

Kreatinsupplementation bei neuromuskulären Erkrankungen – Biochemische Grundlagen und klinische Aspekte • Stand September 2001

P. Reilich • M. C. Walter

Biochemische Grundlagen

Kreatin und Kreatintransporter

Kreatin ist eine körpereigene Guanidinverbindung, die sowohl durch endogene Synthese in Leber, Nieren und Pankreas als auch durch Aufnahme proteinreicher Nahrung (Fisch, Fleisch) bereitgestellt wird (Tabelle 1; [10]). Die Synthese von Kreatin basiert auf den Aminosäuren Arginin, Glycin und Methionin. Durch das Enzym Amidinotransferase, eine Transaminidase, werden L-Arginin und Glycin in das Intermediärprodukt Guanidinoacetat überführt. Nach Methylierung durch Methionin und dem katalysierenden Enzym Guanidinoacetat-Methyltransferase (GAMT) entsteht Kreatin (Abb. 1 und 2; [9]).

Der Kreatin-Tagesbedarf liegt beim Erwachsenen bei ca. 2 Gramm pro Tag und wird zu je etwa der Hälfte durch die endogene beziehungsweise exogene Zufuhr gedeckt. Die Bedeutung von Kreatin für das neurologische bzw. neuromuskuläre System kommt bei kongenitalen Störungen der Kreatin-Biosynthese besonders zum Ausdruck: durch den Mangel am Enzym GAMT kommt die endogene Produktion von Kreatin nahezu zum Erliegen, was sich bei den betroffenen Kindern klinisch als schwere Entwicklungsver-

zögerung mit mentaler Retardierung, muskulärer Hypotonie sowie extrapyramidalen Störungen und Krampfanfällen zeigt. Durch Supplementation von Kreatinmonohydrat kann hier eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik erreicht werden [31]. Jüngst wurde ein zweiter kongenitaler Defekt der Kreatinsynthese erstmals beschrieben. Es handelt sich dabei um den Arginin-Glycin-Amidinotransferase-Mangel (AGAT) [4]. Die Symptomatik ähnelt dem des GAMT-Mangels und spricht auf Kreatinsubstitution an.

Kreatin wird mittels eines natriumabhängigen Transporters [30] in Nerven- und Muskelzellen aufgenommen. Vermutlich gibt es zwei Isoformen des Kreatintransporters (55 und 70 kDa), die im Skelettmuskel, Herz und ZNS exprimiert werden, und denen noch keine spezifische Aufgabe zugeschrieben wurde. Die Aktivität des Transporters wird durch Insulin verstärkt und durch hohe exogene Kreatinspiegel vermindert, wobei tierexperimentell letzterer Effekt durch eine Downregulation des Transporters erklärt werden konnte – allerdings nur in sehr hohen exogenen Dosen. Bei oraler Applikation von 10 Gramm Kreatinmonohydrat pro Tag über 8 Wochen kann dieser Effekt beim Menschen nicht beobachtet werden [21].

Tabelle 1

Kreatingehalt verschiedener Nahrungsmittel (nach [42])

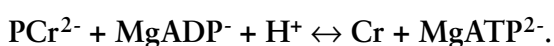
Nahrungsmittel	g/kg
Hering	6,5–10
Lachs	4,5
Thunfisch	4,0
Kabeljau	3,0
Rindfleisch	4,5
Schweinefleisch	5,0
Milch	0,1

Bei dem erst kürzlich beschriebenen x-chromosomalen Kreatin-Transporter-Defekt [28] ähnelt die Symptomatik dem des GAMT-Mangels, jedoch ist hier die exogene Substitution von Kreatin nicht wirksam.

Der Phosphokreatin-Kreislauf

Alle Zellen des menschlichen Körpers sind auf Adenosintriphosphat (ATP) als energiereiche Verbindung angewiesen. Zelluläres ATP wird zum einen durch mitochondriale Oxidation, zum anderen durch die Glykolyse gewonnen.

