

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24935>

Please be advised that this information was generated on 2020-09-18 and may be subject to change.

- <sup>28</sup> Odding E, Valkenburg HA, Grobbee DE, Hofman A, Pols HAP. Locomotore beperkingen bij ouderen; het ERGO-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2006-100.
- <sup>29</sup> Lemmink KAPM. De Groninger fitheidstest voor ouderen. Ontwikkeling van een meetinstrument [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1996.
- <sup>30</sup> Verbrugge LM, Patrick DL. Seven chronic conditions: their impact on US adults' activity levels and use of medical services. *Am J Public Health* 1995;85:173-82.
- <sup>31</sup> Kempen GJM. Thuiszorg voor ouderen. Een onderzoek naar individuele determinanten van het gebruik van wijkverpleging en/of gezinsverzorging op verzorgend en huishoudelijk gebied [proefschrift]. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1990.

- <sup>32</sup> Borchelt MF, Steinhagen-Thiessen E. Physical performance and sensory functions as determinants of independence in activities of daily living in the old and the very old. *Ann N Y Acad Sci* 1992;673:350-61.
- <sup>33</sup> Joung IM, Meer JB van der, Mackenbach JP. Marital status and health care utilization. *Int J Epidemiol* 1995;24:569-75.
- <sup>34</sup> Geest JM van der. Oud in een Ghanees dorp. Beeld en ervaring. *Medische Antropologie* 1997;9:74-89.

Aanvaard op 8 oktober 1997

## Subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels bij theofyllinegebruik

M.G.MARTINEZ DE HAAS, P.J.E.POELS, C.J.M.DE WEERT, C.M.G.THOMAS, J.M.ROOYACKERS EN W.H.L.HOEFNAGELS

In verschillende onderzoeken is een hoge prevalentie van vitamine-B<sub>6</sub>-deficiënties bij ouderen naar voren gekomen.<sup>1-3</sup> Als verklaring hiervoor wordt in de literatuur een verminderde inname van deze vitamine met de voeding genoemd, mogelijk in combinatie met een veranderd metabolisme van vitamine B<sub>6</sub> op oudere leeftijd.<sup>4,5</sup>

Een andere belangrijke factor die van invloed kan zijn op de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie is het gebruik van bepaalde medicijnen. Om deze samenhang duidelijk te maken is enige toelichting op het metabolisme van vitamine B<sub>6</sub> noodzakelijk.

Vitamine B<sub>6</sub> komt in 3 ongefosfyleerde vormen voor: pyridoxine, pyridoxal en pyridoxamine. Het actieve coënzym van vitamine B<sub>6</sub> is pyridoxal-5'-fosfaat (PLP). PLP kan de celmembraan niet passeren (met uitzondering van de levercelmembraan). Om opname in de lichaamscel mogelijk te maken is hydrolyse van PLP tot pyridoxal door alkalische fosfatase nodig. Eenmaal in de cel wordt pyridoxal door het enzym pyridoxalkinase weer omgezet in PLP.

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie kunnen verlagen door een verbinding aan te gaan met PLP en pyridoxal door middel van een basenreactie van Schiff. Een bekend voorbeeld is isoniazide, een tuberculostaticum dat aanleiding kan geven tot klinische verschijnselen van vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie zoals perifere neuropathie en doofheid ten gevolge van beschadiging van de N. vestibulocochlearis. Daarom wordt de behandeling met isoniazide altijd gecombineerd met suppletie van pyridoxine. Vitamine-B<sub>6</sub>-

### SAMENVATTING

*Doel.* Bepaling van de invloed van theofyllinegebruik op de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie.

*Opzet.* Descriptief.

*Plaats.* Academisch Ziekenhuis, afdeling Geriatrie, Nijmegen en het Universitair Longcentrum Dekkerswald, Groesbeek.

*Patiënten en methoden.* Van 141 geriatrie patiënten (onder wie 84 zonder chronische obstructieve longziekte (COPD), 40 COPD-patiënten die geen en 17 die wel theofylline gebruikten) en 25 niet-geriatrie COPD-patiënten die theofylline gebruikten, werd de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie bepaald aan de hand van de pyridoxal-5'-fosfaat(PLP)-concentratie in vol bloed met behulp van 'high-performance'-vloeistofchromatografie (referentiewaarden: 35-107 nmol/l).

