

## カフェインの人眼眼底末梢循環に及ぼす影響

奥野 高司, 杉山 哲也, 富永 美果, 小嶋 祥太, 池田 恒彦

大阪医科大学眼科学教室

### 要 約

目的：カフェイン内服のヒト眼底末梢循環へ及ぼす影響を検討した。

対象と方法：正常篤志者 10 例 10 眼を対象とし、血流測定はレーザースペックル法を用いて末梢循環の指標となる square blur rate (SBR) 値を測定した。カフェイン 100 mg または対照薬の内服前と内服から 120 分後まで視神経乳頭および脈絡膜-網膜の SBR 値、眼圧、血圧、脈拍数および中心フリッカ値を測定した(二重盲検法)。それぞれの部位ごとに SBR 値の変化量、area under curve (AUC) を算出した。

結果：カフェイン内服による SBR 値の経時変化は

個体差が大きかったが、その AUC は視神経乳頭、脈絡膜-網膜とも有意に減少した。一方、眼圧、平均血圧、脈拍数、眼注流圧および中心フリッカ値は有意な変化を示さなかった。

結論：カフェイン 100 mg 内服により視神経乳頭および脈絡膜-網膜の末梢血管抵抗が増大し、その末梢循環が低下することが推定された。(日眼会誌 105 : 308-313, 2001)

キーワード：カフェイン、視神経乳頭末梢循環、脈絡膜-網膜循環、人眼、レーザースペックル法

## Effect of Caffeine on Microcirculation of Human Ocular Fundus

Takashi Okuno, Tetsuya Sugiyama, Mika Tominaga  
Shota Kojima and Tsunehiko Ikeda

Department of Ophthalmology, Osaka Medical College

### Abstract

**Purpose** : To determine the effect of caffeine on the microcirculation in the human ocular fundus.

**Subjects and Methods** : The microcirculation of the ocular fundus in 10 eyes of 10 healthy volunteers was studied using a laser speckle tissue circulation analyser. 100 mg of caffeine or placebo was given orally in a double-blind test. Square blur rate (SBR), a quantitative index of blood flow velocity, was measured in the temporal site of the optic nerve head (ONH) free of surface vessels and in the middle site of the choroid-retina between the ONH and the macula. Intraocular pressure (IOP), blood pressure (BP), pulse rate (PR), and central critical fusion frequency (CFF) were also measured. These parameters were measured before and for 2 hours after administration. The area under curve (AUC)

of the SBR was calculated for each area. Ocular perfusion pressure (OPP) was also obtained from blood pressure and intraocular pressure.

**Results** : The time-course change of SBR value showed much individual difference. Caffeine decreased the AUC of the SBR in the ONH as well as in the choroid-retina significantly. IOP, mean BP, PR, OPP and central CFF did not change significantly.

**Conclusions** : These results suggest that caffeine may increase blood vessel resistance and decrease blood flow in the ONH and choroid-retina in humans. (J Jpn Ophthalmol Soc 105 : 308-313, 2001)

**Key words** : Caffeine, Capillary blood flow of optic nerve head, Choroid-retinal circulation, Human eye, Laser speckle method

### I 緒 言

緑内障の発症・進行には眼圧以外に眼内血流の関与が近年指摘されており<sup>1)~5)</sup>、視神経乳頭における微小循環

への影響が注目されている。また、近年健康などに対する関心の高まりとともに、コーヒー、紅茶などの嗜好品が及ぼす影響への関心が高まっている。カフェインの血流に及ぼす影響については、脳血流の低下<sup>6)~8)</sup>を来した

別刷請求先：569-8686 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学眼科学教室 奥野 高司  
(平成 12 年 7 月 12 日受付, 平成 12 年 10 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Takashi Okuno, M. D. Department of Ophthalmology, Osaka Medical College, 2-7 Daigakucho, Takatsuki 569-8686, Japan

(Received July 12, 2000 and accepted in revised from October 11, 2000)

