

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotrophologie

Bachelorarbeit

Die Wirkung von Tyrosin auf die kognitive Leistungsfähigkeit unter Stressbedingungen

Tag der Abgabe: 13.09.2019

Vorgelegt von: Timo Terheyde (Matrikelnr.: XXXXXXXXXX)

Betreuende Prüferin: Prof. Dr. rer. nat. Anja Carlsohn

Zweite Prüferin: Prof. Dr. Anne Flothow

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Theoretische Grundlagen	2
2.1 Tyrosin	2
2.2 Catecholamine	4
2.3 Kognition.....	6
2.3.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	7
2.3.2 Wachsamkeit.....	8
2.3.3 Arbeitsgedächtnis.....	8
3. Methodik	9
4. Ergebnisse	13
4.1 Darstellung der Studien	13
4.1.1 Banderet & Lieberman (1989)	13
4.1.2 Wiegmann et al. (1993)	14
4.1.3 Deijen & Orlebeke (1994).....	15
4.1.4 Dollins et al. (1995)	17
4.1.5 Deijen et al. (1999).....	17
4.1.6 Magill et al. (2003).....	19
4.1.7 O'Brien et al. (2007)	20
4.1.8 Mahoney et al. (2007)	22
4.1.9 Colzato et al. (2016)	23
4.2 Tabellarische Übersicht der dargestellten Studien.....	25
5. Diskussion	28
6. Fazit und Ausblick	33
Zusammenfassung	35
Abstract.....	36
Literaturverzeichnis.....	IV
Eidesstattliche Erklärung	VIII
Anhang	IX

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Tyrosingehalt verschiedener Lebensmittel (modifiziert nach Souci, Fachmann, Kraut, 2016).....	3
Abbildung 2: Die Biosynthese von Catecholaminen (Kopin (1977), S. 526).....	6
Abbildung 3: Fließdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche in Anlehnung an ein Prisma Flow Diagram (modifiziert nach: Moher et al., 2009, S. 3).....	12
Abbildung 4: Benötigte Zeit beim Stroop-Test der PLB und TYR (Deijen & Orlebeke, 1994, S. 321)	16
Abbildung 5: Anzahl der korrekten Antworten beim Digit Span-Test der PLB und TYR (Deijen & Orlebeke, 1994, S. 321)	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Suchbegriffe bei der Literaturrecherche.....	10
Tabelle 2: Abstrahierte Übersicht der Studienergebnisse	26

Abkürzungsverzeichnis

BCAA	Branched-Chain Amino Acids
CON	Kontrollgruppe
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DRD2	Dopamin-D2-Rezeptor-Gen
h	Stunde
LNAA	Large Neutral Amino Acids
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Stichprobengröße
PLB	Placebogruppe
ps	Processing speed, Verarbeitungsgeschwindigkeit
RT	Reaction time, Reaktionszeit
sig	signifikant
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
TH	Tyrosinhydroxylase
TYR	Tyrosingruppe
vig	Vigilance, Wachsamkeit
wm	Working memory, Arbeitsgedächtnis
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Die Möglichkeit, mit externen Stoffen und Mitteln menschliche Verhaltensweisen modifizieren zu können, beschäftigt den Menschen schon seit geraumer Zeit. Bereits im zweiten Weltkrieg wurden Drogen wie Amphetamine weitläufig wegen ihrer konzentrations- und aufmerksamkeitsfördernden Wirkung eingesetzt (Le Dain Commission, 1973, S. 335). Die im deutschen Sprachgebrauch treffenderweise genannten „Weckamine“ können ins Hirn gelangen, dort eine Erregung des zentralen Nervensystems bewirken und somit Müdigkeitsgefühle unterdrücken (im Folgenden nach: Glaeske & Holzbach, 2013, S. 33). Die Wirkungsweise der Amphetamine leitet sich von den Catecholaminen ab. Dies sind chemische Neurotransmitter im Gehirn, die ausgehend von der Aminosäure Tyrosin gebildet werden (Fernstrom & Fernstrom, 2007, S. 1539S). Ihnen zugehörig sind die auch als Stresshormone bezeichneten Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. Die Tatsache, dass diese mitverantwortlich für die Wirkung von Amphetaminen sind, erklärt, warum die Beziehung von Tyrosin und kognitiver Leistungsfähigkeit bereits seit mehreren Jahrzehnten untersucht wird.

Das allgemeine Interesse an stimulierenden Substanzen, bestenfalls natürlicher Art und ohne Nebenwirkungen, ist groß. So gilt Kaffee neben Wasser und Tee als eines der beliebtesten Getränke weltweit (Lire Wachamo, 2017, S. 1). Ein Hauptgrund dafür dürfte der wachmachende Effekt des in Kaffee enthaltenen Wirkstoffes Koffein sein.

Dank des Internets und dessen unzähliger Online-Shops ist es heutzutage wohl einfacher als je zuvor, neue Produkte im Nahrungsergänzungsmittelbereich zu erwerben und auszutesten. Aus Verbrauchersicht ist es wichtig, dass die Versprechungen, die mit dem Konsum dieser Produkte einhergehen, hinterfragt und auf ihre wissenschaftliche Korrektheit untersucht werden.

Der Fokus dieser Arbeit liegt daher in der Darstellung und kritischen Auseinandersetzung ausgewählter Studien, die sich mit dem Zusammenhang verschiedener Stressoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Einnahme von Tyrosin beschäftigen. Im ersten Teil der Ausarbeitung werden die theoretischen Hintergründe von Tyrosin und dessen Wechselwirkung mit Stress und Kognition erläutert. Es folgt eine Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der Literatur-

recherche. Im Mittelteil werden die Ergebnisse der ausgewählten Studien dargestellt und im folgenden Kapitel kritisch hinterfragt und diskutiert. Die Ausarbeitung endet mit einem Fazit inklusive eines Ausblicks in zukünftig genauer zu untersuchende Themengebiete.

2. Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden zunächst die biochemischen Grundlagen der Aminosäure Tyrosin sowie dessen Vorkommen in Lebensmitteln in Form eines Diagramms dargestellt. Es folgt die Erläuterung der Funktion von Tyrosin als Ausgangsstoff für Catecholamine sowie deren Bedeutung in Stresssituationen. Abgeschlossen wird das Kapitel mit einer Aufgliederung verschiedener kognitiver Bereiche, welche bei der Studienanalyse im späteren Teil dieser Ausarbeitung relevant sind.

2.1 Tyrosin

Tyrosin ist eine nicht-essenzielle Aminosäure, die vom Körper aus der essenziellen Aminosäure Phenylalanin in der Leber synthetisiert werden kann (Institute of Medicine, 1994, S. 24). Dafür verantwortlich ist das Enzym Phenylalaninhydroxylase. Die Synthese von Tyrosin ist abhängig von einer ausreichenden Verfügbarkeit von Phenylalanin (World Health Organization, 2007, S. 141). Unterschieden werden kann somit zwischen exogenen Quellen und endogener Synthese (Cansev & Wurtmann, 2007, S. 61f.), die für etwa 15-20% des Tyrosins im Blutplasma sorgt (Barazzoni et al., 1998, S. 669). Die Blutplasmawerte für Tyrosin können durch exogene Quellen erhöht werden. Die Ergebnisse einer Studie von Glaeser et al. aus dem Jahr 1979 zeigen, dass die orale Zufuhr von Tyrosin zu dosisabhängigen Erhöhungen der Blutplasmawerte dieser Aminosäure führt. Am stärksten erhöht sind die Werte dabei nach zwei Stunden, die signifikante Steigerung der Werte hält sechs bis acht Stunden nach Einnahme an (Glaeser et al., 1979, S. 266). Ein normaler Tyrosinwert im Blut von Menschen liegt bei Konzentrationen von 50-80 Mikromol (Schulz et al., 2004, S. 1).

Als Lebensmittel mit hohem Tyrosingehalt gelten Sojabohnen, Käse, Milchprodukte generell, Fleisch (Rind, Lamm, Schwein, Hähnchen), Fisch, Nüsse, Eier, Bohnen und Vollkornprodukte (Kühn et al., 2019). Die Abbildung 1 zeigt, dass vor allem bestimmte Käsesorten und Nüsse reich an Tyrosin sind.

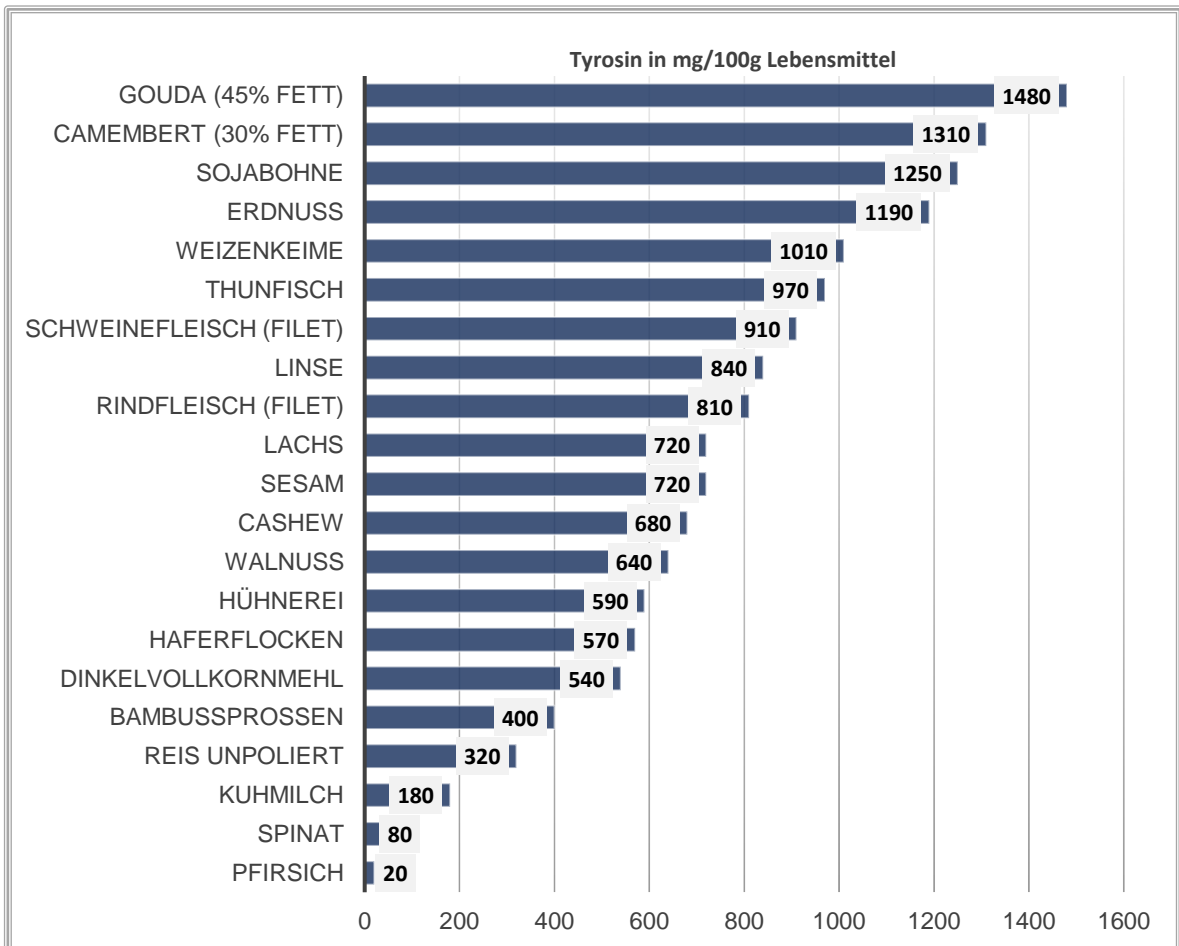


Abbildung 1: Tyrosingehalt verschiedener Lebensmittel (modifiziert nach Souci, Fachmann, Kraut, 2016)

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO beträgt die Verzehrempfehlung für die Kombination von Phenylalanin und Tyrosin 25 mg/kg pro Tag (World Health Organization, 2007, S. 141).

Eine wichtige Rolle spielt Tyrosin als Präkursor (Vorstufe) der Catecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, welche zusammengefasst mit Serotonin als Monoamine bezeichnet werden (Fernstrom & Fernstrom, 2007, S. 1539S).

2.2 Catecholamine

Catecholamine stellen eine Gruppe von chemischen Neurotransmittern dar, die relevante Aufgaben in der Regulation von physiologischen Prozessen haben und eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von neurologischen, hormonellen und kardiovaskulären Krankheiten spielen (Eisenhofer et al., 2004, S. 331). Sie stehen im Zusammenhang mit verschiedenen Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS), wie Bewegungskontrolle, Kognition, Emotion und endokriner Regulation (Kobayashi, 2001, S. 115). Zu den Catecholaminen gehören Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin. Dopamin und Noradrenalin sind weit verbreitet im ZNS, Adrenalin hingegen ist nur in geringen Konzentrationen im Gehirn vorzufinden (Schulz et al., 2004, S. 1).

Die Wirkungsweise von Catecholaminen ist im Zusammenhang mit chemisch synthetisierten Amphetaminen gut erforscht (im Folgenden nach: Glaeske & Holzbach, 2013, S. 33). Amphetamine können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und dann Catecholamine freisetzen. Dadurch entsteht eine Erregung des ZNS, die zu einer Unterdrückung von Müdigkeitsgefühlen und des Schlafbedürfnisses führt.