*Resultaten.* Van de 84 geriatrie patiënten zonder COPD (gemiddelde leeftijd: 82 jaar; SD: 6) had 56% een subnormale spiegel van vitamine B<sub>6</sub>, van de 40 geriatrie COPD-patiënten die geen theofylline gebruikten (gemiddelde leeftijd: 82 jaar; SD: 6) 70%, van de 17 geriatrie COPD-patiënten die theofylline gebruikten (gemiddelde leeftijd: 80 jaar; SD: 5) 94% en van de 25 niet-geriatrie COPD-patiënten die theofylline gebruikten (gemiddelde leeftijd: 62 jaar; SD: 11) 96%.

*Conclusie.* Het gebruik van theofylline gaat gepaard met een hoge prevalentie van subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels.

deficiëntie kan leiden tot andere verschijnselen zoals stomatitis, glossitis, cheilosis, depressie, verwardheid, normochrome normocytair anemie, sideroblastische anemie en een gestoord homocysteïnemetabolisme (dat samenhangt met vervroegde atherosclerose).<sup>6,7</sup> Tabel 1 geeft een overzicht van de klinische en hematologische symptomen van een vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie.

Het is beschreven dat ook theofylline de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie verlaagt.<sup>11-13</sup> Via de remming van pyridoxalkinase veroorzaakt theofylline een verlaging van de PLP-waarde.<sup>11</sup> In de praktijk wordt vitamine-B<sub>6</sub>-suppletie bij de behandeling met theofylline niet toegepast, omdat het genoemde verschijnsel relatief onbekend is. Daarnaast zijn de potentieel gunstige effecten van vita-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Afd. Geriatrie: mw.M.G.Martinez de Haas, co-assistent; mw.dr.P.J.E. Poels, neuroloog; C.J.M.de Weert, arts; prof.dr.W.H.L.Hoefnagels, klinisch geriater.

Laboratorium Endocrinologie en Voortplanting: dr.C.M.G.Thomas, biochemicus.

Universitair Longcentrum Dekkerswald, Groesbeek.

J.M.Rooyackers, longarts.

Correspondentieadres: mw.M.G.Martinez de Haas.

TABEL I. Verschijnselen van een vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie<sup>6,10</sup>

<i>centraal zenuwstelsel</i>
depressie
duizeligheid
insulten en convulsies
migraine
wanen en hallucinaties
<i>perifeer zenuwstelsel</i>
perifere neuropathie
<i>huid en slijmvlies</i>
glossitis
stomatitis
cheilosis
dermatitis
<i>overige</i>
lymfopenie
sideroblastische anemie
normochrome normocytair anemie
homocysteinemie
toegenomen gevoeligheid voor insuline

mine-B<sub>6</sub>-suppletie bij patiënten die geen typische verschijnselen van een vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie hebben, nog onvoldoende bekend.

Ubbink et al. beschreven een gunstig effect van vitamine-B<sub>6</sub>-suppletie op homocysteïneconcentraties bij astmapatiënten die theofylline gebruikten.<sup>7</sup> Ook is een gunstig effect van vitamine-B<sub>6</sub>-suppletie op de geheugenfuncties bij ouderen beschreven.<sup>14</sup>

In dit retrospectieve onderzoek werd de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie bij geriatrische patiënten bestudeerd, met speciale aandacht voor patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD) die theofylline gebruikten. Omdat bij geriatrische patiënten ook andere risicofactoren voor een vitamine-B<sub>6</sub>-tekort, zoals deficiënte voeding en de aanwezigheid van meerdere aandoeningen, een rol zouden kunnen spelen, werd vervolgens ook de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie onderzocht bij niet-geriatrische patiënten met COPD die theofylline gebruikten.

#### PATIËNTEN EN METHODEN

In de periode 1991-1995 (5 jaar) werden bij alle klinische en poliklinische patiënten van de afdeling Geriatrie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen routinematig de concentraties van de vitaminen B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> en foliumzuur bepaald. Voor het hier gepresenteerde retrospectieve onderzoek werden de medische dossiers van alle patiënten met de diagnose 'COPD' onderzocht.

