



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

## Kreatin in Wissenschaft, Forschung und Anwendung

### Wissenschaftliche Grundlagen zum Creatinekinase System

Creatine (engl: creatine) ist eine schon seit mehr als 150 Jahren bekannte Substanz. Entdeckt wurde sie 1834 von dem Franzosen Chevreul als Bestandteil in der Fleischbrühe. Justus von Liebig wies Creatine 1847 methodisch zuverlässig als Komponente im Fleisch verschiedener Säugetierarten nach. In dem nach ihm benannten Fleischextrakt stellt es einen wesentlichen Inhaltsstoff dar. Creatine ist eine körpereigene Substanz die z.T. im Körper selber gebildet oder über die Nahrung, vor allem mit Fleisch und Fisch, aufgenommen wird. Im Körper einer Person von 70 kg sind ungefähr 100-120 Gramm dieser Substanz vorhanden, vorwiegend in den Skelettmuskeln, im Herzmuskel und im Gehirn. Der tägliche Bedarf beträgt ca. 2-4 Gramm. Creatine kommt als natürliche, biologische Substanz übrigens auch in der Muttermilch von Mensch (Hülsemann et al. 1987) und Tier (Kennaugh et al. 1997) vor.

Creatine wird mit Hilfe des Enzyms Creatinekinase (CK) zur energiereichen Verbindung Phospho-Creatine "aufgeladen". Diese chemische Energie steht dann in den Organen und Zellen für vielfältige Aufgaben zur Verfügung, z.B. für die Kontraktion von Skelett- und Herzmuskeln, sowie für die Aufrechterhaltung des internen Zellmilieus durch energetische Versorgung von Ionenpumpen (Kalzium- und Natrium/Kalium Pumpen). In der Zelle wird nämlich an Ort und Stelle des Energieverbrauchs mittels des Enzyms, Creatinekinase (CK), und dem energiereichen Phospho-Creatine ATP (Adenosintriphosphat) hergestellt, das in allen Lebewesen als universelle Energiewährung fuer alle biologischen Vorgaenge, die Energie verbrauchen, benuetzt werden kann. Eine Uebersicht ueber die Lokalisation in verschiedenen Geweben und Zellen und die Struktur und Funktion der Creatinekinase findet sich in den hinten aufgefuehrten Referenzartikeln (Bessman and Geiger 1981; Wallimann et al. 1992; Saks and Ventura-Clapier 1994; Wallimann and Hemmer, 1994; Wyss and Wallimann 1994; Wallimann et al. 1998a; Brdiczka et al. 1998), sowie in den beiden Spezialvolumen von Molecular and Cellular Biology, Vol. 133/134 (1994) und ibid. Vol.184 (1998) (V.A. Saks and R. Ventura-Clapier, Editoren).

Durch Grundlagenforschung konnte die eminente physiologische Bedeutung des CK-Systems aufgezeigt und die Rolle von Phospho-Creatine als Energiepuffer, aber auch als Transportform von Energie in der Zelle dokumentiert werden (Wallimann et al. 1992). Trotzdem sind viele wichtige Fragen betreffend das Creatinekinase System im Zusammenhang mit der zellulären Bioenergetik noch offen und bedürfen weiterer Forschung (siehe Wallimann et al. 1998b; Schlattner et al. 1998).

Da das Creatinekinase/Phospho-Creatine System vorwiegend in Geweben und Zellen mit hohem und z.T. stark fluktuierendem Energieumsatz, wie z.B in der Skelett- und Herz-muskulatur, sowie im Gehirn, in der Netzhaut des Auges und in Spermien vorkommt, aber auch in der glatten Muskulatur und im wachsenden Knochen und Knorpel, sowie in Immunzellen gefunden wird (siehe Wallimann et al. 1992; Wallimann and Hemmer 1994), ist zu erwarten, dass Creatine, wenn überhaupt, vor allem in diesen Geweben und Zellen eine positive Wirkung zeigen sollte. Dies scheint nach neuerer Erkenntnis nun auch tatsächlich der Fall zu sein. Die Tatsache, dass die Creatinekinase Isoenzym-Familie während der Evolution vom See-Igel bis zum Menschen strukturell und funktionell sehr hoch konserviert geblieben ist (Mühlebach et al. 1994; Eder et al. 1999), deutet auf die generelle Wichtigkeit ihrer Funktion im Metabolismus in verschiedenen Organismen, Organen und Zellen hin. Es wäre deshalb durchaus einleuchtend und nicht unbedingt nur als



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

negativ zu bewerten, wenn Creatine sich dank seiner vielfältigen Anwendbarkeit als universeller "energy booster" entpuppen würde.

### Unbestrittene, positive Effekte von Creatine auf die Skelettmuskulatur

Aus verständlichen, nicht zuletzt auch kommerziellen Gründen ist die Creatineforschung auf dem Gebiete der Leistungsphysiologie und des Spitzensportes am weitesten fortgeschritten und die Anzahl von wissenschaftlich hochstehenden Studien direkt am Menschen ist in der Zwischenzeit beachtlich geworden und wächst immer noch.

Auf Grund der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung haben verschiedene international bekannte Spitzenathleten vor ca. 5 Jahren im Selbstversuch mit der Einnahme von Creatine-pulver begonnen und damit erstaunliche Leistungssteigerungen von 10-20% erreicht, zuerst vor allem im Sprintbereich (Casey et al. 1996; Hultman et al. 1996), dann aber auch in anderen Disziplinen. Durch gezielte Supplementation mit Creatine können beim Menschen nicht nur die Sprint-, sondern auch die Ausdauerleistung verbessert und die Erholungszeiten nach hartem Training verkürzt werden (Greenhaff et al. 1994; Vandenberghe et al. 1997; Aaserud et al. 1988; Brönnimann et al. 1988; Volek et al. 1999). Creatinesupplementation wird deshalb nicht nur bei Kraftsportarten (Gewichtheben, Ringen/Schwingen, Bodybuilding etc), sondern auch für Leichtathletik, Mannschafts- und Spilsportarten (Fussball, Eishockey, Volleyball, Tennis Squash etc), sowie auch für Ausdauersportarten (Radrennfahren, Triathlon, Marathon- und Berglauf etc) mit Erfolg eingesetzt.

Die Tatsache, dass submaximales Training, bei dem die Glycogenspeicher entleert werden, sowohl die Aufnahme von Creatine, wie auch die Akkumulation von Glycogen im Muskelgewebe deutlich steigert (Robinson et al 1999), zeigt, dass Training in Kombination mit Creatine-Supplementation plus Kohlehydrat-Loading zu optimalen Effekten führt. Bei den Probanden, die Kohlehydrate plus Creatine zu sich nahmen, wurden nämlich die Glycogenspeicher im Vergleich zu den Probanden die nur Kohlehydrate nahmen, deutlich erhöht (Robinson et al. 1999). Durch die so gewonnene Erhöhung der Glycogenspeicher lässt sich u.a. auch die positive Wirkung von Creatine auf die Ausdauerleistung ohne weiteres erklären. Durch Training wurde zudem auch die Aufnahme von Creatine verbessert (Robinson et al. 1999). Da ein erhöhter Phospho-Creatine Spiegel in den Muskeln zu einer Verbesserung der Energetik für die Kalzium-Homeostase führt, ist ein Effekt von Creatine auf die Ausdauerleistung auch von diesem Aspekt her zu erwarten, d.h. die Energie, die für die während den Muskelkontraktionen zyklisch erfolgende Kalziumaufnahme durch die  $Ca^{2+}$ -ATPase-Pumpe verbraucht wird, kann dank eines erhöhten Phospho-Creatine Spiegels effizienter eingesetzt werden.

Obwohl schon 1976 mit Skelett- und Herzmuskelzellen in Kultur gezeigt werden konnte, dass externes Creatine zum Zellkulturmedium gegeben eine Zunahme der muskel-spezifischen Eiweissynthese bewirkt (Ingwall 1976), wurde lange Zeit negiert, dass Creatine eine direkt Zunahme der Muskelmasse bewirkt, weil vor allem während der Ladephase mit Creatine auch Wasser im Muskelgewebe akkumuliert wird (Francaux and Poortmans 1999), was meist zu einer leichten Gewichtszunahme (1-2 kg) führt. Dies kommt dadurch zu Stande, dass der Creatine-Transporter ein Natrium-Chlorid Cotransporter ist (Guerrero und Wallimann 1998) und zum osmotischen Ausgleich Wasser in die Zellen aufgenommen werden muss. Deshalb ist es auch wichtig vor allem während der Ladephase mit Creatine speziell viel zu trinken. Schon früh hat aber eine finnische Gruppe, die Creatine an Patienten mit "Gyrate Atrophy", einer Augenkrankheit, abgegeben hatten, realisiert, dass die längerfristige Einnahme von Creatine (1.5. Gramm täglich während eines Jahres) in der Tatt von einer direkten Zunahme der Muskelmasse begleitet war, die



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

ausschliesslich auf eine Vergrösserung des Durchmessers von schnellen Typ II Muskelfasern zurückzuführen ist (Sipilä et al. 1981). Neuere Resultate einer australischen Forschergruppe zeigen aber, dass Creatine-Supplementation während 12 Wochen in Zusammenhang mit Krafttraining zu einer signifikanten Querschnittsvergrösserung aller, inklusive der langsamen Typ I Fasern, führen kann (Volek et al. 1999). Parallel zu diesem Muskelaufbau stellte man oft eine Abnahme von Fettgewebe fest (Vandenberghes et al. 1997), was insgesamt zu einer durchaus erwünschten Erhöhung der fettfreien Körpermasse (lean body mass) führt (Volek et al. 1999). Dieser sekundär positive Effekt ist sicher auch für andere Anwendungen ausserhalb des Sportbereiches wichtig und könnte z.B. auch bei Schlankheitskuren ausgenutzt werden.

Es scheint mir sehr wichtig hier noch einmal zu betonen, dass Creatine vor allem im Zusammenhang mit intensivem Muskeltraining und mit Kohlehydrat-Loading seine volle Wirkung entfaltet (Robinson et al. 1999).

Als Uebersichtsartikel für die Beurteilung und Anwendung von Creatine im Sportbereich können u.a. auch folgende Referenzartikel empfohlen werden: Balsom et al. (1994); Wyss and Wallimann (1994); Greenhaff (1997); Guerrero and Wallimann (1998); Greenhaff (1997), Juhn and Tarnopolsky (1998), Plisk and Kreider (1999), Robinson et al. (1999); Volek et al. (1999).

### Positive Wirkung von Creatine auch auf den Herzmuskel

Während durch Creatine-Supplementation bei chronischem Herzversagen zwar die Herzvolumen-Leistung offenbar nicht signifikant gesteigert werden konnte, verbesserte sich aber die Leistung der Beinmuskulatur ganz deutlich (Andrews et al. 1998), was ebenfalls zu einer Steigerung der Lebensqualität bei diesen Patienten beitrug (Gordon et al. 1995). Eine deutliche Schutzfunktion des Herzens bei verschiedenen Herzkrankheiten wurde aber durch direkte Infusion von Phospho-Creatine als Zusatz in den kardioplegischen Infusionslösungen erreicht (Tronconi and Saks 1989). Diese Applikation zeitigte auch bei chronischem Herzversagen durchaus positive Wirkung (Grazioli et al. 1992). Zudem können auf dieselbe Weise auch Herzrhythmusstörungen nach einem Herzinfarkt deutlich verringert werden (Ruda et al. 1988).

Dass das Creatinekinase System für die Funktion des Herzmuskels und der Herz-Reizleitung wichtig ist, beweist die Tatsache, dass transgene Tiere, die kein oder nur noch sehr wenig dieses Enzyms im Skelettmuskel, resp. im Herzmuskel herstellen, Störungen in der Muskel- (Steeghs et al. 1996) und Herzfunktion (persönliche Mitteilung von Dr. J. Ingwall, Harvard USA) aufweisen, die allerdings nicht so gravierend sind, dass die Tiere nicht überleben könnten. Dies ist insofern erklärbar, weil sowohl in den Skelettmuskeln, wie auch im Herzmuskel dieser Tiere verschiedene metabolische und strukturelle Adaptationen stattgefunden haben und andere energetische "Sicherheitssysteme" aufreguliert worden sind. Auf diese Weise kann der Organismus offenbar den Ausfall des Creatinekinase Systems mindestens teilweise kompensieren. Versuchstiere, die mit dem Creatine-Analog, Guanidino-Propionsäure (GPA), gefüttert wurden, eine Behandlung, die den Creatinespiegel im Muskel um 80% erniedrigt, zeigen deutliche Anzeichen von Hypertrophien des Herzens, sowie auch mitochondriale Myopathien in den Skelettmuskeln. Wenn GPA, das die Aufnahme von Creatine in die Zellen hemmt, zu Herzzellen in Kultur gegeben wird, zeigen sich nach einigen Tagen ebenfalls Anzeichen von mitochondrialen Myopathien mit stark vergrösserten, stabförmigen Mitochondrien (Eppenberger-Eberhardt et al. 1991), in denen die





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

mitochondriale Creatinekinase zu regelmässig angeordneten intramitochondrialen Einschlüssen auskristallisiert wird (O?Gorman et al. 1997a), ein für mitochondriale Krankheiten typisches Erscheinungsbild. Nach Zugabe von Creatine zum Zellkulturmedium verschwinden diese Einschlüsse und die Grösse der Mitochondrien wird wieder normal. Ob diese Einschlüsse bei Patienten nach Creatine-Einnahme auch verschwinden, konnte noch nicht gezeigt werden, allerdings stellte man bei solchen Patienten deutliche Verbesserungen in der Muskelkraft fest (Hagenfeld et al. 1994; Tarnopolsky et al. 1997).

Auf dem Gebiete der Kardiologie ist das Potential von Creatine aber noch lange nicht ausgeschöpft und es können durchaus interessante, längerfristige Effekte, z.B. für die Prävention gewisser Erkrankungen des Herzens und deren Verlaufsmilderung erwartet werden.

### **Creatine ist auch für die langsame, glatte Muskulatur wichtig**

Das Creatinekinase System ist auch für die zelluläre Energetik der relativ langsamen Kontraktion der glatten Muskulatur im Körper wichtig (Wallimann and Hemmer 1994). Das Enzym und die entsprechenden Substrate, Creatine und Phospho-Creatine, sind in der glatten Muskulatur der Blutgefässe (Clark et al. 1994), des Gastrointestinaltraktes (Ishida et al. 1995), sowie in der Gebärmutter (Clark et al. 1993) vorhanden, wo sie ebenfalls eine für die Funktion dieser Muskeln wichtige Rolle in der Energieversorgung ausüben (Takeuchi et al. 1995). Die Vermutung, dass sich eine Creatine-Supplementation auch auf die glatte Muskulatur positiv auswirken könnte, wird dadurch erhärtet, dass verschiedene Patienten mit Muskelschwund als "Nebenefekte" einer Creatine-Behandlung oft eine verbesserte Darmtätigkeit, bessere Blasenkontrolle und einen besseren Blutkreislauf festgestellt und zudem oft spürbar wärmere Extremitäten haben.

### **Creatine hilft für Wachstum und Mineralisierung von Knochen und Knorpel**

Neueste Befunde mit Zellkulturen von Knochenzellen (Osteoblasten) und embryonalen Knochen von Ratten zeigen, dass Creatine auch auf Knochen und Knorpel eine positive Wirkung ausübt: Knochenzellen und ganze Knochen wachsen und mineralisieren deutlich besser. Das heisst, dass Creatine bei der Heilung von Knochenbrüchen, beim Einwachsen von Knochenprothesen (künstliche Hüftgelenke) eine positive Wirkung haben und zudem den Verlauf von Osteoporose im Alter mildern könnte (I. Gerber, AO-Knochenforschungs-Institut, Davos, Dissertation (1998) und T. Wallimann, ETH-Zürich). Diese Befunde scheinen in Anbetracht der Tatsache, dass die Mineralisierung und Bildung von Knorpel und Knochen stark energieverbrauchende Prozesse sind, durchaus verständlich, weil das Creatinekinase-System auch in diesen Zellen vorkommt und somit deren zelluläre Energetik verbessern kann. Wird das Creatinekinase System in Knorpel und Knochenzellen von Versuchstieren durch Fütterung mit Creatineanaloga (z.B. Guanidino-Propionsäure) gehemmt, stellt man eine deutliche Missbildung der Knochen, besonders in der Wachstumszone fest (Funanage et al. 1992) was die physiologische Bedeutung von Creatine für das normale Wachstum von Knorpel und Knochen unterstreicht. Die genaue Wirkung von Creatine in diesen Bereichen am Menschen muss aber ebenfalls noch in klinischen Versuchen objektiviert werden. Diejenigen



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Personen, die Creatine für Muskeln und Nervenstärke zu sich nehmen, werden jedoch eine zusätzlich positive Wirkung des Creatines auf ihre Knochen sicher gerne in Kauf nehmen.

### **Schutzwirkung von Creatine auf Gehirn und Nervenzellen, besonders bei neuro-degenerativen Krankheiten, positive Effekte von Creatine in Zellkulturen, Tiermodellen und Patienten !**

Das Enzym, Creatinkinase (CK), sowie dessen Substrate, Creatine (Cr) und Phospho-Creatine (PCr), sind auch in Hirn- und Nervenzellen in relativ hohen Konzentrationen zu finden und besonders in denjenigen Zellen, die für die Koordination von Bewegungen (Purkinje-Zellen im Kleinhirn), sowie auch für Lernen und Gedächtnis (Pyramidalzellen des Hippocampus) verantwortlich sind, angereichert (Kaldis et al. 1996). Dies lässt darauf schliessen, dass Creatine für die Energetik dieser Hirnfunktionen eine wichtige Rolle spielt und dass Creatine-Supplementation auch diese Leistungen des Gehirns verbessern kann.

Ein Kind, das infolge eines genetischen Defektes im Creatine-Synthese-Weg (Guanidinoazetat-Amino-Transferase) kein detektierbares Phospho-Creatine in seinem Gehirn aufwies, wurde mit schweren neurologischen Störungen ins Spital eingeliefert. Nach der Eruiierung des dazumal noch unbekanntes Defektes, was längere Zeit dauerte, konnten die Symptome durch regelmässige Creatine-Supplementation wesentlich verbessert werden (Stöckler et al. 1996), was die unabdingbare Wichtigkeit dieser Substanz für die Hirnfunktionen direkt am Menschen belegt.

Neueste Befunde zeigen eine positive Wirkung von Creatine auf Gehirn und Hirnleistung und deuten darauf hin, dass gewisse neuro-degenerative Veränderungen, wie Alzheimer'sche und Huntington'sche Krankheit und auch Multiple Sklerose oder Parkinson'sche Krankheit mit Creatine gelindert werden können (Matthews et al. 1998). In einer Arbeit, die im März 1999 in "Nature Medicine" publiziert worden ist und die in der amerikanischen Presse für grosses Aufsehen gesorgt hat, konnte gezeigt werden, dass Creatine im transgenen Tiermodell (SOD-Mutante) markant positive neuroprotektive Wirkung bei Amyotrophischer Lateral Sklerose (ALS) bewirkt (Klivenyi et al. 1999). Eine ähnlich frappante neuroprotektive Wirkung von Creatine konnte von derselben Arbeitsgruppe in Boston auch an einem Tiermodell für die Parkinson'sche Krankheit demonstriert werden (Matthews et al. 1999).

Diese Resultate bestätigen nun definitiv, dass Creatine eine deutliche Schutzfunktion für Hirn- und Nervenzellen hat, besonders vor Schäden, die entweder auf Grund von Sauerstoffmangel (Holtzman et al. 1997; Holtzman et al. 1998a,b), oder von Sauerstoffradikalen im Gehirn zustande kommen (Klivenyi et al. 1999). Als mögliche Mechanismen kommen die generelle Verbesserung des Energiestatus der mit Creatine behandelten Zellen (Guerrero and Wallimann 1998) und/oder die Schutzwirkung von Creatine direkt auf die Mitochondrien in Frage. Es konnte nämlich kürzlich gezeigt werden, dass Creatine in verschiedenen Zellen eine deutliche Schutzwirkung vor dem programmierten Zelltod (Apoptose) haben kann (O'Gorman et al. 1997b; Brdiczka et al. 1998), der u.a. durch mitochondriale Ereignisse ausgelöst wird. Dabei spielt die oktamere Struktur der mitochondrialen Creatinkinase eine ganz wesentliche Rolle (Brdiczka et al. 1998; Schlattner et al. 1999).

In der Tat konnte an neuronalen Zellkulturen gezeigt werden, dass Creatine das Absterben von Neuronen verhindert, die entweder durch Glutamat überstimuliert wurden (over-excitotoxicity) oder mit dem Alzheimer Beta-Amyloid Protein versetzt wurden (Brewer and Wallimann 2000).

Somit dürfte der Creatine-Supplementation für kontrollierte Studien an Patienten mit diversen neurodegenerativen Krankheiten, unter die auch die Alzheimersche Krankheit fällt, nichts mehr im Wege



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

stehen (Bürklen et al. 2006).

In Tiermodellen für Hirn-Ischemie und Schlaganfall konnte eine deutlich neuroprotektive Wirkung von Creatine gezeigt werden, und die sekundären Schäden um den effektiven Hirninfarkt herum (Penumbra) konnte deutlich verringert werden (Adcock et al. 2002; Prass et al. 2006)

In der Tat bewährt sich Creatine Administration zur Prävention von Komplikationen im Zusammenhang mit Schädel Hirn Trauma (Sakellaris et al. 2006). In einer Pilotstudie mit 39 Kindern und Jugendlichen mit traumatischen Hirnverletzungen im Alter von 11 - 18 Jahren wurde während 6 Monaten 0.4 Gramm Creatine / kg Körpergewicht/Tag verabreicht und festgestellt, dass die Creatine-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant bessere Rehabilitation der kognitiven Fähigkeiten, der Persönlichkeits- und Verhaltensfaktoren, sowie der Mobilität und Selbständigkeit zeigten

### **Creatine: potentielle Möglichkeiten für die Bereiche Fruchtbarkeit, Gynäkologie und Neonatologie**

Die Expression der beiden in der Gebärmutter und in der Placenta vorhandenen Creatinekinase Isoformen, BB-CK und mitochondriale CK, wird während der Schwangerschaft genau reguliert (Thomure et al. 1996) und wird vor allem kurze Zeit vor der Geburt, in diesem Organ massiv erhöht (Payne et al. 1993; Wallimann and Hemmer 1994). Tatsächlich ist BB-CK in der Gebärmutter das durch Oestrogen am stärksten induzierte, prominente Protein (Reiss and Kaye 1981). Das deutet wiederum auf eine wichtige Funktion des Creatinekinase Systems für die Muskelenergetik beim Geburtsvorgang hin. Es ist durchaus denkbar, dass durch Creatine-Supplementation im letzten Trimester der Schwangerschaft die Erhaltung und das Wachstum des Fötus (siehe Kapitel unter Muskeln, Gehirn und Knochen), sowie der eigentliche Geburtsvorgang positiv beeinflusst werden könnten. Dies ist aber beim Menschen bisher noch nicht gezeigt worden. Zudem wäre ein möglicher Vorteil einer solchen Creatine-Supplementation auch in der deutlichen Schutzwirkung für das Gehirn des Neugeborenen zu sehen, da Creatine das Gehirn von neugeborenen Ratten vor einer Sauerstoffschuld, wie sie beim Geburtsvorgang durchaus vorkommen kann, weitgehend schützt (Holtzman et al. 1998a,b). Klinische Arbeiten beim Menschen diesbezüglich sind im Gange. Die Tatsache, dass Creatine sowie auch Phospho-Creatine in relativ hohen Konzentrationen (ca. 1.5 mM, resp. 0.5 mM) im Kolostrum und der Muttermilch vorkommen, zeigt die Wichtigkeit und auch Unbedenklichkeit dieser körpereigenen Verbindungen für den Aufbau und die Funktion der Organe des Embryos und des Neugeborenen.

Was männliche Fruchtbarkeit anbelangt, ist festzuhalten, dass Creatinekinase in den Spermien verschiedener Tierarten in relativ hohen Konzentrationen vorhanden und die Isoformen des Enzyms an spezifischen Orten im Spermium lokalisiert sind, wo chemische Energie umgesetzt wird (Wallimann et al. 1986; Kaldis et al. 1996). Phospho-Creatine dient in den Spermien bei verschiedenen Tierarten als wichtige Energiequelle für die Fortbewegung der Spermien (Kaldis et al. 1997; vanDorsten et al. 1997) und beim Menschen hat man einen Zusammenhang von männlicher Unfruchtbarkeit mit dem Creatinekinase System festgestellt (Huszar et al. 1992). Zudem kann bei in vitro Befruchtungen die Spermien-Beweglichkeit und Geschwindigkeit durch Zugabe von extra Phospho-Creatine als Energiespender erhöht werden (Fakih et al. 1986). Beim Mann erscheinen hohe Konzentrationen von Creatine und Phospho-Creatine, die von der Samenblase sezerniert werden, in der Samenflüssigkeit (Wallimann and Hemmer 1994; Lee et al. 1998). Das Creatinekinase System, und somit auch Creatine



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

und Phospho-Creatine, sind für den Energietransport vom Mittelstück des Spermiums, wo die Mitochondrien als Energiezentralen lokalisiert sind, entlang des langen Spermiumschwanzes wichtig. Ob allerdings durch orale Creatine-Supplementation beim Menschen die Spermienproduktion, und Funktion, sowie womöglich auch die Fruchtbarkeit generell, direkt beeinflusst werden können, ist noch nicht abgeklärt worden.

### **Creatine ist auch für die Immunabwehr wichtig**

Die Fresszellen (Makrophagen), die für die Eliminierung von Bakterien und Viren im Körper von vitaler Bedeutung sind, enthalten das Creatinkinase System und brauchen für die Phagozytose (Fressprozess) von solchen Eindringlingen Phospho-Creatine als Energiequelle (Loike et al. 1979). Creatine und Phospho-Creatine scheinen bei systemischen Infektionen beim Menschen eine direkte Schutzwirkung als Energiepuffer zu spielen (Lara et al. 1998).

