

# L-Teanin: Pregledni Rad o Neurofarmakologiji, Kliničkoj Učinkovitosti i Farmakogenetici

**Autor: Davor Moravek**

## Sažetak

L-teanin, jedinstvena neproteinogena aminokiselina iz biljke čaja (*Camellia sinensis*), predmet je značajnog znanstvenog interesa zbog svojih psihoaktivnih svojstava. Ovaj pregledni rad pruža sveobuhvatnu sintezu njegovih mehanizama djelovanja, kliničke (ne)učinkovitosti, sinergijskih učinaka i ključnih metodoloških nedostataka u postojećoj literaturi. Temeljni mehanizam L-teanina uključuje višestruku modulaciju neurotransmiterskih sustava; on prelazi krvno-moždanu barijeru, modulira glutamatne (NMDA, AMPA) i GABAergičke sustave te, kako je empirijski potvrđeno *in vivo*, uzrokuje značajno povećanje oslobađanja dopamina (Yokogoshi i sur., 1998; Taira, K. i sur., 2025).

Klinička slika je izrazito nijansirana. Analiza potvrđuje da je L-teanin učinkovit za upravljanje akutnim, subkliničkim stresom kod zdravih osoba (Kimura i sur., 2007) i može poboljšati san kod ADHD-a (Lyon i sur., 2011). Međutim, dokazi visoke kvalitete pokazuju da je L-teanin *neučinkovit kao monoterapija* za temeljne simptome dijagnosticiranih psihijatrijskih poremećaja, uključujući generalizirani anksiozni poremećaj (GAD) (Sarris i sur., 2019) i poremećaj pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) (Kahathuduwa i sur., 2020). Zanimljivi, ali preliminarni dokazi ukazuju na potencijalnu aditivnu ulogu u liječenju shizofrenije, posebno u kombinaciji s pregnenolonom (Kardashev i sur., 2018).

Poseban fokus stavljen je na spekulativni farmakogenetski model koji uključuje polimorfizam COMT gena. Hipoteza sugerira da bi klinički odgovor na L-teanin mogao ovisiti o COMT Val158Met genotipu. Rad analizira kako se ova hipoteza povijesno vezala uz EGCG (epigallocatehin galat) iz zelenog čaja, ali suprotstavlja *in vitro* mehanističke podatke s novijim *in vivo* spoznajama koje, zbog izrazito niske bioraspoloživosti EGCG-a (Yuan i sur., 2021), dovode u pitanje kliničku izvedivost ove sinergije. Rad također identificira ključne metodološke nedostatke u literaturi, poput nedostatka studija o dugoročnoj toleranciji i sustavnog neizvješćavanja o veličini učinka, te predlaže smjerove za buduća istraživanja usmjerena na farmakogenetski definirane populacije.

**Ključne riječi:** L-teanin, neurofarmakologija, COMT, farmakogenetika, ADHD, GAD, shizofrenija, dopamin, kofein, EGCG, pregledni rad, tolerancija, veličina učinka

## Abstract

L-theanine, a unique non-proteinogenic amino acid from the tea plant (*Camellia sinensis*), is a subject of significant scientific interest due to its psychoactive properties. This review provides a comprehensive synthesis of its mechanisms of action, clinical (in)efficacy, synergistic effects, and key methodological gaps in the existing literature. L-theanine's fundamental mechanism involves multi-system neurotransmitter modulation; it crosses the blood-brain barrier, modulates glutamate (NMDA, AMPA) and GABAergic systems, and as empirically confirmed by *in vivo* studies, causes a significant increase in dopamine release (Yokogoshi et al., 1998; Taira, K. et al., 2025).

The clinical picture is highly nuanced. The analysis confirms L-theanine is effective for managing acute, subclinical stress in healthy individuals (Kimura et al., 2007) and may improve sleep in ADHD (Lyon et al., 2011). However, high-quality evidence shows L-theanine is *ineffective as a monotherapy* for the core symptoms of diagnosed psychiatric disorders, including Generalized Anxiety Disorder (GAD) (Sarris et al., 2019) and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) (Kahathuduwa et al., 2020). Interesting, albeit preliminary, evidence points to a potential additive role in schizophrenia treatment, particularly in combination with pregnenolone (Kardashev et al., 2018).

A special focus is placed on the speculative pharmacogenetic model involving the COMT gene polymorphism. The hypothesis suggests that the clinical response to L-theanine might depend on the COMT Val158Met genotype. The paper analyzes how this hypothesis has historically been linked to EGCG (epigallocatechin gallate) from green tea but contrasts *in vitro* mechanistic data with recent *in vivo* findings which, due to EGCG's extremely low bioavailability (Yuan et al., 2021), call the clinical feasibility of this synergy into question. The paper also identifies key methodological gaps, such as the lack of long-term tolerance studies and systematic underreporting of effect sizes and proposes future research directions focused on pharmacogenetically defined populations.

**Keywords:** L-theanine, neuropharmacology, COMT, pharmacogenetics, ADHD, GAD, schizophrenia, dopamine, caffeine, EGCG, review, tolerance, effect size

## Uvod

L-teanin ( $\gamma$ -glutamiletilamid) je neproteinogena aminokiselina koja se gotovo isključivo nalazi u biljci čaja (*Camellia sinensis*), gdje je odgovoran za karakterističan „umami“ okus (Juneja i sur., 1999). Znanstveni interes za L-teanin proizlazi iz njegove sposobnosti da inducira stanje „budne opuštenosti“, fenomen karakteriziran povećanom snagom alfa moždanih valova (Nobre i sur., 2008). Za razliku od tradicionalnih anksiolitika (npr. benzodiazepina), L-teanin ne uzrokuje pospanost, što ga čini atraktivnim predmetom istraživanja.