Er waren 57 patiënten met COPD, van wie 17 theofylline gebruikten. Daarnaast werden de vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels bij 84 at random geselecteerde geriatrische patiënten zonder COPD bepaald. Onder 'geriatrische patiënten' worden hier patiënten ouder dan 70 jaar met meerdere aandoeningen verstaan. Voorts werd – prospectief – de vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel bepaald bij 25 niet-ge-

riatrische patiënten met COPD die in het Universitair Longcentrum Dekkerswald te Groesbeek met theofylline behandeld werden. Ook werden bij deze patiënten de theofyllinespiegels gemeten om het verband na te gaan tussen de PLP- en de theofyllineconcentraties. Alle patiënten die vitamine-B<sub>6</sub>-preparaten gebruikten, werden van het onderzoek uitgesloten. De vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie werd bepaald aan de hand van PLP-metingen in vol bloed met behulp van 'high-performance'-vloeistofchromatografie. De referentiewaarden die door het Laboratorium Endocrinologie en Voortplanting van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen vastgesteld waren, lagen in het bereik van 35-107 nmol/l.<sup>15-17</sup> De theofyllineconcentratie werd bepaald met behulp van een homogeen-enzym-immuno-assaytechniek. Voor theofylline werden therapeutische spiegels van 8-20 µg/ml gehanteerd. Bij de statistische analyse van de resultaten werd gebruikgemaakt van de  $\chi^2$ -toets en de rangteken-toets van Wilcoxon. Een p-waarde < 0,05 werd als statistisch significant beschouwd.

#### RESULTATEN

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels bij de geriatrische en niet-geriatrische patiënten. In de controlegroep van geriatrische patiënten zonder COPD (groep A; n = 84) was de gemiddelde leeftijd 82 jaar (SD: 6 jaar) en de gemiddelde PLP-concentratie 39 nmol/l (SD: 19). Van hen hadden 47 (56%) een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel. In de groep van geriatrische patiënten met COPD die geen theofylline gebruikten (groep B; n = 40), was de gemiddelde leeftijd 82 jaar (SD: 6) en de gemiddelde PLP-concentratie 35 nmol/l (SD: 26). In deze groep hadden 28 patiënten (70%) een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel.

In de groep van geriatrische COPD-patiënten die theofylline gebruikten (groep C; n = 17), was de gemiddelde leeftijd 80 jaar (SD: 5) en de gemiddelde PLP-concentratie 22 nmol/l (SD: 9). In deze groep hadden 16 (94%) patiënten een te lage vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie. De gemiddelde PLP-concentratie in groep C was lager dan die in groep B (p < 0,0001) en die in groep A (p < 0,0001).

In de groep niet-geriatrische COPD-patiënten die theofylline gebruikten (groep D; n = 25), hadden 24 (96%) patiënten een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar (SD: 11) en de gemiddelde PLP-concentratie was 23 nmol/l (SD: 13). De gemiddelde theofyllineconcentratie was 9,4 µg/ml (SD: 5,9). Slechts 1 patiënt had een normale PLP-concentratie: 80 nmol/l; deze patiënt had een subtherapeutische theofyllinespiegel van 0,4 µg/ml.

Tussen de PLP- en de theofyllineconcentraties werd geen statistisch significante correlatie gevonden (rangcorrelatiecoëfficiënt van Spearman ( $r_s$ ) = -0,23; p = 0,27). De aantallen patiënten met een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel in de groepen A en C (0,001 < p < 0,01), A en D (p < 0,001), B en C (0,01 < p < 0,05) en B en D (0,01 < p < 0,05) verschilden statistisch significant. Dit was niet het geval bij de groepen A en B (0,10 < p < 0,25) en C en D (0,25 < p < 0,50). In geen van de onderzoch-

TABEL 2. Aanwijzingen voor vitamine-B<sub>6</sub>-tekort bij 4 groepen patiënten naar leeftijd, longziekte en theofyllinegebruik