### **Creatine ist auch für die Haut wichtig**

#### **Creatine und Creatine-Analoga können das Wachstum von gewissen Krebszellen im Tiermodell hemmen**

Desweiteren konnte mit Krebszellen in Kultur und an Tiermodellen in vivo gezeigt werden, dass Creatine und Creatine-Analoga das Wachstum gewisser Krebszellen signifikant hemmen können (Miller et al. 1993; Bergnes et al. 1996; Kristensen et al. 1999). Cyclo-Creatine, eine synthetische Verbindung, hemmt das Wachstum dieser Krebszellen schon bei sehr niedrigen Konzentrationen und erhöht die Empfindlichkeit von Krebszellen für konventionelle Chemotherapeutika z.T bis zu tausendfach (Teicher et al. 1995). Der genaue Mechanismus dieser anti-Krebswirkung von Creatine und Analogon ist noch weitgehend ungeklärt und mögliche Anwendungen dieser Substanzen am Menschen stecken erst in der frühen Anfangsphase.

Neulich konnten wir zeigen, dass überraschend viel Creatine Kinase, sowohl cytosolische BB-CK wie auch das mitochondriale Mi-CK Isoenzym, in der suprabasalen Schichten der Haut, u.a. auch in verschiedenen Zelltypen der Haarfollikel, exprimiert wird und dass unmittelbar nach einer Hautverletzung die Creatine Kinase Aktivität in der Wunde ansteigt, was darauf hinweist, dass das Creatine Kinase und Creatine auch für die Wundheilung wichtig sind (Schlattner et al. 2002).

### **Creatine als offiziell erlaubte Nahrungsmittelergaenzung zur Leistungs-steigerung fuer Sport und Freizeit**

Nachdem das Schweizerische Bundesamt fuerl;r Gesundheitswesen in Bern (BAG) Creatine als Nahrungsmittelzusatz geprueft und seit August 1995 zugelassen hat, wird Creatine als Aufbaumittel von Athleten fuerr praktisch alle Sportarten angewendet. Mit Creatine als natuerrlichem Leistungsverbesserer? sind an nationalen und internationalen Wettkaempfen schon einige Goldmedaillen gewonnen worden. In



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

einem Communiqué; vom 14. Dez. 1998 hat das Internationale Olympische Komitee (IOC) in Lausanne in einer offiziellen Stellungnahme verlauten lassen, dass es keine objektiven Gründe gibt, Creatine auf die Doping-Liste zu nehmen und dass Creatine von Sportlern und Athleten weiterhin als erlaubte Nahrungsmittelergänzung zur natürlichen Leistungssteigerung eingenommen werden darf. Creatine empfiehlt sich deshalb auch für gut trainierte Freizeitsportler, Bergsteiger etc., die oft an die Grenzen ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit kommen, nicht nur wegen der Steigerung der effektiven körperlichen Leistung, sondern auch weil die Erholung von grossen Anstrengungen verbessert und beschleunigt wird (Greenhaff et al. 1994; Aaserud et al. 1988).

### Creatine für Alltag und Beruf, für Vegetarier, sowie für Senioren und Rekonvaleszente

Neuere Forschungsarbeiten zeigen nun, dass nicht nur Athleten und Spitzensportler von Creatine profitieren können, sondern auch Personen, die in Beruf und Alltag unter physischem und psychischem Leistungsdruck stehen, sowie **Rekonvaleszente**, deren Muskelmasse und Kraft nach längerer Bettlägerigkeit stark reduziert worden ist.

Dasselbe gilt insbesondere auch für **Vegetarier** und ältere Personen, die nachweislich signifikant niedrigere Creatine- und Phospho-Creatine Spiegel in ihren Muskeln aufweisen (Smith et al. 1998). Auf Grund der positiven Berichte vieler Personen, die Creatine zu sich nehmen, kann gefolgert werden, dass diese Substanz auch die Leistung des Gehirns, z.B. Lernen und Gedächtnis, sowie die Koordination der Bewegung verbessern und gleichzeitig die Stresstoleranz erhöhen kann. Viele Probanden berichten zudem, dass sie sich mit Creatine auch psychisch schneller und besser erholen und weniger Schlaf benötigen.

Die muskulären Phospho-Creatine-Speicher nehmen mit dem **Alter** nämlich deutlich ab (Pastoris et al. 1998) und die Gruppe der Personen ab 50 Jahren profitieren am meisten von einer Creatine-Supplementation (Smith et al. 1998). Es ist offensichtlich, dass sich eine Creatine-Supplementation deshalb besonders auch für Senioren eignet und dieses Mittel als wertvolles Zusatz- und Aufbaupräparat für den Geriatriebereich auch in Alters- und Pflegeheimen mit Erfolg eingesetzt werden könnte. Creatinegaben wären sicher auch für magersüchtige jüngere und ältere Patienten zu empfehlen.

### Gesundes Altern

Auf 969 Lebensjahre, die dem biblischen Methusalem zugeschrieben werden, wird es der moderne Mensch wohl nie bringen. Eine bescheidene Verlängerung der Lebenszeit und vor allem eine Verzögerung der Alterungsprozesse scheinen aber durchaus realistisch – möglicherweise mit Hilfe der organischen Säure Creatine. Diese Substanz ist als Nahrungsergänzungsmittel bereits weit verbreitet und wird vor allem von Sportlern zur muskulären Leistungssteigerung eingenommen. Der Stoff bewahrt aber auch Nervenzellen im Tierversuch vor neurodegenerativen Leiden wie Parkinson oder der Erbkrankheit Chorea Huntington. Doch Creatine kann noch mehr, wie Münchner Wissenschaftler um **Dr. Andreas Bender und Privatdozent Dr. Thomas Klopstock an der Neurologischen Klinik der Universität München** jetzt in der online-Ausgabe der Fachzeitschrift „Neurobiology of Aging“ zeigen (Bender et al. 2007): „Die Einnahme von Creatine führt bei Mäusen zu einer Lebensverlängerung von neun Prozent“, so Klopstock. „Das ist im Vergleich zu anderen ‚anti-aging‘-Ansätzen, etwa einer Kalorienreduktion, zwar nicht



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

außergewöhnlich viel. Die Einnahme von Creatine wäre aber als bislang einzige Maßnahme vermutlich relativ problemlos vom Tier auf den Menschen übertragbar.“

Im Tierversuch scheint es oft ganz einfach: So können die Lebensspannen von Tauffliegen oder bestimmten Fadenwürmern und Nagetieren jetzt schon deutlich verlängert werden. Die bei diesen Experimenten gewonnenen Erkenntnisse lassen sich aber nur selten – wenn überhaupt – auf den Menschen übertragen. Denn der Prozess unserer Alterung ist immer noch nur im Ansatz verstanden. Einige wichtige Mechanismen, die dabei eine Rolle spielen, sind bereits bekannt. So greifen etwa so genannte freie Sauerstoffradikale Zellen an. Zur Alterung des Körpers tragen aber auch Fehlfunktionen in bestimmten Stoffwechselwegen bei, die dann noch oftmals miteinander verknüpft sind. Diese komplexen Wechselwirkungen aber machen es umso schwieriger, die Faktoren und molekularen Abläufe der Alterung zu beeinflussen und zu kontrollieren. „Eine verstärkte Produktion von Enzymen, die als Antioxidantien wirken, kann beispielsweise die Lebensspanne in verschiedenen Organismen verlängern“, so Klopstock. „Eine derartige Maßnahme auf genetischer Ebene kann aber im Menschen nicht einfach vorgenommen werden. Die Verfütterung von Antioxidantien an Mäuse aber hatte wiederum keinen Einfluss auf deren Alterung.“

Eine schützende Wirkung von Creatine auf Nervenzellen war in den letzten Jahren in Tiermodellen für Parkinson und Chorea Huntington bereits gezeigt worden. Da diese neurodegenerativen Erkrankungen auf ähnlichen molekularen Mechanismen beruhen wie der Alterungsvorgang selbst, wollte das Team um Klopstock die Auswirkungen der Substanz auf die Lebensspanne von Mäusen testen. Dazu verabreichten sie 162 weiblichen Mäusen die gleiche Diät, wobei bei der Hälfte der Tiere Creatine beigemischt war. Es zeigte sich, dass die Lebensspanne der Tiere, die Creatine zu fressen bekamen, im Schnitt um neun Prozent verlängert war. „Wir fanden aber noch weitere positive Effekte“, berichtet Klopstock. „So schnitten die Mäuse im hohen Alter körperlich, also in puncto Muskelkraft und Gleichgewicht, aber auch in Bezug auf ihr Gedächtnis, deutlich besser ab. Das zeigte sich unter anderem daran, dass sich eine geringere Menge des Alterspigments Lipofuszin im Gehirn ablagerte, und auch die freien Sauerstoffradikale reduziert waren. Dagegen steigerte sich die Aktivität von ‚anti-aging‘-Genen im Gehirn, die das Wachstum der Neuronen fördern und diese Zellen schützen sowie das Lernen erleichtern. Insgesamt also verbesserte die Einnahme von Creatine die Gesundheit von Mäusen und verlängerte ihre Lebenszeit. Weil die gute Verträglichkeit von Creatine bereits bekannt und erprobt ist, könnte diese Substanz möglicherweise also auch zu einem gesunden Altern beim Menschen beitragen.“

### **Muskelschwund und Rehabilitation:**

Es ist allgemein bekannt, dass schon nach relativ kurzer Bettlägerigkeit sowohl die Muskelmasse als auch die Muskelkraft von immobilisierten Patienten signifikant abnehmen und ein Wiederaufbau des Muskelapparates während der Rekonvaleszenz auch unter regelmässiger Physiotherapie und mit entsprechendem Krafttraining längere Zeit in Anspruch nehmen kann. In diesem Zusammenhang ist kürzlich ein Durchbruch mit der Anwendung von Creatine gelungen. Es konnte nämlich gezeigt werden, dass bei freiwilligen Probanden, denen während 2 Wochen ein Bein von der Hüfte bis zu den Zehen eingegipst (immobilisiert) worden war, durch Creatineeinnahme der Verlust an Muskelmasse am immobilisierten Bein im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zwar nicht signifikant vermindert werden konnte, aber dass sich sowohl Muskel- und Kraftzuwachs nach Entfernung des Gipses während der **Rehabilitationsphase** bei der Creatine-Gruppe deutlich besser entwickelten und die Durchmesser aller



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Muskelfasern nach der Rehabilitation signifikant grösser waren als bei der Kontrollgruppe, die kein Creatine zu sich nahm (Hespel et al. 2001). Auf Grund dieser Daten wird für die Rehabilitation, z.B. von Hüft- und Kniegelenk-Operierten Creatine in Schweizerischen Rehabilitationszentren, wie Bad-Ragaz, bereits schon mit Erfolg eingesetzt..

### Creatine als Hilfstherapie bei verschiedenen neuro-muskulären Krankheiten

Obwohl auf Grund der Befunde aus der Grundlagenforschung die zentrale Rolle von Creatine und Phospho-Creatine umfassend gezeigt und dokumentiert werden konnte, überrascht es, dass Creatine in der Humanmedizin bis in neuester Zeit relativ wenig Beachtung gefunden hat. Es ist nämlich durchaus anzunehmen, dass viele Patienten mit verschiedenen Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems, sowie der Skelettmuskeln, des Herzens, und der Knochen von Creatine profitieren könnten. Grundsätzlich kann nämlich gesagt werden, dass viele Krankheiten, besonders jene im neuro-muskulären Bereich, mit einer gestörten Zellenergetik einhergehen, das heisst, der Energiezustand der Nerven-und/oder Muskelzellen ist in diesen Patienten deutlich vermindert.

Bei der Duchenne Muskeldystrophie stellt man nach Muskelstress eine erhöhte Kalzium-Konzentration in den Muskelzellen fest. Auf Grund der Abwesenheit des Dystrophin-Proteins oder Fehlern im Dystrophin-Glykoprotein-Komplex, kommen bei dieser Krankheit nämlich oft Defekte in den Zellmembranen der Muskeln der Patienten vor, wodurch zuviel Kalzium in die Muskelzellen einströmen kann. Die chronisch erhöhte intra-zelluläre Kalziumkonzentration bewirkt unter anderem, dass die Muskelzellen, die unter ständigem Energieaufwand und somit unter Verbrauch von energetisch wertvollem Phospho-Creatine versuchen, das überschüssige Kalzium aus der Zelle heraus zu pumpen, verkrampfen und schliesslich langsam degenerieren. Chronisch erhöhte Kalzium-Konzentrationen in den Zellen führen aber infolge der Aktivierung von Kalzium-abhängigen Proteasen zu einem erhöhten Abbau von Muskelsubstanz und langfristig zu Muskelatrophie.

Die Wiederherstellung der optimalen Energetik in diesen Zellen mittels Creatine, das in den Ruhephasen zu Phospho-Creatine (PCr) aufgeladen wird, scheint somit eine logische therapeutische Strategie, die sich in Zellkulturen von dystrophen Mäusen und am Tiermodell mit dystrophen Mäusen tatsächlich bereits bewährt hat (Pulido et al. 1998). Neueste Studien mit diesen dystrophen Mäusen haben gezeigt, dass Creatine nicht nur die Muskelnekrosen signifikant hemmt, sondern auch hilft die Mitochondrienfunktion aufrechtzuerhalten (Passaquin et al. 2002).

Auch wenn die Einnahme von Creatine und somit die Erhöhung des Phospho-Creatine-Spiegels die tatsächlichen Ursachen der diversen neuromuskulären Erkrankungen nicht direkt reparieren kann, wird durch Creatineabgaben doch der energetische Zustand von Nerven und Muskeln generell verbessert. Falls mit der Einnahme von Creatine früh genug in den Krankheitsverlauf eingegriffen wird, ist anzunehmen, dass sich nicht nur die Symptome wesentlich verbessern, sondern auch der Verlauf der Krankheit verlangsamt oder sogar für längere Zeit verzögert werden kann.

### Positive Berichte von muskelkranken Patienten



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

Im in der Deutschen Zeitschrift "Muskelreport" 3/96 auf Seite 23-25 veröffentlichten Bericht "Mein Selbstversuch mit Creatine-Monohydrat" schreibt Frau Therese Bigge, die seit ca. 30 Jahren an Muskeldystrophie vom Typ Gliedergürtel leidet, von ihren erstaunlich positiven Erfahrungen mit der Ergänzung ihrer Nahrung durch Creatine. Sie selber und in der Zwischenzeit eine ganze Reihe weiterer Patienten mit verschiedenen Muskelkrankheiten berichteten in persönlichen Briefen: "Am auffallendsten sind Verbesserungen bei der Gehfähigkeit. Ich gehe schneller, sicherer, leichter, ausdauernder", oder: "schon eine Woche nach Einnehmen von Creatine verschwanden meine Kreislaufbeschwerden und meine starke Müdigkeit. Mein Steppergang ist bisher geblieben, aber ich gehe sicherer, ausdauernder, stolpere und falle nicht mehr?, oder: "Ich kann jetzt ohne Begleitung kurze Strecken gehen" usw.

### **Erste wissenschaftlich belegte, klinische Doppelblind-Studien über Creatine-Supplementation mit muskelkranken Patienten**

Solche Einzelbeobachtungen, die sehr ermutigend tönen und die in letzter Zeit immer häufiger eintreffen, gilt es nun zu prüfen und in seriösen klinisch-wissenschaftlichen Doppelblindstudien zu erhärten. Diese Einzelfallbeschreibungen von Muskel-Patienten haben schliesslich doch die Aufmerksamkeit der Aertzteschaft erreicht. Daraufhin sind nun endlich verschiedene umfangreiche wissenschaftliche Studien mit solchen Patienten in Angriff genommen worden (Tarnopolsky et al. 1997). Die Gruppe von Prof. Tarnopolsky in Kanada konnte an Patienten mit verschiedenen muskulären- und neuro-muskulären Erkrankungen deutlich positive Effekte auf die Muskelkraft nach Einnahme von Creatine zeigen (Tarnopolsky and Martin 1999). Erste Resultate aus solchen Studien mit Muskelpatienten, die nun auch in Deutschland durchgeführt werden, z.B. von Prof. Hanefeld in Göttingen (Hanefeld 1999) und Prof. Pongratz in München (Walter et al. 1999; Klopstock et al. 1999), sind durchaus positiv. In der Schweiz ist im Dezember 1998 eine erste placebokontrollierte Doppelblind-Cross-Over-Studie mit Duchenne Patienten am Inselspital in Bern (PD. Dr. J.M.Burgunder, Neurologische Klinik, zusammen mit Prof. T.Wallimann ETH-Zürich) angelaufen.

Die kürzlich in "Nature Medicine" veröffentlichte Arbeit der Gruppe um Prof.M.F Beal in Boston (Klivenyi,, et al. 1999) die eine überraschend positive neuroprotektive Schutzwirkung von Creatine am Huntigton und ALS Tiermodell gezeigt hatte, rief in den USA euphorische Begeisterung "breakthrough in the treatment of neurodegenerative diseases like Lou Gehrig's disease" aus.

Die Resultate der am 31. European Metabolic Group (EMG) Meeting (Unterlagen bei Milupa GmbH Bahnhofstrasse 14-30, D-61381 Friedrichsdorf, BRD) vom 28-30 Mai 1999 in Wien präsentierten Forschungsarbeiten unterstützen die Wirksamkeit von Creatine bei Patienten mit verschiedenen Muskelkrankheiten, sowie die neuroprotektive Wirkung von Creatine. Dasselbe war der Fall beim Internationalen Meeting über "Creatine von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung?", abgehalten am 4. Juni 1999 in Mailand (Information und Unterlagen bei Fondazione Giovanni Lorenzini, Via Appiani 7, I-20121 Mailand, Italien).

### **Wie soll Creatine eingenommen werden ?**

Die Creatine-Einnahme beginnt bei Sportlern und Athleten normalerweise mit einer "Ladephase", in der während der ersten Woche je 3-4 mal 5 Gramm Creatine pro Tag eingenommen werden, um den



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

Creatine- und somit auch den Phospho-Creatinegehalt in den Organen in möglichst kurzer Zeit maximal zu erhöhen. Anschliessend erfolgt eine "Erhaltungsphase", mit je nur noch 1 bis 2 mal 2 Gramm Creatine pro Tag, wobei diese Werte für eine erwachsene Person von 70 kg Körpergewicht gelten. Bei leichteren Personen wird die Dosis entsprechend reduziert.

Bei Nichtsportler und Patienten, kann die "Ladephase" auf 1-2 mal 4 Gramm Creatine pro Tag während 2-3 Wochen reduziert werden, oder von Anfang an einfach täglich 2-4 Gramm Creatine pro Tag eingenommen werden. Das Auffüllen der Creatine-Speicher geschieht so etwas langsamer, aber nach ca. einem Monat werden ähnliche Creatinewerte in den Geweben erreicht, wie bei der schnellen Hochdosis-Aufladung, die oft mit gewissen Nebenwirkungen, wie gastrointestinales Dyskonfort (Blähungen), Durstgefühl etc. verbunden ist.

Da Creatine relativ schlecht löslich ist, sollte unbedingt beachtet werden, dass das Pulver in genügend Flüssigkeit aufgelöst wird, am besten in warmem Wasser, oder Tee etc. aufrühren, bis die Lösung klar wird, oder auch in genügend Orangen-, Fruchtsaft, Milch oder Yoghurt etc. einrühren. Während der Ladephase und ganz generell während der Einnahme von Creatine sollte speziell viel Flüssigkeit getrunken werden. Da zusammen mit Creatine via Creatine-Transporter gleichzeitig auch Natrium-Chlorid (NaCl) in die Zellen mittransportiert wird, kommt es als Folgeerscheinung zu einer vermehrten Aufnahme von Wasser, vor allem durch die Muskelzellen, was zu einer oft beobachteten "scheinbaren" Gewichtszunahme während den ersten Tagen der Ladephase führen kann.

**Vermehrte Grundlagenforschung, sowie parallele klinische Studien am Menschen sind notwendig, um die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der Creatine-Supplementierung auszuloten.**

Creatinekinase ist ein "altes" Enzym, das in den 20er Jahren dieses Jahrhunderts entdeckt worden ist (Lohmann Reaktion) und das, wenn überhaupt, in Lehrbüchern der Biochemie oft nur mit einem Satz als "wichtiges Enzym, für die Energie-Pufferung und als diagnostisches Serum-Marker nach einem Herzinfarkt" erwähnt wird. Trotz der Tatsache, dass Creatinekinase eines der prominentesten Enzyme im Muskel ist, ist es erst in neuester Zeit gelungen, dessen molekulare Struktur mittels Protein-Kristallographie und Röntgenstrukturanalyse aufzuklären (Fritz-Wolf et al. 1996). Dank dieser Strukturdaten zusammen mit den hier erwähnten neuen Befunden aus der Biochemie, Zellbiologie und molekularen Physiologie des Enzyms, sowie auf Grund der neuesten Resultate mit Creatine-Supplementation werden sich in Zukunft wieder neue Forschungsgruppen mit diesem interessanten Thema befassen. Die Kenntnis der genauen Koordinaten der einzelnen Aminosäuren in der Struktur des Creatinekinase Moleküls sollte es erlauben, durch "Molecular Modelling" spezifische Inhibitoren und/oder Aktivatoren des Enzyms zu entwerfen, die dann z.B. gezielt für die Krebstherapie von malignen Tumoren, die das Creatinekinase exprimieren, eingesetzt werden könnten (siehe Kornacker et al. 2001). Zudem warten viele der hier vorgestellten, an Versuchstieren verifizierten Befunde auf klinische Studien für die Anwendung von Creatine und Analogen am Menschen. Es bleibt zu hoffen, dass verschiedene Aspekte der Creatine-Supplementation in Zukunft auch von klinischen Forschern bearbeitet- und mit grosser Aufmerksamkeit von den praktischen Aerzten verfolgt werden.

R. Aaserud, P. Gramvik, S.R. Olson and J. Jensen. Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. Scand. J. Med. Sci. Sports 8, 247-251 (1998)



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Adcock KH, Nedelcu J, Loenneker T, Martin E, Wallimann T, Wagner BP. Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci.* 2002;24(5):382-8

R. Andrews, P. Greenhaff, S. Curtis, A. Perry, and A.J. Cowley. The effect of dietary creatine supplementation on skeletal muscle metabolism in congestive heart failure. *Eur. Heart J.* 19, 617-622 (1998)

P.D. Balsom, K. Söderlund and B. Ekblom. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Medicine* 18, 268-280 (1994)

Bender A, Beckers J, Schneider I, Holter SM, Haack T, Ruthsatz T, Vogt-Weisenhorn DM, Becker L, Genius J, Rujescu D, Irmeler M, Mijalski T, Mader M, Quintanilla-Martinez L, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Wurst W, Schmidt J, Klopstock T.  
inksAbstract Creatine improves health and survival of mice.  
*Neurobiol Aging.* 2007 Apr 6; [Epub ahead of print]

Th. Bigge: Mein Selbstversuch mit Creatine. *Deutscher Muskelreport* 3, 23-25 (1996)

G. Bergnes, W. Yuan., V.S. Khandekar, M.M.O?Keefe, K.J. Martin, B.A.Teicher and R. Kaddurah-Daouk. Creatine and Phosphocreatine Analogs: Anticancer Activity and Enzymatic Analysis. *Oncology* 8, 121-130 (1996)

S.P Bessman, and P.J Geiger. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 211, 449-452 (1981)

D. Brdiczka,, G. Beutner, A. Rück, M. Dolder, and T. Wallimann. The molecular structure of mitochondrial contact sites. Their role in regulation of energy metabolism and permability transition. *BioFactors* 8, 235-242 (1998)

Brewer GJ, Wallimann TW. Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2000 May; 74(5):1968-78.

M. Brönnimann, C. Accola, W. Strub, B. Villiger and T. Wallimann. Beneficial effect of creatine supplementation for high-intensity endurance performance. The 5th International Symposium on Guanidino Compounds in Biology and Medicine, Sept. 2-3, Yokohama, Japan, Abstract S1-2, p32 (1998)

Bürklen TS, Schlattner U, Homayouni R, Gough K, Rak M, Szeghalmi A, and T. Wallimann. The Creatine Kinase /Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK Inactivation, APP-CK Complexes, and Focal Creatine Deposits. *J. Biomed. Biotechnol.* Volume 2006 (Article ID 335936, Pages 1-11) p 1-11 (in press).  
<http://www.hindawi.com/GetArticle.aspx?doi=10.1155/JBB/2006/35936>



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

A. Casey, D. Constantin-Teodosiu, S. Howell, E. Hultman and P.L. Greenhaff. Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 271, E31-37 (1996)

J.F. Clark, Z. Khuchua, A. Kuznetsov, V.A. Saks, and R. Ventura-Clapier. Compartmentation of creatine kinase isoenzymes in myometrium of gravid guinea pig. *J. Physiol.* 466, 553-572 (1993)

J.F. Clark, Z. Khuchua,, E. Boehm, and R. Ventura.-Clapier. Creatine kinase activity associated with the contractile proteins of the guinea-pig carotid artery. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 15, 432-439 (1994)

C.P. Earnest, A.L. Almada, and T.L. Mitchell. High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clinical Science* a91, 113-118 (1996)

M. Eder, U. Schlattner, A. Becker, T. Wallimann, W. Kabsch, and K. Fritz-Wolf. Crystal structure of brain-type creatine kinase at 1.41 Å resolution. *Protein Science* (in press) (1999).

M. Eppenberger-Eberhardt, I. Riesinger, M. Messerli, P. Schwarb, M. Müller, H.M. Eppenberger, and T. Wallimann. Adult cardiomyocytes cultured in creatine-deficient medium display large mitochondria with paracrystalline inclusions enriched in CK. *J. Cell Biol.* 113, 289-300 (1991)

H. Fakh, N. MacLusky, A. DeCherney, T. Wallimann, and G. Huszar. Enhancement of human sperm motility and velocity in vitro: The effects of calcium and creatine phosphate. *Fertility and Sterility* 46, 938-945 (1986)

M. Francaux, and J.R. Poortmans. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. *Eur. J. Appl. Physiol.* 80, 165-168 (1999).

V.L. Funanage, P. Carango, I.M. Shapiro, T. Tokuoka and R.S. Tuan. Creatine kinase activity is required for mineral deposition and matrix synthesis in endochondral growth cartilage. *Bone and Mineral.* 17, 228-236 (1992)

A. Gordon, E. Hultman, L. Kaijser, S. Kristjansson, C.J. Rolf, O. Nyquist, and C. Sylven. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc. Res.* 30, 413-418 (1995)

I. Grazioli, G. Melzi, E. Strumia. Multicentre controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr. Ther. Res.* 52, 271-280 (1992)

P.L. Greenhaff, K. Bodin, K. Soderlund and E. Hultman. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J. Physiol.* 266, E725-730 (1994)

P.L. Greenhaff. The nutritional biochemistry of creatine. *J. Nutritional Biochem.* 8, 610-618 (1997)

L. Guerrero and T. Wallimann. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

ingestion in vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. Mol. Cell. Biochem. 184, 427-437 (1998)

F. Hanefeld und E. Hobbiebrunken. Creatine zur Verbesserung von Kraft und Ausdauer bei Muskelkrankheiten. Deutscher Muskelreport 4, 10-11 (1996)

F. Hanefeld. Oral creatine substitution: indications in creatine deficiency syndromes and new hopes in neuromuscular diseases and organ protection. Abstract for the 31st Eur. Metabolic Group (EMG) meeting, Vienna, May 28-30. (1999).

