale ontwikkelingen.

- 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 2015 bevatte de ALS Database en Biobank gegevens van 3.000 patiënten.**
- **Het Europese netwerk van ALS Centra ENCALS had eind 2015 32 aangesloten ALS Centra.** Leonard van den Berg, coördinator ALS Centrum Nederland, is oprichter en voorzitter van ENCALS.
- **Eind 2015 deden 16 landen mee aan Project MinE en waren meer dan 5.000 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 500 patiënten hebben zich geregistreerd bij het internationale platform voor genesmiddelenonderzoek TRICALS.** Naast Nederland, zijn nu ook België, Italië en Zwitserland aangesloten bij TRICALS. Dit internationale platform is door ALS Centrum Nederland opgericht om de vertaalslag naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te versnellen.
- **Prof. dr. Leonard van den Berg won de Winklermedaille 2015** van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. De jury was unaniem van mening dat professor Van den Berg de afgelopen vijf jaar de grootste bijdrage heeft geleverd aan de neurologische wetenschap.
- **Op 18 november 2015 heeft Prof. dr. Jan Veldink zijn oratie uitgesproken, de lezing waarin hij zijn visie op het onderzoek voor de komende jaren uiteen heeft gezet.** Eerder dit jaar was Veldink al benoemd tot hoogleraar Humane neurogenetica op het UMC Utrecht Hersencentrum.
- **In 2015 hebben vijf medewerkers succesvol hun proefschrift verdedigd.**
  1. Frank Diekstra, oktober 2015, UMC Utrecht  
"Amyotrophic lateral sclerosis: genetic susceptibility factors and pleiotropy" [Nieuwsbericht](#)
  2. Mark Huisman, oktober 2015, UMC Utrecht  
"Exogenous risk factors for amyotrophic lateral sclerosis" [Nieuwsbericht](#)
  3. Lotte Vlam, september 2015, UMC Utrecht  
"Multifocal motor neuropathy and progressive muscular atrophy: pathophysiological similarities and differences" [Nieuwsbericht](#)
  4. Meinie Seelen, juni 2015, UMC Utrecht  
"Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis; lifestyle, environment and genetics" [Nieuwsbericht](#)
  5. Joost Raaphorst, mei 2015, AMC  
"Cognition and behaviour in motor neuron disease" [Nieuwsbericht](#)

## 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.
- 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 opzet van het ALS Zorgnetwerk.** Op het symposium voor ALS behandelteams in juni 2015 waren meer dan 180 behandelaars aanwezig. Dit succes wordt doorgezet door de organisatie van een nationaal ALS Congres 30 september 2016 voor alle zorgverleners van mensen met ALS, PLS en PSMA.

In 2015 werden 634 patiënten voor een diagnosedag gezien. Op het UMC Utrecht waren er daarnaast 512 controlebezoeken. In 2014 waren er ongeveer evenveel nieuwe patiënten op de diagnosedag, ter vergelijking, in 2012 waren dat er 515 en 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.

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

	UMC Utrecht	AMC	Totaal ALS Centrum Nederland
<b>Totaal aantal patiënten voor diagnosedag</b>	<b>508</b>	<b>126</b>	<b>634</b>
<b>Waarvan diagnose:</b>			
<b>ALS</b>	<b>278</b>	<b>50</b>	<b>328</b>
<b>PSMA</b>	<b>37</b>	<b>22</b>	<b>59</b>
<b>PLS</b>	<b>23</b>	<b>8</b>	<b>31</b>

## Verspreiden en delen van kennis



### Project 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. 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

Voor de consultatiefunctie beantwoordt het ALS Centrum per email, via de website en per telefoon veel vragen van mensen met ALS, hun naasten, hun zorgverleners of van anderen. Dit zijn vragen over ALS, zorg, hulpmiddelen of behandeling die door het multidisciplinaire team van het ALS Centrum Nederland binnen 5 werkdagen worden beantwoord.

**In 2015 heeft het ALS Centrum Nederland 3.343 e-mails met vragen van patiënten, familieleden, naasten, zorgverleners, leveranciers en ambtenaren beantwoord.** Dit zijn meer dan 250 e-mails per maand.

