

## De invloed van cafeïne op de intraoculaire druk.



UvO, uitvoeren van onderzoek  
Hogeschool Utrecht  
Faculteit Gezondheidszorg  
Opleiding Optometrie  
19 januari 2015

E.H.J. Hudepohl ([elina.hudepohl@student.hu.nl](mailto:elina.hudepohl@student.hu.nl))

J.E.H. Salden ([julie.salden@hu.student.nl](mailto:julie.salden@hu.student.nl))

## Samenvatting

**Doel:** Theorieën stellen dat bepaalde bezigheden de intraoculaire druk kunnen verhogen, waaronder het innemen van cafeïne. Eerder gedane onderzoeken naar deze theorie zijn gedateerd en tegenstrijdig in conclusie. Deze literatuurstudie bekijkt opnieuw of het innemen van cafeïne van invloed is op de intraoculaire druk bij mensen zonder oogheelkundige conditie, met oculaire hypertensie en openkamerhoekglaucoom.

**Methode:** In deze literatuurstudie zijn zes verschillende onderzoeken geanalyseerd welke zijn gevonden in de databanken Pubmed en Google Scholar. De geselecteerde onderzoeken omvatten verschillende soorten cafeïnetoediening en verschillende oogheelkundige condities betreffende de deelnemers.

**Resultaat:** De consumptie van >200 mg cafeïne per dag bij patiënten met openkamerhoekglaucoom bleek een hogere basaalmeting te geven dan bij de patiënten die <200 mg innamen (19,28 tegen 17,90 mmHg, P-waarde=0,78). Een daling van 1,73 mmHg in intraoculaire druk vond plaats bij energiedrank inname (P-waarde=0.19). Evenals bij een cafeïne 1% oogdruppel welke een daling gaf van 1 mmHg (P-waarde=0,40). Dit terwijl de vergelijking van een kop koffie met een kop decafé na 90 minuten een significant verschil in stijging gaf van 1,07 mmHg bij de kop koffie (P-waarde=0.0001).

**Conclusie:** Na de analyse van de deelnemende onderzoeken is geen stellig antwoord te geven op de onderzoeksvraag of cafeïne daadwerkelijk een effect op de intraoculaire druk heeft. Wel lijkt het zo te zijn dat cafeïne-inname uit koffie een sterker effect heeft op de intraoculaire druk dan uit andere cafeïnebronnen uit deze onderzoeken. Meerdere factoren moeten verder onderzocht en uitgesloten worden, zoals het effect op de intraoculaire druk door andere bestanddelen in koffie.

## Abstract

**Purpose:** Theories states that certain activities can raise the intraocular pressure, including the intake of caffeine. Studies on this theory done before are outdated and conflicting in conclusions. This study reinvestigates if the intake of caffeine influences the intraocular pressure in people without an ophthalmic condition, with ocular hypertension and open-angle glaucoma.

**Methods:** In this literature study, six articles are analyzed which were found in the databases Pubmed and Google Scholar. The articles which have been selected include different kinds of caffeine application and different types of ophthalmic conditions among the participants.

**Results:** The consumption of >200 mg of caffeine a day in patients with open-angle glaucoma seemed to give a higher baseline measurement than in patients who consumed <200 mg a day (19,28mmHg against 17,90 mmHg, P-value=0, 78). A decrease of 1,73 mmHg in intraocular pressure was found due to the intake of energy drink (P-value=0.19). Just like in a caffeine 1% eye drop which gave a 1 mmHg decrease (P-value=0,40). Whereas the comparison of a cup of coffee and a cup of decaf gave a significant difference in increase after 90 minutes of 1,07 mmHg with the cup of coffee (P-value=0.0001).

**Conclusion:** After analyzing the participating studies, there is no certain answer to the study question if caffeine indeed does have an effect on the intraocular pressure. However it seems that caffeine from coffee has a stronger effect on the intraocular pressure than the other caffeine sources among these studies. More factors need to be researched and excluded, like the effect on intraocular pressure of other substances in coffee.

# Inleiding

Volgens de World Health Organisation (WHO) hebben in 2010 ongeveer 246 miljoen mensen met een visuele beperking en ongeveer 39 miljoen mensen met blindheid geleefd ([www.who.int](http://www.who.int)). Glaucoom heeft hierin een belangrijke rol gespeeld: ongeveer acht procent van de 39 miljoen mensen was blind door glaucoom en ongeveer twee procent van de 246 miljoen mensen was visueel beperkt door glaucoom ([www.who.int](http://www.who.int)). Daarmee veroorzaakte glaucoom wereldwijd bij ongeveer acht miljoen mensen een visuele beperking. Volgens Resnikoff *et al.* (2004) is openkamerhoekglaucoom de tweede veroorzaker van blindheid wereldwijd, maar in het onderzoek van Bourne *et al.* (2013) worden alle vormen van glaucoom samen genomen en komt glaucoom als geheel op de vierde plek. Dit verschil is te wijten aan het feit dat het gemeten aantal mensen met een visuele beperking als gevolg van glaucoom wordt beïnvloed door de diverse gehanteerde criteria voor slechthooftheid en blindheid (Heijl *et al.*, 2011).

Ontwikkeling van glaucoom kent diverse risicofactoren, waaronder leeftijd en etniciteit (Quigley *et al.*, 2006). De prevalentie van glaucoom neemt toe bij mensen vanaf 50 jaar en de prevalentie is het hoogst onder de Afrikaanse bevolking (Quigley *et al.*, 2006). In het onderzoek van Quigley *et al.* (2006) is geen duidelijk bewijs gevonden dat het geslacht van invloed kan zijn op het krijgen van glaucoom. Wel wordt een verhoging van de intraoculaire druk (IOD) gezien als een risicofactor voor het krijgen van glaucoom (Tran *et al.*, 2014) en Jiwani *et al.*, 2012).

Een volledige screening gebaseerd op het vaststellen van glaucoom bevat de volgende onderzoeken: (familie-)anamnese, visusbepaling, IOD-meting, pachymetrie, optical coherence tomography (OCT) van de retinale zenuwvezellaag en een gezichtsveldtest (Medeiros *et al.*, 2005). Om te differentiëren tussen open- en geslotenkamerhoekglaucoom is gonioscopie noodzakelijk. In geval van primair openkamerhoekglaucoom (POAG), de meest bekende vorm van glaucoom (Quigley *et al.*, 1996), is de IOD de enige te veranderen risicofactor (Wang *et al.*, 2011). De IOD is tevens een voorspellende factor bij overgang van oculaire hypertensie (OH) naar POAG (Gao; 2012; Medeiros; 2005; Gordon; 2002; Leske; 1995).

De IOD kan met verschillende meetinstrumenten gemeten worden. De Goldman Applanation Tonometry (GAT) wordt al meer dan 50 jaar gebruikt en wordt als gouden standaard beschouwd. Tevens zijn de Pascal Dynamic Contour Tonometry (PDCT) en de Perkins Applanation Tonometer (PAT) veel gebruikte apparaten voor het meten van de IOD.

Belangrijk om in acht te houden tijdens een glaucoomscreening is het tijdstip waarop de IOD

gemeten wordt, aangezien de IOD over de dag fluctueert (Wang *et al.*, 2011). Uit de Handan Eye Study (Wang *et al.*, 2011) komt naar voren dat iets meer dan 75% van de 66 proefpersonen met POAG een piek hadden in IOD tussen zes en tien uur 's ochtends en 70% een dal in IOD tussen tien uur 's avonds en twee uur 's nachts. Vasconcelos de Maraes *et al.* (2008) laat zien dat de IOD 's ochtends (om acht uur) op zijn hoogst is.