との報告などがあるが、眼血流に関しては、blue field entoptoscope による黄斑部血流への影響についての検討がみられる<sup>9)</sup>のみで、カフェイン内服の視神経乳頭微小循環への影響や、その経時的変化を調べた報告は現在までない。そこで、今回カフェイン内服の人眼末梢循環に対する作用をレーザースペックル法を用い検討した。

## II 対象と方法

対象は、単純近視以外に眼疾患を持たない正常篤志者 10 例 10 眼、男性 5 例、女性 5 例、年齢は 25~44 (平均値 ± 標準偏差, 30.7 ± 6.4) 歳である。カフェインの摂取を 6 時間前から禁止し、飲食は検査の 2 時間前から禁じた。運動は 30 分前から禁じた。カフェイン 100 mg または対照薬としてラクトース 100 mg をカプセルに入れ、二重盲検法により被験者に内服させた。日内変動の影響を避けるため、実験を 2 日間に分けカフェインと対照の実験は、ほぼ同じ時刻に行うようにした。なお、本研究は大坂医科大学倫理委員会で承認された。また、測定に際し、すべての被験者に説明を行い、同意を得て測定を実施した。

まず、ミドリン M<sup>®</sup> (参天製薬) による散瞳下で測定眼の眼底写真を撮影して視神経乳頭および脈絡膜—網膜の測定部位を記録した後、視神経乳頭脈絡膜—網膜の square blur rate (SBR) 値、血圧、眼圧を内服前と内服後 15 分毎に 2 時間まで測定した。また、中心フリッカ値を、内服前と内服後 30 分毎に 2 時間まで測定した。

測定眼は無作為に選択した。眼底循環はレーザースペックル眼底末梢循環解析機を用いて、視神経乳頭および視神経乳頭と黄斑部間の脈絡膜—網膜の表在血管のみえない一定の部位について画角 45° で SBR 値を測定した。それぞれの解析部位の SBR 値を 5 心拍分測定した上で平均し、その部位におけるその時間の SBR 値とした。

本実験で用いたレーザースペックル眼底末梢循環解析機は、半導体レーザー (波長 808 nm) を装着した眼底カメラ (TRC-WT 3, トプコン)、イメージセンサー (100 × 100 画素, BASIS 型, キヤノン) とマイクロコンピュータで構成されているが、その測定原理や測定方法、その有用性はこれまでに報告<sup>10)~16)</sup>されているので、ここでは簡単に述べる。Normalized blur (NB) 値は、眼底からの散乱したレーザー光が干渉して形成されたスペックルパターンのぶれを表す値で、血流速度の指標となるものである。SBR 値は、NB 値の 2 乗の値で、高速流速を測定する際に NB 値より直線的に速度と相関する値である<sup>14)16)</sup>。

SBR 値は、相対的な血流速度の視標であるため、SBR 値の検討は実測値では行わず、内服前値に対する比をそれぞれに求め、これを相対的 SBR 値とし、それぞれの検討を行った。

Area under curve (以下、AUC)<sup>17)</sup> は、経時的変化を考慮した積分値であるが、今回、相対的 SBR 値が 1 より大きい部分を正、1 より小さい部分を負とし、内服後 2 時間までについて算出した。カフェイン内服時および対照内服時のそれぞれの症例の各々の部位について AUC を求めた。

上腕動脈血圧および脈拍は、SBR 値測定直後に自動血圧計 (JENTOW-7700 (CS), 日本コーリン) により測定した。ここで収縮期血圧を BP<sub>s</sub>、拡張期血圧を BP<sub>d</sub> とすると、平均血圧 (BP<sub>m</sub>) は、

$$BP_m = BP_d + 1/3(BP_s - BP_d)$$

と算出できるので、これから眼灌流圧 (OPP) を眼圧 (IOP) と BP<sub>m</sub> から次のごとく計算した。

$$OPP = 2/3 BP_m - IOP$$

IOP の測定は、SBR 値測定の後、Goldmann 型圧平眼圧計を用いて行った。

中心フリッカの測定は近大式フリッカ値測定器 (八神理科販売) を用いた。

統計処理は、各測定値について、分散分析や多重性を考慮して Bonferroni 法で補正した paired t-test により対照との比較を行った。AUC については、ノンパラメトリック変数と考え、Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。

