

# Haalbaarheid van DNA-onderzoek naar PLS in Nederland



Maastricht University  
Faculty of Health, Medicine, and Life Sciences (FHML)  
Florien Wittenhorst (i6275774)  
Frederiek van Bree (i6241816)  
Paula de Kruijf (i6295492)  
Coördinator: Dr. N. de Jong  
Gezondheidswetenschappen jaar 2 – Beleid, Management en Evaluatie van de Zorg  
Project Patiënten- en Burgerinitiatieven  
28-10-2022

## Inhoudsopgave

<b>1 Inleiding</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Methode</b> .....	<b>5</b>
2.1 Onderzoeksdesign .....	5
2.2 Dataverzameling .....	5
2.3 Onderzoekspopulatie .....	5
2.4 Data-analyse: .....	6
<b>3 Resultaten</b> .....	<b>7</b>
3.1 Werving/respons en kenmerken respondenten: .....	7
3.2 DNA-onderzoek .....	7
3.3 Opzet van onderzoek .....	9
<b>4 Discussie</b> .....	<b>11</b>
4.1 Validiteit onderzoeksopzet .....	11
4.2 Belangrijkste resultaten .....	11
4.3 Beperkingen van het onderzoek .....	11
<b>5 Conclusie/Aanbeveling</b> .....	<b>13</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>14</b>

## 1 Inleiding

Primaire Laterale Sclerose (PLS) is een zeldzame spier- en zenuwziekte. PLS is een neurodegeneratieve aandoening van de centrale motorische neuronen. De ziekte debuteert normaliter op de leeftijd tussen de 35 en 65 jaar. De jaarlijkse incidentie en prevalentie van de ziekte PLS wordt geschat op 1 per 1.000.000 en 10-20 per 1.000.000 (Brugman, 2003). Dit is mogelijk een onderschatting omdat de diagnose niet altijd gesteld wordt bij mensen met milde klachten.

Bij PLS bevindt het probleem zich in de centrale motorische neuronen, die zich bevinden aan de bovenkant van de hersenen, in de hersenschors (Van den Berg, 2020). De uitlopers van de hersenschors lopen door de hersenstam en ruggenmerg en zorgen voor signalen daar tussen. Bij PLS werken deze signalen niet goed. Dit kan zich uiten in stijfheid en spasticiteit (Van den Berg, 2020). Normaal heeft PLS geen invloed op de levensverwachting, dit tenzij de ziekte overgaat in ALS (Spierziekten Nederland, 2017). Wel kan het invloed hebben op de kwaliteit van leven doordat de fysieke gezondheid achteruit gaat (Stichting PLS, 2018).

Het is bekend dat PLS en ALS met elkaar verwant kunnen zijn. Sinds de eerste diagnose PLS is er discussie ontstaan of PLS een aparte ziekte is, een variant is van de ziekte ALS, amyotrofische laterale sclerose, of dat het een sporadische vorm is van de ziekte HSP, hereditaire spastische paraparese (Brugman, 2003). Dit is echter (nog) niet bekend.

De behandeling van PLS is symptomatisch (Brugman, 2003). Dit houdt in dat gericht wordt op het verlichten van de symptomen zonder dat de oorzaak van de ziekte aangepakt wordt. De behandeling kan bestaan uit antispasticiteitsmedicatie, fysiotherapie, logopedie, begeleiding van een revalidatiegeneeskundige, en dergelijken. PLS is (nog) niet causaal te behandelen (Spierziekten Nederland, 2017).

De oprichter van de stichting PLS heeft sinds 1999 de diagnose PLS. Op dat moment was er weinig bekend over de aandoening. Dit is de reden van het oprichten van een persoonlijke website. Op de website van stichting PLS worden persoonlijke ervaringen gedeeld via een lotgenoten pagina. In 2003 was er een PLS onderzoek gestart door F. Brugman. Dit gaf patiënten met PLS hoop meer informatie te krijgen over de oorzaak van de ziekte. Echter is in dit onderzoek de oorzaak van PLS niet gevonden. Brugman geeft aan dat door de zeldzaamheid van de ziekte internationale samenwerking vereist is voor vervolgonderzoek. Het vervolgonderzoek naar de oorzaak van PLS kwam er nooit. Daarom is er een stichting opgericht. Stichting PLS zet zich in voor het mogelijk maken van wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaak van PLS. Ook wil de stichting

naamsbekendheid en erkenning winnen voor PLS bij groot publiek. Het mogelijk maken van wetenschappelijk onderzoek behaalt de Stichting PLS door fondsen aan te schrijven, sponsoring en giften. Het bekendmaken van PLS behaalt de stichting door de media te benaderen.

