

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Getränke mit isoliertem L-Theanin

Durch das BfR im August 2003 aktualisierte Stellungnahme des BgVV vom 5. Juni 2001

Getränke, die isoliertes L-Theanin enthalten, sollen in Deutschland auf den Markt gebracht werden. Das BfR wurde beauftragt, diese neuartigen Getränke gesundheitlich zu bewerten. Eine erste Bewertung hatte das damalige BgVV bereits 2001 vorgenommen. Diese liegt der neuen Bewertung zugrunde.

L-Theanin ist eine Aminosäure, die kein Baustein von Eiweißen ist. Sie ist in den Blättern des Teestrauchs enthalten. In Aufgüssen von grünem oder schwarzem Tee tritt der Stoff in relativ niedrigen Konzentrationen zusammen mit Coffein auf.

In isolierter Form zeigt L-Theanin im Tierversuch verschiedene pharmakologische Wirkungen. So senkt diese Aminosäure in höheren Dosen zum Beispiel den Blutdruck, beeinflusst die Konzentrationen verschiedener Botenstoffe im Gehirn und wirkt Coffeineffekten entgegen. L-Theanin wird deshalb eine beruhigende und entspannende (sedierende) Wirkung zugeschrieben. Allerdings ist nicht geklärt, ob damit nicht auch andere Effekte verbunden sind und z.B. das Reaktionsvermögen und die Aufmerksamkeit negativ beeinflusst werden. Unklar ist ebenfalls, ob sich diese möglichen negativen Effekte durch den zusätzlichen Genuss von Alkohol oder Medikamenten verstärken. Es muss davon ausgegangen werden, dass L-Theanin, das in Form der genannten Getränke aufgenommen wird, Wirkungen hervorruft, die nach Genuss von Schwarz- oder Grünteeaufgüssen nicht auftreten, weil hier L-Theanin-Wirkungen von denen des Coffeins kompensiert oder überlagert werden. Zu L-Theanin liegen nur unvollständige toxikologische Daten vor. Es ist daher nicht einzuschätzen, bis zu welchen Mengen der Stoff bei täglicher Aufnahme und isoliertem Einsatz gesundheitlich unbedenklich ist.

Aufgrund der Tatsache, dass über erwünschte und unerwünschte Wirkungen von isoliertem L-Theanin im menschlichen Organismus noch zu wenig bekannt ist, lehnt das BfR den Zusatz von isoliertem L-Theanin in Getränken ab.

Anlass und Ergebnis

Die Aminosäure L-Theanin soll Getränken in isolierter Form zugesetzt werden. Nachdem im Jahr 2001 das damalige BgVV eine erste Bewertung des gesundheitlichen Risikos von isoliertem L-Theanin in Getränken in hoher Dosis vorgenommen hatte, wurde das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nun gebeten, derartige Getränke in niedrigerer Dosierung von 50 mg je 500 ml nochmals grundsätzlich gesundheitlich zu bewerten. Nach eingehender abschließender Prüfung kommt das BfR zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten über erwünschte und unerwünschte Wirkungen von L-Theanin in isolierter Form für eine Risikobewertung nicht ausreichen. Das Institut kann daher den Zusatz in Getränken aus Gründen des vorsorgenden Verbraucherschutzes nicht befürworten.

Begründung

Zu L-Theanin

Vorkommen und Exposition

L-Theanin (5-N-Ethyl-L-glutamin), eine nicht proteinogene Aminosäure, ist in Teeblättern und anderen Teilen des Teestrauchs (*Camellia sinensis*) enthalten. Gemäß den Angaben in der

Literatur kommt L-Theanin darüber hinaus in zwei weiteren Camellia-Arten (*C. japonica* und *C. sasanqua*) sowie in Maronenhölzern (*Xerocomus badius*) vor (1, 2, 3).

Für die L-Theanin-Konzentration von Teeblättern werden in verschiedenen japanischen Publikationen (z.B. 4, 5) Bereiche von 0,5 bis 2 % des Trockengewichtes genannt, wobei nicht ausdrücklich zwischen schwarzem und grünem Tee unterschieden wird. Die in europäischen Standardwerken für schwarzen und grünen Tee angegebenen Gehalte sind uneinheitlich. Während in einer Quelle für Schwarzteeblätter Gehalte von 0,3 bis 0,6 % L-Theanin, bezogen auf die Trockenmasse, genannt werden und bei grünem Tee von höheren L-Theanin-Konzentrationen ausgegangen wird (6), führt eine andere Gehalte bei grünem Tee von ca. 0,5 % L-Theanin in der Trockenmasse und bei schwarzem Tee bis 3,6 % an (2). Feldheim et al. fanden in 20 Schwarzteeeproben 0,3 bis 1,6 % L-Theanin bezogen auf die Trockenmasse, wobei die Proben der höchsten Qualität die niedrigsten Gehalte aufwiesen (3).