Zusätzlich spielt Kreatin eine zentrale Rolle im Energiemetabolismus von Muskel- (glatter Muskulatur, Herz- und Skelettmuskulatur) und Nervenzelle. Der Gesamtkreatin-Pool, der bei einem 70 kg schweren Menschen ca. 120 Gramm beträgt, setzt sich intrazellulär zu einem Drittel aus freiem Kreatin und zu zwei Dritteln aus Phosphokreatin zusammen. Phosphokreatin fungiert als eine Art Energiepuffer, in welchem Adenosindiphosphat (ADP) zu ATP rephosphoryliert wird. Dabei katalysiert das Enzym Kreatinkinase die reversible Übertragung einer Phosphatgruppe zwischen Phosphokreatin und Adenosindiphosphat (ADP) in der Reaktion



Es wird angenommen, dass zwischen dem Enzym Kreatinkinase und anderen Protein-

systemen eine funktionelle Koppelung besteht und ADP unmittelbar nach seiner Synthese an Orten erhöhten Energieverbrauchs zu ATP phosphoryliert wird. Das dabei frei werdende Kreatin wiederum diffundiert zurück in die Mitochondrien und wird durch eine membranständige mitochondriale Kreatinkinase zu Phosphokreatin rephosphoryliert. Dieser Kreislauf, in welchem Kreatin und Phosphokreatin als Mediatoren zwischen Orten des erhöhten Energieverbrauchs und der Energiesynthese fungieren, wird als „Phosphokreatin-Kreislauf“ bezeichnet. Seine Aufgabe liegt in der Sicherstellung der Synthese und gleichmäßigen Bereitstellung von ATP (Abbildung 3; [40]).

Aufnahme und Ausscheidung von Kreatin

Kreatin wird direkt aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Bei ausgewogener Ernährung beträgt die täglich aufgenommene Menge ca. 3–4 Gramm. Der Kreatinvorrat eines 70 kg schweren Menschen liegt bei etwa 120 Gramm. Durch exogene Supplementation steigen der Phosphokreatinspiegel sowie die totale Kreatinkonzentration im Skelettmuskel an, wobei durch orale Zufuhr der muskuläre Kreatingehalt um maximal 30 Prozent gesteigert werden kann.

Kreatin wird zu einem kleineren Teil unverändert, zu einem größeren Teil nach der nicht-enzymatischen Metabolisierung zu Kreatinin ausschließlich renal ausgeschieden. Die Urinkonzentration von Kreatin nimmt bei oraler Substitution deutlich zu, während die Kreatininkonzentration im wesentlichen unverändert bleibt. Dies spricht dafür, dass zu hohe aufgenommene Dosen unverändert ausgeschieden werden.

Klinische Aspekte**Allgemeines**

Aufgrund seiner Eigenschaften wird Kreatin seit vielen Jahren erfolgreich von Sportlern als Nahrungsergänzungsmittel angewendet. Hierbei wird eine kurzfristige Steigerung von Muskelkraft und -leistung um 10–20 Pro-

zent [36], insbesondere bei intermittierenden oder repetitiven Höchstleistungen erzielt. Daneben wird die Regeneration von Kraft und Leistung bei Sportlern und Untrainierten beschleunigt [5/24/29] und die neuromuskuläre Ermüdung nach Anstrengung verzögert [1]. Diese Effekte lassen sich durch eine geringere Entleerung der Phosphokreatinspeicher [15] und eine erhöhte Sauerstoffaufnahme des Muskels unter Kreatineinnahme [27] erklären. Neben diesen Wirkungen werden ein Zuwachs der Muskelmasse und eine Kalibervergrößerung beider Muskelfasertypen beobachtet [38].

