



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## **Individuelle Koffeinempfindlichkeit: Implikationen für eine personalisierte Schlafmedizin?**

Landolt, Hans Peter

**Abstract:** The prevalence of the insomnia syndrome and the effects of caffeine on sleep are in part genetically determined. Pharmacogenetic studies in humans demonstrate that functional polymorphisms of the genes encoding adenosine A2A receptors and dopamine transporters contribute to individual differences in impaired sleep quality by caffeine. The A2A receptor and dopamine transporter are preferentially expressed in the striatum. Together, these observations suggest that the striatum plays an important role in sleep-wake regulation. Individual caffeine sensitivity and A2A receptor genotype should be taken into account in the development of possible novel adenosine-based pharmacotherapies of sleep-wake disorders and neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease. This may permit the prediction of individual drug effects and improve the reliability of clinical trials.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002352>

Other titles: Self-rated Caffeine Sensitivity: Implications for Personalized Sleep Medicine?

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-127132>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Landolt, Hans Peter (2016). Individuelle Koffeinempfindlichkeit: Implikationen für eine personalisierte Schlafmedizin? *Praxis*, 105(10):563-568.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a002352>

## **Individuelle Koffeinempfindlichkeit: Implikationen für eine personalisierte Schlafmedizin?**

### **Self-rated caffeine sensitivity: implications for personalized sleep medicine?**

Autor: Hans Peter Landolt<sup>1,2,3</sup>

Institution: Universität Zürich

<sup>1</sup> Institut für Pharmakologie und Toxikologie

<sup>2</sup> Klinischer Forschungsschwerpunkt *Sleep & Health*

<sup>3</sup> Zürcher Zentrum für interdisziplinäre Schlafforschung (ZIS)

#### **Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Hans-Peter Landolt

Universität Zürich

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Winterthurerstrasse 190

8057 Zürich

e-mail: landolt@pharma.uzh.ch

#### **Im Artikel verwendete Abkürzungen**

BDZ            Benzodiazepine

GABA          $\gamma$ -Amino-buttersäure ( $\gamma$ -amino butyric acid)

ZNS            Zentrales Nervensystem

REM            rapid-eye-movement

nonREM       non-rapid-eye-movement

ADORA2A     Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor Gen

DAT	Dopamin-Transporter
<i>Dat</i> <sup>-/-</sup>	Dopamin-Transporter knock-out
SLC6A3	Dopamin-Transporter Gen (solute carrier family 6 [neurotransmitter transporter], member 6)
VLPO	ventro-lateraler prä-optischer Hypothalamus
CPu	nucleus caudatus/putamen
NAc	nucleus accumbens
LHA	lateraler Hypothalamus
TMN	nucleus tubero-mammillaris
Raphé	nucleus raphé dorsalis
LC	locus coeruleus
A <sub>2A</sub> R	Adenosin A <sub>2A</sub> Rezeptor
D <sub>2</sub> R	Dopamin D <sub>2</sub> Rezeptor

## Zusammenfassung

Sowohl die Prävalenz des Insomnie-Syndroms als auch die individuell unterschiedlichen Wirkungen von Koffein auf den Schlaf sind teilweise genetisch bedingt. Pharmakogenetische Studien zeigen, dass genetisch bedingte Unterschiede beim Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor und beim Dopamin-Transporter zur individuellen Koffeinempfindlichkeit in Bezug auf den Schlaf beitragen. Diese Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass das Striatum, wo der A<sub>2A</sub> Rezeptor und der Dopamin-Transporter hauptsächlich exprimiert werden, eine wichtige Gehirnstruktur für die Schlaf-Wachregulation darstellt. Eine Berücksichtigung der individuellen Koffeinempfindlichkeit und des A<sub>2A</sub> Rezeptor Genotyps bei der Entwicklung von neuen adenosin-basierten Pharmakotherapien zur Behandlung von Schlaf-Wachstörungen und neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson Krankheit könnte in Zukunft zur Voraussage von individuellen Wirkungen beitragen und die Aussagekraft von klinischen Studien verbessern.

