

- ² Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. I. Computer tomography and magnetic resonance imaging. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:277-89.
- ³ Roses AD. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:6-14.
- ⁴ Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266:1051-3.
- ⁵ Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour R, Johnson-Wood K, Galasko D, et al. Reduction of beta-amyloid peptide₄₂ in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:643-8.
- ⁶ Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C, Lee M, Lee D, et al. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45:788-93.
- ⁷ Pauker SG, Kassirer JP. Therapeutic decision making: a cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975;293:229-34.
- ⁸ Gool WA van. The use of apolipoprotein E genotyping as a diagnostic test in suspected Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* [ter perse].
- ⁹ McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- ¹⁰ Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Ras-kind M, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995;45:211-8.
- ¹¹ Mendez MF, Mastri AR, Sung JH, Frey 2d WH. Clinically diagnosed Alzheimer disease: neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992;6:35-43.
- ¹² Saunders AM, Hulette C, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE, Crain B, Burke JR, et al. Specificity, sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:90-3.
- ¹³ Kent DL, Larson EB. Disease, level of impact, and quality of research methods. Three dimensions of clinical efficacy assessment applied to magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1992;27:245-54.
- ¹⁴ Gool WA van, Crevel H van. New diagnostic tests in Alzheimer's disease: impact on management [letter]. *Lancet* [ter perse].
- ¹⁵ Gool WA van, Walstra GJM, Teunisse S, Zant FM van der, Weinstein HC, Royen EA van. Diagnosing Alzheimer's disease in elderly, mildly demented patients: the impact of routine single photon emission computed tomography. *J Neurol* 1995;342:401-5.
- ¹⁶ Larkin M. Alzheimer conference highlights apolipoprotein E genotyping. *Lancet* 1996;348:325.

Aanvaard op 16 september 1996

Capita selecta

De plaats van apolipoproteïne-E-genotypering in de differentiaaldiagnostiek van dementie

A.J.C.SLOOTER, W.A.VAN GOOL EN C.M.VAN DUIJN

De ziekte van Alzheimer is de belangrijkste vorm van dementie: 50-70% van de demente patiënten van 65 jaar en ouder lijdt hieraan.^{1,2} De aandoening wordt gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang van de cognitieve functies, daarnaast zijn er persoonlijkheids- en gedragsveranderingen. Ondanks dit vrij karakteristieke klinische beeld, kan het onderscheid met andere vormen van dementie, vooral in een vroeg stadium, moeilijk zijn. Hoewel een causale therapie ontbreekt, is het belangrijk de juiste diagnose te stellen ter uitsluiting van behandelbare andere dementiesyndromen. Voorts is zorgvuldige diagnostiek van belang als basis voor goede voorlichting aan de familie, aangezien het een aandoening betreft met zeer ingrijpende gevolgen.

De ziekte van Alzheimer wordt gewoonlijk in twee fasen gediagnosticeerd: eerst wordt onderzocht of er sprake is van een dementiesyndroom, dit is een klinische diagnose, waarbij ook neuropsychologisch onderzoek een rol kan spelen. Vervolgens wordt vastgesteld welke

Zie ook het artikel op bl. 2071.

ziekte aan het dementiesyndroom ten grondslag ligt. Daarbij kunnen verschillende diagnostische hulpmiddelen gebruikt worden.³ Onlangs is in dit verband ook genotypering van het apolipoproteïne-E-gen aanbevolen.⁴

In dit artikel geven wij een overzicht van de mogelijke plaats van genotypering ten aanzien van *APOE* (met '*APOE*' wordt het gen aangeduid, met '*apoE*' het eiwit) in de differentiaaldiagnostiek van de ziekte van Alzheimer. Eerst bespreken wij de relatie tussen *apoE* en de ziekte van Alzheimer, daarna die tussen *apoE* en andere aandoeningen die dementie veroorzaken. Tenslotte gaan wij in op de mogelijke betekenis van *APOE*-genotypering bij de differentiaaldiagnostiek van de ziekte van Alzheimer.