Die Biosynthese von Catecholaminen findet im ZNS, in sympathischen Nerven und in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks statt (Schulz et al., 2004, S. 1). Die Ausgangssubstanz für die Biosynthese ist Tyrosin. Die Synthese von Neurotransmittern im Gehirn reagiert dabei schnell auf veränderte Verfügbarkeiten der Ausgangssubstanzen (Fernstrom, 1977, S. 207). Die Verfügbarkeit von Tyrosin hängt von zwei Faktoren ab (im Folgenden nach: Cansev & Wurtmann, 2007, S. 73). Zum einen kommt es auf die Blutplasmakonzentration von Tyrosin an, zum anderen ist die Plasmakonzentration anderer großer neutraler Aminosäuren (engl. Large Neutral Amino Acids, LNAA) wie Tryptophan oder der verzweigtkettigen Aminosäuren (Branched-Chain Amino Acids, BCAA) wie Leucin, Isoleucin und Valin von Relevanz. Diese Aminosäuren konkurrieren mit Tyrosin um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn.

Sobald Tyrosin die Blut-Hirn-Schranke überwunden hat und die entsprechenden Gehirnzellen erreicht, wird die Aminosäure mithilfe des Enzyms Tyrosinhydroxylase zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) umgewandelt (Jongkees et al., 2015, S. 51). Tyrosinhydroxylase (TH) ist dabei der geschwindigkeitsbestimmende Faktor der

Biosynthese (Fernstrom, 1977, S. 217). TH gilt generell als nicht vollständig mit seinem benötigten Aminosäuresubstrat gesättigt (Cansev & Wurtmann, 2007, S. 61). In einer Studie mit Ratten fanden Forscher heraus, dass TH im Rattengehirn unter Normalbedingungen nur zu 75% mit Tyrosin gesättigt ist (Carlsson & Lindqvist, 1978, S. 157). Dieser Umstand deutet darauf hin, dass eine Erhöhung der Tyrosinwerte im Gehirn zu einer Steigerung der Aktivität der catecholaminergen Neuronen führen kann (Cansev & Wurtmann, 2007, S. 61).

Die Aktivität von TH wird durch die Endprodukthemmung reguliert. Das bedeutet, dass synthetisiertes DOPA und die nachfolgend entstehenden Catecholamine Noradrenalin und Dopamin zu einer Hemmung von TH führen (Kvetnansky et al., 2009, S. 538).

Im nächsten Schritt wird DOPA durch das Enzym Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt (Kopin, 1977, S. 526).

Fernstrom & Fernstrom beschreiben die weiteren Schritte der Biosynthese wie folgt: In Neuronen, die Dopamin als Neurotransmitter nutzen, passieren keine weiteren enzymatischen Veränderungen mehr. Es gibt jedoch Neuronen, die Noradrenalin als Neurotransmitter nutzen. Diese Neuronen besitzen ein zusätzliches Enzym, die Dopamin- β -Hydroxylase. Sie wandelt Dopamin in Noradrenalin um. In anderen Neuronen ist Adrenalin als Neurotransmitter aktiv. Hier verändert das Enzym Phenylethanolamin-N-Methyltransferase Noradrenalin in Adrenalin (Fernstrom & Fernstrom, 2007, S. 1f.). Die Synthese von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin endet also je nach Verfügbarkeit der benötigten Enzyme an unterschiedlichen Punkten der Biosynthese.

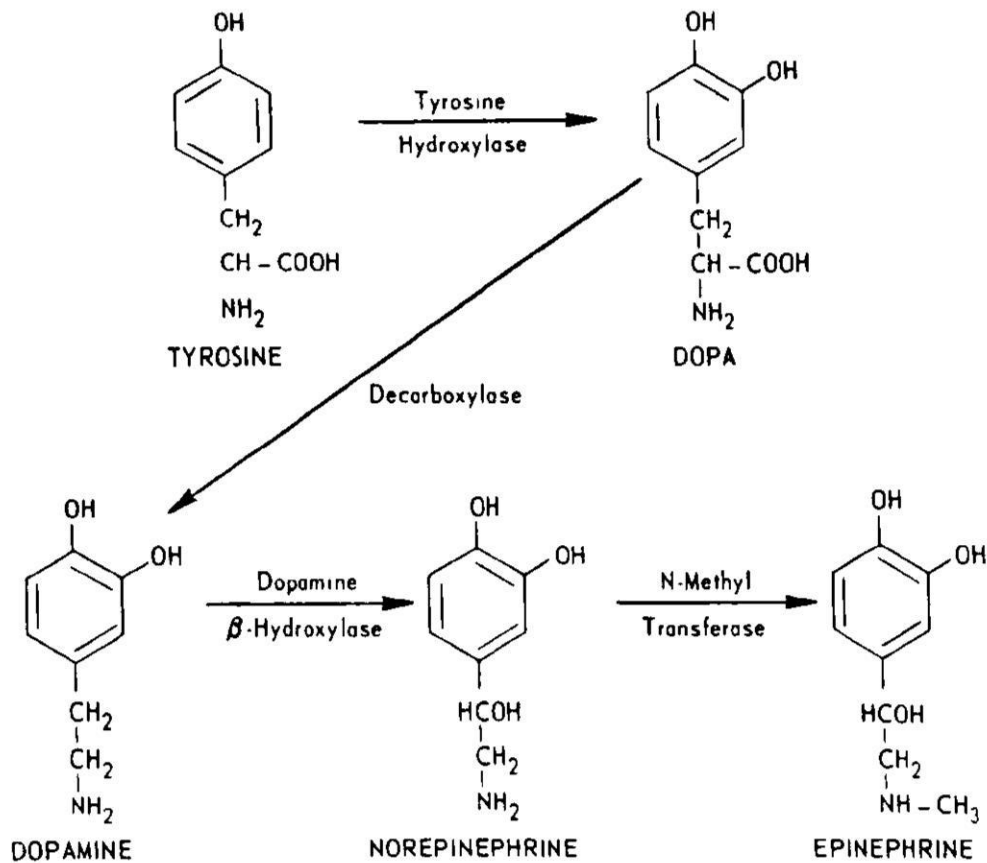


Abbildung 2: Die Biosynthese von Catecholaminen (Kopin (1977), S. 526)

Sind Menschen Stress oder kognitiv herausfordernden Aufgaben ausgesetzt, so erhöht sich die Aktivität und Syntheserate der catecholaminergen Neuronen (im Folgenden nach: Kvetnansky et al., 2009, S. 549). Sowohl noradrenalinerge als auch adrenalinerge Neuronen im Gehirn sind direkt beteiligt bei der Verarbeitung von Stressreaktionen. Als Reaktion auf eine stressige Situation werden also Neurotransmitter freigesetzt und neu synthetisiert. Die Synthese wird jedoch gehemmt, sobald die Tyrosinspeicher aufgebraucht sind. Dies führt zu einer geringeren Verfügbarkeit von Neurotransmittern und folglich zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (Goldman-Rakic et al., 2000, S. 297).

2.3 Kognition

In dieser Bachelorarbeit wird die Wirkung einer Aminosäure in bestimmten Situationen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Menschen untersucht. In den unter-

suchten Studien werden dabei verschiedenste kognitive Tests durchgeführt. Aufgrund der Komplexität des menschlichen Gehirns ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen kognitiven Funktionen je nach Nahrungsergänzungsmittel anders beeinflusst werden. Um später Schlüsse aus den Studien ziehen zu können, ist es also wichtig, Kategorien zu definieren und die verschiedenen kognitiven Aufgaben diesen zuzuordnen.

Als Ausgangspunkt hierfür dient ein Artikel von Nuechterlein et al. aus dem Jahre 2004, in dem die Autoren sieben kognitive Faktoren aus zahlreichen Studien mit dem Thema Schizophrenie und Kognition extrahierten (Nuechterlein et al., 2004). Von diesen sieben Kategorien wurden drei in dieser Bachelorarbeit übernommen, da die übrigen vier Kategorien in den hier betrachteten Studien keinerlei Relevanz haben. Die in den folgenden Unterkapiteln erklärten Funktionen sind dargestellt in der Reihenfolge der Komplexität ihrer zugrundeliegenden kognitiven Prozesse.

2.3.1 Verarbeitungsgeschwindigkeit

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit (engl. processing speed, ps) beschreibt die Fähigkeit, in einer gewissen, möglichst kurzen Zeit neu erlangte Informationen zu verarbeiten und darauf zu reagieren.

Salthouse beschreibt die Relevanz der Verarbeitungsgeschwindigkeit anhand von zwei Mechanismen. Zum einen hat eine geringe Verarbeitungsgeschwindigkeit zur Folge, dass bei einer begrenzten Verfügbarkeit von Zeit wichtige kognitive Vorgänge zu langsam ausgeführt werden, um zu einem erfolgreichen Ergebnis zu kommen. Zum anderen sorgt langsames Verarbeiten dafür, dass eine geringere Menge an gleichzeitig verfügbaren Informationen vorhanden ist. Dies ist nachteilhaft für komplexere kognitive Verarbeitungsvorgänge (Salthouse, 1996, S. 404).

In dieser Bachelorarbeit werden die simplen kognitiven Tests dieser Kategorie zugeordnet. Gemessen wird bei entsprechenden Aufgaben generell die Geschwindigkeit, in der Ziffer- und Symbolpaare erkannt, wiederkehrende Muster lokalisiert oder Farben genannt werden können (Nuechterlein et al., 2004, S. 33). Der Fokus bei der Messung der Ergebnisse liegt immer auf der Geschwindigkeit der jeweiligen Reaktionen.

2.3.2 Wachsamkeit

Luque-Casado et al. beschreiben Wachsamkeit bzw. Vigilanz (engl. vigilance, vig) als eine kognitive Funktion, welche die Fähigkeit darstellt, auf relevante Stimuli zu reagieren. Dabei ist Wachsamkeit eine generell wichtige Komponente der kognitiven Leistungsfähigkeit von Menschen, da ein geringeres Vermögen, wichtige Informationsquellen konstant zu verfolgen und zu überwachen auch alle weiteren kognitiven Fähigkeiten negativ beeinflusst (Luque-Casado et al., 2016, S. 887).

Sarter et al. definieren Wachsamkeit als die Fähigkeit, während einer längerfristigen Beobachtungsphase auf seltene und unvorhersehbare Signale zu reagieren (Sarter et al., 2001, S. 147).

Bei einem typischen Test beobachten die Teilnehmer über längere Zeit einen Bildschirm und sollen eine Reaktion zeigen, sobald ein Signal auf dem Bildschirm erscheint.

2.3.3 Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis (engl. working memory, wm) beschreibt die Fähigkeit, Informationen im Fokus der Aufmerksamkeit zu behalten (im Folgenden nach: Bouchacourt & Buschman, 2018, S. 1). Es kann bildlich als Arbeitsplatz betrachtet werden, an dem Informationen gesammelt, manipuliert und so zur Verhaltenssteuerung genutzt werden. Auf diese Weise spielt das Arbeitsgedächtnis eine entscheidende Rolle bei kognitiven Prozessen, da es eine Trennung des Verhaltens von der sensorischen Welt darstellt.

Das Arbeitsgedächtnis ist einerseits in hohem Maße flexibel und kann jegliche Informationen unabhängig von deren Inhalt abspeichern. Andererseits besitzt das Arbeitsgedächtnis eine limitierte Kapazität. Das bedeutet, dass zwar verschiedenste Informationen aufgenommen und abgespeichert werden können, dies allerdings nur in geringer Anzahl gleichzeitig möglich ist. Cowan beziffert diese Zahl mit drei bis fünf Informationen (Cowan, 2010, S. 56).

Ein typischer Test zur Überprüfung des Arbeitsgedächtnisses ist eine Aufgabe namens „Delayed matching-to-sample“ (im Folgenden nach: Gray & McNaughton, 2000, S. 184). Hierbei wird dem Teilnehmer ein bestimmter Stimulus, zum Beispiel in Form eines Musters, gezeigt. Dieses Muster soll nach einer kurzen Verzögerung

rung in einer Auswahl von zwei Mustern wiedererkannt werden. Nach jeder Aufgabenrunde ändert sich das Muster, so dass das Arbeitsgedächtnis sich immer wieder aufs Neue aktualisieren muss.

Goldman-Rakic beschreibt die Fähigkeit, Geschehnisse sich auch in der Abwesenheit direkter Stimulation ins Gedächtnis zu rufen, als eine der wichtigsten evolutionären Errungenschaften (im Folgenden nach: Goldman-Rakic, 1995, S. 483). Das Arbeitsgedächtnis spielt eine tragende Rolle in vielen Prozessen der Kognition und Linguistik und ist beispielsweise elementar für das Bilden und Verstehen von Sätzen.

3. Methodik

In diesem Kapitel wird die Vorgehensweise bei der Auswahl der Literaturrecherche sowie der Auswahlkriterien der ausgewählten Studien erläutert.

Der Beantwortung der Leitfrage soll sich mithilfe einer Übersicht der aktuellen Studienlage über den Zusammenhang zwischen Tyrosin, Stress und kognitiver Leistungsfähigkeit angenähert werden. Zu Beginn der Literaturrecherche und nach einem flüchtigen Überblick wurde schnell klar, dass genügend Primärliteratur in der Datenbank PubMed zur Verfügung steht, um die angedachte Forschungsfrage zu bearbeiten.

Die Suche über PubMed wurde mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

„tyrosine“[Title] AND („performance“ OR „cognitive function“ OR „cognition“ OR „stress“) (s. #7 in Tab. 1).

Da wissenschaftliche Studien und Artikel für gewöhnlich auf Englisch verfasst und publiziert werden, wurde die Suche entsprechend mit englischen Begriffen durchgeführt. Die Begrenzung der Ergebnisse auf Studien mit „tyrosine“ im Titel wurde bewusst gewählt, um bereits im ersten Suchdurchgang Studien herauszufiltern, die nicht vorrangig den Fokus auf Tyrosin legen. Dies wurde anschließend kombiniert mit den oben genannten Begriffen, um die Beziehung von Tyrosin zu Stressfaktoren und Leistungsfähigkeit in den Suchergebnissen darzustellen.