## Abstract

The prevalence of the insomnia syndrome and the effects of caffeine on sleep are in part genetically determined. Pharmacogenetic studies in humans demonstrate that functional

polymorphisms of the genes encoding adenosine  $A_{2A}$  receptors and dopamine transporters contribute to individual differences in impaired sleep quality by caffeine. The  $A_{2A}$  receptor and dopamine transporter are preferentially expressed in the striatum. Together, these observations suggest that the striatum plays an important role in sleep-wake regulation. Individual caffeine sensitivity and  $A_{2A}$  receptor genotype should be taken into account in the development of possible novel adenosine-based pharmacotherapies of sleep-wake disorders and neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease. This may permit the prediction of individual drug effects and improve the reliability of clinical trials.

### **Resumé**

La prévalence du syndrome d'insomnie et les effets de la caféine sur le sommeil sont en partie génétiquement déterminés. Des études pharmacogénétiques montrent que des polymorphismes des gènes du récepteur adénoenergique  $A_{2A}$  et du transporteur de la dopamine contribuent aux différences interindividuelles de sensibilité du sommeil à la caféine. Ces résultats suggèrent que le striatum, structure cérébrale exprimant le récepteur  $A_{2A}$  et le transporteur de la dopamine, est important pour la régulation du sommeil. Le développement de nouvelles pharmacothérapies adénoenergiques des troubles du sommeil et de troubles neurodégénératifs comme la maladie de Parkinson devrait tenir compte des différences interindividuelles de sensibilité à la caféine et du génotype du récepteur  $A_{2A}$ . Ceci permettrait de prédire les différences interindividuelles des effets pharmacologiques et d'améliorer la pertinence des essais cliniques.

### **Schlüsselwörter**

Insomnie; Adenosin; Dopamin; Striatum; Pharmakogenetik

Insomnia; adenosine; dopamine; striatum; pharmacogenetics

Insomnie ; adénosine ; dopamine ; striatum ; pharmacogénétique

## **Einleitung**

Ein gestörter und nicht-erholsamer Schlaf und eine mit der Schlafstörung gekoppelte Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sind weit verbreitete Gesundheitsprobleme und gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch. Es ist mittlerweile gut dokumentiert, dass chronische Insomnie, gekennzeichnet durch Ein- und/oder Durchschlafstörungen und eine Einschränkung des Tagesbefindens, einen unabhängigen Risikofaktor für die spätere Manifestation psychischer und somatischer Erkrankungen darstellt [1]. Bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland wird die Prävalenz des Insomnie-Syndroms auf 5.7% geschätzt [2]; es ist damit die häufigste Schlafstörung im Erwachsenenalter. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 10% aller Patienten mit einer chronischen Insomnie fast jeden Tag verschreibungspflichtige Medikamente einnehmen [3]. Die meisten der im Handel erhältlichen und für Insomnie indizierten Medikamente sind Benzodiazepine (BDZ; z.B. Flurazepam) oder andere (z.B. Zolpidem) agonistische Modulatoren der durch GABA-Rezeptoren (*γ-amino butyric acid*) vom Typ-A (GABA<sub>A</sub>) regulierten hemmenden Neurotransmission im zentralen Nervensystem (ZNS). Deren Einnahme führt zu einer dosisabhängigen Reduktion der Wachheit (Sedation) und eventuell zur Induktion des Schlafs [4]. Obwohl die BDZ und anderen agonistischen GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Modulatoren bei richtiger, kurzzeitiger Anwendung im Allgemeinen wirksam und sicher sind, ist deren Einnahme mit beträchtlichen unerwünschten Wirkungen verbunden [5]. Dazu gehören Toleranz und Abhängigkeit und die Tatsache, dass sie keinen physiologischen Tiefschlaf induzieren [4]. Ein ideales Schlafmittel ist bis heute nicht erhältlich. Die Etablierung neuer Wirkprinzipien ist deshalb gegenwärtig eine der dringlichsten Fragen der medikamentösen Therapie der Insomnie. Um diesem Ziel näher zu kommen, ist das detaillierte Verständnis der genetischen und molekularen Mechanismen der Schlaf-Wachregulation beim Menschen notwendig.