APOLIPOPROTEÏNE E EN DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER
ApoE is een eiwit dat in verschillende isovormen voorkomt, waarvan $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ en $\epsilon 4$ de meest voorkomende varianten zijn. De synthese wordt volledig bepaald door het *APOE*-gen op de lange arm van chromosoom 19. Het $E3$ -allel van het *apoE*-gen (*APOE3*), dat codeert voor de $\epsilon 3$ -isovorm, heeft de hoogste allelfrequentie (cir-

Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie en Biostatistiek, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

A.J.C.Slooter, arts-onderzoeker; mw.dr.C.M.van Duijn, genetisch epidemioloog.

Academisch Medisch Centrum, afd. Neurologie, Amsterdam.

Dr.W.A.van Gool, neuroloog.

Correspondentie-adres: A.J.C.Slooter.

ca 0,78; dat wil zeggen dat in de algemene populatie 78% van de allelen van type 3 is; 25-30% van de mensen zal het allel hebben, afhankelijk van de verhouding tussen het aantal homo- en heterozygoten). De allelen die coderen voor de ϵ_2 - en de ϵ_4 -isovorm (respectievelijk *APOE2* en *APOE4*) zijn zeldzamer, met allelfrequenties van respectievelijk circa 0,07 en 0,14. Deze isovormen verschillen slechts minimaal in aminozuurvolgorde: de ϵ_2 -vorm heeft cysteïne op positie 112 en op positie 158, de ϵ_3 -vorm heeft op die posities respectievelijk cysteïne en arginine en de ϵ_4 -vorm heeft arginine op beide posities.⁵ Toch hebben deze verschillen belangrijke implicaties. Apolipoproteïne E speelt een belangrijke rol in het lipidemetabolisme. Waarschijnlijk hebben dragers van *APOE2* een verlaagd en dragers van *APOE4* een verhoogd risico op ischemische hartziekten.⁵ Daarnaast is apolipoproteïne E onder meer betrokken bij het herstel na trauma van het centrale en het perifere zenuwstelsel doordat het het transport van cholesterol en fosfolipiden reguleert.⁶

Vanaf 1993 is een groot aantal publicaties verschenen waaruit blijkt dat het *APOE4*-allel een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Dit geldt voor zowel het preseniele als het seniele type van de ziekte en voor zowel de familiale als de sporadische vorm. De gemiddelde allelfrequentie van *APOE4* onder patiënten met de ziekte van Alzheimer van het 'sporadische seniele type' was in verschillende onderzoeken 0,37 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,35-0,39); voor het 'familiaire seniele type' 0,48 (95%-BI: 0,45-0,51), voor het 'sporadische preseniele type' 0,28 (95%-BI: 0,23-0,33) en voor het 'familiaire preseniele type' 0,42 (95%-BI: 0,36-0,48).⁷ Voor alle typen was de *APOE4*-frequentie dus significant hoger dan de 0,14 (95%-BI: 0,12-0,16) in de algemene bevolking.⁷ Het risico op de ziekte van Alzheimer lijkt afhankelijk van de zogenaamde gendosis: voor homozygote *APOE4*-draggers is dit risico groter dan voor heterozygote (het gaat om factoren van respectievelijk 9,1-19,3 en 2,7-4,4).^{8,9} Er bestaan echter nog belangrijke onduidelijkheden over de grootte van dit risico in subgroepen. Het relatieve risico neemt af met de leeftijd,^{9,10} en is voor vrouwen mogelijk groter dan voor mannen.¹¹ Voor Afrikaanse Amerikanen lijkt het *APOE4*-allel een minder sterke risicofactor dan voor Europese Amerikanen.¹²