Gebleken is dat een verlaging van de IOD bescherming kan bieden tegen de ontwikkeling van gezichtsvelddefecten (Gao *et al.*, 2012). Voor het verlagen en/of het stabiliseren van de IOD zijn diverse anti-glaucoommedicatie op de markt. Deze anti-glaucoommedicatie zijn te verdelen in twee groepen. De eerste groep anti-glaucoommedicatie zorgt ervoor dat de afvoer van het kamerwater via het trabekelsysteem en/of via de uveosclerale route wordt verbeterd (parasymphicomimetica, sympathicomimetica, prostaglandine-agonisten) ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)). De tweede groep anti-glaucoommedicatie zorgt voor een vermindering van de productie van kamerwater (bèta-blokkers, sympathicomimetica, koolzuuranhydraseremmers) ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)).

Met betrekking tot de leefstijl zijn diverse factoren bekend die de IOD zouden kunnen verhogen, zoals het beoefenen van blaasinstrumenten, bepaalde yogapositionen, het dragen van een te strakke stropdas en gewichtheffen (Pasquale *et al.*, 2009). Ook het drinken van koffie, de primaire bron van cafeïne, zou hierin een rol kunnen spelen (Pasquale *et al.*, 2009). Avisar *et al.* (2002) en Ajayi *et al.* (2001) vonden al eerder een relatie tussen de verhoging van de IOD en inname van cafeïne.

Cafeïne, een afgeleide van de stof methylxanthine, is al in 1819 ontdekt. In de natuur wordt cafeïne gevonden in bladeren, zaden en vruchten van meer dan 60 planten (Ulbricht *et al.*, 2012). Van nature bevindt cafeïne zich in koffie en thee (Özkan *et al.*, 2008). Als toevoeging is cafeïne in meer producten aanwezig, zoals frisdrank, energiedrank en chocolade. Cafeïne kan vermoeidheid doen verminderen en oplettendheid laten toenemen, tevens heeft het een diuretisch effect in het lichaam (Ulbricht *et al.*, 2012).

Na één tot twee uur is cafeïne volledig in het lichaam opgenomen. De afbraak van cafeïne in het lichaam duurt ongeveer vijf uur (Bruce *et al.*, 1986). Deze tijdsduur wordt de halfwaardetijd genoemd. Volgens Mort *et al.* (2008) ligt de halfwaardetijd van cafeïne tussen de drie en zes uur. De halfwaardetijd kan per individu verschillen. Bij mensen met overgewicht is de halfwaardetijd langer (Abernethy, *et al.*, 1985), evenals bij mensen die roken (Rogers, 2007) terwijl bij zwangere vrouwen de halfwaardetijd juist korter is (Rogers, 2007). De halfwaardetijd is onafhankelijk van de toedieningsvorm ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)). Bij het herhaaldelijk innemen van cafeïne vindt accumulatie plaats van cafeïne in het lichaam met als gevolg dat het langer duurt voordat alle cafeïne uit het lichaam is afgevoerd ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)).

De vorm van toediening heeft invloed op de snelheid waarmee de stof wordt geabsorbeerd door het lichaam. Zo duurt de absorptie bij een orale toediening langer dan bij een lokale, omdat de stof moet worden opgelost in de maag en darmen ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)). De absorptie van een stof in het lichaam kan per persoon verschillen. Dit houdt in, dat ondanks dezelfde hoeveelheid van een toegediende stof, de mate van opname per persoon anders kan zijn ([www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)).

Over de manier hoe cafeïne invloed kan hebben op de IOD zijn de meningen verschillend (Ilechie *et al.*, 2011). Zo wordt gezegd dat cafeïne zou zorgen voor een verminderde afvoer van het kamerwater door een verlaagde spierspanning in het gladde spierweefsel als gevolg van een vernauwing van de poriën in het trabekelsysteem (Ajayi *et al.*, 2001). In een ander onderzoek (Benowitz *et al.*, 1990) wordt als verklaring gegeven dat de aanmaak van kamerwater in het ciliair lichaam wordt gestimuleerd en zo de IOD doet stijgen.

Onze onderzoeksvraag luidt als volgt:

*Welke invloed op de intraoculaire druk is waar te nemen na inname van cafeïne bij mensen zonder glaucoom, met openkamerhoekglaucoom of met oculaire hypertensie?*

Met het antwoord op de onderzoeksvraag kan in de toekomst een betere voorlichting gegeven worden door de optometrist dan wel oogarts aan de patiënt met betrekking tot de gewoontes van cafeïnegebruik. Daarnaast is het van belang voor de optometrist dan wel oogarts om te weten of de patiënt cafeïne heeft ingenomen voordat een IOD meting plaatsvindt.

## Materiaal en methode

Voor dit onderzoek is gebruikt gemaakt van wetenschappelijke literatuur verkregen uit de databases Pubmed en Google Scholar.

Om een goed antwoord op de onderzoeksvraag te krijgen, is een aantal inclusie- en exclusiecriteria opgesteld, zoals te zien in tabel 1.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Artikelen gebaseerd op mensen.	Artikelen gebaseerd op anders dan mensen.
Beide geslachten, alle leeftijden en etniciteit	Reviews
Artikelen met onderzoeken gedaan bij mensen zonder glaucoom of met openkamerhoekglaucoom of oculaire hypertensie.	Artikelen met onderzoeken gedaan bij mensen met een andere vorm dan openkamerhoekglaucoom.
Artikelen in het Engels geschreven.	Artikelen geschreven in een andere taal dan Engels.
Artikelen met inname van cafeïne via koffie, thee, energie drank, direct toegediende cafeïne in oogdruppel of cafeïne inname met een tablet.	Artikelen met inname van cafeïne via voedsel en drank met een lage cafeïne inhoud zoals Coca Cola.
Artikelen jonger of gelijk aan 5 jaar.	Artikelen die ouder zijn dan 5 jaar.
Uitzondering op exclusiecriteria: Chandrasekaran <i>et al.</i> , 2005	

Tabel 1: Inclusie- en exclusiecriteria.

Tabel 2 bevat de gebruikte zoektermen. Bij de keuze betreffende de artikelen zijn inclusie- en exclusiecriteria in acht genomen.

Zoektermen	Aantal hits (na ontdubbelen)	Gevonden artikelen
Caffeine AND IOP	18	Chandrasekaran <i>et al.</i> , 2005 Jiwani <i>et al.</i> , 2012
Coffee AND IOP	15 (13)	Chandra <i>et al.</i> , 2011
Energy drink AND IOP	1	
Caffeine AND glaucoma	44 (41)	Tran <i>et al.</i> , 2014 Özkan <i>et al.</i> , 2008
Coffee AND glaucoma	25 (22)	
Energy drink AND glaucoma *	7420	Ilechie <i>et al.</i> , 2011
Caffeine AND open angle glaucoma	8 (3)	
Coffee AND open angle glaucoma	6 (3)	
Energy drink AND open angle glaucoma *	4030 (4028)	
Caffeine AND ocular hypertension	35 (32)	
Coffee AND ocular hypertension	9 (6)	
Energy drink AND ocular hypertension *	6570 (6569)	

Tabel 2: Gebruikte zoektermen en aantal hits. Alle zoektermen zijn gebaseerd op Pubmed, met uitzondering van de met een \* gemarkeerde termen, hier is gebruik gemaakt van Google Scholar.