PubMed bietet die Möglichkeit der Nutzung von Filtern zur Eingrenzung der Suchergebnisse. Genutzt wurde der Randomized Controlled Trial-Filter (RCT), wel-

cher gewährleistet, dass die angezeigten Studien möglichst eine hohe Aussagekraft aufweisen. Da die Trefferzahl mit dem RCT-Filter allerdings relativ gering war, wurde zusätzlich der Filter „Clinical Trial“ genutzt.

Da in dieser Ausarbeitung die kognitive Leistungsfähigkeit ein relevanter Faktor ist, bezogen sich sämtliche Studien auf Menschen. Tierstudien wurden somit nicht berücksichtigt.

Tabelle 1: Verwendete Suchbegriffe bei der Literaturrecherche

#	Filter	Keywords	Treffer
1	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	„tyrosine“[Title]	555
2	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	„performance“	58100
3	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	„cognitive function“	3270
4	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	„cognition“	15071
5	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	#2 OR #3 OR #4	68038
6	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	„stress“	29012
7	Clinical Trial, Randomized Controlled Trial	#1 AND (#5 OR #6)	73

Der Zusammenhang von Tyrosin und kognitiver Leistungsfähigkeit steht in dieser Bachelorarbeit im Vordergrund. Studien, die sich rein mit dem Zusammenhang von Tyrosin und physischer Leistungsfähigkeit auseinandergesetzt haben, fanden in dieser Literaturrecherche keine Beachtung. Bei Studien, die sowohl die kognitive als auch physische Leistungsfähigkeit getestet haben, wurde lediglich auf die Ergebnisse der kognitiven Leistungstests eingegangen.

Die Mindestanzahl wurde mit mindestens 15 Teilnehmern relativ niedrig angesetzt, da nach Sichtung der Studien schnell klar wurde, dass die meisten Studien mit einem relativ kleinen Teilnehmerfeld durchgeführt wurden.

Weitere Ausschlusskriterien waren Kostenpflichtigkeit, nicht erkennbare Relevanz für das inhaltliche Thema, Probanden mit Krankheiten und ein nicht vorhandener Stressfaktor.

Die Suchergebnisse aus Tabelle 1 wurden zunächst auf Duplikate untersucht. Die übrig gebliebenen Studien kamen in eine Vorauswahl. Unter Zuhilfenahme der Ausschlusskriterien wurden die Abstracts der Suchergebnisse betrachtet und entsprechend exkludiert. Als letzter Schritt wurde anhand der Volltexte entschieden, ob die Studien von Relevanz für diese Bachelorarbeit sind. Die beschriebenen Prozesse wurden anlehnend an ein Prisma Flow Diagram als Fließdiagramm dargestellt (s. Abb. 3).

Die Herkunft, das Alter oder das Geschlecht der Teilnehmer spielten bei der Analyse der Studien keine Rolle.

Eine detaillierte Darstellung und Einordnung der Relevanz aller gefundenen Suchergebnisse befindet sich im Anhang.

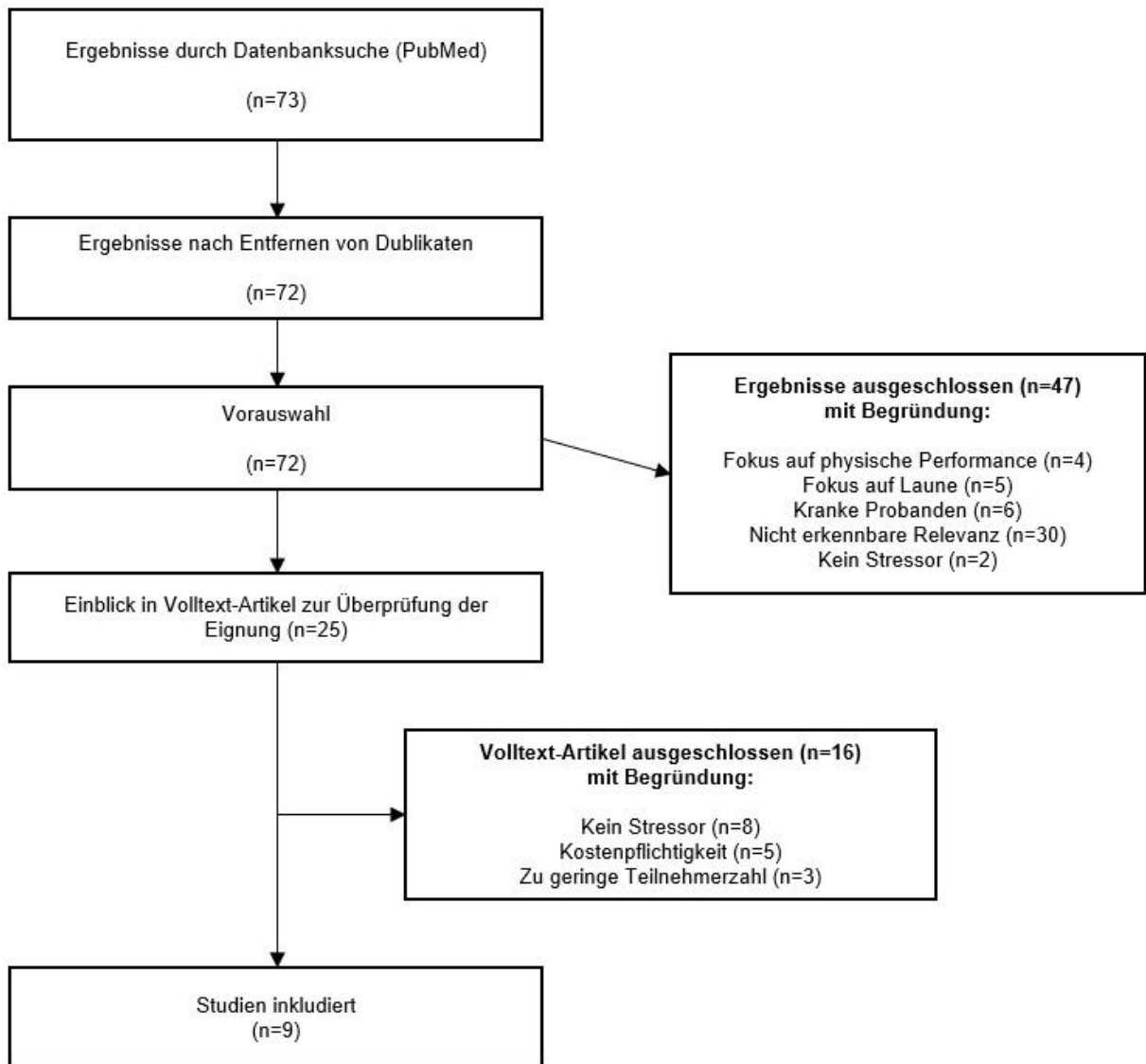


Abbildung 3: Fließdiagramm zum Ablauf der Literaturrecherche in Anlehnung an ein Prisma Flow Diagram (modifiziert nach: Moher et al., 2009, S. 3)

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Studien zunächst zusammenfassend beschrieben und dann tabellarisch in komprimierter Form dargestellt.

Hinweis: mg/kg bedeutet Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht. 150 mg/kg Tyrosin entsprechen also bei einem 70 kg schweren Menschen 10,5 g Tyrosin.

4.1 Darstellung der Studien

4.1.1 Banderet & Lieberman (1989)

Banderet und Lieberman untersuchten in ihrer Studie im Jahre 1989 die Auswirkungen von Kälte und Hypoxie (Sauerstoffmangel) auf die Leistungsfähigkeit von 23 Männern der U.S. Army und mögliche Gegeneffekte von Tyrosin. Die Probanden wurden für viereinhalb Stunden drei verschiedenen Situationen ausgesetzt.

- 1) 15°C und 4200m Höhe (simuliert)
- 2) 15°C und 4700m Höhe (simuliert)
- 3) 22°C und 550m Höhe

Alle Probanden führten mit einem Placebo und Tyrosin (zwei Dosen à 50 mg/kg) in den verschiedenen simulierten Situationen kognitive Tests durch. Die erste Dosis wurde kurz vor Eintritt in die simulierte Situation eingenommen, die zweite Dosis 40 Minuten später. Die verschiedenen kognitiven Aufgaben werden in der Studie nur sehr grob beschrieben. Die Teilnehmer mussten folgende Aufgaben durchführen: Aufmerksamkeit aufrechterhalten, Anwendung vorher gelernten Wissens, Verarbeiten räumlicher und verbaler Informationen, das Lösen mathematischer Aufgaben, Karten-Kompass-Aufgaben, das Treffen von Entscheidungen, das Coden einer Sequenz aus zufälligen Nummern, Mustererkennung, Lösung von Puzzles. Die Zielvariablen der Aufgaben waren jeweils die Anzahl der insgesamt gelösten Probleme und die Reaktionszeiten.

Die kognitive Leistungsfähigkeit war bei vielen der Aufgaben in den Situationen 1) und 2) mit dem simulierten Umweltstressor eingeschränkt. In der Tyrosingruppe (TYR) konnten einige dieser Effekte rückgängig gemacht werden. In Situation 1) konnten die Probanden der TYR mehr Additionsaufgaben, Codingaufgaben, Kar-

ten-Kompass-Aufgaben, Ziffernvergleiche und Mustererkennungsaufgaben lösen und zeigten geringere Reaktionszeiten.

In Situation 2) wurden in der TYR bessere Ergebnisse und signifikant geringere Reaktionszeiten bei folgenden Aufgaben erzielt: Ziffernvergleich, Mustererkennungsaufgaben, erhöhte Wachsamkeit.

4.1.2 Wiegmann et al. (1993)

In der Studie von Wiegmann et al. (1993) sollten die Auswirkungen von Tyrosin auf US-Marines unter Schlafentzug getestet werden. Dafür wurden 20 Männer im Alter von 21-27 für die Studie rekrutiert. Die Teilnehmer starteten um 19:30 Uhr mit einer Reihe von kognitiven Tests und führten diese in mehreren Blöcken bis 8:20 Uhr am Folgetag durch. In den Pausen nach dem vierten und fünften Aufgabenblock (um 1:30 Uhr und 3:00 Uhr) erhielt die Hälfte der Teilnehmer jeweils 75 mg/kg Tyrosin (insgesamt 150 mg/kg), die andere Hälfte jeweils 75 mg/kg Maisstärke als Placebo. Sowohl Placebo als auch Tyrosin wurden mit Bananenjoghurt vermischt. Die kognitiven Testblöcke bestanden aus drei Aufgaben.

Compensatory Tracking: Ein sich stetig vom Mittelpunkt des Bildschirms wegwegender Cursor soll mithilfe eines Trackballs im Zentrum gehalten werden (Test der Koordination von Auge und Hand). Ein Trackball ist ein Eingabegerät, welches einer Computermaus ähnelt. Die Steuerung funktioniert hierbei mithilfe einer eingebauten Kugel.

Running Memory: Eine zufällig auf dem Bildschirm erscheinende Buchstabenreihe soll sich eingepägt und mit der darauffolgenden Sequenz (50% ausgetauschte Buchstaben) verglichen werden.

Dichotic Listening: Eine auf einem Ohr ertönende Sequenz aus 11 Buchstaben und 5 Ziffern soll sich eingepägt werden; die simultan auf dem anderen Ohr ertönende Sequenz aus anderen Buchstaben und Ziffern soll ignoriert werden.

Während der Tests wurde als sekundärer Stressor ein 70 Dezibel (dB) starkes Geräusch abgespielt, um den Lärm eines Flugzeugmotors zu imitieren. Die Leistung sowohl in der Tyrosin- (TYR) als auch in der Placebogruppe (PLB) verschlechterte sich über Nacht beim Compensatory Tracking-Test signifikant, in der TYR allerdings signifikant weniger stark als in der PLB.

Auch beim Running Memory- und Dichotic Listening-Test verschlechterte sich die

Performance mit der Zeit, zwischen den zwei Gruppen gab es aber keine signifikanten Unterschiede.

4.1.3 Deijen & Orlebeke (1994)

In dieser Studie wurde die Wirkung von Tyrosin auf die kognitive Leistungsfähigkeit von 16 Studienteilnehmern getestet. Als Stress fungierte hierbei ein 90 dB starker, über Kopfhörer abgespielter Lärm in Form von Fabrik-, Zug-, oder Verkehrsgeräuschen. Die Teilnehmer führten die kognitiven Tests an zwei Tagen durch; am ersten Tag erhielten sie entweder Tyrosin oder das Placebo, am zweiten Tag die Alternative. Die Tyrosin-Dosis betrug 100 mg/kg und wurde kombiniert mit Vitamin B-6, als Placebo wurden inaktive Tabletten verabreicht. Die Einnahme fand 20 Minuten vor Start der Tests statt, die Testdauer betrug eine Stunde. Insgesamt wurden fünf verschiedene Tests durchgeführt.

Cognitrone: Auf einem Bildschirm befinden sich fünf Felder, vier davon auf der oberen, eines auf der unteren Hälfte. Die Abbildung im unteren Feld soll mit den Abbildungen in den oberen Felder verglichen werden, bei einer Übereinstimmung wird eine „Ja-Taste“ gedrückt, bei keiner Übereinstimmung eine „Nein-Taste“.

Vienna determination unit: Dieser Test arbeitet mit mehrfachen Stimuli (Farbreize, akustische Reize) und zugehörigen Tasten auf einer Tastatur. So wird die Reaktionsfähigkeit- und Belastbarkeit der Teilnehmer getestet.

Vigilance/peripheral perception (double task): Auf dem Bildschirm wird ein Kreis bestehend aus mehreren Ringen dargestellt. Auf diesem wandert ein Punkt von Ring zu Ring. Sobald ein Ring dabei übersprungen wird, soll der Teilnehmer eine Taste drücken. Gleichzeitig soll die periphere Wahrnehmung getestet werden. Dabei wandert, während der Teilnehmer seinen Blick fokussiert auf die Mitte des Bildschirms für den ersten Teil der Aufgabe hält, ein Lichtstimulus von außen in die Mitte der Testumgebung. Sobald der Stimulus wahrgenommen wird, soll ein Pedal betätigt werden.