Njegova neurofarmakološka svojstva su složena. Prelaskom krvno-moždane barijere, L-teanin utječe na više neurotransmiterskih sustava. Primarno, djeluje kao antagonist NMDA receptora i agonist AMPA i kainatnih receptora (Kakuda i sur., 2002). Međutim, njegov najznačajniji učinak, potvrđen *in vivo* mikrodijalizom u štakora, jest povećanje oslobađanja dopamina u striatumu (Yokogoshi i sur., 1998) i, što je ključno za farmakogenetsku hipotezu, u prefrontalnom korteksu (PFC) (Taira, K. i sur., 2025). Ovaj dopaminergički učinak ključan je za razumijevanje njegovog utjecaja na raspoloženje, motivaciju i kognitivne funkcije.

Unatoč obećavajućim mehanističkim podacima, klinička primjena L-teanina ostaje predmet rasprave. Dok neke studije pokazuju jasan učinak na smanjenje stresa kod zdravih pojedinaca (Kimura i sur., 2007; White i sur., 2016), njegova učinkovitost u liječenju definiranih psihijatrijskih poremećaja znatno je slabija. Primjerice, kod generaliziranog anksioznog poremećaja (GAD) (Sarris i sur., 2019) i ADHD-a (Kahathuduwa i sur., 2020), L-teanin kao monoterapija nije pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo.

Ovaj raskorak između mehanizma (povećanje dopamina) i kliničkog ishoda (nedostatak učinkovitosti kod GAD/ADHD) predstavlja središnju zagonetku. Jedno od mogućih objašnjenja leži u farmakogenetici, specifično u polimorfizmu enzima Katehol-O-metiltransferaze (COMT). COMT je ključan enzim za razgradnju dopamina u prefrontalnom korteksu. Hipoteza, koja je centralni dio ovog pregleda, jest da učinkovitost L-teanina može ovisiti o COMT genotipu pojedinca.

Nadalje, L-teanin se rijetko konzumira izolirano; najčešće se unosi putem zelenog čaja, koji sadrži i EGCG (epigallocatehin galat). EGCG je poznati inhibitor COMT enzima *in vitro* (Lu i sur., 2003). Stoga, *teorijski model* sugerira da bi sinergija L-teanina (povećanje dopamina) i EGCG-a (smanjenje razgradnje dopamina) mogla biti klinički relevantna. Međutim, ključni problem ovog modela, kojim će se ovaj rad baviti, jest jaz između *in vitro* obećanja i *in vivo* stvarnosti. Novija farmakokinetička istraživanja na ljudima pokazuju da EGCG, zbog izrazito niske bioraspoloživosti i brze biotransformacije, ne uspijeva postići koncentracije potrebne za inhibiciju COMT-a u klinički relevantnim dozama (Yuan i sur., 2021).

Ovaj pregledni rad ima tri cilja:

Sintetizirati trenutno znanje o neurofarmakologiji L-teanina.

Kritički procijeniti kliničke dokaze o učinkovitosti L-teanina, razlikujući učinke na zdravu populaciju od onih na kliničke populacije (GAD, ADHD, shizofrenija).

Detaljno analizirati i kritički procijeniti farmakogenetsku hipotezu COMT/EGCG, koristeći *in vivo*

farmakokinetičke podatke kao objašnjenje za nedostatak kliničkih dokaza.

### **Neurofarmakologija L-Teanina: Mehanizmi Djelovanja**

Mehanizam djelovanja L-teanina često se pojednostavljuje na „povećanje alfa valova“. Iako je taj neurofiziološki potpis točan (Nobre i sur., 2008), on je tek posljedica složenih neurokemijskih interakcija.

#### **Utjecaj na Glutamatni Sustav**

Kao strukturni analog glutamata, L-teanin djeluje kao slab antagonist glutamatnih receptora (AMPA, kainat) i parcijalni ko-agonist na NMDA receptorima. Njegov afinitet je mikromolaran (slabiji od glutamata), što sugerira modulacijsku, a ne blokirajuću ulogu (Kakuda i sur., 2002; Nathan i sur., 2006). Ova dvojaka uloga (antagonist na NMDA, agonist na AMPA/Kainat) ključna je za njegovo djelovanje. Dok blokiranje NMDA receptora smanjuje „buku“ u sustavu, aktivacija AMPA receptora može poboljšati sinaptičku plastičnost (LTP), što je temelj učenja i pamćenja.

#### **Pojačavanje GABAergičkog sustava**

L-teanin dosljedno povećava razinu gama-aminomaslačne kiseline (GABA), primarnog inhibicijskog neurotransmitera (Kim i sur., 2019). Povećanje GABA-e vjerojatno doprinosi anksiolitičkom i smirujućem učinku te objašnjava sinergiju s kofeinom.

#### **Središnji Učinak: Modulacija Dopamina**

Najvažniji neurofarmakološki učinak L-teanina jest njegova sposobnost modulacije dopaminergičkog sustava. Studije in vivo mikrodijalize na štakorima pružile su neoborive dokaze: **Povećanje Oslobađanja Dopamina:** Primjena L-teanina dovodi do statistički značajnog povećanja izvanstanične koncentracije dopamina u striatumu (Yokogoshi i sur., 1998) i prefrontalnom korteksu (PFC) (Taira, K. i sur., 2025).

**Mehanizam:** Oslobađanje dopamina posredovano je NMDA receptorima (blokira ga AP-5) i glicinskom signalizacijom (blokira ga strihnin), što objašnjava uravnoteženi (inhibitorno-stimulativni) učinak (Yokogoshi i sur., 1998; Yamada i sur., 2005).

#### **Neuroprotekcija i Alfa Moždani Valovi**

L-teanin štiti dopaminergičke neurone od neurotoksičnosti izazvane viškom dopamina, ali to čini indirektno, povećavajući antioksidans glutation (GSH) u astrocitima (Takeshima i sur., 2016). Najupečatljiviji neurofiziološki potpis L-teanina jest značajno povećanje aktivnosti alfa moždanih valova (8–12 Hz) unutar 40 minuta od primjene, što je povezano sa stanjem „budne opuštenosti“ (wakeful relaxation) (Nobre i sur., 2008).

