

Selma Timmer (drs. Geneeskunde) is medisch journalist met specialisatie voeding, voedings-supplementen en kruiden.

Voor informatie: timmerkosten@xs4all.nl

Aminozuur L-tyrosine vergroot stressbestendigheid

Tyrosine is een aromatisch aminozuur dat in het lichaam uit het essentiële aminozuur fenylalanine kan worden gemaakt. De hoeveelheid fenylalanine en tyrosine in de voeding is meestal ruim voldoende om te voorzien in de dagelijkse behoefte aan tyrosine. Als precursor van catecholamines is tyrosine belangrijk voor een adequate stressrespons. In onderzoek is aangetoond dat suppletie met tyrosine negatieve effecten van acute stress op stemming, denken en gedrag kan afzwakken of zelfs kan voorkomen.

Selma Timmer

Conditioneel essentieel aminozuur

Tyrosine (C₉H₁₂NO₃) is een conditioneel essentieel aminozuur: het kan naar behoefte uit het essentiële aminozuur fenylalanine worden gemaakt. Onder bepaalde omstandigheden is deze synthese (naast tyrosine in voeding) echter onvoldoende om de tyrosinebehoefte te dekken. Tussen 15 en 50% van de fenylalanine uit de voeding wordt in tyrosine omgezet, afhankelijk van de hoeveelheid tyrosine in de voeding (rijke bronnen van tyrosine zijn vlees, vis, gevogelte, zuivel, eieren, soja en bonen). De synthese van tyrosine uit fenylalanine door het enzym fenylalanine-hydroxylase vindt plaats in de lever, nieren en hersenen. Een volwassene heeft ongeveer 30 mg fenylalanine en tyrosine per kilogram lichaamsgewicht per dag nodig; een gemiddeld dieet levert per dag ongeveer 3,5 gram fenylalanine en 3 gram tyrosine.

Tyrosine is een bestanddeel van lichaamseiwitten en precursor van schildklierhormoon (thyroxine, trijodothyronine), melanine (pigment) en catecholamines (dopamine, noradrenaline, adrenaline) in de hersenen en het sympatische zenuwstelsel.

Precursor catecholaminerge neurotransmitters

De endotheelcellen van de haarvaten in de hersenen bevatten grote macromoleculen die het diffusietransport van tyrosine langs de bloedschermbarrière versnellen. Tyrosine ondervindt hierbij competitie van vertakte aminozuren (BCAA's) en tryptofaan. Tyrosine is, als precursor van catecholaminerge neurotransmitters, belangrijk voor onder meer stemming, angstregulatie, geheugen, motivatie, onderzoekend gedrag, slaap-waakritme, concentratie, alertheid, psychomotorische vaardigheden en het vermogen op een gezonde manier met stress om te gaan.

Het kunstmatig opwekken van een (tijdelijk) tyrosinetekort (door middel van fenylalanine- en tyrosinevrije voeding) leidt tot daling van de synthese en afgifte van catecholamines in de hersenen. Bijbehorende symptomen zijn onder meer vermoeidheid, inactiviteit, depressie, gebrek aan initiatief en interesse, besluiteloosheid, geheugenproblemen, lage bloeddruk, nervositeit, angst, afgenomen concentratie en alertheid. Dit is aangetoond in dierstudies en is ook bij mensen waargenomen. Deze symptomen worden versterkt door (psychische) stress.

Toegenomen tyrosinebehoefte

Onder normale omstandigheden is het tyrosinegehalte in bloed en hersenen hoog genoeg om in de synthese van dopamine en noradrenaline te voorzien: het snelheidsbeperkende enzym tyrosinehydroxylase dat tyrosine omzet in L-dopa (de precursor van dopamine en (nor)adrenaline), werkt traag door een matige binding met de cofactor tetrahydrobiopterine. Sommige (actievere) catecholaminerge hersencellen blijken echter wel degelijk gevoelig te zijn voor de normale voedingsgerelateerde fluctuaties van de tyrosineplasma-spiegel, die kan variëren met 30%. Het eten van fenylalanine- en tyrosinerijke voeding kan een activerende invloed hebben op bepaalde gebieden in de hersenen.