L. Hagenfeld, U. von Döbeln, G. Solders and L. Kaijser. Creatine treatment in MELAS. Muscle and Nerve 17, 1236 (1994)

R.C, Harris. Effects and safety of dietary and supplementary creatine. Meeting Internazionale on : "CREATINA: dalla Scienza di Base all'Applicazione Clinica". Fondazione Giovanni Lorenzini, Medical Science Foundation, Via Appiani, 7-20121 Milano, I, Abstract book p 8 (Meeting of June 4th 1999).

P.Hespel. Impact of creatine supplementation on muscle performance during exercise, training and rehabilitation. Meeting Internazionale on : "CREATINA: dalla Scienza di Base all'Applicazione Clinica". Fondazione Giovanni Lorenzini, Medical Science Foundation, Via Appiani, 7-20121 Milano, I, Abstract book p 11 (Meeting of June 4th 1999).

P.Hespel, B. Op't Eijnde, M.Van Leemputte, B. Urso, P.L. Greenhaff, V. Labarque, S. Dymarkowski, P. Van Hecke, and E.A.Richter. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. J. Physiol. 536.2, 625-633 (2001)

D. Holtzman, R. Meyers, E.O?Gorman, I. Khait, T. Wallimann, E. Allred, and F. Jensen. In vivo brain phosphocreatine and ATP regulation in mice fed a creatine analog. Am. J. Physiol. 272, C1567-1577 (1997)

D. Holtzman, M. Brown, E.O?Gorman, E. Alred, and T. Wallimann. Brain ATP metabolism in hypoxia-resistant mice fed guanidinopropionic acid. Dev. Neurosci 20, 469-477 (1998b)

D. Holtzman, A. Togliatti, I. Khait, and F. Jensen. Creatine increases survival and suppresses seizures in the hypoxic immature rat. Pediatr. Res. 44, 410-414 (1998b)

E. Hultman, K. Soderlund, J.A.Timmons, G. Cederblad and P.L. Greenhaff. Muscle creatine loading in men. J-Appl-Physiol 81, 232-237 (1996)

J. Hülsemann, F. Manz, T. Wember, G. Schöch. Die Zufuhr von Creatine und Creatinein mit Frauenmilch und Säuglingsmilchpräparaten. Klin. Pädiat. 199, 292-295 (1987)

G. Huszar, L. Vigue, and M. Morshedi. Sperm creatine phosphokinase M-isoform ratios and fertilizing potential of men: a blinded study of 84 couples treated with in vitro fertilization. Fertility and Sterility 57,



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

882-888 (1992)

Y. Ishida, M. Wyss, W. Hemmer, and T. Wallimann. Identification of creatine kinase isoenzymes in the guinea-pig: presence of Mi-CK in smooth muscle. *FEBS Lett.* 283, 37-43 (1991)

M.S. Juhn, M.Tarnopolsky. Potential side effects of oral creatine supplementation: a critical review. *Clin. J. of Sport Medicine* 8, 298-304 (1998)

M.S. Juhn, M.Tarnopolsky. Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. *Clin. J. Sport Med.* 8, 286-297 (1998)

P. Kaldis, M. Stolz, M. Wyss, E. Zanolla, B. Rothen-Rutishauser, T. Vorherr, and T. Wallimann. Identification of two distinctly localized mitochondrial creatine kinase isoenzymes in spermatozoa. *J. Cell Science* 109, 2079-2088 (1996)

P. Kaldis, W. Hemmer, E. Zanolla, D. Holtzman and T. Wallimann. "Hot spots" of creatine kinase localization in brain: cerebellum, hippocampus and choroid plexus. *Dev. Neurosci.* 18, 542-554 (1996)

P. Kaldis, G. Kamp, T. Piendl, and T.Wallimann. Functions of creatine kinase isoenzymes in spermatozoa. *Advances in Developmental Biology*, 5, 275-312, JAI Press (1997)

N.K. Khanna, and B.R. Madan. Studies on the anti-inflammatory activity of creatine. *Arch. Internatl. Pharmacodyn. Therapy* 231, 340-350 (1978)

P. Klivenyi, R.J. Farrante, R.T. Matthews, M.B. Bogdanov, A.M. Klein, O.A. Andreassen, F. Mueller, M. Wermer, R. Kaddurah-Daouk, and M.F. Beal. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Medicine* 5, 347-350 (1999)

T.M. Lara, M.S. Wong, J. Rounds, M.K. Robinson, D. W. Wilmore and D. Jacobs. Skeletal muscle phosphocreatine depletion depresses myocellular energy status during sepsis. *Archives of Surgery*, 133, 1316-1321 (1998)

L.M. Kennaugh, P.G. Arthur, and P.E. Hartmann. The concentration of creatine and creatine phosphate in sow colostrum and milk throughout lactation and weaning. *Australian J. Agriculture Res.* 48, 1105-1110 (1997)

T.Klopstock, V. Schlamp, F. Schmidt, F. Gekler, M. Hartard, D. Pongratz, M. Walter, T. Gasser, A. Straube, M. Dieterich, W. Müller-Felber. Creatine monohydrate in mitochondrial diseases: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in 16 patients with chronic progressive external ophthalmoplegia or mitochondrial myopathy. *Neurology* 52, Suppl. 2, A543 (1999)

M.Kornacker, Schlattner U, Wallimann T, Verneris MR, Negrin RS, Kornacker B, Staratschek-Jox A, Diehl V, Wolf J.

Hodgkin disease-derived cell lines expressing ubiquitous mitochondrial creatine kinase show growth



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

inhibition by cyclocreatine treatment independent of apoptosis. *Int J Cancer*. 2001 Nov15;94(4):513-519.

H. Lee, J.H. Kim, Y.J. Chae, H. Ogawa, M.M. Lee, and G.L. Gerton. Creatine synthesis and transport systems in the male rat reproductive tract. *Biol. of Reproduction* 58, 1437-1444 (1998)

J.D. Loike, V.F. Kozler and S.C. Silverstein. Increased ATP and creatine phosphate turnover in phagocytosing mouse peritoneal macrophages. *J. Biol. Chem.* 254, 9558-9564 (1979)

R.T. Matthews, L. Yang, B.G. Jenkins, R.J. Ferrante, B.R. Rosen, R. Kaddurah-Daouk and M.F. Beal. Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. *J-Neurosci* 18, 156-163 (1998)

R.T., Matthews, R.J Ferrante, P. Klivenyi, L.C. Yang, A.M. Klein, G. Mueller, R. Kaddurah-Daouk, and M.F. Beal. Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity. *Exp. Neurol.* 157, 142-149 (1999)

E.E. Miller, A.E. Evans and M.Cohn. Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 3304-3308 (1993)

S.M. Mühlebach, M. Gross, T. Wirz, T. Wallimann, J.C. Perriard, and M. Wyss. Sequence homology and structure predictions of the creatine kinase isoenzymes. *Mol. Cell. Biochem.* 133/134, 245-262 (1994)

E. O'Gorman, K.H. Fuchs, P. Tittmann, H. Gross, and T. Wallimann. Crystalline mitochondrial inclusion bodies isolated from creatine-depleted rat soleus muscle. *J. Cell Sci.* 110, 1403-1411. (1997a)

E. O'Gorman, G. Beutner, M. Dolder, A.P. Koretsky, D. Brdiczka, and T. Wallimann. The role of creatine kinase in inhibition of mitochondrial permeability transition. *FEBS Letters* 4141, 253-257 (1997b).

A.C. Passaquin, M. Renard, L. Kay, C. Challet, A. Mokhtarian, T. Wallimann and U.T. Rüegg. Creatine supplementation reduces skeletal muscle degeneration and enhances mitochondrial function in mdx mice. *Neuromuscular Disorders*, 12, 174-182 (2002)

O. Pastoris, P. Foppa, M. Catapano and M. Dossena. Metabolite concentrations in skeletal muscle of different aged rats submitted to hypoxia and pharmacological treatment with nicergoline. *Exp. Gerontology* 33, 303-318 (1998).

M.R. Payne, D.L. Friedman, J.W. Grant, B.M Perryman, and A. W. Strauss. Creatine kinase isoenzymes are highly regulated during pregnancy in rat uterus and placenta. *Am. J. Physiol.* 265, E624-635 (1993)

S.S. Plisk, and R.B. Kreider. Creatine Controversy ? *Strenght and Conditioning Journal* 21, 14-23 (1999)

S. Pulido, A.C. Passaquin, W.J. Leijendekker, C. Challet, T. Wallimann and U.T. Rüegg. Creatine supplementation improves intracellular calcium handling and survival of mdx skeletal muscle cells. *FEBS Letters* 439, 357-362 (1998)



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)**



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

- Prass K, Roysl G, Lindauer U, Freyer D, Megow D, Dirnagl U, Stockler-Ipsiroglu G, Wallimann T, Priller J. Improved reperfusion and neuroprotection by creatine in a mouse model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006 Jun 14; [Epub ahead of print]
- N.A. Reiss, and A.M. Kaye. Identification of the major component of the estrogen-induced proteins of rat uterus as the BB isoenzyme of creatine kinase. *J.Biol. Chem.* 256, 5741-5749 (1981)
- T.M. Robinson, D.A.Sewell, E.A. Hultman, and P.L.Greenhaff. Role of submaximal exercise in promoting creatine and glycogen accumulation in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 87, 598-604 (1999)
- M.Y. Ruda, M.B. Samarenko, N.I. Afonskaya, and V. A. Saks. Reduction of ventricular arrhythmias by phosphocreatine (Neoton) in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 116, 393-397 (1988)
- V.A.Saks, and R. Ventura.Clapier. Cellular Bioenergetics: role of coupled creatine kinase. *Mol. Cell. Biochem.* 133/134 (1994)
- I.Sipilä, J. Rapola, O. Simell and A. Vannas. Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *New England J Med.* 304, 876-870 (1981)
- U.Schlattner, M. Forstner, M. Eder, O. Stachowiak, K. Fritz-Wolf and T. Wallimann. Functional aspects of the X-ray structure of mitochondrial creatine kinase: a molecular physiology approach. *Mol. Cell Biochem.* 184, 125-140 (1998)
- U.Schlattner, N. Möckli, O. Speer, S. Werner and T. Wallimann. Creatine kinase and creatine transporter in normal, wounded and diseased skin. *J. Invest. Dermatology* 118, 416-423 (2002)
- S.A. Smith, S.J. Montain, R.P. Matott, G.P. Zientara, F.A. Jolesz, and R.A. Fielding. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J. Applied Physiol.* 85, 1349-1356 (1998)
- K. Steeghs et al., and B.Wieringa. Altered calcium homeostasis in muscles with combined mitochondrial and cytosolic CK deficiencies. *Cell* 89, 93-103 (1997)
- S. Stöckler, D. Isbrandt, F. Hanefeld, B. Schmidt and K. von-Figura. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man. *Am. J. Hum. Genet* 58, 914-922 (1996)
- T. Takeuchi, A. Fujita,, T. Ishii, N. Nishio, and F. Hata. Necessity of newly synthesized ATP by creatine kinase for contraction of permeabilized longitudinal muscle preparations of rat proximal colon. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 257, 429-434 (1995)
- M.A.Tarnopolsky, B.D. Roy and J.R. MacDonald. Randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle and Nerve* 20, 1502-1509 (1997)



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

M. Tarnopolsky and J. Martin. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 52, 854-857 (1999)

B.A. Teicher, K. Menon, D. Northey, J.Liu, D.W. Kufe and R. Kaddurah-Daouk. Cyclocreatine in cancer chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 35, 411-416 (1995)

M.F. Thomure, M.J Gast, N. Srivastava, and M.R. Payne. Regulation of creatine kinase isoenzymes in human placenta during early, mid-, and late gestation. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 3, 322-327 (1996)

L. Tronconi and V. Saks. Physiology, Biochemistry and Pharmacology of Creatine Phosphate. Volume of the Internatl. Meeting on Phosphocreatine in Cardiology and Cardiac-Surgery April 14-15th 1989 (Tronconi, L., and Saks, V. eds.) I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Divisione di Cardiologia University di PAVIA Press (1989)

K. Vandenberghe, N. Gillis, M. Van-Leemputte, P.Van-Hecke, F. Vanstapel, and P. Hespel. Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J-Appl-Physiol* 80, 452-457 (1996)

K. Vandenberghe, M. Goris, P. Van Hecke, M. Van Leemputte, L. Vangerven, and P. Hespel. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J. Appl. Physiol.* 83, 2055-2063 (1997)

F. vanDorsten, M. Wyss, T.Wallimann, and K. Nicolay. Activation of sea-urchin sperm motility is accompanied by an increase in the creatine kinase exchange flux. *Biochem. J.* 325, 411-416 (1997)

J.S. Volek, N.D. Duncan, S.A. Mazzetti, R.S. Staron, M. Putukian, A.L. Gomez, D.R. Pearson, W.J. Fink and W.J. Kraemer (1999). Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 1147-1156.

T. Wallimann, M. Wyss, D. Brdiczka, K. Nicolay and H.M. Eppenberger. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the phosphocreatine circuit for cellular energy homeostasis. *Biochem. J.* 281, 21-40 (1992)

T. Wallimann and W. Hemmer. Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol. Cell. Biochem.* 133/134, 193-220 (1994)

T. Wallimann. Einnahme von Creatine als mögliche Hilfstherapie für Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen. *Mitteilungsblatt der Schweizerischen Gesellschaft für Muskelkranke* Nr. 41, 6-9 (1997)

T. Wallimann und Max Brönnimann. Creatine: Durchbruch in der Behandlung von neuromuskulären Krankheiten? *Mitteilungsblatt der Schweizerischen Gesellschaft für Muskelkranke* Nr 43, 3-11 (1997)

T. Wallimann, M. Dolder, U. Schlattner, M. Eder, T. Hornemann, E.O?Gorman, A. Rück and D. Brdiczka. Some new aspects of creatine kinase (CK): compartmentation, structure, function and regulation for





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology. *BioFactors* 8, 229-234 (1998a)

T. Wallimann, M. Dolder, U. Schlattner, M. Eder, T. Hornemann, T. Kraft and M. Stolz. Creatine kinase: An enzyme with a central role in cellular energy metabolism. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 6, 116-119 (1998b)

M.C. Walter, H. Lochmüller, M.Hartard, P.Reilich, D.Pongratz und W. Müller-Felber,. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*, 52, Suppl. 2, A543 (1999).

M. Wyss and T. Wallimann. Creatine metabolism and the consequences of creatine depletion in muscle. *Mol.and Cell. Biochem.* 133/134, 51-66 (1994)

Creatine kinase (CK) isoenzymes are found in cells with intermittently high energy requirements. They are specifically located at places of energy demand and energy production and are linked by a phosphocreatine/creatine (PCr/Cr) circuit. Cytosolic CK, in close conjunction with Ca<sup>2+</sup>-pumps, plays a crucial role for the energetics of Ca<sup>2+</sup>-homeostasis. Mitochondrial Mi-CK, a cuboidal-shaped octamer with a central channel, binds and cross-links mitochondrial membranes and forms a functionally coupled microcompartment with porin (VDAC) and adenine nucleotide translocase (ANT) for vectorial export of PCr into the cytosol. The CK system is regulated by AMP-activated protein kinase via the ATP/AMP-, as well as the PCr/Cr ratio. Mi-CK stabilizes and cross-links cristae- or inner/outer membranes to form parallel membrane stacks and, if overexpressed due to creatine-depletion or cellular energy stress, forms those crystalline intramitochondrial inclusions often seen as hallmarks in mitochondrial cytopathy patients. Mi-CK is a prime target for free radical damage by peroxynitrite. Mi-CK octamers, together with CK substrates have a marked stabilizing and protective effect against mitochondrial permeability transition pore (PTP) opening, thus providing a rationale for creatine supplementation of patients with neuromuscular and neurodegenerative diseases. In addition to the well documented improvement of high-intensity intermittent exercise performance after creatine supplementation, recent results seem to indicate that creatine supplementation may also favourably affect long-endurance exercise. Chronic high-dose creatine ingestion, however, was shown to down-regulate the expression and/or accumulation of creatine transporter polypeptides in skeletal muscle of the rat. Thus, a one month pause, after three month of creatine supplementation, as suggested earlier, seems a reasonable advise.

**key words and abbreviations:**

creatine kinase (CK), creatine (Cr), phosphocreatine (PCr), PCr-shuttle, energetics of Ca<sup>2+</sup>-homeostasis, CK null-mutant transgenic mice, mitochondrial creatine kinase (Mi-CK), intramitochondrial inclusions, mitochondrial myopathies, AMP-activated protein kinase (AMPK), mitochondrial permeability transition (MTP), peroxynitrite (PN), porin (P), adenine nucleotide translocase (ANT), cell- and neuroprotective effects of creatine, creatine supplementation, neuromuscular diseases, short-term physical performance, high-intensity-long-endurance exercise, creatine transporter (CreaT)





## The creatine kinase / phospho-creatine circuit

The enzyme creatine kinase (CK), catalyzing the reversible transfer of the N-phosphoryl group from phosphocreatine (PCr) to ADP to regenerate ATP, plays a key role in the energy homeostasis of cells with intermittently high, fluctuating energy requirements, e.g. skeletal and cardiac muscle, neurons, photoreceptors, spermatozoa and electrocytes. Cytosolic CK isoenzyme(s) (MM-, MB- and BB-CK) are always co-expressed in a tissue-specific fashion together with a mitochondrial isoform. Using biochemical fractionation and in situ localization, one was able to show that the CK isoenzymes, earlier considered to be strictly soluble, are in fact compartmentalized subcellularly and coupled functionally and/or structurally either to sites of energy production (glycolysis and mitochondria) or energy consumption (cellular ATPases, such as the actomyosin ATPase and SR-Ca<sup>2+</sup>-ATPase). Thus they form an intricate, highly regulated energy distribution network, the so-called PCr-circuit or PCr-shuttle (Figure 1, for review see [1] and the special volumes of Mol. Cell Biochem. 133/134, 1994, and 184, 1998).

This non-equilibrium energy transport model has been challenged, based upon global <sup>31</sup>P-NMR experiments, measuring CK-mediated flux in muscles at different work-loads [2,3]. The conclusions reached by these authors were i) that the CK system is in equilibrium with the substrates, behaving like a solution of well-mixed enzymes, ii) that effects of compartmentation were negligible with respect to total cellular bioenergetics and iii) that thermodynamic characteristics of the cytosol could be predicted as if the CK metabolites were freely mixing in solution. However, based on the organizational principles of sarcomeric muscle, as well as on our findings concerning the highly structured subcellular CK-compartments, this interpretation seemed rather unlikely and thus has been questioned [4]. In support of this, <sup>31</sup>P-NMR CK-flux measurements with transgenic mice showing graded reductions of MM-CK expression in their muscles, revealed a strikingly unexpected, "anomalous" CK-flux behaviour [5]. These results indicate that some flux through CK, presumably bound CK, and possibly also some PCr and/or ATP, are NMR-invisible or otherwise not amenable to this analysis [4,6]. In the meantime, more evidence from NMR-measurements [7,8,9,10], as well as from recent in vivo <sup>14</sup>C-Cr-tracer studies [11], is accumulating in favour of compartmentation of the CK system and for the existence of different pools of CK substrates. As a matter of fact, it has now become clear that in muscle, Cr and PCr molecules do not tumble freely, but display partial orientational ordering, which is in contrast to what is expected for small molecules dissolved in water [7]. Furthermore, <sup>31</sup>P-NMR saturation transfer experiments with sea-urchin spermatozoa show that the CK-flux increases by a factor of 10-20 upon sperm activation [12]. These specialized sperm cells derive their energy for motility entirely from fatty oxidation within the single large mitochondrion located just behind the sperm head, from where PCr is diffusing along the 50 µm long sperm tail to fuel the dynein/tubulin ATPase. It is obvious that in these polar, elongated cells, the diffusional limitation of ADP is the key limiting factor with respect to high-energy phosphate provision [13]. Also in support of the PCr-shuttle model, the calculated diffusional flux of ADP in these sperm cells is by 2 and 3 orders of magnitude smaller than those of ATP and PCr, respectively [13].

In conclusion, it becomes obvious that calculations of free cellular [ADP] by using global [ATP] and [PCr], determined by in vivo <sup>31</sup>P-NMR, together with the CK equilibrium constant, may be valid only in certain limited cases, e.g. in fast twitch glycolytic white muscle fibres, where the buffer function of CK by far prevails the transport function and where the flux through the CK reaction at rest and during high work load are higher by a factor of 100 and 20, respectively, than the total cellular ATPase turnover at these





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

respective states. In cases where the transport function of the CK prevails, e.g. oxidative tissues or in polar cells (sea urchin sperms) with high concentrations of Mi-CK, local [ADP] and [ATP] levels, e.g. in the mitochondrial intermembrane space or near CK-ATPase complexes, may differ by orders of magnitude compared to the bulk concentrations calculated from the CK equilibrium constant. Considering the complications of subcellular compartmentation of CK isoenzymes in a cell, where after activation, some CK will work in the forward and some in the reverse direction, the interpretation of global CK flux measurements may also represent a rather difficult endeavour.

### The importance of creatine kinase for calcium homeostasis and muscle contraction:

Transgenic CK(-/-) double knock-out mice show significantly increased relaxation times of their limb muscles, altered Ca<sup>2+</sup>-transients in myotubes after stimulation, as well as remarkable remodelling of the contractile apparatus with increased numbers of mitochondria and grossly over-produced tubular SR membranes [14]. The obvious difficulties of these mice with muscle Ca<sup>2+</sup>-handling, as the main phenotype, is in line with biochemical and functional data showing that some MM-CK is specifically associated with SR membranes [15], where it is crucial for fueling the energetically highly demanding Ca<sup>2+</sup>-ATPase [15,16,17]. The strong dependence of Ca<sup>2+</sup> regulation by the SR on the supply of ATP via endogenous SR-bound has also been confirmed very recently with mechanically skinned muscle fibers [93]. Thus, depletion of PCr may contribute to impaired SR Ca<sup>2+</sup>-regulation known to occur in intact skeletal muscle under conditions of fatigue. Therefore, one of the most crucial function of the CK-system in muscle seems to be related to the energetics of Ca<sup>2+</sup>-homeostasis [6].

In addition, some CK is also associated with the myofibril [1]. The domain responsible for the isoenzyme-specific binding of MM-CK to the myofibrillar M-band has been localized by an in situ biochemical approach, using heterologously expressed, fluorescently labelled site-directed mutants, as well as M/B-CK chimaeras for diffusion into chemically skinned skeletal muscle fibers [18]. This M-band interaction domain could be narrowed down to two "charge-clamps", symmetrically organized on a exposed face of each M-CK monomer [80]. Using the same approach to study the weak MM-CK binding to the myofibrillar I-band, observed by in situ immunofluorescence localization, we found that MM-CK binding to this sarcomeric region is mediated by some glycolytic enzymes [19].

### AMP-activated protein kinase a ratiometric PCr/Cr energy sensor at last:

According to recent findings, AMP-activated protein kinase (AMPK) is able to bind rather tightly to muscle-type MM-CK and phosphorylate the latter to inhibit its activity to a certain extent. Most surprisingly, it was found by the same authors that AMPK itself is regulated not only by the ATP/AMP ratio, but also by the PCr/Cr ratio [20]. This invalidates the long-held dogma that PCr and Cr are metabolically completely inert compounds. Thus, AMPK, as an energy sensor system, could represent the missing link for regulation of adaptive metabolic changes, e.g. after depletion of creatine levels in skeletal and cardiac muscle. Interestingly enough, both the ablation of the muscle-type CK isoenzymes in transgenic animals [14] or



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

the depletion of creatine, the substrate of the CK reaction, after supplementation with b-GPA [50], seem to elicit very similar adaptational effects in skeletal muscle. The activation of AMPK by decreasing PCr/Cr ratios and increasing [AMP], as observed during muscle activation at high work-load would lead to progressively stronger inactivation of cytosolic muscle-type MM-CK [20]. This could very well explain the long-standing enigma why, in muscle, the CK-mediated reaction flux, which can be more than 10-20-fold higher, depending on the muscle type, than the highest ATPase turnover, does not increase with higher workload, but rather tends to decrease instead [78,79].

### Mitochondrial creatine kinase for metabolic channeling of high-energy phosphate compounds:

Mitochondrial creatine kinase (Mi-CK) is located in the mitochondrial intermembrane space along the inner membrane, but also at contact sites where inner and outer membranes are in close proximity [1,48]. Mi-CK can directly transphosphorylate intramitochondrially produced ATP into PCr, which subsequently is exported to the cytosol. A well documented role of Mi-CK is the functional coupling of mitochondrial CK to oxidative phosphorylation [21,22]), which facilitates the antiport of ATP versus ADP through the inner membrane via the adenine nucleotide translocator (ANT). In addition, a physical interaction of Mi-CK with outer mitochondrial membrane porin (VDAC) has also been demonstrated [23]. The solved atomic X-ray structure of octameric Mi-CK [24] is consistent with the proposed energy channeling function of this enzyme. Detailed structure/function analyses concerning the molecular physiology, catalytic site and mechanism, octamer/dimer equilibrium, as well as the interaction of Mi-CK with mitochondrial membranes have been published [21,25]. The identical top and bottom faces of the octamer contain putative membrane binding motifs likely to be involved in binding of Mi-CK to mitochondrial membranes. The central 26 » wide channel of the Mi-CK octamer may be of functional significance for the exchange of energy metabolites between mitochondria and cytosol. If Mi-CK would follow a "back door" mechanism by which PCr is expelled into the central channel of the Mi-CK octamer, as depicted in hypothetical models (see Figs. 6A and 7 in ref. [21]), vectorial transport of PCr from the mitochondrial matrix into the cytosol could be greatly facilitated.