## **Der Schlaf ist ein reichhaltiger und komplizierter Phänotyp**

Die Schlafstruktur und Schlafqualität, aber auch viele wichtige Aspekte der Stimmung und kognitiven Leistungsfähigkeit tagsüber, werden durch das fein regulierte Zusammenspiel des Schlafdrucks (der sogenannten Schlafhomöostase), der sich im Wachzustand aufbaut und im Schlaf abbaut, und der inneren Uhr bestimmt [6]. Ob ein Mensch ein Abend- oder ein Morgentyp ist oder zu den physiologischen Kurz- oder Langschläfern zählt, sind charakteristische Eigenschaften einzelner Individuen und teilweise genetisch bestimmt. Zwillingsstudien zeigen, dass die Erblichkeit der inter-individuellen Unterschiede beim Schlaf-Wachverhalten, beim Schlafprofil und bei der Schlafqualität verschieden stark

ausgeprägt sind (Tabelle 1). Merkmale, die die Schlafhomöostase widerspiegeln, wie zum Beispiel die Dauer des Tiefschlafs, die Dichte der schnellen Augenbewegungen im REM (rapid-eye-movement) Schlaf und die langsam-wellige Hirnstromaktivität im nonREM (non-rapid-eye-movement) Schlaf weisen eine sehr hohe Erblichkeit auf. Dies deutet darauf hin, dass der Schlaf-Wachregulation genetisch codierte Moleküle zugrunde liegen. Während die wichtigsten molekularen Bausteine der inneren Uhr in den letzten Jahren nach und nach entschlüsselt werden konnten, liegen die molekularen Grundlagen der Schlafhomöostase noch weitgehend im Dunkeln.

Nicht nur der gesunde Schlaf und seine biologische Regulation sondern auch das Auftreten von gewissen Schlafstörungen ist teilweise genetisch bestimmt (Tabelle 1). In Bezug auf die Insomnie wird die Erblichkeit auf 43-57% geschätzt [7]. Sie ist damit ungefähr gleich hoch wie die Erblichkeit des Koffeinkonsums und verschiedener Wirkungen von Koffein auf den Organismus [8]. Diese Parallele könnte wichtige Hinweise auf die Pathophysiologie des Insomnie-Syndroms und mögliche neue Therapien liefern. In der Tat stellt die Einnahme grosser Mengen von Koffein ein gut etabliertes Modell der Insomnie dar [9].

### **Die schlafstörende Wirkung von Koffein ist teilweise erblich**

Seit mehr als 100 Jahren wissen wir, dass Koffein als Wachmacher wirkt und das Einschlafen erschwert und die Schlaftiefe reduziert, wenn es vor dem Zubettgehen konsumiert wird [10]. Seit kurzem ist bekannt, dass Koffein auch das Ticken der inneren Uhr verzögert [11]. Die Wirkungen von Koffein auf den Schlaf sind inter-individuell jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt. Auf der einen Seite gibt es koffeinempfindliche Menschen, die viele Stunden vor dem Schlaf keinen Kaffee mehr zu sich nehmen können, weil sie in der Nacht sonst wach liegen, und auf der anderen Seite existieren Individuen, die sogar nach der Einnahme eines starken Kaffees unmittelbar vor dem Zubettgehen ungestört schlafen. Gemäss einer gross angelegten Studie bei ein- und zweieiigen Australischen Zwillingen beträgt die Erblichkeit einer koffeininduzierten Schlafstörung ungefähr 40% [12].

Koffein hemmt den Aufbau des Schlafdrucks und verzögert das Ticken der inneren Uhr, indem es die Bindungsstellen des hemmenden Neuromodulators Adenosin im ZNS kompetitiv blockiert [13]. Für die wachhaltende Wirkung von Koffein ist dabei in erster Linie die Blockierung des Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptors verantwortlich [14], der durch das Gen *ADORA2A* codiert wird. Aufgrund dieses Wirkungsmechanismus wurde die Hypothese formuliert, dass die ausgeprägten Unterschiede bei der Koffeinsensibilität mit genetisch bedingten Unterschieden beim *ADORA2A* Gen zusammen hängen könnten.