“Toename van de dopaminerge en noradrenerge zenuwactiviteit zorgt voor een snellere turnover van catecholamines”

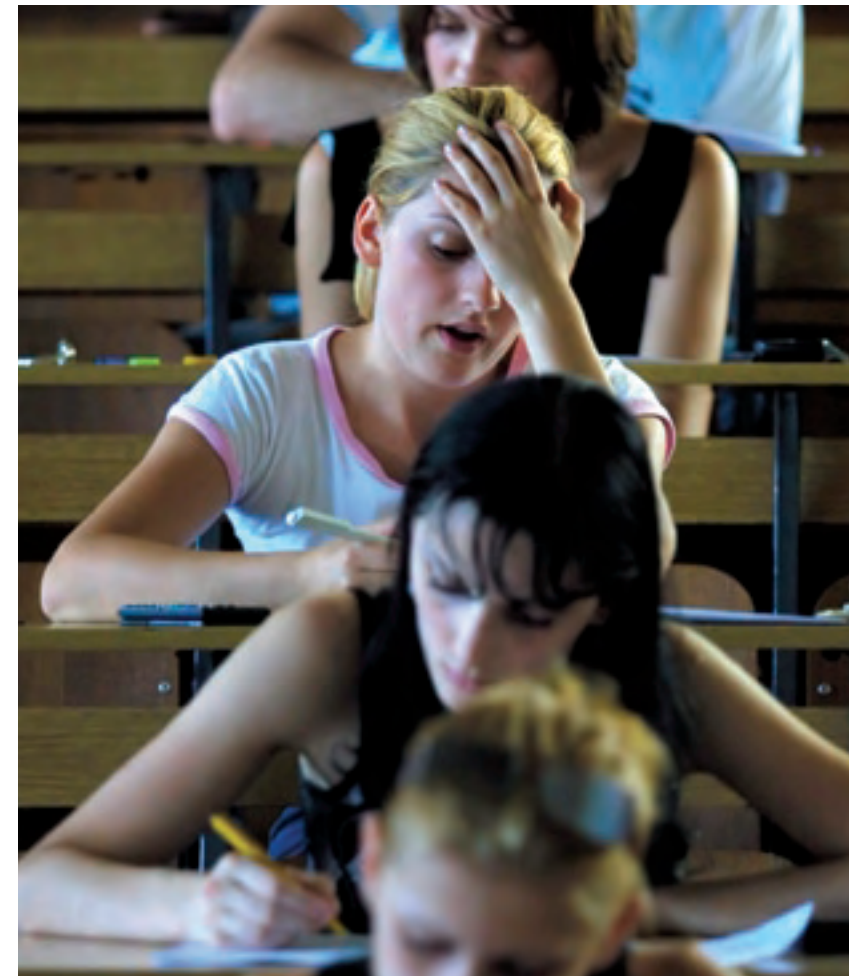
De neurotransmitters worden in granules in de zenuwuiteinden opgeslagen totdat geactiveerde neuronen de voorraad verbruiken voor de prikkeloverdracht. Toename van de dopaminerge en noradrenerge zenuwactiviteit – zoals bij stress, zorgt voor een snellere turnover van catecholamines en stimuleert de activiteit van tyrosinehydroxylase door een sterke binding aan tetrahydrobiopterine. Hierdoor neemt de aanmaak van catecholamines toe waardoor het tyrosine-aanbod een beperkende factor kan worden.