### Exquisite sensitivity of Mi-CK to peroxynitrite, effects on cellular calcium homeostasis and linkage to pathological states:

Peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>, PN), the product of the reaction between nitrogen monoxide (NO) and the superoxide anion O<sub>2</sub><sup>-</sup> has been shown to be highly reactive towards Mi-CK [26]. Recently, a mitochondrial NO synthase isoform has been discovered [27]. Thus, mitochondria as a notorious source of O<sub>2</sub><sup>-</sup>, especially after ischemia/reperfusion episodes, additionally produce PN internally. We have found that Mi-CK in intact mitochondria is a prime target of inactivation and modification by PN, at concentrations of PN that are much lower than those needed for inactivation of mitochondrial respiratory chain enzymes [26]. The pronounced sensitivity of Mi-CK towards reactive oxygen species (ROS), especially peroxynitrite, may explain the effects seen after perturbation of cellular pro-oxidant/antioxidant balance, e.g. after



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

ischemia/reperfusion. These effects include energy failure, paralleled by elevated ADP levels and chronic calcium overload due to inactivation of the CK system. Perfusion of hearts with NO donors lead to an inhibition of cardiac CK by 65% and a concomitant decrease in heart contractile reserve [28]. Stimulation of inducible NO-synthase (NOS), which is indeed increased in vivo in skeletal muscle biopsies from patients with chronic heart failure [29], also leads to a NO-dependent depression of cardiac function [30]. Thus, a correlation between a compromised CK system and energy failure of the heart becomes obvious. Most recently, we found that PN is also affecting the oligomeric state of Mi-CK. PN-treatment of Mi-CK octamers leads to some dimerisation, whereas treatment of dimeric Mi-CK with the same reagent prevents reoctamerization of Mi-CK dimers in a PN-concentration dependent manner [31]. These findings may explain why in different models of cardiac infarction, one consistently detects a significantly enhanced proportion of Mi-CK dimers as compared to in non-infarcted heart tissue [81].

The results that cytosolic CKs, and therefore also SR-bound MM-CK, which is functionally coupled to the SR-Ca<sup>2+</sup>-pump [15-17,93], are also very sensitive to reactive oxygen species (ROS) as well [32,33], indicate that impairment of the CK system by ROS would severely disturb cellular Ca<sup>2+</sup>-handling and homeostasis. As a consequence of cellular Ca<sup>2+</sup>-overload, resulting among other factors in a break-down of mitochondrial membrane potential, mitochondria may release additional Ca<sup>2+</sup> into the cytosol [34], thus aggravating the situation even more [35]. The interaction of elevated Ca<sup>2+</sup>-levels and raise in [ROS] would then lead into a vicious cycle with progressive inactivation of both Mi-CK and SR-bound MM-CK. Therefore, the destabilization of cellular energetics by chronic exposure to ROS, thought to occur in many neuromuscular diseases [36], may finally lead to apoptosis or cell death, especially in those cells with high mitochondrial activity. Skeletal muscle and cardiac or neuronal cells are ideal candidates as chronically elevated Ca<sup>2+</sup>-levels or Ca<sup>2+</sup>-overload has been identified as a major player of cell destruction [36]. A clear link between chronically elevated Ca<sup>2+</sup>-concentration and a calcineurin-dependent signalling pathway, eventually leading to cardiac hypertrophy and chronic heart failure has been demonstrated very recently [35]. In accordance with the CK/ Ca<sup>2+</sup>-connection, in brain, the concentration of CK was found to be very high in those cells that display high-frequency Ca<sup>2+</sup>-spiking, e.g. cerebellar Purkinje neurons, as well as granule and pyramidal cells of the hippocampus [37]. A most recent finding, showing that in neurodegenerative diseases, like Alzheimer's disease, CK enzyme activity is severely reduced and cytosol-membrane partitioning is aberrant [38], also corroborates the important role of the CK/PCr-system in the energetics of brain pathology.

---

### Involvement of Mi-CK and CK substrates in mitochondrial permeability transition and early apoptosis:

A protein complex containing ANT and mitochondrial porin has recently been described to display the characteristics of the mitochondrial permeability transition pore (MTP) or mega-channel [39]. The physical interaction and functional coupling of Mi-CK with porin and ANT indicates an involvement of Mi-CK in the regulation of MTP, since octameric Mi-CK [1] in this protein complex [23,39,40], plus creatine or creatine analogues, can delay MTP [41]. This has been demonstrated by using transgenic mice that express Mi-CK in liver. Since liver of wild-type animals do not contain this enzyme, but otherwise are identical, mitochondria from wt livers serve as an ideal control. Our experiments provided exciting new evidence that Mi-CK is not only involved in mitochondrial energy transfer and shuttling of high-energy phosphate, but may also participate directly in mitochondrial permeability transition (MPT) [41]. The Ca<sup>2+</sup>-dependent



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

increase of inner membrane permability to ions and solutes is dependent on the transmembrane potential difference, matrix pH, SH-group reactants and is modulated by a variety of effectors. Cyclosporin-A turned out to be a very potent inhibitor of MPT [42]. Interestingly, creatine or cyclo-creatine delayed cyclosporin-A-sensitive swelling and inhibited concomitant increase of state-4 respiration of mitochondria from Mi-CK-containing transgenic livers [41]. No comparable effect was seen with control liver mitochondria that do not contain any CK. This novel Mi-CK-related phenomenon deserves further attention since it may shed some new light on the recently observed neuroprotective effects of creatine and its analogues in animals models [43,44,85].

In addition, protein complexes, containing octameric Mi-CK, porin and ANT, could be isolated from detergent solubilized rat brain extracts [39,40]. After reconstitution into malate-loaded lipid vesicles, the presence of octameric Mi-CK prevented  $Ca^{2+}$ -induced malate release, which, however, was observed after dimerization of Mi-CK [41]. The fact that highly purified ANT, functionally reconstituted as ATP/ADP exchange carrier, displayed a  $Ca^{2+}$ -dependent release of internal substances, while atractyloside or  $HgCl_2$ , both induced unspecific pore opening of ANT, indicate that ANT is capable of adopting a pore-like structure under conditions known to induce MPT [45]. Mi-CK has been shown to be functionally coupled to ANT (for review see [1, 22, 46, 47] and to form complexes with porin and ANT [40]. Therefore, it is obvious that Mi-CK octamers could directly affect this ANT-mediated permeability transition. Thus, the arrangement of Mi-CK as an energy channeling unit sandwiched in between porin and ANT and linking OM and IM together, seems not only important for high-energy phosphate conversion and transport (see Figure 1), but the molecule may also act as a protective regulatory component of the permeability transition complex. Depending on the cellular energy state and intracellular  $[Ca^{2+}]$ , octameric Mi-CK may prevent MTP [48], an early event in the execution of apoptosis [49] in cells with high energy demands, thus sparing the cells from- or delaying cell death. On the other hand, dimerization of the Mi-CK octamer may allow the ANT to switch to its MTP-like state [48], eventually leading to apoptosis.

### Enhancement of physical performance by creatine supplementation:

The CK/PCr system is now recognized as an important metabolic regulator during health and disease. Creatine, synthesized in part by the body, but also ingested by food, especially meat and fish (for review see [50]), is taken up into cells by a creatine transporter (CreaT) (for review see [51]). Creatine supplementation in humans leads to an increase in intracellular  $[Cr]$  and  $[PCr]$ , concomitantly improving anaerobic performance of muscle [52,53], shortens muscle relaxation time [83], increases fat free- or lean body mass [94] as well as the cross-sectional area (fiber diameter) of all muscle fiber types [93]. In addition, creatine seems to improve recovery after exhaustive exercise [54] (for review see [55,56]). One could show that creatine supplementation may also have beneficial effects for high-intensity, aerobic long-endurance exercise [57]. In a double-blinded placebo-controlled study, 20 highly trained top athletes were subjected at 17650 meters above sea level (in Davos, Switzerland) to a series of spiro-ergometric short- and long-term performance tests before and after 10 days of supplementation with  $3 \times 3.3$  g of Cr per day. In accordance with earlier studies, short performance and maximal work output were both improved by approx. 30 Watt. In a 1 hour spiro-ergometric test at 85% power output of the individually determined anaerobic threshold, the Cr group was able to perform, after Cr supplementation, at the same level of exercise with a significantly lower heart rate (-8.4 beats/min) than before Cr intake. In this group,



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

lactate levels were lower by 0.48 mM/l and Borg scale numbers by 1.35 points. These effects were not observed in the controls. Ventilation, VO<sub>2</sub> and respiratory quotient (RQ) were basically unchanged [57]. The effects of Cr on endurance performance seem to be due to increased efficiency of energy utilization by heart and skeletal muscle which may be related to the involvement of CK in the energetics of Ca<sup>2+</sup>-homeostasis. As a consequence of creatine supplementation, the elevated cellular PCr level is likely to increase the supply of the SR-Ca<sup>2+</sup>-ATPase with high-energy phosphates via the coupled CK reaction and thus would also increase the efficiency of Ca<sup>2+</sup>-pumping and delay impaired Ca<sup>2+</sup>-regulation known to occur under conditions of fatigue [93]. During long-endurance exercise, this process consumes a significant proportion of the available bioenergy. In addition, Cr-stimulated respiration and enhanced resynthesis of PCr after creatine ingestion [54] and/or the recently discovered control of AMP-activated protein kinase by the PCr/Cr ratio [20] and its effects on CK and lipid metabolism in general [20] could be important factors leading to the observed improvement of aerobic exercise described above. An important new aspect of creatine supplementation was discovered only recently, that is, creatine supplementation in combination with carbohydrate loading after submaximal glycogen-depleting exercise not only markedly improves Cr uptake, but also increases glycogen accumulation in human muscle [96]. Thus, the highly elevated levels of glycogen reached after combined carbohydrate and creatine loading after glycogen-depleting exercise may, of course, also add to the positive effect of creatine supplementation on long-endurance exercise [57].

#### Down-regulation of the creatine transporter after chronic creatine ingestion:

The creatine transporter (CreaT), responsible for the uptake of creatine into a variety of tissues and cells, was detected in rat skeletal and cardiac muscle, cerebellum, forebrain and kidney. Two polypeptides with an apparent Mr of 70 kDa and 55 kDa were always recognized by both of our specific polyclonal antibodies directed against synthetic peptides of either the NH<sub>2</sub>- or the COOH-terminus of CreaT, indicating a high degree of homology between the two proteins [51]. In contrast to published data obtained by Northern blot analysis, suggesting a complete absence of CreaT mRNA message in liver, we could clearly detect both CreaT polypeptides also in rat liver and hepatocyte lysates. In support of this, cultured hepatocytes show an endogenous CreaT activity which is antagonized by the creatine analogue, β-guanidino propionic acid (β-GPA), a well known inhibitor of CreaT. Glyco-staining of CreaT, enriched by immuno-affinity chromatography, mainly containing both the 70 and 55 kDa bands, showed strong glycosylation of preferentially the upper 70 kDa polypeptide indicating that the latter is a posttranslationally modified form of the 55 kDa core protein. HeLa cells transfected with rat CreaT cDNA showed an increase in [<sup>14</sup>C]-creatine uptake, when compared to control cells, that was antagonized by β-GPA. In parallel, an increase in the expression of both the 70 and the 55 kDa polypeptides over endogenous CreaT of controls was noticed on Western blots. Furthermore, we have found that chronic creatine supplementation of rats, at very high dosage, down-regulates in vivo the expression and/or accumulation of the CreaT in skeletal muscle, but not in brain and heart [58]. Although the amounts of creatine taken by athletes, 20 grams / day during a 10 days loading phase and 5 grams as a maintenance dose during the following three months (amounting to approximately 0.1 gram of Cr /kg body weight/ day), is significantly lower than the amounts given in the above experiments to the rats (approximately 0.5 grams /kg body weight /day), the finding made with laboratory animals nevertheless may have consequences with respect to creatine





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

supplementation schedules for humans. In the future, however, detailed studies on humans are needed to optimize the creatine supplementation schedules in use with respect to the observed down-regulation of CreaT expression and/or accumulation in animal experiments. According to most recent results, using "normal" Cr supplementation schedules with humans, CreaT seems also to be down-regulated, especially in combination with exercise (Greenhaff et al. unpublished), but, over the time course of this human trial, creatine transporter function did not seem to become a limiting factor for maintaining normal intracellular creatine levels. Nevertheless, as suggested earlier [86], a one month pause, after three months of continuous creatine supplementation, would still seem to be a reasonable thing to do.

With respect to cardiac pathology, a down-regulation of creatine transporter protein expression has recently been shown in experimental animal models of heart disease, as well as in failing human myocardium [91], indicating that the generally lowered PCr and Cr levels measured in failing hearts are related to down-regulated creatine transporter capacity. Thus, creatine supplementation, by improving cellular energetics, may also turn out to be beneficial for certain heart diseases.

#### Creatine supplementation as an adjuvant therapy for neuromuscular diseases:

Creatine seems helpful not only for athletes to improve physical performance on different levels (see above), but is also emerging as a therapeutic aid for neuromuscular and neurodegenerative diseases [85]. In some of these diseases, especially in mitochondrial myopathies, a compensatory over-expression of Mi-CK, due to cellular energy deficit, can lead to the formation of pathological intramitochondrial crystalline Mi-CK inclusions [59], that, at least in the b-GPA-animal model, disappear completely upon administration of creatine [60].

A protective effect of creatine on neuronal function, especially during hypoxia or anoxia has been described already some years ago first on brain slices [61,62]. Only recently, encouraged by the success of creatine supplementation for improvement of muscle performance in humans, have creatine and analogues attracted new interest for brain metabolism [63,64,65]. In animal models, creatine, as well as the creatine analog, b-GPA, was shown to remarkably protect the brain of mice from hypoxic damage and seizures in vivo [64,84] and significant neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine have been described in an animal model of Huntington's disease [44], as well as for Parkinsonism [66]. Creatine and cyclocreatine afforded significant protection against malonate, as well as 3-nitropropionic acid (3-NP) lesions and ROS generation in the brain. Most recently, very remarkable neuro-protective effects have been reported in an animal model of ALS, where 1% and 2% creatine in the food significantly increased life span of FALS mice in a dose-dependent manner and also delayed motor neuron degeneration as measured by rotorod performance [85]. The observed neuroprotective effects would be fully in line with the high expression levels and the specific localizations of CK isoenzymes in brain, both regionally [37] and on a cellular level [67], as well as functionally during brain development and maturation [70] or in the adult brain [68,69].

The above neuroprotective effects are paralleled also with astonishing findings in transgenic mice expressing BB-CK in liver, which normally is devoid of CK activity. Livers of such mice become highly resistant to hypoxia [71] and liver toxins [72]. In addition, CK and creatine, improving the intracellular phosphorylation potential of these transgenic livers, confer protection of ATP levels and stabilization of pH during a fructose load [73]. Most recently, creatine supplementation of dystrophic muscle cells from mdx



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

mic was shown to result in a marked cell protection, after a challenge by either hypo-osmotic swelling or high extracellular  $[Ca^{2+}]$ , against chronically elevated calcium levels seen in untreated control cells [74]. Promising preliminary results and favourable subjective feed-back responses with patients suffering from different neuromuscular diseases [75,86] have stimulated controlled double-blinded clinical studies. Thus, the validity of creatine supplementation as a possible adjuvant therapy for neuromuscular and neurodegenerative diseases is currently being tested. The first controlled clinical studies with patients have been published [87,88] and some are about to appear [89,90], all showing a rather positive outcome.

A bright future can be foreseen for creatine as a nutritional supplement for healthy people, elderly and reconvalescent, and for vegetarians on one hand [86], as well as an adjuvant therapeutic aid for a plethora of new medical applications [94]. Finally, for some cases, creatine and its analogues will be used in the future for full-fledged pharmaceutical intervention, e.g. for treating inborn errors of creatine metabolism [76] or for anti-cancer therapy [77].

---

#### Acknowledgments:

This work was supported by the Swiss National Science Foundation, the Swiss Society for Muscle Diseases, the ETH-Z and privat sponsoring from Cereal Holding, Benni &Co parents association Germany, Swiss Cancer Foundation, Innerschweizerische Krebsliga

---

#### The PCr-circuit: a temporal and spatial energy buffering network and regulatory system for energy metabolism in cells with intermittently high energy requirements.

Upper, cytosolic side: the bulk of soluble, cytosolic CK (CKc) equilibrates global ATP/ADP and PCr/Cr ratios by its equilibrium reaction (depicted in the right middle of the figure). In skeletal muscle at rest, these metabolite levels are approximately 3-5 mM/10-20  $\mu$ M and 20-40 mM/10-15 mM, respectively (see [1,22,47]). One of the main functions of CKc is to keep the concentration of free global ADP very low and thus to maintain global [ATP] remarkably stable also during cell activation. This part of the PCr-circuit model represents the classical textbook function of CK as a temporal energy buffer, being backed up by adenylate kinase as a second safeguard against declining ATP and rising ADP levels. Some of the cytosolic CKc is functionally coupled to glycolysis and, during periods of anaerobic work-output and recovery, preferentially accepts glycolytic ATP to replenish the very large PCr pool (ATP from glycolysis, depicted in the left middle of the figure). Additionally, however, some fractions of cytosolic CK, are very specifically associated (CKa) with ATP requiring processes at sites of energy consumption. For example, CKa is associated with the contractile apparatus and the sarcoplasmic reticulum, where it forms functionally coupled microcompartments with the acto-myosin ATPase and the SR- $Ca^{2+}$ -ATPase, respectively, or with other ATP requiring processes, like the  $Na^{+}/K^{+}$ -ATPase etc. (see top of figure). There, ATP is directly regenerated in situ by CKa via PCr, thus keeping local ATP/ADP ratios very high in the immediate vicinity of these ATPases.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

CK is phosphorylated and down-regulated in its activity by AMP-dependent protein kinase (AMPK, top right), which itself is the first enzyme that has been found to be regulated by the PCr/Cr ratio, that is, AMPK is activated by high creatine versus PCr levels [20].

Lower mitochondrial side: mitochondrial Mi-CK is bound to the outer side of the inner mitochondrial membrane (IM) and localized along the cristae membranes, as well as at mitochondrial contact sites, where IM and OM are in close vicinity [48]. At these sites, Mi-CK octamers are forming microcompartments with porin (P) and adenine nucleotide translocase (ANT) for energy transfer from ATP to Cr, followed by vectorial transport of PCr into the cytosol. ATP generated by oxidative phosphorylation is preferentially accepted by Mi-CK octamers, transphosphorylated onto Cr, which is entering through mitochondrial porin (P, or VDAC), to give PCr which then is exported into the cytosol. Thus, under high work-load, PCr would be shuttled from mitochondria to sites of energy consumption (ATPases, top of figure), where it is then used

by CKa to regenerate ATP locally in situ to fuel these ATP-requiring processes and to keep local ATP/ADP ratios very high. Cr would diffuse back to the mitochondria to be recharged again. This part of the model represents the spatial buffering function of the PCr-circuit. In this model, the specifically localized CK isoenzymes at sites of energy consumption and energy production are connected via PCr and Cr as mediators, generating metabolic waves and dampening oscillations of metabolites [22,46].

The dynamic recruitment of either free or membrane-bound Mi-CK octamers (double-arrows 5 or 1, respectively), possibly depending on the metabolic state of the mitochondria, the dynamic octamer/dimer equilibrium of Mi-CK (double arrows 2 and 4), as well as octamerization of Mi-CK dimers bound on the IM (double-arrow 2), all observed in vitro, are schematically visualized as potential modulatory events for long-term metabolic regulation. The interaction of Mi-CK with porin and complex formation of the enzyme with ANT, most likely facilitated by cardiolipin associated with ANT, are also illustrated. Under the conditions expected to prevail in the mitochondrial intermembrane space, however, the equilibria of these reactions, as observed in vitro, would clearly favour the membrane-bound octamer [21,25].

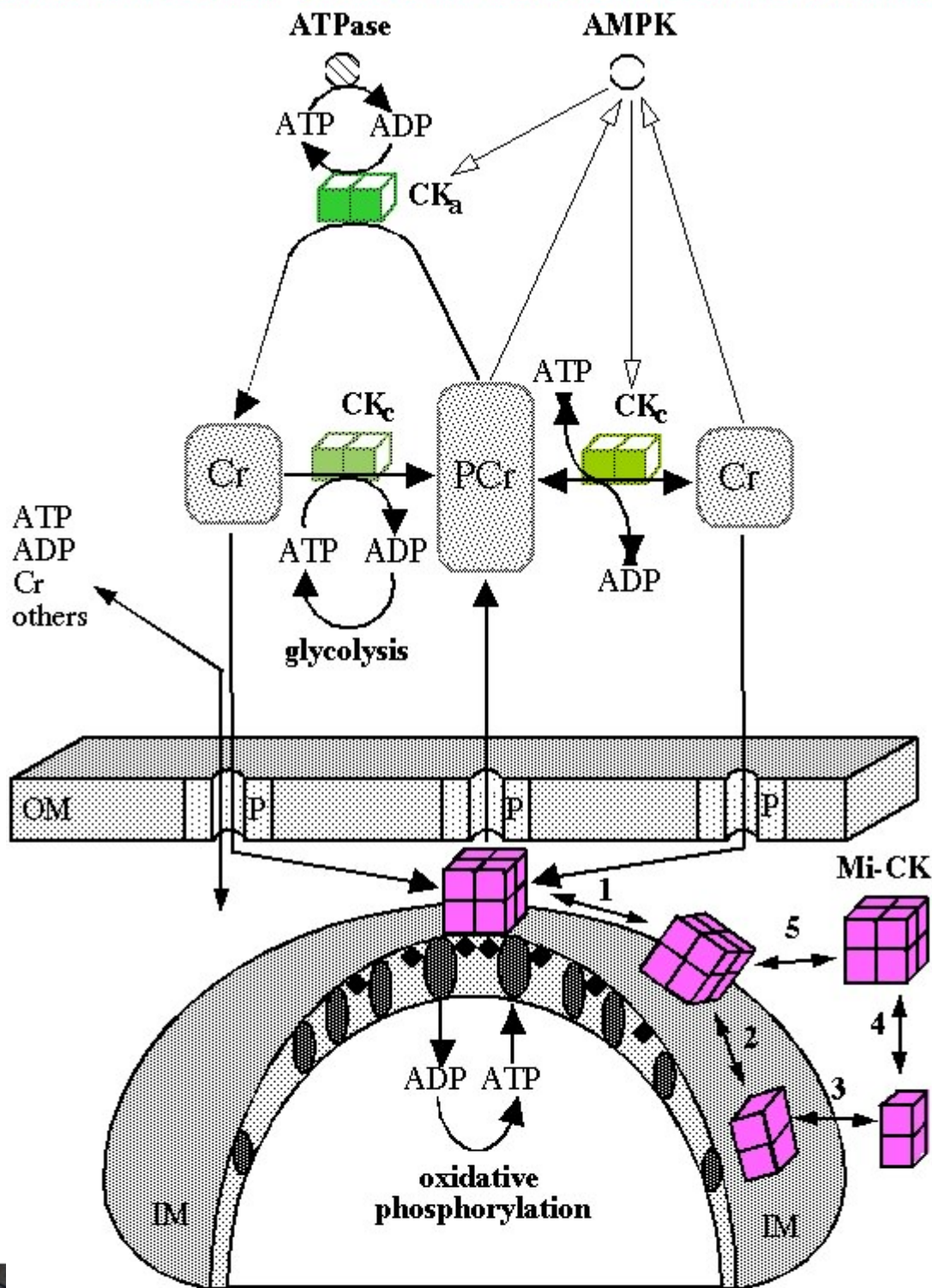
However, since the formation of contact sites and the establishment of the protein complexes are thought to be rather dynamic, a on/off recruitment of Mi-CK octamer into contact sites could easily be envisaged. Finally, these events that are heavily influenced by the exquisite sensitivity of Mi-CK towards peroxynitrite and other ROS [26], may be relevant also for the control of the permeability transition pore [39-41, 45].











gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland



gsfood N

-  mitochondrial porin (VDAC)
-  dimeric cytosolic CK
-  AMP-activated protein kinase (AMPK)
-  adenylate translocator (ANT)
-  octameric mitochondrial CK (Mi-CK)
-  regulatory loop
-  cardiolipin
-  metabolite flux



www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

#### References:

- [1] Wallimann, T., Wyss, M., Brdiczka, D., Nicolay, K., and H. M. Eppenberger (1992). Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the "PCr-circuit" for cellular energy homeostasis. *Biochem. J.* 281, 21-40.
- [2] McFarland, E.W., Kushmerick, M.J., and T. Moerland (1994). Activity of creatine kinase in a contracting mammalian muscle of uniform fiber type. *Biophys. J.* 67, 1912-1924.
- [3] Wiseman, R.W., and M. Kushmerick (1995). Creatine kinase equilibrium follows solution thermodynamics in skeletal muscle: 31P-NMR studies using creatine analogs. *J. Biol. Chem.* 270, 12428-12438.
- [4] Wallimann, T. (1994). 31P-NMR-measured creatine kinase reaction flux in muscle: a CAVEAT! *J. Muscle Res. Cell Motil.* 17, 177-181.
- [5] VanDeursen, J., Ruitenbeek, W., Heerschap, A., Jap, P., terLaak, H., and B. Wieringa (1994). Creatine kinase in skeletal muscle energy metabolism: a study of mouse mutants with graded reduction in muscle CK expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 9091-9095.
- [6] Wallimann, T. (1994). Dissecting the role of creatine kinase. *Current Biology* 1, 42-46.
- [7] Kreis, R., Koster, M., Kamber, M., Hoppeler, H., and C. Boesch (1997). Peak assignment in localized 1H MR spectra of human muscle based on oral creatine supplementation. *Magn. Res. in Med.* 37, 159-163.
- [8] LeRumeur, E., LeTallec, N., Kernec, F., and J.D. deCertaines (1997). Kinetics of ATP to ADP b-phosphoryl conversion in contracting skeletal muscle by in vivo 31P-NMR magnetization transfer. *NMR in Biomed.* 10, 67-72.
- [9] Ntziachristos, V., Kreis, R., Boesch, C., and B. Quistorff (1997). Dipolar resonance frequency shifts in 1H MR spectra of skeletal muscle: confirmation in rats at 4,7 T in vivo and observation of changes postmortem. *Magn. Reson. Med.* 38, 33-39.
- [10] Williams, J.P., and J.P. Headrick (1996). Differences in nucleotide compartmentation and energy state in isolated and in sit rat heart: assessment by 31 P-NMR spectroscopy. *Biochim. Biophys. Acta* 1276, 71-79.
- [11] Hochachka, P.W., and M.K. Mossey (1998). Does muscle creatine phosphokinase have access to the total pool of phosphocreatine plus creatine? *Am. J. Physiol.* 274, R868-872.
- [12] VanDorsten, F., Wyss, M., Wallimann, T., and K. Nicolay (1997). Activation of sea urchin sperm motility is accompanied by an increase in the creatine kinase exchange flux. *Biochem. J.* 325, 411-416.
- [13] Kaldis, P., Kamp, G., Piendl, T., and T. Wallimann (1997). Functions of creatine kinase isoenzymes in





**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

spermatozoa. Adv. in Develop. Biology 5, 275-312.

