

- 6 Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am J Surg* 1999;178:311-5.
- 7 Stanton AWB, Levick JR, Mortimer PS. Current puzzles presented by postmastectomy oedema (breast cancer related lymphoedema). *Vasc Med* 1996;1:213-25.
- 8 Stanton AWB, Badger C, Sitzia J. Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology* 2000;33:122-35.
- 9 Stranden E. A comparison between surface measurements and water displacement volumetry for the quantification of leg edema. *J Oslo City Hosp* 1981;31:153-5.
- 10 Herpertz U. Messung und Dokumentation von Ödemen. *Z Lymphol* 1994;18:24-30.
- 11 Kuhnke E. Volumbestimmung aus Umlangmessungen. *Folia Angiologica* 1976;24:228-32.
- 12 Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:1639-44.
- 13 Stanton AWB, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology* 1997;30:77-97.
- 14 The 18 steps to prevention of lymphedema in the lower extremities. New York: National Lymphedema Network; 1998.
- 15 Pain SJ, Purushotham AD. Lymphoedema following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2000;87:1128-41.
- 16 Swedborg I. Effects of treatment with an elastic sleeve and intermittent pneumatic compression in post-mastectomy patients with lymphoedema of the arm. *Scand J Rehabil Med* 1984;16:35-41.
- 17 College voor zorgverzekeringen (CVZ). Hulpmiddelenkompas: handreiking bij het indiceren, typeren, selecteren, leveren en evalueren van hulpmiddelen. Therapeutisch elastische kousen. 1e dr. (pilot). Amstelveen: CVZ; 2002.
- 18 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P, et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:346-50.
- 19 Mortimer PS, Badger C, Clarke I, Pallett J. A double blind randomized, parallel-group, placebo-controlled trial of O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides in chronic arm oedema resulting from breast cancer treatment. *Phlebology* 1995;10:51-5.
- 20 Cruchten LH van, Nieuborg L. Diagnostiek en behandeling van lymfoedeem. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:653-7.
- 21 Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:1058-67.
- 22 Lymfoedeem Werkgroep Drachten. Zelfmanagement cursus voor patiënten met lymfoedeem in de provincie Friesland. Zorgvernieuwingproject 2002. Drachten: Nij Smellinghe; 2002.

Aanvaard op 2 oktober 2002

Medische vignetten

Van gen naar ziekte; HFE-mutaties bij primaire hemochromatose

D.W.SWINKELS EN E.M.G.JACOBS

DE ZIEKTE

De meest voorkomende erfelijke vorm van primaire hemochromatose wordt gekenmerkt door een te grote ijzerabsorptie uit de darm, terwijl het lichaam niet in staat is om de overmaat aan ijzer uit te scheiden. Dit leidt tot overmatige ijzerstapeling in weefsels en organen. Deze raken beschadigd en kunnen een deel van hun functies verliezen.

De medicus moet alert zijn op het ziektebeeld hemochromatose bij chronische vermoeidheid, artralgieën en artrose, infertiliteit en impotentie, diabetes mellitus, hepatomegalie en afwijkende leverenzymen. Levercirrose, hartritmestoornissen en decompensatio cordis zijn late symptomen en vormen belangrijke oorzaken van de met hemochromatose samenhangende sterfte.^{1 2} De behandeling bestaat uit aderlatingen, waarmee, mits tijdig ingesteld, progressie van weefselschade door ijzerstapeling voorkomen kan worden. Reeds bestaande cirrose is echter irreversibel en er is weinig effect waargenomen op gewrichtsproblemen.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Klinische Chemie: mw.dr.D.W.Swinkels, klinisch chemicus en arts klinische chemie.

Afd. Algemene Inwendige Geneeskunde: mw.E.M.G.Jacobs, assistent-geneeskundige.

Correspondentieadres: mw.dr.D.W.Swinkels (d.swinkels@akc.umcn.nl).

Zie ook het artikel op bl. 666.

Behalve de bovengenoemde hemochromatose (*HFE*)-generelateerde vorm van primaire hemochromatose zijn er diverse andere, zeldzamere, vormen beschreven.³ Ze verschillen onderling in lokalisatie van het genetisch defect, aard van de cellen met ijzerneerslag en klinische presentatie (tabel).