In Hagers Handbuch wird bei einem aus 2,5 g Schwarztee mit 150 ml Wasser zubereitetem Aufguss von einem L-Theanin-Gehalt von 30 mg berichtet und auf ähnliche Verhältnisse bei grünem Tee hingewiesen (1). Hierbei hat allerdings ein relativ hoher L-Theanin-Gehalt im Ausgangsmaterial (mindestens 1,2 %) und eine relativ hohe Teeeinwaage im Vergleich zum Extraktionsvolumen vorgelegen. In Übereinstimmung hiermit wird auch in einer Arbeit von Yagyu et al. angeführt, dass die L-Theanin-Dosis, die in der vom „durchschnittlichen Japaner täglich konsumierten Menge an grünem Tee“ enthalten ist, ca. 20 mg beträgt.

Messwerte zum Übergang von L-Theanin aus Grünteeblättern in den Aufguss liegen nicht vor. Sie wären aber gerade wegen der speziellen, schonenden traditionellen Methoden der Grünteebereitung, nach denen beispielsweise nur mit 60°C heißem Wasser aufgegossen wird oder nur der zweite Aufguss nach Verwerfen des ersten getrunken wird, von Interesse. Diese Zahlen machen deutlich, dass die nur in einer Abgabepackung des in Rede stehenden Erzeugnisses zugesetzte L-Theanin-Menge vergleichsweise hoch ist. Sie liegt über dem o.g. japanischen Durchschnittswert (ca. 20 mg) für die tägliche Aufnahmemenge, der vermutlich noch über den europäischen liegen dürfte.

Konkrete Aussagen zur Höhe der täglichen L-Theanin-Aufnahme lassen sich auf der Basis der vorliegenden Daten weder für den Durchschnittskonsumenten üblicher Lebensmittel noch für den regelmäßigen Grüntee-Trinker machen.

Grundsätzlich muss bei einer derartigen Expositions-betrachtung aber berücksichtigt werden, dass es sich bei derartigen Getränken mit isoliertem L-Theanin nicht um grünen Tee handelt, sondern um neue sogenannte "functional food"-Getränke, welche auf dem Markt in den Bereichen "Entspannung" und/oder "Regenerationsförderung", z.B. nach sportlicher Anstrengung, platziert werden sollen. Dabei würde zum einen eine andere Zielgruppe (auch Kinder und Jugendliche) als bei grünem Tee angesprochen werden, und die neue Zielgruppe könnte zum anderen möglicherweise auch ein anderes Trinkverhalten als "Teetrinker" zeigen (z.B. wäre vorstellbar, dass Jugendliche gerade nach dem Sport auch mehr als 500 ml innerhalb einer kurzen Zeitspanne trinken, während der typische Grüntee-Trinker sein Getränk vermutlich in kleinen Portionen über den Tag verteilt zu sich nimmt).

Da keine Daten zum Trinkverhalten bei Konsumenten von Getränken mit isoliertem L-Theanin vorliegen, ist eine Abschätzung der L-Theanin-Exposition des Verbrauchers durch derartige neuartige Produkte nicht möglich.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass L-Theanin in Grüntee in einer bestimmten Matrix und vergesellschaftet mit Coffein vorkommt. Hierdurch sind andere Voraussetzungen hinsichtlich Bioverfügbarkeit und Wirkungen gegeben, als beim Einsatz von isoliertem L-Theanin. So muss z.B. davon ausgegangen werden, dass die durch L-Theanin hervorgerufenen möglichen Effekte beim Grüntee-Konsum durch Coffeinwirkungen kompensiert oder

überlagert werden.

Tierexperimentelle Studien und in vitro-Prüfungen

In einer akuten Toxizitätsstudie an Ratten wurde festgestellt, dass die LD₅₀ von L-Theanin bei oraler Verabreichung oberhalb der höchsten Testdosis von 5 g/kg KG liegt (8).