## **Der c.1976T>C Polymorphismus des *ADORA2A* Gens trägt zur Koffeinempfindlichkeit bei**

Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden mittels eines kurzen Internet-Fragebogens alle Studierenden der Universität Zürich und der ETH Zürich zur subjektiven Schlafqualität und zum Koffeinkonsum befragt. Auf einer 5-Punktskala zwischen den Extremwerten „sehr koffeinsensibel“ und „sehr koffeinunsensibel“ war die selbst eingeschätzte Koffeinsensibilität normal verteilt: die meisten Teilnehmenden an der Befragung bezeichneten sich als „durchschnittlich“ sensibel, während sich 1357 Teilnehmende als „koffeinsensibel“ und 1301 Teilnehmende als „koffeinunsensibel“ einschätzten [15]. Unabhängig davon, ob sie Kaffee/Koffein konsumierten oder nicht, waren Hinweise auf einen gestörten Schlaf (z.B. Schwierigkeiten einzuschlafen und häufiges Erwachen) bei der koffeinsensiblen Gruppe häufiger vorhanden als bei der koffeinunsensiblen Gruppe. Aber auch der Koffeinkonsum spielte eine Rolle. Bei den koffeinsensiblen Studierenden, die regelmässig Koffein konsumierten, betrug die Prävalenz der Insomnie-Symptome fast 10% und war signifikant höher als bei Probanden, die kein Koffein zu sich nahmen (Abbildung 1a). Bei den koffeinunsensiblen Befragungsteilnehmern war die Prävalenz der Insomnie-Symptome tiefer (~ 4%), lag im Bereich (4.8%) der gleichen Altersgruppe (18-39 Jahre) in Deutschland (Quelle: <http://de.statista.com>) und war von der Koffeinnahme unabhängig.

Genetische Untersuchungen bei sehr koffeinsensiblen und koffeinunsensiblen Studienteilnehmern zeigten ferner, dass eine bestimmte genetische Variante beim Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor tatsächlich mit der subjektiven Koffeinsensibilität assoziiert war [15]. In Übereinstimmung mit der eingangs erwähnten Hypothese war das C-Allel des funktionellen c.1976T>C Polymorphismus beim *ADORA2A* Gen bei koffeinsensiblen Probanden häufiger vorhanden, während das T-Allel bei koffeinunsensiblen Probanden häufiger vorlag (Abbildung 1b). Es ist bemerkenswert, dass eine grosse unabhängige Studie diesen Zusammenhang durch eine genomweite Analyse bestätigen konnte [16]; dies ist bei der Genetik von komplexen Merkmalen des Menschen sehr selten der Fall. Darüber hinaus wurde der kausale Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp durch die doppelblinde Verabreichung von Koffein im Labor untersucht. Diese Studien belegten, dass Koffein bei C-Allel Trägern des c.1976T>C Polymorphismus tatsächlich zu einer stärkeren Beeinträchtigung der subjektiven und objektiven Schlafqualität führt als bei T-Allel Trägern [15, 17].

## **Genetische Unterschiede beim Dopamin-Transporter tragen auch zur Koffeinempfindlichkeit bei**

Der Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptor ist im ZNS ungleichmässig verteilt und wird lokalspezifisch hauptsächlich im Striatum (Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium und Globus pallidus) exprimiert [18]. Das Striatum spielt bei der wachfördernden Wirkung von Koffein und bei der Schlaf-Wachregulation eine wichtige Rolle [19-22] und könnte auch an einer bestimmten Form der Insomnie beteiligt sein, der eine verminderte Rekrutierung des Nucleus caudatus durch orbitofrontale neuronale Netzwerke zugrunde liegt [23]. Es ist deshalb interessant, dass eine neue Studie den Schluss nahe legt, dass eine Koffeineinnahme mit dem Morgenessen die funktionellen Wechselwirkungen zwischen bestimmten neuronalen Netzwerken vermindert [24]. In der Tat, ein doppelter Espresso am Morgen hat messbare Folgen auf die Qualität des Schlafs in der Nacht [25].