	<i>geriatrische patiënten zonder COPD (groep A)</i>	<i>geriatrische patiënten met COPD (groep B)</i>	<i>geriatrische patiënten met COPD (groep C)</i>	<i>niet-geriatrische patiënten met COPD (groep D)</i>
<i>groepskenmerken</i>				
theofyllinegebruik	nee	nee	ja	ja
aantal patiënten (m/v)	84 (38/46)	40 (24/16)	17 (10/7)	25 (19/6)
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	82 (6)	82 (6)	80 (5)	62 (11)
<i>onderzoeksresultaten</i>				
gemiddelde PLP-concentratie in nmol/l (SD)	39 (19)	35 (26)	22 (9)	23 (13)
verdeling PLP-concentratie in nmol/l	laagste: 16 P <sub>25</sub> : 26,5 P <sub>50</sub> : 33 P <sub>75</sub> : 45 hoogste: 120	laagste: 11 P <sub>25</sub> : 25 P <sub>50</sub> : 29,5 P <sub>75</sub> : 39 hoogste: 180	laagste: 10 P <sub>25</sub> : 16 P <sub>50</sub> : 21 P <sub>75</sub> : 27 hoogste: 44	laagste: 12 P <sub>25</sub> : 16,5 P <sub>50</sub> : 22 P <sub>75</sub> : 26,5 hoogste: 80
aantal patiënten met subnormale vitamine-B <sub>6</sub> -spiegels (%)*†	47 (56)	28 (70)	16 (94)	24 (96)

COPD = chronische obstructieve longziekte; PLP = pyridoxal-5'-fosfaat, het actieve coënzym van vitamine B<sub>6</sub>.

\*Bloedconcentratie < 35 nmol/l.

†De p-waarden voor de verschillen tussen groep A en B: 0,10 < p < 0,25; tussen groep A en C: 0,001 < p < 0,01; tussen groep B en C: 0,01 < p < 0,05; tussen groep A en D: p < 0,001; tussen groep B en D: 0,01 < p < 0,05; tussen groep C en D: 0,25 < p < 0,50.

te groepen gebruikten de patiënten andere geneesmiddelen die een verstoring van de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie zouden kunnen veroorzaken, zoals isoniazide, pyrazinamide, hydralazine, penicillamine, fenytoïne en carbamazepine.

#### BESCHOUWING

De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat het gebruik van theofylline gepaard gaat met subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels. Van de 42 patiënten die met theofylline behandeld werden, hadden 40 een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel. De term 'subnormaal' wordt gehanteerd omdat op basis van de gegevens van dit onderzoek nog niet de conclusie kan worden getrokken dat de betreffende patiënten een vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie hadden. Enerzijds kan gezien het retrospectieve karakter van dit onderzoek niet op betrouwbare wijze worden nagegaan of deze patiënten ook klinische symptomen van een vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie hadden. Anderzijds is het nog onduidelijk of voor vitamine B<sub>6</sub> leeftijdsspecifieke referentiewaarden moeten worden gehanteerd. Immers, met het toenemen van de leeftijd worden lagere vitamine-B<sub>6</sub>-waarden gevonden.<sup>5</sup>

In dit onderzoek werd bij meer dan de helft van de geriatrische patiënten uit de controlegroep een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegel vastgesteld. Zowel de aanwezigheid van meerdere aandoeningen als een onvoldoende inname van vitamine B<sub>6</sub> met de voeding kan hierbij een rol spelen. De onderzoeksgroep werd daarom uitgebreid met niet-geriatrische patiënten bij wie de aanwezigheid van enkele voor de doelstelling van het onderzoek storende factoren (zoals hogere leeftijd, voedingsdeficiëntie en meerdere aandoeningen) uitgesloten of minder waarschijnlijk was. Ook bij deze groep werd een zeer hoog percentage van subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels gevonden. De onderzoeksresultaten lieten, in tegenstel-

ling tot de bevindingen van Shimizu et al.,<sup>13</sup> geen verband zien tussen de bloed-PLP- en de serumtheofyllineconcentraties.