## III 結果

SBR 値のカフェインおよび対照薬内服前の値に対する相対値、すなわち、相対的 SBR 値の経時的変化を図 1 に示す (視神経乳頭 図 1 上、脈絡膜—網膜 図 1 下)。相対的 SBR 値は視神経乳頭では 45~60 分後に最も低下し、前値から内服 45 分後で 10%、60 分で 8% 減少した。60 分後に Bonferroni 法により補正した paired t-test で両群間に有意差があった。また、脈絡膜—網膜では 45~75 分後に減少傾向を示し、60 分後では 6% 減少した。

カフェイン内服後、SBR 値が最も減少した時間の分布を図 2 に示す (視神経乳頭 図 2 上、脈絡膜—網膜 図 2 下)。両部位ともばらつきがみられ、特に脈絡膜—網膜において著しかった。

SBR 値のカフェイン群および対照群の AUC を示す (視神経乳頭 図 3 上、脈絡膜—網膜 図 3 下)。視神経乳頭、脈絡膜—網膜ともに、Wilcoxon 符号付順位検定により、カフェイン群と対照群との間に有意差があった。

カフェインおよび対照の内服による BP<sub>m</sub>、IOP、OPP、心拍数および中心フリッカ値の変化を表 1 に示す。これらは、対照と比べて有意差がなかった。

## IV 考 按

緑内障患者におけるカフェイン含有嗜好品摂取の是非については、摂取により IOP 上昇を来す<sup>18)19)</sup>との報告が

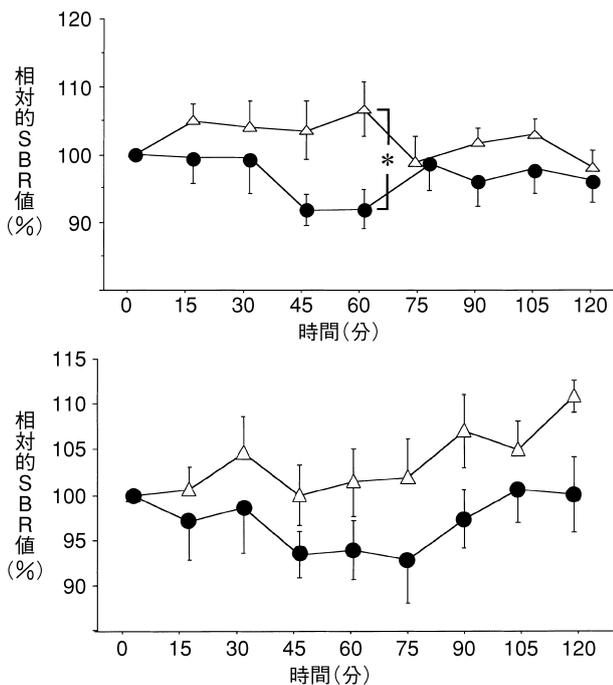


図 1 相対的 square blur rate (SBR) 値の経時的変化。上：視神経乳頭，下：脈絡膜-網膜。Y 軸の相対的 SBR 値は各時間での SBR 値の初期値に対する相対値(パーセント)(以下同様)。●：カフェイン，△：対照。両群とも n=10。バーは標準誤差を示す(以下同様)。上：\*：p<0.05(対照との比較，多重性を考慮した paired t-test)。両群間に有意差なし(p=0.069, repeated measures analysis of variance)。下：両群間に有意差なし(p>0.1, repeated measures analysis of variance)。

あり，避けるべきであるとの意見がある。一方で，正常者ではカフェイン 400 mg 摂取によっても眼圧上昇を来さなかったとの報告<sup>20)</sup>もあり，議論のあるところである。一方，我々は IOP 以外の緑内障進行因子として最近注目されている視神経乳頭における微小循環が，カフェインによりどのような影響を受けるかに興味を持った。視神経乳頭の微小循環へのカフェインの影響についてはこれまで報告されておらず，今回は，まず正常者におけるカフェインの影響について検討した。