Wetenschappelijk onderzoek wordt uitgevoerd naar PLS in het UMC Utrecht Hersencentrum (UMC Utrecht, 2022), maar dit zijn geen onderzoeken naar de oorzaak van PLS. Dit soort onderzoeken worden wel gedaan bij ALS. Wanneer een behandeling wordt gevonden voor ALS, kan dit ook getest worden bij PLS, volgens professor van den Berg (2020). De stichting PLS is hier echter niet blij mee. Dit komt doordat de twee ziekten duidelijk van elkaar verschillen, ook al zijn er raakvlakken. Bij PLS zijn alleen centrale motorische neuronen aangedaan. Bij ALS zijn de perifere motorische neuronen ook aangedaan (Van Es, 2022). Dit heeft als gevolg dat bij PLS de spieren die niet of slecht worden aangestuurd vanuit de hersenen stijf of spastisch worden. De spieren sterven niet af. Bij ALS sterven de motorische zenuwcellen in het ruggenmerg, de hersenstam en de hersenen langzaam af. ALS patiënten overlijden uiteindelijk door zwakte van de ademhalingsspieren.

Naar ALS zijn verschillende onderzoeken gedaan, waaronder een DNA-onderzoek. Dit project werd Project MinE genoemd. Het onderzoek is op wereldwijde schaal en verzamelen het DNA van 15.000 mensen met ALS, en 7.500 controlepersonen. Door middel van datadelving en het vergelijken van de data om de genetische oorzaak te vinden van ALS (Zejdner, 2019). Verder doet het ALS centrum onderzoek naar mutaties, tweelingstudies, onderzoek naar familiale ALS en onderzoek naar het effect van omgevingsfactoren (Tazelaar, 2020). De vraag is of dit soort onderzoeken ook mogelijk zijn voor patiënten met PLS. Stichting PLS wil onderzoek uitvoeren naar de oorzaak van PLS, onafhankelijk van de ziekte ALS. De onderzoeksvraag luidt: In welke mate is het realistisch om een DNA onderzoek naar de oorzaak van PLS in Nederland op te zetten?

## 2 Methode

### 2.1 Onderzoeksdesign

Het onderzoek is kwalitatief en explorierend van aard. Hiervoor is gekozen, omdat er nog weinig informatie te vinden was over PLS in de literatuur. Hiermee werd het onderzoeksgebied verkent, eventueel met een vervolgstudie op het oog.

### 2.2 Dataverzameling

In het begin van het onderzoek is de literatuur bestudeerd. Hierin is bestudeerd naar wat de ziekte inhoudt en welke onderzoeken er al naar zijn gedaan. Ook is gekeken de verschillen tussen ALS en PLS. Voor het onderzoek zijn vijf onderzoekscentra benaderd en zes hoogleraren/universitair docent. De volgende onderzoekscentra zijn benaderd: Spierziekten Nederland, Spierziekten Centrum Nederland, het ALS Centrum, het Prinses Beatrix Spierfonds en het Acibadem IMC. Met twee van deze onderzoekscentra is mailcontact geweest. Vervolgens werden vier interviews afgenomen. Voorafgaand aan de interviews werd een korte introductie gegeven over de ziekte PLS. Het interview was semigestructureerd. De vragen zijn opgesteld op basis van de professionele achtergrond van de geïnterviewde, waar zij kennis over hadden. Tijdens het interview was ruimte af te wijken van de vragenlijst, wat zorgde voor extra diepgang bij bepaalde vragen. Het interview startte met een korte introductie van de geïnterviewde. Vervolgens werden de vragen gesteld over de mogelijkheden van onderzoek verrichten naar PLS, in hun professionele inzicht. Deze vragen varieerden per hoogleraar/universitair docent. De eerste drie interviews gingen over de verschillende DNA-onderzoeken die mogelijk zijn en of een onderzoek valide genoeg was bij een kleine onderzoekspopulatie. Het laatste interview ging over de financiële haalbaarheid, het aantal onderzoekers dat nodig is en het opzetten van een onderzoek.