In ons onderzoek werd ook bij enkele patiënten met subtherapeutische theofyllinespiegels een subnormale vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie gevonden. Dit wijst erop dat de effecten van theofylline op de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie waarschijnlijk al optreden bij theofyllineconcentraties die lager zijn dan die welke bij behandeling met dit medicament worden nagestreefd. Dit is in overeenstemming met de bevindingen uit een onderzoek van Bartel et al.<sup>18</sup> In dat onderzoek, uitgevoerd bij gezonde personen, werd eveneens bij subtherapeutische theofyllinespiegels een lage vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie gevonden. Bovendien werd in dat onderzoek getoond dat deze lage vitamine-B<sub>6</sub>-waarden mogelijk van klinische betekenis zijn, aangezien de proefpersonen na theofylline-toediening tremoren kregen, die afnamen bij vitamine-B<sub>6</sub>-suppletie.<sup>18</sup>

Men kan zich afvragen of de onderliggende ziekte (COPD) van invloed is op de vitamine-B<sub>6</sub>-spiegels. In enkele onderzoeken wordt melding gemaakt van lagere bloed-PLP-spiegels bij volwassenen met astma.<sup>19,20</sup> In ons onderzoek vonden wij daarvoor geen aanwijzing, omdat de vitamine-B<sub>6</sub>-concentraties bij geriatrische patiënten met en zonder COPD niet statistisch significant verschilden. In een recentelijk verschenen uitvoerig overzichtsartikel over theofylline en astma worden alle bijwerkingen van theofylline beschreven, zonder dat er melding gemaakt wordt van verlaging van de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie door theofylline.<sup>21</sup> Hieruit blijkt dat het nog een relatief onbekend verschijnsel is. In theorie kan vitamine-B<sub>6</sub>-deficiëntie leiden tot een aantal hematologische, neurologische, psychiatrische en dermatologische stoornissen, daar het betrokken is bij vele metabole processen.

In hoeverre de verlaging van de vitamine-B<sub>6</sub>-concentratie door theofylline klinische consequenties heeft, zal verder onderzoek moeten uitwijzen. Daarna kan pas een definitief antwoord worden verkregen op de vraag of patiënten met COPD die met theofylline behandeld worden, preventief pyridoxinesuppletie dienen te krijgen.

Wij danken ing.M.F.G.Segers voor zijn ondersteuning bij de gegevensverzameling.

#### ABSTRACT

##### *Subnormal vitamin B-6 status in theophylline users*

*Objective.* To study the effect of theophylline use on the vitamin B-6 status.

*Design.* Descriptive.

*Setting.* Department of Geriatric Medicine of Nijmegen Academic Hospital and Department of Pulmonary Diseases, University of Nijmegen, the Netherlands.

*Patients and methods.* Vitamin B-6 status was determined by measuring pyridoxal-5'-phosphate (PLP) in whole blood (using a high performance liquid chromatography method, reference values: 35-107 nmol/l) in 141 patients from the Geriatric department (84 non-chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 40 COPD patients without theophylline and 17 COPD patients with theophylline) and in 25 non-geriatric COPD patients on theophylline.

*Results.* Of the 84 geriatric non-COPD patients (mean age: 82 years; SD: 6) 56% had a subnormal vitamin B-6 status, of the 40 geriatric COPD patients without theophylline (82 years; SD: 6) 70%, of the 17 geriatric COPD patients on theophylline (80 years; SD: 5) 94% and of the 25 non-geriatric COPD patients on theophylline (62 years; SD: 11) 96%.

*Conclusion.* In patients who used theophylline a higher prevalence of subnormal vitamin B-6 status was found than in patients who did not.

#### LITERATUUR

- 1 Joosten E, Berg A van den, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1993;58:468-76.
- 2 Manore MM, Vaughan LA, Carroll SS, Leklem JE. Plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration and dietary vitamin B-6 intake in free-living, low-income elderly people. *Am J Clin Nutr* 1989;50:339-45.
- 3 Wielen RPJ van der, Löwik MRH, Haller J, Berg H van den, Ferry M, Staveren WA van. Vitamin B-6 malnutrition among elderly Europeans: the SENECA study. In: Wielen RPJ van der, editor. Vitamin intake and status in elderly Europeans. Wageningen: Ponsen & Looijen, 1995.
- 4 Reynolds RD, Moser-Veillon PB, Kant AK. Effect of age on status and metabolism of vitamin B-6 in men. In: Leklem JE, Reynolds RD, editors. Clinical and physiological applications of vitamin B-6. New York: Liss, 1988:109-25.
- 5 Hamfelt A, Söderhjelm L. Vitamin B-6 and aging. In: Leklem JE, Reynolds RD, editors. Clinical and physiological applications of vitamin B-6. New York: Liss, 1988:95-107.
- 6 Mason JB. Consequences of altered micronutrient status. In: Claude Bennett J, Plum F, editors. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996:1146.
- 7 Ubbink JB, Merwe A van der, Delpport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, et al. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest* 1996;98:177-84.
- 8 Wilson JD, Madison LL. Deficiency of thiamine (beriberi), pyridoxine, and Aboflavin. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. Harrison's principles of internal medicine. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1980:427-8.