Catecholaminerge neuronen reguleren acute stress

Catecholaminerge neuronen (met name noradrenerge neuronen) zijn belangrijk voor de regulatie van de stressrespons (vecht- of vluchtreactie). Vooral hevige, onvermijdbare, acute stress zorgt voor tyrosinedepletie in de hersenen. Dit blijkt uit diverse proefdierstudies [1]. Bij ratten leidde hevige acute stress tot sterke daling van de noradrenalinespiegel in locus coeruleus, hypothalamus en hippocampus. Toen de gestreste dieren in een open ruimte werden losgelaten, bewogen ze veel minder en waren ze minder onderzoekend dan niet-gestreste dieren. Het is bekend dat hevig gestreste dieren veel minder op hun omgeving reageren, passief en onderdanig zijn en moeilijk leren; ook is hun eet- en slaappatroon verstoord. Deze ‘aangeleerde hulpeloosheid’ is een veelgebruikt

diermodel voor acute stress en depressie. In de dierstudie kon suppletie met tyrosine (20 mg/kg) deze fysiologische en gedragseffecten van acute stress voorkomen.

Tyrosine werkte niet bij de gestreste dieren als het samen werd gegeven met valine, een vertakt aminozuur dat de opname van tyrosine langs de bloedschermbarrière competitief remt. Ook had tyrosine geen effect bij dieren die niet gestrest waren. De onderzoekers concluderen dat tyrosinesuppletie alleen effect heeft op catecholaminerge neuronen die fysiologisch (zeer) actief zijn en dat tyrosinesuppletie mogelijk helpt bij mensen met acute of chronische stress. Aangezien een groot aantal fysieke en psychologische stressoren zorgt voor depletie van catecholamines, is tyrosine mogelijk bij uiteenlopende stresssituaties in te zetten.



In de humane studies is kortdurende suppletie met tyrosine toegepast, meestal in een dosis van 100 tot 150 mg per kilogram lichaamsgewicht per dag, verdeeld over twee doses; in de dierstudies zijn doses tot 400 mg/kg/dag gebruikt. Het effect van suppletie duurt ongeveer 4 uur. Veranderingen van de tyrosine- en neurotransmitterspiegels kunnen al binnen 15 tot 20 minuten na suppletie optreden [1]. Het is opvallend dat tyrosinesuppletie niet leidt tot stemmingsverbetering of een beter denkvermogen, maar alleen stemmingsverlaging en cognitieve disfunctie door acute stress voorkomt. Tyrosine heeft geen stimulerend effect, zoals cafeïne, en is niet bruikbaar in situaties waarin iemand minder goed functioneert door verving of slaperigheid [1,2]. Ook zijn er geen aanwijzingen dat tyrosinesuppletie helpt om bij (duur)sport fysiek beter te presteren [6].

“Tyrosine voorkomt stemmingsverlaging en cognitieve disfunctie door acute stress”

Extreme acute stress

In een cross-over studie werd tyrosine (100 mg/kg) gegeven aan mannen die 4,5 uur lang werden blootgesteld aan een combinatie van kou (15 graden Celsius) en hypobare hypoxie (zuurstofspanning en -gehalte zoals die voorkomt op 4200 of 4700 meter hoogte). In de controlegroep daalden alertheid, cognitieve functies en reactiesnelheid en hadden de proefpersonen meer last van hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, gevoel van kou, vermoeidheid, slaperigheid, stemmingsveranderingen, angst en algemene malaise. Deze symptomen kwamen niet of in significant minder sterke mate voor in de tyrosinegroep. Er waren aanmerkelijke individuele verschillen in het patroon en de ernst van de symptomen; tyrosinesuppletie had het grootste effect bij degenen die (met placebo) het sterkste reageerden op de stressor [7].

Onderzoekers lieten in een recente studie 15 mannen in een warm bad zitten of in een koud bad, waardoor de rectale temperatuur in 90 minuten met twee graden daalde. Daarna moesten de proefpersonen een reeks testen doen bij 10 graden Celsius. Het eten van een reep met 150 mg tyrosine per kilogram lichaamsgewicht kon daling van de lichaamstemperatuur door het zitten in koud water niet voorkomen. Het werkgeheugen en het kunnen scherp schieten waren echter even goed als na het warme bad; degenen die waren afgekoeld en geen tyrosine hadden ingenomen presteerden aanmerkelijk slechter [4].