De eerste keuze zoekmachine is Pubmed geweest. Wanneer Pubmed geen (bruikbare) hits gaf op de gekozen zoektermen, is uitgeweken naar Google Scholar.

Daarnaast is gezocht op zowel de Engelse als Amerikaanse schrijfwijze van het woord 'cafeïne', welke exact dezelfde resultaten weergaven.

Na toepassing van de opgestelde criteria zijn zes artikelen overgebleven die daadwerkelijk zijn gebruikt voor deze literatuurstudie.



## Resultaten

Alle artikelen zijn gericht op het effect van cafeïne op de IOD. De verschillen tussen de artikelen bevinden zich in de onderzoeksgroepen, de manier van cafeïnetoediening (type cafeïne-inname), het aantal meetmomenten en de meetapparatuur. Chandrasekaran *et al.* (2005) is het onderzoek met het grootste aantal deelnemers en is gebaseerd op het invullen van een vragenlijst in combinatie met een eenmalige IOD meting. De andere onderzoeken zijn experimenteel van aard.

In onderstaande tabel is het aantal IOD meetmomenten weergegeven en het tijdstip waarop gemeten is, na toediening of inname van cafeïne.

Chandrasekaran <i>et al.</i> (2005)	Özkan <i>et al.</i> (2008)	Ilechie <i>et al.</i> (2011)	Chandra <i>et al.</i> (2011)	Tran <i>et al.</i> (2014)	Jiwani <i>et al.</i> (2012)
Basaalmeting	Basaalmeting 1 uur	Basaalmeting 30 min 60 min 90 min	Basaalmeting 30 min 4,5 uur 6,5 uur	Basaalmeting 15 min 30 min 45 min 60 min	Basaalmeting 60 min 90 min

*Tabel 3: Intraoculaire druk meetmomenten van de deelnemende studies na cafeïne toediening/inname*

In tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de deelnemers per onderzoek. Hieruit is af te lezen dat twee onderzoeken (Jiwani, 2012; Chandrasekaran, 2005) deelnemers hebben geïnccludeerd zónder oculaire hypertensie of openkamerhoekglaucoom en mét oculaire hypertensie en openkamerhoekglaucoom. Twee artikelen (Tran, 2014; Chandra, 2011) hebben zich op deelnemers mét oculaire hypertensie of openkamerhoekglaucoom gericht, zie tabel 4. En twee artikelen (Ilechie, 2011; Özkan, 2008) hebben zich op deelnemers zónder oculaire hypertensie of openkamerhoekglaucoom gericht, zie tabel 4.

De verdeling tussen de mannelijke en vrouwelijke deelnemers is per onderzoek vrijwel gelijk. Kijkend naar de leeftijd valt op dat twee onderzoeken zich gericht hebben op een jonge leeftijd, namelijk gemiddeld 27 jaar (Özkan *et al.*, 2008) en 23 jaar (Ilechie *et al.*, 2011). Van één onderzoek (Chandrasekaran *et al.*, 2005) is alleen bekend dat de deelnemers een leeftijd hebben van minimaal 49 jaar; een gemiddelde leeftijd of range wordt niet aangegeven. Chandra *et al.* (2011) geeft eveneens geen gemiddelde leeftijd weer van de deelnemers, maar een range van 40

tot 65 jaar. De gemiddelde leeftijd van de overgebleven onderzoeken ligt hoger, namelijk 64 jaar (Jiwani *et al.*, 2012) en 72 jaar (Tran *et al.*, 2014).

De onderzoeken hebben plaatsgevonden in verschillende werelddelen. De afkomst van de deelnemers per onderzoek is daarmee verschillend. Twee onderzoeken zijn uitgevoerd in Europa (Jiwani, 2012; Özkan, 2008) en twee in Australië (Tran, 2014; Chandrasekaran, 2005). De andere twee onderzoeken zijn uitgevoerd Amerika (Chandra *et al.*, 2011) en Afrika (Ilechie *et al.*, 2011).

Artikel	Inclusie	Groep	N	M/V	Leeftijd in jaren	Afkomst
Chandrasekaran <i>et al.</i> (2005)	Geen OH/OAG	<200 mg cafeïne/dag	903		≥ 49	Australië
		>200 mg cafeïne/dag	2061			
	OH	<200 mg cafeïne/dag	44			
		>200 mg cafeïne/dag	67			
	OAG	<200 mg cafeïne/dag	19			
		>200 mg cafeïne/dag	30			
Özkan <i>et al.</i> (2008)	Geen OH/OAG	Cafeïne	23	13m/10v	27,69 ± 6,27	Turkije
		Controle	18	9m/9v	26,83 ± 5,22	
Ilechie <i>et al.</i> (2011)	Geen OH/OAG	Cafeïne	15	8m/7v	23,47 ± 3,16	Ghana
		Controle	15	8m/7v	23,00 ± 2,54	
Chandra <i>et al.</i> (2011)	OH/OAG	Cafeïne	5		40 – 65	USA
Tran <i>et al.</i> (2014)	POAG	Cafeïne + controle	14	5m/9v	72,71 ± 8,20	Australië
Jiwani <i>et al.</i> (2012)	Geen OH/POAG	Cafeïne + controle	25	11m/14v	60,0 ± 12,9	Europa
	OH		20	9m/11v	62,7 ± 10,1	
	POAG		21	11m/10v	64,8 ± 13,9	
	NTG		18	8m/10v	69,1 ± 10,9	
	HTG		22	13m/9v	66,5 ± 9,0	

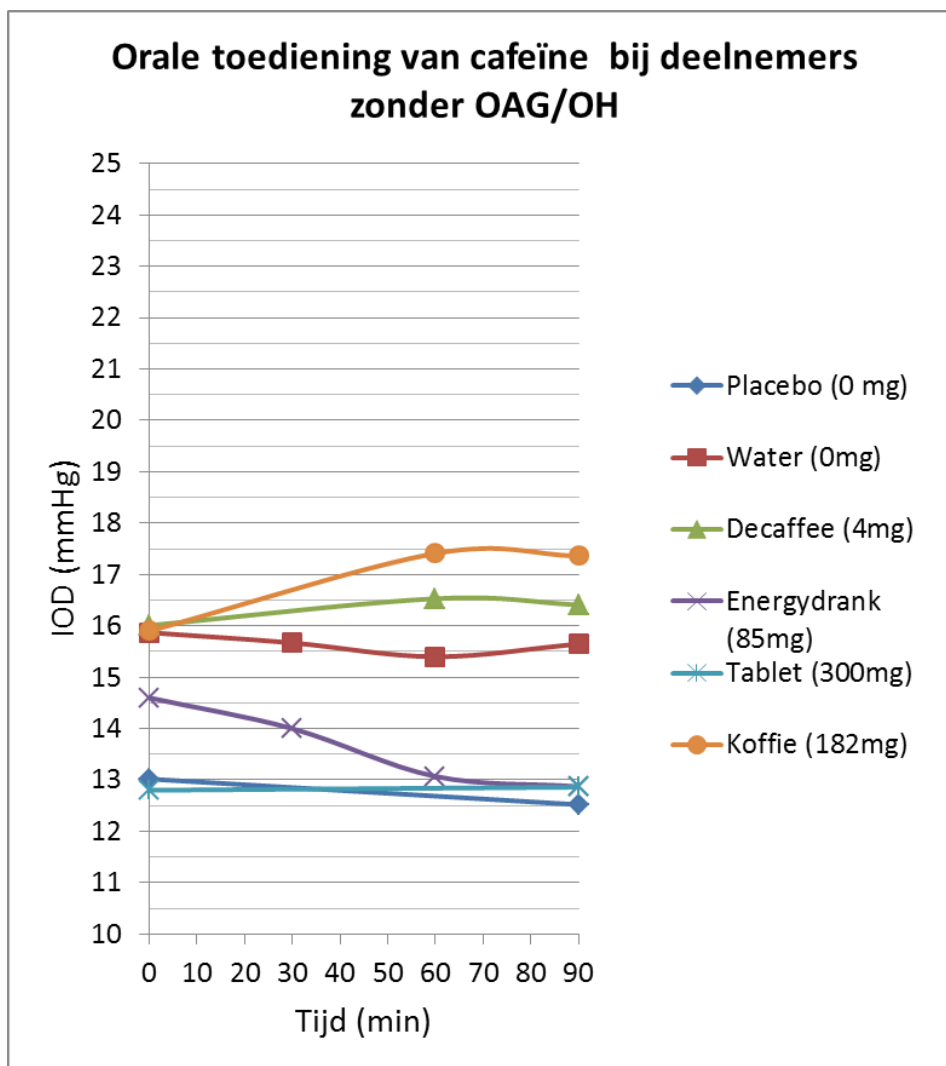
Tabel 4: Weergegeven staat de hoofdauteur van het onderzoek, inclusiecriteria voor de deelnemers, controle- of experimentele groep, het aantal deelnemers, de verdeling tussen man en vrouw, de leeftijd en de afkomst van de deelnemers. (OH: Ocular Hypertension; (P)OAG: (Primair) Open Angle Glaucoma; NTG: Normal Tension Glaucoma; HTG: High Tension Glaucoma; N: aantal deelnemers; m: man; v: vrouw)