In einer subakuten Toxizitätsstudie wurden 5 männlichen und 5 weiblichen Ratten 28 Tage lang 2000 mg L-Theanin/kg KG/Tag mittels Schlundsonde verabreicht. Je 5 männliche und 5 weibliche Ratten dienten als Kontrollgruppe. Die männlichen Tiere der Testgruppe zeigten im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe signifikante Veränderungen in Hämatologie (Erhöhung des Fibrinogenwertes, Verminderung der Blutplättchenzahl), biochemischen Daten (Erhöhung der Gehalte von ALP (vermutlich Alkalische Phosphatase) und β -Globulin) und Organengewichten (Verminderung des absoluten Gehirngewichts, Erhöhung des absoluten und relativen Lebergewichtes) sowie vereinzelt geringgradige histopathologische Veränderungen von Herzmuskel, Niere und Prostata. Die Untersucher schätzen die genannten Befunde als nicht wichtig für die Toxizität der Testsubstanz bzw. als spontan und zufällig ein und schließen, dass die toxische Dosis höher als 2000 mg/kg KG/Tag liegt (9).

In einem chronischen Toxizitätstest wurde B6C3F1-Mäusen über 78 Wochen Futter mit 5,0 %, 2,5 % oder 0 % L-Theanin gegeben. Es wird berichtet, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Überlebensrate, Körpergewicht (bei den mit L-Theanin gefütterten weiblichen Mäusen war allerdings eine Tendenz zu geringerem Gewicht zu erkennen) und Futteraufnahme auftraten. Hinweise auf eine carcinogene Wirkung von L-Theanin wurden nicht gefunden.

Da das vollständige Untersuchungsossier der Studie nicht vorliegt; kann die Untersuchung nicht ordnungsgemäß bewertet werden. Die Datenlage zur Frage einer möglichen chronischen Toxizität ist unzureichend, es fehlen Ableitungen von NOAEL bzw. LOAEL.

Die Prüfung von L-Theanin in einem Ames-Test mit und ohne metabolische Aktivierung führte zu negativen Resultaten (10).

In Kinetikstudien an Ratten wurde gezeigt, dass nach oraler Verabreichung von L-Theanin (4 g/kg KG) seine Konzentrationen in Serum, Leber und Gehirn zunächst anstiegen, es nach 24 Stunden in Leber und Gehirn nicht mehr nachweisbar war und im Urin erhöhte Gehalte von L-Theanin, Harnstoff, Ethylamin und Glutaminsäure nachgewiesen wurden (11). Auch die Arbeit von Unno et al. weist darauf hin, dass Glutaminsäure und Ethylamin als Stoffwechselprodukte von L-Theanin auftreten (12).

L-Theanin-Gaben führten im Tierversuch zu verschiedenen pharmakologischen Effekten. So wurde nach i.p.-Injektion von 0, 500, 1000, 1500 und 2000 mg L-Theanin/kg KG bei SHR-(spontaneously hypertensive rats)-Ratten eine dosisabhängige Blutdrucksenkung mit signifikanter Änderung bei den beiden höchsten Dosen beobachtet (13, 14).

In Anbetracht von Hinweisen, dass die stimulierende Wirkung eines wässrigen Teeextraktes geringer ist als die, die nach Verabreichung einer Dosis isolierten Coffeins beobachtet wird, die der Coffeinmenge des Teeextraktes entspricht, untersuchten Kimura und Murata an Mäusen, ob L-Theanin der zentral stimulierenden Wirkung von Coffein entgegenwirkt (15). Sie stellten fest, dass L-Theanin (435, 870, 1740 mg/kg KG, i.p.) die konvulsive Wirkung von Coffein (270 mg/kg KG, i.p.) dosisabhängig hemmt (15).

In Übereinstimmung hiermit wurde auch beschrieben, dass bei Mäusen, die durch die orale Gabe von 4 mg Coffein/kg KG hervorgerufene Steigerung der spontanen motorischen Aktivität bei gleichzeitiger oraler Verabreichung von 1740 mg L-Theanin/kg KG vollständig unterdrückt wurden, während dieser Effekt bei 174 mg L-Theanin/kg KG ausblieb (5).

Oral appliziertes L-Theanin zeigte in den beiden zuvor genannten Dosen die Tendenz, der durch Coffein (4 mg/kg KG, oral) verursachten Verkürzung der Hexobarbital-induzierten Schlafzeit entgegenzuwirken (5).

Verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen belegen, dass L-Theanin die Konzentrationen verschiedener Neurotransmitter im Gehirn beeinflusst, wobei z.T. Interaktionen mit Coffein beschrieben sind. Beispielsweise erzeugte L-Theanin (1740 mg/kg KG, i.p.) im Rattenhirn eine Senkung des Noradrenalinpiegels, die durch Coffein (100 mg/kg KG, i.p.) verhindert wurde (16). L-Theanin (1740 mg/kg KG, i.p.) verringerte die durch Coffein (100 mg/kg KG, i.p.) bedingte Erhöhung der Konzentrationen an Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure (Abbauprodukt des Serotonins) im Rattenhirn, wobei ohne Coffein appliziertes L-Theanin nicht zu signifikanten Konzentrationsänderungen führte (16). Hingegen wurde aber u.a. bei SHR-Ratten nach i.p.-Verabreichung von 1000 und 2000 mg L-Theanin eine dosisabhängige Senkung der Konzentrationen von Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure im Gehirn gemessen (13).

Auch Yokogoshi et al. beschrieben, dass Ratten nach oraler Gabe von 1000, 2000, 4000 oder 8000 mg L-Theanin/kg KG im Gehirn verminderte Werte an Serotonin und 5-Hydroxyindolessigsäure sowie erhöhte Werte an Tryptophan im Vergleich zu den Kontrolltieren aufwiesen (17). In Experimenten, in denen Ratten ebenfalls 1000, 2000 oder 4000 mg L-Theanin/kg KG oral verabreicht wurde, traten u.a. im Striatum signifikant erhöhte Serotonin- und Dopamingehalte auf (18). Weiterhin zeigten die Versuche, dass während die L-Theanin-Konzentrationen im Gehirn dosisabhängig zunahmten, die Konzentrationen von großen neutralen Aminosäuren, wie Phenylalanin, Threonin, Tyrosin, und verzweigt-kettigen Aminosäuren im Gegensatz zu den Konzentrationen anderer Aminosäuren signifikant abnahmen. Dies weist darauf hin, dass L-Theanin in hohen Dosen mit bestimmten Aminosäuren um das Transportsystem zur Passage der Blut-Hirn-Schranke konkurriert (18).

Darüberhinaus ist die Zunahme des intracerebralen γ -Aminobuttersäure-Gehaltes nach i.p.-Verabreichung von 1305 mg L-Theanin/kg KG an Mäuse zu erwähnen (15).

Zusammenfassend ist hierzu festzustellen, dass verschiedene Autoren aufgrund ihrer z.T. auch mechanistischen Untersuchungen vermuten, dass L-Theanin die Synthese, die Freisetzung und/oder den Abbau von verschiedenen Neurotransmittern im Gehirn beeinflusst (16, 17, 18).

Es muss auf Ergebnisse von Mäuseversuchen hingewiesen werden, nach denen L-Theanin die Wirkung von Medikamenten zur Tumorbehandlung verstärkt. So führte die kombinierte Gabe von L-Theanin und Doxorubicin oder Andriamycin zu erhöhten Arzneistoffkonzentrationen in den Tumorzellen (19, 20).

Ferner soll L-Theanin nach zusammengefassten Befunden auf Lern- und Gedächtnisleistungen von Ratten positive Effekte haben (21).

Humanstudien

Dem BfR bzw. dem BgVV wurde eine Studie zur Wirkung von L-Theanin-haltigen Getränken bezüglich der Entspannung und Regeneration nach körperlicher Anstrengung vorgelegt (22). Hierbei erhielten 14 männliche Sportstudenten Getränke mit 0, 50 oder 200 mg L-Theanin in 0,33 l unter randomisierten, doppelverblindeten Bedingungen, wobei die Testungen mit einwöchigen Abständen zu 3 Terminen stattfanden. Die Getränke wurden 6 min nach Ende einer 16 minütigen Belastungsphase, die auf einem Fahrradergometer erfolgte, verabreicht. Dabei wurden 5 min vor der L-Theanin-Applikation, sowie 30, 45, 60 und 120 min danach, verschiedene Untersuchungen durchgeführt (EEG, Hautleitfähigkeitsmessung, Blutdruck, Puls, Blutparameter: Blutzellen, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Cortisol, Pro-

lactin, Glucose). Zusätzlich wurden zu zwei Zeitpunkten die basale und Isoproterenol-stimulierte c-AMP-Produktion gemessen und abschließend eine Urinuntersuchung durchgeführt. Bei den Blutparametern wurden nur für Hämatokrit und Prolactin signifikante Abweichungen der den unterschiedlichen Getränken zuzuordnenden Messwerte festgestellt. Aufgrund der Beeinflussung des Hämatokritwertes nehmen die Verfasser an, dass der Flüssigkeitsaustausch zwischen Extra- und Intravasalraum durch L-Theanin beeinflusst wird und erachten zur Klärung dieses Phänomens weitere Forschung für notwendig.