Primäre Muskelerkrankungen

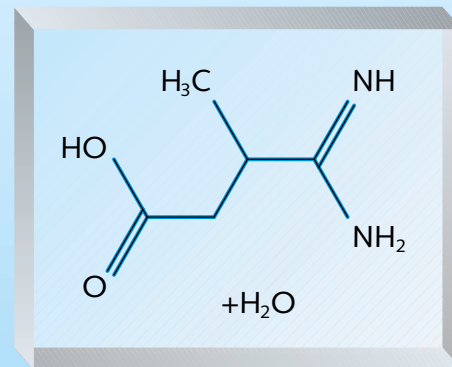
Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei Patienten mit kongenitalen, mitochondrialen und inflammatorischen Myopathien sowie bei Muskeldystrophikern signifikant niedrigere Konzentrationen für Gesamtkreatin (bis zu 15 Prozent) und Phosphokreatin (bis zu 32 Prozent) im Muskel bestehen [2/3/16/33]. Dies lässt sich auf einen konkordant erniedrigten Gehalt an Kreatintransporter-Protein zurückführen und scheint nicht durch eine Verringerung der mitochondrialen Kreatinkinase bedingt zu sein [34].

Erste Untersuchungen an einem gemischten neuromuskulären Patientengut zeigten eine signifikante Verbesserung bei quantitativer und manueller Kraftmessung nach zehntägiger Therapie mit Kreatin [32]. Weiterführende Studien untersuchten den Effekt von Kreatinmonohydrat bei verschiedenen Formen der progressiven Muskeldystrophien, mitochondrialen und metabolischen Myopathien sowie bei Inaktivitätsatrophien.

Kreatin bewirkt neben einer Verbesserung der mitochondrialen Funktion eine Verringerung der Degeneration und eine Verlängerung der Überlebenszeit von Skelettmuskelzellen bei mdx-Mäusen [26]. Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit verschiedenen Formen progressiver Muskeldystrophien (Typen Duchenne, Becker-Kiener, Gliedergürtel und FSH, n=36) zeigte signifikante Verbesserungen von Muskelkraft und

Abbildung 1

Struktur von Kreatinmonohydrat



Alltagsaktivitäten, jedoch keinen Einfluss auf die Lungenfunktion nach Gabe von Kreatin über 8 Wochen [41].

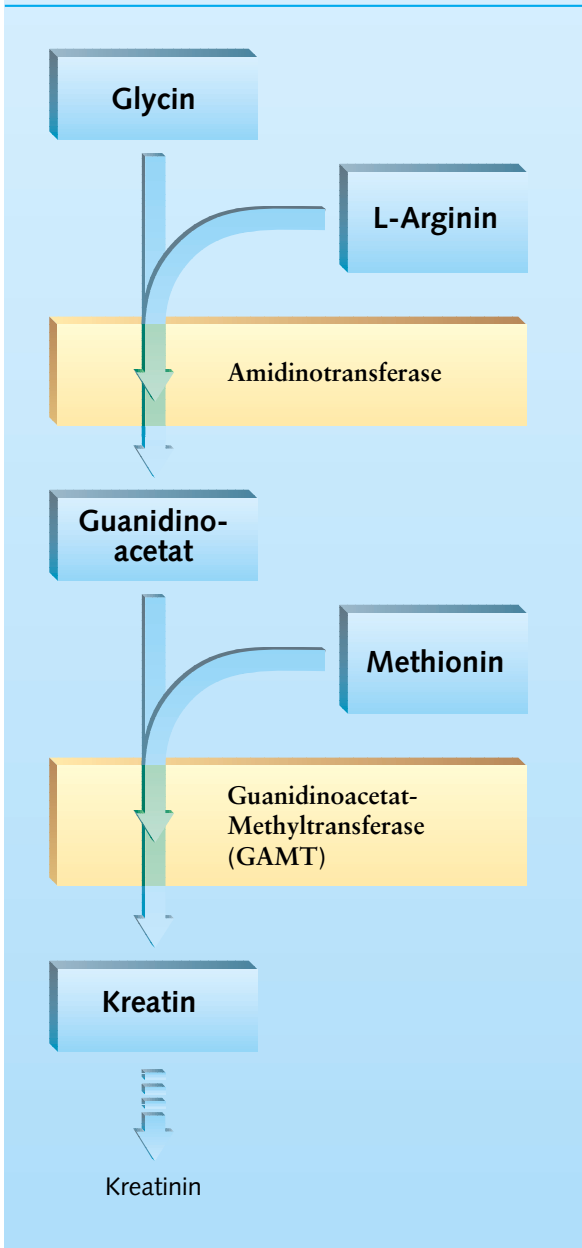
Über den Effekt von Kreatin bei mitochondrialen Zytopathien bestehen widersprüchliche Daten. Während bei Patienten mit MELAS bzw. mitochondrialer Myopathie (n=7) eine Verbesserung der Maximalkraft nach 2-wöchiger Therapie beobachtet werden konnte [35], zeigte eine andere Studie über 4 Wochen bei Patienten mit chronisch progredienter externer Ophthalmoplegie (CPEO) bzw. mitochondrialer Myopathie (n=16) keinen Effekt [13]. Da beide Studien aufgrund verschiedener Diagnosen, Erkrankungs- und Beobachtungsdauer nur schwer miteinander vergleichbar sind, bleiben die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten, um die Wirksamkeit bei dieser Gruppe endgültig beurteilen zu können.