カフェインは緑茶，紅茶，コーヒーやウーロン茶などの嗜好品 140 ml(コップ 1 杯)に 20~146 mg 含れる<sup>21)</sup>とされている。また，内服によりその血中濃度は内服後 30~90 分後に最高値に達し，その血中半減期は 2~10 時間とされている<sup>22)~27)</sup>。カフェインの全身への作用は，これまでに多く調べられており，循環器系では，IOP は一般にカフェインにより上昇し，15~90 分後に最高値となり，3~4 時間後まで続くこととされる<sup>22)24)~26)</sup>。心拍数は血圧上昇に対する迷走神経反射のため徐脈となることが多い<sup>9)24)26)</sup>が，頻脈となることもあり<sup>28)</sup>，一定しないようである。血流に対する作用についても，これまでにいくつか調べられている。脳血流に対する作用として，thermoelectric flow recoder による測定でカフェイン

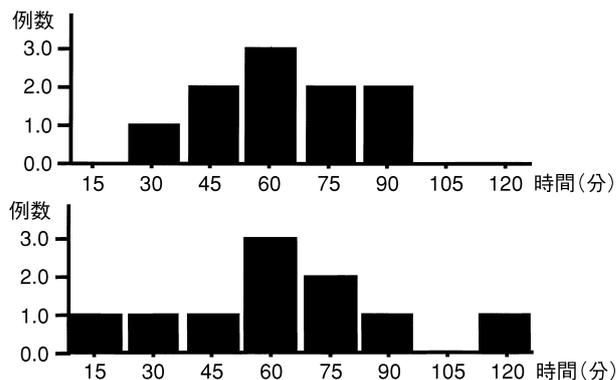


図 2 カフェイン内服後，SBR 値が最も減少した時間の分布。上：視神経乳頭，下：脈絡膜-網膜。n=10。

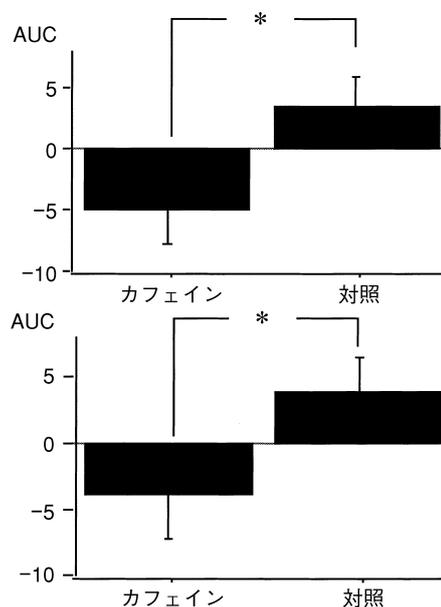


図 3 SBR 値のカフェイン群および対照群の area under curve (AUC) を示す。上：視神経乳頭，下：脈絡膜網膜。n=10。\*：p<0.05, Wilcoxon 符号付順位検定。

500 mg の静注により脳血流の低下がみられるとの報告<sup>6)</sup>や，133 キセノン吸入法による測定でもカフェイン 250 mg または 500 mg の内服により内服前に比べ内服後 30 分で局所脳血流の低下がともにみられるとの報告<sup>7)</sup>がある。最近も，positron emission tomography (PET) で測定してカフェイン 250 mg 程度の内服で脳血流が 30% 程度減少するとの報告<sup>8)</sup>がみられる。したがって，一般に脳血流はカフェインにより減少するようである。しかし，新生児の脳血流では，20 mg/kg のクエン酸カフェインを静注しても，ドップラ法による測定で脳血流は変化しないとの報告<sup>29)30)</sup>や，キセノンクリアランス法での測定では対照に比べ増加するとの報告<sup>31)</sup>があり，減少するとはいえないようである。一方，1~2 杯のコーヒー摂取の心臓冠状動脈の血流量への影響を dynamic PET で