Das Striatum empfängt Axone aus der Substantia nigra, die Dopamin als Neurotransmitter verwenden. Wie der  $A_{2A}$  Rezeptor sind Dopamin  $D_2$  Rezeptoren und der Dopamin-Transporter (DAT) hauptsächlich im Striatum exprimiert und regulieren die Aktivität von präfronto-striatalen Nerven-Netzwerken [26, 27]. Das DAT-Protein nimmt das in die Synapse frei gesetzte Dopamin wieder in die präsynaptische Zelle auf und beendet damit die Signalübertragung zwischen den Nervenzellen. Bei Mäusen führt die genetische Ausschaltung des DAT (*Dat*<sup>-/-</sup>) zu einer Reduktion des Tiefschlafs und einer Erhöhung der Wachzeit. Daneben reagieren die *Dat*<sup>-/-</sup> Mäuse sehr empfindlich auf die wachfördernde Wirkung von Koffein [28].

Beim Menschen liegt das Gen *SLC6A3* (solute carrier family 6 [neurotransmitter transporter], member 3), das die Bildung des DAT-Proteins codiert, natürlicherweise in verschiedenen Varianten vor. Eine bestimmte Gen-Ausprägung führt dazu, dass auf der Oberfläche der Nervenzellen weniger DAT-Proteine ausgebildet werden und somit die Signalübertragung über das Dopamin sehr effizient verläuft [29]. Aufgrund der Befunde bei den Versuchstieren wurde vermutet, dass die Träger dieser Genvariante eine ausgeprägte Koffeinsensibilität aufweisen.

Untersuchungen im Schlaflabor belegten, dass dies tatsächlich der Fall ist. Einerseits wurde gefunden, dass Probanden mit dieser Genvariante nach einer Nacht ohne Schlaf ein höheres Schlafbedürfnis aufwiesen und in der Erholungsnacht tiefer schliefen als Versuchspersonen, die mehr DAT-Proteine ausbildeten [30]. Andererseits reagierten Versuchspersonen mit weniger DAT-Protein und einer effizienten Dopamin-Übertragung auch stärker auf Koffein. Wurde ihnen während des Schlafentzugs die Menge Koffein verabreicht, die etwa in einem doppelten Espresso enthalten ist, schliefen sie weniger tief als ohne Stimulans. Eine entsprechende Beeinträchtigung der Schlaftiefe durch Koffein wurde dagegen bei den Probanden, die mehr DAT-Proteine ausbildeten und damit die Übertragung durch das Dopamin abbremsten, nicht beobachtet. Diese Befunde legen nahe,



dass auch Dopamin massgeblich an der homöostatischen Regulation des Schlafs und an der Verminderung der Schlaftiefe durch Koffein beteiligt ist.

### **Adenosinerge-dopaminerge Interaktion bei der Schlaf-Wachregulation: ein Szenario**

Die oben diskutierten pharmakogenetischen Studien suggerieren eine adenosinerge-dopaminerge Interaktion bei der homöostatischen Schlaf-Wachregulation, die wie folgt zustande kommen könnte. Adenosin fördert durch die Aktivierung von erregenden Adenosin  $A_{2A}$  Rezeptoren, die auf schlaf-aktiven Neuronen des ventro-lateralen prä-optischen (VLPO) Gebiet des Hypothalamus und Nucleus accumbens exprimiert sind, aktiv den Schlaf. Im Wachzustand führt die Aktivität von neuronalen Kernstrukturen im Hirnstamm und lateralen Hypothalamus, die einen Teil des aufsteigenden Wecksystems bilden, zur Aufrechterhaltung des kortikalen Arousals. Diese Strukturen werden im Schlaf durch GABA-erge Projektionen aus dem VLPO und Striatum gehemmt. Daneben führt die Aktivierung von striatalen Dopamin  $D_2$  Rezeptoren zu einer Hemmung des Nucleus accumbens. Koffein blockiert die  $A_{2A}$  Rezeptoren, enthemmt das aufsteigende Wecksystem und fördert damit die Wachheit durch seine Wirkung auf konvergierende adenosinerge und dopaminerge Signal-Netzwerke (Abbildung 2).