In der Gruppe der metabolischen Myopathien wurde bei Patienten mit McArdle-Erkrankung (n=9) nach 5-wöchiger Substitution eine verstärkte Mobilisation der Phosphokreatinspeicher nachgewiesen und bei mehr als der Hälfte der Patienten konnten die belastungsabhängigen Myalgien deutlich verbessert werden [39].

Zusammenfassend ist nach derzeitigem Stand der Literatur die Gabe von Kreatin als symptomatisches Therapeutikum bei den pro-

Abbildung 2

Schematische Darstellung der Synthese von Kreatin



gressiven Muskeldystrophien sowie der McArdle-Erkrankung gerechtfertigt. Ein Therapieversuch bei mitochondrialer Zytopathie kann durchgeführt und nach individueller Beurteilung fortgeführt werden. Für eine Vielzahl anderer Erkrankungen, z.B. den inflammatorischen Myopathien, der Gruppe der kongenitalen Myopathien oder der Inaktivitätsatrophien, bestehen theoretische Hinweise auf einen möglichen positiven therapeutischen Nutzen, jedoch fehlen bisher aussagekräftige Studien.

Weitere Erkrankungen

Die Gabe von Kreatinmonohydrat beim transgenen Mausmodell (G93A) für die familiäre Form der amyotrophen Lateralsklerose zeigte einen signifikanten und dosisabhängigen positiven Effekt auf die Überlebenszeit der Tiere sowie auf die Degeneration der Vorderhornzellen [12]. Der Grund für die neuroprotektive Wirkung wird in einer direkten Wirkung auf zellapoptotische Mechanismen auf mitochondrialer Ebene vermutet. Derzeit sind zwei klinische Studien noch nicht abgeschlossen, so dass eine Übertragung der positiven Resultate auf den Menschen noch nicht möglich ist. Da Kreatin bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose zwei potentielle Ansatzpunkte, die Nerven- und die Muskelzelle, hat und seine Wirkung hier entfalten könnte, hat sich unter Berücksichtigung des günstigen Nebenwirkungsprofils und unter Umgehung der derzeitigen Datenlage die Substitution von Kreatin als additives symptomatisches Therapeutikum bei der ALS etabliert. Zur endgültigen Beurteilung bleiben jedoch die Ergebnisse der noch ausstehenden Studien abzuwarten