- De meeste vragen van patiënten en zorgverleners (circa 800) gingen over scholingen en trainingen over ALS voor zorgverleners (thuiszorgteams, paramedici en artsen).
- Daarnaast zijn ongeveer 400 vragen gesteld over de ziekte ALS, bijvoorbeeld over symptomen, hulpmiddelen en experimentele behandelingen.
- Ook zijn er rond de 350 vragen gesteld over een kijkje op het lab en op het ALS Centrum, tijdens bijvoorbeeld de Open Dag, het Symposium en de Major Donateursdag
- Eveneens meer dan 300 vragen zijn gesteld over wetenschappelijk onderzoek naar ALS, zowel over wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken als naar medicijnonderzoek.
- Ten slotte zijn er meer dan 1.450 e-mails met vragen binnengekomen van ALS-behandelteams en neurologen, vragen van studenten en scholieren en vragen van patiënten over overige onderwerpen.

Met behulp van deze vragen heeft het ALS Centrum Nederland vijf meest gestelde [FAQ's](#) opgesteld en op de website geplaatst. Deze worden continu bijgewerkt.

Naast deze vragen per email, beantwoorden onze verpleegkundig specialisten en onderzoeksassistenten meerdere telefoontjes per dag.

#### 2. Trainingen: Het ALS Centrum heeft in 2015 drie e-cursussen voor zorgverleners opgeleverd.

- De gratis e-cursus 'Introductie ALS'. Deze e-cursus was eind 2015 door 400 zorgverleners gevolgd.
- E-cursus 'Verslikken bij ALS'
- E-cursus 'Herkennen van ziektepercepties bij ALS'

Daarnaast zijn trainingen aan ALS behandelteams en thuiszorgteams gegeven op het UMC Utrecht en op locatie. Het ALS Centrum heeft in 2015 22 thuiszorgteams geschoold in ALS en tien ALS scholingsbijeenkomsten voor thuiszorgverpleegkundigen en verzorgenden verzorgd in het UMC Utrecht.

Door deze basisscholingen zijn in 2015 meer dan 500 verpleegkundigen en verzorgenden in Nederland geschoold in ALS! Op dit moment zijn er in totaal meer dan 30 thuiszorgteams getraind. Deze thuiszorgteams maken deel uit van het ALS Zorgnetwerk als zij ervaring met ALS, PLS en PSMA-patiënten behouden én de zorg voor patiënten afstemmen met het ALS-behandelteam bij hen in de buurt.

**3. Website: 250 kennisplatformartikelen en meerdere nieuwsberichten per week, meer dan 15.000 website bezoeken per maand.**

Het ALS Centrum heeft haar website aangepast voor optimale gebruiksvriendelijkheid voor gebruikers van hoofd- en oogbesturing. Veel ALS-patiënten gebruiken deze besturingsvormen. Het kennisplatform op [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl) wordt goed gevonden. Hierop staan 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. Artikelen worden jaarlijks geupdate.

Daarnaast houdt het ALS Centrum nationaal en internationaal nieuws bij en post meerdere nieuwsberichten per week. Dit nieuws wordt ook verspreid in onze email nieuwsbrief.

Van 16 oktober, de livegang van de op hoofdbesturing aangepaste website, tot 31 december, waren er 39.601 unieke bezoekers op [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl) met 50.085 sessies en 109.755 pagina weergaven. In januari 2015 waren er 12.000 unieke webbezoekers, vergeleken met 17.000 in december. De website van het ALS Centrum word dus steeds beter gevonden. Gemiddeld waren er over 2015 ongeveer 15.000 website bezoeken per maand. Zie hieronder de tabel met de meest bezochte artikelen.

**4. Hulpmiddelen: kwaliteitscriteria leveranciers en signaalfunctie**

De 52 webartikelen over hulpmiddelen zijn in 2015 geupdate. Met de veranderde financieringsstructuur van de zorg binnen de WMO en Zorgverzekeringswet was er voor de ergotherapeuten veel informatie om te herzien. We hebben met leveranciers overlegd over kwaliteitscriteria en een eerste aanzet gemaakt voor criteria waar leveranciers aan moeten voldoen op om [www.als-centrum.nl](http://www.als-centrum.nl) vermeld te worden. In samenwerking met Spierziekten Nederland en ALS Patients Connected zijn signalen verzameld over lange aanvraagprocedures, late levering en hoge eigen bijdrages. In 2016 zullen wij binnen deze samenwerking aandacht blijven vragen voor deze problematiek.