Hoewel het *APOE4*-allel een belangrijke risicofactor is voor de ziekte van Alzheimer, is het geen noodzakelijke factor in de pathogenese: ook personen zonder *APOE4* kunnen deze ziekte krijgen en omgekeerd kunnen dragers van *APOE4* tot op hoge leeftijd cognitief normaal functioneren.¹⁰ Het risico van dragers van het *APOE2*-allel op de ziekte van Alzheimer is nog onduidelijk: verschillende onderzoeksgroepen vonden een verlaagde frequentie van het *APOE2*-allel onder Alzheimer-patiënten (0,005-0,045), hetgeen een beschermend effect van het allel suggereert.^{9,13,14} Anderen vonden daarentegen een verhoogde frequentie (0,125-0,14).^{15,16} Deze verschillende bevindingen zouden samen kunnen hangen met verschillen in levensverwachting. Er zijn aanwijzingen dat *APOE2*-draggers een sneller progres-

sief beloop hebben, en daarmee een kleinere kans om opgenomen te worden in een van deze transversale onderzoeken.¹⁶ Ook zijn er onder de *APOE2*-draggers etnische verschillen beschreven. Europese Amerikanen zouden een verlaagd risico hebben op de ziekte van Alzheimer, Afrikaanse Amerikanen een verhoogd risico.¹²

Het is nog onbekend welke rol apoE speelt in de pathofysiologie van de ziekte van Alzheimer. Verschillende hypothesen zijn hierover geformuleerd. Verschillende apoE-isovormen zouden op specifieke wijze de afbraak of aggregatie van β -amyloïd, het belangrijkste eiwit in de seniele plaques, die een kenmerk van de ziekte vormen, kunnen beïnvloeden.¹⁷ Een alternatieve hypothese is dat apoE het ontstaan van neurofibrillaire 'tangles', een ander neuropathologisch kenmerk, beïnvloedt.¹⁸

APOLIPOPROTEÏNE E EN ANDERE VORMEN VAN DEMENTIE

De samenhang tussen apolipoproteïne E en aandoeningen die differentiaaldiagnostisch verwant zijn aan de ziekte van Alzheimer, is tot nu toe alleen bestudeerd bij kleine aantallen patiënten.

Vasculaire dementie. Vasculaire dementie, dementie ten gevolge van cerebrovasculaire aandoeningen, is na de ziekte van Alzheimer de frequentste oorzaak van dementie. Karakteristiek is een plotseling begin en focale neurologische uitval (bij leuco-araïosis kan het begin sluipender verlopen). Onder patiënten met vasculaire dementie is eveneens een verhoogde frequentie van het *APOE4*-allel gevonden (0,21-0,46).^{19,20} De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat dragers van dat allel een verhoogde kans hebben op atherosclerose.⁵ Er zijn echter eveneens publicaties verschenen waarin geen verband werd gevonden tussen *APOE4* en vasculaire dementie (allelfrequentie: 0,06-0,13).^{21,22}

Diffuse Lewy-'body'-ziekte. Het optreden van diffuse Lewy-body-ziekte hing in neuropathologische onderzoeken samen met een verhoogde *APOE4*-allelfrequentie (0,22-0,42).²³⁻²⁵ Diffuse Lewy-body-ziekte is een vorm van dementie die in een vroeg stadium vooral gekenmerkt wordt door verwardheid, angst, hallucinaties en parkinsonisme.

Ziekte van Parkinson. De dementie die op kan treden bij de ziekte van Parkinson wordt vooral gekenmerkt door mentale traagheid, afgenomen flexibiliteit en onvermogen feiten op te halen die wel herkend kunnen worden. Toch kan het onderscheid met de ziekte van Alzheimer moeilijk zijn aangezien hierbij ook parkinsonisme op kan treden. Het is nog onduidelijk of dementie bij de ziekte van Parkinson geassocieerd is met *APOE4*: een verhoogde allelfrequentie is beschreven (0,32),²⁶ maar kon door anderen niet bevestigd worden.^{27,28}

Frontaalkwabdementie. Ook voor frontaalkwabdementie is de rol van *APOE4* nog niet geheel duidelijk. Twee publicaties meldden een verhoogde *APOE4*-frequentie (0,25-0,38),^{29,30} een derde niet (0,09).³¹ Het gaat hier om een vorm van dementie waarbij, in het beginstadium, persoonlijkheidsveranderingen en gedragsstoornissen domineren; geheugenstoornissen treden vaak pas later op.