Stroop task: Bei diesem Test werden vier Farbwörter jeweils in einem anderen Farbton dargestellt, als das Wort es besagt (z.B. das Wort „Blau“ in roter Farbe). Die Teilnehmer sollen möglichst schnell den richtigen Farbton nennen. Währenddessen werden auf einem Kopfhörer 90 dB laute, zufällig gewählte Farbwörter abgespielt.

Digit Span: Vier Ziffern erscheinen nacheinander auf einem Bildschirm. Der Teilnehmer soll sich diese merken und danach eingeben. Bei richtiger Antwort kommt eine fünfstelligen Zahlenfolge. Dieser Vorgang wiederholt sich bis zu neun Ziffern. Bei der falschen Antwort einer Zahlenfolge gibt es einen zweiten Versuch, bei der zweiten falschen Eingabe ist der Test vorbei.

Der Test wird danach noch einmal so durchgeführt, dass der Teilnehmer angezeigte Zahlenfolgen in umgekehrter Reihenfolge aufzählen soll. Die Ziffernlänge reicht hierbei von mindestens drei bis maximal acht Ziffern.

Sowohl beim Stroop-Test als auch beim Digit Span-Test wurden signifikante Effekte in der TYR gefunden.

Beim Digit Span-Test war die Anzahl der korrekten Antworten in der TYR signifikant höher als in der PLB (s. Abb. 5). Dies galt jedoch nur für den vorwärts ablaufenden Test, in umgekehrter Reihenfolge war zwar das Ergebnis in der TYR ebenfalls besser als in der PLB, dies war allerdings nicht statistisch signifikant.

Beim Stroop-Test war die Reaktionszeit in der TYR signifikant kürzer als in der PLB (s. Abb. 4.), die Anzahl der korrekten Antworten blieb gleich.

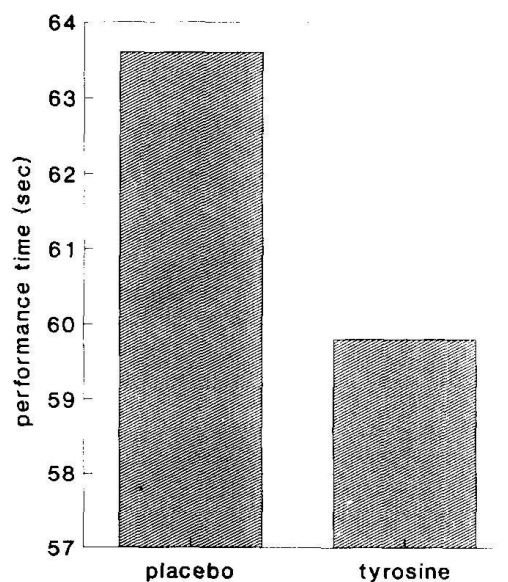


Abbildung 4: Benötigte Zeit beim Stroop-Test der PLB und TYR (Deijen & Orlebeke, 1994, S. 321)

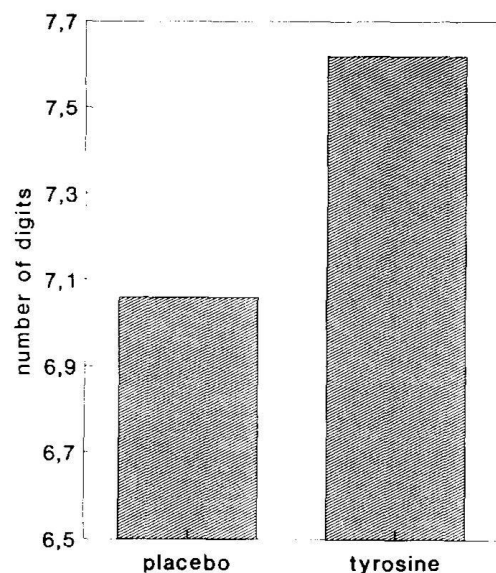


Abbildung 5: Anzahl der korrekten Antworten beim Digit Span-Test der PLB und TYR (Deijen & Orlebeke, 1994, S. 321)

4.1.4 Dollins et al. (1995)

Dollins et al. testeten in ihrer Studie die Wirkung von Tyrosin bei Menschen, die kardiovaskulärem Stress ausgesetzt wurden. 20 Studienteilnehmer führten in dieser Studie kognitive Leistungstests durch, während ihre untere Körperhälfte in einer sogenannten „Unterdruckhose“ steckte. Mithilfe dieser wurde der Luftdruck um 50 mmHg reduziert. „mmHg“ steht für Millimeter Quecksilbersäule und ist die Maßeinheit von Druck. Die in dieser Studie benutzte Technik nennt sich „Lower Body Negative Pressure“ und führt typischerweise zu einem geringeren Blutdruck und einer erhöhten Herzfrequenz (Dollins et al., 1994, S. 224). An zwei Zeitpunkten (07:48 Uhr und 09:00 Uhr) erhielten die Teilnehmer die Intervention, welche aus jeweils 50 mg/kg Tyrosin oder dem Placebo (Zellulose) bestand. Die Probanden sollten drei verschiedene kognitive Tests an verschiedenen Zeitpunkten des Testtages durchführen.

Dual Task Information Processing: Bei diesem Test werden zwei Aufgaben simultan durchgeführt. Auf einem Computerbildschirm erscheint alle 1,5 Sekunden eine dreistellige Zahl. Bei jeder neuerscheinenden Zahl ändert sich normalerweise nur eine Ziffer. In unregelmäßigen Abständen ist die neue Zahl die gleiche wie die Vorige, woraufhin der Proband eine Taste betätigen soll.

Währenddessen wird rechts neben der erscheinenden Zahl auch immer eine einzelne Ziffer oder ein einzelner Buchstabe angezeigt. Zum Ende eines Aufgabenblocks soll der Proband das Verhältnis von Buchstaben zu Ziffern (zwischen 0,2 und 0,8) mithilfe eines Cursors auf dem Bildschirm auswählen.

Four-Choice Reaction Time: In einem von vier Quadranten auf einem Bildschirm erscheint ein Stimulus. Der Proband soll so schnell wie möglich die dazugehörige Taste zu dem Quadranten betätigen.

Simple Reaction Time: Ein Audiosignal ertönt und der Proband soll so schnell wie möglich eine zugewiesene Taste betätigen.

Signifikante Ergebnisse wurden in der Tyrosingruppe nicht erzielt.

4.1.5 Deijen et al. (1999)

In dieser Studie untersuchten Deijen et al., wie sich ein anstrengendes Militärtraining auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Kadetten auswirkte und ob Tyrosin

möglichen Verschlechterungen entgegenwirken kann.

Militärtraining wird mit dem Ziel durchgeführt, die Stresstoleranz und Effektivität bei militärischen Einsätzen zu erhöhen. Hierbei werden die Teilnehmer emotional und physisch fordernden Situation ausgesetzt, u. a. Schlafentzug, Einschränkung der Nahrungszufuhr oder die Unvorhersehbarkeit der durchzuführenden Aufgaben.

Die Kadetten führten jeweils zwei kognitive Leistungstests durch; einen eine Woche vor Beginn des Militärtrainings (Pretest), den anderen am 6. Tag des Trainings (Posttest). Die Aufgabenblöcke bestanden aus 4 verschiedenen Tests:

Memory Comparison: Anhand dieses Tests kann die Qualität und Geschwindigkeit des Kurzzeitgedächtnisses ermittelt werden. Eine Anzeige auf einem Bildschirm, bestehend aus 1, 2 oder 4 Buchstaben soll untersucht werden auf im Vorhinein festgelegte 4 Buchstaben. Wird einer dieser Buchstaben angezeigt, wird eine „Ja“-Taste betätigt, andernfalls eine „Nein“-Taste.

Tracking: Auf einem Bildschirm wird eine Linie erzeugt, die sich stetig in verschiedenen Richtungen nach oben bewegt. Der Teilnehmer soll ein Tor mithilfe eines Joysticks so auf dem Bildschirm bewegen, dass die Linie möglichst mittig durch das Tor hindurchläuft. Die Leistung wird gemessen anhand eines quadratischen Mittelwertes, der sich aus der Distanz zwischen der Linie und der Mitte des Tores berechnet.

Continuous Memory: Dieser Test funktioniert wie der Memory Comparison-Test, zusätzlich zu diesem soll die Anzahl der Male gezählt werden, bei denen alle 4 Zielbuchstaben angezeigt werden.

Double Task: Bei diesem Test wurden der Tracking-Test und Continuous Memory-Test gleichzeitig durchgeführt.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab eine signifikant höhere Anzahl an korrekten Antworten beim Memory Comparison-Test in der Tyrosingruppe beim Posttest als in der Placebogruppe. Des Weiteren war beim Posttest in der TYR die Performance beim Tracking-Test signifikant besser als in der PLB.

Die „task-interruption time“ beschreibt beim Tracking-Test und Double Task die Zeit in Prozent, bei welcher der Joystick aufgrund von Aufmerksamkeitsaussetzern und Müdigkeit nicht bewegt wurde. Dieser Wert war beim Posttest in der TYR signifikant geringer als in der PLB.

Beim Double Task gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der TYR und PLB, obwohl die Ergebnisse auch hier in der TYR positiver ausfielen als in der PLB.

4.1.6 Magill et al. (2003)

Magill et al. untersuchten und verglichen im Jahre 2003 die Wirkungen von Placebo, Tyrosin, Koffein, Phentermin und Amphetamin auf die kognitive Leistung von Menschen nach Schlafentzug. 76 Freiwillige nahmen an der aus vier Phasen bestehenden Studie teil. Diese vier Phasen bestanden aus Baseline (Tag 1-3), Schlafentzug (Tag 3-4), Behandlung (Tag 4) und Erholung (Tag 5). An den Baseline-Tagen wurden von acht Testdurchläufen die Leistungsdaten ermittelt. In der Nacht von Tag 3 zu Tag 4, in der die Teilnehmer nicht schlafen durften, wurden die Tests von 01:00 Uhr nachts an alle 4 Stunden durchgeführt. Um 15:30 Uhr des 4. Tages wurde die Behandlung verabreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren die Teilnehmer seit 32,5 Stunden wach. Um die Effekte der Behandlung zu testen, fanden nachfolgend um 17:00 Uhr und 21:00 Uhr weitere Testdurchläufe statt. Um 23:30 desselben Tages durften die Teilnehmer dann schlafen, um am folgenden 5. Tag „erholt“ vier weitere Testdurchläufe durchzuführen.

Bei jedem Testdurchlauf wurden 11 verschiedene Tests durchgeführt, die kognitive und motorische Fähigkeiten sowie Aufmerksamkeit und Wahrnehmung der Probanden abdecken sollten.

Der Übersichtlichkeit halber werden nur die Tests beschrieben, bei denen eine positive Wirkung in der Tyrosingruppe festgestellt wurde.

Running Memory: Dieser Test funktioniert ähnlich wie der Running Memory-Test von Wiegmann et al. (1993). Die Probanden betrachten eine Reihe von 80 einzeln dargestellten Buchstaben. Bei der Anzeige eines Buchstaben soll mithilfe eines Tastendrucks entschieden werden, ob dieser Buchstabe mit dem vorherigen Buchstaben übereinstimmt oder nicht. Gemessen werden dabei die korrekten Antworten in Prozent sowie die benötigte Reaktionszeit.

Logical Reasoning: Bei dieser Aufgabe wird dem Teilnehmer eine logische Aussage präsentiert (D wird gefolgt von E). Danach erscheint ein Buchstabenpaar (z.B. DF), woraufhin entschieden werden muss, ob die Darstellung übereinstimmend

mit der vorangehenden Aussage ist. Gemessen wird die Anzahl der Fehler sowie die Reaktionszeit.

Visual Vigilance: Die Probanden betrachten für 40 Minuten einen dunklen Monitor, auf dem in unregelmäßigen Abständen ein mattes Licht auf einem zufälligen Feld auf dem Monitor erscheint. Die Probanden drücken bei entsprechendem Erscheinen eines Lichtes eine Taste: Gemessen wird die Anzahl der korrekten Reaktionen sowie die Reaktionszeit.

Mathematical Processing: Bei diesem Test sollen die Probanden eine einfache Addition oder Subtraktion lösen und per entsprechender Taste lösen, ob das Ergebnis größer oder kleiner als 5 ist. Gemessen wird auch hier die Anzahl der korrekten Antworten sowie die Reaktionszeit.

Tyrosin zeigte im Vergleich mit Amphetamin, Phentermin und Koffein eine insgesamt geringere Wirkung. Dennoch konnte es in den drei oben beschriebenen Tests positive Wirkungen aufweisen. Diese traten in dem späteren Testdurchlauf, also 5,5 Stunden nach Einnahme, auf.

Beim Running Memory-Test war die Reaktionszeit verglichen mit der Reaktionszeit an Tag 4 (30 Stunden ohne Schlaf, 2,5 Stunden vor Einnahme der Intervention) signifikant geringer.

Auch bei dem Logical Reasoning-Test war die Reaktionszeit nach 5,5 Stunden signifikant geringer.

Bei dem Visual Vigilance-Test war die Reaktionszeit signifikant geringer, die Anzahl der korrekten Reaktionen signifikant höher.

Die einzige signifikante Wirkung von Tyrosin 1,5 Stunden nach Einnahme gab es bei dem Mathematical Processing-Test, bei der die Reaktionszeit signifikant geringer war.

Insgesamt waren die Effekte von Tyrosin im Vergleich zu den anderen getesteten Substanzen in dieser Studie zwar weniger beständig, aber dennoch statistisch signifikant.