Meest bezochte pagina's op <a href="http://www.als-centrum.nl">www.als-centrum.nl</a> 16-10-2015 tot en met 31-12-2015	Pageviews
/kan-lood-een-rol-spelen-bij-als/	11.104
/kennisplatform/het-verloop-van-de-ziekte-als/	8.110
/homepagina	7.851
/kennisplatform/oorzaak-van-als/	3.753
/kennisplatform/het-stellen-van-de-diagnose-als/	3.476
/kennisplatform/als-pls-en-psma/	2.704
/themas/wat-is-als-nl/de-ziekte/	1.971
/kennisplatform/erfelijkheid-van-als/	1.845
/kennisplatform/e-cursussen/	1.424
/kennisplatform/wat-doet-een-neuroloog/	1.405
/kennisplatform/peg-sonde-en-prg-sonde/	1.294
/nieuws/	1.210
/kennisplatform/amyotrofische-laterale-sclerose-als/	1.168
/themas/leven-met-als/sociale-gevolgen/	1.112
/kennisplatform/spierkrampen-en-kaakklem/	899
/kennisplatform/epidemiologisch-onderzoek/	852
/kennisplatform/tricals/	847
/kennisplatform/fasciculaties/	783
/kennisplatform/alsonderzoek/	782
/als-centrum/zorg/	773
/themas/behandelen-van-klachten/bewegen/	751
/als-centrum/medewerkers/	680
/kennisplatform/airstacken/	658
/kennisplatform/prospectieve-als-studie-nederland-pan/	645
/kennisplatform/leven-met-als/	644



# Onderzoeksprojecten

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

## Projecten rondom ziekteverloop



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



**Project MRI onderzoek met Tesla 3 en Tesla 7**

Met de nieuwste MRI-scan technieken kan al vroeg gekeken worden of er door de ALS schade is in de hersenen. Op deze MRI-scans is in de hersenen en in het ruggenmerg van ALS-patiënten te zien of motorische zenuwcellen achteruitgaan.

De gemiddelde levensverwachting bij ALS is 3-5 jaar na de eerste symptomen, maar verschilt enorm per patiënt. Het ALS Centrum ontwikkelde op basis van klinische gegevens, MRI-scans, cognitieve testgegevens en genetische data een predictiemodel. Dit model kan de overleving van een individuele patiënt met redelijke zekerheid voorspellen. Een voorspelling van prognose is belangrijk voor geneesmiddelenonderzoek, maar kan ook de zorg verbeteren doordat aanschaf van hulpmiddelen, voedingssonde en beademing beter gepland kan worden. In 2016 gaan we dit model door ontwikkelen en overleggen over de implementatie met revalidatieartsen en patiënten.

### *Cognitieve en gedragsproblemen bij ALS*

Sinds enkele jaren is duidelijk geworden dat ongeveer de helft van de ALS-patiënten frontotemporaal syndroom heeft, 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 (10%) is er sprake 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 onderzoeksproject op het AMC 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

*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, PLS en PSMA.

De bloedsamples dienen o.a. voor DNA-onderzoek. Met de vragenlijsten wordt informatie verzameld over factoren uit de omgeving en leefstijl van mensen die mogelijk van invloed zouden kunnen zijn op het ontstaan van ALS.

De ALS Biobank en Database is in 2015 gegroeid met 238 deelnemende patiënten. In 2015 hebben 238 mensen met ALS, PLS en PSMA deelgenomen aan de prospectieve ALS studie (PAN) van het ALS Centrum, welke veel de bloedsamples en vragenlijstdata aanlevert voor de ALS Biobank en Database.

Er zijn in 2015 zijn in totaal 370 patiënten benaderd voor de PAN-studie. Hiervan heeft 64% deelgenomen. Daarnaast hebben 264 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 89%.

**In totaal bevat de database nu gegevens van 3.000 patiënten.** Sinds de start van de PAN-studie in 2006 2.997 mensen met ALS, PLS en PSMA in Nederland bloed gegeven voor het onderzoek. De vragenlijsten zijn door 2.753 patiënten ingevuld. Daarnaast hebben 4.316 controlepersonen bloed gegeven en 4.316 controlepersonen hebben de vragenlijsten ingevuld.