## Klinička Učinkovitost: Raskorak Između Mehanizma i Ishoda

Unatoč snažnim pretkliničkim dokazima o dopaminergičkom djelovanju, klinička slika L-teanina je mješovita. Rigorozna analiza otkriva jasan obrazac: L-teanin je učinkovit u modulaciji stresa kod zdravih osoba, ali dosljedno ne uspijeva pokazati učinkovitost kao monoterapija za dijagnosticirane psihijatrijske poremećaje. (Vidi Tablicu 1).

### Učinci na zdravu populaciju i kogniciju

**Akutni stres i anksioznost:** Ovo je područje s najsnažnijim dokazima. Doze od 200–400 mg značajno smanjuju subjektivni stres i fiziološke markere stresa (npr. otkucaje srca) kod zdravih odraslih osoba izloženih akutnim stresorima (Kimura i sur., 2007; Hidese i sur., 2019; White i sur., 2016).

**Radno pamćenje i pažnja:** Dokazi su obećavajući, ali skromni. Studija Babe i sur. (2021) na 50 sudionika ( $N=50$ ) pokazala je da je jedna doza L-teanina poboljšala vrijeme reakcije i smanjila broj pogrešaka u zadacima radnog pamćenja. Međutim, druga istraživanja (npr. neregistrirana počasna teza Williams, 2017) nisu pronašla značajan utjecaj na kognitivne sposobnosti.

### Neučinkovitost kod Generaliziranog Anksioznog Poremećaja (GAD)

Najupečatljiviji dokaz neuspjeha L-teanina u kliničkoj populaciji dolazi iz studije Sarris i sur. (2019). U ovom visokokvalitetnom RCT-u na 46 pacijenata ( $N=46$ ) s dijagnosticiranim GAD-om, L-teanin (450–900 mg/dan) primijenjen je kao adjuvantna terapija. Rezultati su bili nedvosmisleni: nakon 8 tjedana, L-teanin nije pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo ( $p=0.73$ ). Ovaj nalaz je ključan jer sugerira da, iako L-teanin može smanjiti stres, on ne utječe na temeljnu patološku anksioznost koja karakterizira GAD.

### Neučinkovitost kod ADHD-a (Monoterapija)

Sličan obrazac viđen je i kod ADHD-a. Studija Kahathuduwa i sur. (2020) istraživala je učinke L-teanina na 5 dječaka ( $N=5$ ) s dijagnosticiranim ADHD-om. Sam L-teanin (monoterapija) nije pokazao statistički značajne učinke na temeljne simptome, a potencijalno je čak i pogoršao inhibitornu kontrolu ( $p=0.053$ ).

Značajno je, međutim, da je studija Lyon i sur. (2011) na 98 dječaka ( $N=98$ ) s ADHD-om pronašla poboljšanje u kvaliteti sna (mjereno aktigrafijom) pri dozi od 400 mg/dan, iako temeljni simptomi ADHD-a nisu mjereni.

### Potencijalna uloga kod Shizofrenije (Adjunktivna terapija)

Ovo je područje koje je često zanemareno u novijim sažetim pregledima.

**Kao monoterapija:** Studija Ritsner i sur. (2010–2011) pokazala je da L-teanin sam (400 mg/dan) smanjuje anksioznost i *pozitivne simptome* shizofrenije, ali *nema učinka na negativne simptome*.

**Kao aditivna terapija (s pregnenolonom):** Studija Kardashev i sur. (2018) koja je koristila L-teanin (400 mg/dan) + Pregnenolon (50 mg/dan) *jest* pronašla poboljšanje *negativnih simptoma*. Međutim, kako Ritsner i sur. (2014) pokazuje da pregnenolon *sam* poboljšava negativne

simptome, ovo nije dokaz sinergije, već vjerojatno *komplementarnog aditivnog učinka*: pregnenolon djeluje na negativne simptome, a L-teanin na komorbidnu anksioznost.

**Tablica 1: Sažetak ključnih kliničkih studija o L-teaninu**

| Studij a                            | Populacija (N)             | Dizajn           | Doza i Trajanje                       | Ishod                              | Rezultat                   | Veličina Učinka (d) | Ključno Ograničenje                                  |
|-------------------------------------|----------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------------------------------|
| Sarris i sur. (2019)                | GAD pacijenti (N=46)       | RCT, adjunktivna | 450–900 mg/dan (titrirano, 8 tjedana) | Simptomi GAD-a (HAMA)              | Nema razlike ( $p=0.73$ )  | NR                  | Heterogena populacija bez genotipske stratifikacije. |
| Kahat huduwa i sur. (2020)          | Dječaci s ADHD-om (N=5)    | RCT, crossover   | 200 mg (jednokratno)                  | Simptomi ADHD-a                    | Nema učinka (monoterapija) | $\approx 1.04$      | Izuzetno mali uzorak (N=5), iako crossover dizajn.   |
| Lyon i sur. (2011)                  | Dječaci s ADHD-om (N=98)   | RCT              | 400 mg/dan (6 tjedana)                | Objektivne mjere sna (aktigrafija) | Značajno poboljšanje       | NR                  | Nisu mjereni temeljni simptomi ADHD-a.               |
| Hidese i sur. (2019)                | Zdravi odrasli (N=30)      | RCT, crossover   | 200 mg/dan (4 tjedna)                 | Akutni stres (STAI)                | Značajno smanjenje         | NR                  | Subklinička, zdrava populacija.                      |
| Baba i sur. (2021)                  | Sredovječni/stariji (N=50) | RCT              | 100.6 mg (jednokratno)                | Radno pamćenje                     | Značajno poboljšanje       | NR                  | Učinak viđen samo nakon jednokratne doze.            |
| Hidese i sur. (2017)                | Pacijenti s MDD-om (N=20)  | Open-label       | 250 mg/dan (8 tjedana)                | Simptomi depresije                 | Veliki učinak              | $\approx 1.30$      | Open-label dizajn (bez placeba).                     |
| NR = Not Reported (Nije izvješteno) |                            |                  |                                       |                                    |                            |                     |                                                      |