[14] Steeghs, K., Benders, Ad., Oerlemans F. deHaan, A., Heerschap, A., Ruitenbeek, W., Jost, C., van Deursen, J., Peryman, B., Pette, D., Brückwilder, M., Koudijs, J., Jap, P., Veerkamp, J., and B. Wieringa (1997). Altered  $Ca^{2+}$ -response in muscles with combined mitochondrial and cytosolic creatine kinase deficiencies. *Cell* 89, 93-103.

[15] Rossi, A.M., Eppenberger, H.M., Volpe, P., Cotrufo, R., and T. Wallimann (1990). Muscle type MM-creatine kinase is specifically bound to sarcoplasmic reticulum and can support  $Ca^{2+}$ -uptake and regulate local ATP/ADP ratios. *J. Biol. Chem.* 265, 5258-5266.

[16] Korge, P., and K.B. Campbell (1994). Local ATP regeneration is important for sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -pump function. *Am. J. Physiol.* 267, C357-366.

[17] Minajeva, A., Ventura-Clapier, R., and V. Veksler (1996).  $Ca^{2+}$ -uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum ATPase in situ strongly depends on bound creatine kinase. *Pflügers Arch.* 432, 904-912.

[18] Stolz M., and T. Wallimann (1998). Myofibrillar interaction of cytosolic creatine kinase (CK) isoenzymes: allocation of N-terminal binding epitope in MM-CK and BB-CK. *J. Cell Sci.* 111, 1207-1216.

[19] Kraft, Th., Nier, V., Brenner, B., and T. Wallimann (1996). Binding of creatine kinase to the I-band of skinned skeletal muscle fibers is mediated by glycolytic enzymes: an in situ biochemical approach. *Biophys. J.* 70, A292.

[20] Ponticos, M., Lu, Q.L., Morgan, J.E., Hardie, D.G., Partridge, T.A., and D. Carling (1998). Dual regulation of AMP-activated protein kinase provides a novel mechanism for the control of creatine kinase in skeletal muscle. *EMBO J.* 17, 1688-1699.

[21] Schlattner, U., Forstner, M., Eder, M., Stachowiak, O., Fritz-Wolf, K., and T. Wallimann (1998). Functional aspects of the X-ray structure of mitochondrial creatine kinase: a molecular physiology approach. *Mol. Cell Biochem.* 184, 125-140.

[22] Wyss, M., Smeitink, J., Wevers, R., and T. Wallimann (1992). Mitochondrial creatine kinase: a key enzyme of aerobic energy metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 1102, 119-166.

[23] Brdiczka, D., Kaldis, P., and T. Wallimann (1994). In vitro complex formation between the octamer of mitochondrial creatine kinase and porin. *J. Biol. Chem.* 269, 27640-27644.

[24] Fritz-Wolf, K., Schnyder, T., Wallimann, T., and W. Kabsch (1996). Structure of mitochondrial creatine kinase. *Nature* 381, 341-345.

[25] Stachowiak, O., Schlattner, U., Dolder, M., and T. Wallimann (1998). Oligomeric state and membrane binding behaviour of creatine kinase isoenzymes: implications for cellular function and mitochondrial structure. *Mol. Cell Biochem.* 184, 141-151.





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

- [26] Stachowiak, O., Dolder, M., Wallimann, T., and Ch. Richter (1998). Mitochondrial creatine kinase is a prime target of peroxynitrite-induced modification and inactivation. *J. Biol. Chem.* 273, 16694-16699.
- [27] Ghafourifar, P., and C. Richter (1997). Nitric oxide synthase activity in mitochondria. *FEBS Lett.* 418, 291-296.
- [28] Gross, W.L., Bak, M.I., Ingwall, J.S., Arstall, M.A., Smith, T.W., Balligand, J.L., and R.A. Kelly (1996). Nitric oxide inhibits creatine kinase and regulates rat heart contractile reserve. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 5604-5609.
- [29] Adams, V., Yu, J., Möbius-Winkler, S., Linke, A., Weigl, C., Hilbrich, L., Schuler, G., and R. Hambrecht (1997). Increased inducible nitric oxide synthase in skeletal muscle biopsies from patients with chronic heart failure. *Biochem. Mol. Medicine* 61, 152-160.
- [30] Joe, E.K., Schussheim, A.E., Longrois, D., Maki, T., Kelly, R.A., Smith, T.W., and J.L. Balligand (1998). Regulation of cardiac myocyte contractile function by inducible nitric oxide synthase (iNOS): mechanisms of contractile depression by nitric oxide. *J. Mol. Cell Cardiol.* 30, 303-315.
- [31] Wendt, S., Stachowiak, O., Dolder, M., Schlattner, U., and T. Wallimann (1998). Effects of peroxynitrite on creatine kinase: implications for Ca<sup>2+</sup>-handling and apoptosis. 5th Internatl. Symp. on Guanidino Compounds in Biology and Medicine (Yokohama, Japan, Sept. 2-3, 1998), Abstract S3-7, pp 63.
- [32] Mekhfi, H., Veksler, V., Mateo, Ph. Maupoil, V., Rochette, L., and R. Ventura-Clapier (1996). Creatine kinase is the main target of reactive oxygen species in cardiac myofibrils. *Circ. Res.* 78, 1016-1027.
- [33] Konorev, E.A., Hogg, N., and B. Kalyanaraman (1998). Rapid and irreversible inhibition of creatine kinase by peroxynitrite. *FEBS Lett* 427, 171-174.
- [34] Dykens, J.A. (1994). Isolated cerebral and cerebellar mitochondria produce free radicals when exposed to elevated Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup>: implications for neurodegeneration. *J. Neurochem.* 63, 584-591.
- [35] Molkenkin, J.D., Lu, J.R., Antos, C.L., Markham, B., Richardson, J., Robbins, J., Grant, S.R., and E.N. Olson (1998). A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. *Cell* 93, 215-228.
- [36] Mattson, M.P. (1992). Calcium as sculptor and destroyer of neural circuitry. *Exp. Gerontol.* 27, 29-49.
- [37] Kaldis, P., Hemmer, W., Zanolla, E., Holtzman, D., and T. Wallimann (1996). Hot spots of creatine kinase localization in brain: cerebellum, hippocampus and choroid plexus. *Dev. Neurosci.* 18, 542-554.
- [38] David, S., Shoemaker, M., and B.E. Haley (1998). Abnormal properties of creatine kinase in Alzheimer's disease brain: correlation of reduced enzyme activity and active site photolabeling with aberrant cytosol-membrane partitioning. *Mol. Brain Res.* 54, 276-287.
- [39] Beutner, G., Rück, A., Riede, B., Welte, W., and D. Brdiczka (1996). Complexes between kinases,



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

mitochondrial porin and adenylate translocator in rat brain resemble the permeability transition pore. FEBS Letters 396, 189-195.

[40] Beutner, G., Rück, A., Riede, B., and D. Brdiczka (1998). Complexes between porin, hexokinase, mitochondrial creatine kinase and adenylate translocator display properties of the permeability transition pore. Implication for regulation of permeability transition by the kinases. Biochim. Biophys. Acta 1368, 7-18.

[41] O'Gorman, E., Beutner, G., Dolder, M., Koretsky, A.P., Brdiczka, D., and T. Wallimann (1997). The role of creatine kinase in inhibition of mitochondrial permeability transition. FEBS Letters 414, 253-257.

[42] Crompton, M., Ellinger, H., and A. Costi (1988). Inhibition by cyclosporin A of a Ca<sup>2+</sup>-dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress. Biochem. J. 255, 357-360.

[43] Holtzman, D., and T. Kekelidze (1998). Guanidino analogues and the brain creatine kinase system. 5th Internatl. Symp. on Guanidino Compounds in Biology and Medicine (Yokohama, Japan, Sept. 2-3, 1998), Abstract SL-1, pp 22.

[44] Matthews R.T., Yang, L., Jenkins, B.G., Ferrante, R.J., Rosen, B.R., Kaddurah-Daouk, R., and M.F. Beal (1998). Neuroprotective effects of creatine and cyclocreatine in animal models of Huntington's disease. J. Neurosci. 18, 156-163.

[45] Rück, A., Dolder, M., Wallimann, T., and D. Brdiczka (1998). Reconstituted adenine nucleotide translocase forms a channel for small molecules comparable to the mitochondrial permeability transition pore. FEBS Lett. 426, 97-101.

[46] Wyss, M., and T. Wallimann (1992). Metabolite channelling in aerobic energy metabolism. J. theor. Biol. 158, 129-132.

[47] Saks, V.A., Khuchua, Z.A., Vasilyeva, E.V., Belikova, O.Yu., and A.V. Kuznetsov (1994). Metabolic compartmentation and substrate channelling in muscle cells. Role of coupled creatine kinases in in vivo regulation of cellular respiration - a synthesis. Mol. Cell Biochem. 133/134, 155-192.

[48] Brdiczka, D., Beutner, G., Rück, A., Dolder, M., and T. Wallimann (1998). The molecular structure of mitochondrial contact sites. Their role in regulation of energy metabolism and permeability transition. BioFactors 8, 235-242.

[49] Leist, M. and P. Nicotera (1998). Apoptosis, excitotoxicity and neuropathology. Exp. Cell Res. 239, 183-201.

[50] Wyss, M., and T. Wallimann (1994). Creatine metabolism and the consequences of creatine depletion in muscle. Mol. Cell Biochem. 133/134, 51-66.



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

- [51] Guerrero-Ontiveros, L. and T. Wallimann (1998). Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Mol. Cell Biochem.* 184, 427-437.
- [52] Greenhaff, P.L. Casey, A., Short, A.H., Harris, R., Soderlund, K. and E. Hultman (1993). Influence of oral creatine supplementation on muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin. Sci.* 84, 565-571.
- [53] Balsom, P.D., Soderlund, K., and B. Ekblom (1994). Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med.* 18, 268-280.
- [54] Greenhaff, P.L., Bodin, K., Soderlund, K., and E. Hultman (1994). Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J. Physiol.* 266, E725-E730.
- [55] Hultman, E., Soderlund, K., Timmons, J.A., Cederblad, G., and P.L. Greenhaff (1996). Muscle creatine loading in man. *Am J. Appl. Physiol.* 81, 232-237.
- [56] Greenhaff, P.L. (1997). The nutritional biochemistry of creatine. *Nutritional Biochem.* 8, 610-618.
- [57] Brönnimann, M., Accola, C., Strub, W., Villiger, B., and T. Wallimann (1998). Beneficial effect of creatine supplementation for high-intensity endurance performance. 5th Internatl. Symp. on Guanidino Compounds in Biology and Medicine (Yokohama, Japan, Sept. 2-3, 1998), Abstract S1-3, pp 32.
- [58] Guerrero, L.M., Walzel, B., and T. Wallimann (1998). Creatine transporter polypeptides are down-regulated by chronic creatine supplementation. 5th Internatl. Symp. on Guanidino Compounds in Biology and Medicine (Yokohama, Japan, Sept. 2-3, 1998), Abstract S1-8, pp 37.
- [59] Stadhouders, Ad.M., Jap, P., Winkler, H.P., Eppenberger, H.M., and T. Wallimann (1994). Mitochondrial creatine kinase: a major constituent of pathological inclusions seen in mitochondrial myopathies. *Proc. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 5089-5093.
- [60] O'Gorman, E., Fuchs, K-H., Tittmann, P., Gross, H., and T. Wallimann (1997). Crystalline mitochondrial inclusion bodies isolated from creatine-depleted rat soleus muscle. *J. Cell Sci.* 110, 1403-1411.
- [61] Woznicki, D.T., and J.B. Walker (1980). Utilization of cyclocreatine phosphate, an analogue of creatine phosphate, by mouse brain during ischemia and its sparing action on brain energy reserves. *J. Neurochem.* 35, 1247-1253.
- [62] Whittingham, T.S., and P. Lipton (1981). Cerebral synaptic transmission during anoxia is protected by creatine. *J. Neurochem.* 37, 1618-1621.
- [63] Carter, A.J., Müller, E., Pschorn, U., and W. Stransky (1995). Preincubation with creatine enhances levels of creatine phosphate and prevents anoxic damage in rat hippocampus slices. *J. Neurochem.* 64,



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

2691-2699.

[64] Holtzman, D., Meyers, R., O’Gorman, E., Khait, I., Wallimann, T., Allred, E., and F. Jensen (1997). In vivo brain phosphocreatine and ATP regulation in mice fed a creatine analog. *Am. J. Physiol.* 272, C1567-C1577.

[65] Wilken, B., Ramires, J.M., Probst, I., Richter, D.W., and F. Hanefeld (1998). Creatine protects the central respiratory network of mammals under anoxic conditions. *Pediatric Res.* 43, 8-14.

[66] Matthews, R.T., Ferrante, L.C., Klinvenyi, P., Yang, L.C., Klein, A.M., Mueller, G., Kaddurah-Daouk, R., and M.F. Beal (1999). Creatine and cyclocreatine attenuate MPTP neurotoxicity. *Exp. Neurol.* 157, 142-149.

[67] Hemmer, W., Zanolla, E., Furter-Graves, E., Eppenberger, H.M., and T. Wallimann (1994). Creatine kinase isoenzymes in chicken cerebellum: specific localization of brain-type CK in Bergmann glial cells and muscle-type CK in Purkinje neurons. *Eur. J Neurosci.* 6, 538-549.

[68] Hemmer, W., and T. Wallimann (1993). Functional aspects of creatine kinase in brain. *Dev. Neurosci.* 15, 249-260.

[69] Hemmer, W., and T. Wallimann (1994). Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol. Cell. Biochem.* 133/134, 193-220.

[70] Holtzman, D., Tsuji, M., Wallimann, T., and W. Hemmer (1993). Functional maturation of creatine kinase in rat brain. *Dev. Neurosci.* 15, 261-270.

[71] Miller, K., Halow, J., and A.P. Koretsky (1993). Phosphocreatine protects transgenic mouse liver expressing creatine kinase from hypoxia and ischemia. *Am. J. Physiol.* 265, C1544-C1551.

[72] Hatano, E., Tanaka, A., Iwata, S., Satoh, S., Kitai, T., Tsunekawa, S., Inomoto, B., and Y. Yamaoka (1996). Induction of endotoxin tolerance in transgenic mouse liver expressing creatine kinase. *Hepatology* 24, 663-639.

[73] Brosnan, J.M., Chen, L., Wheeler, C.E., vanDyke, T., and A.P. Koretsky (1991). Phosphocreatine protects ATP from a fructose load in transgenic mouse liver expressing creatine kinase. *Am J. Physiol.* C1191-C1200.

[74] Pulido, S. M., Passaquin, A.C., Leijendekker W. J., Wallimann, T. and U.T. Rüegg (1998). Creatine supplementation improves intracellular calcium handling and survival in mdx skeletal muscle cell. *FEBS Letters* 439, 357-362.

[75] Brönnimann, M., and T. Wallimann (1997). Creatine: Break-through for the treatment of neuromuscular disorders? *Swiss Soc. for Muscle Diseases. Mitteilungsblatt* 43, 3-10.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

- [76] Stöckler, S., Hanefeld, F., and J. Frahm (1996). Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism. *Lancet* 348, 789-790.
- [77] Martin, K.J., Winslow, E.R., O'Keefe, M., Khandekar, V.S., Hamlin, A., Lillie, J.W., and R. Kaddurah-Daouk (1996). Specific targeting of tumor cells by the creatine analog cyclocreatine. *Internatl. J. Oncol.* 9, 993-999.
- [78] Shoubridge, E.A., Bland, J.L., and G.K. Radda (1984). Regulation of creatine kinase during steady-state isometric twitch contraction in rat skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta* 805, 72-78.
- [79] Goudemant, J.F., Francaux, M., Mottet, I., Demeure, R., Sibomana, M., and X. Sturbois (1997). <sup>31</sup>P-NMR saturation transfer study of the creatine kinase reaction in human skeletal muscle at rest and during exercise. *Magn. Res. in Medicine* 37, 744-753.
- [80] Hornemann, Th., Stolz, M., and T. Wallimann (1999). Interaction of muscle-type creatine kinase (MM-CK) isoform with the myofibrillar M-band is mediated by four lysine residues located at the N-terminus. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 20, 112 abstract (paper submitted)
- [81] Soboll, S., Brdiczka, D., Jahnke, D., Schulze, K., Schmidt, A., Schlattner, U., Wendt, S., and T. Wallimann (1999). Octamer-dimer transitions of mitochondrial creatine kinase in heart disease. *J. Mol. Cell Cardiol.* 31, 857-866
- [83] van Leemputte, M., Vandenbergh, K., and P. Hespel (1999). Shortening of muscle relaxation time after creatine loading. *J. Appl. Physiol.* 86, 840-844.
- [84] Holtzman D., Togliatti, A., Khait, I., and F. Jensen (1998). Creatine increases survival and suppresses seizures in the hypoxic immature rat. *Pediatr. Res.* 44, 410-414.
- [85] Klivenyi, P., Farrante, R.J., Matthews, R.T., Bogsdanov, M.B., Klein, A.M., Andreassen, O.A., Mueller, G., Wermer, M., Kadurah-Daouk, R., and F.M. Beal (1999). Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Medicine* 5, 347-350.
- [86] Wallimann, T. (1999) Creatine supplementation: positive effects in health and disease. *German Muscle Report (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, DGM) Vol 2, 25 -30; ibid. German Muscle Report Vol 3, 2-3. (ISSN 0178-0352).*
- [87] Tarnopolsky, M., Roy, B.D., and J.R. MacDonald (1997). Randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle and Nerve* 20, 1502-1509.
- [88] Tarnopolsky, M., and J. Martin (1999). Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 52, 854-857.
- [89] Klopstock, T., Schlamp, V., Schmidt, F., Gekler, F., Hartard, M., Pongratz, D., Walter, M., Gasser, T., Straube, A., Dietrich, M., and W. Müller-Felber (1999). Creatine monohydrate in mitochondrial diseases: a





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

double-blind, placebo-controlled, cross-over study in 16 patients with chronic progressive external ophthalmoplegia or mitochondrial myopathies. *Neurology* 52, Suppl. 2, A543-544.

[90] Walter, M.C., Lochmüller, H., Hartard, M., Reilich, P., Pongratz, D., and W. Müller-Felber (1999). Creatine monohydrate in muscular dystrophies: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*, Suppl. 2, A543-544.

[91] Neubauer, S., Remkes, H., Spindler, M., Horn, M., Prestle, J., Walzel, B., Ertl, G., Hasenfuss, G., and T. Wallimann (1999). Downregulation of the Na<sup>+</sup>-creatine cotransporter in failing human myocardium and in experimental heart failure. *Circulation* (in press, 1999).

[92] Volek, J.S., Duncan, N.D., Mazzetti, S.A., Staron, R.S., Putukian, M., Gomez, A.L., Pearson, D.R., Fink, W. J., and W.J. Kraemer (1999). Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, 1147-1156.

[93] Duke, A.M., and D.S. Steele (1999). Effects of creatine phosphate on calcium regulation by the sarcoplasmic reticulum in mechanically skinned rat skeletal fibres. *J. Physiol.* 517, 447-458.

[94] Vandenberghe, K., Goris, M., Van Hecke, P., Van Leemputte, M., Vangerven, L., and P. Hespel (1997). Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J. Appl. Physiol.* 83, 2055-2063.

[95] Wallimann, T., Schlattner, U., Guerrero, L., and M. Dolder (1999) The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age! In: *Guanidino Compounds in Biology and Medicine* (Mori, A., Ishida, M., and Clark, J.F., eds.) Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp 117-129.

[96] Robinson, T.M., Sewell, D.,A., Hultman, E., and P. Greenhaff (1999) Role of submaximal exercise in promoting creatine and glycogen accumulation in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 87, 598-604

### Creatine and Cancer (English) (Creatine und Krebs)

The antitumor activity of Creatine and Creatine analogs, such as Phosphocreatine or Cyclocreatine, has been recognized since a number of years. Numerous studies investigating the effects of Creatine and Creatine analogues on a variety of different cancer cells, either in cell cultures (in vitro) or implanted into experimental animals (in vivo), have been published by different groups of scientists in peer-reviewed scientific journals over the last decades. Creatine-depletion or Creatine-replacement with Creatine analogues, especially beta-guanidino-propionic acid (beta-GPA) or Cyclocreatine have consistently shown significant effects on cancer cell proliferation (inhibition of growth and survival of different types of cancer cells, among them many types of human cancer cells, either freshly explanted or established cell lines (see numerous refs. below) and in addition rendered these cancer cells more sensitive (by several orders of magnitude) to chemotherapy and/or radiation treatment (see Teicher et al.1995), inhibited cell cycle progression (Martin et al. 1994) and inhibited stimulated motility (potential for metastasis) (Mulvaney 1998).



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

In the some of these studies, Creatine has either shown similar, less pronounced or no anti-cancer cell growth and proliferation effects, but in none of the studies reported has Creatine ever been shown to enhance cancer cell growth in vitro or in vivo in a statistically significant manner. This is strong evidence that Creatine does not promote the growth of cancer cells nor enhance cancer cell survival in vivo, Furthermore, there is no evidence that orally-taken Creatine would act as a mutagenic or carcinogenic compound or that Creatine-supplementation would increase the risk of cancer, or generate cancer.

The latter has been claimed in a recent report by the French "**Agence Francais de Securite Sanitaire des Aliments**" report of Jan. 24rd 2001, see URL:

[http://www.afssa.fr/actualites/index.asp?mode=actu&ladate=&id\\_theme=1086&id\\_info=3022](http://www.afssa.fr/actualites/index.asp?mode=actu&ladate=&id_theme=1086&id_info=3022)

This report has been mistaken world-wide as the outcome of a French epidemiological study showing that creatine would cause cancer, while it turned out to be a rather embarrassing, unprofessional review of the existing literature on the effects of creatine in sports and its possible side effects.

Creatine and much more so its decay product, Creatinine, which is present at high concentrations in meat to be consumed are indeed known to be precursors of carcinogenic products that are formed only at high temperatures (200-250o C), e.g. when meat is broiled, grilled or barbequed (for a review see Wyss M. and Kaddurah-Daouk R. 2000, *Physiol. Rev.* 80, 1107-1125). These well known mostly creatinine-derived carcinogens seem to be responsible for the possible health hazards going with heavily broiled / grilledmeat. However, this latter fact has nothing to do with oral supplementation of pure creatine powder. Therefore, these two situations should not be related.

The work by Ohira and Inoue (1995) (see below), which is heavily cited in the French "Agence Francais de Securite Sanitaire des Aliments" report "concerning the effects and safety of creatine" has been misinterpreted by this agency as indicating that creatine would increase cancer growth, while in fact, the Japanese researchers (Ohira and Inoue 1995; and Ohira et al.1991) stress the point that replacement or withdrawal, by beta-GPA (a Creatine analogue), of cellular creatine in Ehrlich ascites tumor cells leads to a significantly lower proliferation of these tumor cells. The addition of 1% creatine to the food given to Nude mice that had been injected with equal numbers of Ehrlich ascites tumor cells, compared to control food without extra creatine, led to a slight decrease in tumor volume, a slight decrease in total cell counts (both statistically not significant ) (Fig.2), but to a significant loss in viability of these cancer cell in the creatine group (Fig. 3 B) and to strong anti-cancer effect by beta-GPA (Ohira et al. 1991). The 1% creatine concentration given to these animals would correspond to a daily intake of approximately 30-50 grams of Creatine per day for an adult person. If in the same animal model system beta-GPA or creatine were injected directly into the tumor volume, beta-GPA had again a significant inhibitory effect on cancer growth, whereas Creatine supplementation "tended to enhance the growth of these Ehrlich ascites tumor cells" as Ohira and Inoue (1995) state in their abstract. Looking, however, at the actual data, the statistical significance is not convincing and therefore one cannot conclude that creatine would enhance cancer growth. When investigating the effects of beta-GPA and creatine on isolated Ehrlich ascites tumor cells in vitro in cell cultures, these authors found that the cells grew much better in their original ascites fluid environment with no supplement than in serum-free medium or in serum supplemented with creatine.

An important control, cells grown in ascites fluid plus added creatine is missing in their work. In those cultures with serum, Creatine had no effect, but In serum-free cultures Creatine had a markedly positiv



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

effect on the growth of the Ehrlich ascites tumor cells in vitro, which, however, is not astonishing since many other normal, not cancerous cells, e.g. muscle cells (Pulido et al. 1998, FEBS Letters 439, 357-362) or neuronal cells (Brewer and Wallimann 2000, J. Neurochemistry 1968-1978) also grow better in medium containing creatine or even get protected against cellular stress by creatine (see the above references). This is one of the reasons why creatine attracted so much attention lately as a possible therapeutic intervention for neuromuscular (Tarnopolsky and Martin 1999, Neurology 52, 854-857; Walter et al. 2000, Neurology 54, 1848-1850) and neurodegenerative diseases (Klivenyi et al. 1999, Nature Medicine 5, 347-350) (for review see Wallimann et al. 1999, in: Guanidino Compounds, Mori et al. eds. Blackwell science Asia pty ltd. pp 117-129). This simple, cheap and safe nutritional supplement has shown to afford remarkable neuroprotective effects in vitro (Wallimann and Brewer, 2000, J. Neurochemistry 74, 1968-1978; Brustovetsky et al. 2001, J. Neurochemistry 76, 425-434), in situ (Carter et al. 1995, J. Neurochem. 64, 2692-2699; Wilken et al. 1998, Pediatric Research 43, 8-14) and in vivo (Holtzman et al. 1998, Pediatric Research 44, 410-414; Ferrante et al. 2000, J. Neuroscience 20, 4389-4397; Malcom et al. 2000, Brain Research 860, 195-198; Sullivan et al. 2000, Amm. Neurol. 48, 723-729).

In discordance with the in vivo results, addition of creatine to the Ehrlich ascites cells, cultured in normal serum, did not lead to increased viability of these cancer cells and neither did beta-GPA show an inhibitory action anymore on cell viability, as seen in vivo (Figs. 4 and 5 of Ohira and Inoue 1995). Interestingly, the earlier work of the same group (Ohira et al. 1991), which contains results that are contradicting in part the 1995 paper, by showing no enhancing effects at all of creatine on the very same Ehrlich ascites tumor cells in vivo (Fig 1), was not cited in the French report.