表 1 カフェインおよび対照の内服による各パラメータの変化

A. カフェイン 100 mg 内服									
	内服前	15 分	30 分	45 分	60 分	75 分	90 分	105 分	120 分
平均血圧 (mmHg)	79.0±2.0	79.4±2.4	80.7±1.9	79.6±1.9	80.0±1.0	78.0±2.0	80.3±2.1	80.0±2.4	80.8±2.3
脈拍 (拍/分)	71.6±4.3	69.5±3.5	70.2±3.7	69.5±3.4	69.2±3.7	69.7±3.6	69.8±3.5	69.0±3.3	69.2±3.4
眼圧 (mmHg)	13.5±0.9	13.7±1.0	13.3±0.9	13.0±0.9	13.0±0.9	13.0±1.0	13.0±1.1	13.1±1.1	13.4±1.0
眼灌流圧 (mmHg)	39.2±1.4	39.3±1.6	40.6±1.1	40.1±1.1	40.3±0.8	39.0±1.2	40.6±1.8	40.2±1.1	40.5±1.7
中心フリッカー	48.0±1.7	---	48.1±1.7	---	47.6±1.6	---	47.8±1.6	---	47.6±1.6
B. 対照									
	内服前	15 分	30 分	45 分	60 分	75 分	90 分	105 分	120 分
平均血圧 (mmHg)	78.0±2.5	79.6±2.5	80.8±2.4	80.2±2.9	79.1±2.5	82.0±2.7	80.6±2.8	81.1±3.4	80.3±2.8
脈拍 (拍/分)	74.0±3.9	71.1±3.1	71.2±3.9	72.3±3.1	70.9±2.4	69.7±3.5	72.0±2.8	68.5±3.1	70.5±3.2
眼圧 (mmHg)	13.9±1.0	13.5±1.1	13.5±1.0	13.3±1.1	13.4±1.0	13.6±1.0	13.7±1.0	13.6±1.0	13.2±0.9
眼灌流圧 (mmHg)	38.1±2.1	39.6±1.8	40.3±1.5	40.2±1.9	39.4±1.9	41.1±2.0	40.0±1.6	40.5±2.0	40.3±1.8
中心フリッカー	48.9±1.3	---	49.1±1.4	---	49.1±1.4	---	49.2±1.3	---	48.7±1.4

すべてのパラメータについて有意な変化はなかった。平均値±標準誤差(n=10)

測定した報告では、安静では血管抵抗の増加があるものの、血流の有意な変化がないとしている<sup>32)</sup>。ただし、冠状動脈弛緩剤の dipyridamole による血流増加は有意に抑えるようである<sup>32)</sup>。また、妊娠末期の 3 か月間では 2 杯のコーヒー摂取により胎盤血流は減少し、臍帯静脈血流は不変であるとする報告<sup>33)</sup>がある。さらに、腸間膜動脈に対する検討で、若年正常対照でカフェインにより僅かに落ちるとする報告<sup>34)</sup>や、新生児でも超音波ドップラによる測定でカフェインにより腸間膜動脈の血流量が落ちるとする報告<sup>35)</sup>がある。したがって、カフェインの血流に対する作用は様々な部位について検討されているが、その反応は様々で、部位により異なる可能性が考えられる。

眼血流に対するカフェインの影響については、1991 年に Lotfi ら<sup>9)</sup>によるカフェイン 200mg により IOP の有意な上昇および脈拍の有意な低下とともに、内服前に比べ内服後 1 時間で 13% の黄斑部血流の低下を来したとの報告がある。しかし、この報告は、自覚的定量法である blue field entoptoscope による黄斑部血流の測定であり、また、内服前および内服後 1 時間の 2 回しか測定されていない。今回、他覚的な検査法でカフェインの眼底末梢循環への影響を視神経乳頭も含め経時的に検討できたことは、有意義であると考えられる。

今回、我々はカフェイン摂取の人眼末梢循環への影響を、近年開発された非侵襲的な微小循環測定法であるレーザースペックル法を用いて調べた。レーザースペックル法により人眼視神経乳頭末梢循環動態を十分な再現