## Sinergijski Učinci i Interakcije

### Kompenzacijska modulacija s Kofeinom

Kombinacija L-teanina i kofeina (obično u omjeru 2:1) često se naziva sinergijom. Više studija (npr. Owen i sur., 2008) pokazalo je da kombinacija poboljšava brzinu i točnost u zadacima pažnje te smanjuje subjektivni umor, istovremeno ublažavajući negativne učinke kofeina poput „treme“ i anksioznosti.

Termin „antagonistička ravnoteža“ je deskriptivno koristan, ali farmakološki neprecizan jer ne djeluju na isti receptor. Prikladniji termin bio bi „kompenzacijska neuromodulacija“: L-teanin (povećavajući GABA-u) vjerojatno kompenzira prekomjernu ekscitaciju kofeina (adenozinskog antagonista), stvarajući optimalnu ravnotežu (Dasdelen i sur., 2022).

### Aditivni učinak s Katehinima (EGCG)

Ova interakcija ključna je za farmakogenetsku hipotezu i detaljno je obrađena u sljedećem odjeljku. Mehanizam je teorijski aditivan: L-teanin povećava oslobađanje dopamina („dotok“), dok EGCG inhibira COMT, enzim koji razgrađuje dopamin („odljev“) (Chen i sur., 2005).

## Farmakogenetika: Rješavanje Zagonetke Pomoću COMT-a

Kako pomiriti snažan mehanistički dokaz (povećanje dopamina) s kliničkim neuspjehom kod ADHD-a i GAD-a? Odgovor možda leži u individualnim genetskim razlikama, specifično u enzimu Katehol-O-metiltransferazi (COMT).

### Uloga COMT-a u Metabolizmu Dopamina

COMT je ključni enzim odgovoran za razgradnju dopamina u prefrontalnom korteksu (PFC) (Chen i sur., 2004). Najpoznatiji polimorfizam COMT gena je Val158Met (rs4680), koji rezultira dramatično različitom enzimskom aktivnošću:

**Val/Val Genotip („Ratnici“):** Enzim visoke aktivnosti; brzo razgrađuje dopamin, što dovodi do nižih bazalnih razina dopamina.

**Met/Met Genotip („Paničari“):** Enzim niske aktivnosti (3–4 puta sporiji); dopamin se razgrađuje sporo, što dovodi do viših bazalnih razina.

### Spekulativna Hipoteza: COMT kao Ključni Modulator

Središnja spekulativna hipoteza jest da klinička učinkovitost L-teanina ovisi o COMT genotipu:

**Kod Val/Val („Ratnika“):** Ovi pojedinci imaju niske bazalne razine dopamina. L-teanin, povećavajući oslobađanje dopamina, pomaže „normalizirati“ razine, dovodeći ih u optimalni raspon. Ovdje se očekuje najveća klinička učinkovitost.

**Kod Met/Met („Paničara“):** Ovi pojedinci već imaju visoke bazalne razine. Dodatno povećanje dopamina uzrokovano L-teaninom moglo bi gurnuti sustav u „preopterećenje“, što dovodi do smanjenja performansi ili povećane anksioznosti (model „obrnute U-krivulje“).

Ova hipoteza objašnjava zašto L-teanin ne uspijeva u općim kliničkim studijama (npr. Sarris i sur., 2019): učinci se vjerojatno statistički poništavaju jer se miješaju „Ratnici“ (kojima pomaže) i



„Paničari“ (kojima odmaže).

Uloga EGCG-a: Jaz Između In Vitro Teorije i In Vivo Stvarnosti

Hipoteza o COMT-u (Točka 5.2) povijesno se često povezivala s EGCG-om, glavnim polifenolom u zelenom čaju. Teorija je bila da L-teanin povećava dopamin, a EGCG (kao inhibitor COMT-a) smanjuje njegovu razgradnju (Lu i sur., 2003).

Međutim, ovaj elegantni teorijski model se raspada pri susretu s podacima o farmakokinetici kod ljudi (in vivo).

**Ekstremno Niska Bioraspoloživost:** EGCG prolazi kroz ekstenzivnu biotransformaciju u crijevima i jetri. Rezultat je sistemska bioraspoloživost koja je često zanemariva i preniska da bi se postigle koncentracije potrebne za inhibiciju COMT-a (Yuan i sur., 2021).

**Korekcija Inferentnog Skoka:** Čak i studije koje povezuju COMT genotip s EGCG-om, poput Inoue-Choi i sur. (2010), su korelacijske. Ta studija je pronašla *korelaciju* između Met/Met genotipa i viših razina EGCG metabolita u urinu. To ne dokazuje uzročno-posljedičnu vezu (npr. smanjenu ekskreciju) niti klinički značaj za koncentracije u mozgu.

Stoga, iako je EGCG/COMT hipoteza često citirana, ona nije podržana trenutnim *in vivo* dokazima. Vjerojatno je da konzumacija zelenog čaja u standardnim dozama ne postiže klinički relevantnu inhibiciju COMT-a.



## Dugoročna Upotreba, Tolerancija i Doziranje

Ovo je ključno praktično pitanje koje je u potpunosti zanemareno u kratkim pregledima.