### 2.3 Onderzoekspopulatie

De geïnterviewden zijn hoogleraren en een universitair docent aan het UMC Erasmus en Maastricht University. Om meer informatie te verkrijgen over DNA-onderzoeken en zeldzame ziekten werden twee hoogleraren en één universitair docent geïnterviewd die een achtergrond hebben in genetica. Daarna werd de focus verlegd en werd er gekeken naar het financiële gedeelte. Hiervoor werd één hoogleraar geïnterviewd die zelf bezig is met het opzetten van onderzoeken. De inclusiecriteria was dat de onderzoekspersonen hoogleraren/universitair docenten zijn die een achtergrond hebben in DNA-onderzoek of een achtergrond hebben in het opzetten van een wetenschappelijk onderzoek. De exclusiecriteria was gebrek aan Nederlandse taal. De interviews worden afgenomen op de campus van

Maastricht University. De interviews zijn afgenomen in de periode van maandag 26 september 2022 tot en met vrijdag 14 oktober 2022.

#### 2.4 Data-analyse:

De interviews werden afgenomen en met toestemming opgenomen. Vervolgens zijn de resultaten beluisterd door alle onderzoekers en verwerkt in de resultaten sectie. De resultaten zijn verwerkt door quotes te nemen uit het interview. Deze zijn verwerkt in een lopend stuk met onderbouwing. In dit onderzoek is gekozen om de namen van de hoogleraren en universitair docent niet te benoemen. Hiervoor is gekozen, omdat deze hoogleraren en universitair docent geen expert zijn in dit vakgebied. De respondenten zijn daarom genummerd en de gegevens zijn genoteerd in een tabel. Een tweedeling is gemaakt bij het analyseren van de resultaten in de kopjes “DNA-onderzoek” en “Opzet van onderzoek”. Per deelvraag zijn de antwoorden en quotes genoteerd van de hoogleraren/universitair docent.

## 3 Resultaten

### 3.1 Werving/respons en kenmerken respondenten:

Voor het onderzoek zijn verschillende hoogleraren/universitair docenten en onderzoekscentra benaderd. In totaal zijn 5 onderzoekscentra en 6 hoogleraren/universitair docenten benaderd. De respons was 4 respondenten voor de interviews. Hiervan zijn 2 respondenten man en 2 respondenten vrouw. De leeftijden variëren tussen de 49 jaar en 62 jaar oud. De respondenten hebben allen geen achtergrond in de ziekte PLS. Echter hebben drie van de respondenten achtergrond in DNA-onderzoek. Dit zijn respondent 1,2 en 4. Respondent 3 is hoogleraar economie van onderwijs en zorg en is expert op het gebied van onderzoek opzetten. Van twee onderzoekscentra, het ALS Centrum en het Prinses Beatrix Spierfonds, is schriftelijk (via mail) antwoord ontvangen.

Tabel 1: Kenmerken respondenten (M = man, V= vrouw)

Respondent	Titel
1 (V)	Hoogleraar populatie genomics
2 (M)	Universitair hoofddocent moleculaire voeding en fysiologie
3 (V)	Hoogleraar economie van onderwijs en zorg
4 (M)	Hoogleraar genomanalyse

### 3.2 DNA-onderzoek

In totaal zijn er 3 respondenten geïnterviewd die kennis hadden van DNA onderzoek. Respondent 1 vertelde in het interview over de verschillende soorten genetisch onderzoek dat gedaan wordt. Whole Genome Sequencing is volgens respondent 1 de beste manier van onderzoek naar zeldzame ziektes doordat het hele genoom onderzocht wordt. Respondent 4 beschreef dat Whole Genome Sequencing mogelijk is, maar dat dan wel bekend moet zijn waar ongeveer gezocht moet worden, 'Als je niet weet waar je moet zoeken verzuip je in de data bij Whole Genome Sequencing'. Ook respondent 2 had het over Whole Genome Sequencing maar benoemde wel dat dit erg prijzig is. 'Als eenling is het vrij lastig, tenzij je een bak met geld hebt.