Thus again, to conclude from these data that creatine enhances cancer growth is absolutely untenable, especially in light of the majority of reports (see below) that provide clear evidence for either neutral or even clear-cut anti-cancer cell-growth and cell-viability effects of creatine on a variety of freshly explanted cancer cells or on established cancer cell lines, a number of both derived from human origin.

Provided that the recommended dosages, which are entirely within the realm of nutritional supplementation (except for the short loading phase where a somewhat higher dosage is used) are not exceeded, creatine is considered as a safe and valuable nutritional supplement for sports, rehabilitation and for persons who have to deal with the ever increasing physical and psychological demands of every days life, as well as for seniors and elderly people. This opinion is shared by US food and nutritional organisations, as for example by the **Council for Responsible Nutrition Washington DC, USA**, which officially declared the French creatine-cancer scare unfounded based on the existing scientific literature. For details, please, consult the following home pages:

<http://www.crnusa.org/Shellscireg020701.html>

**Some of the most important publications concerning this topic are listed below, some of them with complete and some with shortened abstracts.**

G. Ara, L.M. Gravelin, R. Kaddurah-Daouk, B. A. Teicher.  
Antitumor Activity of Creatine Analogs Produced by Alterations in Pancreatic Hormones and Glucose Metabolism.

In vivo 1998, 12, 223-232.

Abstract: Animal study on rats bearing the 13762 mammary carcinoma. Intravenously administration of



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

Creatine analogs Phosphocreatine, Cyclocreatine or \*-guanidinopropionic acid on days 4 through 8 and 14 through 18 post tumor implantation leads to a tumor growth delay up to 15 days. The antitumor activity of the Creatine analogs results from three effects: a) interference with energy balance in the malignant cells through the Creatine kinase system, b) inhibition of the secretion of the positive growth factor insulin from the pancreatic beta-cells, and c) increased secretion of the growth inhibitory factor somatostatin from the pancreatic delta-cells.

G. Bergnes, W. Yuan, V.S. Khandekar, M.M. O'Keefe, K.J. Martin, B.A. Teicher, R. Kaddurak-Daouk. Creatine and Phosphocreatine Analogs: Anticancer Activity and Enzymatic Analysis. Oncology Research 1996, 8, 121-130.

Abstract: in vitro study on the cytotoxicity to human ME-180 cervical carcinoma, the MCF-7 breast adenocarcinoma and the HAT-29 colon adenocarcinoma cell lines at low mM concentrations. Creatine was active against the colon HAT-29 line and slightly active against the MCF-7 line. Of the Creatine analogs tested, cyclocreatine and phosphinic cyclocreatine were the most potent cytotoxic agents. Of Phosphocreatine analogs Phosphocreatine itself and phospho-cyclocreatine were most potent cytotoxic agents. In vivo evaluation showed a good correlation to in vitro results: significant tumor growth delay for Phosphocreatine, phosphocyclocreatine, cyclocreatine and phosphinic cyclocreatine (comparable to that seen with standard cancer chemotherapeutic drugs).

N.M. Hoosein, Martin KJ, Abdul M, Logothetis CJ, Kaddurah-Daouk R. Antiproliferative effects of cyclocreatine on human prostatic carcinoma cells. Anticancer Res 1995, 15(4), 1339-1342.

Creatine kinase (CK; EC 2.7.3.2) isoenzymes and their substrates have an important function in cellular energy generation and utilization. The brain isoform (CK-BB) has been implicated in cellular transformation processes involving the oncogenic products the E1a virus and the p53 tumor suppressor gene. Cyclocreatine, an analogue of creatine, has been previously shown to inhibit the growth of a broad spectrum of cancer cells derived from solid tumors. Results reported herein indicate an increased level of creatine kinase activity in human prostate carcinoma cell lines and inhibitory effects of cyclocreatine alone and in combination with adriamycin on the growth of these cells in vitro and in vivo, in immune-deprived mice. Our results suggest the possible use of cyclocreatine in the treatment of prostatic carcinoma.

K.S. Jeong, S.J. Park, C.S. Lee, T.W. Kim, S.H. Kim, S.Y. Ryu, B.H. Williams, R.L. Veech, Y.S. Lee. Effects of cyclocreatine in rat hepatocarcinogenesis model. Anticancer. Res. 2000, 20, 1627-33.

Abstract: Cyclocreatine inhibits the degrees of GST-P-positive cells and apoptosis and is active against hepatocarcinogenesis in rat models. This result points out the unique nature of an anticancer agent that inhibits progression of chemically induced hepatocarcinogenesis of rats.

C.A. Kristensen, N. Askenasy, R.K. Jain, A.P. Koretsky. Creatine and cyclocreatine treatment of human colon adenocarcinoma xenografts: 31P and 1H magnetic resonance spectroscopic studies. British Journal of Cancer 1999, 79, 278-285.



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Abstract: Study on the antitumor effect of Creatine and Cyclocreatine in relation to drug accumulation, energy metabolism, tumor water accumulation and toxicity. Intratumoral substrate concentrations induced a similar decrease in growth rate in Nude mice carrying a human colon adenocarcinoma expressing CK activity, indicating that both substrates (Creatine and Cyclocreatine) were equally potent in tumor growth inhibition. In vivo, these agents did not induce excessive water accumulation and had no systemic effects on the mice (weight loss, hypoglycaemia) that may have caused growth inhibition.

Note: in this study Creatine was equally potent as an anti-cancer growth agent as Cyclocreatine, albeit at somewhat higher concentrations than the latter. It is concluded that the anti-proliferative effect of the above CK substrates was not related to energy deficiency, but was associated with acidosis.

---

J.W. Lillie, M.O'Keefe, H. Valinski, H.A. Hamlin, Jr., M.L. Varban, R. Kaddurah-Daouk.

Cyclocreatine (1-Carboxymethyl-2-iminoimidazolidine) inhibits growth of a broad spectrum of cancer cells derived from solid tumors.

Cancer Research 1993, 53, 3172-3178.

Abstract: In an effort to investigate the role of creatine kinase and its substrates in malignancy we have tested the effect of cyclocreatine [1-carboxymethyl-2-iminoimidazolidine (CCr)] on the growth of tumor cells in vitro and in vivo. CCr is phosphorylated by creatine kinase to yield a synthetic phosphagen [(N-phosphorylcyclocreatine (CCr approximately P)) with thermodynamic and kinetic properties distinct from those of creatine phosphate. We show that CCr accumulates as CCr approximately P in tumor cells expressing a high level of creatine kinase, and that the accumulation of this phosphagen is detrimental to tumor cell growth. Tumor cell lines expressing a low level of creatine kinase accumulate much less CCr approximately P, and consequently are growth inhibited only at higher concentrations of CCr. When these resistant cells are transfected with a creatine kinase B expression vector, they express creatine kinase, accumulate CCr approximately P, and are growth inhibited. In vivo, in nude mouse xenografts, the rate of growth of a high creatine kinase expressing tumor cell line is inhibited in animals fed 1% CCr. Our results indicate that CCr inhibits the growth of tumor cells in vitro and in vivo.

---

N. Maril, Degani H, Rushkin E, Sherry AD, Cohn M.

Kinetics of cyclocreatine and Na(+) cotransport in human breast cancer cells: mechanism of activity.

Am J Physiol, 1999, 277(4 Pt 1):C708-C716

Abstract The growth-inhibitory effect of cyclocreatine (CCr) and the kinetics of CCr and Na(+) cotransport were investigated in MCF7 human breast cancer cells and its adriamycin-resistant subline with use of (31)P- and (23)Na-NMR spectroscopy. The growth-inhibitory effect in the resistant line occurred at a lower CCr concentration and was more pronounced than in the wild-type line. This correlated with an approximately 10-fold higher affinity of CCr to the transporter in the resistant line. The passive diffusion coefficient of CCr was also higher in the resistant line by three- to fourfold. The transport of CCr was accompanied by a rapid increase in intracellular Na(+). This increase was found to depend on the rate of CCr transport and varied differently with CCr concentration in the two cell lines. It is proposed that the cotransport of CCr and Na(+) followed by increased Na(+) concentration, together with the accumulation of the highly charged phosphocyclocreatine, are responsible for cell swelling and death.

Note: This paper shows that creatine also had a clear effect on cancer cell swelling and killing those cells, albeit much lower than that obtained with cyclocreatine



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

K.J. Martin, E.R. Winslow, M. O'Keefe, V.S Khandekar, A. Hamlin, J.W. Lillie, Kaddurah-Daouk, R.  
Specific targeting of tumor cells by the creatine analog cyclocreatine.

International Journal of Oncology 1996, 9, 993-999.

Abstract: Cyclocreatine (CCr), a CK substrate analog was shown to be cytotoxic to a broad spectrum of solid tumors. We have measured and compared the CK activity and CCr sensitivity of 49 transformed and non-transformed cell lines. Tumor cell lines highest in CK and most sensitive to CCr were derived from prostate, small cell lung and neuronal tissue. The hematopoietic tumor lines tested were generally low in CK and all were resistant to CCr. Fourteen non-transformed cell lines were examined and all were resistant to the compound including six with high levels of CK. Thus, CCr preferentially targeted tumor cells. Further, CCr inhibited tumor cell proliferation more efficiently than macromolecular synthesis indicating that, rather than exerting a general effect on energy metabolism, CCr may act on a specific pathway involved in controlling tumor cell proliferation.

Note: this paper holds arguments against the notion that if antagonists of creatine would inhibit cancer growth then creatine should do the contrary by promoting it.

K.J. Martin, S.-F. Chen, G.M. Clark, D. Degen, M. Wajima, D.D. von Hoff, R. Kaddurah-Daouk.

Evaluation of Creatine Analogues as a New Class of Anticancer Agents Using Freshly Explanted Human Tumor Cells.

Journal of the National Cancer Institute 1994, 86, 608-613.

Abstract: The Creatine analogues, cyclocreatine and homocyclocreatine, effectively reduced colony formation of freshly explanted human tumor cells. The mechanism of action from those compounds seems to differ from those of standard chemotherapeutics.

K.J. Martin, E.R. Winslow, R. Kaddurah-Daouk.

Cell Cycle Studies of Cyclocreatine, a New Anticancer Agent.

Cancer Research 1994, 54, 5160-5165.

Abstract: Investigation of the effects of Cyclocreatine on proliferation, viability, and cell progression. Cyclocreatine demonstrated components of both cytostatic and cytotoxic activity and caused general block of progression out of all phases of the cell cycle.

E.E. Miller, A.E. Evans, M. Cohn.

Inhibition of rate of tumor growth by Creatine and Cyclocreatine.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 3304-3308.

Abstract: Growth rate inhibition of subcutaneously implanted tumors results from feeding rats and athymic nude mice diets containing 1% cyclocreatine or 1%, 2%, 5%, or 10% creatine. The tumors studied included rat mammary tumors (Ac33tc in Lewis female rats and 13762A in Fischer 344 female rats), rat sarcoma MCI in Lewis male rats, and tumors resulting from the injection of two human neuroblastoma cell lines, IMR-5 and CHP-134, in athymic nude mice. Inhibition was observed regardless of the time experimental diets were administered, either at the time of tumor implantation or after the appearance of palpable tumors. For mammary tumor Ac33tc, the growth inhibition during 24 days after the implantation



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

was approximately 50% for both 1% cyclocreatine and 1% creatine, and inhibition increased as creatine was increased from 2% to 10% of the diet. For the other rat mammary tumor (13762A), there was approximately 35% inhibition by both 1% cyclocreatine and 2% creatine. In the case of the MCI sarcoma, the inhibitory effect appeared more pronounced at earlier periods of growth, ranging from 26% to 41% for 1% cyclocreatine and from 30% to 53% for 1% creatine; there was no significant difference in growth rate between the tumors in the rats fed 1% and 5% creatine. The growth rate of tumors in athymic nude mice, produced by implantation of the human neuroblastoma IMR-5 cell line, appeared somewhat more effectively inhibited by 1% cyclocreatine than by 1% creatine, and 5% creatine feeding was most effective. For the CHP-134 cell line, 33% inhibition was observed for the 1% cyclocreatine diet and 71% for the 5% creatine diet. In several experiments, a delay in appearance of tumors was observed in animals on the experimental diets. In occasional experiments, neither additive inhibited tumor growth rate for the rat tumors or the athymic mouse tumors.

Note: In all these tumors, mammary tumors, rat sarcoma and neuroblastoma dietary creatine alone had a remarkable inhibitory effect on cancer growth in vivo.

P.T. Mulvaney, M.L Stracke., S.W.Nam, E. Woodhouse, M. O'Keefe, T.Clair, L.A. Liotta, R. Kaddurah-Daouk, E. Schiffmann. Cyclocreatine inhibits stimulated motility in tumor cells possessing creatine kinase. *Int. J. Cancer* 1998, 78, 46-52.

Abstract: Cyclocreatine (CCr) inhibits the stimulated motility of tumor cells which possess creatine kinase. Human melanoma cells, transfected with a creatine kinase gene, showed an 80-90% reduction in chemotactic response to type IV collagen when incubated overnight in the presence of 10mM CCr. This inhibitory effect of CCr can only be partially reversed by addition of creatine. Further experiments utilizing type IV collagen as attractant demonstrated that CCr inhibited the chemokinetic and the haptotactic responses and the in vitro invasion of these melanoma cells through Matrigel coated membranes. In addition, motility stimulation of these cells by either autotaxin or fibronectin was markedly inhibited by CCr. DU-145 prostatic tumor cells, expressing endogenous CK, also have a reduced motility response to either autotaxin or epidermal growth factor-induced motility in the presence of CCr indicating that this compound can also lower the metastatic potential of cancer cells.

Y.Ohira, and Inoue N.

Effects of creatine and beta-guanidinopropionic acid on the growth of Ehrlich ascites tumor cells: i.p. injection and culture study.

*Biochim Biophys Acta* 1995, 1243(3):367-372

Abstract Growth of Ehrlich ascites tumor (EAT) cells in the abdominal space of mice or in cell culture was studied in response to i.p. injection or addition, respectively, of creatine or creatine analogue beta-guanidinopropionic acid (beta-GPA). The increase in body weight of the mice due to cancer growth was less in the beta-GPA-injected than in the creatine- or sham-injected group. The volume of abdominal ascites and total cell counts at 11th day after implantation of EAT cells was significantly less in the beta-GPA than in the other groups. The proliferation rate of EAT cells in the beta-GPA group was 27% and 35% of the creatine- and sham-injected groups, respectively. Supplementation of creatine tended to enhance the growth of EAT cells. The creatine concentration in ascites fluid was approximately 4-times greater than in blood plasma of sham-injected control mice. But the creatine content in EAT cells was significantly



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

reduced to approximately 50% in response to beta-GPA injection. Cell culture without creatine caused a significant decrease in viability. The viability was improved, however, by addition of either creatine or serum into the medium. By contrast, it was not significantly increased by addition of serum alone which caused only a minor elevation of the creatine level (23 microM). It is suggested that EAT cell growth is inhibited by lowering the availability of creatine in association with some unknown factors in serum or ascites fluid.

Y. Ohira, Ishine S, Inoue N, Yunoki K.

Reduced growth of Ehrlich ascites tumor cells in creatine depleted mice fed beta-guanidinopropionic acid. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1097(2), 117-122.

Abstract: The effect of implantation of Ehrlich ascites tumor (EAT) cells on creatine distribution was investigated. It was also studied how depletion of creatine by feeding creatine-analogue beta-guanidinopropionic acid (beta-GPA) affects the growth of EAT cells in mice. Enhanced mobilization of creatine from host tissues to EAT cells against a greater concentration gradient was observed. The creatine (but not creatinine) level in blood plasma was lowered to 22% of the normal value by beta-GPA feeding alone and assimilation of  $^{14}\text{C}$ -creatine into EAT cells was inhibited. The growth of EAT cells was significantly reduced and the duration of survival of mice after implantation of EAT cells was extended when the creatine concentration was decreased. A decrease in daily food consumption and the degree of muscle atrophy after implantation of EAT cells was less in beta-GPA than control groups. In the creatine-depleted mice, the rate of increase in total EAT cell number and the volume of abdominal ascites were approximately half of the control values, and more dead EAT cells were observed. These results suggest that supplementation of beta-GPA inhibits creatine transfer to EAT cells and reduces the growth of cancer cells.

Schiffenbauer YS, Tempel C, Abramovitch R, Meir G, Neeman M.

Cyclocreatine accumulation leads to cellular swelling in C6 glioma multicellular spheroids: diffusion and one-dimensional chemical shift nuclear magnetic resonance microscopy.

*Cancer Res* 1995, 55(1): 153-158.

Abstract: Cyclocreatine, an analogue of creatine, inhibits tumor cell proliferation in vitro and in vivo. The effects of cyclocreatine in large C6 glioma multicellular spheroids were mapped here by magnetic resonance microscopy. Diffusion-weighted images of C6 glioma spheroids resolved the bright viable rim and the dark necrotic center. Sequential sets of diffusion images, following cyclocreatine administration, showed increasing self-diffusion coefficients of the intracellular water in the viable rim ( $0.49 \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s for untreated spheroids,  $0.62 \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s after 48 h perfusion with 20 mM cyclocreatine). This fact correlated with cellular swelling apparent in histological sections. The radial distribution of cyclocreatine and soluble lipids across perfused C6 spheroids was measured by one-dimensional chemical shift imaging. Cyclocreatine accumulation was prominent throughout the viable cell layer, with no cyclocreatine accumulation in the necrotic center. In both cyclocreatine-treated and control spheroids the lipid signal was highest in the necrotic center and lower in the inner viable cell layer.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Schiffenbauer YS, Meir G, Cohn M, Neeman M. Cyclocreatine transport and cytotoxicity in rat glioma and human ovarian carcinoma cells:  $^{31}\text{P}$ -NMR spectroscopy.

Am J Physiol 1996 Jan; 270(1 Pt 1):C160-9

Abstract: Cyclocreatine (CY), an analogue of creatine, inhibits tumor growth in vivo and proliferation of tumor cells in vitro. The goal of this study was to probe the mechanism of CY transport and cytotoxicity in C6 rat glioma cells and OC238 human ovarian carcinoma cells (creatine kinase activities of 0.16 and 0.016 units/mg protein, respectively). In both cell lines, CY significantly inhibited cell growth with no effect on membrane integrity and on the content of nucleoside triphosphates. An intrinsic  $^{31}\text{P}$ -nuclear magnetic resonance ( $^{31}\text{P}$ -NMR) signal of phosphocreatine, as well as accumulation of phosphocyclocreatine (PCY) after addition of CY, was observed for C6 glioma but not for the OC238 cells. Transport of CY in C6 glioma showed Michaelis-Menten kinetics for an active sodium-dependent component. Transport was reduced more than fivefold in low-glucose medium. The toxicity of CY to C6 glioma cells may be due to PCY accumulation and cellular swelling. Another mechanism must be invoked to explain CY effects on the human ovarian cancer cells in which no PCY accumulation could be detected and no cellular swelling was observed.

L. Schimmel, V.S. Khandekar, K.J. Martin, T. Riera, C. Honan, D.G. Shaw, R. Kaddurah-Daouk. The Synthetic Phosphagen Cyclocreatine Phosphate Inhibits the Growth of a Broad Spectrum of Solid Tumors.

Anticancer Research 1996, 16, 375-380.

Abstract: BACKGROUND: The brain isoform of creatine kinase (CKBB), an enzyme involved in energy metabolism, has been implicated in cellular transformation process. Cyclocreatine (CCr), a creatine kinase (CK) substrate analogue, was shown to inhibit the growth of a broad spectrum of solid tumors expressing high levels of CK. Cyclocreatine phosphate (CCrP) generated by CK, was proposed to be the active form responsible for growth inhibition. MATERIALS AND METHODS: We synthesized CCrP and tested its cellular uptake and anti tumor activity in stem cell assays and in athymic mouse models. RESULTS: CCrP seems to be taken up by cells and inhibits the growth of solid tumors with high levels of CK. CCr and CCrP have similar specificity and potency. CONCLUSION: The observation that only high-CK cell lines were responsive to CCrP, similar to CCr, indicates that the enzyme requirement was not bypassed. We propose that CK is a target for CCrP, and is involved in mediating its antiproliferative activity.

B.A. Teicher, K. Menon, D. Northey, J. Liu, D.W. Kufe, R. Kaddurah-Daouk.

Cyclocreatine in cancer chemotherapy:

Cancer Chemother. Pharmacol. 1995, 35, 411-416.

Abstract: Cyclocreatine, an analog of creatine, is an efficient substrate for creatine kinase, but its phosphorylated form is a poor phosphate donor in comparison with creatine phosphate. Cyclocreatine was not very cytotoxic upon 24 h of exposure of human SW2 small-cell lung cancer cells to concentrations of up to 5 mM. However, combinations of cyclocreatine (0.5 mM, 24 h) with each of four antitumor alkylating agents, cis-diamminedichloroplatinum(II), melphalan, 4-hydroperoxy-cyclo-phosphamide, and carmustine, resulted in additive to greater-than-additive cytotoxicity toward exponentially growing SW2 cells. The greatest levels of synergy were seen at higher concentrations of 4-hydroperoxycyclophosphamide and carmustine as determined by isobologram analysis. In vivo cyclocreatine (0.5 or 1 g/kg) was more



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

effective if given i.v. rather than i.p. The longest tumor-growth delays, up to 10 days, were produced by extended regimens of cyclocreatine. Cyclocreatine was an effective addition to therapy with standard anticancer agents including cis-diamminedichloroplatinum(II), cyclophosphamide, Adriamycin, or 5-fluorouracil. No additional toxicity was observed when 10 days of cyclocreatine treatment was given with full standard-dose regimens of each drug. The resultant increases in tumor-growth delay were 1.7- to 2.4-fold as compared with those obtained for each of the drugs alone. These results indicate that cyclocreatine may be an effective single agent and an effective addition to combination chemotherapy regimens.

Kornacker M, Schlattner U, Wallimann T, Verneris MR, Negrin RS, Kornacker B, Staratschek-Jox A, Diehl V, Wolf J. Hodgkin disease-derived cell lines expressing ubiquitous mitochondrial creatine kinase show growth inhibition by cyclocreatine treatment independent of apoptosis.

Int J Cancer 2001 Nov15;94(4):513-519

Abstract: Ubiquitous mitochondrial creatine kinase (uMtCK), a key enzyme in energy metabolism, was identified by differential display PCR to be specifically overexpressed in L1236, the first cell line of definite Hodgkin origin. RT-PCR confirmed overexpression of uMtCK in the L1236 cell line and the absence of cytosolic B-CK, which is co-expressed with MtCK physiologically. Cyclocreatine (cCr), whose phosphorylated form is a very poor substrate for CK, inhibited proliferation of the L1236 cell line nearly entirely. This inhibition by cCr was partially reversed by competition with creatine, which by itself, however, had no effect, whatsoever, on proliferation of the L1236 cell line. Although these results support a role of CK activity in the inhibitory action of cCr, it remains open whether the cCr effect is due to its inhibition of CK-linked energy metabolism or if alternative mechanisms have to be considered. Because the anti-proliferative effect of cCr was not due to induction of apoptosis, in contrast to most other anticancer agents, treatment with the creatine analogue cCr may represent an advantageous therapeutic approach for cells resistant to programmed cell death.

NOTOX Safety & Environmental Research B.V., Hambakenwetering 3, P.O. Box 3476, 5203 DL ?s-Hertogenbosch, The Netherlands. Evaluation of the mutagenic activity of Creapure \* (Creatine Monohydrate, AlzChem-Degussa-Trostberg AG, Germany) in the salmonella typhimurium reverse mutation assay with independent repeat (Ames test), 1997.

Abstract: Evaluation of Creatine Monohydrate for its ability to induce reverse mutations in a gene of histidine-requiring Salmonella typhimurium bacterial strains according to the OECD principles of Good Laboratory Practice. Creatine Monohydrate did not induce a dose-related increase in the number of relevant colonies. Creatine Monohydrate is not mutagenic in the Salmonella typhimurium mutation assay.

## Einleitung

Das Creatine-Kinase System ist wichtig für die Erhaltung der maximalen Energieaufladung und des Energiegleichgewichts in Zellen und Geweben mit hohem, fluktuierendem Energieverbrauch, wie z.B. Skelett- und Herzmuskel, Gehirn und Nervengewebe, u.a. (Wallimann et al. 1992).

Creatine, eine natürliche Körpersubstanz, gewinnt immer mehr Bedeutung als wirksamer Nahrungsmittelzusatz und sinnvolles Nahrungsergänzungsmittel zur Verbesserung der Muskelkraft und Leistung in Sport und Alltag, sowie auch bei der Rehabilitation und während der Rekonvalenz.



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Creatine zeigt generell erstaunlich positive Wirkungen bei Hochleistungs- und Amateur-sportlern und zwar nicht nur im anaeroben Schnellkraft- und Sprintbereich (Terjung et al. 2000) sondern auch im Ausdauerbereich (Jones et al. 2002), besonders was die bessere Effizienz der Energieausnutzung (Nelson et al. 2000; Rico-Sanz and Mendez-Marco 2000) und die Erholung nach erschöpfender Leistung anbelangt. Neulich wurde zudem gezeigt, dass Creatine auch die mentale Konzentrations- und Merkfähigkeit fördert und die geistige Ermüdung verlangsamt (Watanabe et al. 2002).

Creatine wird auf Grund seiner zellschützenden Wirkung bereits auch bei verschiedenen neuromuskulären- (Muskeldystrophie) und neuro-degenerativen Erkrankungen (ALS, MS, Parkinson und Huntington) als wertvolle Hilfstherapie eingesetzt (Wallimann et al. 1999, Wyss & Schulze 2002).

### **Creatine bei längerer Immobilisierung und während der Rehabilitation**

In einer neueren, als bahnbrechend einzustufenden Arbeit haben Prof. Peter Hespel und sein Team am Dept. für Kinesiologie und Physiotherapie and der K.U. Leuven, Belgien, zusammen mit ihren Kollegen vom Muskelforschungszentrum der Universität Kopenhagen und dem Institut für Biomedizinische Wissenschaften der Universität Nottingham, England,

im Journal of Physiology eine Arbeit publiziert, die zeigt, dass eine Creatinesupplementation zum Zeitpunkt einer vollständigen Immobilisierung von jeweils einem Bein, zwar nicht die durch die Immobilisierung bedingte Muskelatrophie verhindern kann, aber nachher die Rehabilitationsphase deutlich verbessert und beschleunigt wird: Muskelquerschnitt und Muskelkraft erholten sich im Zusammenspiel mit einem Rehabilitations-Training in der Creatine-Gruppe deutlich besser als in der Placebo-Guppe. Sowohl Muskelumfang, als auch Muskelkraft nahmen in der Creatine-Guppe schneller zu und erreichten ein höheres Niveau als in der Kontrollgruppe. Zudem war in der Creatine-Gruppe auch beim kontra-lateralen Bein, das nicht immobilisiert worden war und anschliessend während der Rehabilitationsphase auch nicht speziell trainiert worden war, ein Zuwachs an Muskelmasse und Muskelkraft messbar.