## 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 ademhalingspijpen. Er zijn aanwijzingen dat bij een deel van de PSMA-patiënten de oorzaak van de ziekte gevonden kan worden in auto-immunreacties. Het immuunsysteem valt dan het eigen lichaam aan. Het doel van deze studie is om ongeveer 300 PSMA-patiënten te onderzoeken om uit te kunnen vinden bij hoeveel patiënten immuun-gemedieerde ziekteprocessen een rol spelen. Vervolgens zullen we onderzoeken welke antistoffen hierbij een rol spelen. 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.**



### **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.



### **Project Itwins**

Onderzoek onder eenzijdige tweelingen waarbij een van de tweeling ALS heeft. De genetische risicofactoren voor ALS worden bij deze tweelingen onderzocht. Alhoewel eenzijdige 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.

*Bij sporadische ALS gaat het om een wisselwerking tussen genetische aanleg, omgevingsfactoren en leefstijlfactoren. Over de genetische factoren hierover is nog weinig bekend. Deze genetische oorzaken zoeken we in Project MinE, het baanbrekende genetische onderzoek naar ALS op wereldwijde schaal.*



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



Eind 2015 namen onderzoekers en ALS Stichtingen van 16 landen wereldwijd deel aan Project MinE. 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. Eind 2015 waren meer dan 5.000 DNA-profielen afgelezen met het innovatieve whole genome sequencing, waarmee elke letter van het DNA kan worden geanalyseerd.

Er zijn inmiddels 4 nieuwe ALS-genen gevonden met de Project MinE data:

- TUBA4A
- TBK1
- 2 nieuwe ALS-genen die binnenkort in een vooraanstaand wetenschappelijk tijdschrift worden gepubliceerd. Volg ons nieuws op [www.projectmine.com](http://www.projectmine.com)

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

## 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. 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.



### Project 'ALS interactoom

is het onderzoek naar het [ALS interactoom](#) van start gegaan. In dit project 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](http://www.encals.eu)

Het European Network for the Cure of ALS (ENCALS), is het netwerk van Europese ALS centra. Het jaarlijkse driedaagse wetenschappelijk ENCALS congres werd in 2015 gehouden in Dublin, Ierland. Er waren 360 veelal jonge ALS onderzoekers. Eind 2015 waren er 33 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. Leonard van den Berg is voorzitter van ENCALS.

### **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. Van 2 tot 5 september 2015 verwelkomde het ALS Centrum meer dan vijftig ALS onderzoekers uit negen landen voor een internationale meting Euro-MOTOR, SOPHIA en STRENGTH, ALS-CarE en NEEDS in ALS.**

1. **SOPHIA – Harmoniseren van werkwijzen**

SOPHIA is een samenwerkingsproject tussen 17 Europese ALS-centra. De centra stemmen alle gebruikte methoden in ALS-onderzoek op elkaar af. Hierdoor kunnen onderzoekers elkaars data gebruiken. 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 is voor drie jaar gesubsidieerd door het EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research (JPND), een initiatief vanuit de Europese Commissie.

2. **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). Binnen dit project doet men onderzoek naar de oorzaak van ALS door te kijken naar omgevingsfactoren, genetische factoren (DNA), eiwitten, RNA en metabolen. In 2015 hebben onderzoekers uit Nederland, Ierland en Italië gezamenlijk hun data over risicofactoren in de omgeving geanalyseerd. In 2016 zal dit project worden afgerond. [www.euomotorproject.eu](http://www.euomotorproject.eu)

3. **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 loopt tot juni 2016. Het project wordt gesubsidieerd door E-Rare, het ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases. Binnen PYRAMID wordt onderzoek gedaan naar factoren die van invloed zijn op het verloop van het ziekteproces van ALS. 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.**

4. **STRENGTH**

Daarnaast is het ALS centrum op het UMC Utrecht deelnemer van het internationale project [STRENGTH](#).

## Geneesmiddelenonderzoek



**TRICALS voor meer en efficiënter geneesmiddelenonderzoek** [www.tricals.org](http://www.tricals.org)

Eind 2015 hadden meer dan 500 patiënten zich geregistreerd bij het internationale platform voor geneesmiddelenonderzoek TRICALS. Naast Nederland, zijn nu ook België, Italië en Zwitserland aangesloten bij TRICALS. Dit internationale platform is door ALS Centrum Nederland opgericht om de vertaalslag naar de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te versnellen. Bij TRICALS ingeschreven patiënten worden op de hoogte gehouden van nieuw geneesmiddelenonderzoek.