In tabel 5 zijn de resultaten van de onderzoeken weergegeven. Hieruit is af te lezen dat in maar twee onderzoeken een statistisch significante uitkomst ( $p < 0,05$ ) werd behaald in vergelijking met de controlegroep, namelijk in het onderzoek van Tran *et al.* (2014) bij 45 en 60 minuten na cafeïne-inname en in het onderzoek van Jiwani *et al.* (2012) bij 60 en 90 minuten na cafeïne-inname.

Artikel	Type	Hoeveelheid cafeïne-inname (mg)	Type cafeïne-inname	Meet-momenten	Meet-manier	IOD (mmHg)	P-waarde
Chandra-sekaran <i>et al.</i> (2005)	Geen OH/OAG	<200	Gebaseerd op normale drinkgewoonten van thee (37 mg/kop) en koffie (100 mg/kop)	Basaalmeting	GAT	15,87	Referentie
		>200				15,69	0,07
	OH	<200				22,64	Referentie
		>200				22,63	0,98
	OAG	<200				17,39	Referentie
>200		19,28	0,78				
Özkan <i>et al.</i> (2008)	Geen OH/OAG	300	Tablet (300 mg)	Basaalmeting Na 1 uur	GAT	12,80 12,86	
		0	Placebo	Basaalmeting Na 1 uur		13,02 12,52	
Ilechie <i>et al.</i> (2011)	Geen OH/OAG	85	Energiedrank (85mg/250ml)	Basaalmeting Na 30 min Na 60 min Na 90 min	GAT	14,60	0,255
						14,00	0,151
		13,07				0,46	
		12,87				0,19	
0	Water	Basaalmeting Na 30 min Na 60 min Na 90 min			15,87	Referentie	
					15,67	Referentie	
					15,40	Referentie	
					15,67	Referentie	
Chandra <i>et al.</i> (2011)	OH/OAG	0,15 µL	Cafeïne druppels 1% (3 druppels van 50 µL op 0, 4 en 6 uur)	Basaalmeting Na 30 min Na 4,5 uur Na 6,5 uur	PAT	23,6	Referentie
						23,2	0,71
		22,2				0,21	
		22,6				0,40	
7x3x0,05 µL	Cafeïne druppels 1% (1 week lang 3 druppels/dag, 50 µL)	Basaalmeting Na 30 min Na 4,5 uur Na 6,5 uur			22,6	Referentie	
					23,0	0,69	
					22,4	0,85	
					23,0	0,68	
Tran <i>et al.</i> (2014)	POAG	104	Cafeïne uit 1 espresso capsule (104 mg)	Basaalmeting Na 15 min Na 30 min Na 45 min Na 60 min	GAT	14,90	0,640
						15,90	0,108
		15,80				0,187	
		14,60				<b>0,003</b>	
0	Water (10 ml/kg lichaam-gewicht)	Basaalmeting Na 15 min Na 30 min Na 45 min Na 60 min			15,40	Referentie	
					17,60	Referentie	
					17,40	Referentie	
					17,90	Referentie	
16,90	Referentie				16,90	Referentie	
					16,90	Referentie	
					16,90	Referentie	
					16,90	Referentie	
Jiwani <i>et al.</i> (2012)	Geen OH/POAG	182	1 kop koffie met cafeïne (237 ml)	Basaalmeting Na 60 min Na 90 min	PDCT	15,90	0,4436
						17,41	<b>&lt;0,0001</b>
	17,36	<b>&lt;0,0001</b>					
	16,01	Referentie					
OH	4	1 kop koffie cafeïne-vrij (237 ml)	Basaalmeting Na 60 min Na 90 min			16,53	Referentie
						16,41	Referentie
POAG						16,53	Referentie
						16,41	Referentie
NTG						16,41	Referentie
						16,41	Referentie
HTG						16,41	Referentie
						16,41	Referentie

Tabel 5: Overzicht uitkomsten. P-waarde: significant resultaat bij  $p \leq 0,05$ . ((P)OAG: (primary) open angle glaucoma; OH: ocular hypertension; NTG: normal tension POAG; HTG: high tension POAG; GAT: Goldman Applanation Tonometer; PAT: Perkins Applanation Tonometer; PDCT: Pascal Dynamic Contour Tonometer)

