

Kreatin in der Allgemeinmedizin

Mehr Energie – mehr Leistung

Kreatin ist mehr als eine «triviale» Substanz, denn es besitzt heute ein dank Grundlagenforschung überzeugendes wissenschaftlich breit dokumentiertes, Wirkungsspektrum (6, 19, 176, 178). Kreatin fördert nicht nur die Muskelbildung und steigert die Muskelkraft, sondern erhöht gleichzeitig die körperliche und psychische Leistungsfähigkeit (Kognition, Lernen, Gedächtnis und Stresstoleranz) und verbessert die Erholungszeiten nach sportlichen Aktivitäten.

THEO WALLIMANN

Kreatin ist eine natürliche Körpersubstanz, die nicht gleichzusetzen ist mit Kreatinin (Creatinine, Crn), Keratin, Carnitin oder Carotin. Kreatin ist in zahlreiche wichtige physiologische Abläufe involviert (168, 176, 178) und daher für die Funktionsfähigkeit des menschlichen Organismus, insbesondere des Gehirns, unabdingbar (130, 144). Der Körper eines 75 kg schweren Erwachsenen enthält etwa 120 bis 150 g Kreatin, das sich vorwiegend in den Skelettmuskeln, im Herzmuskel und im Gehirn befindet. In den schnellen, weissen und vorwiegend glykolytisch arbeitenden Muskelfasern findet man eine totale Kreatinkonzentration (Kreatin plus Phosphokreatin) von bis zu 50 mmol/l (165, 176).

Kreatin fördert die Muskelbildung und erhöht die Muskelmasse

Muskelfasern werden während der normalen Muskeldifferenzierung oder bei Regeneration nach Muskelverletzungen aus sich rasch teilenden Muskelvorläuferzellen, den sogenannten Myoblasten (28) respektive Satellitenzellen (106, 162), gebildet. Durch Fusion der individuellen Vorläuferzellen entstehen vielkernige Synzytien (sog. Myotuben), in denen sich der kontraktile Apparat der Muskelfasern ausbildet. Für alle diese Prozesse, also die Proliferation und Fusion der Vorläuferzellen und

deren Differenzierung zu Muskelfasern sowie für die Synthese der Muskelproteine, wird viel Energie benötigt. Dabei spielen Kreatinkinase und Kreatin eine wichtige Rolle (165, 168). Extern zugeführtes Kreatin unterstützt den Umbau des Zytoskeletts, der für die Fusion der Myoblasten zu Myotuben und deren Differenzierung zu Muskelfasern notwendig ist (28, 101). Zudem wird durch Kreatin die Fusionsrate der Myoblasten erhöht und der Durchmesser der Myotuben vergrössert (28) sowie die Synthese von Muskelproteinen stimuliert (28, 62, 65). Kreatin erhöht die Expression muskelspezifischer Transkriptionsfaktoren, deren Funktion für den Aufbau der Muskelmasse nötig ist (62), und unterdrückt gleichzeitig die Expression von Myostatin, einem Negativregulator für die Muskelmasse (38). Bei Athleten erhöht Kreatin die Expression Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktoren wie IGF-I (> 30%) und IGF-II (> 40%) (36, 129), aktiviert die für den Muskelaufbau essenziellen Stammzellen (32, 162) und beschleunigt die Muskeldifferenzierung über die Aktivierung der Akt/PKB-Signalkaskade (37). Diese Stimulation des Muskelwachstums und damit der fettfreien Magermasse (Lean Body Mass) ist gleichzeitig mit einer Zunahme der Muskelkraft verbunden (62). Die hier unter dem Aspekt Sport beschriebenen Resultate gelten selbstverständlich ebenso für die Rehabilitation von Patienten mit einer Muskelatrophie infolge Immobilisation (61) wie für Patienten mit Muskelerkrankungen, die mit Muskelschwund (150) einhergehen.

..... Merksätze

- Bei Athleten erhöht Kreatin die Expression Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktoren, aktiviert die für den Muskelaufbau essenziellen Stammzellen und beschleunigt die Muskeldifferenzierung.
- Diese Stimulation des Muskelwachstums und der fettfreien Magermasse geht mit einer Zunahme der Muskelkraft einher, die auch im Rahmen der Rehabilitation von Patienten mit Muskelatrophie nach Immobilisation oder mit Muskelerkrankungen genutzt werden kann.
- Es scheint, dass nur eine sehr kleine Personenzahl auf Kreatin mit Muskelkrämpfen oder Blähungen reagiert, und dies fast ausschliesslich bei hohen Dosierungen.