Dass die nach Konsum des Getränkes mit der höchsten L-Theaninkonzentration gemessenen Prolactinwerte im Vergleich zu denen der Kontroll- und Niedrigdosisgruppen zu jedem Zeitpunkt erniedrigt waren, wird im Zusammenhang damit gesehen, dass Dopamin und Serotonin als hemmende bzw. stimulierende hypothalamische Faktoren die Sekretion des Hypophysenvorderlappenhormons Prolactin steuern (23, 24) und die Beeinflussung von Dopamin- und Serotoningehalten im Gehirn durch L-Theanin aus Tierexperimenten bekannt ist. Bei der Interpretation der EEGs beschreiben die Autoren, dass bei dem Getränk mit der höchsten L-Theaninkonzentration im Vergleich zu dem Placebogetränk in bestimmten Elektrodenpositionen in den mit Erregung assoziierten Betafrequenzen (parietal-zentrale Region: Beta-1, occipital-1-Region: Beta-2) die Aktivitäten in der frühen Erholungsphase schneller reduziert werden. Dies wird als ein Indiz für bessere Stressbewältigung angesehen. Die höhere Aktivität in der Deltafrequenz (assoziiert mit Tiefschlaf), die an einzelnen Elektroden in einer späteren Phase gemessen wurde, deutete in die gleiche Richtung.

Es liegen andere Untersuchungen vor, nach denen die orale Verabreichung von 200 mg L-Theanin an weibliche Personen in occipitalen und parietalen Hirnregionen zur Erzeugung von α -Wellen (Zeichen für Entspannung im Wachzustand) führte (21, 22).

L-Theanin wird zwar eine geschmacksgebende Eigenschaft zugeschrieben, die dem BfR vorgelegte Studie sowie Unterlagen zu L-Theanin-haltigen Produkten (Anlage 6) deuten jedoch darauf hin, dass mit dem Zusatz des L-Theanins in erster Linie eine (behauptete oder tatsächlich vorhandene) entspannende Wirkung erreicht werden soll, mithin also Körperfunktionen beeinflusst werden sollen.

L-Theanin-haltige Erzeugnisse - Frage der Einstufung als Lebensmittel oder Arzneimittel

L-Theanin wird in Form von Suntheanine[®] in Japan, Korea und Taiwan bereits in einer Vielzahl von Erzeugnissen eingesetzt. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um in Dosen oder Flaschen abgefüllte spezielle „Erfrischungsgetränke zur Entspannung“, wie z.B. Nice One[®] ("Active Conditioning Water" zur Verstärkung der Konzentration und zur Entspannung), Stress Care Water[®] (Anti-Stress Water), EQ[®] (Relax Beverage) oder Change Up[®] (Relax Beverage), um Getränke für Sportler (z.B. Speed[®] - "Real sports drink for professionals") oder um "entspannende Nahrungsergänzungsmittel" in Kapselform (Metaform[®], ca. 70 mg L-Theanin pro Kapsel, "revolutionary nighttime formula", "may help offset the effects of too much caffeine", das zur Nacht eingenommen den tagsüber erfolgten hohen Coffeinkonsum ausgleichen soll).

Diese Informationen machen deutlich, dass in Folge der Akzeptanz des i.R. stehenden L-Theanin-haltigen Getränkes neuartige „functional-food“- Getränke auf den Markt kommen würden, die nicht, wie bei oberflächlichem Augenschein erwartet, den Charakter von Teegetränken haben würden, sondern z.B. als "Relax Beverages" quasi als Gegenspieler von "Energydrinks" nach übermäßigem Coffeingenuss oder Stress sowie als Sportgetränke konsumiert werden sollten.

Im Internet (<http://www.L-Theanine.com/>) wird für Suntheanine[®] u.a. mit dem Hinweis auf Patente geworben, die verschiedene Anwendungen abdecken, wie zum Beispiel die "Reduktion von Angst" und die "Reduktion der Symptome des Prämenstruellen Syndroms (PMS)". Weiter wird ausgesagt, dass 200 mg Suntheanine[®]/Tag signifikant die physischen, mentalen

und sozialen Symptome des PMS, wie Schlaflosigkeit, Muskelsteifheit, Krämpfe, Depressionen, Angst, Reizbarkeit etc. gesenkt hätten. Schließlich wird Suntheanine[®] hier als nebenwirkungsfreie Alternative zu Kava Kava, Baldrian oder Johanniskraut genannt.