In derselben Studie wurde gezeigt, dass Creatine die Expression von muskelbildenden (myogenen) Transkriptionsfaktoren anregt (Hespel et al. 2001), die dann für die Initiierung des Muskelwachstums verantwortlich sind. Zudem ist schon seit einiger Zeit bekannt, dass auch die Satelliten-Zellen, d.h. die im erwachsenen Muskel vorhandenen Muskel-Stammzellen, die am Wiereraufbau der Muskelmasse beteiligt sind, durch Creatine zur Teilung angeregt werden (Dangott et al. 2000). Die gleichzeitige Erhöhung der Expression von muskelbildenden Faktoren, sowie die Stimulierung von Muskel-Stammzellen durch Creatine können die Verbesserungen der Wiederherstellung der Muskulatur während der Rehabilitationsphase in der Creatine-Gruppe erklären.

### **Creatine vor geplanten orthopädischen Eingriffen und Operationen**

Es ist zu erwarten, dass bei geplanten Eingriffen (orthopädische Operationen, Hüft- oder Knie-Prothese etc), falls Patienten zwei Wochen vor dem Eingriff mit Creatine supplementiert werden können, sogar die durch die Immobilisierung bedingte Muskelatrophie durch Creatine positiv beeinflusst werden kann. Nicht nur individuell für den Patienten, sondern auch volkswirtschaftlich gesehen, ist mit dieser einfachen und billigen Intervention der Creatine-Supplementierung ein grosses Potential auszuschöpfen, falls Patienten und Operierte einige Tage oder Wochen früher wieder arbeitsfähig sind.



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

## **Creatine bei katabolen Zuständen und schwerer Krankheit**

Es ist bekannt, dass bei katabolen Zuständen, ausgelöst durch schwere Krankheiten, wie AIDS, Krebs, ALS, Huntington oder Postpolio-Syndrom etc., oder bedingt durch ungenügende und einseitige Ernährung, die Muskelmasse mehr oder weniger schnell abnehmen kann. Auf Grund der oben aufgeführten Publikation, die zeigt, dass Creatine die Bildung von Muskelmasse fördert, scheint es durchaus logisch und angebracht, Creatine bei solchen Zuständen als Hilfstherapie einzusetzen, zudem bei der empfohlenen Dosis von

2-3 x 4 Gramm Creatine (total 8-12 Gramm) pro Tag während 14 Tagen und anschliessend von 1-2 x 2 Gramm Creatine (total 2-4 Gramm) pro Tag an Wochentagen, gefolgt von Pausen während den Wochenenden, keine signifikanten Nebenwirkungen aufgetreten sind.

## **Referenzen:**

-Dangott B, Schultz E, Mozdziak PE. (2000)

Dietary creatine monohydrate supplementation increases satellite cell mitotic activity during compensatory hypertrophy. Internatl. Journal of Sports Medicine. 2000 Jan; 21(1): 13-16

-Hespele P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Urso B, Greenhaff PL, Labarque V, Dymarkowski S, Van Hecke P, Richter EA. (2001). Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. Journal of Physiology 2001 Oct 15; 536(Pt 2): 625-633.

-Jones AM, Carter H, Pringle JS, Campbell IT. (2002)

Effect of creatine supplementation on oxygen uptake kinetics during submaximal cycle exercise. Journal of Applied Physiology. 2002 Jun; 92(6): 2571-2577.

-Nelson AG, Day R, Glickman-Weiss EL, Hegsted M, Kokkonen J, Sampson B. (2000)

Creatine supplementation alters the response to a graded cycle ergometer test. European Journal of Applied Physiology 2000 Sep; 83(1): 89-94.

-Rico-Sanz J, Mendez Marco MT. (2000)

Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. Medicine and Science in Sports and Exercise 2000 Feb; 32(2): 379-85.

-Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespele PJ, Israel RG, Kraemer WJ, Meyer RA, Spriet LL, Tarnopolsky MA, Wagenmakers AJ, Williams MH (2000). American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Medical Sciences in Sports and Exercise. 2000 Mar; 32(3): 706-717.

-Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM (1992)



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochemical Journal*. 1992 Jan 1; 281 ( Pt 1):21-40. Review.

-Wallimann, T. Schlattner, U., Guerrero, L., and Dolder, M. (1999).

The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age!

In the book: Guanidino Compounds: Volume 5 (edited by A.Mori, M. Ishida, and J.F. Clark) Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp 117-129.

-Watanabe A, Kato N, Kato T. (2002). Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neuroscience Research* 2002 Apr; 42(4):279-285

-Wyss M, Schulze A. (2002)

Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease?

*Neuroscience*. 2002; 112(2):243-60

### Positive Effekte von Creatine gegen geistige Ermüdung und Konzentrationsschwäche

#### Airi Watanabe, Nobumasa Kato und Tadafumi Kato

Neuropsychiatrisches Dept der Fakultät für Medizin der Universität Tokyo, 7-3-1 Hongo, Tokyo 113-8655 Japan; und Labor für Molekulare Dynamik von Geisteserkrankungen, Hirnforschungsinstitut, RIKEN, 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama 351-0198

publiziert in "Neuroscience Research" 42: pp 279-285 (2002)

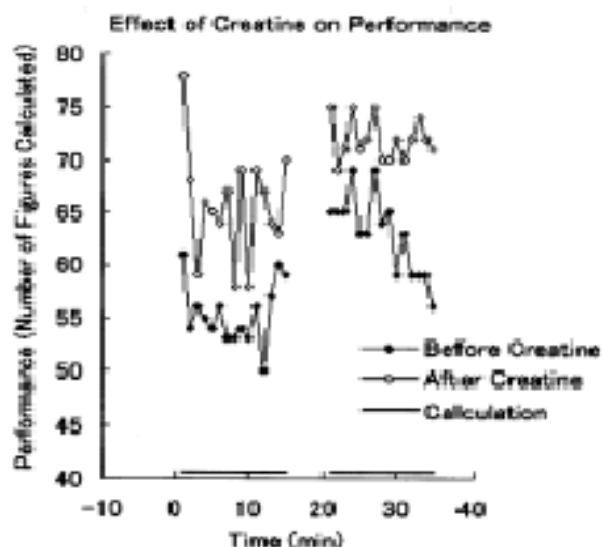
Während die wichtige Rolle von Creatine für den Aufbau von Muskelkraft und die Verhütung von Ermüdung der Muskeln sehr gut dokumentiert ist (siehe Wallimann et al. 1999; Terjung et al. 2000), ist die Rolle dieser natürlichen Körpersubstanz, die vor allem in der Skelett- und Herz-Muskulatur, sowie im Gehirn und in Nervenzellen vorkommt, für die Prävention von geistiger Ermüdung noch wenig erforscht worden. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal in einer doppelblinden und Placebo-kontrollierten wissenschaftlichen Studie gezeigt, dass eine einfache Supplementation mit dem Nahrungsergänzungsmittel, Creatine (8 Gramm pro Tag, während 5 Tagen), bei Menschen aller Altersgruppen deutlich positive Effekte auf die Lösung von möglichst vielen einfachen Rechenaufgaben bewirkt. Es konnten nach Creatine-Einnahme in zwei aufeinanderfolgenden Rechenleistungs-Tests deutlich mehr Rechenaufgaben richtig gelöst werden als vorher. Zudem wurde mit Infrarot-Spektroskopie, mit der die Oxygenierung (Sauerstoffsättigung) des Blutfarbstoffes, Hämoglobin, gemessen werden kann, eine Verbesserung des Sauerstoff-Verbrauches in den entsprechenden Regionen des Gehirns gezeigt werden. Dies bedeutet, dass durch Creatine die Energieversorgung des Gehirns verbessert wird, die Konzentrations- und Merkfähigkeit ansteigen, die Sauerstoffverwertung (metabolische Aktivität) des Gehirns unter Creatine zunimmt und gleichzeitig die geistige Ermüdbarkeit bei hohen mentalen Anforderungen durch Creatine verringert werden kann. Diese Experimente weisen darauf hin, dass Creatine, das bei der empfohlenen Dosierung (Ladephase: 8-10 Gramm pro Tag während 14 Tagen,





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

gefolgt von Erhaltungsphase: 2-4 Gramm pro Tag, jeweils während den Wochentagen, mit Pause an Wochenenden) nebenwirkungsfrei ist, nicht nur zur Leistungsverbesserung im Sport, sondern auch zur Verringerung der geistigen Ermüdbarkeit bei Aktivitäten, die eine hohe Konzentration verlangen, eingesetzt werden kann. Also könnte man schlussfolgern: "Creatine is Food for Thoughts"



Ein repräsentativer Zeitverlauf eines Konzentrations-Tests (15 minütiger Serien-Rechnungstest). Gezeigt werden die Rechenleistung einer 20-jährigen Frau, gemessen jede Minute während 15 Minuten, gefolgt von einer 10-minütigen Pause und anschliessend einem zweiten ähnlichen Test, jeweils vor der Einnahme von Creatine (dunkle Symbole) und nach 5-tägiger Einnahme von 8 Gramm Creatine pro Tag (helle Symbole). Merke: die Rechenleistung, sprich Konzentrations- und Merkfähigkeit, sind nach der Creatine-Einnahme (Verum, obere Kurve) zu jedem Zeitpunkt besser als vor der Creatine-Einnahme (Kontrolle, untere Kurve). Der Unterschied in der Rechenleistung vor und nach Creatine-Supplementation nimmt beim zweiten Test zu Gunsten von Creatine noch deutlich zu und es wäre zu erwarten, dass sich bei mehrmaliger Wiederholung der Testserie diese Schere noch weiter öffnen könnte. Im zweiten Test fällt die Rechenleistung nach Creatine im Unterschied zur Messung vor Creatine-Einnahme, praktisch nicht mehr ab (deutlich verringerte geistige und mentale Ermüdung!). Durchschnittsergebnisse mit den beiden Gruppen sind in dieser Arbeit ebenfalls aufgeführt und die Creatine-Gruppe unterscheidet sich statistisch signifikant von der Kontroll-Gruppe.

#### Referenzen:

-Watanabe A, Kato N, Kato T. (2002). Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res.* 2002 Apr; 42(4): 279-85

-Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG, Kraemer WJ, Meyer RA, Spriet LL,



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Tarnopolsky MA, Wagenmakers AJ, Williams MH (2000).

American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Med Sci Sports Exerc. 2000 Mar; 32(3):706-17.

-Wallimann, T. Schlattner, U., Guerrero, L., and Dolder, M. (1999).

The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age!

In: Guanidino Compounds: Volume 5 (edited by A.Mori, M. Ishida, and J.F. Clark)

Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp 117-129.

---

Positive Effekte von Creatine auf die Leistungsfähigkeit des Gehirns: Intelligenz, Lernen und Gedächtnis

---

**Caroline Rae<sup>1</sup>, Alison L. Digney<sup>1</sup>, Sally R. McEwan<sup>1</sup> and Timothy C. Bates<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Discipline of Biochemistry, School of Molecular and Microbial Biosciences G08, The University of Sydney, Sydney, NSW, 2006, Australia.

<sup>2</sup> Macquarie Centre for Cognitive Science, Macquarie University, NSW, 2109, Australia

publiziert in: "Proceedings of the Royal Society London B Biological Sciences" 270: 2147-2150 (2003).

Als Probanden wählten die Australischen Forscher 45 jungen Erwachsene Vegetarier aus, die, weil sie kein Fleisch und keinen Fisch essen und somit kein oder nur sehr wenig Creatine von aussen zu sich nehmen, alle einen ähnlichen Creatine-Status als Startbasis hatten. Supplementiert wurde während jeweils 6 Wochen entweder mit 5 Gramm Placebo oder 5 Gramm Creatine in verschlüsselterm Doppelblind-verfahren, so dass weder Probanden noch Untersuchende wussten wer Placebo und wer Creatine eingenommen hatte (doppel-blind und Placebo-kontrolliert,). Dann wurde eine Pause ohne Supplementation eingelegt, um das Creatine aus dem System auszuwaschen, und nachher wurde wiederum mit der verschlüsselten Einnahme von Placebo oder Creatine, diesmal aber mit der umgekehrten Gruppe (cross-over) weitergefahren. Zu Beginn und am Ende jeder dieser drei Perioden wurden Intelligenz-Tests (RAPMs) (siehe Figur "a" unten) und Arbeits-Gedächtnis-Tests (BDS) (siehe Figur "b" unten) durchgeführt und die Resultate ausgewertet

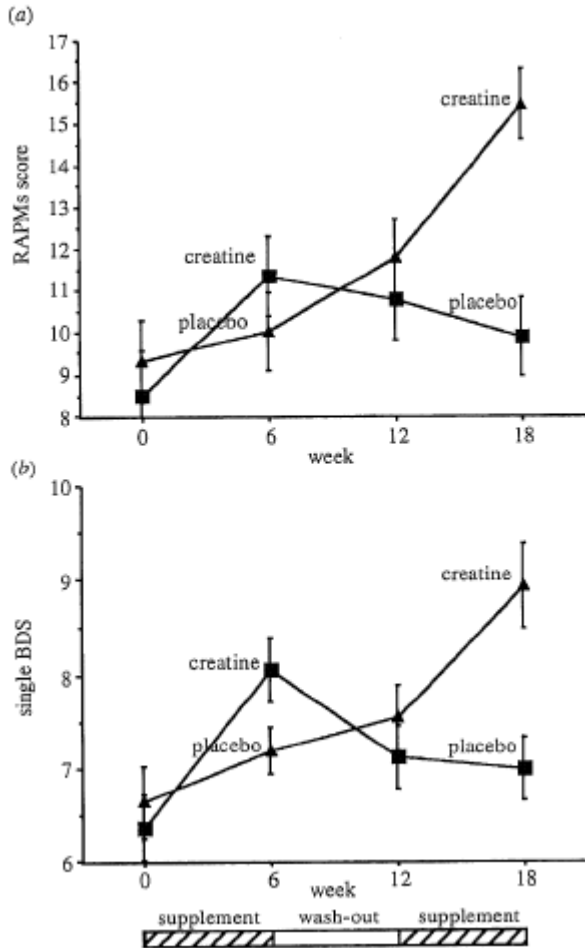
Die Datenlage ist statistisch hoch-signifikant, insofern als dass die Creatine-Probanden in beiden Tests, sowohl für Intelligenz wie auch für das Arbeitsgedächtnis, deutlich besser abschnitten (siehe Figur unten)



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland



### Effekt von 6 Wochen Creatine-Supplementation auf die Leistung des Gehirns

Die Wirkung einer Creatine-Supplementation von 5 Gramm pro Tag während 6 Wochen auf die menschliche Intelligenz (gemessen mit Raven's Advanced Progressive Matrices Test, RAPMS, gezeigt oben in a) und auf das Arbeits-Gedächtnis (gemessen mit backward digit span Test, BDS, gezeigt oben in b). Die Studie ist eine Placebo-kontrollierte, doppel-blinde Cross-Over-Studie, dh. eine Hälfte der Probanden nimmt ein Placabo, die ander Hälfte das Creatine: weder Probanden noch Untersuchende wissen, welche Personen Placebo oder welche Creatine einnehmen und nach einer Pause von 6 Wochen (wash-out) wird das Placebo und Creatine gewechselt, immer noch verschlüsselt, so dass bis nach der Auswertung niemand weiss wer Creatine und wer Placebo erhalten hat. Die sorgfältig angelegte Studie zeigt eine statistisch hoch-signifikante Verbesserung der Hirnleistung, jeweils nach Einnahme von Creatine, sowohl





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

was die menschliche Intelligenz als auch das Arbeitsgedächtnis, ausgewertet nach den obigen Tests, anbelangen.

#### Referenz:

Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC.

Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial.

Proc R Soc Lond B Biol Sci. 2003 Oct 22;270(1529):2147-50.

#### Einleitung

Das Creatine-Kinase System ist wichtig fuer die Erhaltung der maximalen Energieaufladung und des Energiegleichgewichts in Zellen und Geweben mit hohem, fluktuierendem Energieverbrauch, wie z.B. Skelett- und Herzmuskel, Gehirn und Nervengewebe, u.a. (Wallimann et al. 1992). Creatine, eine natuerliche Koerpersubstanz, gewinnt immer mehr Bedeutung als wirksamer Nahrungsmittelzusatz und sinnvolles Nahrungsergaenzungsmittel zur Verbesserung der Muskelkraft und Leistung in Sport und Alltag, sowie fuer die Rehabilitation und waehrend der Rekonvaleszenz (Hespel et al. 2001). Creatine zeigt generell erstaunlich positive Wirkungen bei Hochleistungs- und Amateursportlern und zwar nicht nur im anaeroben Schnellkraft- und Sprintbereich (Terjung et al. 2000), sondern auch im Ausdauerbereich (Jones et al. 2002), besonders was die bessere Effizienz der Energieausnuetzung (Nelson et al. 2000; Rico-Sanz and Mendez-Marco 2000) und die Erholung nach erschöpfender Leistung anbelangt. Neulich wurde zudem gezeigt, dass Creatine auch die mentale Konzentrations- und Merkfaehigkeit foerdert und die geistige Ermuedung verlangsamt (Watanabe et al. 2002). Creatine wird auf Grund seiner zellschuetzenden Wirkung bereits auch bei verschiedenen neuromuskulaeren- (Muskeldystrophie) und neuro-degenerativen Erkrankungen (ALS, MS, Parkinson und Huntington) als wertvolle Hilfstherapie eingesetzt (Wallimann et al. 1999, Wyss & Schulze 2002).

#### Schädigung von Zellen durch Sauerstoffradikale als Prozess des Alterns

Eine ganze Anzahl von altersbedingten und degenerativen Erkrankungen gehen einher mit- oder werden verursacht durch Schaedigung der Zellen via hoch-reaktive Sauerstoffradikale [Wasserstoffperoxid und Superoxid, sowie aggressive Hydroxylradikale und das ueberaus reaktive Peroxynitrit (letzteres entsteht durch Reaktion von Superoxid mit Stickoxid (NO))]. Diese Sauerstoffradikale entstehen unter gewissen Zell-Stress-Bedingungen, u.a. verursacht durch eine kompromitierte Zellenergetik (chronisch erniedrigte ATP-Konzentration und als Folge davon chronisch erhoelte Kalzium-Konzentration in der Zelle). Chronische Belastung der Zellen mit Sauerstoffradikalen und Kalzium kann zum Zelltod, vor allem von Nervenzellen, fuehren und neurodegenerative Krankheiten, wie ALS (amyotrophe Lateralsklerose) etc. ausloesen. Dieselben Radikale werden aber auch bei anstrengender physischer und psychischer Leistung in den Energiefabriken der Zellen, den Mitochondrien, gebildet und unter normalen Bedingungen groestenteils entgiftet. Falls mit der Ernaehrung zuwenig Stoffe mit anti-oxidativer Kapazität [Vitamin E und C, Mineralien (Selen), sowie sekundäre Pflanzenstoffe, wie Lycopin (roter Tomatenfarbstoff)] etc. eingenommen werden, können die in den Zellen gebildeten Sauerstoffradikale nicht oder nur zum Teil entgiftet werden.

#### Eigenschaften von Creatine als anti-oxidativer Wirkstoff

In einer neuen Arbeit von Lawler et al. (2002) wurde nun gezeigt, dass Creatine in der Lage ist,



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

wirkungsvoll gewisse Arten von freien Sauerstoffradikalen zu neutralisieren (entgiften). Während durch Creatine die Konzentrationen von Wasserstoffperoxid nur wenig erniedrigt wurde, konnte durch physiologische Konzentrationen von Creatine sowohl Superoxid und Peroxynitrit, sowie auch ABTS<sup>+</sup>, ein kationische Radikal (2,2'-azino-bis(2-ethylbenzothiazoline -6-sulfonic acid) effizient entfernt werden. Das ist die erste wissenschaftlich begründete experimentelle Evidenz, dass Creatine das Potential hat, direkt als Antioxidans gegen freie Radikale und reaktive Sauerstoffverbindungen zu agieren. Diese Tatsache ist insofern von Bedeutung, als dass Creatine in Muskel und Nervenzellen in relativ hohen Konzentrationen (5-750 mM!) vorkommt.

### **Creatine als Anti-Aging Substanz**

Die Tatsache, dass Creatine positiv in drei fundamentale Prozesse eingreifen kann, die bekanntlich für die Degeneration und das Altern von Zellen und Geweben verantwortlich sind, 1) ein chronisches Energiedefizit der Zellen, 2) eine chronische Erhöhung der intrazellulären Kalzium-Konzentration und 3) eine erhöhte Produktion und Konzentration von freien Sauerstoffradikalen in der Zelle, zeigt, dass Creatine das Potential für eine ideale Anti-Aging Substanz hat.

Durch Creatine-Supplementation (2-4 Gramm pro Tag während Werktagen mit Pause jeweils übers Wochenende) können nachweislich 1) der zelluläre Energiestatus in Muskel, Hirn und Nerven verbessert (Terjung et al. 2000), 2) eine chronische Überladung der Zellen mit Kalzium minimiert (Pulido et al. 1998) und offenbar auch aggressive Sauerstoffradikale eliminiert werden (Lawler et al. 2002). Dadurch kann das Absterben von Zellen, gezeigt mit gestressten Nervenzellen in Zellkultur (Brewer and Wallimann 200) und Geweben, gezeigt am dystrophen Muskel der mdx Maus in vivo, verhindert werden (Passaquin et al. 2002)

### **Gesundes Altern mit Creatine: positive Versuche beim Tier**

Auf 969 Lebensjahre, die dem biblischen Methusalem zugeschrieben werden, wird es der moderne Mensch wohl nie bringen. Eine bescheidene Verlängerung der Lebenszeit und vor allem eine Verzögerung der Alterungsprozesse scheinen aber durchaus realistisch – möglicherweise mit Hilfe der organischen Säure Creatine. Diese Substanz ist als Nahrungsergänzungsmittel bereits weit verbreitet und wird vor allem von Sportlern zur muskulären Leistungssteigerung eingenommen. Der Stoff bewahrt aber auch Nervenzellen im Tierversuch vor neurodegenerativen Leiden wie Parkinson oder der Erbkrankheit Chorea Huntington. Doch Creatine kann noch mehr, wie Münchner Wissenschaftler um Dr. Andreas Bender und Privatdozent Dr. Thomas Klopstock an der Neurologischen Klinik der Universität München jetzt in der online-Ausgabe der Fachzeitschrift „Neurobiology of Aging“ zeigen. „Die Einnahme von Creatine führt bei Mäusen zu einer Lebensverlängerung von neun Prozent“, so Klopstock. „Das ist im Vergleich zu anderen ‚anti-aging‘-Ansätzen, etwa einer Kalorienreduktion, zwar nicht außergewöhnlich viel. Die Einnahme von Creatine wäre aber als bislang einzige Maßnahme vermutlich relativ problemlos vom Tier auf den Menschen übertragbar.“

Im Tierversuch scheint es oft ganz einfach: So können die Lebensspannen von Tauflieden oder bestimmten Fadenwürmern und Nagetieren jetzt schon deutlich verlängert werden. Die bei diesen Experimenten gewonnenen Erkenntnisse lassen sich aber nur selten – wenn überhaupt – auf den Menschen übertragen. Denn der Prozess unserer Alterung ist immer noch nur im Ansatz verstanden. Einige wichtige Mechanismen, die dabei eine Rolle spielen, sind bereits bekannt. So greifen etwa so genannte freie Sauerstoffradikale Zellen an. Zur Alterung des Körpers tragen aber auch Fehlfunktionen in





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

bestimmten Stoffwechselwegen bei, die dann noch oftmals miteinander verknüpft sind. Diese komplexen Wechselwirkungen aber machen es umso schwieriger, die Faktoren und molekularen Abläufe der Alterung zu beeinflussen und zu kontrollieren. „Eine verstärkte Produktion von Enzymen, die als Antioxidantien wirken, kann beispielsweise die Lebensspanne in verschiedenen Organismen verlängern“, so Klopstock. „Eine derartige Maßnahme auf genetischer Ebene kann aber im Menschen nicht einfach vorgenommen werden. Die Verfütterung von Antioxidantien an Mäuse aber hatte wiederum keinen Einfluss auf deren Alterung.“

Eine schützende Wirkung von Creatine auf Nervenzellen war in den letzten Jahren in Tiermodellen für Parkinson und Chorea Huntington bereits gezeigt worden. Da diese neurodegenerativen Erkrankungen auf ähnlichen molekularen Mechanismen beruhen wie der Alterungsvorgang selbst, wollte das Team um Klopstock die Auswirkungen der Substanz auf die Lebensspanne von Mäusen testen. Dazu verabreichten sie 162 weiblichen Mäusen die gleiche Diät, wobei bei der Hälfte der Tiere Creatine beigemischt war. Es zeigte sich, dass die Lebensspanne der Tiere, die Creatine zu fressen bekamen, im Schnitt um neun Prozent verlängert war. „Wir fanden aber noch weitere positive Effekte“, berichtet Klopstock. „So schnitten die Mäuse im hohen Alter körperlich, also in puncto Muskelkraft und Gleichgewicht, aber auch in Bezug auf ihr Gedächtnis, deutlich besser ab. Das zeigte sich unter anderem daran, dass sich eine geringere Menge des Alterspigments Lipofuszin im Gehirn ablagerte, und auch die freien Sauerstoffradikale reduziert waren. Dagegen steigerte sich die Aktivität von ‚anti-aging‘-Genen im Gehirn, die das Wachstum der Neuronen fördern und diese Zellen schützen sowie das Lernen erleichtern. Insgesamt also verbesserte die Einnahme von Creatine die Gesundheit von Mäusen und verlängerte ihre Lebenszeit. Weil die gute Verträglichkeit von Creatine bereits bekannt und erprobt ist, könnte diese Substanz möglicherweise also auch zu einem gesunden Altern beim Menschen beitragen.“

#### Referenzen:

-Bender A, Beckers J, Schneider I, Holter SM, Haack T, Ruthsatz T, Vogt-Weisenhorn DM, Becker L, Genius J, Rujescu D, Irmeler M, Mijalski T, Mader M, Quintanilla-Martinez L, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Wurst W, Schmidt J, Klopstock T.