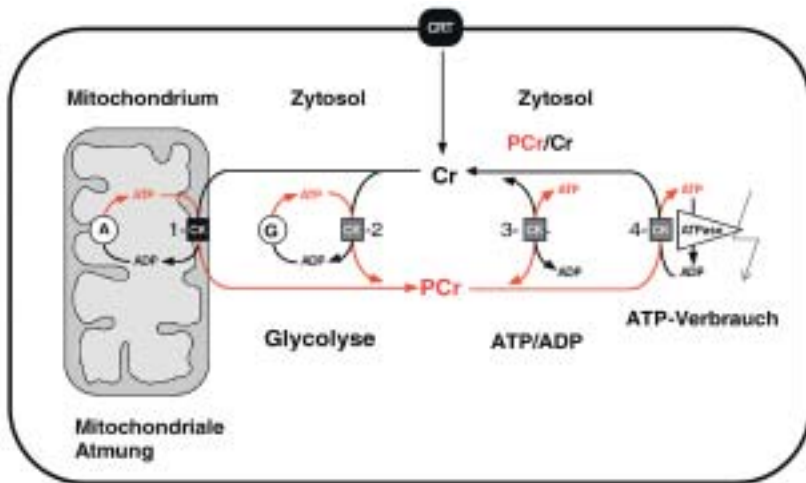


Abbildung: Das Kreatinkinase-/Phosphokreatinsystem: Energiepuffer und Energieshuttle

Das Kreatinkinase-/Phosphokreatinsystem garantiert die zelluläre Energieversorgung. Natürlicherweise nehmen wir einen Teil des Kreatins über die Nahrung auf: durch den Verzehr von Fleisch und Fisch (1-4 g pro Tag). Ein anderer Teil wird in der Niere, im Pankreas und in der Leber synthetisiert (1-2 g pro Tag) und erreicht über das Blut alle Organe. In die Zellen gelangt Kreatin (Cr) durch den Kreatintransporter (CTR). Innerhalb der Zellen wird Kreatin mithilfe des Enzyms Kreatinkinase (CK) phosphoryliert. Auf diese Weise entsteht das energetisch hochwertige Phosphokreatin (PCr). Der grosse Pool von PCr wirkt als Energiespeicher, indem er das Phosphat liefert, das dazu dient, aus ADP (Adenosindiphosphat) oder AMP (Adenosinmonophosphat) ATP (Adenosintriphosphat) zu regenerieren. ATP seinerseits ist der Hauptlieferant von chemischer Energie, welche die Zellen benötigen, um alle ihre Funktionen zu erfüllen. Das Kreatinkinase-/Phosphokreatinsystem hat also eine wichtige Aufgabe in der energetischen Homöostase der Zelle.

(aus: Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, and Wallimann T. (2006) Biochim Biophys Acta. 1762 (2): 164-80, Review)

Kreatin erhöht die Schnellkraft und fördert Ausdauer und Regeneration

Kreatinsupplementation führt zu einem Anstieg der intramuskulären Kreatinkonzentration und einem verbesserten Energiestatus durch Erhöhung des Phosphokreatin/ATP-Verhältnisses (PCr/ATP) (160). Dadurch können die Muskelzellen länger auf energetisch effizienterem Niveau arbeiten. Zusammen mit dem Befund, dass Kreatin den Muskelfaserquerschnitt aller Muskelfasertypen, einschliesslich der oxidativen Typ-I-Ausdauerfasern, vergrössert (148, 163), verhilft die bessere Aufladung der «Muskelbatterien» nicht nur zu einer Steigerung der Muskelschnellkraft (54, 71, 83) und einer kürzeren Relaxationszeit (161), sondern auch zu einer besseren repetitiven Maximalkraftleistung (163). Zusätzlich erhöht Kreatin die Ausdauerleistung (70, 97), verzögert die Ermüdungsschwelle (141, 145) und verbessert die Erholung nach intensiver Belastung (62, 140). Die Tatsache, dass Kreatin, falls zusammen mit Kohlehydraten nach intensivem Training eingenommen (26, 73), nicht nur zu einer Erhöhung des Phosphokreatin-Spiegels (53), sondern auch zu einer signifikanten Akkumulation von Glykogen in den Muskeln führt (121, 134), ist für die Ausdauerleistung ebenfalls relevant. Mit dieser Strategie wird der optimale Effekt von Kreatin erreicht (23, 26, 73).

Zudem werden durch die Kreatinzufuhr die Blutparameter für Muskelentzündung und Muskelkater nach Ausdauerleistungen signifikant erniedrigt (10, 128). Schliesslich steigt durch Interferenz von Kreatin mit dem zentralen Serotonin- und Dopaminsystem die Wahrnehmungsgrenze des Athleten für Erschöpfungszustände (58, 141). Neulich wurde gezeigt, dass Kreatin die Konzentration von Carnosin in den Muskeln er-

höht, was die Resistenz gegen Muskelermüdung verstärkt (40). Diese neuen, zusätzlichen, teilweise indirekten Effekte von Kreatin dürften für Ausdauersportler von Interesse sein, ebenso wie die Tatsache, dass Kreatin die Rekrutierung und Differenzierung von Muskelsatellitenzellen aktiviert (106, 162). Diese Zellen sind nämlich für die Reparatur von Muskelschäden verantwortlich, wie sie bei intensivem Sport häufig auftreten.