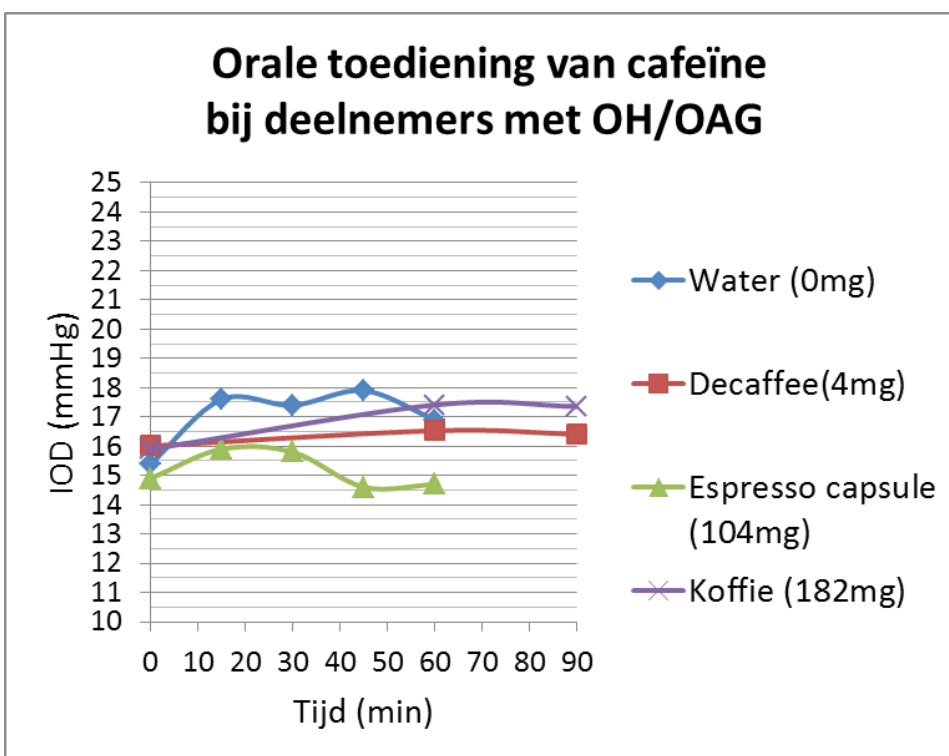
In grafiek 1 is een vergelijking gemaakt tussen alle artikelen die deelnemers zonder OAG of OH hebben geïnccludeerd en waarbij een orale toediening van cafeïne heeft plaatsgevonden. Dit zijn de artikelen Jiwani *et al.* (2012), Ilechie *et al.* (2011) en Ozkan *et al.* (2008). Op te maken uit de grafiek is dat weinig stijging of daling plaatsvindt na toediening of inname van water, decafé, een cafeïne tablet of een placebo toediening. De beginwaarde en de eindwaarde van de IOD meting wijken hier niet veel van elkaar af. De inname van energiedrank laat wel een verschil zien, namelijk een daling van de IOD na inname, welke het sterkst is na 30 minuten. Bij de inname van koffie vindt een stijging plaats direct na inname, welke een significantie bereikt na 60 min ( $P=0.0001$ ).



Grafiek 1: Samengestelde grafiek van de artikelen met deelnemers zonder OH/OAG (Jiwani, 2012; Ilechie, 2011; Özkan, 2008). Verschillende manieren van cafeïne toediening zijn tegen elkaar uitgezet. Nul minuten staat voor de basaal meting. (OAG: Open Angle Glaucoma; OH: Ocular Hypertension; IOD: Intraoculaire druk)

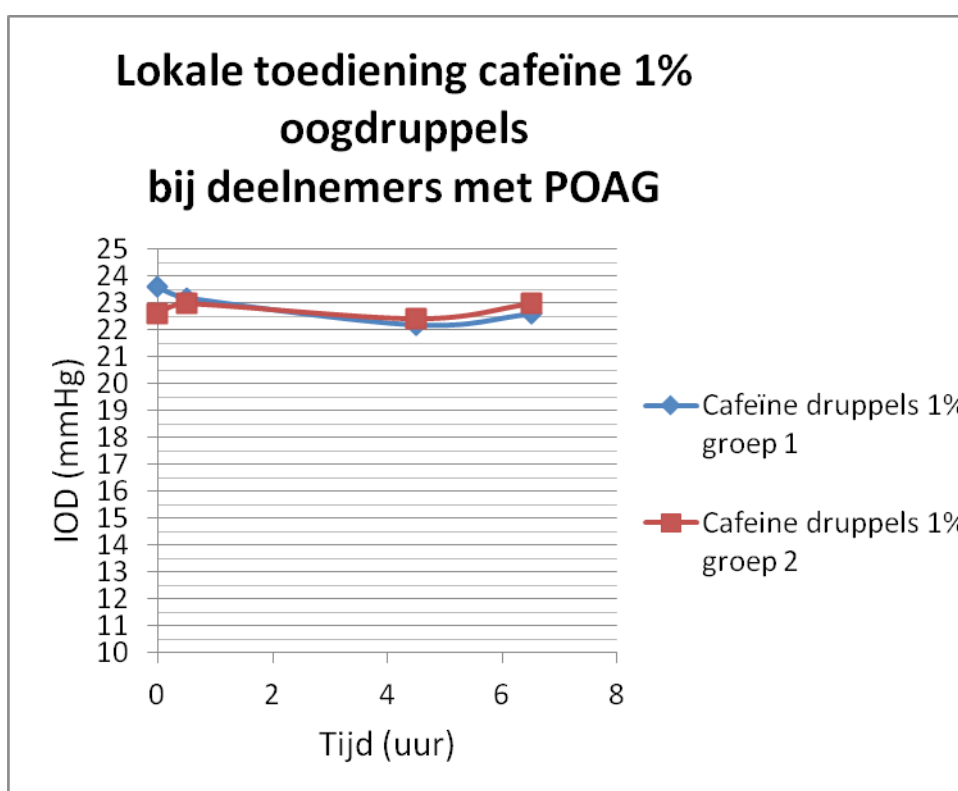
In grafiek 2 is een vergelijking gemaakt tussen alle artikelen die deelnemers met OAG en OH hebben geïncubeerd en waarbij een orale toediening van cafeïne heeft plaatsgevonden. Dit zijn de artikelen Tran *et al.* (2013) en Jiwani *et al.* (2012). Op te maken uit de grafiek is dat er meer schommeling is van de IOD waarde ten opzichte van grafiek 1. De inname van water geeft piekmomenten 18 en 45 minuten na inname en dalmomenten 30 en 60 minuten na inname. De uiteindelijke waarde van de IOD bij de inname van water ligt hoger dan de basaalmeting, maar wordt niet significant bevonden.

De inname van een espressocapsule verloopt eveneens met pieken en dalen, waarbij het piekmoment 20 minuten na inname plaatsvindt en het dalmoment 45 minuten na inname plaatsvindt. Het verschil tussen de piek- en dalmomenten wordt significant bevonden met een p-waarde van  $P=0.003$  na 45 minuten en  $P=0.026$  na 60 minuten. De inname van koffie geeft een lichte stijging direct na inname met een significantie 60 minuten na inname ( $P=0.0001$ ). De inname van decafé geeft een lichte stijging met weer direct een lichte daling en weinig verschil tussen de beginwaarde en de eindwaarde van IOD.



Grafiek 2: Samengestelde grafiek van de artikelen met deelnemers met OH/OAG (Tran, 2013; Jiwani, 2012). Verschillende manieren van cafeïne toediening zijn tegen elkaar uitgezet. Nul minuten staat voor de basaalmeting. (OAG: Open Angle Glaucoma; OH: Ocular Hypertension; IOD: Intraoculaire druk)