HET GEN

Het *HFE*-gen ligt op de korte arm van chromosoom 6, bestaat uit 7 exonen en beslaat ongeveer 12 kb aan genomisch DNA.^{3 4} Het 4-kb-transcript van het gen wordt gevonden in bijna alle weefsels en codeert voor een eiwit van 343 aminozuren. De meerderheid (64-100%) van de primaire hemochromatosepatiënten van Noord-Europese afkomst is homozygoot voor dezelfde mutatie in het *HFE*-gen: een verandering van de DNA-base G(uanine) in A(denine) op positie 845 in het 4e exon. Een tweede en minder belangrijke mutatie in het *HFE*-gen is een gevolg van de vervanging van C(ytosine) door G(uanine) op positie 187 in exon 2. Deze laatste mutatie komt alleen voor op een chromosoom dat geen 845-DNA-mutatie vertoont. De aanwezigheid van een mutatie op positie 187 in het ene chromosoom in combinatie met de mutatie op positie 845 in het andere

Diverse vormen van primaire hemochromatose, ijzerstapelingsziekten veroorzaakt door erfelijke defecten in het ijzermetabolisme

| aandoening | eiwit | functie van het normale eiwit | symptomen |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>hemochromatose</i> | | | |
| type 1 <i>HFE</i> -gerelateerd* autosomaal recessief | HFE | regulatie van ijzerresorptie uit de voeding | ijzerstapelning in lever (vooral in hepatocyten), pancreas, hart en huid; gewrichtsklachten |
| type 2 juveniel autosomaal recessief | onbekend (gen ligt op chromosoom 1) | onbekend | zie type 1, maar dan met versnelde ijzerstapelning; zonder therapie overlijden in het derde decennium |
| type 3 niet- <i>HFE</i> -gerelateerd autosomaal recessief | transferrine-receptor-2 | handhaven van de ijzerhomeostase in de lever | ijzerstapelning in lever (in hepatocyten), pancreas en hart; gewrichtsklachten |
| type 4 niet- <i>HFE</i> -gerelateerd autosomaal dominant | ferroportine-1† | transmembraanexport van ijzer uit intestinale epitheliale cellen en macrofagen | ijzerstapelning in lever (vooral in macrofagen), milt, hart en pancreas, snel ijzergebreksanemie na flebotomie |
| <i>atransferrinemie/hypotransferrinemie</i> | | | |
| autosomaal recessief | transferrine | ijzerbindend eiwit in het plasma | massieve ijzerstapelning in alle niet-hematopoëtische weefsels; ernstige hypochrome, microcytaire anemie |
| <i>aceruloplasminemie</i> | | | |
| autosomaal recessief | ceruloplasmine | oxidatie van geëxporteerd ijzer uit de cel | ijzerstapelning in lever (hepatocyten) en centraal zenuwstelsel; geringe microcytaire anemie |
| <i>Afrikaanse ijzerstapelning (Bantu siderosis)</i> | | | |
| autosomaal dominant | onbekend | onbekend | ijzerstapelning in lever (hepatocyten en macrofagen), hart en pancreas |
| *Er is een <i>HFE</i> -gerelateerde primaire hemochromatose als de ijzerstapelning gepaard gaat met het Cys282Tyr-Cys282Tyr- of met het samengestelde Cys282Tyr-His63Asp-genotype. †Andere benamingen: SLC11A3 ('solute carrier family 11, member A3'), IREG1 ('iron-regulated transporter') en MTP1 ('metal transporter protein 1'). | | | |

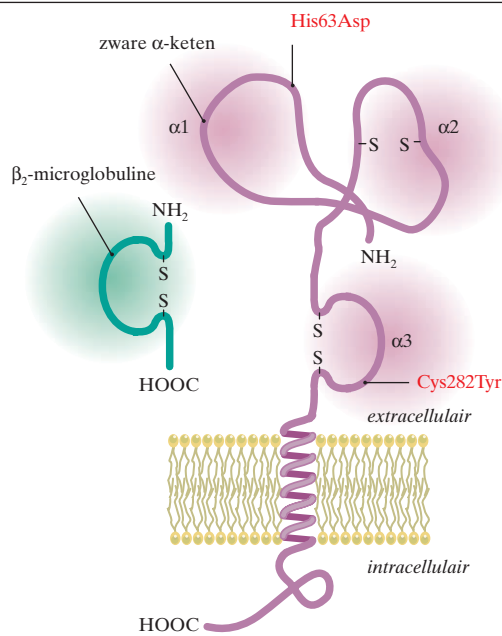
chromosoom ('samengestelde' heterozygotie) komt voor bij ongeveer 5% van de van origine Noord-Europese patiënten.⁴ Er is daarnaast ook een groot aantal andere mutaties gevonden in het *HFE*-gen.^{3,5} Ze komen echter zelden voor en de klinische betekenis is veelal niet duidelijk.