Auch an anderen Stellen im Internet finden sich Hinweise auf pharmakologische Wirkungen von L-Theanin. So wird es in dem Präparat "Liquid Relaxation and Renew G by German American Technologies" aufgrund seiner "tranquilisierenden" Wirkung eingesetzt (http://www.undergroundsports.com/liquid_relaxation.htm).

Monopräparate, die L-Theanin in Kapselform enthalten (100 oder 200 mg/Kapsel, Einnahme: 1 bis 3 x täglich) werden u.a. mit "angstlösenden, stimmungsmulierenden, die Coffeinwirkung antagonisierenden, blutdrucksenkenden, Gehirndopaminwerte-erhöhenden, PMS-Symptome vermindernenden Wirkungen" beworben, und tragen zum Teil folgende Warnhinweise:

"do not take this product if you are pregnant, breast-feeding or taking any prescription medications without prior medical consultation. Please keep out of reach of children. Due to its calming effects, it's not recommended that you consume alcoholic beverages while taking L-Theanine. Do not take L-Theanine before driving or operating machinery."
(http://www.herbalremedies.com/lthean_100mg6.html,
<http://www.biosynergy.net/theanine.htm>).

Schließlich wird in einem Artikel: "L-Theanine: How a Unique Anxiety Reducer and Mood Enhancer increases Alpha Waves and Alertness" http://www.brain.web-us.com/l-theanine_anxiety-reducer.htm berichtet, dass derzeit erforscht wird, ob L-Theanin u.a. als Alternative zu Ritalin[®] bei der Therapie von Kindern und Erwachsenen, in der Krebsbehandlung, bei PMS und zur Senkung von Bluthochdruck eingesetzt werden kann. Außerdem wird hier wiederum auf eine mögliche Anwendung zur Reduktion negativer Nebenwirkung beim übermäßigen Konsum von coffeinhaltigen Getränken hingewiesen.

Aufgrund dieser Internetdaten ist zu fragen, ob L-Theanin nicht eher das Wirkprofil eines Arzneistoffes (dessen vielseitiges Potential offensichtlich derzeit noch Gegenstand der Forschung ist) besitzt als das eines Zusatzstoffes in Nahrungsergänzungsmitteln bzw. „functional food“-Produkten. Es ist festzustellen, dass die vorliegenden Daten in keiner Weise ausreichen, um die im Internet beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen zu belegen bzw. auszuschließen.

Bewertung

Abweichend von Schwarz- und Grünteeaufgüssen, die als traditionelle Genussmittel konsumiert werden, enthält das hier zu bewertende Getränk L-Theanin, das als isolierte Substanz zugesetzt wurde, und somit aus dieser Zubereitung nicht vergesellschaftet mit Coffein in den für Teeaufgüsse typischen Konzentrationsverhältnissen beider Substanzen aufgenommen werden würde.

Aus den vorliegenden Daten geht hervor, dass L-Theanin zentralnervös wirksam ist und mit Neurotransmittersystemen interagiert, wobei vielfach seine Wirkung der des Coffeins entgegengerichtet ist. Es muss also davon ausgegangen werden, dass L-Theanin, das in Form der in Rede stehenden Getränke aufgenommen wird, Wirkungen hervorruft, die nach Genuss von Schwarz- oder Grünteeaufgüssen nicht feststellbar sind, da bei letzteren die entsprechenden L-Theanin-Wirkungen von denen des Coffeins kompensiert oder überlagert werden. Für die gesundheitliche Begutachtung des hier vorliegenden Einsatzes von L-Theanin kann daher kaum auf für den Teekonsum erhobene Daten zurückgegriffen werden.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen und in vitro-Testungen sind nur sehr begrenzt Informationen verfügbar, die für eine umfassende toxikologische Bewertung nicht ausreichen.

Zur Genotoxizitätsprüfung liegt lediglich ein Ames-Test vor. Die beschriebene Studie zur subakuten Toxizität an Ratten von L-Theanin erlaubt weder die Ableitung eines no-effect-levels noch Aussagen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen, da nur eine Dosis geprüft wurde. Daten zur subchronischen und chronischen Toxizität an Mäusen liegen nur in Form von unvollständigen und nicht aussagekräftigen Zusammenfassungen vor. Unterlagen zur Reproduktionstoxikologie fehlen völlig.