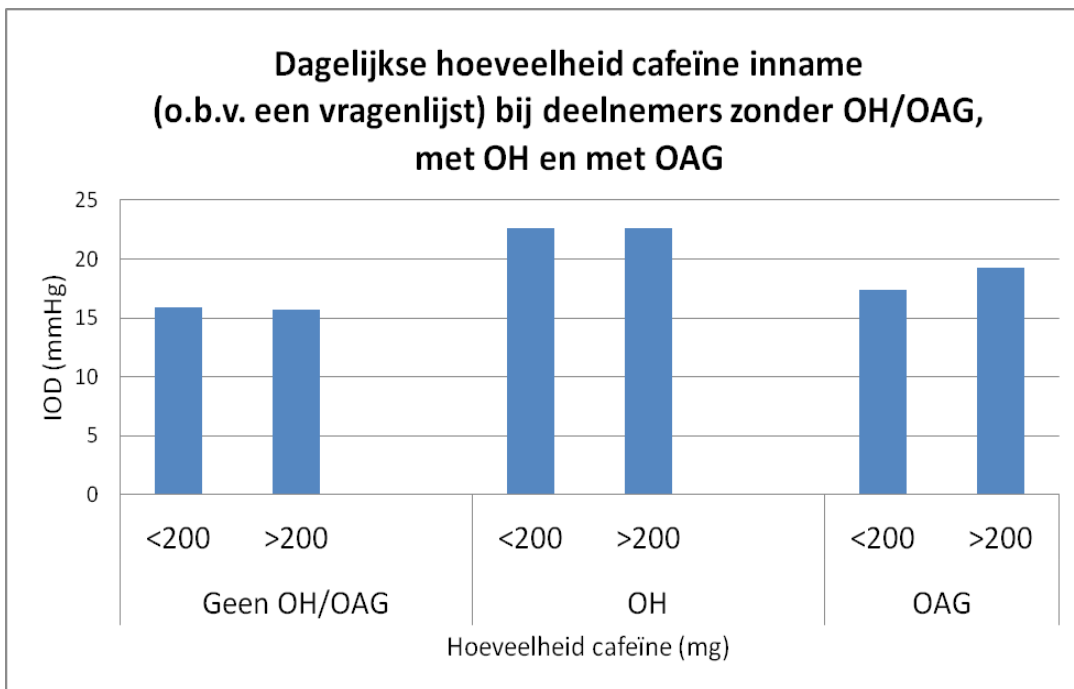
In grafiek 3 zijn de resultaten weergegeven van het artikel van Chandra *et al.* (2011) dat alleen deelnemers met POAG heeft geïnccludeerd en waarbij een lokale toediening van cafeïne heeft plaatsgevonden. De deelnemers zijn verdeeld in twee groepen. Uit de grafiek is af te lezen dat de beginmeting van groep 1 hoger is geweest dan de uiteindelijke meting. Dat wil zeggen dat het toedienen van alle cafeïne 1% oogdruppels op één dag (drie maal) voor een daling van IOD heeft gezorgd. Bij groep 2 is dit precies andersom geweest. De beginmeting van de IOD is hoger geweest dan de uiteindelijke meting. Deze groep (groep 2) heeft al een week lang thuis cafeïne 1% oogdruppels toegediend gekregen (drie maal daags) voordat zij op de zevende dag hetzelfde druppelschema als groep 1 kregen. Echter, zijn de verschillen in IOD meting voor en na de toediening niet significant bevonden.



*Grafiek 3: Resultaten 'Effect of caffeine on the intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma'. Groep 1 werd op één dag drie maal gedruppeld met een interval van 0-4-6 uur. Groep 2 moest een week lang drie maal daags thuis druppelen en werd op dag zeven gedruppeld als groep 1. Elke druppel bevatte 0,5 microliter cafeïne. (IOD: Intraoculaire druk)*

In grafiek 4 zijn de resultaten weergegeven van het artikel van Chandrakaseran *et al.* (2005). Hierin worden de deelnemers ingedeeld op oogheelkundige conditie en op gewoontes betreft cafeïne-inname, dit op basis van het invullen van een vragenlijst. Af te lezen uit de grafiek is het kleine verschil in IOD waarde betreffende de deelnemers zonder OH of OAG en betreffende de

deelnemers met OH, tussen de deelnemers die meer dan 200 mg cafeïne per dag innamen, en de groep die minder dan 200 mg cafeïne per dag innamen. Een groter verschil is af te lezen bij de deelnemers met OAG. Op basis van de grafiek zou een inname van meer dan 200 mg cafeïne per dag de IOD bij OAG patiënten kunnen verhogen.



*Grafiek 4: Resultaten van de ‘Blue Mountain Eye Study’ door Chandrasekaran et al. (2005). De hoeveelheid cafeïne-inname werd bepaald op basis van een vragenlijst. Daarna werd eenmaal een IOD-meting gedaan. (IOD: Intraoculaire druk; OAG: Open Angle Glaucoma; OH: Ocular Hypertension)*

Na het analyseren van alle uitkomsten met bijbehorende p-waarden (zie tabel 5) is op te merken dat enkel bij twee onderzoeken een significante uitkomst is gevonden. In het eerste onderzoek is dat 45 en 60 minuten na inname van cafeïne uit een espressocapsule met 104 mg cafeïne (Tran *et al.* (2014)). In het tweede onderzoek is dat 60 en 90 minuten na inname van cafeïne uit een kop koffie met 182 mg cafeïne (Jiwani *et al.*, 2012). Beide significante waardes zijn gevonden door cafeïne-inname via koffie. Daarnaast zijn in beide onderzoeken deelnemers met POAG geïnccludeerd. Echter, bij één onderzoek (Jiwani *et al.*, 2012) zijn de POAG patiënten in één groep genomen met alle andere deelnemers, waardoor niet duidelijk is welke deelnemersgroep de (meeste) verhoging in IOD heeft veroorzaakt.



## Discussie

### Type cafeïne-inname

De manier van verwerking van cafeïne in het lichaam is verschillend bij diverse soorten toediening. Omdat bij deze artikelen gebruik gemaakt is van orale en lokale toediening, kan men hier geen goede vergelijking tussen maken.

Daarnaast bestaat koffie of energiedrank niet alleen uit cafeïne. Het is niet bewezen dat de cafeïne in deze dranken datgene is dat de IOD doet verhogen of verlagen.

Zo bevat koffie meerdere fysiologische actieve substanties, verkregen door de koffiebonen zelf en de manier waarop de drank is bereid en verhit, die voor IOD-verandering zouden kunnen zorgen (Chandra *et al.*, 2011). Energiedrank bevat op haar beurt weer taurine, dat een hypotoon effect heeft en de IOD zou kunnen verlagen (Ilechie *et al.*, 2011). Deze aannames betreffende de overige bestanddelen van koffie en energiedrank en hun effect op de IOD zijn niet bewezen.

### Vaststellen oogheelkundige conditie deelnemers

In niet alle artikelen zijn de vereiste testen gedaan (op basis van richtlijnen van de European Glaucoma Society uit 2011) om vast te stellen of iemand glaucoom heeft. Chandra *et al.* (2011) zegt alleen mensen met openkamerhoekglaucoom te laten deelnemen, maar gonioscopie is niet uitgevoerd om vast te stellen dat het ook daadwerkelijk om een open kamerhoek gaat.

Chandrakaseran *et al.* (2005) doet één meting bij een groep die veel cafeïne inneemt en één meting bij een groep die weinig cafeïne inneemt. Van te voren is geen pachymetrie gedaan. Zitten in één van deze groepen mensen met een afwijkende corneadikte, dan kan de uitkomst hierdoor beïnvloed worden (René-Pierre *et al.*, 1999).

### Co-morbiditeit deelnemers

Niet alle deelnemersgroepen waren gelijk wat betreft oogheelkundige conditie. In sommige onderzoeken hebben patiënten geparticipeerd met OH of OAG en in andere onderzoeken hebben mensen zonder oogheelkundige conditie geparticipeerd.

Uit bijna alle onderzoeken zijn deelnemers geëxcludeerd die systemische aandoeningen hadden.

In het artikel van Jiwani *et al.* (2012) participeerden wel deelnemers met systemische aandoeningen, waardoor de waarden beter te generaliseren zouden zijn. Eén onderzoek heeft gewerkt met een directe verrekening van de gemeten waardes met bepaalde factoren als leeftijd, sekse, systolische bloeddruk, myopie, diabetes en roken (Chandrakaseran *et al.*, 2005).