Recent zijn er naast het *HFE*-gen ook 2 andere genen gevonden die ook primaire hemochromatose kunnen veroorzaken. Een autosomaal recessieve vorm (type-3-hemochromatose) blijkt het gevolg te zijn van een defect in het transferrinereceptor-2-gen, een isovorm van het transferrinereceptor-1-gen.⁶ De transferrinereceptor-2 komt vooral in de hepatocyten tot expressie en wordt, in tegenstelling tot de hierna genoemde transferrinereceptor-1, niet gereguleerd door de cellulaire ijzerstatus. Een tweede autosomaal dominante vorm van primaire hemochromatose (type-4-hemochromatose) wordt veroorzaakt door een mutatie in het ferroportine-1-gen.^{7,8}

HET EIWIT

Het product van het *HFE*-gen is het membraangebonden HFE-eiwit, dat analoog is aan de HLA-klasse-I-antigenen (figuur 1). De verandering in de 845e base van het *HFE*-gen resulteert in de zogenoemde Cys282Tyr-mutatie van het 282e aminozuur van het HFE-eiwit. Hierbij wordt in het α_3 -domein van het HFE-eiwit het aminozuur cysteïne vervangen door tyrosine. Doordat door deze mutatie een disulfidebinding of -brug niet wordt gevormd, interfereert de mutatie met de normale binding van het HFE-eiwit met het β_2 -microglobuline.^{3,4} Dit resulteert in een verminderd transport en een verminderde expressie van het HFE-eiwit op de celmembraan.³

Door de mutatie in de 187e base van het *HFE*-gen wordt het 63e aminozuur histidine in het α_1 -domein van het HFE-eiwit vervangen door asparaginezuur, de His63Asp-mutatie. Deze mutatie heeft geen invloed op de binding van het HFE-eiwit aan het β_2 -microglobuline en op de expressie daarvan op de celmembraan.^{3,4}



FIGUUR 1. Schematische weergave van het hemochromatose (HFE)-eiwit met de 3 extracellulaire (α 1-, α 2-, α 3-) domeinen, 1 transmembraandomein en een korte cytoplasmatische staart.⁴ De locaties van de Cys282Tyr- en His63Asp-mutatie zijn globaal aangegeven. β ₂-microglobuline is een ander eiwit dat normaliter (niet covalent) aan het α 3-domein bindt.⁴ De Cys282Tyr-mutatie in het HFE-eiwit in duodenumcryptecellen verstoort de binding van β ₂-microglobuline aan het HFE-eiwit en leidt tot verhoogde intestinale ijzerabsorptie uit de voeding.

DE CEL

Veel is nog onduidelijk over de normale functie van het HFE-eiwit en daarmee ook over de rol van het gemuteerde HFE-eiwit in de pathogenese van primaire hemochromatose. Het lijkt erop dat het normale HFE- β ₂-microglobulinecomplex met hoge affiniteit bindt aan de transferrineceptor-1 van de duodenale cryptecel. Hierdoor maakt het de cellulaire ijzeropname via het aan transferrine gebonden ijzer in het bloed mogelijk (figuur 2). De duodenale cryptecel functioneert hierbij als het ware als een sensor van de ijzervoorraad van het lichaam en als regulator van de mate van ijzerabsorptie uit de voeding.^{8,9} Deze rol is vermoedelijk verloren gegaan bij het Cys282Tyr-gemuteerde HFE-eiwit. Uiteindelijk leidt dit via een nog niet geheel opgehelderd mechanisme tot verhoogde intestinale ijzerabsorptie uit de voeding door de duodenale villuscellen, ondanks de alsmear groeiende ijzervoorraden (zie figuur 2).