Het gaat dan om bedragen bij sequenzen van 2000-3000 euro per persoon die wordt onderzocht. Een goedkopere oplossing zijn SNIPS. Hiermee kan niet het hele genoom afgelezen worden maar kleinere delen ervan, dit kost 100-200 euro per persoon die wordt

onderzocht. Bij zeldzame ziektes is dit lastiger uit te voeren doordat de kans dat je een mutatie vindt kleiner is dan bij Whole Genome Sequencing. De prijs van sequenzen gaat de komende jaren wel dalen volgens respondent 1. Respondent 4 benoemde internationale fondsen zoals 'The Joint Programme on Rare Diseases', om hiervoor in aanmerking te komen is alleen een groter netwerk nodig.

Naast dat elk persoon die onderzocht wordt een prijs met zich meebrengt, moeten er ook kosten worden gerekend voor onderzoekers en hun materialen.

Wanneer gevraagd werd of een onderzoekspopulatie van ongeveer 100 mensen voldoende was konden respondent 1 en 2 hier niks over zeggen. Respondent 1 gaf aan dat DNA onderzoek zo groot mogelijk gedaan moest worden voor een betrouwbaar antwoord. Wat duidelijk uit het interview met Respondent 1 naar voren kwam was dat het duidelijk moest worden of PLS een andere ziekte is dan ALS, of alleen een mildere vorm. Het advies was dan ook: 'Wat je moet weten is de ziekte zelf, is dat een andere ziekte dan ALS? Ik zou daar met neurologen over praten.' Het is dan ook het meest logisch als mensen die onderzoek doen naar ALS ook onderzoek gaan doen naar PLS. Respondent 2 was meer gefocust op samenwerkingen met andere landen. Respondent 2 vindt dat samenwerken tussen landen slim is om te doen doordat de onderzoekspopulatie dan groter is. De mening van respondent 4 sluit hierbij aan: 'Het is goed om in Europese samenwerking te investeren, op deze manier kan er beter gekeken worden naar verschillen en overeenkomsten tussen de patiënten'.

In het interview met respondent 2 kwam vooral naar voren hoe duur onderzoek is, en dat geld ergens vandaan moet komen omdat het individueel heel lastig is. Respondent 4 raadde de stichting aan om goed in kaart te brengen hoe de ziekte in elkaar zit. "Waar liggen de problemen? En hoe ontwikkelt een ziekte zich?". Hij beschreef dat het handig is om van tevoren in kaart te brengen of de ziekte erfelijk is. Het voorwerk kan namelijk leiden tot filtercriteria voor het sequenzen. Naarmate erfelijkheid minder wordt moeten meer varianten bekeken worden.

Naar aanleiding van het interview met respondent 1 is het ALS Centrum voor een tweede keer benaderd. In een mail is de volgende vraag gesteld: 'In hoeverre zien jullie PLS als een aparte ziekte.' Hierop werd geantwoord dat het ALS Centrum recent bezig is geweest met DNA diagnostiek naar PLS patiënten. Het ALS centrum ziet PLS als onderdeel van een spectrum van ziekten en mogelijk is het dus geen eigen ziektebeeld.



### 3.3 Opzet van onderzoek

“Al het onderzoek begint altijd met een goed idee hebben van wat je wilt onderzoeken” respondent 3 beschrijft hierbij dat het van belang is om concreet te hebben wat er onderzocht moet worden. Respondent 3 gaf drie vragen die beantwoord moeten worden voordat het onderzoek begint, namelijk: “Wat wil ik precies onderzoeken?”, “Waarom is het onderzoek relevant?” en “Hoe ga ik het onderzoek uitvoeren?”. Hierna kan een onderzoek van start gaan. Er zijn verschillende partijen die onderzoek kunnen initiëren, bijvoorbeeld een universiteit of patiëntenorganisatie.