Systemische aandoeningen als diabetes en hypertensie zouden een negatief effect kunnen hebben op de oculaire perfusiedruk (de balans tussen bloeddruk en intraoculaire druk) (Ramdas *et al.*, 2011). Dat zou vervolgens weer tot een verhoging van het risico op OAG kunnen leiden

doordat de IOD een groot onderdeel van de oculaire perfusiedruk is (Ramdas *et al.*, 2011).

Mogelijk zou inname van cafeïne een ander effect kunnen hebben op de IOD bij mensen met een systemische aandoening in vergelijking met mensen zonder systemische aandoening.

#### Leeftijd deelnemers

Twee verschillende leeftijdsgroepen van deelnemers zijn geïnccludeerd in de gebruikte onderzoeken. Twee onderzoeken hebben zich op een jongere groep deelnemers gericht, namelijk deelnemers van gemiddeld 25 jaar bij Özkan *et al.* (2008) en 23 jaar bij Ilchic *et al.* (2011). De andere onderzoeken hebben zich op een oudere groep deelnemers gericht, namelijk deelnemers van minimaal 49 jaar bij Chandrasekaran *et al.* (2005), deelnemers tussen de 40 en 65 jaar bij Chandra *et al.* (2011) en deelnemers van gemiddeld 72 jaar bij Tran *et al.* (2014) en 64 jaar bij Jiwani *et al.* (2012).

Wanneer het oog ouder wordt, kan de voorste oogkamer kleiner worden en de uveosclerale afvoer verslechteren (Toris *et al.*, 1999). Hierdoor zou het kunnen zijn dat de inname van cafeïne bij ouderen meer effect heeft op de IOD dan bij jongere deelnemers.

Uit de onderzoeken die zich op jongere deelnemers hebben gericht, is de jongste deelnemer 18 jaar en de oudste deelnemer is 34 jaar. Uit de onderzoeken die zich op oudere deelnemers hebben gericht, is de jongste deelnemer 40 jaar en de oudste deelnemer 89 jaar. De spreiding onder de jongere groep deelnemers is ongeveer twee maal kleiner dan de spreiding onder de oudere groep deelnemers. Hierdoor is de standaarddeviatie bij de oudere groep groter. Doordat de leeftijd niet per deelnemer is aangegeven, zijn uitschieters niet te excluseren.

#### Etniciteit deelnemers

De afkomst van de verschillende deelnemers is niet in alle onderzoeken gelijk waardoor externe factoren zoals leefomgeving niet hetzelfde zijn. Volgens Saccà *et al.* (2005) bestaat een mogelijke correlatie tussen oxidatieve stress (welke kan ontstaan door veel blootstelling aan de zon) en degeneratieve veranderingen in het trabekelsysteem. Dit zou kunnen betekenen dat onder de Afrikaanse bevolking meer personen leven met een degeneratie van het trabekelsysteem. Hierdoor zou het effect op de IOD door cafeïne-inname wellicht groter zijn dan bij de Kaukasische deelnemers. Meer onderzoek is vereist om dit met zekerheid te kunnen zeggen.

#### Gebruik glaucoom medicatie/behandeling deelnemers

Eén artikel heeft een inclusie van deelnemers die anti-glaucoommedicatie gebruiken, waarvan niet bekend is welke medicatie precies (Jiwani *et al.*, 2012). Kijkend naar de verschillende werkingen van anti-glaucoommedicatie, zou het mogelijk zijn dat dit van invloed is geweest op het effect van cafeïne op de IOD.

## Grootte deelnemersgroep

Bijna alle onderzoeken gebruikt voor deze studie beschikten over een kleine groep deelnemers. Het is bewezen dat een conclusie betrouwbaarder is bij gebruik van een grotere groep proefpersonen (Sinoo, 2007). Eén studie (Chandrakaseran *et al.*, 2005) heeft wel over een grote groep deelnemers beschikt, namelijk 3124 deelnemers.

## Meetmomenten, tijdstip van de meting en meetmanier

In iedere studie zijn verschillende meetmomenten gebruikt. Eén studie heeft maar één meetmoment gehad met in totaal twee metingen (Chandrakaseran *et al.*, 2005). Deze werden met elkaar vergeleken als zijnde de meting van de deelnemers die matig tot veel cafeïne innamen en de meting van de deelnemers die weinig tot geen cafeïne innamen (Chandrakaseran *et al.*, 2005). Doordat deze studie is gebaseerd op één meetmoment valt weinig te zeggen over de daadwerkelijke stijging (of daling) van de druk na de cafeïne-inname. De meest gebruikte meetmomenten uit de andere onderzoeken kwamen vrijwel overeen met uitzondering van een onderzoek dat langere tijden tussen de meetmomenten hanteerde (Chandra *et al.*, 2011). Kijkend naar de halfwaardetijd van cafeïne (3 tot 6 uur) kan niet bij alle artikelen gesteld worden dat de deelnemers cafeïnevrij waren. Twee artikelen (Tran, 2014; Özkan, 2008) vragen hun deelnemers 24 uur van te voren geen cafeïne meer in te nemen. Eén artikel (Ilechie *et al.*, 2011) heeft dit verlengd naar 48 uur. Alle drie lang genoeg voor cafeïne om het lichaam te verlaten. Echter, de kortste periode van cafeïne-onthouding in een artikel was acht uur (Jiwani *et al.*, 2012). Onbekend is of en hoelang er cafeïne onthouding heeft plaatsgevonden bij Chandra *et al.* (2011). Het artikel van Chandrakaseran *et al.* (2005) is hier een uitzondering op, omdat deze gebaseerd is op cafeïne-innamegewoontes. Omdat verschil is ontstaan in de aanwezigheid van cafeïne in het lichaam van de deelnemers kan het zijn dat de gevonden waardes hierdoor beïnvloed zijn.

## Meetapparatuur

De Goldmann Applanation Tonometer (GAT) is bij vier onderzoeken gebruikt om de IOD te meten. Bij de andere twee artikelen worden de Perkins Applanation Tonometer (PAT) en de Pascal Dynamic Contour Tonometer (PDCT) gebruikt. Verschil in meetapparatuur kan afwijkende uitkomsten geven (Ku *et al.*, 2006). Om zeker te zijn dat de meetapparatuur geen invloed gehad heeft zou overal dezelfde meetapparatuur gebruikt moeten worden en deze bij elke meting moeten worden geijkt. Echter, voor puur het meten van een daling of stijging is het gebruik van verschillende meetapparatuur niet erg, mits bij elke opeenvolgende meting dezelfde apparatuur gebruikt wordt.

## Controle groep

Verschillende soorten controlegroepen zijn gebruikt onder de artikelen. Zo gebruikt één onderzoek

deelnemers die koffie innemen, met als controle groep deelnemers die decafé innemen. Twee onderzoeken gebruiken deelnemers die water innemen als controlegroep en één gebruikt deelnemers die een placebotoediening krijgen. Twee onderzoeken maken geen gebruik van een controle groep. Het gebruik van een controle groep zorgt ervoor dat externe invloeden voor beide groepen hetzelfde worden gehouden (Sinoo, 2007). Omdat niet overal een controle groep gebruikt is en de controle groepen die wel gebruikt zijn van elkaar verschillen, kan het zijn dat externe invloeden een rol gespeeld hebben bij de gevonden waardes.

Statistisch significant en klinisch relevant

Bij de gevonden resultaten is tweemaal sprake geweest van een statistisch significante verandering. Dit wil echter niet zeggen dat deze resultaten ook klinisch relevant zijn.