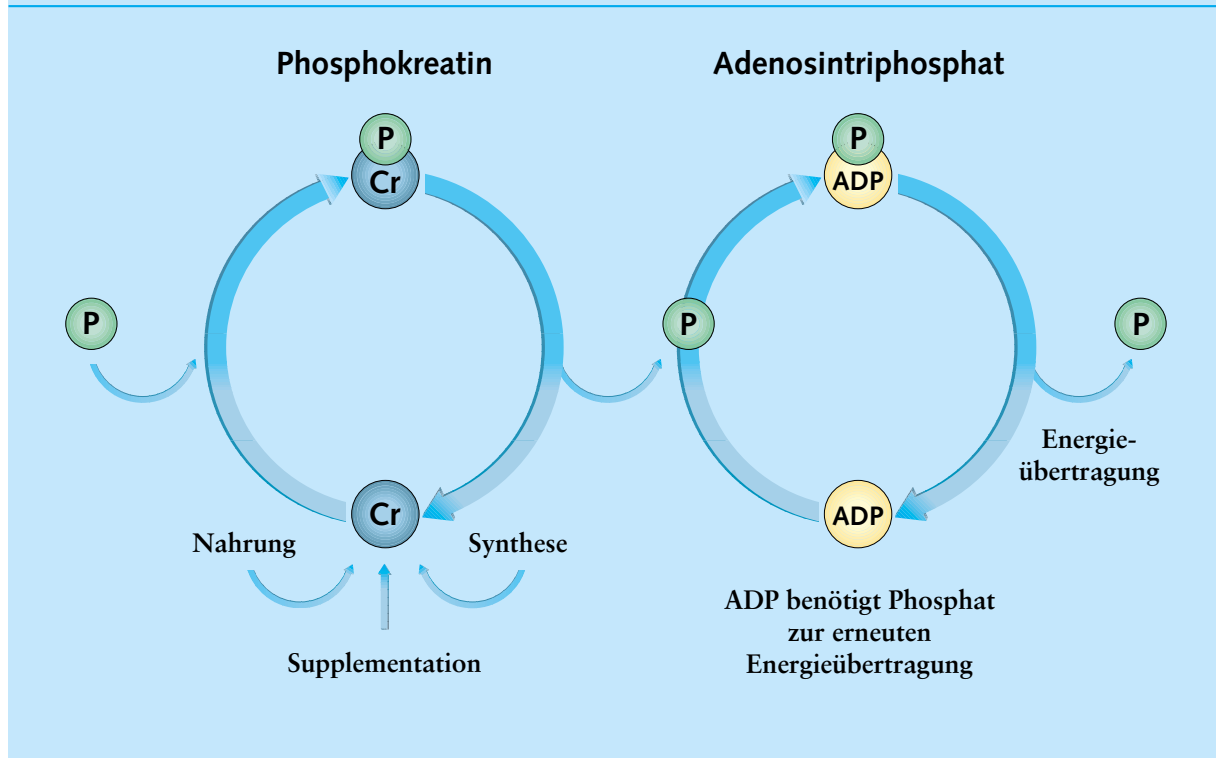
Eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bei Patienten mit hereditärer sensomotorischer Neuropathie (HSMN I und II, n=39) zeigte jüngst, dass die 4-wöchige Substitution von Kreatin weder die Muskelkraft noch funktionelle Bewegungsabläufe beeinflussen konnte [7].

Praktische Hinweise

Die Einnahme von Kreatinmonohydrat zur symptomatischen Therapie oben genannter neuromuskulärer Erkrankungen erfolgt als Pulver, welches in reichlich Flüssigkeit (z.B. Wasser, Tee, Saft) zu lösen ist. Lauwarme Getränke verbessern die Lösbarkeit der Substanz. Die gleichzeitige Einnahme von coffeinhaltigen Getränken ist möglichst zu vermeiden, da die intrazelluläre Aufnahme von Kreatin durch gleichzeitige Coffeinaufnahme gehemmt werden kann [37]. Die Therapie beginnt mit einer Ladephase, gefolgt von einer Erhaltungsdosis. Erwachsene be-