Etliche Ergebnisse aus Tierversuchen, die mit vergleichsweise hohen L-Theanin-Dosen erzielt wurden, zeigen, dass L-Theanin Neurotransmittersysteme im Gehirn beeinflusst. Hiermit sind in Humanuntersuchungen mit L-Theanin-Dosen im Anwendungsbereich beobachtete hormonelle Veränderungen (verminderte Prolactinsekretion) und EEG-Veränderungen im Zusammenhang zu sehen.

Die Aussagekraft der vorliegenden Humanstudie ist u.a. wegen der ausschließlichen Untersuchung von Surrogatparametern sehr eingeschränkt. Zusätzlich zeigt die Studie nicht nur bezüglich der durch L-Theanin veränderten Hämatokrit- und Prolactinwerte nach wie vor Klärungsbedarf auf, sondern lässt aufgrund ihrer eingegrenzten Thematik zahlreiche Fragen unberührt. So beschränkt sich die Studie auf die Untersuchung junger Männer und erlaubt keinerlei Schlüsse für Frauen, Kinder und Jugendliche beiderlei Geschlechts (auch in der Pubertät) oder ältere Menschen. Dies erscheint von Bedeutung, da Frauen eine höhere Prolactinsekretion als Männer aufweisen, Prolactin u.a. gezielt weibliche Funktionen (Laktogenese, Mammogenese) beeinflusst und die Bedeutung von Prolactinrezeptoren in etlichen Geweben bzw. Zellen für beide Geschlechter nicht ausreichend geklärt ist (Hypothalamus, Leber, Hoden, Eierstöcke, Prostata, T-Lymphozyten). Weiterhin wird nur die L-Theanin-Applikation nach physischer Belastung geprüft, wobei offen bleibt, wie sich eine L-Theanin-Verabreichung vor oder während körperlicher Anstrengung z. B. auf die Stressanpassung auswirken würde oder welche Effekte L-Theanin auf den normal beanspruchten oder ruhenden Körper hat. Das Fehlen von Studien zur subjektiven Einschätzung der L-Theanin-Wirkungen durch Probanden oder von Studien auf der Basis psychometrischer Verfahren wird als Defizit gesehen.

Risiken, die mit einer möglichen sedierenden Wirkung von L-Theanin zusammenhängen können, lassen sich nicht abschätzen. So liegen keine Erkenntnisse vor, ob L-Theanin psychomotorische Wirkungen besitzt, die die Verkehrssicherheit oder die Sicherheit am Arbeitsplatz beeinträchtigen können. In dieser Hinsicht ist auch unbekannt, ob L-Theanin die Wirkung von Alkohol oder zentralnervös wirksamen Medikamenten verstärken kann.

Aufgrund der aufgezeigten Unklarheiten lassen sich beim Konsum des in Rede stehenden Getränks unerwünschte Wirkungen nicht ausschließen, so dass das BfR die Erteilung der beantragten Ausnahmegenehmigung aus Gründen des vorsorgenden Gesundheitsschutzes nicht befürworten kann. Hinzu kommen grundsätzliche Bedenken, eine zentralnervös wirksame Substanz, bei der von einer Beeinflussung komplexer neurologischer Regelmechanismen auszugehen ist, losgelöst von ihrem ursprünglichen Vorkommen in traditionellen Genussmitteln in vergleichsweise hohen Konzentrationen im Lebensmittelbereich einzusetzen.

Da viele Informationen auf ein arzneiliches Wirkprofil der Substanz, das noch im Stadium der Erforschung zu sein scheint, hinweisen, ist zudem zweifelhaft, ob der beabsichtigte Zusatz überwiegend Ernährungs- und Genusszwecken (gemäß § 1 LMBG) dient.

Weiterhin ist nach wie vor zu prüfen, ob L-Theanin bislang (d.h. vor dem 15.05.1997) in der EU in nennenswertem Umfang als Lebensmittelzutat verwendet wurde. Sollte dies nicht der Fall sein, dürfte es sich um eine neuartige und damit zulassungspflichtige Lebensmittelzutat im Sinne der Verordnung EG Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten handeln.

Sollten die genannten Informationslücken hinsichtlich der Wirkung von Getränken mit isoliertem L-Theanin auf den Organismus im Rahmen der Erteilung einer Ausnahmegenehmigung in Kauf genommen werden, hält es das BfR für unbedingt erforderlich, die Getränke mit Warnhinweisen zu versehen. Der Verbraucher sollte zusätzlich zu den Hinweisen, dass das Produkt nicht von Kindern und Schwangeren verzehrt werden sollte und dass nicht mehr als eine Portion des Produktes verzehrt werden sollte, vorsorglich informiert werden, dass

- nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht auszuschließen ist, dass durch derartige Getränke psychomotorische Fähigkeiten beeinträchtigt werden, die für die Sicherheit beim Autofahren oder bei der Bedienung von Maschinen am Arbeitsplatz bedeutsam sind
- nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht auszuschließen ist, dass diese Getränke die Wirkung von Alkohol bzw. zentralnervös wirkenden Medikamente verstärken.