Respondent 3 beschreef 3 verschillende manieren om een onderzoek te financieren. Ten eerste kan onderzoek uitgevoerd worden op basis van subsidie. Subsidie-instanties doen subsidierondes. Hiervoor kunnen professoren en universiteiten zich inschrijven. De subsidie gevende instantie kiest welk onderzoek de subsidie ontvangt.

Ten tweede kan onderzoek plaatsvinden op basis van een samenwerking. Een onderzoeker kan binnen aanstelling van de universiteit een onderzoek starten met een partner. Denk bij partners bijvoorbeeld aan zorgverzekeraars of fondsen zoals het hart fonds en het spierfonds. Als laatste kan onderzoek worden gedaan door iemand die werkt bij een bedrijf buiten de universiteiten. Mensen die bij een bedrijf werkzaam zijn maar graag onderzoek willen doen kunnen inhoudelijke begeleiding krijgen van de universiteit. Dit zijn bijvoorbeeld werknemers van een ziekenhuis of ministerie. Het onderzoek en de onderzoeker worden betaald vanuit de werkgever van de onderzoeker.

Het Prinses Beatrix spierfonds gaf uitleg over hoe een onderzoek aanvraag wordt beoordeeld. Alle onderzoeksaanvragen die het spierfonds ontvangt worden beoordeeld door buitenlandse experts, de Gebruikerscommissie en de Wetenschappelijke Adviesraad.

Onderzoeksaanvragen worden getoetst op relevantie, kwaliteit en kans op vervolg. De Gebruikerscommissie bestaat uit leden die belang hebben bij de uitkomsten van het onderzoek, zoals patiënten, hun achterban en zorgverleners. De gebruikerscommissie beoordeelt de onderzoeksaanvragen op relevantie, impact en patiënten participatie. De Wetenschappelijke Adviesraad, bestaand uit onderzoekers uit verschillende universiteiten en universitair medische centra, adviseert het spierfonds over wetenschappelijke zaken. Samen selecteren zij de onderzoeken die uiteindelijk worden gefinancierd.

De stichting heeft niet genoeg financiële middelen om zelfstandig een onderzoek te financieren. “De stichting heeft natuurlijk wel leden die patiënt zijn, hiermee vormt het een rijke databron voor onderzoekers.” Respondent 3 beschreef hiermee dat de stichting los van financiële middelen wel iets waardevols te bieden heeft voor onderzoekers. De stichting kan contact faciliteren tussen onderzoekers en PLS patiënten.

“Wat wij aanraden als iemand nog niet de financiële middelen heeft, wat heel normaal is, is dat je begint op een hele kleine schaal met onderzoek.” Respondent 3 raadde de stichting aan om klein te beginnen om de stichting bekendheid te geven. Een voorbeeld dat genoemd werd was het schrijven van een casusbeschrijving van de ziekte binnen de bachelors biomedische wetenschappen en geneeskunde. Ook het inzetten van masterstudenten tijdens hun stage wordt genoemd als alternatief om goedkoper onderzoek uit te voeren. Deze stages duren 3 tot 6 maanden. Patiëntenorganisaties worden vaak gevraagd als opdrachtgever voor de studenten.

Voordat het DNA-onderzoek naar de oorzaak van PLS plaats kan vinden is het van belang dat de onderzoeksvraag duidelijk beschreven wordt. Ook zijn er verschillende vragen waarmee kleiner onderzoek gestart kan worden, denk hierbij aan de vragen: ‘Hoe is het om PLS te hebben?’ en ‘Hoeveel mensen hebben PLS wereldwijd?’. Kleiner onderzoek is vaak goedkoper, het leidt misschien niet direct naar het antwoord op de onderzoeksvraag van stichting PLS, maar het kan wel zorgen voor meer bekendheid van de ziekte.