Abbildung 3

Schematisierte Wirkungsweise von Kreatin (Cr)



ginnen mit 10 Gramm Kreatinmonohydrat, verteilt auf 2–3 Tagesdosen, Kinder bis 12 Jahre mit 6 Gramm pro Tag. Nach 10 Tagen wird auf die Erhaltungsdosis von täglich 4 Gramm (Kinder: 2 Gramm) umgestellt. Während der Ladephase ist auf eine Tages Trinkmenge von mindestens 2 Litern zu achten. Aufgrund der theoretisch möglichen Downregulierung des Kreatintransporters bei Langzeit-Kreatinsupplementation wird vorsorglich eine 2–4-wöchige Pause nach 3 Behandlungsmonaten empfohlen. Danach erfolgt der Wiederbeginn wie bereits oben beschrieben mit Lade- und Erhaltungsdosis. Alternativ hat sich auch die Gabe an 6 Tagen pro Woche mit 1 Tag Pause durchgesetzt, wobei dann auf die Pause nach 3 Monaten verzichtet werden kann.

Das Nebenwirkungsprofil von Kreatin ist sehr günstig. Die toxikologischen Studien weisen Kreatin als eine nicht akut toxische, gut verträgliche und nicht sensibilisierende Substanz aus [17]. Gesundheitliche Risiken sind aus derzeitiger Sicht unter adäquater Dosierung nicht zu erwarten [22], allerdings

liegen die Beobachtungszeiträume in kontrollierten Studien bei maximal 12 Monaten. Laborchemische Veränderungen von Transaminasen, Retentionsparameter und sonstiger serologischer klinisch-chemischer Parameter wurden beim Menschen selbst in höherer Dosierung nicht beobachtet. In einem Fallbericht eines Kleinkindes wird über das Auftreten einer Kristallurie nach sehr hohen Dosen (30 Gramm täglich) berichtet [17]. Weitere Untersuchungen, inklusive Langzeituntersuchungen, konnten keine schädigende Wirkung auf die Nierenfunktion nachweisen [11/18/23]. Die in zwei weiteren Fallberichten beschriebene Nierenfunktionsstörung bei vorgeschädigter Niere [14] bzw. interstitielle Nephritis [25] nach Kreatinsupplementation können einen direkten Zusammenhang nicht belegen.

Kreatin führt zu einem Anstieg der fettfreien Körpermasse (lean body mass) [22] und zu einer Steigerung der Proteinsynthese [6]. Zusätzlich wird über eine geringe Wassereinlagerung, bedingt durch die osmotischen Eigenschaften und den Co-Transport von Chlo-

rid bei intrazellulärer Aufnahme von Kreatin [8] berichtet. Aus diesen Gründen wird regelmäßig eine Gewichtszunahme von bis zu 2 kg unter Kreatineinnahme beschrieben.

Selten kann es durch die osmotischen Wirkungen von Kreatin zu geringgradigen gastro-intestinalen Beschwerden wie Blähungen oder Durchfall kommen [22], welche unter ausreichender Flüssigkeitszufuhr jedoch wieder rückläufig sind.

Sehr selten kann es zu Muskelkrämpfen [22] kommen, die durch den Umsatz von Magnesium bei der Kreatinkinase-Reaktion sowie mangelnder Flüssigkeitsaufnahme erklärt werden und erfolgreich mit Magnesiumpräparaten behandelt werden können.

Aufgrund derzeit unzureichender Erfahrungen bei Patienten mit vorbekannter Nierenschädigung sollte Kreatinmonohydrat bei dieser Personengruppe nicht verabreicht werden [17]. In geringerem Anteil kann Kreatin, zum grössten Anteil jedoch sein Abbauprodukt Kreatinin durch starkes Erhitzen bei ca. 200–250°C zu karzinogenen Präkursoren denaturiert werden [43], die für die gesundheitlichen Risiken von stark gegrilltem Fleisch unter anderem verantwortlich gemacht werden. Es muss betont werden, dass dieser Effekt nicht auf die Substitution von Kreatinmonohydrat übertragen werden kann. Bei ausführlicher Analyse aller bisher veröffentlichten Arbeiten muss zusammenfassend geschlossen werden, dass Kreatinmonohydrat nach derzeitigem Wissen keine krebserregenden, sondern im Gegenteil tierexperimentell antiproliferative Eigenschaften entfaltet [19/20].