Depressie. Cognitieve stoornissen komen vaak voor in het kader van een depressie. Het gaat hierbij vooral om verlies van motivatie en concentratiestoornissen, waardoor bij geheugentests minder gepresteerd wordt. Omgekeerd kunnen vooral in de beginstadia van dementie stemmingsstoornissen optreden. Het onderscheid tussen een beginnende dementie en depressie bij ouderen is daarom moeilijk. Het *APOE4*-allel zou onder ouderen met een depressie in verhoogde frequentie voorkomen.³² Dit is tot nu toe echter alleen bestudeerd bij een zeer kleine groep patiënten.

BESCHOUWING

Tot op heden is de waarde van *APOE*-genotypering in de differentiaaldiagnostiek van de ziekte van Alzheimer nooit onderzocht bij een populatie klinische patiënten die verwezen waren wegens vermoeden van een dementiesyndroom. Aan de hand van de literatuur kan deze bijdrage aan de diagnostiek wel geschat worden.

In het algemeen moet een test positief zijn bij zieken (hoge sensitiviteit) en negatief bij mensen die de ziekte niet hebben (hoge specificiteit). A priori is het onaanneemelijk dat een risicofactor (zoals de aanwezigheid van *APOE4* bij de ziekte van Alzheimer) als diagnosticum gebruikt kan worden. Een risicofactor is bij de meeste zieken namelijk niet aanwezig, tenzij het bijbehorende relatieve risico groot is (bijvoorbeeld 5) of de prevalentie hoog (bijvoorbeeld 0,25).³³

Vervolgens is een essentiële vraag of een potentieel diagnosticum wel iets toevoegt aan de huidige diagnostische zekerheid. De winst die in het diagnostisch proces behaald zou kunnen worden met *APOE*-genotypering is naar verwachting niet groot. De a-priori-kans op de ziekte van Alzheimer bij een demente patiënt is 50-70%, het percentage Alzheimer-patiënten onder alle demente patiënten.^{1,2} Met behulp van de regel van Bayes kan de a-posteriori-kans berekend worden, dat is hier de kans op de ziekte van Alzheimer indien de test aangeeft dat de patiënt drager is van *APOE4*. De regel van Bayes luidt dat de a-posteriori-kans (dat is de voorspellende waarde van een positieve testuitslag) afhangt van de sensitiviteit en de specificiteit van de test, maar ook van de prevalentie van de aandoening (de voorafkans), en wel volgens de formule: sensitiviteit \times prevalentie gedeeld door ((sensitiviteit \times prevalentie) + (1 - specificiteit) \times (1 - prevalentie)). De winst (het verschil tussen de a-priori- en de a-posteriori-kans) is groot als de specificiteit groot is (de noemer in de formule is dan klein). Wij hebben reeds uiteengezet dat het voorkomen van het *APOE4*-allel eveneens samengaat met enkele aandoeningen die relevant zijn voor de differentiaaldiagnostiek van de ziekte van Alzheimer.

Dat blijkt ook in het 'Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen' (ERGO)-onderzoek, een populatieonderzoek naar chronische ziekten bij 55-plussers.^{2,34} Als de ziekte van Alzheimer gediagnosticeerd zou worden bij alle demente patiënten met tenminste 1 *APOE4*-allel, zou de specificiteit van de *APOE4*-typering 0,61 zijn (95%-BI: 0,49-0,73) en de sensitiviteit 0,32 (0,26-0,39). De voorspellende waarde van het voorkomen van 1

APOE4-allel voor de ziekte van Alzheimer was dan 0,69 (0,58-0,79) en van het voorkomen van 2 *APOE4*-allelen 0,80 (0,60-1,0). *APOE*-genotypering zou derhalve niet hebben geresulteerd in een toename van de diagnostische zekerheid.³⁵

APOE-genotypering is aanbevolen als goedkoop diagnosticum, dat andere hulpmiddelen zou kunnen vervangen.⁴ Demente *APOE4*-dragers kunnen echter nog steeds lijden aan een behandelbare vorm van dementie, ook al is de kans daarop klein. De zeer slechte prognose en de geringe therapeutische mogelijkheden voor Alzheimer-patiënten rechtvaardigen echter een beleid gericht op het uitsluiten van (zeldzame) vormen van dementie die wel te genezen zijn.