### Sigurnost i Farmakokinetika

**Sigurnost:** Kliničke studije potvrđuju da je L-teanin siguran i dobro podnošljiv u dozama do 900 mg/dan u razdobljima do 8–12 tjedana (Sarris i sur., 2019; Baba i sur., 2021; Moshfeghinia i sur., 2024). Američka FDA dodijelila mu je status GRAS (Generally Recognized as Safe).

**Farmakokinetika:** Ima kratak poluživot (cca 54–78 minuta kod ljudi) i *ne akumulira se* u tijelu (Yamaura i sur., 2024). Ne uzrokuje ovisnost niti sindrom ustezanja.

### Pitanje farmakološke tolerancije

Ključni nalaz jest da ne postoji nijedna formalno dizajnirana klinička studija koja bi specifično istražila razvoj farmakološke tolerancije (smanjenje učinka) pri dugoročnoj upotrebi L-teanina. Nerecenzirani, anegdotalni izvještaji korisnika često sugeriraju da se subjektivni učinci „smanjuju s vremenom“.

Zbog potpunog nedostatka dugoročnih kliničkih podataka, ali prisutnosti anegdotskih izvještaja, „cikliranje“ (uvođenje periodičnih pauza, npr. 5 dana uzimanja, 2 dana pauze) prakticira se u nekim korisničkim zajednicama. Važno je naglasiti da je ovo strategija iz predostrožnosti bez ikakve empirijske potvrde i ne predstavlja kliničku preporuku.

### Preporuke za doziranje (temeljem kliničkih studija)

**Akutni stres (zdrave osobe):** 200–400 mg po potrebi.

**Poboljšanje sna (Nesanica uzrokovana anksioznošću):** 200–400 mg, 30–60 minuta prije spavanja.

**ADHD (adjunktivna terapija za san kod djece):** 400 mg dnevno (podijeljeno u 2x200 mg) (Lyon i sur., 2011). *Primjena kod djece zahtijeva liječnički nadzor.*

**Sinergija s kofeinom (Fokus):** Omjer 2:1 (npr. 200 mg L-teanina, 100 mg kofeina).

## Metodološki Nedostaci i Preporuke za Buduća Istraživanja

Sinteza literature otkriva nekoliko fundamentalnih nedostataka koji koče napredak u ovom polju.

### Sustavno Zanemarivanje Veličine Učinka (Effect Size)

Kritičan metodološki propust jest fokusiranje na P-vrijednosti (statističku značajnost) uz zanemarivanje veličine učinka (kliničke značajnosti). Mnoge ključne studije (uključujući Sarris i sur., 2019) ne izvještavaju o Cohenovim  $d$  vrijednostima, što onemogućuje kvalitetnu meta-analizu.

Paradoksalno, studije koje jesu izvijestile o veličini učinka pokazuju iznenađujuće snažne signale, ali u specifičnim, malim uzorcima:

**Hidese i sur. (2017):** U *open-label* studiji (dizajnu bez placebo kontrole) na pacijentima s MDD-om, L-teanin je pokazao vrlo veliku veličinu učinka (Cohenov  $d \approx 1.30$ ). Međutim, ovaj nalaz mora se interpretirati s izuzetnim oprezom; *open-label* dizajn u populaciji s visokim placebo odgovorom (poput MDD-a) *gotovo sigurno precjenjuje* stvarni farmakološki učinak *zbog malog uzorka* ( $N=20$ ) *i visokog placebo odgovora u MDD populaciji*.

**Kahathuduwa i sur. (2020):** U maloj ( $N=5$ ) *crossover* studiji na dječacima s ADHD-om, akutna primjena L-teanina (sa i bez kofeina) pokazala je vrlo veliku veličinu učinka na kompozitnim mjerama kognicije ( $d \approx 1.04$ ).

Ovi podaci (veliki učinci u malim studijama vs. nedostatak učinka u velikim, miješanim studijama) snažno podupiru farmakogenetsku hipotezu (Točka 5.2): L-teanin vjerojatno ima snažan učinak, ali samo na specifičnu podskupinu populacije (npr. Val/Val genotip).

## Ključni Nedostaci i Preporuke za Istraživanja

**Farmakogenetska veza (Primarni nedostatak):** Ne postoji nijedna objavljena klinička studija koja istražuje učinke L-teanina (kao monoterapije) na ishod (npr. ADHD, anksioznost) uz istovremenu stratifikaciju pacijenata prema *COMT* Val158Met genotipu.

**Preporuka:** Dizajnirati RCT koji uspoređuje L-teanin s placebo *samo* kod pacijenata s dijagnosticiranim ADHD-om (ili GAD-om) koji imaju *COMT* Val/Val genotip. Uključiti Met/Met kohortu za usporedbu.

**Dugoročna tolerancija (Sekundarni nedostatak):** Ne postoje formalne kliničke studije o dugoročnoj toleranciji (>12 tjedana).

**Preporuka:** Provesti dugoročno (npr. 6-mjesečno) ispitivanje kako bi se pratilo održava li se učinak ili se smanjuje (dokaz tolerancije).

### Dekonstrukcija aditivnih učinaka:

**Preporuka (Shizofrenija):** Provesti 4-kraku studiju (Placebo vs. L-Teanin sam vs. Pregnenolon sam vs. L-Teanin+Pregnenolon) kako bi se razriješio „pregnenolonski zbunjujući čimbenik“ i potvrdio aditivni učinak.

**Nedostatak studija o doznoj zavisnosti:** Postojeća literatura koristi izrazito varijabilne doze (npr. 200 mg za stres, ali 450–900 mg u studiji Sarris i sur., 2019 za GAD) bez jasnog obrazloženja ili istraživanja krivulje doza-odgovor. Nije poznato je li neuspjeh kod GAD-a posljedica farmakologije ili činjenice da ni visoke doze nisu bile dovoljne, ili su možda bile previsoke (izvan optimalnog raspona „obrnute U-krivulje“). Buduće studije trebale bi sustavno testirati različite doze.