Bij de ijzerabsorptie door de duodenale villuscellen zijn diverse eiwitten als ijzertransporteurs betrokken. Dit verklaart waarom ook genetische veranderingen in andere bij het ijzermetabolisme betrokken eiwitten leiden tot ijzerstapeling in de weefsels. Zo is recent beschreven dat een verandering in het ferroportine-1-eiwit leidt tot een autosomaal dominante vorm van ijzerstapeling in de macrofagen.⁷

Het biochemisch effect van de His63Asp-mutatie is niet duidelijk. Wel is recent gesuggereerd dat (naast de Cys282Tyr-mutatie ook) de His63Asp-mutatie de normaal remmende werking van het HFE-eiwit op het transport van ijzer uit de cel, via het ferroportine, verstoort.⁸ Dit zou leiden tot een toename van de export van ijzer uit de enterocyt en de macrofagen.

Behalve in de duodenale cryptecellen komt het HFE-eiwit normaal ook voor in de macrofagen van de lever (Kupffer-cellen).³ Dit verklaart dat bij patiënten met een HFE-gerelateerde primaire hemochromatose de ijzerconcentratie in de macrofagen net als in de cryptecellen relatief laag is. IJzerstapeling bij primaire hemochromatose wordt daarom ook met name gevonden in de hepatocyten en in veel mindere mate in de Kupffer-cellen.