Genotypering ten aanzien van *APOE* verdient op dit moment nog geen plaats als routinematige test binnen de diagnostiek van de ziekte van Alzheimer. Vanzelfsprekend zal dit veranderen op het moment dat medicamenten beschikbaar komen die aangrijpen op het werkingsmechanisme van apolipoproteïne E. Hoewel verschillende hypothesen zijn opgesteld,^{17,18} is dit mechanisme nog onbekend.

LITERATUUR

- 1 Cummings JL. Dementia: the failing brain. *Lancet* 1995;345:1481-4.
- 2 Ott A, Breteler MMB, Birkenhäger-Gillesse EB, Harskamp F van, Koning I de, Hofman A. De prevalentie bij ouderen van de ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en dementie bij de ziekte van Parkinson; het ERGO-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140:200-5.
- 3 Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Ras-kind M, et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995;45:211-8.
- 4 Roses AD. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:6-14.
- 5 Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.
- 6 Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1994;17:525-30.
- 7 Gool WA van, Evenhuis HM, Duijn CM van. A case-control study of apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Ann Neurol* 1995;38:225-30.
- 8 Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, et al. Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *BMJ* 1994; 309:636-8.
- 9 Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell jr PC, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994;7:180-4.
- 10 Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT. Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology* 1994;44:1513-6.
- 11 Payami H, Zareparsi S, Montee KR, Sexton GJ, Kaye JA, Bird TD, et al. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 1996;58:803-11.
- 12 Maestre G, Ottman R, Stern Y, Gurland B, Chun M, Tang MX, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol* 1995;37:254-9.
- 13 West HL, Rebeck GW, Hyman BT. Frequency of the apolipoprotein E epsilon 2 allele is diminished in sporadic Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1994;175:46-8.
- 14 Talbot C, Lendon C, Craddock N, Shears S, Morris JC, Goate A. Protection against Alzheimer's disease with apoE epsilon 2 [letter]. *Lancet* 1994;343:1432-3.
- 15 Sorbi S, Nacmias B, Forleo P, Latorraca S, Gobbi I, Bracco L, et al. ApoE allele frequencies in Italian sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1994;177:100-2.

- ¹⁶ Duijn CM van, Knijff P de, Wehnert A, Voecht J de, Bronzova JB, Havekes LM, et al. The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann Neurol* 1995;37:605-10.
- ¹⁷ Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M, et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8098-102.
- ¹⁸ Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, Weisgraber KH, Dong LM, Jakes R, et al. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:11183-6.
- ¹⁹ Noguchi S, Murakami K, Yamada N. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease [letter]. *Lancet* 1993;342:737.
- ²⁰ Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Govoni S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-2.
- ²¹ Sakoda S, Kuriyama M, Osame M, Takahashi K, Yamano T, Sasaki J, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 [letter]. *Neurology* 1994;44:2420.
- ²² Kawamata J, Tanaka S, Shimohama S, Ueda K, Kimura J. Apolipoprotein E polymorphism in Japanese patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1414-6.
- ²³ Lippa CF, Smith TW, Saunders AM, Crook R, Pulaski-Salo D, Davies P, et al. Apolipoprotein E genotype and Lewy body disease. *Neurology* 1995;45:97-103.
- ²⁴ Benjamin R, Leake A, Edwardson JA, McKeith IG, Ince PG, Perry RH, et al. Apolipoprotein E genes in Lewy body and Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1994;343:1565.
- ²⁵ Pickering-Brown SM, Mann DMA, Bourke JP, Roberts DA, Balderson D, Burns A, et al. Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease pathology in Lewy body disease and in other beta-amyloid-forming diseases [letter]. *Lancet* 1994;343:1155.
- ²⁶ Arai H, Muramatsu T, Higuchi S, Sasaki H, Trojanowski JQ. Apolipoprotein E gene in Parkinson's disease with or without dementia [letter]. *Lancet* 1994;344:889.
- ²⁷ Koller WC, Glatt SL, Hubble JP, Paolo A, Tröster AI, Handler MS, et al. Apolipoprotein E genotypes in Parkinson's disease with and without dementia. *Ann Neurol* 1995;37:242-5.
- ²⁸ Marder K, Maestre G, Cote L, Mejia H, Alfaro B, Halim A, et al. The apolipoprotein epsilon 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1994;44:1330-1.
- ²⁹ Stevens M, Duijn CM van, Knijff P de, Broeckhoven C van, Heutink P, Oostra BA, et al. Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology* [ter perse].
- ³⁰ Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, de l'Aune W, Mirra SS. Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1995;38:131-5.
- ³¹ Pickering-Brown SM, Siddons M, Mann DMA, Owen F, Neary D, Snowden JS. Apolipoprotein E allelic frequencies in patients with lobar atrophy. *Neurosci Lett* 1995;188:205-7.
- ³² Krishnan KRR, Ritchie JC, Tupler LA, McDonald WM, Knight D, Nemeroff CB, et al. Apolipoprotein E epsilon 4. *Neurology* 1994;44:2420-1.
- ³³ Baron JA. The clinical utility of risk factor data. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1013-20.
- ³⁴ Hofman A, Grobbee DE, Jong PTVM de, Ouweland FA van den. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam elderly study. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-22.
- ³⁵ Slooter AJC, Breteler MMB, Ott A, Broeckhoven C van, Duijn CM van. APOE genotyping in differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:334.