- 9 Wiersinga A. Voedingsproblemen in de geriatrie. In: Schouten J, Leerling C, Bender J, redacteurs. Leerboek geriatrie. 2e druk. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1989:129.
- 10 McLaren DS. Vitamins and trace elements. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA, editors. Oxford textbook of medicine. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1984:8:24.
- 11 Ubbink JB, Delpport R, Bissbort S, Vermaak WJH, Becker PJ. Relationship between vitamin B-6 status and elevated pyridoxal kinase levels induced by theophylline therapy in humans. *J Nutr* 1990;120:1352-9.
- 12 Delpport R, Ubbink JB, Serfontein WJ, Becker PJ, Walters L. Vitamin B6 nutritional status in asthma: the effect of theophylline therapy on plasma pyridoxal-5'-phosphate and pyridoxal levels. *Int J Vitam Nutr Res* 1988;58:67-72.
- 13 Shimizu T, Maeda S, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Theophylline attenuates circulating vitamin B6 levels in children with asthma. *Pharmacology* 1994;49:392-7.
- 14 Deijen JB, Beek EJ van der, Orlebeke JF, Berg H van den. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort. *Psychopharmacol (Berl)* 1992;109:489-96.
- 15 Mooij PNM, Steegers-Theunissen RPM, Thomas CMG, Doesburg WH, Eskes TKAB. Periconceptional vitamin profiles are not suitable for identifying women at risk for neural tube defects. *J Nutr* 1993;123:197-203.
- 16 Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Steegers EAP, Trijbels JMF, Thomas CMG, Eskes TKAB. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992;45:129-39.
- 17 Schrijver J, Speek AJ, Schreurs WHP. Semi-automated fluorometric determination of pyridoxal-5'-phosphate (vitamin B6) in whole blood by high-performance liquid chromatography (HPLC). *Int J Vitam Nutr Res* 1981;51:216-22.
- 18 Bartel PR, Ubbink JB, Delpport R, Lotz BP, Becker PJ. Vitamin B-6 supplementation and theophylline-related effects in humans. *Am J Clin Nutr* 1994;60:93-9.
- 19 Reynolds RD, Natta CL. Depressed plasma pyridoxal phosphate concentrations in adult asthmatics. *Am J Clin Nutr* 1985;41:684-8.
- 20 Simon RA, Reynolds RD. Vitamin B-6 and asthma. In: Leklem JE, Reynolds RD, editors. Clinical and physiological applications of vitamin B-6. New York: Liss, 1988:307-18.
- 21 Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334:1380-8.

Aanvaard op 20 juni 1997

## Bladvulling

### *Misdaad in Frankrijk*

Een Commissie, belast met de statistiek der recidiveerende misdrijven heeft in 1895 bevestigd gevonden, wat men sinds eenige jaren met bezorgdheid waarneemt, n. l. dat de gemiddelde leeftijd, waarop de misdadigheid een aanvang neemt, meer en meer daalt, en dat het aantal misdaden toeneemt. Het aantal correctionele veroordelingen is sedert 1881 ruim 14 pCt. gestegen, moord en doodslag 16 pCt., verkrachting en misbruik van kinderen ruim 20 pCt. (651 veroordeelingen in 1895).

De Commissie doet opmerken, dat deze toename aanvangt op het tijdstip dat de *leerplicht* ingevoerd en de *drankverkoop* vrij gegeven is (*Sem. méd.*, n<sup>o</sup>.31). Het is ons onmogelijk, de eerstgenoemde omstandigheid schuldig te achten. De leerplicht zou zich schitterend kunnen rechtvaardigen, zoo zij dienstbaar gemaakt werd aan de bestrijding van den schadelijken invloed van het tweede, zeker niet onschuldige, aetiologische moment.

(Ned Tijdschr Geneeskd 1897;41II:120.)