Literatur

1. Hagers Handbuch d. Pharmazeutischen Praxis; 5. Auflage, Band 4, 1992, Springer-Verlag, ISBN 3-540-52631-5; Drogen A – D: 628 – 640
2. Römpf Lexikon Naturstoffe; 1997, Georg Thieme Verlag, ISBN 3-13-749901-1; 644
3. Feldheim W, Yongvanit P, Cummings PH: Investigation of the Presence and Significance of Theanine in the Tea Plant; J. Sci.Food Agric. 1986, 37, 527-534
4. Tsushida T: Metabolism of L-Theanine in Tea Leaves; JARQ 1987, Vol. 21, No. 1, 42-46
5. Sagesaka Y, Kakuda T, Kawamura K: Pharmacological Effect of Theanine; Proceedings of the International Symposium on Tea Sciences 1991, Shizuoka, Japan
6. Pharmakognosie – Phytopharmazie; Hänsel R; 6. Auflage, 1999, Springer-Verlag, ISBN 3-540-65262-0; 1068 – 1073
7. Yagyu T, Wackermann J, Kinoshita T, Hirota T, Kochi K, Kondakor I, Koenig T, Lehmann D: Chewing-Gum Flavor Affects Measures of Global Complexity of Multichannel EEG; Neuropsychobiology 1997, 35, 46-50
8. vertrauliche Unterlage
9. vertrauliche Unterlage
10. vertrauliche Unterlage
11. Terashima T, Takido J, Yokogoshi H: Time-dependent Changes of Amino Acids in the Serum, Liver, Brain and Urine of Rats Administered with Theanine; Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999, 63, (4), 615-618
12. Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, Hayakawa T, Tsuge H: Metabolism of Theanine, γ -Glutamylethylamide, in Rats; J.Agric.Food Chem. 1999, 47, 1593-1596
13. Yokogoshi H, Kato Y, Sagesaka YM, Takihara-Matsuura T, Kakuda T, Takeuchi N: Reduction Effect of Theanine on Blood Pressure and Brain 5-Hydroxyindoles in Spontaneously Hypertensive Rats; Biosci.Biotechnol.Biochem. 1995, 59, (4), 615-618
14. Yokogoshi H, Kobayashi M: Hypotensive Effect of γ -Glutamylmethylamide in

Spontaneously Hypertensive Rats; Life Sci. 1998, 62, (12), 1065-1068

15. Kimura R, Murata T: Influence of Alkylamides of Glutamic Acid and Related Compounds on the Central Nervous System. I. Central Depressant Effect of Theanine; Chem.Pharm.Bull. 1971, 19, (6), 1257-1261
16. Kimura R, Murata T: Effect of Theanine on Norepinephrine and Serotonin Levels in Rat Brain; Chem.Pharm.Bull. 1986, 34, (7), 3053-3057
17. Yokogoshi H, Mochizuki M, Saitoh K: Theanine-induced Reduction of Brain Serotonin Concentration in Rats; Biosci.Biotechnol.Biochem. 1998, 62, (4), 816-817
18. Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T: Effect of Theanine, r-Glutamylethylamide, on Brain Monoamines and Striatal Dopamine Release in Conscious Rats; Neurochemical Research 1998, 23, (5), 667-673
19. Sugiyama T, Sadzuka Y: Combination of Theanine with Doxorubicin Inhibits Hepatic Metastasis of M5076 Ovarian Sarcoma; Clinical Cancer Research 1999, 5, 413-416
20. Sugiyama T, Sadzuka Y: Enhancing effects of green tea components on the antitumor activity of adriamycin against M5076 ovarian sarcoma; Cancer Letters 1998, 133, 19-26
21. Juneja LR, Chu DC, Okubo T, Nagato Y, Yokogoshi H: L-theanine – a unique amino acid of green tea and its relaxation effect in humans; Trends in Food Science & Technology 1999, 10, 199-204
22. vertrauliche Unterlage
23. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie ; Hrsg. W. Forth, 7. Auflage, 1996, Spektrum, Akad.Verl., ISBN 3-8274-0088-0
24. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; 9. Auflage, 1996, The McGraw-Hill Companies, ISBN 0-07-026266-7