4.1.7 O'Brien et al. (2007)

Die Studie von O'Brien et al. befasst sich mit der Wirkung von Tyrosin auf die kognitive, psychomotorische und physische Leistung von Menschen, deren Körpertemperatur mithilfe einer Kaltwasserimmersion verringert wurde.

Bei dieser Studie verbrachten 15 Menschen zunächst als Kontrolluntersuchung 90 Minuten in warmem Wasser (35 °C). Zuvor bekamen sie einen Energie-Riegel (285 kcal) zu essen, welcher kein Tyrosin enthielt. Nach der Immersion bestritten die Teilnehmer eine Reihe kognitiver Tests.

Eine Woche später wurde die Placebo-Untersuchung durchgeführt, bei der die Körpertemperatur der Teilnehmer durch zwei 90-minütige Kaltwasserimmersionen mit einer dazwischen stattfindenden Aufwärmphase von 37 °C auf 35°C abgesenkt wurde (rektale Temperaturmessung). Vor der ersten Immersion und in der Aufwärmphase bekamen die Teilnehmer einen Placebo-Energie-Riegel ohne Tyrosin zu essen. Daraufhin folgten die Leistungstests.

Nach dem gleichen Schema wurden die Studienteilnehmer eine Woche später getestet; mit dem Unterschied, dass die Energie-Riegel nun pro Dosis jeweils 150 mg/kg Körpergewicht Tyrosin enthielten. Das bedeutet, dass die Teilnehmer vor der Durchführung der Leistungstests insgesamt 300 mg/kg Körpergewicht Tyrosin zu sich nahmen. Die Tests fanden dann in einem auf 10 °C abgekühlten Raum statt, um die Erwärmung des Körpers möglichst gering zu halten.

Match-to-Sample: Die Probanden sollen sich eine 8x8 Matrix mit einem zufälligen Muster (rote und grüne Quadrate) einprägen. Nach entweder einer oder fünfzehn Sekunden Verzögerung erscheinen dann zwei unterschiedliche Matrizen, von denen nur eine das Original abbildet. Die andere Matrix weicht in ein oder zwei Quadraten vom Original ab. Entscheidend bei diesem Test ist die Auswahl der richtigen Matrix sowie die benötigte Zeit für die Entscheidung.

Complex Reaction Time: Auf einem Bildschirm werden die vier Pfeiltasten der Tastatur abgebildet. Nach dem Zufallsprinzip erscheint dann in einem der vier Felder ein rotes Quadrat; die Probanden müssen die entsprechende Taste auf der Tastatur drücken. Nachdem die Taste gedrückt wird, erscheint das Quadrat in einem anderen Feld. In diesem Test werden die Reaktionszeit und die Genauigkeit der richtigen Tastenauswahl aufgezeichnet.

Visual Vigilance: Ziffern oder Buchstaben erscheinen mit einer zufälligen ein- bis fünfsekündigen Verzögerung für kurze 0,5 Sekunden in der Mitte des Bildschirms. Nur wenn „A“ und „3“ erscheinen, soll der Teilnehmer die untere Pfeiltaste betätigen. Auch hier werden die korrekten Auswahlen und Reaktionszeiten gemessen.

Serial Addition/Subtraction: Es werden simple Mathematik-Aufgaben durchgeführt. Zwei angezeigte Ziffern sollen entweder addiert oder subtrahiert werden. Bei der korrekten Antwort wird die letzte Ziffer der Antwort eingegeben, bei der falschen Antwort wird zusätzlich „10“ addiert und dann die letzte Ziffer eingegeben.

Grammatical Reasoning: Zwei Buchstaben werden auf dem Bildschirm angezeigt. Anhand dieser sollen wahre oder falsche Aussagen getroffen werden (zum Beispiel, ob ein Buchstabe dem anderen vorausgeht oder folgt).

Repeated Acquisition: Die Teilnehmer sollen über die trial and error-Methode eine bestimmte Sequenz mit den Pfeiltasten herausfinden.

Statistisch signifikant ist die um 18% geringere Leistung bei dem Match-to-Sample-Test in der Placebogruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Bei dem Addition/Subtraction-Test war die Reaktionszeit in der Placebogruppe 10% langsamer als in der Kontrollgruppe.

Bei dem Visual Vigilance-Test hat sich sowohl in der Placebo- als auch in der Tyrosingruppe die Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert (um 25%-38%).

4.1.8 Mahoney et al. (2007)

Mahoney et al. untersuchten ebenso wie O'Brien et al. die Auswirkungen von Kälte auf kognitive Leistungsfähigkeit mithilfe von Kaltwasserimmersionen.

Es gab ebenfalls drei zu analysierende Situationen.

1) Kontrollgruppe CON: Kognitive Tests -> Placebo -> Immersion (35°C, 90 min) -> Kognitive Tests -> Erholung + Placebo -> Immersion (35°C, 90 min) -> Kognitive Tests

2) Placebogruppe/Kalt PLB: Kognitive Tests -> Placebo -> Immersion (10°C, 90 min) -> Kognitive Tests -> Erholung + Placebo -> Immersion (10°C, 90 min) -> Kognitive Tests

3) Tyrosingruppe/Kalt TYR: Kognitive Tests -> Tyrosin (150 mg/kg) -> Immersion (10°C, 90 min) -> Kognitive Tests -> Erholung + Tyrosin (150 mg/kg) -> Immersion (10°C, 90 min) -> Kognitive Tests

Durchgeführt wurden drei verschiedene kognitive Tests.

Visual Vigilance: Der Visual Vigilance-Test funktioniert wie derjenige von Magill et al., bei dem ein Bildschirm betrachtet wird und der Proband ein mattes Licht, welches in unregelmäßigen Abständen erscheint, erkennen und entsprechend reagieren soll.

4-choice visual reaction time: Ein visueller Stimulus erscheint auf einer von vier Stellen auf dem Bildschirm. Den vier Stellen wurde jeweils eine Taste zugeordnet, welche je nach Erscheinen des Stimulus betätigt werden soll.

Delayed Match-to Sample: Dieser Test funktioniert wie der Match-to-Sample-Test von O'Brien et al. Der Unterschied ist, dass das Muster bei Mahoney et al. nur aus 36 Quadraten besteht und die Wartezeit nach Einprägen des Musters entweder 8 Sekunden oder 16 Sekunden („delay“, Verzögerung) besteht.

Beim Delayed Match-to-Sample-Test erzielten die Probanden der PLB nach der größeren Verzögerung von 16 Sekunden weniger richtige Antworten verglichen mit TYR und der Kontrollgruppe (CON). Außerdem war die benötigte Zeit zum Einprägen des Musters und die darauffolgende Reaktionszeit der TYR geringer als in der PLB.

Beim 4-choice reaction time-Test zeigte sich, dass die Temperatur eine Auswirkung auf die Reaktionszeiten hatte. Diese waren in der CON signifikant geringer als in der PLB oder TYR. Außerdem wurden in der CON weniger voreilige Fehler gemacht und die Gesamtfehlerzahl war geringer als in der PLB und TYR.

4.1.9 Colzato et al. (2016)

Das Ziel der Studie von Colzato et al. lag in der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs des C957T (auch: Rs6277) Polymorphismus' des Dopamin-D2-Rezeptor-Genes (DRD2) und der Reaktionsfähigkeit auf die Supplementation von Tyrosin zur Beeinflussung von kognitiver Leistungsfähigkeit.

Rs6277 ist ein sogenanntes SNP (Single Nucleotide Polymorphism, dt. Einzelnucleotid-Polymorphismus). SNPs sind Variationen von Basenpaaren in einem DNA-Strang (Aitken et al., 2004, S. 1424).

Colzato et al. führten bei den 166 Studienteilnehmern zunächst eine Genotypisierung durch, um sie in C/C Homozygoten, C/T Heterozygoten und T/T Homozygo-

ten einteilen zu können. Bei T/T-Homozygoten wird ein geringeres Dopamin-Level im Striatum (Teil des Großhirns) vermutet, bei C/C-Homozygoten ein höheres Dopamin-Level im Striatum (Hirvonen et al., 2009, S. 633).

Demzufolge erstellten Colzato et al. die Hypothese, dass die Supplementation von Tyrosin bei T/T-Homozygoten einen größeren Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden haben sollte als bei C/C-Homozygoten.

Alle Probanden führten zwei kognitive Tests durch.

Stop-signal: Diese Aufgabe testet die Fähigkeit, ungewollte Reaktionen zu unterdrücken (engl. response inhibition). Zufällig erscheinen auf einem Bildschirm nach links oder nach rechts zeigende grüne Pfeile, auf die der Proband jeweils entweder mit der linken oder rechten Hand reagieren soll. 30% der erscheinenden Pfeile sind rot. Rote Pfeile stellen das Stop-Signal dar, der Proband soll nicht reagieren.

N-back: Bei dieser Aufgabe wird das Arbeitsgedächtnis getestet. Nacheinander werden einzelne Buchstaben angezeigt. Begonnen wird mit der „1-back condition“. Wenn sich zwei Buchstaben direkt nacheinander wiederholen, wird eine Taste betätigt, ansonsten wird eine andere Taste betätigt. Bei der „2-back condition“ soll erkannt werden, wenn sich jeder zweite Buchstabe wiederholt, bei der „3-back condition“ jeder dritte Buchstabe. Ermittelt wurde dann der sogenannte „d prime“-Wert (d'). Dieser Wert soll die Leistung des Arbeitsgedächtnisses in den jeweiligen Bedingungen (1-back, 2-back, 3-back) darstellen.

Etwa eine Stunde nach Einnahme von Tyrosin (2 g) oder Placebo (2 g mikrokristalline Cellulose) begannen die Teilnehmer mit den Tests, welche jeweils 30 Minuten dauerten.

Die Genotypisierung der Probanden ergab folgende Aufteilung:

- 48 C/C Homozygoten (28,9%)
- 79 C/T Heterozygoten (47,6%)
- 39 T/T Homozygoten (23,5%)

Die Ergebnisse des Stop-signal-Tests zeigten, dass die Probanden, die Tyrosin erhielten, schnellere SSRTs (engl. stop-signal reaction times), d.h. bessere „inhibitory control“, aufzeigten als die Placebogruppe.

Des Weiteren war der SSRT-Wert in der Tyrosingruppe der T/T Homozygoten signifikant geringer als der SSRT-Wert der C/T Heterozygoten und C/C Homozygo-

ten.

Bei dem N-back-Test waren die d' -Werte in der 1-back-Bedingung signifikant höher als in der 2-back- und 3-back-Bedingung.

Auch bei diesem Test zeigte sich, dass in der TYR bei den T/T Homozygoten in der 2-back und 3-back-Bedingung ein signifikanter Effekt erreicht werden konnte.

4.2 Tabellarische Übersicht der dargestellten Studien

Tabelle 2 zeigt eine abstrahierte Übersicht der zuvor beschriebenen Studienergebnisse. Der Vergleich und die Interpretation der Studien soll durch die Reduzierung dieser auf einige wenige, relevante Faktoren vereinfacht werden.

Alle kognitiven Aufgaben der jeweiligen Studien werden aufgeführt und in die in dem Kapitel „Theoretische Grundlagen“ beschriebenen Kategorien eingeordnet. Diese Kategorisierung erfolgt auf der Grundlage des eigenen Verständnisses über die jeweiligen kognitiven Tests und Kategorien.

Dargestellt wird außerdem der Effekt von Tyrosin auf die jeweiligen Aufgaben, unterschieden in „signifikant“ (sig) und „nicht signifikant“ (-). Ein signifikanter Effekt ist hierbei ein von den Autoren als statistisch signifikant bezeichneter, positiver Effekt von Tyrosin auf die Ergebnisse der Teilnehmer bei der jeweiligen Aufgabe. Bei einem signifikanten Effekt wird der ungefähre Zeitpunkt des Effekts nach Einnahme der Intervention angegeben, soweit es aus der Beschreibung der Studienmethodik erkennbar war.

Aufgrund der Schwierigkeit der Übersetzung der einzelnen kognitiven Aufgaben wurden diese in der Originalsprache (Englisch) übernommen.

Bei Banderet & Lieberman fehlen die Erklärungen der kognitiven Aufgaben, weswegen auf eine Kategorisierung hier verzichtet werden musste. Gekennzeichnet wird dies in der Tabelle durch ein Fragezeichen-Symbol (?).

Bei Deijen et al. sind die Zeitangaben der Methodik zu unklar, um ungefähre Angaben über den Zeitpunkt der Wirkung von Tyrosin machen zu können. Auch dieser Umstand wird in der Tabelle durch ein Fragezeichen-Symbol gekennzeichnet.