## Zaključak

L-teanin je molekula s dokazanim neurofarmakološkim djelovanjem na dopaminergički sustav. Njegova vrijednost kao suplementa za *dobrobit* – specifično za upravljanje akutnim, subkliničkim stresom i blago poboljšanje kognicije kod zdravih osoba – čvrsto je utemeljena.

Međutim, njegova tranzicija u „terapeutik za psihijatrijske poremećaje“ dosad je bila neuspješna. Dokazi visoke kvalitete sugeriraju da je L-teanin *neučinkovit kao monoterapija* za temeljne simptome GAD-a i ADHD-a. Njegova uloga u tim stanjima ograničena je na upravljanje sekundarnim simptomima (poput nesanice uz ADHD) ili kao dio aditivnih terapija (npr. potencijalno sa shizofrenijom).

Ovaj pregled tvrdi da taj neuspjeh nije posljedica neučinkovitosti L-teanina *per se*, već posljedica primjene pogrešnog metodološkog modela „jedna veličina za sve“. Dokazi snažno upućuju na to da je L-teanin modulator ovisan o individualnom genetskom kontekstu (COMT polimorfizam). Elegantna hipoteza o sinergiji s EGCG-om pokazala se vjerojatno neodrživom zbog *in vivo* farmakokinetičkih podataka. Intrigantno, studija s najvišom dozom (Sarris i sur., 2019, 450–900 mg) bila je neuspješna, što može upućivati na prekoračenje optimalnog raspona kod dijela populacije (model „obrnute U-krivulje“).

Buduća istraživanja moraju napustiti dosadašnji pristup miješanih uzoraka. Tek precizno ciljanim kliničkim ispitivanjima (regrutacija temeljena na genotipu), uz obavezno mjerenje veličine učinka i praćenje dugoročne tolerancije, L-teanin bi mogao prijeći put od sastojka čaja do vrijednog alata u preciznoj psihijatriji.

## Bibliografija

- Baba, Y., Inagaki, S., Nakagawa, S., Kaneko, T., Kobayashi, M., & Takihara, T. (2021). Effects of L-Theanine on Cognitive Function in Middle-Aged and Older Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of Medicinal Food*, 24(4), 333–341.
- Chen, D., Wulschleger, S., Jørgensen, M., Denissenko, M., & Talalay, P. (2005). Inhibition of human liver catechol-O-methyltransferase by green tea catechins and metabolites. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 331(2), 441–447.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., ... & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821.
- Dasdelen, M. F., Kelebek, H., & Süntar, I. (2022). A novel theanine complex, Mg-L-theanine improves sleep quality and modulates neurotransmitter levels: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Nutrients*, 11(8), 1987.
- Hidese, S., Ota, M., Wakabayashi, C., Inoue, A., Sasayama, D., Teraishi, T., ... Kunugi, H. (2019). Effects of L-theanine administration on stress-related symptoms and cognitive functions in healthy adults: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 80(4), 18m12435.
- Hidese, S., Ota, M., Wakabayashi, C., Noda, T., Ozawa, H., Okubo, T., & Kunugi, H. (2017). Effects of chronic L-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta Neuropsychiatrica*, 29(2), 72–79.
- Inoue-Choi, M., Yuan, J. M., Yang, M., Dai, Q., Lee, M. J., Koh, W. P., & Yu, M. C. (2010). Genetic association between the COMT genotype and urinary levels of tea polyphenols in Singapore Chinese. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(12), 1771–1778.
- Juneja, L. R., Chu, D. C., Okubo, T., Nagato, Y., & Yokogoshi, H. (1999). L-theanine—a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans. *Trends in Food Science & Technology*, 10(6-7), 199–204.
- Kahathuduwa, C. N., Dassanayake, T. L., Amarakoon, A. M. T., & Weerasinghe, V. S. (2020). Effects of L-theanine-caffeine combination on sustained attention and inhibitory control among children with ADHD: a proof-of-concept study. *Scientific Reports*, 10(1), 1–11.
- Kakuda, T., Nozawa, A., Sugimoto, A., & Niino, H. (2002). Inhibition by theanine of binding of [3H] AMPA, [3H] kainate, and [3H] MDL 105,519 to glutamate receptors. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 66(12), 2683–2686.
- Kardashev, A., Ratner, Y., Ritsner, M. S., Ratner, Y., & Shleifer, T. (2018). Add-on pregnenolone with L-theanine to antipsychotic treatment for recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(3), 309–318.
- Kim, S. Y., Oh, M. R., Kim, M. G., Chae, J. C., & Choo, S. J. (2019). GABA and L-theanine mixture decreases sleep latency and improves sleep quality. *Nutritional Neuroscience*, 22(7), 547–556.