性で測定可能であることが報告<sup>13)</sup>されている。また、家兎を用いた実験により視神経乳頭における NB 値の変化は組織血流量の変化と相関することが報告<sup>11)</sup>されており、NB 値が血流速度のみでなく組織血流量も反映することが示されている。したがって、本実験でレーザースペックル法を用いることは妥当と考えた。

今回、摂取量をカフェイン 100 mg としたのは、嗜好品コップ一杯程度の含有量に相当し、カフェイン摂取量として日常的なものと考えたからである。多量のカフェイン摂取についての検討も重要であるが、多量摂取を行うことにより全身循環が大きく変化してしまうと、その二次的な影響をみることになる可能性があるため、今回は比較的少量で検討した。

今回のカフェイン 100 mg 内服により、視神経乳頭および脈絡膜一網膜 SBR 値の AUC はともに有意に低下した。したがって、視神経乳頭および脈絡膜一網膜の微小循環はカフェイン 100 mg 内服によりともに低下すると考える。また、カフェイン内服により視神経乳頭で 45~60 分後に、脈絡膜一網膜で 45~75 分後に SBR 値の平均は最小となり、これまでの報告<sup>22)23)36)</sup>におけるカフェイン内服によるカフェイン血中濃度の経時変化(30~90 分後に最大値)と良く一致している。したがって、眼底末梢循環のカフェインによる低下は、血中濃度に依存することが推測できる。

今回、脈絡膜一網膜ではカフェイン 100 mg 内服により 60 分後に平均 6% 減少した。一方、Lotfi らの報告では、我々の倍量のカフェイン 200 mg 内服により 60 分

後に平均 13%減少したとしている。測定部位、測定法の違いがあり、直接比較できないが、内服量の増加により血流はより低下することが推測できる。

ところで、Shi ら<sup>37)</sup>はカフェインの吸収に相当の個人差がみられると報告している。また、Blanchard ら<sup>27)</sup>はカフェイン血中濃度の半減期は 2.7~9.9 時間で排泄に個人差がみられると報告している。Grant ら<sup>38)</sup>はカフェインを代謝する酵素の活性に Oriental と Caucasian とで異なるものがあることを報告している。したがって、カフェインの薬物動態には個人差があると考えられる。今回、SBR 値はカフェイン内服により視神経乳頭、脈絡膜—網膜とも各測定時間において減少の傾向を示したものの、統計学的には視神経乳頭の 60 分後にのみ有意差がある(図 1)。一方、図 2 に示すようにカフェイン内服により SBR 値の最も低下する時間にばらつきがあり、特に、脈絡膜—網膜において個人差がある。したがって、カフェインによる血流の経時変化に個体差があり、その平均をとるとお互いに相殺されるため、視神経乳頭における 60 分後以外の測定時間では有意な変動とならなかったものと考えられた。このため、作用発現時間で左右されない AUC を用いて検討したところ、統計学的に有意であった。したがって、カフェインの眼循環への作用は発現時間に個体差があるものの、視神経乳頭、脈絡膜—網膜いずれに対しても血流低下作用があると考えられた。ところで、発現時間の個体差の原因について性別、年齢、体重、嗜好(日常のカフェインの摂取頻度や摂取量)などで検討を試みたが、特に明らかな傾向はなかった。カフェインの吸収速度や感受性などの個体差が関与しているのではないかと考える。

今回の実験では IOP、心拍数、中心フリッカ値に有意な変化を来さなかった。文献的には、200 mg 程度のカフェインの作用として IOP や心拍数の変化、作業機能の低下の防止が報告されているが、今回は内服量が 100 mg と全身作用を来すには少なかったためと考える。さらに、IOP も有意に変動しなかった。文献的にはより多量の摂取での検討がなされており、IOP への影響をみるには、内服量が少ないとも考えられる。したがって、カフェインが IOP に影響を及ぼさないと断定できないが、組織血流量に比べ影響が少ないことが考えられた。

ところで、視神経乳頭血流量(BF)、OPP、視神経乳頭血管抵抗(R)については次式が成り立つ<sup>39)</sup>。

$$BF = OPP/R$$

したがって、相対的 R を R' として、次のように計算した。

$$R' = OPP/\text{視神経乳頭 SBR 値}$$

R' の経時変化を図 4 に示す。60 分後に対照内服と比較して、有意な R' の増加があった。したがって、今回の BF の減少は視神経乳頭の末梢血管抵抗増大によるも