Binnen TRICALS werken wij aan het efficiënter maken van geneesmiddelenonderzoek, samen met onze collega ALS centra in Europa. Wij vinden het belangrijk dat de belasting voor de patiëntengroep zo veel mogelijk beperkt wordt. Manieren om deze belasting te beperken zijn sequentiële analyse van gegevens en het gebruik van een online systeem voor het verzamelen van gegevens. Bij sequentiële analyse wordt steeds als er nieuwe informatie beschikbaar komt gekeken of er sprake is van een statistisch significant verschil tussen de placebogroep en de groep die het medicijn krijgt. Deze methode voorkomt dat gunstige of ongunstige effecten pas laat worden geconstateerd en dat er onnodig veel patiënten deelnemen aan de studie.

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.

## Samenwerking met farma en biotech bedrijven

**In 2015 was het ALS Centrum een van de deelnemende centra in zes geneesmiddelen studies. Deze studies worden gefinancierd door de betreffende farmaceutische bedrijven.**

- [CHDR1417 studie](#) – fase 1 onderzoek
- [Levals studie](#) – fase 2a onderzoek
- [Masitinib trial](#) van ABscience (AB10015)
  
- [VEGF trial](#) van NEWRON Zweden (sNN0029)
- [TW001 fase 1 studie](#) van Treeway
- [Ozanezumab studie](#) van GSK (GSK1223249; NOG112264 protocol)

## Kwaliteit van leven en kwaliteit van zorg

**Het ALS Centrum doet samen met het Kenniscentrum Revalidatiegeneeskunde UMC Utrecht 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.



### 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 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.

## Publicaties

In 2015 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 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](mailto:info@als-centrum.nl) voor de pdf.

### UMC Utrecht:

#### Ziekteverloop, diagnose, kwaliteit van leven en trials

1. van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, Schröder CD, Pasterkamp RJ, Veldink JH, [van den Berg LH](#). Amyotrophic lateral sclerosis, a heterogeneous disorder. **Ned Tijdschr Geneeskd**. 2015;160(0):A9658. Dutch.
2. van Eijk RP, [van den Berg LH](#). Comment: Plateaus and reversals in ALS disease course or limitations of trial design? *Neurology*. 2016 Mar 1;86(9):811.
3. Van Groenestijn AC, Schröder CD, Visser-Meily JM, Reenen ET, Veldink JH, [van den Berg LH](#). Cognitive behavioural therapy and quality of life in psychologically distressed patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers: Results of a prematurely stopped randomized controlled trial. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2015;16:309-15
4. Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, [van den Berg LH](#), Ludolph A; WFN Research Group on ALS/MND. **The El Escorial criteria: strengths and weaknesses**.
5. Agosta F, Al-Chalabi A, Filippi M, Hardiman O, Kaji R, Meininger V, Nakano I, Shaw P, Shefner J, [van den Berg LH](#), Ludolph A; The WFN Research Group on ALS/MND. **The El Escorial criteria: Strengths and weaknesses**. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener** 2015;16:1-7.

#### Genetica ALS

6. Kenna1 KP, van Doormaal PTC, Dekker A, Ticozzi N, Kenna1 BJ, Diekstra F, van Rheenen W, van Eijk KR, Jones AR, Keagle P, Shatunov A, Sproviero W, Smith BN, van Es M, Topp S, Kenna1 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 Bellerocche J, Baas F, van der Kooij A, de Visser M, ten Asbroek ALMA, Sapp PC, McKenna-Yasek D, Polak M, Asress S, Muñoz-Blanco JL, SLAGEN Consortium, Lauria G, Williams KL, Leigh N, 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, Nazli Basak A, Hardiman O, Ludolph AC, Andersen PM, Weishaupt J, Brown, Jr. RH, Al-Chalabi A, Silani V, Shaw CE, [van den Berg LH](#), Veldink JH, Landers JE. NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. **Nature Genetics** in press
7. Westra HJ, Arends D, Esko T, Peters MJ, Schurmann C, Schramm K, Kettunen J, Yaghoobkar H, Fairfax BP, Andiappan AK, Li Y, Fu J, Karjalainen J, Platteel M, Visschedijk M, Weersma RK, Kasela S, Milani L, Tserel L, Peterson P, Reinmaa E, Hofman A, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Homuth G, Petersmann A, Lohman R, Prokisch H, Meitinger T, Herder C, Roden M, Grallert H, Ripatti S, Perola M, Wood AR,