Mocht in meerdere studies bewezen worden dat cafeïne (of koffie) de oogdruk kan verhogen, dan zou het klinisch relevant kunnen zijn om deze personen advies te geven met betrekking tot de gewoontes van cafeïne-inname.

Reflectie op eigen handelen.

In het zoeken van de artikelen zijn beperkingen aangebracht (exclusiecriteria). Deze criteria kunnen ervoor hebben gezorgd dat bruikbare artikelen geëxcludeerd zijn. Ook zijn niet alle beschikbare databanken gebruikt. Doordat mogelijk niet alle bruikbare artikelen gevonden zijn, kan onze conclusie vertekend zijn.

## Conclusie

Het antwoord op de vraag of een verschil optreedt in de intraoculaire druk door cafeïne-inname, bij mensen zonder glaucoom, met openkamerhoekglaucoom of bij mensen met een verhoogde kans op oculaire hypertensie, blijft onzeker. De twee onderzoeken die een significant niveau bereikt hebben, hebben beide gebruik gemaakt van cafeïne-inname via koffie (Espresso). Hierdoor lijkt het zo te zijn dat de inname van koffie na een bepaalde tijd meer effect heeft op de IOD dan de inname van andere cafeïnebronnen gebruikt in de onderzoeken.

Een statistische significantie is niet automatisch klinisch relevant. Voor de optometrist vindt op basis van deze studie geen verandering plaats in de praktijk.

### Aanbevelingen

Om uit te zoeken of koffie-inname meer effect op de IOD heeft dan andere cafeïnebronnen is meer onderzoek nodig waarbij koffie telkens de interventie is en de controlegroep wisselt in bron van cafeïne-toediening. Daarnaast is het nuttig om het effect van de verschillende bestanddelen uit koffie op de IOD te onderzoeken.

Om meer informatie te krijgen of cafeïne-inname meer of minder effect heeft op de IOD bij specifieke oogheelkundige condities, moeten de patiënten in groepen worden ingedeeld op basis van oogheelkundige conditie en allen dezelfde interventie ondergaan.

# Literatuurlijst

## Artikelen:

Abernethy, D.R., et al. (1985). Caffeine disposition in obesity. *British journal of clinical pharmacology*, 20, 61-66.

Ajayi, O.B., Ukwade, M.T. (2001). Caffeine an intraocular pressure in a Nigerian population. *Journal of Glaucoma*, 10:25-31

Avisar, R., Avisar, E., et al. (2002). Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36:992-995

Bourne, R.R., Stevens, G.A., et al. (2013). Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. *The lancet. Global Health*, 1(6):e339-49.

Chandra, P., Gaur, A., et al. (2011). Effect of caffeine on the intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 5:1623-9.

Chandrasekaran, S., Rochtchina, E., et al. (2005). Effects of cafeine on intraocular pressure: the blue mountains eye study. *Journal of Glaucoma*, 14(6):504-7

Gilland, K., Andress, D., et al. (1981). Ad lib caffeine consumption, symptoms of caffeinism, and academic performance. *The American journal of psychiatry*, 138(4):512-4.

Goa, F., Miller, J.P., et al. (2012). The effect of changes in intraocular pressure on the risk of primary open-angle glaucoma in patients with ocular hypertension: an application of latent class analysis. *BMC Medical research methodology*, 4;12:151.

Gordon, M.O., Beiser, J.A., et al. (2002). The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*, 120(6):714-20

Heijl, A., Aspberg, J., et al. (2011). The effect of different criteria on the number of patients blind from open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmology*, 10;11:31.

Ilechie, A.A. and Tetteh, S. (2011). Acute effects of consumption of energy drinks on intraocular pressure and blood pressure. *Clinical optometry*, 2011:3 5-12

Jiwani, A.Z., Rhee, D.J., et al. (2012). Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial. *Eye (London, England)*, 26(8):1122-30.

Kaufmann, C., Bachmann, L.M., et al. (2003). Intraocular pressure measurements using dynamic contour tonometry after laser in situ keratomileusis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(9):3790-4.

Ku, J.Y., Danesh-Meyer, H.V., et al. (2006). Comparison of intraocular pressure measured by Pascal dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry. *Eye (London, England)*, 20(2):191-8.

Leske, M.C., Connell, A.M., et al. (1995). Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Archives of ophthalmology*, 113(7):918-24.

Medeiros, F.A., Weinreb, R.N., et al. (2005). Validation of a predictive model to estimate the risk of conversion from ocular hypertension to glaucoma. *Archives of ophthalmology*, 123(10):1351-60.

Özkan, B., Yüksel, N., et al. (2008). The effect of caffeine on retrobulbar hemodynamics. *Current eye research*, 33(9):804-9

Qing, G., Zhang, S., et al. (2010). Functional MRI signal changes in primary visual cortex corresponding to the central normal visual field of patients with primary open-angle glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(9):4627-34.

Quigley, H.A. and Broman, A.T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British journal of ophthalmology*, 90(3):262-7.

Ramdas, W.D.1, Wolfs, R.C., et al. (2011). Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(9):6875-81

Resnikoff, S., Pascolini, D., et al. (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the world health organization*, 82(11):844-51.

Rogers, P.J. (2007). Caffeine, mood and mental performance in everyday life. *Nutrition Bulletin*, 32(1):84–89

Saccà, S.C., Pascotto, A., et al. (2005). Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology*, 123(4):458-63.

Tran, T., Niyadurupola, N., et al. (2014). Rise of intraocular pressure in a caffeine test versus the water drinking test in patients with glaucoma. *Clinical & experimental ophthalmology*, 42(5):427-32.

Toris, C.B.1, Yablonski M.E., et al. (1999). Aqueous humor dynamics in the aging human eye. *AM J Ophthalmol*, 127(4):407-12

Ulbricht, C., Conquer, J., et al. (2012). Caffeine Clinical Bottom Line: an evidence-based systematic review by the national standard research collaboration. *Alternative and complementary therapies*, vol. 18, no. 6.

Vasconcelos de Moraes, C.G., Castro Reis, A.S., et al. (2009). Intraocular pressure profile during the modified diurnal tension curve using Goldman applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics*, 24;2(1):29-32.

Wang, N.L., Friedman, D.S., et al. (2011). A population-based assessment of 24-hour intraocular pressure among subjects with primary open-angle glaucoma: the handan eye study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 3;52(11):7817-21.

#### **Boeken:**

Sinoo, M. (2007) *Evidence based practice: basisbegrippen onderzoek en kritisch lezen*. Ridderkerk, Luiten. p. 27, 52-53

#### **Websites:**

Farmacotherapeutisch Kompas (2014) *Farmacokinetiek*. Beschikbaar op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/voorna/i/inl%20farmacokinetiek.asp#09002b67805e9366> Geraadpleegd op 02-11-2014

World Health Organization (2014) Prevention of Blindness and Visual Impairment. Beschikbaar op: <http://www.who.int/blindness/publications/globaldata/en/> Geraadpleegd op 23-10-2014



Titelblad afbeelding:

<http://www.amuf.net/food-beverage/how-to-deal-with-caffeine-addiction/>

Geraadpleegd op 15-10-2014

## **Auteursrechten**

“De auteur verklaart het volledige auteursrecht op zijn/haar werk te bezitten. Hij vrijwaart de Opleiding Optometrie en Orthoptie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het artikel.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit artikel is, zonder toestemming van de Opleiding Optometrie of Orthoptie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het artikel, de Opleiding Optometrie of Orthoptie slechts vermelden na verleende toestemming.”