Tabelle 2: Abstrahierte Übersicht der Studienergebnisse

Studie	Teilnehmer	Dosierung + Zeitpunkt der Einnahme	Stressor	Aufgabe	Kategorie	Effekt von TYR	Zeitpunkt des Effekts nach Einnahme (ca.)	
Banderet & Lieberman (1989)	n=23 18-20 Jahre alt	2x 50 mg/kg 1:20h + 40 min vor Testbeginn	Höhensimulation + Kälte	Addition	?	sig		
				Coding	?	sig		
				Map Compass	?	sig		
				Number Comparison	?	sig		
				Pattern Recognition	?	sig		
				Choice RT (Latency)	?	sig		
				Choice RT (Errors)	?	sig		
				Dual Task (Hits)	?	sig		
Wiegmann et al. (1993)	n=20 21-27 Jahre alt	2x 75 mg/kg 6h + 7:30h nach Testbeginn	Schlafentzug + Lärm (70 dB)	Compensatory tracking task	vig	sig	1:30h+3:00h	
				Running memory task	wm	-		
				Dichotic listening task	vig	-		
Deijen & Orlebeke (1994)	n=16 23-35 Jahre alt	100 mg/kg 20 min vor Test- beginn	Lärm (90 dB)	Cognitrone	ps	-		
				Vienna determination unit	ps	-		
				Vigilance/peripheral perception (double task)	vig	-		
				Stroop task	ps	sig		1:10h
				Digit span	wm	sig		1:10h
Dollins et al. (1995)	n=20 28 Jahre alt	2x 50 mg/kg 1h vor Beginn + 20 min nach Be- ginn	Kardiovaskulärer Stress	Dual task information pro- cessing	wm	-		
				Four-choice visual reaction time	vig	-		
				Simple reaction time	ps	-		

Die Wirkung von Tyrosin auf die kognitive Leistungsfähigkeit unter Stressbedingungen

Deijen et al. (1999)	n=21 19-26 Jahre alt	2 g TYR 2-6h vor Beginn	Militärtraining	Memory comparison task	wm	sig	?
				Tracking task	wm	sig	?
				Continuous memory task	wm	sig	?
				Double task	wm+vig	-	
Magill et al. (2003)	n=76 18-35 Jahre alt	150 mg/kg 1:30h vor Beginn	Schlafentzug	Visual scanning task	ps	-	
				Running memory RT	wm	sig	5:30h
				Logical reasoning RT	wm	sig	5:30h
				Mathematical processing RT	wm	sig	1:30h
				Stroop task	ps	-	
				Four-choice serial reaction time	wm	-	
				Time wall task	wm	-	
				Pursuit tracking task	wm	-	
				Visual vigilance RT	wm	sig	5:30h
				Visual vigilance Hits	wm	sig	5:30h
Trails task	ps	-					
O'Brien et al. (2007)	n=15 18-22 Jahre alt	2x 150 mg/kg 6h und 2h vor Beginn	Kälte	Match to sample	wm	-	
				Complex reaction time	ps	-	
				Visual vigilance RT	wm	sig	2:10h
				Serial addition/subtraction	wm	-	
				Logical reasoning	wm	-	
				Repeated acquisition	wm	-	
Mahoney et al. (2007)	n=19 18-35 Jahre alt	2x 150 mg/kg jeweils 1:30h vor Tests	Kälte	Visual vigilance	wm	-	
				4-choice visual reaction time	wm	-	
				Delayed match to sample	wm	sig	1:45h
Colzato et al. (2016)	n=166	2 g TYR 1h vor Beginn	Kognitiver Stress	Stop-signal task	wm	sig	2:15h
				1-back task	wm	-	
				2-back task	wm	sig	1:45h
				3-back task	wm	sig	1:45h

Insgesamt 47 kognitive Tests können aus den neun analysierten Studien in die Tabelle extrahiert werden. In 24 Tests konnte durch Tyrosin ein statistisch signifikant besseres Ergebnis erzielt werden (51%).

16 Aufgaben können der Kategorie Arbeitsgedächtnis (wm) zugeordnet werden. In neun Fällen dieser Kategorie hatte Tyrosin einen positiven Effekt (56%).

Der Kategorie Wachsamkeit (vig) können 15 Aufgaben zugeordnet werden, in sechs Fällen hatte Tyrosin einen positiven Effekt (40%).

Nur bei einer von acht Aufgaben (12,5%) der Kategorie Verarbeitungsgeschwindigkeit (ps) konnte ein statistisch signifikanter Effekt durch Tyrosin nachgewiesen werden.

5. Diskussion

Für eine abschließende Bewertung der Studienergebnisse müssen zunächst die Studiendesigns kritisch betrachtet werden. Anhand der Tabelle 2 wird deutlich, wie unterschiedlich die Forscher in ihren Studien vorgehen.

Eine Gemeinsamkeit der Studien ist in sieben Fällen die relativ geringe Teilnehmerzahl ($n = 15-23$). Eine solch geringe Zahl ist als kritisch zu betrachten, da es für gesicherte Rückschlüsse auf die Allgemeinheit einer deutlich höheren Stichprobengröße bedarf. Lediglich bei zwei Studien erscheint die Teilnehmergröße verhältnismäßig hoch (Magill et al., 2003; Colzato et al., 2016). Bei Colzato et al. kam es jedoch innerhalb des Studiendesigns zu einer Aufspaltung durch eine Genotypisierung in drei Untergruppen, was zusätzlich zu inhomogenen Gruppen führte (79 C/T Heterozygoten gegenüber nur 39 T/T Homozygoten).

Bei dem Thema der Dosierung von Tyrosin und dem Zeitpunkt der Einnahme können unterschiedliche Ansätze der Autoren erkannt werden.

Deijen et al. (1999) verabreichten zunächst über fünf Tage täglich 2 g Tyrosin mithilfe eines Diätpulvers (PROTIFAR). Am Tag der kognitiven Tests bekamen die Teilnehmer erneut 2 g Tyrosin verabreicht, der Zeitpunkt lag zwischen zwei und sechs Stunden vor Beginn der kognitiven Tests. Die konstante Supplementierung von Tyrosin über fünf Tage lang ist im Hinblick auf eine Auswirkung am Tag sechs zu hinterfragen, da die Tyrosinwerte lediglich zwei Stunden nach einer oralen Zu-

fuhr maximal erhöht sind und nach acht Stunden sich den Ausgangswerten wieder annähern (Glaeser et al., 1979, S. 266). Vor diesem Hintergrund sind auch die ungenauen Startzeitpunkte der kognitiven Tests problematisch. Es ist davon auszugehen, dass eine mögliche Wirkung von Tyrosin nach zwei Stunden eher zu beobachten ist als erst nach sechs Stunden.

Hinzu kommt die Wahl der Supplementation von Tyrosin mit PROTIFAR. Zum einen ist die Dosis von 2 g Tyrosin mit Ausnahme der Studie von Colzato et al. deutlich geringer als in allen anderen Studien. Bei einem Menschen mit 70 kg Körpergewicht entspricht die Dosis gerade einmal ca. 29 mg/kg Körpergewicht. Zum anderen ist PROTIFAR ein proteinreiches Diätpulver, welches neben Tyrosin sowohl die BCAAs Isoleucin, Leucin und Valin als auch die LNAA Tryptophan enthält. Die genannten Aminosäuren konkurrieren mit Tyrosin um den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn (Cansev & Wurtmann, 2007, S. 73). Je höher die zirkulierenden Mengen anderer Aminosäuren, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Tyrosin ins Gehirn gelangt und dort zu Catecholaminen synthetisiert wird.

In den anderen betrachteten Studien bewegte sich die Dosis generell im Bereich von 50 mg bis 150 mg. Einige Autoren verfolgten dabei den Ansatz, anstatt nur einer Dosis zwei Dosen mit einem gewissen zeitlichen Abstand zu verabreichen, um eine durchgängige Zirkulation von Tyrosin im Blut zu erwirken (Banderet & Lieberman, Wiegmann et al., Dollins et al., O'Brien et al., Mahoney et al.).

In der Wissenschaft scheint kein allgemeingültiger Konsens bezüglich der optimalen Dosis einer Tyrosin-Supplementation zu bestehen. Das Enzym Tyrosinhydroxylase gilt als geschwindigkeitsbestimmender Faktor der Catecholaminsynthese (Fernstrom, 1977, S. 217) und als nicht vollständig mit Tyrosin gesättigt (Cansev & Wurtmann, 2007, S. 61). In einer Studie mit Ratten wurde die Auswirkung von unterschiedlichen Dosen von Tyrosin (von 20 mg/kg bis 500 mg/kg) auf die Catecholaminsynthese in den Gehirnen der Versuchstiere untersucht (im Folgenden nach: Badawy & Williams, 1982, S. 165 ff.). Die Forscher fanden dabei heraus, dass bei der geringsten Dosis von 20 mg/kg Tyrosin der stärkste Effekt auf die Catecholaminsynthese auftrat. Diese Tierstudie ist mittlerweile fast 30 Jahre alt und die Relevanz ist hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen fragwürdig. Dennoch ist es ein weiteres Indiz dafür, dass eine optimale

Dosis für den Zweck der kognitiven Optimierung noch nicht gefunden wurde und in Zukunft erforscht werden sollte.

Ein Faktor, der die Interpretation der Studienergebnisse erschwert, ist der Zeitfaktor. Es besteht Grund zur Annahme, dass möglicherweise ein Zeitfenster nach Einnahme von Tyrosin besteht, in dem der Wirkmechanismus auf die kognitive Leistungsfähigkeit maximal ist. Liegt dieser Zeitpunkt hypothetisch bei 1,5 Stunden nach Einnahme, so ist bei einem nach genau dieser Zeit startenden Test die Chance eines Effekts durch Tyrosin am höchsten. In vielen Studien werden jedoch so viele kognitive Tests durchgeführt, dass es teilweise länger als eine Stunde dauern kann, bis ein bestimmter Test schließlich beginnt. Zu dem Zeitpunkt ist der Effekt von Tyrosin möglicherweise nicht mehr stark genug, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu bewirken.

Die Interpretation der Ergebnisse wird insofern erschwert, als dass nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden kann, dass ein ausbleibender Effekt bei einem kognitiven Test auf Tyrosin zurückzuführen ist. Eine denkbare Erklärung eines fehlenden Effekts wäre auch eine zeitliche Anordnung des Tests außerhalb der Wirkungsdauer von Tyrosin.

Vor diesem Hintergrund ist auch die Betrachtung der Wirkungszeitpunkte bei den jeweiligen kognitiven Tests interessant. In den meisten Fällen liegen die Zeitpunkte zwischen ein bis zwei Stunden nach Einnahme von Tyrosin. Dies geht grundsätzlich einher mit den Untersuchungen von Glaeser et al., die herausfanden, dass die Tyrosinwerte nach einer Supplementation nach zwei Stunden maximal erhöht sind (Glaeser et al., 1979, S. 266). In der Studie von Magill et al. traten die meisten statistisch signifikanten Ergebnisse hingegen erst nach mehr als fünf Stunden auf.

Es ist aus mehreren Gründen schwierig, konkrete Schlussfolgerungen aus diesen Beobachtungen zu ziehen. Zunächst sind sämtliche Angaben bezüglich des Wirkungszeitpunktes geschätzte Zahlen, basierend auf der Beschreibung der Methodik der jeweiligen Studien. Ausschließlich in der Studie von Magill et al. gab es relativ konkrete Angaben inklusive Grafiken bezüglich des zeitlichen Ablaufes. In den anderen Studien sind die Werte geschätzt, da oftmals nur der Start der kognitiven Tests angegeben ist und dabei unklar bleibt, wie lange die jeweiligen Aufgaben dauern und in welcher Reihenfolge sie durchgeführt werden.

Dieser Faktor verhindert eine konkrete Interpretation der Ergebnisse. In zukünftigen Studien sollte klar erkennbar sein, zu welchem Zeitpunkt signifikante Ergebnisse gefunden werden.

Bei der Betrachtung der ausgewählten Studien fällt die große Bandbreite an verschiedenen Stressoren auf. Sie alle sollen stark genug sein, um die kognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer zunächst einzuschränken, um so einen möglichen Effekt von Tyrosin zu ermöglichen. Dabei sind die unterschiedlichen Herangehensweisen der Autoren interessant.

Während die Probanden in den Studien von O'Brien et al. und Mahoney et al. einer Kaltwasserimmersion unterzogen werden, um die Körpertemperatur um zwei Grad Celsius abzusenken, gilt bei Banderet & Lieberman eine Umgebungstemperatur von 15°C bereits als Kältestressor. Zusätzlich als Stressor wirkt in dieser Studie eine Höhensimulation. Banderet & Lieberman analysieren ausschließlich die Probanden, bei denen sich die Effekte des Umweltstressors anhand des subjektiven Fragebogens zeigten. Sie argumentieren, dass nur solche Teilnehmer analysiert werden sollen, die auch tatsächlich von dem simulierten Umweltstress in negativer Weise (Kopfweg, Müdigkeit, Unbehagen) beeinträchtigt werden. Ist dies nicht der Fall, so sei eine Verbesserung durch Tyrosin nicht möglich. Dies ergibt zwar durchaus Sinn vor dem Hintergrund der Hypothese, dass die Catecholamine zunächst durch einen Stressor verbraucht werden müssen, um von Tyrosin wieder synthetisiert werden zu können. Problematisch ist allerdings, dass die Autoren nicht angeben, bei wie vielen Probanden dies letztlich der Fall war. Bei einer Ausgangsstichprobengröße von gerade einmal 23 Probanden wird so die Repräsentativität noch weiter geschwächt.

Die Studie von Colzato et al. verfolgt einen anderen Ansatz als alle anderen Studien, die in dieser Arbeit vorgestellt wurden. Die Autoren beschäftigen sich mit der Frage, warum manche Studien mit Tyrosin positive, und manche Studien keine Ergebnisse zeigen. Sie stellen die Hypothese auf, dass genetische Unterschiede dafür sorgen, dass gewisse Menschen, die aufgrund von Genvariationen im Striatum geringere Dopaminwerte aufweisen, von der Tyrosin-Supplementation mehr profitieren, als Menschen mit höheren Dopamin-Ausgangswerten.

In dieser Studie gibt es keinen Stressor im klassischen Sinne. Die förderlichen Effekte treten nur in den kognitiv stark herausfordernden Aufgabenteilen auf.

Colzato et al. schlussfolgern, dass T/T-Homozygoten (mit geringeren Dopaminwerten im Striatum) tatsächlich eine höhere Reaktionsfähigkeit gegenüber einer Tyrosin-Supplementation aufweisen als C/C-Homozygoten (mit höheren Dopaminwerten im Striatum). Ungeklärt bleibt die Frage, warum die Tyrosin-Supplementation bei den C/C-Homozygoten und den C/T-Heterozygoten keine Wirkung zeigt. Die Menschen dieser beiden Gruppen haben laut Colzato et al. eine vorteilhafte Ausgangsposition aufgrund ihres höheren Dopaminwertes im Striatum. Das müsste demnach dazu führen, dass sich die Testergebnisse dieser Gruppen bei stärkerer kognitiver Herausforderung entweder nicht verschlechtern oder dass im Falle einer Verschlechterung das Tyrosin als Vorstufe von Dopamin auch in diesen Gruppen die kognitive Leistungsfähigkeit aufrechterhalten sollte.