Aanvaard op 5 juni 1996

De plaats van perinucleaire antistoffen tegen het cytoplasma van neutrofiele granulocyten (p-ANCA) bij de diagnostiek van vasculitis en chronische inflammatoire ziekten

C.F.M.FRANSSSEN, S.J.HOORNTJE, C.G.M.KALLENBERG EN R.O.B.GANS

Antistoffen tegen het cytoplasma van neutrofiele granulocyten (ANCA) zijn gericht tegen cytoplasmatische bestanddelen van de neutrofiele granulocyt of monocyt. Deze auto-antistoffen zijn het eerst beschreven in 1982 bij een aantal patiënten met een segmentale necrotiserende glomerulonefritis.¹ Van der Woude et al. toonden 3 jaar later aan dat ANCA een sensitiviteit van 93% en een specificiteit van 100% hebben voor de ziekte van Wegener in een actieve fase.² Deze ANCA veroorzaken in de indirecte immunofluorescentietest met ethanol-gefixeerde neutrofiele granulocyten als substraat een karakteristieke aankleuring van het cytoplasma van de granulocyt en worden tegenwoordig cytoplasmatische

ANCA (c-ANCA) genoemd (figuur 1a).³ In 1988 werd een tweede ANCA-patroon beschreven, dat bestaat uit een rond de kern gelegen aankleuring van de granulocyt (figuur 1b).⁴ Deze perinucleaire ANCA (p-ANCA) waren aantoonbaar bij patiënten met een necrotiserende extracapillaire glomerulonefritis, al dan niet in combinatie met een systemische vasculitis.⁴ Deze bevinding leidde aanvankelijk tot de gedachte dat ook p-ANCA specifiek zouden zijn voor bepaalde vormen van vasculitis. De laatste jaren zijn p-ANCA echter ook beschreven bij verschillende andere aandoeningen, zoals reumatische ziektebeelden, chronische inflammatoire darmziekten, auto-immuunleverziekten en sommige chronische infecties;⁵⁻¹¹ p-ANCA blijken te bestaan uit een groep van antistoffen die gericht zijn tegen verschillende bekende en tot dusver onbekende antigenen. De diagnostische waarde van een positieve p-ANCA-uitslag, zonder specificatie van het doelwitantigeen, is zeer beperkt. In dit caput selectum willen wij een overzicht geven van de klinische betekenis en vooral van de beperkingen van een positieve p-ANCA-uitslag.

Academisch Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Groningen.
C.F.M.Franssen en prof.dr.C.G.M.Kallenberg, internisten.
Catharina Ziekenhuis, afd. Inwendige Geneeskunde, Eindhoven.
Dr.S.J.Hoorntje, internist.
Vrije Universiteit, afd. Inwendige Geneeskunde, De Boelelaan 1117,
1081 HV Amsterdam.
Dr.R.O.B.Gans, internist.
Correspondentie-adres: dr.R.O.B.Gans.