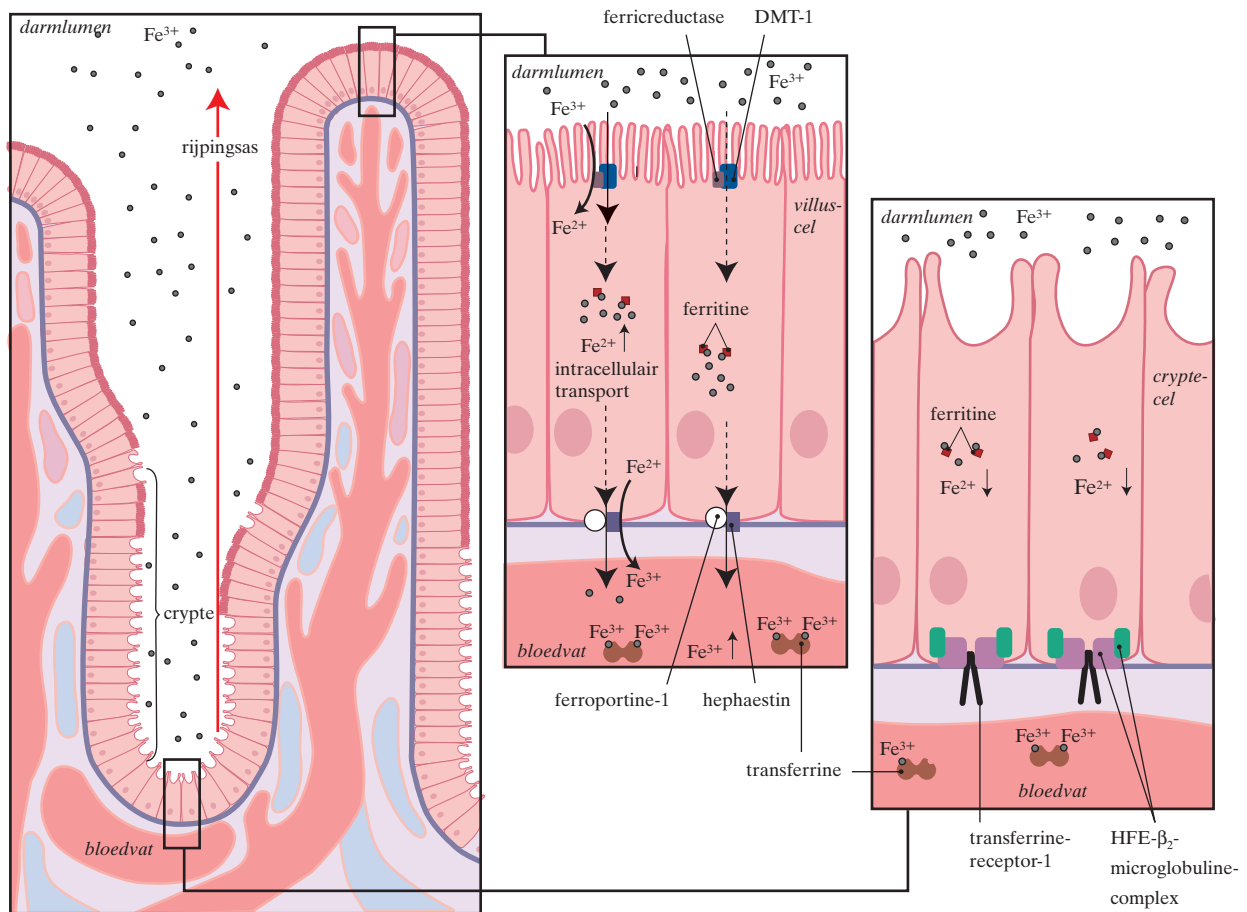
DE POPULATIE

HFE-gerelateerde hemochromatose is geen zeldzame aandoening en genetisch zelfs de meest voorkomende autosomaal recessieve ziekte bij personen van Noord-Europese afkomst: ongeveer 1 op de 10 mensen is drager en 1 op de 200-400 mensen is homozygoot voor de Cys282Tyr-mutatie. De aandoening komt doorgaans, maar niet uitsluitend, tot uiting in het vierde decennium bij mannen en in het vijfde bij vrouwen. Lang niet alle personen die homozygoot zijn voor de Cys282Tyr-mutatie ontwikkelen in hun leven klinische verschijnselen die passen bij ijzerstapeling. In de algemene bevolking worden bij 1 tot 50% van de homozygoten klinisch relevante afwijkingen gevonden.^{2,10-12} De oorzaak van de verschillen tussen de in de literatuur gevonden cijfers voor klinische penetrantie is onduidelijk, mogelijk spelen verschillen in leeftijd, levensstijl (bijvoorbeeld voeding, alcoholgebruik, bloeddonorschap) en familiale factoren (erfelijkheid), maar ook verschillen in studieopzet, een rol.^{10,13} Bij 'samengestelde' heterozygoten (Cys282Tyr-His63Asp-genotype) wordt een klinisch relevante hemochromatose bij circa 1% van de onderzochte personen gevonden.¹ Bij hen zijn de ijzerstapeling en het ziektebeeld meestal veel minder ernstig dan bij homozygotie.

DIAGNOSTIEK

In de diagnostiek van primaire hemochromatose kunnen drie fasen worden onderscheiden.¹ De eerste fase bestaat uit het onderzoek naar ijzerstapeling bij alle patiënten bij wie op grond van de klinische symptomen hemochromatose wordt vermoed. Indien er bij deze patiënten een verhoogde ijzerverzadigingsfractie (serumijzerconcentratie gedeeld door de totale ijzerbindingscapaciteit) met een te hoge serumferritinewaarde wordt gevonden, is er waarschijnlijk ijzerstapeling in de weefsels.

In de tweede fase dient bij deze patiënten de aandoening 'primaire hemochromatose' te worden bewezen. Tot voor kort gold leverbiopsie als gouden standaard in de diagnostiek van hemochromatose. Sinds de 'ontdekking' van het HFE-gen is een leverbiopt niet altijd meer noodzakelijk en wordt de diagnose 'primaire hemochromatose' waar mogelijk bevestigd aan de hand van de uit-