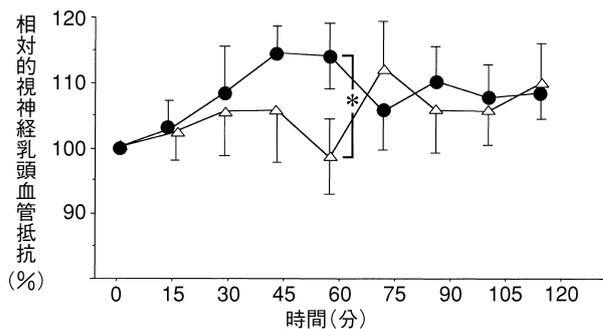


図 4 視神経乳頭相対的血管抵抗の経時変化。

Y 軸の相対的血管抵抗は、各時間での初期値に対する相対値(%). \* :  $p < 0.05$  (対照との比較. 多重性を考慮した paired t-test).

のと推測された。また、全身作用を示さない少量のカフェインで眼底末梢循環の低下がみられたことから、眼内血管に対するカフェインの直接作用の可能性が推測された。

本論文の要旨は第 102 回日本眼科学会総会(1999 年 4 月、千葉)において発表した。

## 文 献

- 1) **Flammer J, Orgül S** : Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 17 : 267-89, 1998.
- 2) **Michelson G, Langhans MJ, Harazny J, Dichtl A** : Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236 : 80-5, 1998.
- 3) **Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, DuPont J** : Optic nerve and choroidal circulation in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 : 2329-36, 1998.
- 4) **Anderson DR** : Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 43(Suppl 1) : S 5-9, 1999.
- 5) **Chung HS, Harris A, Evans DW, Kagemann L, Garzoni HJ, Martin B** : Vascular aspects in the pathophysiology of glaucomatous optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 43(Suppl 1) : S 43-S 50, 1999.
- 6) **Gibbs FA, Bibbs EL, Lennon WG** : Cerebral blood flow in man as influenced by adrenalin, caffeine, amyl nitrite and histamine. *Am Heart J* 10 : 916-924, 1935.
- 7) **Mathew RJ, Barr DL, Weinman ML** : Caffeine and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry* 143 : 604-608, 1983.
- 8) **Cameron OG, Modell JG, Hariharan M** : Caffeine and human cerebral blood flow : A positron emission tomography study. *Life Sci* 47 : 1141-