Einige Autoren nennen als möglichen Grund für ausbleibende Effekte zu schwache Stressoren, um eine Erschöpfung der Catecholamine im Gehirn zu bewirken (Wiegmann et al., Dollins et al.). Der Stress ist jedoch in beiden Studien ausreichend genug, um eine Verschlechterung der Ergebnisse bei den kognitiven Tests herbeizuführen. Ein objektiver Parameter zur Messung der Wirksamkeit des Stressors fehlt in fast allen Studien. Einen Lösungsansatz dieser Problematik liefern Mahoney et al. Sie nehmen zu mehreren Zeitpunkten Speichelproben der Teilnehmer und analysieren die Speichelcortisolwerte. Speichelcortisol ist ein guter Maßstab für den Cortisolwert im Blut (Laudat et al., 1988, S. 347). Der erhöhte Ausstoß des Hormons Cortisol gilt als Indikator einer Stressreaktion des menschlichen Körpers.

Grundsätzlich scheint die Art und Weise des Stressors eine untergeordnete Rolle zu spielen. Relevant ist lediglich eine übermäßige Beanspruchung gewisser Funktionen zur Freisetzung der Catecholamine. Die untersuchten Studien lassen vermuten, dass dies abgesehen von Stressoren auch durch höchst komplexe kognitive Aufgaben zu erreichen ist.

Die Kategorisierung der vielen verschiedenen kognitiven Aufgaben erfolgt in dieser Ausarbeitung mit dem Ziel der Eingrenzung des Wirkmechanismus auf spezifische Bereiche der Kognition. Tatsächlich zeigt die Ergebnisanalyse eine sinkende Wirksamkeit von Tyrosin entsprechend der sinkenden Komplexität der kognitiven Aufgaben. Bei Aufgaben der Kategorie mit der höchsten kognitiven Anforderung (Arbeitsgedächtnis) kann zu 56% eine statistisch signifikante Wirkung festgestellt

werden, in der Kategorie mit der niedrigsten kognitiven Anforderung (Verarbeitungsgeschwindigkeit) nur zu 12,5%.

Die Repräsentativität dieser Ergebnisse ist aufgrund der geringen Zahlen zu hinterfragen. So können bei der Untersuchung der neun Studien insgesamt nur acht Aufgaben der Kategorie Verarbeitungsgeschwindigkeit zugeordnet werden. Dennoch können diese Zahlen als eine Tendenz betrachtet werden, welche besagt, dass eine kognitive Unterstützung ausgehend von Tyrosin eher bei komplexeren kognitiven Aufgaben zu erwarten ist. Wichtig wäre es, in zukünftigen Studien diesen Aspekt zu beachten und herauszufinden, inwieweit Catecholamine Einfluss auf unterschiedliche kognitive Bereiche ausüben.

Keine der Studien arbeitet mit natürlichen Lebensmitteln, um die gewünschte Tyrosin-Dosis zu erreichen. Dies hat den Hintergrund, dass bei einer durchschnittlichen Dosis von 150 mg/kg ein 70 kg schwerer Mensch 10,5 g Tyrosin über Lebensmittel aufnehmen müsste. Das entspräche beispielsweise etwa 710 g Gouda, 880 g Erdnüssen oder 1080 g Thunfisch (modifiziert nach: Souci, Fachmann, Kraut, 2016).

6. Fazit und Ausblick

Die Tatsache, dass mögliche Auswirkungen von Tyrosin auf die kognitive Leistungsfähigkeit bereits seit mehreren Jahrzehnten untersucht werden, spricht gegen eine Modeerscheinung und für ein Thema mit seriösem wissenschaftlichem Hintergrund.

Ziel dieser Bachelorarbeit war es, die Zusammenhänge der Themen Tyrosin, Stress und kognitive Leistungsfähigkeit darzustellen und den Stand der wissenschaftlichen Forschung anhand ausgewählter, möglichst qualitativ hochwertiger Studien herauszuarbeiten.

Der negative Einfluss unterschiedlicher Stressoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit ist sowohl in vielen Studien belegt als auch den meisten Menschen aus eigenen Erfahrungen bekannt.

Hinter der genauen Wirkungsweise von Tyrosin als kognitiver Unterstützer steht hingegen weiterhin ein Fragezeichen. Die Theorie besagt, dass viele kognitive Prozesse angewiesen sind auf eine hinreichende Verfügbarkeit von Catecholami-

nen, die aus Tyrosin synthetisiert werden. In Stresssituationen werden Catecholamine verstärkt freigesetzt und es bedarf einer konstanten Synthese dieser Neurotransmitter, um einen reibungslosen Ablauf der kognitiven Prozesse aufrechtzuerhalten. Wird dabei sämtliches verfügbares Tyrosin verbraucht, ist eine externe Supplementation vonnöten.

Die Ergebnisse der untersuchten Studien sind vielversprechend, in acht von neun Studien zeigte sich bei mindestens einem kognitiven Test eine statistisch signifikante Verbesserung in der Gruppe mit der Tyrosin-Intervention. Die Studien zeigen jedoch auch viele Schwächen auf, die allgemeingültige Rückschlüsse der Wirksamkeit von Tyrosin auf die kognitive Leistungsfähigkeit unter Stressbedingungen verhindern. Die Stichprobengrößen sind bislang generell zu klein, um tatsächlich repräsentative Ergebnisse zu erzeugen. Des Weiteren mangelt es an strukturiertem methodischem Vorgehen. Zwei Themen, die für zukünftige Studien geklärt werden sollten, sind das optimale Zeitfenster der Wirksamkeit und die ideale Dosis von Tyrosin.

Limitierend muss hinsichtlich dieser Ausarbeitung erwähnt werden, dass ein Anspruch auf Vollständigkeit nicht erhoben wird, da eine Untersuchung aller verfügbaren Studien den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Als Fazit dieser Bachelorarbeit lässt sich festhalten, dass die in den Studien gezeigten positiven Effekte von Tyrosin mithilfe weiterer Studien nach Schaffung gemeinsamer Parameter reproduziert werden sollten, um Gewissheit über die vielversprechende Wirksamkeit der Aminosäure auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu erlangen.

Zusammenfassung

Leistungssteigerungen erlangen mithilfe der Supplementation von Nahrungsergänzungsmitteln – ein Thema, welches auch wegen des immer wachsenden Angebots in den Weiten des Internets aktuell bleibt. Verbraucher fragen sich oft, ob die teils hochangepriesenen Produkte halten können, was Händler und Produzenten versprechen. Auch der Aminosäure Tyrosin werden spannende Wirkungen nachgesagt. Sie sei in der Lage, durch stressige Situationen hervorgerufene kognitive Leistungseinbußen zu minimieren. Dieser Aspekt soll in der vorliegenden Arbeit zunächst theoretisch erläutert und nachfolgend mithilfe ausgewählter Studien überprüft und kritisch durchleuchtet werden.

Die Theorie, dass Tyrosin als Ausgangsstoff der Neurotransmitter Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin kognitive Vorgänge im Gehirn positiv beeinflussen kann, wird von fast allen hier untersuchten Studien bestätigt. Aufgrund von methodischen Unklarheiten und Schwächen sind die verheißungsvollen Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Weitere, in gewissen Bereichen standardisierte Studien sind nötig, um repräsentative Aussagen zur Effektivität von Tyrosin auf die Kognition von Menschen unter Stressbedingungen treffen zu können.

Abstract

Performance enhancement through dietary supplements is a topic that stays current, partly because of its growing online market. Consumers wonder whether the producers and sellers can keep their promises regarding the often highly praised properties of their products. Tyrosine is said to have some interesting effects on the human body. One of them is its possible ability to reverse stress induced performance decrements. The theoretical background of this aspect is explained in the first part of this thesis. It is followed by the analysis and discussion of selected studies.

The vast majority of these studies support the theory of tyrosine's ability as a precursor of the neurotransmitters dopamine, epinephrine and norepinephrine to positively alter cognitive processes in our brains. Because of the lack of clarity and various weaknesses in the study designs the promising results should be interpreted with caution. There is a need for standardized methods in order to gain more representative results regarding tyrosine's effectiveness on cognitive function under stress conditions.

Literaturverzeichnis

- Aitken, N., Smith, S., Schwarz, C. & Morin, P. A. (2004). Single nucleotide polymorphism (SNP) discovery in mammals: a targeted-gene approach. *Molecular Ecology*, 13(6), 1423–1431. <https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2004.02159.x>
- Badawy, A. A. & Williams, D. L. (1982). Enhancement of rat brain catecholamine synthesis by administration of small doses of tyrosine and evidence for substrate inhibition of tyrosine hydroxylase activity by large doses of the amino acid. *The Biochemical Journal*, 206(1), 165–168. <https://doi.org/10.1042/bj2060165>
- Banderet, L. E. & Lieberman, H. R. (1989). Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Research Bulletin*, 22(4), 759–762.
- Barazzoni, R., Zanetti, M., Vettore, M. & Tessari, P. (1998). Relationships between phenylalanine hydroxylation and plasma aromatic amino acid concentrations in humans. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 47(6), 669–674. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(98\)90028-2](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(98)90028-2)
- Bouchacourt, F. & Buschman, T. J. (2018). *A Flexible Model of Working Memory* (Bd. 17). <https://doi.org/10.1101/407700>
- Cansev, M. & Wurtman, R. J. (2007). Aromatic Amino Acids in the Brain, 251, 59–97. https://doi.org/10.1007/978-0-387-30373-4_4
- Carlsson, A. & Lindqvist, M. (1978). Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino-acids in rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 303(2), 157–164. <https://doi.org/10.1007/bf00508062>
- Colzato, L. S., Steenbergen, L., Sellaro, R., Stock, A.-K., Arning, L. & Beste, C. (2016). Effects of l-Tyrosine on working memory and inhibitory control are determined by DRD2 genotypes: A randomized controlled trial. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 82, 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.06.010>
- Cowan, N. (2010). The Magical Mystery Four: How is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Current Directions in Psychological Science*, 19(1), 51–57. <https://doi.org/10.1177/0963721409359277>
- Deijen, J. B. & Orlebeke, J. F. (1994). Effect of tyrosine on cognitive function and blood pressure under stress. *Brain Research Bulletin*, 33(3), 319–323.
- Deijen, J. B., Wientjes, C. J., Vullingsh, H. F., Cloin, P. A. & Langefeld, J. J. (1999). Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Research Bulletin*, 48(2), 203–209.
- Dollins, A. B., Krock, L. P., Storm, W. F., Wurtman, R. J. & Lieberman, H. R. (1995). L-tyrosine ameliorates some effects of lower body negative pressure stress. *Physiology & Behavior*, 57(2), 223–230.

- Eisenhofer, G., Kopin, I. J. & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 331–349. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>
- Fernstrom, J. D. (1977). Effects on the diet on brain neurotransmitters. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 26(2), 207–223.
- Fernstrom, J. D. & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of Nutrition*, 137(6 Suppl 1), 1539S–1548S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1539S>
- Glaeser, B. S., Melamed, E., Growdon, J. H. & Wurtman, R. J. (1979). Elevation of plasma tyrosine after a single oral dose of L-tyrosine. *Life Sciences*, 25(3), 265–271. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(79\)90294-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(79)90294-7)
- Glaeske, G. & Holzbach, R. (2013). *Medikamentenabhängigkeit. Suchtmedizinische Reihe* (Bd. 5): Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.
- Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14(3), 477–485. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90304-6](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90304-6)
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C. & Williams, G. V. (2000). D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 31(2-3), 295–301.
- Gray, J. A. & McNaughton, N. (2007). *The neuropsychology of anxiety. An enquiry into the function of the septo-hippocampal system* (Oxford psychology series, Bd. 33, 2. ed., repr). Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press.
- Hirvonen, M. M., Lumme, V., Hirvonen, J., Pesonen, U., Någren, K., Vahlberg, T. et al. (2009). C957T polymorphism of the human dopamine D2 receptor gene predicts extra-atrial dopamine receptor availability in vivo. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(4), 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.02.021>
- Institute of Medicine. (1994). *Food components to enhance performance. An evaluation of potential performance-enhancing food components for operational rations*. Washington, D.C.: National Academy Press.
- Jongkees, B. J., Hommel, B., Kühn, S. & Colzato, L. S. (2015). Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands--A review. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.08.014>
- Kobayashi, K. (2001). Role of catecholamine signaling in brain and nervous system functions: new insights from mouse molecular genetic study. *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings*, 6(1), 115–121. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.00011.x>
- Kopin, I. J. (1977). Catecholamine metabolism (and the biochemical assessment of sympathetic activity). *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 6(3), 525–549. [https://doi.org/10.1016/S0300-595X\(77\)80070-4](https://doi.org/10.1016/S0300-595X(77)80070-4)
- Kühn, S., Düzel, S., Colzato, L., Norman, K., Gallinat, J., Brandmaier, A. M. et al. (2019). Food for thought: association between dietary tyrosine and cognitive performance in younger and older adults. *Psychological Research*, 83(6), 1097–1106.