Omgevingskou heeft een negatief effect op het werkgeheugen: een uur verblijf in een omgevingstemperatuur van 2 tot 5 graden Celsius vermindert het kortetermijn geheugen significant. Hierbij kan de temperatuur in de hippocampus met 1 graad zijn gedaald. In onderzoek met militairen is waargenomen dat tyrosinesuppletie (75-150 mg/kg) achteruitgang van het geheugen en reactiesnelheid door kou remt [1].

In een ander experiment werd gedurende 20 minuten onderdruk in de benen (-50 mm Hg) opgewekt, waardoor het bloed in de benen werd getrokken. Tyrosinesuppletie (100 mg/kg) zorgde voor toename van de polsdruk en kon voorkomen dat de proefpersonen minder alert werden [8]. In een dierstudie zorgde tyrosinesuppletie voor een minder sterke bloeddrukdaling na een bloeding door een snellere synthese van noradrenaline; de dieren hadden hierdoor een betere overlevingskans [1]. >>

Tyrosinesuppletie bij acute stress

Inmiddels is in verschillende experimenten met proefdieren en mensen aangetoond dat tyrosinesuppletie negatieve effecten van stress tegengaat tijdens zware militaire operaties en blootstelling aan stressoren zoals kou, hitte, lage zuurstofspanning, onderdruk, bloedverlies, lawaai, psychosociale stress en slaapdeprivatie [1-5]. De onderzoekers zagen vooral verbetering op het vlak van alertheid, activiteit en stemming. De mentale helderheid, het kortetermijngeheugen en de weerbaarheid hadden minder onder de stress te lijden.

Zware militaire training

Klinisch neuropsychologen van de Vrije Universiteit en onderzoekers van TNO onderzochten het effect van tyrosinesuppletie op het functioneren van 21 kadetten van de Koninklijke Militaire Academie tijdens een 6 dagen durende zware militaire training. De helft van de mannen kreeg 5 keer per dag een eiwitrijke drank met 2 gram tyrosine (dagdosis 10 gram tyrosine); de andere helft moest het doen met een koolhydraatrijke drank met evenveel calorieën. De tyrosinegroep presteerde cognitief en fysiek significant beter dan de controlegroep. Ook was de systolische bloeddruk lager bij degenen die tyrosine hadden ingenomen. De onderzoekers zagen geen effect van tyrosine op de stemming [3].

“Daling van de serotonerge, noradrenerge en/of dopaminerge neurotransmissie vergroot vermoedelijk de kans op unipolaire depressie”

Ingewikkelde taken

Het is de vraag of tyrosinesuppletie ook werkt in acute stresssituaties die milder van aard zijn dan hiervoor beschreven. Twintig proefpersonen werd gevraagd verschillende opdrachten te doen, waarbij zintuigen (oren, ogen), werkgeheugen en motoriek werden aangesproken. Wanneer de taken één voor één werden gedaan, verbeterde tyrosine de prestatie vergeleken met placebo niet. Toen de taken echter tegelijkertijd werden uitgevoerd, zorgde tyrosine (150 mg/kg) dat het geheugen significant beter bleef werken vergeleken met placebo [9]. Dit heeft mogelijk vooral te maken met een effect op de dopaminesynthese.

Onderzoekers denken dat tyrosine kan helpen om optimaal te blijven presteren op lange, inspannende werkdagen en bij het doen van ingewikkeld, veeleisend werk.

Chronische stress en depressie

Daling van de serotonerge, noradrenerge en/of dopaminerge neurotransmissie vergroot vermoedelijk de kans op unipolaire depressie, vooral na blootstelling aan stress. Veertig gezonde vrijwilligers (20-47 jaar) dronken een eiwitdrank zonder fenylalanine en tyrosine of een uitgebalanceerde eiwitdrank. Na 5 uur was de tyrosineplasmaspiegel gedaald bij de mensen die het drankje zonder aromatische aminozuren hadden gekregen. Deze mensen voelden zich minder tevreden, apathischer, zwaarmoediger, minder gemotiveerd en besluitelozener en waren minder gevoelig voor beloning en straf dan mensen in de controlegroep. Deze verschijnselen passen bij unipolaire depressie en hebben in dit geval mogelijk vooral te maken met daling van de dopaminerge hersenactiviteit [10].