## 4 Discussie

### 4.1 Validiteit onderzoeksopzet

Voor dit onderzoek zijn drie hoogleraren geïnterviewd en één universitair docent. Door middel van de interviews werd antwoord gezocht op de onderzoeksvraag: in welke mate is het realistisch om een DNA-onderzoek naar de oorzaak van PLS in Nederland op te zetten? Het is niet gelukt een interview te houden met een hoogleraar die gespecialiseerd is in de ziekte PLS. Het onderzoek was meer valide geweest in het geval dit wel gelukt was en wanneer meer respondenten hadden deelgenomen aan het onderzoek. Verschillende onderzoekscentra en hoogleraren zijn benaderd maar door de geringe tijd zijn niet alle reacties op tijd geweest, en sommigen hebben niet gereageerd. Anderen hebben doorverwezen naar een hoogleraar die naar hun mening meer informatie kon verschaffen voor het onderzoek, gezien zij geen expertise hadden op het gebied van PLS.

Voor de inleiding was de bron Spierziekte Nederland eerst veel gebruikt. Echter is volgens de stichting PLS deze bron niet betrouwbaar. Dit is aangepast in de inleiding.

### 4.2 Belangrijkste resultaten

De belangrijkste resultaten waren dat onafhankelijk onderzoek doen naar PLS erg veel geld kan kosten. Het is dan ook van belang om duidelijk te hebben wat onderzocht moet worden, waarom het relevant is, en hoe dit uitgevoerd kan worden. Als dit bekend is kan subsidie worden aangevraagd bij een instelling.

Volgens respondent 1 is het een logische stap om de mensen die onderzoek doen naar ALS ook onderzoek te laten doen naar PLS, omdat deze mensen al expertise hebben in het vakgebied. Naar aanleiding van dit gesprek is voor de tweede keer contact opgenomen met het ALS centrum. Het ALS centrum meldde dat DNA diagnostiek bij 155 PLS patiënten is uitgevoerd. Zij hebben sterke vermoedens dat PLS een onderdeel is van een spectrum van ziekten zoals ALS. Het ALS centrum is op het moment bezig met het afronden van dit artikel.

### 4.3 Beperkingen van het onderzoek

Het zoeken naar juiste literatuur was lastig voor dit onderzoek. Over de ziekte PLS is nog erg weinig bekend. Het is nog niet bekend of PLS een afgeleide is van ALS of HSP of dat PLS een onafhankelijke ziekte is. In bronnen staat dat PLS niet erfelijk is, terwijl andere bronnen hier wel een indicatie van geven, zoals bijvoorbeeld het onderzoek van Silani et al. (2020). Het is daarom lastig om te beschrijven wat voor een DNA-onderzoek gedaan moet worden. Moet het een familiair onderzoek zijn om uit te sluiten dat PLS erfelijk is of niet of wordt er

gekeken naar de oorzaak in bepaalde genen door middel van SNIPS of Whole Genome Sequencing? Deze vraag maakt het moeilijk een onderzoek te starten, omdat er geen duidelijk beeld is wat onderzocht moet worden.

De stichting had liever een kwantitatief onderzoek gezien onder neurologen, maar gezien de geringe tijd die beschikbaar is gesteld voor dit onderzoek is dit niet gelukt. Respondent 1 gaf ook aan dat de beste optie was om na te gaan bij neurologen (werkend bij het ALS Centrum) of zij meer informatie hadden over of PLS wel of niet een onafhankelijke ziekte was.

Een periode van acht weken is relatief kort om een juist antwoord te geven op de onderzoeksvraag. Op het begin van het onderzoek werd de focus vooral gelegd op de haalbaarheid van DNA-onderzoek, maar alle drie de professoren die hier expertise in hebben gaven aan dat het verschilt per ziekte en per onderzoek hoeveel onderzoekspersonen genoeg zijn voor een valide onderzoek. Het is lastig vast te stellen of er uit honderd onderzoekspersonen met de ziekte PLS iets uit zou komen bij gebruik van SNIPS of Whole Genome Sequencing. Vooral omdat nog niet bekend is of de oorzaak te vinden is op 1 gen of op meerdere genen. Vervolgens is de focus van het onderzoek verlegd naar de financiële haalbaarheid. Echt harde getallen kwamen hier niet uit, aangezien het per onderzoek veel kan verschillen.

## 5 Conclusie/Aanbeveling

Concluderend is het mogelijk onafhankelijk DNA-onderzoek te doen naar de ziekte PLS.