- Melzer D, Ferrucci L, Singleton AB, Hernandez DG, Knight JC, Melchiorri R, Lee B, Poidinger M, Zolozzi F, Larbi A, Wang de Y, [van den Berg LH](#), Veldink JH, Rotzschke O, Makino S, Salomaa V, Strauch K, Völker U, van Meurs JB, Metspalu A, Wijmenga C, Jansen RC, Franke L. Cell Specific eQTL Analysis without Sorting Cells. **PLoS Genet**. 2015 8;11(5):e1005223
8. 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, Pernecky 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, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease. **Alzheimers Dement**. 2015 ;11(12):1407-16.
  9. Dekker AM, Seelen M, van Doormaal PT, van Rheenen W, Bothof RJ, van Riessen T, Brands WJ, van der Kooij AJ, de Visser M, Voermans NC, Pasterkamp RJ, Veldink JH, [van den Berg LH](#), van Es MA. Large-scale screening in sporadic amyotrophic lateral sclerosis identifies genetic modifiers in C9orf72 repeat carriers. **Neurobiol Aging**. 2015 29; S0197-4580(15)00616-8
  10. Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, Sapp PC, Dion PA, Leblond CS, Couthouis J, Lu YF, Wang Q, Krueger BJ, Ren Z, Keebler J, Han Y, Levy SE, Boone BE, Wimbish JR, Waite LL, Jones AL, Carulli JP, Day-Williams AG, Staropoli JF, Xin WW, Chesi A, Raphael AR, McKenna-Yasek D, Cady J, Vianney de Jong JM, Kenna KP, Smith BN, Topp S, Miller J, Gkazi A; FALS Sequencing Consortium, Al-Chalabi A, [van den Berg LH](#), Veldink J, Silani V, Ticozzi N, Shaw CE, Baloh RH, Appel S, Simpson E, Lagier-Tourenne C, Pulst SM, Gibson S, Trojanowski JQ, Elman L, McCluskey L, Grossman M, Shneider NA, Chung WK, Ravits JM, Glass JD, Sims KB, Van Deerlin VM, Maniatis T, Hayes SD, Ordureau A, Swarup S, Landers J, Baas F, Allen AS, Bedlack RS, Harper JW, Gitler AD, Rouleau GA, Brown R, Harms MB, Cooper GM, Harris T, Myers RM, Goldstein DB. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. **Science** 2015;347:1436-41.

## Genetica algemeen

11. 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 Jan 19;7:10326.  
**Am J Hum Genet**. 2015 Dec 3;97(6):775-89.
12. Robinson MR, Hemani G, Medina-Gomez C, Mezzavilla M, Esko T, Shakhbazov K, Powell JE, Vinkhuyzen A, Berndt SI, Gustafsson S, Justice AE, Kahali B, Locke AE, Pers TH, Vedantam S, Wood AR, van Rheenen W, Andreassen OA, Gasparini P, Metspalu A, [van den Berg LH](#), Veldink JH, Rivadeneira F, Werge TM, Abecasis GR, Boomsma DI, Chasman DI, de Geus EJ, Frayling TM, Hirschhorn JN, Hottenga JJ, Ingelsson E, Loos RJ, Magnusson PK, Martin NG, Montgomery GW, North KE, Pedersen NL, Spector TD, Speliotes EK, Goddard ME, Yang J, Visscher PM. Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. **Nat Genet**. 2015 Nov;47(11):1357-62.
13. 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**. 2015 Aug 13. [Epub ahead of print]
14. Van Leeuwen EM, Karssen LC, Deelen J, Isaacs A, Medina-Gomez C, Mbarek H, Kanterakis A, Trompet S, Postmus I, Verweij N, van Enkevort DJ, Huffman JE, White CC, Feitosa MF, Bartz TM, Manichaikul A, Joshi PK, Peloso GM, Deelen P, van Dijk F, Willemsen G, de Geus EJ, Milaneschi Y, Penninx BW, Francioli LC, Menelaou A, Pulit SL, Rivadeneira F, Hofman A, Oostra BA, Franco OH, Mateo Leach I, Beekman M, de Craen AJ, Uh HW, Trochet H, Hocking LJ, Porteous DJ, Sattar N, Packard CJ, Buckley BM, Brody JA, Bis



JC, Rotter JI, Mychaleckyj JC, Campbell H, Duan Q, Lange LA, Wilson JF, Hayward C, Polasek O, Vitart V, Rudan I, Wright AF, Rich SS, Psaty BM, Borecki IB, Kearney PM, Stott DJ, Adrienne Cupples L; Genome of the Netherlands Consortium, Jukema JW, van der Harst P, Sijbrands EJ, Hottenga JJ, Uitterlinden AG, Swertz MA, van Ommen GJ, de Bakker PI, Eline Slagboom P, Boomsma DI, Wijmenga C, van Duijn CM. Genome of the Netherlands population-specific imputations identify an ABCA6 variant associated with cholesterol levels. **Nature Commun** 2015;6:6065.