Zur Frage möglicher Langzeit-Nebenwirkungen von Kreatin bei neuromuskulären Erkrankungen sind weitere klinische Studien als sinnvoll zu erachten.

Literatur

- [1] Aaserud R, Gramvik P, Olsen SR, Jensen J: Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8:247–251.
- [2] Argov Z, Taivassalo T, De Stefano N, Genge A, Karpati G, Arnold DL: Intracellular phosphates in inclusion body myositis – a 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Muscle Nerve* 1998; 21:1523–1525.
- [3] Arnold DL, Taylor DJ, Radda GK: Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1985; 18:189–196.
- [4] Bellarmine-Item C, Stöckler-Ipsiroglu S, Stromberger C, Mühl A, Alessandri MC, Bianchi MC, Tosetti M, Fornai F, Cioni G: Arginine: Glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1127–1133.
- [5] Bosco C, Tihanyi J, Pucspk J, Kovacs I, Gabossy A, Colli R, Pulvirenti G, Tranquilli C, Foti C, Viru M, Viru A: Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int J Sports Med*. 1997; 18:369–372.
- [6] Clark JF: Creatine and phosphocreatine: a review of their use in exercise and sport. *J Athl Training* 1997; 32:45–50.
- [7] Doherty TJ, Loughheed K, Markez J, Tarnopolsky MA: Creatine monohydrate does not increase strength in patients with hereditary neuropathy. *Neurology* 2001; 57:559–560.
- [8] Guerrero-Ontiveros ML, Wallimann T: Creatine supplementation in health and disease. *Mol Cell Biol* 1998; 18:427–437.
- [9] Guthmiller P, Van Pilsum JF, Boen JR, McGuire DM: Cloning and sequencing of rat kidney L-arginine-glycine amidinotransferase: studies on the mechanism of regulation by growth hormone and creatine. *J Biol Chem* 1994; 269:17556–17560.
- [10] Juhn MS, Tarnopolsky MA: Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. *Clin Sport Med* 1998;18:286–297.
- [11] Kamber M, Koster M, Kreis G, Walker G, Boesch C, Hoppeler H: Creatine supplementation – Part I: Performance, clinical chemistry, and muscle volume. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1763–1769.
- [12] Klivenyi P, Ferrante RJ, Matthews RT, Bogdanov MB, Klein AM, Andreassen OA, Mueller G, Wermer M, Kaddurah-Daouk R, Beal MF: Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med* 1999; 5:347–350.