Alleenstaand is dit niet realistisch. Om een DNA-onderzoek op te zetten is veel geld nodig.

Een relatief kleine stichting heeft de middelen niet om zo'n onderzoek op te zetten. Daarom is het van belang in andere oplossingen te denken en samen te werken met andere instanties.

Als grote instanties niet makkelijk bereikbaar zijn of niet bereid zijn om te helpen, kan de stichting het best klein beginnen. Voorbeelden hiervan zijn: casussen beschrijven over PLS binnen de studies geneeskunde en biomedische wetenschappen en het gebruik van een masterstudent om goedkoper onderzoek uit te voeren. Zo kan ook interesses van grotere instanties gewekt worden. Ook kunnen buitenlandse samenwerkingen aan worden gegaan met andere onderzoekers, om zo een grotere onderzoekspopulatie te creëren.

In het geval dat groter onderzoek toch het streven is, wordt aangeraden om contact op te nemen met het ALS Centrum. Deze mensen hebben al expertise op het vakgebied.

Recentelijk is DNA-diagnostiek bij PLS patiënten onderzocht door het ALS Centrum. Dit artikel wordt binnenkort gepubliceerd. Naar aanleiding van dit artikel kan meer onderzoek plaatsvinden naar de oorzaak van PLS.

## Referenties

Van de Berg, L. V. D. (2020). Wat is PLS? ALS Centrum. Geraadpleegd op 19 september 2022, van <https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/wat-is-pls/>

Brugman, F. (z.d.). *Primary Lateral Sclerosis: diagnostic boundaries and outcome* [PhD Proefschrift]. Utrecht University.

Spierziekten Nederland, VSOP, Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)

Huisartsenbrochure HSP en PLS. (2017).

<https://vsop.nl/media/magazine/huisartsenbrochurepls/files/assets/basichtml/14.html>

PLS. (2022). UMC Utrecht. Geraadpleegd op 13 september 2022, van

<https://www.umcutrecht.nl/nl/ziekenhuis/ziekte/pls#:~:text=PLS%20is%20een%20aandoening%20van,in%20Nederland%20deze%20ziekte%20hebben>

PLS is een broertje van ALS. (2018). ALS Centrum. Geraadpleegd op 13 september 2022, van [https://www.p-l-](https://www.p-l-s.nl/pdfdocumenten/PLS%20is%20een%20broertje%20van%20ALS.pdf)

[s.nl/pdfdocumenten/PLS%20is%20een%20broertje%20van%20ALS.pdf](https://www.p-l-s.nl/pdfdocumenten/PLS%20is%20een%20broertje%20van%20ALS.pdf)

Silani, V., Corcia, P., Harms, M. B., Rouleau, G., Siddique, T. & Ticozzi, N. (2020).

Genetics of primary lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 21(sup1), 28–34.

<https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1837177>

Tazelaar, G. (2020). Genetisch onderzoek bij het ALS centrum. ALS Centrum Nederland.

Geraadpleegd op 14 september 2022, van [https://www.ALS](https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/genetisch-onderzoek-in-het-ALS-Centrum/)

[Centrum.nl/kennisplatform/genetisch-onderzoek-in-het-ALS-Centrum/](https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/genetisch-onderzoek-in-het-ALS-Centrum/)

Van Es, M. (2022). Onderscheid tussen ALS, PLS en PSMA. ALS centrum Nederland.

Geraadpleegd op 19 september 2022, van [https://www.ALS](https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/onderscheid-als-pls-en-psma/)

[Centrum.nl/kennisplatform/onderscheid-als-pls-en-psma/](https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/onderscheid-als-pls-en-psma/)

Zeijdner, E. (2019). Project MinE: Innovatief genetisch onderzoek. ALS Centrum Nederland.

Geraadpleegd op 15 september 2022, van [https://www.ALS](https://www.ALS-Centrum.nl/kennisplatform/project-mine/)

[Centrum.nl/kennisplatform/project-mine-genetisch-onderzoek-naar-de-oorzaak-van-als/](https://www.centrum.nl/kennisplatform/project-mine-genetisch-onderzoek-naar-de-oorzaak-van-als/)