Vooralsnog is suppletie met precursors van serotonine (tryptofaan, 5-hydroxytryptofaan) succesvoller gebleken in het tegengaan van depressie dan suppletie met precursors van catecholamines [11]. Wel zijn er aanwijzingen uit verkennende, niet-placebogecontroleerde studies dat tyrosine (doseringen variërend van 30 tot 100 mg per kilogram lichaamsge-

wicht per dag) majeure depressie bij sommige mensen helpt verlichten. De resultaten zijn echter niet eenduidig; meer onderzoek is nodig om vast te stellen of tyrosinesuppletie zinvol is bij mensen met depressie en of er bepaalde vormen van depressie zijn die beter reageren op tyrosinesuppletie. Het is mogelijk dat sommige mensen minder stressbestendig zijn doordat ze van nature minder catecholamines aanmaken en daardoor meer kans hebben op psychische klachten na een stressvolle gebeurtenis.

Tyrosinesuppletie veilig

Tyrosine komt normaliter in behoorlijke hoeveelheden voor in gewone voedingsmiddelen en wordt snel gemetaboliseerd. Het aminozuur heeft een lage toxiciteit en is veilig in doseringen tot 150 mg/kg/dag tot een duur van 3 maanden. Het is nog onduidelijk of langdurige suppletie met hoge doses tyrosine verantwoord is. Tyrosine wordt meestal goed verdragen; sommige mensen klagen over hoofdpijn, nervositeit en maag-darmklachten. Door het stimulerende effect kan tyrosine beter niet voor het slapen gaan ingenomen worden. Tyrosine kan de bloeddruk beïnvloeden; mensen met hypo- of hypertensie dienen met dit effect van tyrosine rekening te houden. Het gebruik van tyrosinesupplementen wordt afgeraden bij gebruik van MAO-remmers, L-dopa of opiaten en bij hyperthyroïdie, ziekte van Graves, manie, schizofrenie, chronische leverziekten en melanoom. <<

Referenties

1. Marriot BM, ed. Committee on military nutrition research, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Food components to enhance performance: an evaluation of potential performance-enhancing food components for operational rations. The National Academy Press 1994;277-312
2. Magill RA, Waters WF, Bray GA et al. Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutr Neurosci.* 2003;6(4):237-46
3. Deijen JB, Wientjes CJ, Vullings HF et al. Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res Bull.* 1999;48(2):203-9
4. O'Brien C, Mahoney C, Tharion WJ et al. Dietary tyrosine benefits cognitive and psychomotor performance during body cooling. *Physiol Behav.* 2006; October 30, PMID: 17078981
5. Lieberman HR, Georgelis JH, Maher TJ et al. Tyrosine prevents effects of hyperthermia on behavior and increases norepinephrine. *Physiol Behav.* 2005;84(1):33-8
6. Chiveverre TD, Sawyer RD, Creer AR et al. Effects of L-tyrosine and carbohydrate ingestion on endurance exercise performance. *J Appl Physiol.* 2002;93(5):1590-7
7. Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Res Bull.* 1989;22(4):759-62
8. Dollins AB, Krock LP, Storm WF et al. L-tyrosine ameliorates some effects of lower body negative pressure stress. *Physiol Behav.* 1995;57(2):223-30
9. Thomas JR, Lockwood PA, Singh A et al. Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999;64(3):495-500
10. McLean A, Rubinsztein JS, Robbins TW et al. The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2004;171(3):286-97
11. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev.* 2000;5(1):64-71
12. Boirie Y, Albright R, Bigelow M et al. Impairment of phenylalanine conversion to tyrosine in end-stage renal disease causing tyrosine deficiency. *Kidney Int.* 2004;66(2):591-6.