- [13] Klopstock T, Querner V, Schmidt F, Gekeler F, Walter MC, Hartard M, Henning M, Gasser T, Pongratz D, Straube A, Dieterich M, Muller-Felber W: A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases. *Neurology* 2000; 55:1748–1751.
- [14] Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE: Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N Engl J Med* 1999, 340:814–815.
- [15] Kreis R, Kamber M, Koster JM, Felblinger J, Slotboom J, Hoppeler H, Boesch C: Creatine supplementation – Part II: in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1770–1777.
- [16] Matthews RT, Allaire G, Shoubridge EA, Karpati G, Carpenter S, Arnold DL: In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. *Neurology* 1991; 41:114–120.
- [17] Mertschenk B, Gloxhuber C, Wallimann T: Gesundheitliche Bewertung von Kreatin als Nahrungsergänzungsmittel. *Deutsche Lebensmittelrundschau* 2001; 7:250–257.
- [18] Mihic S, MacDonald JR, McKenzie S, Tarnopolsky MA: Acute creatine loading increases fat-free-mass, but does not affect blood pressure, plasma creatine, or CK activity in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 291–296.
- [19] Ohira Y, 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; 1243:367–372.
- [20] Ohira Y, 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; 1097:117–122.
- [21] Parise G, Parshad A, Wallimann T, Tarnopolsky MA: The effect of creatine mtCK and CreaT protein expression following resistance training. *Can J Appl Physiol* 2000; 25:396.
- [22] Poortmans JR, Francaux M: Adverse effects of creatine supplementation; fact or fiction? *Sports Med* 2000; 30:155–170.
- [23] Poortmans JR, Francaux M: Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1108–1110.
- [24] Prevost MC, Nelson AG, Morris GS: Creatine supplementation enhances intermittent work performance. *Res Q Exerc Sport*. 1997; 68:233–240.
- [25] Pritchard NR, Kalra PA: Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 1998; 251:1252–1253.
- [26] Pulido SM, Passequin AC, Leijendekker WJ, Challet C, Wallimann T, Ruegg UT: Creatine supplementation improves intracellular Ca²⁺ handling and survival in mdx skeletal muscle cells. *FEBS Lett* 1998; 439:357–362.
- [27] Rico-Sanz J, Mendenz Marco MT: Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:379–385.
- [28] Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C: X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:1497–1500.
- [29] Schneider DA, McDonough PJ, Fadel PJ, Berwick JP: Creatine supplementation and the total work performed during 15-s and 1-min bouts of maximal cycling. *Aust J Sci Med Sport* 1997; 29:65–68.
- [30] Sora I, Richman J, Santoro G, Wei H, Wang Y, Vanderah T, Horvath R, Nguyen M, Waite S, Roeske WR: The cloning and expression of a human creatine transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204:419–427.
- [31] Stockler S, Hanefeld F, Frahn J: Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism. *Lancet* 1996; 348:789–790.
- [32] Tarnopolsky M, Martin J: Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology* 1999; 52:854–857.
- [33] Tarnopolsky MA, Parise G: Direct measurements of high energy phosphat compounds in patients with neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 1999; 22:1228–1233.
- [34] Tarnopolsky MA, Parshad A, Walzel B, Schlattner U, Wallimann T: Creatine transporter and mitochondria creatine kinase protein content in myopathies. *Muscle Nerve* 2001; 24:682–688.
- [35] Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR: A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve* 1997; 20:1502–1509.
- [36] Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG, Kraemer WJ, Meyer RA, Spriet LL, Tarnopolsky RA, Wagenmakers AJ, Williams MH: The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Consensus statement of the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:706–717.
- [37] Vandenberghe K, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vanstapel F, Hespel P: Inhibition of muscle phosphocreatine resynthesis by caffeine after creatine loading. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:249.
- [38] Volek JS, Duncan ND, Mazetti SA, Staron RS, Putukian M, Gomez AL, Pearson DR, Fink WJ, Kraemer WJ: Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:1147–1156.
- [39] Vorgerd M, Grehl T, Jager M, Muller K, Freitag G, Patzold T, Bruns N, Fabian K, Tegenthoff M, Mortier W, Luttmann A, Zange J, Malin JP: Creatine therapy in myophosphorylase deficiency (McArdle disease): a placebo-controlled crossover trial. *Arch Neurol*. 2000; 57:956–63.

- [40] 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; 281: 21–40.
- [41] Walter MC, Lochmuller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M, Hennig M, Pongratz D, Muller-Felber W: Creatine monohydrate in muscular dystrophies: a double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* 2000; 54:1848–1850.
- [42] Williams MH, Kreider RB, Branch JD: Creatine, the power supplement. Champaign, Illinois, USA: Human Kinetics 1999.
- [43] Wyss M, Kaddurah-Daouk R: Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000; 80:1107–1213.



**Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.**

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Telefon: 07665/94470

Anschrift der Verfasser:

Herr Dr. med. Peter Reilich
Frau Dr. med. Maggie C. Walter
Friedrich-Baur-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München



Aventis Pharma Deutschland GmbH

Geschäftseinheit:

Praxis Innovation
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Telefon 069 · 305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Kreatinsupplementation bei neuromuskulären
Erkrankungen – Biochemische Grundlagen
und klinische Aspekte · Stand September 2001

Konzeption und Gestaltung

DECON Design Contor GmbH
Frankfurt am Main

ARCIS Verlag GmbH · München

ISSN 0949–1503

6. Jahrgang