15. Kremer PH, Koeleman BP, Pawlikowska L, Weinsheimer S, Bendjilali N, Sidney S, Zaroff JG, Rinkel GJ, van den Berg LH, Ruigrok YM, de Kort GA, Veldink JH, Kim H, Klijn CJ. Evaluation of genetic risk loci for intracranial aneurysms in sporadic arteriovenous malformations of the brain. **Neurol Neurosurg Psychiatry** 2015;86:524-29.

### **Epidemiologie van ALS, risicofactoren in de omgeving en leefstijl, biomarkers**

16. Huisman MH, Seelen M, van Doormaal PT, de Jong SW, de Vries JH, van der Kooij AJ, de Visser M, Schelhaas HJ, van den Berg LH, Veldink JH. Effect of Presymptomatic Body Mass Index and Consumption of Fat and Alcohol on Amyotrophic Lateral Sclerosis. **JAMA Neurol**. 2015;72(10):1155-62.
17. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Stam M, Franssen H, Veldink JH, Cats EA, Notermans NC, Bloem AC, Wadman RI, van der Pol WL, van den Berg LH. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. **J Neurol** 2015;262:666-73

### **ALS Neuroimaging/ beeldvormend onderzoek**

18. Schmidt R, LaFleur KJ, de Reus MA, van den Berg LH, van den Heuvel MP. Kuramoto model simulation of neural hubs and dynamic synchrony in the human cerebral connectome. **BMC Neurosci**. 2015 Sep 2;16:54.
19. Walhout R, Schmidt R, Westeneng HJ, Verstraete E, Seelen M, van Rheenen W, de Reus MA, van Es MA, Hendrikse J, Veldink JH, van den Heuvel MP, van den Berg LH. Brain morphologic changes in asymptomatic C9orf72 repeat expansion carriers. **Neurology**. 2015 17;85(20):1780-8.
20. 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 amyotrophic lateral sclerosis. **Neuroimage** 2016;124:762-9.
21. Raaphorst J, van Tol MJ, de Visser M, van der Kooij AJ, Majoie CB, van den Berg LH, Schmand B, Veltman DJ. Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. **Eur J Neurol** 2015;22:547-54.
22. Walhout R, Westeneng HJ, Verstraete E, Hendrikse J, Veldink JH, van den Heuvel MP\*, van den Berg LH\*. Cortical thickness in ALS: towards a marker for upper motor neuron involvement. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2015;86:288-94.
23. Westeneng HJ, Verstraete E, Walhout R, Schmidt R, Hendrikse J, Veldink JH, den Heuvel MP\*, van den Berg LH\*. Subcortical structures in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurobiol Aging** 2015;36:1075-82.

### **Ziektemodellen voor ALS**

24. El Oussini H, Bayer H, Scekic-Zahirovic J, Vercruyse 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 amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathol**. 2015 [Epub ahead of print]
25. Koppers M, Blokhuis AM, Westeneng HJ, Terpstra ML, Zundel CA, Vieira de Sá R, Schellevis RD, Waite AJ, Blake DJ, Veldink JH, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. C9orf72 ablation in mice does not cause

motor neuron degeneration or motor deficits. **Ann Neurol.** 2015;78(3):426-38.