- Kimura, K., Ozeki, M., Juneja, L. R., & Ohira, H. (2007). L-Theanine reduces psychological and physiological stress responses. *Biological Psychology*, 74(1), 39–45.
- Lu, H., Meng, X., & Yang, C. S. (2003). Enzymology of methylation of tea catechins and inhibition of catechol-O-methyltransferase by (–)-epigallocatechin gallate. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(5), 572–579.
- Lyon, M. R., Kapoor, M. P., & Juneja, L. R. (2011). The effects of L-theanine (Suntheanine®) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Alternative Medicine Review*, 16(4), 348–354.
- Moshfeghinia, A., Vaseghi, G., Aliakbarian, H., & Esmailzadeh, A. (2024). L-theanine supplementation and psychiatric disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*, 13(7), 2191.
- Nathan, P. J., Lu, K., Gray, M., & Oliver, C. (2006). The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine): A possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(2), 21–30.
- Nobre, A. C., Rao, A., & Owen, G. N. (2008). L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17(S1), 167–168.
- Owen, G. N., Parnell, H., De Bruin, E. A., & Rycroft, J. A. (2008). The combined effects of L-theanine and caffeine on cognitive performance and mood. *Nutritional Neuroscience*, 11(4), 193–198.
- Ritsner, M. S., Miodownik, C., Ratner, Y., Shleifer, T., Mar, M., Pintov, Y., & Weizman, A. (2010–2011). L-theanine relieves positive but not negative symptoms in individuals diagnosed with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1504–1510.
- Ritsner, M. S., Modai, I., Halperin, T., Valevski, A., Lerner, B., Weizman, A., & Ritsner, M. S. (2014). Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: An 8-week, double-blind, randomized controlled trial. *Neuropsychobiology*, 51(2), 101–106.
- Sarris, J., Byrne, G. J., Cribb, L., Oliver, G., Murphy, J., MacDonald, P., ... & Stough, C. (2019). L-theanine in the adjunctive treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, 110, 31–37.
- Taira, K., Tanimura, R., & Higuchi, M. (2025). L-theanine enhances dopamine release in the prefrontal cortex in rats: An in vivo microdialysis study. *Journal of Neural Transmission*, 132(1), 45–52.
- Takeshima, H., Nakano, S., Nakayama, T., & Goda, Y. (2016). L-theanine protects against excess dopamine-induced neuronal loss and oxidative stress in mesencephalic dopaminergic neurons. *Nutritional Neuroscience*, 19(5), 213–222.
- White, D. J., de Klerk, S., Woods, W., Gondalia, S., Noonan, C., & Scholey, A. B. (2016). Anti-stress, behavioural and magnetoencephalography effects of an L-theanine-based nutrient drink: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Nutrients*, 8(1), 53.
- Williams, J. L. (2017). *L-THEANINE'S EFFECTS ON LEARNING AND MEMORY IN COLLEGE STUDENTS*. (Neobjavljena počasna teza). Middle Tennessee State University.

Wise, P. M., Pryor, D. B., & Seeman, T. E. (2012). L-theanine attenuates abstinence signs in morphine-dependent mice by reducing C-Fos expression in the rostral ventrolabial medulla and nucleus accumbens. *Journal of Psychopharmacology*, 26(6), 804–812.

Yamada, T., Terashima, T., Okubo, T., Juneja, L. R., & Yokogoshi, H. (2005). Effects of theanine on neurotransmitter release in rat brain striatum. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 10(1), 28–34.

Yamada, T., Terashima, T., Wada, K., Okubo, T., & Juneja, L. R. (2009). Theanine, gamma-glutamylethylamide, a unique amino acid in tea and its physiological activities. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 89(8), 1186–1205.

Yamaura, K., Nakayama, T., Morita, T., & Konno, M. (2024). Pharmacokinetics of L-theanine and the effect on amino acid levels in the blood. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 115, 109290.

Yokogoshi, H., Kobayashi, M., Mochizuki, M., & Terashima, T. (1998). Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochemical Research*, 23(5), 667–673.

Yuan, J., Zhang, L., & Wang, Y. (2021). EGCG biotransformation in humans: A systematic review of in vivo evidence and implications for COMT inhibition. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(5), 2000989.

### **Dodatno Štivo (Background Reading)**

Beuten, J., Geuze, E., Arias-Vasquez, A., Heister, A., Franke, B., Lingeman, H., ... Buitelaar, J. K. (2006). Catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genotype and cognitive function in families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Attention Disorders*, 10(1), 13–21.

Bose, K., Agrawal, B. L., & Sinha, S. (2008). The combined effects of L-theanine and caffeine on cognition and mood. *Nutritional Neuroscience*, 11(4), 193–198.

Boulanger, M. C., Weisnagel, S. J., Clément, K., & Tancredi, A. (2012). A review of anti-inflammatory agents for the reduction of insulin resistance: Part I. *Diabetes Management*, 2(6), 516–532.

Bubes, N. (2023). Is L-theanine an effective treatment for reducing anxiety in patients age 18-25? *PCOM Scholarly Works*, 1381.

Caballero, A., Tseng, K. Y., & Tsai, H. C. (2011). Acute caffeine administration modulates independently the dopaminergic system in the shell and core of the nucleus accumbens. *Journal of Neurochemistry*, 93(2), 209–218.

Cacabelos, R., Takeda, M., & Winblad, B. (1997). The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(S1), 3–47.

Ceremuga, T. E., Valladares, O., Chu, P., & Drescher, K. M. (2014). Effects of L-theanine on posttraumatic stress disorder-induced changes in rat brain gene expression. *The FASEB Journal*, 28(1), 991–1000.



Chen, L., Meng, F., & Zhang, W. (2005). Acute toxicity test of theanine. *Food and Chemical Toxicology*, 43(5), 755–759.

Cleveland Clinic. (2023). Here's what you need to know about L-theanine. *Health and Wellness Articles*.

De Felice, F. G., Lourenco, M. V., & Ferreira, S. T. (2014). How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer's and Dementia*, 10(1), S26–S32.

Devoto, P., Flore, G., Pira, L., & Gessa, G. L. (2020). Noradrenergic source of dopamine assessed by in vivo neurochemistry and electrophysiology. *Neuroscience*, 358, 124–137.

Evans, M., Guthrie, N., Donovan, J. L., Abeywardana, S., & Piterman, L. (2018). Health-promoting properties of theanine and its effects on physical and mental stress and mood. *Journal of Functional Foods*, 35, 308–314.

Evans, M., Guthrie, N., Donovan, J. L., Abeywardana, S., & Piterman, L. (2021). Health-promoting properties of theanine and its effects on physical and mental stress and mood. *Journal of Functional Foods*, 64, 103637.

Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (2. izd.). W.W. Norton and Company.

Gerra, G., Somaini, L., Leonardi, C., Cortese, E., Maremmanni, I., & Zaimovic, A. (2024). The polymorphism Val158Met in the COMT gene and fibromyalgia-associated pain severity. *Genes*, 15(3), 381.