FIGUUR 2. Hypothetisch model van het verstoorde ijzertransport in de duodenale enterocyten in de pathogenese van *HFE*-gerelateerde primaire hemochromatose.¹² Het *HFE*- β_2 -microglobulinecomplex bindt normaal met hoge affiniteit aan de transferrine-receptor-1 van de duodenale cryptecel en maakt de cellulaire ijzeropname via het aan transferrine gebonden ijzer in het bloed mogelijk. Deze rol is vermoedelijk verloren gegaan bij het Cys282Tyr-gemuteerde *HFE*-eiwit, doordat het β_2 -microglobuline niet meer aan het eiwit bindt. Dit resulteert uiteindelijk in een lage ijzerconcentratie in de ongedifferentieerde duodenale cryptecellen ondanks hoge ijzerconcentratie in het bloed en ijzerstapeling in de weefsels. Tijdens de differentiatie tot absorberende mucosacellen/enterocyten migreren deze relatief ijzerarme cryptecellen naar de top van de duodenale villi. Dit leidt via een nog niet geheel opgehelderd mechanisme weer tot verhoogde intestinale ijzerabsorptie uit de voeding. Dit gebeurt door een divalent metaaliontransporteiwit ('DMT1', eerder ook 'Nramp2' of 'DCT1' genoemd), ondersteund door het 'ferricreductase' (dat Fe^{3+} uit de voeding omzet in Fe^{2+}) in de apicale membraan van de duodenale mucosacellen van de villi, intracellulair transport en tenslotte transport vanuit de cel naar het bloed via het ferroportine-1-transporteiwit (ook wel 'IREG1', 'MTP1' of 'SCL11A3' genoemd) in de basolaterale celmembraan. Hephaestin, een ceruloplasmineachtig eiwit, faciliteert bij dit laatste transport door de oxidatie van Fe^{2+} naar Fe^{3+} . In het bloed wordt het ijzer vervolgens gebonden aan het serumtransferrine-eiwit en naar de weefsels vervoerd. Het hiervoor beschreven proces leidt tot een toename van de ijzerabsorptie vanaf de geboorte, ondanks de alsmar groeiende ijzervoorraden in de weefsels.

slag van de DNA-test.^{1,2} Er kunnen daarbij 3 mogelijke situaties ontstaan: (a) de patiënt is homozyoot voor de Cys282Tyr-mutatie. Dit bevestigt de diagnose 'hemochromatose'. Er is *HFE*-gerelateerde hemochromatose; (b) de patiënt heeft het samengestelde Cys282Tyr-His63Asp-genotype of is heterozyoot voor Cys282Tyr. Omdat beide genotypen alleen zelden leiden tot een biochemische en symptomatische ijzerstapeling, dient hier gezocht te worden naar andere cofactoren van ijzerstapeling; (c) de patiënt heeft geen Cys282Tyr-mutatie. Dit maakt de diagnose 'primaire hemochromatose' minder waarschijnlijk, maar sluit deze niet uit.

De uitslag van de genetische test is dus van belang voor de bevestiging van de diagnose van een Cys282Tyr-homozyote (*HFE*-gerelateerde) primaire hemochromatose. Als de patiënt niet homozyoot is voor de Cys282Tyr-mutatie, blijft leverbiopsie, net als vóór de ontdekking van het *HFE*-gen, essentieel voor het stellen van de definitieve diagnose. Een leverbiopsie blijft ook geïndiceerd om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen bij de patiënten bij wie gedacht wordt aan een bijkomende aandoening, zoals virale hepatitis en overmatig alcoholgebruik, onafhankelijk van het genotype.^{2,5}

In de derde fase van de diagnostiek dient bij eerste-graadsfamilieleden van een indexpatiënt met een bewezen primaire hemochromatose evaluatie plaats te vinden aan de hand van de ijzerparameters in het bloed en in geval van de *HFE*-gerelateerde vorm ook aan de hand van *HFE*-genotypering.^{1,2}

Prof.dr.J.J.M.Marx, internist, Universitair Medisch Centrum Utrecht, leverde commentaar op het manuscript.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

From gene to disease; HFE mutations in primary haemochromatosis. – Primary haemochromatosis is an autosomal recessive disorder with a high prevalence (1 in 200-400) among North-Europeans. Approximately 64-100% of patients with primary haemochromatosis are homozygous for a missense mutation that alters a major-histocompatibility-complex class I-like protein designated HFE (from 'haemochromatosis'). This predominant mutation is a substitution of cysteine to tyrosine at amino acid residue 282 (Cys282Tyr) in the α_3 -domain of the HFE protein. This mutation in the HFE protein in the intestinal crypt cells is supposed to lead to up-regulation of iron transporters for dietary iron in the mucosal cells at the tip of the duodenal villi. As a consequence, an excess of absorbed iron accumulates in the major organs of the *HFE*-mutated patients, leading to multi-organ dysfunction. A second mutation, His63Asp, in the *HFE*-gene is enriched in primary haemochromatosis patients who are concomitantly heterozygous for the Cys282Tyr-mutation. However, its role in the pathophysiology of primary haemochromatosis is not yet clear. A small subgroup of patients with primary haemochromatosis do not have mutations in *HFE*; for some of them the genetic basis has been determined. Homozygosity for the Cys282Tyr-mutation plus biochemical and clinical evidence of iron overload renders the

diagnosis of *HFE*-related primary haemochromatosis indisputable. In other cases, liver biopsy remains the gold standard for the diagnosis of primary haemochromatosis. First-degree relatives of index patients should be screened for the disease.