<https://doi.org/10.1007/s00426-017-0957-4>

- Kvetnansky, R., Sabban, E. L. & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological Reviews*, 89(2), 535–606. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2006>
- Laudat, M. H., Cerdas, S., Fournier, C., Guiban, D., Guilhaume, B. & Luton, J. P. (1988). Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 66(2), 343–348. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-2-343>
- Le Dain Commission. (1973). *Final report of the Commission of Inquiry into the Non-medical Use of Drugs*. Ottawa: Health Canada.
- Lieberman, H. R. (2003). Nutrition, brain function and cognitive performance☆. *Appetite*, 40(3), 245–254. [https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(03\)00010-2](https://doi.org/10.1016/S0195-6663(03)00010-2)
- Lire Wachamo, H. (2017). Review on Health Benefit and Risk of Coffee Consumption. *Medicinal & Aromatic Plants*, 06(04). <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000301>
- Luque-Casado, A., Perakakis, P., Hillman, C. H., Kao, S.-C., Llorens, F., Guerra, P. et al. (2016). Differences in Sustained Attention Capacity as a Function of Aerobic Fitness. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(5), 887–895. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000857>
- Magill, R. A., Waters, W. F., Bray, G. A., Volaufova, J., Smith, S. R., Lieberman, H. R. et al. (2003). Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutritional Neuroscience*, 6(4), 237–246. <https://doi.org/10.1080/1028415031000120552>
- Mahoney, C. R., Castellani, J., Kramer, F. M., Young, A. & Lieberman, H. R. (2007). Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiology & Behavior*, 92(4), 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.003>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009). *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement* (vol. 6). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moret, C. & Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(Suppl 1), 9–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F. & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>
- O'Brien, C., Mahoney, C., Tharion, W. J., Sils, I. V. & Castellani, J. W. (2007). Dietary tyrosine benefits cognitive and psychomotor performance during body cooling. *Physiology & Behavior*, 90(2-3), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.027>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103(3), 403–428. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.103.3.403>

- Sarter, M., Givens, B. & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 35(2), 146–160.
- Schulz, C., Eisenhofer, G. & Lehnert, H. (2004). Principles of Catecholamine Biosynthesis, Metabolism and Release, 31, 1–25. <https://doi.org/10.1159/000074656>
- Souci, S. W., Fachmann, W. & Kraut, H. (Eds.). (2016). *Food composition and nutrition tables* (8th revised and completed edition). Stuttgart: MedPharm Scientific Publishers.
- Wiegmann, D. L., Neri, D. F., Stanny, R. R., Shappell, S. A., McCardie, A. H. & McKay, D. L. (1993). Behavioral effects of tyrosine during sustained wakefulness.
- World Health Organization. (2007). *Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation* (WHO technical report series, vol. 935). Geneva: WHO.

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 13.09.2019

Anhang

Suchergebnisse bei PubMed

Nr.	Name der Studie + Autoren	Relevant: ja oder nein	Ausschlusskriterium
1	Using Interferon Alfa Before Tyrosine Kinase Inhibitors May Increase Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Turkish Oncology Group (TOG) Study. <i>Artaç M et al. (2016)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
2	Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. <i>Banderet LE & Lieberman HR (1989)</i>	Ja.	
3	Association of the Tyrosine/Nitrotyrosine pathway with death or ICU admission within 30 days for patients with community acquired pneumonia. <i>Baumgartner T et al. (2018)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
4	A phase Ib study of linsitinib (OSI-906), a dual inhibitor of IGF-1R and IR tyrosine kinase, in combination with everolimus as treatment for patients with refractory metastatic colorectal cancer. <i>Bendell JC et al. (2015)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
5	Neuro-Cognitive Effects of Acute Tyrosine Administration on Reactive and Proactive Response Inhibition in Healthy Older Adults. <i>Bloemendaal M et al. (2018)</i>	Nein.	Kein Stressor.
6	Effects of L-tyrosine and carbohydrate ingestion on endurance exercise performance. <i>Chinevere TD et al. (1985)</i>	Nein.	Fokus auf physische Performance.
7	Effects of l-Tyrosine on working memory and inhibitory control are determined by DRD2 genotypes: A randomized controlled trial. <i>Colzato LS et al. (2016)</i>	Ja.	
8	Food for creativity: tyrosine promotes deep thinking. <i>Colzato LS et al. (2015)</i>	Nein.	Kostenpflichtigkeit.
9	Eating to stop: tyrosine supplementation enhances inhibitory control but not response execution. <i>Colzato LS et al. (2014)</i>	Nein.	Kein Stressor.

10	Tyrosine Ingestion and Its Effects on Cognitive and Physical Performance in the Heat. <i>Coull N et al. (2016)</i>	Nein.	Zu geringe Teilnehmerzahl.
11	Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. <i>Deijen JB et al. (1999)</i>	Ja.	
12	Effect of tyrosine on cognitive function and blood pressure under stress. <i>Deijen JB & Orlebeke JF (1994)</i>	Ja.	
13	L-tyrosine pharmacotherapy of schizophrenia: preliminary data. <i>Deutsch SI et al. (1994)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
14	L-tyrosine ameliorates some effects of lower body negative pressure stress. <i>Dollins AB et al (1995)</i>	Ja.	
15	Phase II study of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), and celecoxib, a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, in patients with platinum refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Gadgeel SM et al. (2007)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
16	Behavioural effects of acute phenylalanine and tyrosine depletion in healthy male volunteers. <i>Grevet EH et al. (2002)</i>	Nein.	Kein Stressor.
17	Population pharmacokinetics of a HER2 tyrosine kinase inhibitor CP-724,714 in patients with advanced malignant HER2 positive solid tumors. <i>Guo F et al. (2007)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
18	Tyrosine depletion attenuates dopamine function in healthy volunteers. <i>Harmer CJ et al. (2001)</i>	Nein.	Kein Stressor.
19	A phase 2 study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with non-squamous non-small-cell lung cancer harboring mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) after failing first-line EGFR-tyrosine kinase inhibitors (HANSHIN Oncology Group 0109). <i>Hattori Y et al. (2014)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
20	Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction. <i>Hochholzer W et al. (2011)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.

21	[Association between GNAS1 T393C polymorphism and therapeutic efficacy of tyrosine kinase inhibitor in pre-treated advanced non-small cell lung cancer with unknown EGFR mutation status]. <i>Hong W et al. (2014)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
22	A Double Blind, Randomized Cross-Over Trial of Tyrosine Treatment on Cognitive Function and Psychological Parameters in Severe Hospitalized Anorexia Nervosa Patients. <i>Israely M et al. (2017)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
23	Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. <i>Jabbour E et al. (2010)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
24	Placental protein tyrosine nitration and MAPK in type 1 diabetic pre-eclampsia: Impact of antioxidant vitamin supplementation. <i>Johnston PC et al. (2013)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
25	Tyrosine ameliorates heat induced delay in event related potential P300 and contingent negative variation. <i>Kishore K et al. (2013)</i>	Nein.	Zu geringe Teilnehmerzahl.
26	Effect of Supplementation of a Whey Peptide Rich in Tryptophan-Tyrosine-Related Peptides on Cognitive Performance in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Kita M et al. (2018)</i>	Nein.	Kein Stressor.
27	Detection of cervical metastases with (11)C-tyrosine PET in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx: A comparison with (18)F-FDG PET. <i>Krabbe CA et al. (2010)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
28	Oral l-tyrosine supplementation augments the vasoconstriction response to whole-body cooling in older adults. <i>Lang JA & Smaller KA (2017)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
29	Efficacy and safety of afatinib in Chinese patients with EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) previously responsive to first-generation tyrosine-kinase inhibitors (TKI) and chemotherapy: comparison with historical cohort using erlotinib. <i>Lee VH et al. (2016)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
30	A comparison of the effects of acute tryptophan depletion and acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women. <i>Leyton M et al. (1999)</i>	Nein.	Kostenpflichtigkeit.

31	CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. <i>Li J et al. (2006)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
32	The catecholamine neurotransmitter precursor tyrosine increases anger during exposure to severe psychological stress. <i>Lieberman HR et al. (2015)</i>	Nein.	Fokus auf Laune.
33	The effects of tryptophan and tyrosine on human mood and performance. <i>Lieberman HR et al. (1984)</i>	Nein.	Kostenpflichtigkeit.
34	Effects of tyrosine/phenylalanine depletion on electrophysiological correlates of memory in healthy volunteers. <i>Linssen AM et al. (2011)</i>	Nein.	Kein Stressor.
35	Lack of behavioural effects after acute tyrosine depletion in healthy volunteers. <i>Lythe KE et al. (2005)</i>	Nein.	Fokus auf Laune.
36	Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. <i>Magill RA et al. (2003)</i>	Ja.	
37	Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. <i>Mahoney CR et al. (2007)</i>	Ja.	
38	A population-based review of the feasibility of platinum-based combination chemotherapy after tyrosine kinase inhibition in EGFR mutation positive non-small cell lung cancer patients with advanced disease. <i>Mariano C et al. (2014)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
39	Cognition and tyrosine supplementation among school-aged children with phenylketonuria. <i>Mazzocco MM et al. (1992)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
40	The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. <i>McLean A et al. (2004)</i>	Nein.	Fokus auf Laune.
41	Lack of effect of tyrosine depletion on mood in recovered depressed women. <i>McTavish SF et al. (2005)</i>	Nein.	Fokus auf Laune.
42	The effects of acute tyrosine and phenylalanine depletion on spatial working memory and planning in healthy volunteers are predicted by changes in striatal dopamine levels. <i>Mehta MA et al. (2005)</i>	Nein.	Kostenpflichtigkeit.

43	A phase 1b clinical trial of the multi-targeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). <i>Molina AM et al. (2014)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
44	Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies. <i>Morgan B et al. (2003)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
45	The effects of tyrosine on cognitive performance during extended wakefulness. <i>Neri DF et al. (1995)</i>	Ja.	
46	Metabolomic changes demonstrate reduced bioavailability of tyrosine and altered metabolism of tryptophan via the kynurenine pathway with ingestion of medical foods in phenylketonuria. <i>Ney DM et al. (2017)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
47	Phase II trial of triple tyrosine kinase receptor inhibitor nintedanib in recurrent high-grade gliomas. <i>Norden AD et al. (2015)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
48	Effects of maternal care and selection for low mortality on tyrosine hydroxylase concentrations and cell soma size in hippocampus and nidopallium caudolaterale in adult laying hen. <i>Nordquist RE et al. (2013)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
49	Dietary tyrosine benefits cognitive and psychomotor performance during body cooling. <i>O'Brien C et al. (2007)</i>	Ja.	
50	Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. <i>Oxnard GR et al. (2011)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
51	Psychoneuroendocrine effects of combined thyroxine and triiodothyronine versus tyrosine during prolonged Antarctic residence. <i>Palinkas LA et al. (2007)</i>	Nein.	Fokus auf Laune.
52	Effect of high-dose tyrosine supplementation on brain function in adults with phenylketonuria. <i>Pietz J et al. (1995)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
53	A neuropharmacokinetic assessment of bafetinib, a second generation dual BCR-Abl/Lyn tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent high-grade gliomas. <i>Portnow J et al. (2013)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.

54	Activation of protein tyrosine kinase: a possible requirement for fixed-bacteria and lipopolysaccharide-induced increase in human natural killer cell activity. <i>Puente J et al. (1996)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
55	The subjective and cognitive effects of acute phenylalanine and tyrosine depletion in patients recovered from depression. <i>Roiser JP et al. (2005)</i>	Nein.	Kein Stressor.
56	An open-label, single-dose, phase 1 study of the absorption, metabolism and excretion of quizartinib, a highly selective and potent FLT3 tyrosine kinase inhibitor, in healthy male subjects, for the treatment of acute myeloid leukemia. <i>Sanga M et al. (2017)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
57	Phase II trial of dacomitinib, a pan-human EGFR tyrosine kinase inhibitor, in recurrent glioblastoma patients with EGFR amplification. <i>Supúlveda-Sánchez JM et al. (2017)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
58	A phase II study of tandutinib (MLN518), a selective inhibitor of type III tyrosine receptor kinases, in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Shepard DR et al. (2012)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
59	Tyrosine reverses a cold-induced working memory deficit in humans. <i>Shurtleff D et al. (1994)</i>	Nein.	Zu geringe Teilnehmerzahl.
60	Randomised controlled trial of tyrosine supplementation on neuropsychological performance in phenylketonuria. <i>Smith ML et al. (1998)</i>	Nein.	Kranke Probanden.
61	Tyrosine promotes cognitive flexibility: evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. <i>Steenbergen L et al. (2015)</i>	Nein.	Kein Stressor.
62	On the effects of tyrosine supplementation on interference control in a randomized, double-blind placebo-control trial. <i>Stock AK et al. (2018)</i>	Nein.	Kostenpflichtigkeit.
63	Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. <i>Strüder HK et al. (1998)</i>	Nein.	Fokus auf physische Performance.
64	Ingestion of tyrosine: effects on endurance, muscle strength, and anaerobic performance. <i>Sutton EE et al. (2005)</i>	Nein.	Fokus auf physische Performance.

65	Tyrosine improves working memory in a multitasking environment. <i>Thomas JR et al. (1999)</i>	Nein.	Kein Stressor.
66	Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Salvage Chemotherapy in EGFR-Mutated Elderly Pulmonary Adenocarcinoma Patients. <i>Tseng YH et al. (2015)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
67	Failure of oral tyrosine supplementation to improve exercise performance in the heat. <i>Tumilty L et al. (2014)</i>	Nein.	Fokus auf physische Performance.
68	Dose-Dependent Effects of Oral Tyrosine Administration on Plasma Tyrosine Levels and Cognition in Aging. <i>van de Rest O et al. (2017)</i>	Nein.	Kein Stressor.
69	Affective bias and response modulation following tyrosine depletion in healthy adults. <i>Vrshek-Schallhorn S et al. (2006)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
70	Phase I trial of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in Chinese patients with non-small cell lung cancer. <i>Wang HP et al. (2011)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
71	A comparison of tyrosine against placebo, phentermine, caffeine, and D-amphetamine during sleep deprivation. <i>Waters WF et al. (2003)</i>	Nein.	Dublikat.
72	Phase I study of icotinib hydrochloride (BPI-2009H), an oral EGFR tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced NSCLC and other solid tumors. <i>Zhao Q et al. (2011)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.
73	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on restenosis prevention by the receptor tyrosine kinase inhibitor imatinib. <i>Zohlh�fer D et al. (2005)</i>	Nein.	Nicht erkennbare Relevanz.