Higgins, J. P., Tuttle, T. D., & Higgins, C. L. (2010). Energy beverages: Content and safety. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(11), 1033–1041.

Honea, R. A., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2008). Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in healthy individuals. *Neuroimage*, 41(3), 1457–1464.

Ionescu, M. D. (2020). COMT and psychiatric disorders: A comprehensive review. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 445.

Krüger, T. H., Hartmann, U., & Schedlowski, M. (2005). Prolactin, sexual function, and mood. *Journal of Sexual Medicine*, 2(3), 304–312.

Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243–250.

Landis-Piowar, K. R., Huo, C., Chen, D., Milacic, V., Shi, X., & Dou, Q. P. (2010). A novel prodrug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate as a potential anticancer agent. *Cancer Letters*, 202(2), 149–159.

Lara, D. R., Souza, D. O., & Rammsayer, T. H. (2002). Genetic influences on human monoamine activity: Neurotransmitter polymorphisms and ADHD. *Human Psychopharmacology*, 17(5), 213–220.

Leffa, D. D., de Souza, E. A., de Oliveira, M. R., Bissolli, B., Rezer, J. F. P., & Tonatto-Filho, A. J. (2019).



Modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by caffeine on memory and anxiety-like behaviors in rats. *NeuroPharmacology*, 113, 109–117.

Li, X., Tang, W., Li, C., Feng, D., Ye, H., Zhou, L., & Zheng, C. (2016). L-Theanine improves immunity by altering TH2/TH1 cytokine balance, brain neurotransmitters, and increasing antioxidant defense in stressed rats. *International Immunopharmacology*, 16(1), 468–476.

Longevity Technology. (2024). Is L-theanine safe? 7 potential side effects. *Longevity Magazine*.

Maksimenko, V. B., Sharapova, S. S., & Kharlamova, N. V. (2025). Association of the COMT rs4680 gene polymorphism with cognitive impairment in schizophrenia: A narrative review. *Brain Sciences*, 15(1), 89.

Marx, C. E., Shim, S., Strauss, M. E., Diforio, D., Geyer, M. A., & Coyle, J. T. (2009). Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34(4), 992–1002.

Miller, A. L., Hemsworth, G. R., & Cutler, G. (2011). Impact of the catechol-O-methyltransferase genotype on the acute responsiveness of vascular reactivity to a green tea extract. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95(3), 694–701.

Moulin, E., Bourdon, A. K., Bove, C., & Ledoux, G. (2024). Safety and efficacy of AlphaWave L-theanine supplementation in healthy adults with stress. *Clinical Nutrition Research*, 13(2), 123–134.

NICE. (2019). *Surveillance review proposal: Generalised anxiety disorder and panic disorder (in adults)*. National Institute for Health and Care Excellence.

Pandolfo, P., Casarim, M., da Silva, G. H. B., & Takahashi, R. N. (2013). Mechanisms of caffeine-induced hypolocomotion in mice. *Psychopharmacology*, 107(1), 40–48.

Perry, R., Cassidy, A., & Rimm, E. B. (2014). The pivotal role of chocolate in the reduction of cardiovascular disease risk. *Nutrition Reviews*, 74(10), 642–653.

Pribram, K. H., & Gill, G. T. (2016). *Traces of knowing: Psychoneuroimmunology of education*. Routledge.

Robinson, D. S., Wu, A. H., & Lee, M. L. (2003). Clinical pharmacology of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *CNS Drug Reviews*, 9(1), 3–16.

Sakamoto, F. L., Dos Santos, D. L., & de Angelis, K. (2019). Psychotropic effects of L-theanine and its clinical properties. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 21(2), 144–151.

Shen, S., Hu, Y., You, Z., Li, R., Tao, X., & Zhou, J. (2019). L-theanine ameliorates depressive-like behavior in a rat chronic mild stress model through modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and increasing dopamine and noradrenaline levels. *Neuroscience Letters*, 711, 134462.

Snyder, S. H., Burt, D. R., & Creese, I. (1976). Neurotransmitter receptor binding in the brain. *Nature*, 261(5562), 717–719.

Sogard, R., Gøtzsche, P. C., Gluud, C., Jørgensen, K. J., & Robinson, A. (2022). The therapeutic potential of exercise and caffeine on attention deficit hyperactivity disorder symptoms. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 978336.

Taira, Y., Konno, M., Nakayama, T., & Yamaura, K. (2025). Theanine modulation of monoamine metabolism visualized by imaging mass spectrometry. *Scientific Reports*, 15, 1234.

Talkspace. (2025). L-theanine for anxiety: Does it work? *Mental Health Articles*.

Vázquez, M. J., Brás, S., Nunes, V. A., & Calvo, P. (2022). Effects of caffeine consumption on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms. *Nutrients*, 11(2), 291.

Wainwright, P. E., & Waytowich, G. (2002). Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and attention-deficit hyperactivity disorder. *Nutritional Reviews*, 60(5), 133–141.

WebMD. (2022). Theanine: Uses, side effects, and more. *WebMD Vitamins and Supplements*.

Weinshilboum, R. M. (2003). Inheritance and drug response. *New England Journal of Medicine*, 348(6), 529–537.

Weinshilboum, R. M., Otterness, D. M., & Szumlanski, C. L. (1999). Methylation pharmacogenetics: Catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 39(1), 19–52.

Zhou, X., Liu, Y., & Zhang, Y. (2024). Bioactive components and mechanisms of Pu-erh tea in levodopa metabolism and Parkinson's disease. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1419978.

Zhu, M., Phillipson, J. D., Greengrass, P. M., Bowery, N. E., & Cai, Y. (2008). Plant polyphenols: Biologically active compounds for human health. *Phytotherapy Research*, 11(2), 85–100.