Related Articles, Links

Abstract Creatine improves health and survival of mice.  
Neurobiol Aging. 2007 Apr 6; [Epub ahead of print]

-Brewer GJ, Wallimann TW. (2000). Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons.  
J Neurochem. 74(5):1968-78.

-Hespe P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Urso B, Greenhaff PL, Labarque V, Dymarkowski S, Van Hecke P, Richter EA. (2001). Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. Journal of Physiology 536(Pt 2):625-633.

-Jones AM, Carter H, Pringle JS, Campbell IT. (2002). Effect of creatine supplementation on oxygen uptake kinetics during submaximal cycle exercise. Journal of Applied Physiology 92(6):2571-2577.





**gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland**

-Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. (2002).

Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun.* 290:47-52.

-Nelson AG, Day R, Glickman-Weiss EL, Hegsted M, Kokkonen J, Sampson B. (2000).

Creatine supplementation alters the response to a graded cycle ergometer test.

*European Journal of Applied Physiology* 83(1):89-94.

-Passaquin AC, Renard M, Kay L, Challet C, Mokhtarian A, Wallimann T, Ruedg UT. (2002). Creatine supplementation reduces skeletal muscle degeneration and enhances mitochondrial function in mdx mice. *Neuromuscul Disord.* 12(2):174-82.

-Pulido SM, Passaquin AC, Leijendekker WJ, Challet C, Wallimann T, Ruedg UT. (1998).

Creatine supplementation improves intracellular Ca<sup>2+</sup> handling and survival in mdx skeletal muscle cells.

*FEBS Lett.* 439(3):357-62

-Rico-Sanz J, Mendez Marco MT. (2000). Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32(2):379-85.

-Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG, Kraemer WJ, Meyer RA, Spriet LL, Tarnopolsky MA, Wagenmakers AJ, Williams MH (2000). American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Medical Sciences in Sports and Exercise* 32(3):706-717.

-Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM (1992)

Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis.

*Biochemical Journal.* 281 ( Pt 1):21-40. Review.

-Wallimann, T. Schlattner, U., Guerrero, L., and Dolder, M. (1999).

The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age!

In the book: *Guanidino Compounds: Volume 5* (edited by A.Mori, M. Ishida, and J.F. Clark) Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp 117-129.

-Watanabe A, Kato N, Kato T. (2002). Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neuroscience Research* 42(4):279-285

-Wyss M, Schulze A. (2002). Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease?

*Neuroscience* 112(2):243-60

**Zellschützende Wirkung von Creatine *in vitro*, *in situ* und *in vivo***

**Creatine-Kinase und Creatine sind fuer die normale Funktion des Gehirns essentiell und schuetzen Gehirn und Nervenzellen vor zellulaeren Stressoren (NEUROPROTEKTION)**



**gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch**



### **Creatine Kinase und Creatine in Gehirn und Nervenzellen**

Creatine Kinase (CK) und Creatine (Cr) erfüllen zusammen wichtige Funktionen im Gehirn und in den Nervenzellen (Wallimann and Hemmer 1994) und sind fuer die mentale Konzentration (Watanabe et al. 2002), fuer Lernen und Gedächtnis (Jost et al. 2002), sowie generell fuer die Energieversorgung von Nervenzellen essentiell (Wallimann et al. 1992; Wyss and Schulze 2002). CK wird in allen Nervenzellen exprimiert, ist aber in besonders hohen Konzentrationen in denjenigen Gehirnregionen lokalisiert, die mit den obigen Funktionen assoziiert sind (Kaldis et al. 1996). Der Phaenotyp von transgenen Mäusen, denen das CK-System im Gehirn fehlt (sogenannte knock-out Mäuse, die keine funktionierenden Gene fuer BB-CK und mitochondriale CK mehr haben) zeigt deutliche Störungen dieser Tiere im Lernverhalten in der Gedächtnisfunktion, sowie allgemeine Verhaltensstörungen und eine erhöhte Anfälligkeit fuer epileptische Anfälle (Jost et al. 2002). Creatine ist eine prominente, natürliche chemische Substanz (Holtzman et al. 1997), die schon im Gehirn von Neugeborenen vorkommt (Pouwels 1999) und die essentiell wichtig fuer die Funktion dieses energetisch anspruchsvollen Organs ist (Hahn et al. 2002). Neulich wurden Patienten entdeckt, die auf Grund eines genetischen Defektes keinen funktionellen Creatine-Transporter (CRT) mehr herstellen koennen (Salomons et al. 2001). Der CRT (Walzel et al. 2002) sorgt dafür, dass Creatine ins Gehirn transportiert wird. Fehlt dieser Transporter, oder ist er defekt, kann kein Creatine ins Gehirn aufgenommen werden. In der Tat kann bei Patienten mit diesem Gendefekt im CRT-Gen weder Phospho-Creatine (PCr), die Hoch-Energieform von Creatine, noch Creatine, im Gehirn nachgewiesen werden und die Patienten zeigen schwere Störungen in der Sprachentwicklung, mentale Retardationen, sowie epileptische Anfälle und progressiver Hirnatrophie (Hahn et al. 2002). All diese Daten weisen darauf hin, dass das CK-System und somit auch Creatine nicht nur in Muskelzellen, sondern auch im Gehirn und in Nervenzellen essentielle Funktionen erfüllen, die fuer eine vollumfängliche Funktionstüchtigkeit dieser Zellen unabdingbar sind (Wallimann et al. 1999; Wyss and Kaddurah-Daouk 2000).

### **Zellschützende, neuroprotektive Wirkung von Creatine**

Eine ganze Anzahl von neueren Publikationen (siehe unten) zeigen eine deutlich zellschützende, neuroprotektive Wirkung von Creatine (Tarnopolsky 2001) entweder in Zellkulturmodellen von neuronalen Zellen (Bewer and Wallimann 2000, Brustovetsky et al. 2002; Kolker et al. 2002) in situ an Hirnschnitten (Wilken et al. 2000), sowie in vivo in verschiedenen Tiermodellen. Creatine erhöht z.B. die Überlebenszeit und verbessert die Funktion der Motorneuronen im Tiermodell fuer amyotrophe Lateralsklerose (ALS) (Klivenyi 1999). Creatine reduziert die Schadenszonen im Rückenmark bei einem Tiermodell fuer Querschnittslähmung (Hausmann et al. 2002), sowie die Sekundärschädigung des Gehirns bei Schädel-Hirn-Trauma (Sullivan et al. 2000). Desweiteren zeigt Creatine eine deutlich zellschützende, neuroprotektive Wirkung in neugeborenen Ratten, die zuwenig Sauerstoff erhalten (Hypoxie / Ischemie), eine Situation die nicht selten bei schwierigen Geburten auftreten kann (Adcock et al. 2002). In neuesten Studien sind auch verschiedene, positive Effekte von Creatine direkt am Menschen, z.B. bei Patienten mit verschiedenen Muskeldystrophien (Tarnopolsky and Martin 1999; Walter et al. 2000, 2002) und mitochondrialen Enzephalomyopathien (Komura et al. 2003) gezeigt worden. Creatine scheint ein grosses und vielfältiges Potential fuer eine ganze Anzahl von Hirn- und Nervenkrankheiten, wie z.B. Multiple Sklerose, Parkinson, Alzheimer etc. zu haben (Tarnopolsky and Beal 2001) und wird dank seinen anti-oxidativen Eigenschaften (Lawler et al. 2002; Kolker et al. 2002) präventiv



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

auch im anti-Aging- (Wyss and Schulze 2002) und Wellness-Bereich eingesetzt werden kann (Tarnopolsky 2000).

#### Referenzen:

- Adcock KH, Nedelcu J, Loenneker T, Martin E, Wallimann T, Wagner BP (2002)  
Neuroprotection of creatine supplementation in neonatal rats with transient cerebral hypoxia-ischemia. *Dev Neurosci.* 24(5):382-388.
- Brewer GJ, Wallimann TW. (2000).  
Protective effect of the energy precursor creatine against toxicity of glutamate and beta-amyloid in rat hippocampal neurons. *J Neurochem.* 74(5):1968-1978
- Brustovetsky N, Brustovetsky T, Dubinsky JM. (2001). On the mechanisms of neuroprotection by creatine and phosphocreatine. *J Neurochem.* 76(2):425-43.
- Hahn KA, Salomons GS, Tackels-Horne D, Wood TC, Taylor HA, Schroer RJ, Lubs HA, Jakobs C, Olson RL, Holden, KR, Stevenson RE, Schwartz CE. (2002).  
X-linked mental retardation with seizures and carrier manifestations is caused by a mutation in the creatine-transporter gene (SLC6A8) located in Xq28. *Am J Hum Genet.* 70(5):1349-1356.
- Hausmann ON, Fouad K, Wallimann T, Schwab ME. (2002)  
Protective effects of oral creatine supplementation on spinal cord injury in rats. *Spinal Cord.* 40(9):449-456.
- Holtzman D, Meyers R, O'Gorman E, Khait I, Wallimann T, Allred E, Jensen F. (1997).  
In vivo brain phosphocreatine and ATP regulation in mice fed a creatine analog. *Am J Physiol.* 272(5 Pt 1):C1567-C1577.
- Jost CR, Van Der Zee CE, In 't Zandt HJ, Oerlemans F, Verheij M, Streijger F, Franssen J, Heerschap A, Cools AR, Wieringa, B.(2002).  
Creatine kinase B-driven energy transfer in the brain is important for habituation and spatial learning behaviour, mossy fibre field size and determination of seizure susceptibility. *Eur J Neurosci.* 15(10):1692-1706.
- Kaldis P, Hemmer W, Zanolla E, Holtzman D, Wallimann T. (1996).  
'Hot spots' of creatine kinase localization in brain: cerebellum, hippocampus and choroid plexus. *Developmental Neurosci.* 1996; 18(5-6):542-554.
- Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT, Bogdanov MB, Klein AM, Andreassen OA, Mueller G, Wermer M, Kaddurah-Daouk R, Beal MF.(1999).  
Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Medicine* 5(3):347-350.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web www.gsfood.ch



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

- Kolker S, Ahlemeyer B, Krieglstein J, Hoffmann GF. (2002).  
Contribution of reactive oxygen species to 3-hydroxyglutarate neurotoxicity in primary neuronal cultures from chick embryo telencephalons. *Pediatr Res.* 50(1):76-82.
- Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, Hanefeld FA. (2003)  
Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies.  
*Pediatr Neurol.* 28(1):53-58.
- Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. (2002).  
Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun.* 290:47-52.
- Pouwels PJ, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, Frahm J.(1999).  
Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS *Pediatr Res.* 46(4):474-485.
- Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C. (2001).  
X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome.  
*Am J Hum Genet.* 68(6):1497-1500.
- Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW.(2000).  
Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury.  
*Ann Neurol.* 48(5):723-729.
- Tarnopolsky M, Martin J. (1999).  
Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease.  
*Neurology.* 10;52(4):854-857.
- Tarnopolsky MA. (2000).  
Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly.  
*Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 3(6):497-502. Review.
- Tarnopolsky MA, Beal MF.(2001)  
Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurological disorders.  
*Ann Neurol.* 49(5):561-574.
- Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. (1992).  
Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis.  
*Biochem J.* 281 ( Pt 1):21-40.
- Wallimann T, Hemmer W. (1994). Creatine kinase in non-muscle tissues and cells.  
*Mol Cell Biochem.* 133-134:193-220.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
dreams



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

-Wallimann, T. Schlattner, U., Guerrero, L., and Dolder, M. (1999).

The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age!

In: Guanidino Compounds: Volume 5 (edited by A.Mori, M. Ishida, and J.F. Clark)

Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp 117-129.

-Walter MC, Lochmuller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M, Hennig M, Pongratz D, Muller-Felber W. (2000) Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*. 9;54(9): 1848-1850.

-Walter MC, Reilich P, Lochmuller H, Kohnen R, Schlotter B, Hautmann H, Dunkl E, Pongratz D, Muller-Felber W. (2002) Creatine monohydrate in myotonic dystrophy A double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol*. 249(12):1717-1722.

-Watanabe A, Kato N, Kato T. (2002)

Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation.

*Neurosci Res*. 42(4):279-285.

-Wilken B, Ramirez JM, Probst I, Richter DW, Hanefeld F. (2000)

Anoxic ATP depletion in neonatal mice brainstem is prevented by creatine supplementation.

*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 82(3):F224-227.

-Wyss M, Kaddurah-Daouk R. (2000). Creatine and creatinine metabolism.

*Physiol Rev*. 80(3):1107-1213. Review.

-Wyss M, Schulze A. (2002)

Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience*. 2002;112(2):243-260.

---

---

### **Creatine Kinase & Creatine**

Das Enzym, Creatine-Kinase (CK), das einerseits Creatine (Cr) in energiereiches Phospho-Creatine (PCr) umsetzt und andererseits damit das ATP, welches als universelle Energie-Währung in allen Zellen dient, regeneriert, spielt eine entscheidende Rolle im Energiemetabolismus nicht nur in den Skelett- und Herzmuskeln sondern auch im Gehirn und den Nerven (Wallimann et al. 1992; Wallimann and Hemmer 1994; Schlattner et al. 2005).

Creatine (Cr), eine Guanidino-Verbindung, die nicht gleichzusetzen ist mit Creatinein, Keratin, Carnitin, oder Carotin, ist als natürliche Körpersubstanz weder ein Doping- noch Heilmittel, sondern ein Nahrungsergänzungsmittel, das, falls chemisch rein und richtig dosiert eingenommen, praktisch frei von Nebenwirkungen ist. Cr ist für die normale Funktion des menschlichen Körpers unabdingbar.



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

- 1) Mäuse, denen das Enzym, CK, welches Cr in PCr, oder in umgekehrter Richtung PCr in Cr umwandeln kann, im Gehirn fehlt, zeigen massive neurologische Störungen.
- 2) Patienten, die auf Grund von genetischen Erkrankungen im Cr-Stoffwechsel kein Cr im Gehirn aufweisen zeigen ebenfalls gravierende neurologische Symptome, welche in gewissen Fällen durch Cr Supplementation rückgängig gemacht werden können.
- 3) Cr Supplementation hat eine signifikante zellschützende Wirkung, das heisst, Cr kann Muskel- und Nervenzellen, vor verschiedenen negativen Stressoren schützen. Cr zeigt eine positive Wirkung nicht nur bei diversen muskulären, neuromuskulären und neuro-degenerativen Erkrankungen, sondern auch für den gesunden Menschen (Wallimann 2007; Wyss et al. 2007; Wallimann et al. 2007).

### **Creatine im Sport**

Cr wird von Spitzenathleten und Hobby-Sportlern weltweit als ergogene, leistungssteigernde Substanz in grossen Mengen verzehrt. Nicht nur die Schnellkraft, die maximale Muskelleistung und die Muskelmasse ("lean-body mass" betreffend alle Muskelfasertypen) werden durch Cr verbessert, respektive vergrößert, sondern auch die Ausdauer bei sich wiederholenden maximalen Anstrengungen, sowie auch die Erholungsfähigkeit nach intensivem Training oder Wettkampf, verbessern sich.

### **Creatine für den Alltag**

Orale Cr Verabreichung von 5 Gramm Cr pro Tag, eingenommen während eines Zeitraumes von 6 Wochen, führte in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zu einer deutlichen Verbesserung der Leistung des Kurzzeitgedächtnisses und bei Intelligenztests (Rae et al. 2003). Zudem konnte mit Cr eine Verbesserung der Durchblutung des Gehirns, der mentalen Konzentration, sowie eine Verzögerung der geistigen Ermüdung bei der möglichst schnellen Ausführung von Rechenaufgaben nachgewiesen werden (Watanabe et al. 2002). Somit ist Cr nicht nur für eine normale Funktion des Gehirns unabdingbar, sondern es kann auch die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit des Menschen deutlich erhöhen.

Es gibt erste wissenschaftliche Arbeiten, dass Cr zudem einen Einfluss auf das psychische Befinden haben kann. Probanden, denen vorgängig zum Experiment während 7 Tagen Cr gegeben wurde, fühlten sich nach einem 24- stündigen Schlafentzug mental und stimmungsmäßig signifikant besser, als die Placebo-Gruppe (McMorris et al. 2006).

Auf Grund der zahlreichen Schreiben von Personen, die regelmäßig Cr verzehren, kann man Cr (2-5 Gramm pro Tag) für alle Menschen, die körperlich und geistig sehr beansprucht sind und unter Leistungsdruck des Alltages stehen, sehr empfehlen. Cr ist zudem für Vegetarier, die in den Muskeln (Burke et al. 2003) und wahrscheinlich auch in den anderen Organen signifikant tiefere Creatinewerte aufweisen, unbedingt zu anzuraten. Das trifft auch zu für Personen, z.B. Senioren und Patienten, die deutlich weniger Fleisch und Fisch, die natürlichen alimentären Quellen für Cr, konsumieren, als der Durchschnitt.

### **Creatine für Muskelkrankheiten, Rekonvaleszenz und Rehabilitation**

Da Cr die Rehabilitation der Muskeln nach längerer Bettlägerigkeit, z.B. nach einem schweren Unfall,





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

fördert, ist Cr sicher auch für solche Situationen (Muskelatrophie) ebenso empfehlenswert (Hespel et al. 2001).

Cr ist nicht nur für die Gesundheit und volle Leistungsfähigkeit von Muskeln, Herz und Gehirn wichtig, sondern auch für die Knochen. Es konnte gezeigt werden, dass Cr die Mineralisierung und Differenzierung von Knochenzellen in Kultur stimuliert (Gerber et al. 2005) und direkt beim Menschen, dass Cr zusammen mit körperlicher Tätigkeit oder Training die Knochendichte bei älteren Personen deutlich positiv beeinflusst (Chilibeck et al. 2004). Das heisst, dass Cr Supplementation zusammen mit Vitamin-D Gaben besonders auch für post-menopausale Frauen zur Osteoporose Prävention sinnvoll wäre.

Die Tatsache, dass die Muskelmasse und Muskelkraft mit dem Alter abnehmen, und Cr sowohl diese Faktoren, wie auch die Knochendichte positiv beeinflussen kann, spricht für eine präventive Gabe von Cr bei Senioren und Rekonvaleszenten, damit sie unter anderem gleichzeitig auch weniger sturzgefährdet sind, weil sie sich mit Cr zusammen mit Bewegung mehr Muskelkraft und eine bessere Bewegungskoordination erarbeiten können.

### **Creatine bei neuromuskulären und neurodegenerativen Erkrankungen**

In Zellkulturen und Tierversuchen konnte eine sehr deutliche zellschützende Wirkung von Cr für Muskeln, Gehirn und Nervenzellen in Situationen von Ischämie, traumatische Verletzungen und chronischen Erkrankungen (ALS und Huntington) überzeugend gezeigt werden. Bei Patienten sind unter den verwendeten Dosierungen die Effekte bisher relativ bescheiden, aber durchaus positiv zu bewerten und diverse grossangelegte Studien, z.B. mit Parkinson Patienten, sind in den USA im Gange (siehe Referenzen in Wallimann et al. 2007).

Cr wird in Ermangelung von effektiven Therapien bereits jetzt als Hilfstherapie von sehr vielen Patienten mit Muskelkrankheiten, neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen (ALS, Huntington, MS, Alzheimer, Parkinson, Paraplegiker etc) eingenommen. Da Cr aber offiziell weder Heilmittel- noch Medikamenten-Status hat, sondern eine natürlich vorkommende körpereigene Substanz ist, darf Cr gegenwärtig noch nicht als Heilmittel ausgelobt werden.

### **Creatine und anti-Aging**

Es konnte neulich sehr schön gezeigt werden, dass Cr zusammen mit der Wirkung der mitochondrialen CK Creatine-Kinase in den Mitochondrien (MtCK, Schlattner et al. 2006), die als Kraftwerke der Energieversorgung in der Zelle wirken), die Entstehung von aggressiven Sauerstoff-Radikalen in diesen Organellen deutlich verringert (Meyer et al. 2006). Zellschädigung durch Sauerstoff-Radikale ist mit ein Grund für die Entstehung vieler neuromuskulärer und neurodegenerativer Erkrankungen, sowie auch für das Auftreten von normalen Alterserscheinungen. Die Tatsache, dass Cr, das Energiegleichgewicht in den Zellen und Mitochondrien aufrechterhält und dadurch die Produktion von gefährlichen Sauerstoff-Radikalen unterbindet, was besonders bei Höchstleistungen vorkommt, ist durchaus bemerkenswert, weil Cr dadurch die Zellen schützt. Es ist deshalb durchaus vernünftig anzunehmen, dass sich Cr in Zukunft auch im Wellnessbereich, sowie als präventive anti-Aging Strategie etablieren wird. Die Firma Beiersdorf, hat auf Grund von publizierten Untersuchungen bereits mehrere NIVEA anti-Aging Body Lotionen oder "Energy-Booster" Präparate für die Haut auf den Markt gebracht.





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Creatine ist für die skeletto-muskuläre Gesundheit, das heiss für die Knochen und Muskeln, sowie die geistige Leistungsfähigkeit des Gehirns besonders für ältere Personen und Senioren zu empfehlen (Chilbeck et al. 2005; Watanabe et al. 2002; Rae et al. 2003). Wenn Creatine lebenslang normalen Labor-Mäusen verfüttert wird, bleiben diese gesünder und werden im Durchschnitt älter, wie neueste Daten zeigen (Bender et al. 2007).

### Nebenwirkungen ?

Im Körper eines erwachsenen Menschen, vorwiegend in der Skelett- und Herz-Muskulatur, sowie in der glatten Muskulatur und im Gehirn, den Nerven und anderen Organen (Netzhaut des Auges, Nieren) und Zellen (Photorezeptorzellen, Spermien) sind im ganzen ungefähr 120 bis 150 Gramm Cr vorhanden. Wenn eine Substanz mit einer solchen Prävalenz bedeutsame Nebenwirkungen hätte, müssten wir diese täglich spüren. Cr, das grammweise mit frischem Fleisch und Fisch (5-10 Gramm Cr pro kg), oder in reiner Form als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen wird, hat bis heute keinerlei gravierende Nebenwirkungen gezeigt. Bei Supplementierung mit Cr ist es allerdings wichtig, die angegebene Dosierung nicht zu überschreiten, da sich sonst in seltenen Einzelfällen Muskelkrämpfe und gastro-intestinaler Diskomfort (Blähungen) einstellen könnten. Eventuell auftretende Muskelkrämpfe können durch Einnahme von 100-300 mg Magnesium pro Tag vermieden werden. Personen mit Nierenerkrankungen sollten Cr nur unter ärztlicher Aufsicht einnehmen und zwar nicht weil Cr für die Nieren schädlich wäre, sondern, weil man diese nicht mit übermässiger Ausscheidung von Cr und vor allem dem Zerfallsprodukt Creatinin (Creatinine) belasten möchte.

### Literaturangaben:

#### Neues Buch über Creatine und seine Wirkung:

"Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease" Series: Subcellular Biochemistry , Vol. 46 (2007) (in press) Salomons, Gajja S.; Wyss, Markus (Eds.), Springer Verlag, Approx. 450 p., Hardcover, ISBN: 978-1-4020-6485-2

<http://www.springer.com/dal/home?SGWID=1-102-22-173747344-0&changeHeader=true>

#### Neues Buch über Creatine Kinase Funktion:

"Molecular Systems Bioenergetics: Basic Principles, Organization and Dynamics of Cellular Energetics" (Saks V.A. Editor) Wiley Publisher Co. USA ( in press 2007)

<http://www.wiley-vch.de/publish/dt/books/forthcomingTitles/LS00/3-527-31787-2/?sID=97>

Bender A, Beckers J, Schneider I, Holter SM, Haack T, Ruthsatz T, Vogt-Weisenhorn DM, Becker L, Genius J, Rujescu D, Irmler M, Mijalski T, Mader M, Quintanilla-Martinez L, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Wurst W, Schmidt J, Klopstock T.

Creatine improves health and survival of mice.

Neurobiol Aging. 2007 Apr 6; [Epub ahead of print]

Burke DG, Chilbeck PD, Parise G, Candow DG, Mahoney D, Tarnopolsky M.

Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians.

Med Sci Sports Exerc. 2003 Nov; 35(11):1946-55





gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG.

Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging.* 2005 Sep-Oct;9(5):352-3.

Gerber I, ap Gwynn I, Alini M, Wallimann T.

Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater.* 2005 Jul 15;10:8-22.

Hespeel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Urso B, Greenhaff PL, Labarque V, Dymarkowski S, Van Hecke P, Richter EA. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans.

*J Physiol.* 2001 Oct 15;536(Pt 2):625-33.

McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, Dye L, Hodgson C, Draper N.

Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Mar;185(1):93-103.

Meyer LE, Machado LB, Santiago AP, da-Silva WS, De Felice FG, Holub O, Oliveira MF, Galina A.

Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J Biol Chem.* 2006 Dec 8;281(49):37361-71.

Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC.

Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci.* 2003 Oct 22;270(1529):2147-50.

Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T.

Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2006 Feb;1762(2):164-80.

Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM.

Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J.* 1992 Jan 1;281 ( Pt 1):21-40.

Wallimann T, Hemmer W.

Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem.* 1994 Apr-May;133-134:193-220.



**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland

Wallimann T.

Creatine: a cheap ergogenic supplement with great potential for health and disease  
*Subcell. Biochem.* 2007, 46: (in press)

Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D, Epand RM, Epand RF, Andres RH, Widmer HR, Hornemann T, Saks VA, Agarkova I, Schlattner U.

"The phospho-creatine circuit: molecular and cellular physiology of creatine kinases, sensitivity to free radicals and enhancement by creatine supplementation".

In: *Molecular Systems Bioenergetics: Energy for Life, Basic Principles, Organization and Dynamics of Cellular Energetics* (Saks, V.A., Editor),  
Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2007) (in press)

Watanabe A, Kato N, Kato T.

Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation.  
*Neurosci Res.* 2002 Apr; 42(4):279-85.

Wyss M, Braissant O, Pischel I, Salomons GS, Schulz A, Stöckler S, Wallimann T.

Creatine and creatine kinase in health and disease – a bright future ahead - ?  
*Subcell. Biochem.* (2007), 46: (in press)

K



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)

**GSFOOD-Team**  
dominate your  
**dreams**



gsfood athletes & impressions - gsfood ist the leading brand in nutrition consulting in switzerland



gsfood Nutrition & Consulting - Wartstrasse 6 - 8400 Winterthur - Fon +41522022500 - Web [www.gsfood.ch](http://www.gsfood.ch)