### ALS mimics en andere neuromusculaire aandoeningen

26. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS(©) ). **J Peripher Nerv Syst.** 2015 Sep;20(3):296-305.
27. Vlam L, Stam M, de Jager W, Cats EA, van den Berg LH, van der Pol WL. Cytokine profiles in multifocal motor neuropathy and progressive muscular atrophy. **J Neuroimmunol.** 2015 Sep 15;286:1-4.
28. Vlam L, Cats EA, Harschnitz O, Jansen MD, Piepers S, Veldink JH, Franssen H, Stork AC, Heezius E, Rooijackers SH, Herpers BL, van Strijp JA, van den Berg LH, van der Pol WL. Complement activity is associated with disease severity in multifocal motor neuropathy. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.** 2015 Jun 25;2(4):e119.
29. Draak TH, Pruppers MH, van Nes SI, Vanhoutte EK, Bakkers M, Gorson KC, Van der Pol WL, Lewis RA, 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, van den Berg LH, van Doorn PA, Cornblath DR, Hahn AF, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS study group. Grip strength comparison in immune-mediated neuropathies: Vigorimeter vs. Jamar. **J Peripher Nerv Syst.** 2015 Sep;20(3):269-76.
30. Pruppers MH, Draak TH, Vanhoutte EK, Van der Pol WL, Gorson KC, Léger JM, Nobile-Orazio E, Lewis RA, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS study group. Outcome measures in MMN revisited: further improvement needed. **J Peripher Nerv Syst.** 2015 Sep;20(3):306-18.
31. Vanhoutte EK, Draak TH, Gorson KC, van Nes SI, Hoeijmakers JG, Van der Pol WL, Notermans NC, Lewis RA, 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, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Impairment measures versus inflammatory RODS in GBS and CIDP: a responsiveness comparison. **J Peripher Nerv Syst.** 2015 ;20(3):289-95.
32. Draak TH, Vanhoutte EK, van Nes SI, Gorson KC, Van der Pol WL, Notermans NC, Nobile-Orazio E, Lewis RA, Léger JM, Van den Bergh PY, Lauria G, Bril V, Katzberg H, Lunn MP, Pouget J, van der Kooi AJ, Hahn AF, van den Berg LH, van Doorn PA, Cornblath DR, Faber CG, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Comparing the NIS vs. MRC and INCAT sensory scale through Rasch analyses. **J Peripher Nerv Syst.** 2015;20(3):277-88.
33. Vlam L, Cats EA, Harschnitz O, Jansen MD, Piepers S, Veldink JH, Franssen H, Stork AC, Heezius E, Rooijackers SH, Herpers BL, van Strijp JA, van den Berg LH, van der Pol WL. Complement activity is associated with disease severity in multifocal motor neuropathy. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.** 201525;2(4):e119.
34. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Cats EA, Van der Pol WL, Gorson KC, van Doorn PA, Cornblath DR, van den Berg LH, Merkies IS; PeriNomS Study Group. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS(©) ). **J Peripher Nerv Syst.** 2015;20(3):296-305.
35. Vlam L, Stam M, de Jager W, Cats EA, van den Berg LH, van der Pol WL. Cytokine profiles in multifocal motor neuropathy and progressive muscular atrophy. **J Neuroimmunol.** 2015 15;286:1-4..
36. 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 Jan 15;290:76-9.
37. Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. **Neurology** 2015;84:259-64.
38. Cats EA, van der Pol WL, Tio-Gillen AP, Diekstra FP, van den Berg LH, Jacobs BC. Clonality of anti-GM1 IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and the Guillain-Barré syndrome. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2015;86:502-504.

## 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**. 2015. [Epub ahead of print]
2. 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** 2015;262:1407-23.
3. 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. **Neurol Neurosurg Psychiatry** 2015 Sept
4. Raaphorst J, van Tol MJ, de Visser M, van der Kooij AJ, Majoie CB, van den Berg LH, Schmand B, Veltman DJ. Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. **Eur J Neurol**. 2015 Mar;22(3):547-54.
5. 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. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734.
6. Bakker M, Creemers H, Schipper K, Beelen A, Grupstra H, Nollet F, Abma T. Need and value of case management in multidisciplinary ALS care: A qualitative study on the perspectives of patients, spousal caregivers and professionals. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener**. 2015 Jun;16(3-4):180-6

### 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**. 2015 Sep 16. doi: 10.1111/nan.12284. [Epub ahead of print]
8. 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**. 2015 Sep 16. doi: 10.1111/nan.12284.
9. 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

### Genetica ALS

10. Beeldman E, van der Kooij AJ, de Visser M, van Maarle MC, van Ruissen F, Baas F. A Dutch family with autosomal recessively inherited lower motor neuron predominant motor neuron disease due to optineurin mutations. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener**. 2015;16(5-6):410-1.

### Andere neuromusculaire aandoeningen

11. Jaeger B, de Visser M, Aronica E, van der Kooij AJ. Respiratory failure as presenting symptom of necrotizing autoimmune myopathy with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies. **Neuromuscul Disord**. 2015 Jun;25(6):457-60.
12. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy. **Muscle Nerve**. 2015 Feb;51(2):253-8.