### **Schlussfolgerungen**

Nicht nur zur möglichen Verbesserung von Schlaf-Wachstörungen sondern auch zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson Krankheit stellt der  $A_{2A}$  Rezeptor eine vielversprechende neue Zielstruktur dar [31]. In ersten Studien bewirkte Koffein bei Patienten mit Parkinson Krankheit allerdings keine signifikante Verbesserung der Tagesschläfrigkeit [32]. Die hier diskutierten Untersuchungen belegen, dass eine Berücksichtigung der Koffeinempfindlichkeit und der Pharmakogenetik von Koffein zu klareren Resultaten und der möglichen Voraussage der individuellen Wirkung von neuen adenosin-basierten Pharmakotherapien beitragen könnten.

### **Verdankung**

Die erwähnten Arbeiten des Autors wurden durch den Schweizerischen Nationalfonds sowie den Universitären Forschungsschwerpunkt *Integrative Humanphysiologie* und den Klinischen Forschungsschwerpunkt *Sleep & Health* der Universität Zürich unterstützt.

Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### **Key messages**

- Die Erbllichkeit des Insomnie-Syndroms und der schlafstörenden Wirkung von Koffein betragen 40-50%
- Genetisch bedingte Unterschiede beim Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor und beim Dopamin Transporter tragen zur individuellen Koffeinempfindlichkeit bei
- Die Berücksichtigung der individuellen Koffeinempfindlichkeit könnte klarere Resultate bei der klinischen Prüfung von neu entwickelten adenosin-basierten Pharmakotherapien und die Voraussage individueller Pharmakon-Wirkungen ermöglichen

**Tabelle 1.** Geschätzte Erblichkeit von ausgewählten Schlafmerkmalen.

<b>Merkmal</b>	<b>Erblichkeit (<math>h^2</math>)</b>
Tageszeitliche Präferenz	45-52%
Subjektive Schlafqualität	44-46%
Schlafdauer	9-44%
Schlafarchitektur (Tiefschlaf, REM Schlaf)	50-95% (REM Dichte)
Hirnstromaktivität im Schlaf	96% (8-16 Hz Bereich)
Beispiele von Schlafstörungen	
<i>Sprechen im Schlaf, Bruxismus,</i>	54-70% (Kinder)
<i>Enuresis nocturna</i>	48-53% (Erwachsene)
<i>Restless-legs und verwandte Syndrome</i>	48-69%
<i>Insomnie-Syndrom</i>	43-57%

Die Erblichkeit oder Heritabilität (Symbol:  $h^2$ ) bezeichnet das Mass der Vererbbarkeit von Eigenschaften, bei deren phänotypischer Ausbildung sowohl die Gene als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen. REM Dichte: Anzahl schneller Augenbewegungen pro Minute REM Schlaf. Die Daten wurden folgender Übersicht entnommen: [33].

## Bibliographie

1. Nissen C, Frase L, Hajak G, Wetter TC: Hypnotika - Stand der Forschung. *Nervenarzt* 2014; 85: 67-76.
2. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch MA, Cohrs S: Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2013; 56: 740-748.
3. Riemann D, Baglioni C, Spiegelhalder K: Lack of sleep and insomnia. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2011; 54: 1296-1302.
4. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K: The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 2015; 14: 547-558.
5. Baglioni C, Spiegelhalder K, Nissen C, Hirscherr V, Frase L, Feige B, et al.: Insomnische Störungen - Herausforderungen und offene Fragen. *Somnologie* 2013; 17: 6-14.
6. Achermann P, Borbély AA. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine: Sleep homeostasis and models of sleep regulation*. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, MI: Elsevier Saunders; 2011. p. 431-444.
7. Watson NF, Goldberg J, Arguelles L, Buchwald D: Genetic and environmental influences on insomnia, daytime sleepiness, and obesity in twins. *Sleep* 2006; 29: 645-649.
8. Yang A, Palmer A, de Wit H: Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology* 2010; 211: 245-257.
9. Bonnet MH, Arand DL: Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep* 1992; 15: 526-536.
10. Clark I, Landolt HP: Coffee, caffeine, and sleep: a systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2016: in press.
11. Burke TM, Markwald RR, McHill AW, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, et al.: Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro. *Science Transl Med* 2015; 7: 305ra146.
12. Luciano M, Zhu G, Kirk KM, Gordon SD, Heath AC, Montgomery GW, et al.: "No thanks, it keeps me awake": The genetics of coffee-attributed sleep disturbance. *Sleep* 2007; 30: 1378-1386.