LITERATUUR

- Swinkels DW, Marx JJM. Diagnostiek en behandeling van primaire hemochromatose. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:1404-8.
- Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International consensus conference on haemochromatosis. J Hepatol 2000;33:485-504.
- Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Mol Aspects Med 2001;22:1-87.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet 1996;13:399-408.
- Lyon E, Frank EL. Hereditary hemochromatosis since discovery of the HFE gene. Clin Chem 2001;47:1147-56.
- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Majorano N, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. Nat Genet 2000;25:14-5.
- Njajou OT, Vaessen N, Joosse M, Berghuis B, Dongen JWF van, Breuning MH, et al. A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. Nat Genet 2001;28:213-4.
- Townsend A, Drakesmith H. Role of HFE in iron metabolism, hereditary haemochromatosis, anaemia of chronic disease, and secondary iron overload. Lancet 2002;359:786-90.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986-95.
- Bradley LA, Haddow JE, Palomaki GE. Population screening for haemochromatosis: a unifying analysis of published intervention trials. J Med Screen 1996;3:178-84.
- Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, Rossi E, Summerville L, Powell LW. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. N Engl J Med 1999;341:718-24.
- Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G → A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002;359:211-8.
- Bulaj ZJ, Ajioka RS, Phillips JD, LaSalle BA, Jorde LB, Griffen LM, et al. Disease-related conditions in relatives of patients with hemochromatosis. N Engl J Med 2000;343:1529-35.

Aanvaard op 25 september 2002

Bladvulling

Heksen bij de Germanen

Iets uitvoeriger moet ik zijn over de heksen. Zoals ik reeds vroeger opmerkte moet men hierbij niet alleen denken aan de tooverheksen, maar aan vrouwen die naar willekeur of gedwongen haar geest uit en in konden laten gaan. Zij konden daardoor het geestenheer aanroepen, er mee verkeerden en zodoende de toekomst voorspellen, invloed op het weer uitoefenen, oogst verwoesten, ziek maken, den dood aankondigen of veroorzaken, koeien melken uit levenloze voorwerpen, menschen stil laten staan, kinderen verruilen, enz., enz. Men herkende ze bijv. aan de samengegroeide wenkbrauwen, roode traanogenen en waggelenden gang. Zij durfden niemand aankijken en konden niet over een bezemsteel stappen. Haar gelaatskleur was vaal, het haar verward en stoppelig, haar lichaam mager. Verder had de duivel op bepaalde plaatsen zijn zegel gedrukt d. z. stigmata diaboli bij de latere heksenvervolgingen maar al te goed bekend. Heur grootste genoegen bestond in dansen en de plaatsen waar dit geschiedde zijn talrijk, gelijk uit menig bij het volk levend verhaal blijkt.

(Ned Tijdschr Geneesk 1903;47I:683-4.)

Pokken en maatschappelijke welstand

Londen. – *The Brit. med. Journ.* maakt melding van een statistische studie van W. R. MACDONELL, die uit gegevens der pokken-epidemie te Glasgow afleidt, dat de niet-ingeënte personen niet bij voorkeur uit de lagere welstandsklassen afkomstig zijn, en daarom de grotere sterfte onder ongevaccineerden niet aan geringer weerstandsvermogen mag worden toegeschreven. Wel is er eenig verband tusschen maatschappelijken welstand en het weerstandsvermogen tegen pokken waar te nemen.

Het *Tijdschrift* merkt dan ook op, dat in de hoogere standen, toen de inenting onbekend was, talloze personen aan de pokken stierven: 1774 een koning van Frankrijk, 1711 een dauphin, 1741 een koningin van Zweden, 1727 een keizer van Rusland, verder, in dezelfde eeuw, voorzoover bekend, nog één keizer, twee keizerinnen, zes aartshertogen en aartshertoginnen en twee keurvorsten. Stadhouder Willem III verloor aan de pokken zijn ouders, zijn vrouw, een oom, een neef, een nicht en . . . zijn gezondheid.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1903;47I:1047.)