- 1146, 1990.
- 9) **Lotfi K, Grunwald JE** : The acute effect of caffeine of the human macular circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 3028—3032, 1991.
  - 10) **Tamaki Y, Araie M, Kawamoto E, Eguchi S, Fujii H** : Non-contact, two-dimensional measurement of tissue circulation in choroid and optic nerve head using laser speckle phenomenon. *Exp Eye Res* 60 : 373—384, 1995.
  - 11) **Sugiyama T, Utsumi T, Azuma I, Fujii H** : Measurement of optic nerve head circulation : Comparison of laser speckle and hydrogen clearance methods. *Jpn J Ophthalmol* 40 : 339—343, 1996.
  - 12) **Fujii H** : Visualization of retinal blood flow by laser speckle flowgraphy. *Med Biol Eng Comput* 32 : 302—304, 1994.
  - 13) **Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A, Fujii H** : Real-time measurement of human optic nerve head and choroid circulation using the laser speckle phenomenon. *Jpn J Ophthalmol* 41 : 49—54, 1997.
  - 14) **藤居 仁** : レーザースペックルフローグラフィの原理. *あたらしい眼科*. 15 : 175—180, 1998.
  - 15) **杉山哲也, 東 郁郎** : 生体眼循環測定法について—レーザースペックル法を中心に—. *日本の眼科* 70 : 251—255, 1999.
  - 16) **新家 眞** : レーザースペックル法による生体眼循環測定—装置と眼科研究への応用—. *日眼会誌* 103 : 871—909, 1999.
  - 17) **Dost FH** : *Grundlagen der Pharmacokinetik*, 2nd, Thieme, Stuttgart, 1968.
  - 18) **Higginbotham EJ, Kilimanjaro HA, Wilensky JT, Batenhorst RL, Hermann D** : The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology* 96 : 624—6, 1989.
  - 19) **Okimi PH, Sportsman S, Pickard MR, Fritsche MB** : Effects of caffeinated coffee on intraocular pressure. *Appl Nurs Res* 4 : 72—6, 1991.
  - 20) **Adams BA, Brubaker RF** : Caffeine has no clinically significant effect on aqueous humor flow in the normal human eye. *Ophthalmology* 97 : 1030—1, 1990.
  - 21) **Bunker ML, McWilliams M** : Caffeine content of common beverages. *J Am Diet Assoc* 74 : 28—32, 1979.
  - 22) **Robertson D, Wade D, Workman R, Wosley RL** : Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest* 67 : 1111—1117, 1981.
  - 23) **Bonati M, Latini R, Galletti F, Young JF, Tognoni G, Garattini S** : Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 32 : 98—106, 1982.
  - 24) **Whitsett TL, Manion CV, Christensen HD** : Cardiovascular effects of coffee and caffeine. *Am J Cardiol* 53 : 918—922, 1984.
  - 25) **Robertson D, Frhlich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG, et al** : Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 298 : 181—186, 1978.
  - 26) **Smits P, Thien T, and van't Laar A** : Circulatory effects of coffee in relation to the pharmacokinetics of caffeine. *Am J Cardiol* 56 : 958—963, 1985.
  - 27) **Blanchard J, Sawers SJ** : The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24 : 93—8, 1983.
  - 28) **Gould L, Venkataraman K, Goswami M, Gomprecht RF** : The cardiac effects of coffee. *Angiol* 24 : 455—463, 1973.
  - 29) **Saliba E, Autret E, Gold F, Bloc D, Pourcelot L, Laugier J** : Effect of caffeine on cerebral blood flow velocity in preterm infants. *Biol Neonate* 56 : 198—203, 1989.
  - 30) **Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH** : Does caffeine affect cerebral blood flow in the preterm infant? *Acta Paediatr Scand* 78 : 205—209, 1989.
  - 31) **Lundstrom KE, Larsen PB, Brendstrup L, Skov L, Greisen G** : Cerebral blood flow and left ventricular output in spontaneously breathing, newborn preterm infants treated with caffeine or aminophylline. *Acta Paediatr* 84 : 6—9, 1995.
  - 32) **Bottcher M, Czernin J, Sun KT, Phelps ME, Schelbert HR** : Effect of caffeine on myocardial blood flow at rest and during pharmacological vasodilation. *J Nucl Med* 36 : 2016—2021, 1995.
  - 33) **Kirkinen P, Jouppila P, Koivula A, Vuori J, Puukka M** : The effect of caffeine on placental and fetal blood flow in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 147 : 939—942, 1983.
  - 34) **Stubbs TA, Macdonald IA** : Systemic and regional haemodynamic effects of caffeine and alcohol in fasting subjects. *Clin Auton Res* 5 : 123—7, 1995 corrected published erratum appears in *Clin Auton Res Sep* 5 : 235, 1995.
  - 35) **Lane AJ, Coombs RC, Evans DH, Levin RJ** : Effect of caffeine on neonatal splanchnic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80 : F128—129, 1999.
  - 36) **Marks V, Kelly JF** : Absorption of caffeine from tea, coffee, and coca cola. *Lancet* 1 : 827, 1973.
  - 37) **Shi J, Benowitz NL, Denaro CP, Sheiner LB** : Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine : Tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther* 53 : 6—14, 1993.
  - 38) **Grant DM, Tang BK, Kalow W** : Variability in caffeine metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 33 : 591—602, 1983.
  - 39) **Alm A** : Ocular circulation. In : Hart WM Jr (Ed) : *Adler's Physiology of the Eye*, 9th ed. CV Mosby, St Louis, 198—227, 1992.