13. Landolt HP: Caffeine, the circadian clock, and sleep. *Science* 2015; 349: 1289-1289.
14. Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF, Schwarzschild MA, Fredholm BB, et al.: Adenosine A<sub>2A</sub>, but not A<sub>1</sub>, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nature Neurosci* 2005; 8: 858-859.
15. Rétey JV, Adam M, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, Berger W, et al.: A Genetic Variation in the Adenosine A<sub>2A</sub> Receptor Gene (*ADORA2A*) Contributes to Individual Sensitivity to Caffeine Effects on Sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 692-698.
16. Byrne EM, Johnson J, McRae AF, Nyholt DR, Medland SE, Gehrman PR, et al.: A Genome-Wide Association Study of Caffeine-Related Sleep Disturbance: Confirmation of a Role for a Common Variant in the Adenosine Receptor. *Sleep* 2012; 35: 967-975.
17. Bodenmann S, Hohoff C, Freitag C, Deckert J, Rétey JV, Bachmann V, et al.: Polymorphisms of *ADORA2A* modulate psychomotor vigilance and the effects of caffeine on neurobehavioral performance and sleep EEG after sleep deprivation. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 1904-1913.
18. Mori A. Adenosine Receptors in Neurology and Psychiatry. Mori A (ed.). London; Academic Press: 2014.
19. Von Economo C: Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930; 71: 249-259.
20. Lazarus M, Shen HY, Cherasse Y, Qu WM, Huang ZL, Bass CE, et al.: Arousal Effect of Caffeine Depends on Adenosine A(2A) Receptors in the Shell of the Nucleus Accumbens. *J Neurosci* 2011; 31: 10067-10075.
21. Zhang JP, Xu Q, Yuan XS, Cherasse Y, Schiffmann SN, d'Exaerde AD, et al.: Projections of nucleus accumbens adenosine A(2A) receptor neurons in the mouse brain and their implications in mediating sleep-wake regulation. *Front Neuroanat* 2013; 7.
22. Holst SC, Landolt HP: Sleep homeostasis, metabolism, and adenosine. *Curr Sleep Medicine Rep* 2015; 1: 27-37.
23. Stoffers D, Altena E, van der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, Voorn TA, Astill RG, et al.: The caudate: a key node in the neuronal network imbalance of insomnia? *Brain* 2014; 137: 610-620.
24. Poldrack RA, Laumann TO, Koyejo O, Gregory B, Hover A, Chen MY, et al.: Long-term neural and physiological phenotyping of a single human. *Nat Commun* 2015; 6: e8885.

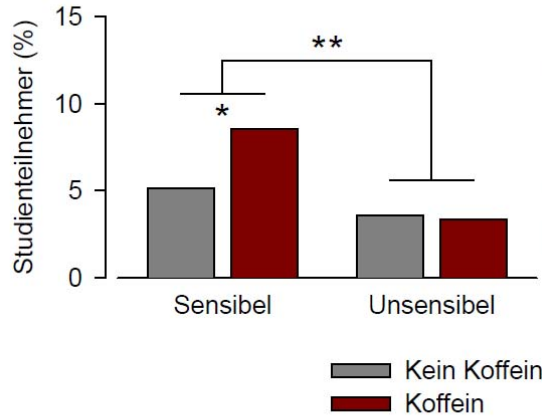
25. Landolt HP, Werth E, Borbély AA, Dijk DJ: Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Res* 1995; 675: 67-74.
26. Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Alexoff D, Zhu W, Telang F, et al.: Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain Clinical Implications. *JAMA* 2009; 301: 1148-1154.
27. Bertolino A, Fazio L, Di Giorgio A, Blasi G, Romano R, Taurisano P, et al.: Genetically Determined Interaction between the Dopamine Transporter and the D-2 Receptor on Prefronto-Striatal Activity and Volume in Humans. *J Neurosci* 2009; 29: 1224-1234.
28. Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM: Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21: 1787-1794.
29. Shumay E, Chen J, Fowler JS, Volkow ND: Genotype and Ancestry Modulate Brain's DAT Availability in Healthy Humans. *Plos One* 2011; 6.
30. Holst SC, Bersagliere A, Bachmann V, Berger W, Achermann P, Landolt HP: Dopaminergic Role in Regulating Neurophysiological Markers of Sleep Homeostasis in Humans. *J Neurosci* 2014; 34: 566-573.
31. Chen JF, Eltzschig HK, Fredholm BB: Adenosine receptors as drug targets - what are the challenges? *Nature Rev Drug Discov* 2013; 12: 265-286.
32. Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, Charland K, Pelletier A, Moscovich M, et al.: Caffeine for treatment of Parkinson disease A randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 651-658.
33. Landolt H-P, Dijk DJ. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine: Genetics bases of sleep in healthy humans*. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis, MI: Elsevier Saunders; 2016. In press.

## Legenden

**Abbildung 1.** Der c.1976T>C Polymorphismus des *ADORA2A* Gens trägt zur Koffeinempfindlichkeit bei. **(A)** Anzahl koffeinsensibler und koffeinsensibler Studienteilnehmer (in %) mit Anzeichen von „Insomnie“-Symptomen (verlängerte Einschlafzeit und häufiges Erwachen). Graue Balken: ohne Koffeinkonsum; rote Balken: mit Koffeinkonsum. Gesamte Stichprobe: n = 4'331. **(B)** Verteilung der C- (grau) und T-Allele (grün) des funktionellen c.1976T>C Polymorphismus bei koffeinsensiblen und koffeinunsensiblen Probanden.  
\*\* p < 0.001; \* p < 0.06 ( $\chi^2$  Wahrscheinlichkeitstest)

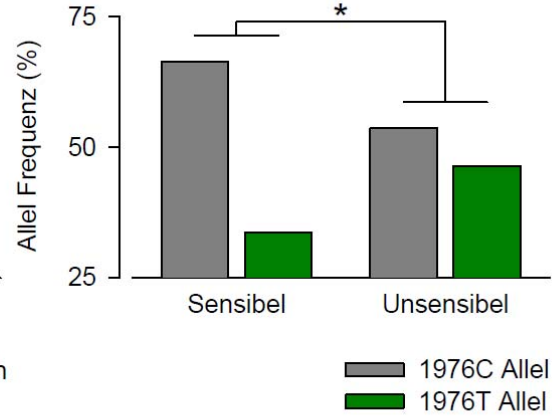
**Abbildung 2.** Hypothetische konvergierende adenosinerge-dopaminerge Mechanismen der Schlaf-Wachregulation beim Menschen und deren Beeinflussung durch Koffein. Schematische Darstellung von Schlaf- (rot und orange) und Wachheit-fördernden (blau und oliv) Strukturen. Der reticulo-thalamo-corticale Weg des aufsteigenden Wecksystems ist nicht eingezeichnet. CPU: nucleus caudatus/putamen. NAc: nucleus accumbens. VLPO: ventro-lateraler prä-optischer Hypothalamus. LHA: lateraler Hypothalamus. TMN: nucleus tubero-mammillaris. Raphé: nucleus raphé dorsalis. LC: locus coeruleus. A<sub>2A</sub>R: Adenosin A<sub>2A</sub> Rezeptor. D<sub>2</sub>R: Dopamin D<sub>2</sub> Rezeptor.

### Prävalenz der «Insomnie»



1357 sensible Probanden  
1301 unsensible Probanden

### ADORA2A Allele



58 sensible Probanden  
84 Unsensible Probanden