Diese Kreatin-bedingten Faktoren, zusammen mit der durch Kreatin verbesserten Erholung nach erschöpfender Leistung (140), wirken insgesamt ebenfalls leistungssteigernd im Ausdauerbereich und ermöglichen den Athleten unter anderem eine signifikante Erhöhung der Trainingskadenz (24). Bei einem kleinen Prozentsatz von Athleten, den Non-Respondern, scheint Kreatin nur wenig zu wirken (148). Ob das auf eine gleichzeitige Einnahme von Kreatin und Koffein zurückzuführen ist (159), ist eher fraglich (41).

Kreatin für Gehirn und Nerven

Obwohl das Gehirn nur rund 2 Prozent unseres Körpergewichts ausmacht, kann es bis zu 20 Prozent des gesamten Körperenergieumsatzes beanspruchen (138). Das energetische Gleichgewicht der einzelnen Hirnzellen und deren Energieversorgung sind für die optimale Funktionsfähigkeit des ZNS von entscheidender Bedeutung. Hier spielen das Kreatin-Kinase-System und Kreatin selbst eine wichtige Rolle (2, 6, 168, 178), ebenso für die Funktion der mit dem Gehirn verbundenen Sinneszellen, wie beispielsweise die Fotorezeptoren der Netzhaut (166) oder die Haarzellen des Innenohrs (137). Die Kreatinzufuhr (5 g/Tag) unterstützt die Gedächtnis- und Intelligenzleistung (117), verzögert die geistige Ermüdung (170), verbessert die kognitiven Hirnfunktionen unter Stress und erhöht die Stresstoleranz (92, 93), was bei normalen nicht gestressten Personen mit lediglich 2 g Kreatin pro Tag nicht der Fall zu sein scheint (119). Wie bereits erwähnt, zeigen Patienten mit Kreatin-Defizienz-Syndrom schwere neurologische Störungen (130, 144). Wie neuere Untersuchungen belegen, hat Kreatin offenbar auch eine markante neuroprotektive Wirkung und ist so in der Lage, Neuronen vor diversen Stressoren zu schützen (2, 6, 17, 168).

Kreatin für Vegetarier

Der prähistorische Mensch war eindeutig ein Fleischesser (18, 120). Der moderne Mensch hingegen konsumiert deutlich weniger Fleisch, die Hauptquelle von alimentärem Kreatin. Infolge ihres speziellen Speiseplans nehmen Vegetarier eindeutig zu wenig oder gar kein alimentäres Kreatin ein; höchstens kleinere Mengen via Frischmilch, die den Laktovegetariern zusätzlich fehlen. Dementsprechend sind die Kreatinkonzentra-

tionen in Blut und Muskeln dieser Personen deutlich niedriger als bei Allesessern (24, 172). Interessanterweise profitieren Vegetarier – aber auch andere Personen mit tiefem Kreatingehalt – besonders von einer Kreatinsupplementation, da ihre Kreatinmaximalwerte dadurch stark ansteigen (24, 172). Vegetarierinnen sollte insbesondere während Schwangerschaft und Stillzeit unbedingt eine Kreatinsupplementation empfohlen werden, da die Substanz für die gesunde Entwicklung des Babys, vor allem des kindlichen Gehirns (130, 144), essenziell ist. Kreatin geht von der werdenden Mutter via Plazenta auf den Fötus über und kann so sein Gehirn vor Folgeschäden eines möglichen Sauerstoffmangels (Hypoxia), beispielsweise während einer schwierigen Geburt, schützen, wie kürzlich im Tierversuch gezeigt werden konnte (1, 67).

Kreatin im Alltag bei hohen Leistungsanforderungen

Damit ein Erwachsener seinen täglichen Kreatinbedarf von insgesamt etwa 3 bis 4 g decken kann, muss er pro Tag etwa 300 g Fisch oder Fleisch zu sich nehmen, denn die Eigensynthese des Organismus (in Niere und Leber) beträgt nur 1 bis 1,5 g pro Tag. Diese tägliche Verzehrsmenge ist jedoch recht hoch und wird normalerweise kaum konsumiert, insbesondere nicht von älteren Personen (109, 110, 152) und Vegetariern (24, 152, 172, 178). Dazu kommt, dass heutige Ernährungsrichtlinien beim Fleischverzehr eher für Zurückhaltung plädieren. Von Kreatinsupplementen könnten also auch gesunde Personen profitieren, um beispielsweise den hohen Anforderungen und dem Stress in Alltag und Beruf gerecht zu werden. Von den vielen Supplementen, die heute unter der Bezeichnung «functional food» vermarktet werden, können die wenigsten einen wissenschaftlich dokumentierten Leistungsausweis erbringen wie Kreatin, das nachweislich die physische und psychische Leistungsfähigkeit verbessert (39).

Kreatin für gesundes Altern

Der Alterungsprozess ist mit einer Zunahme des Körperfetts, einer Abnahme der Muskelmasse (Sarkopenie) und einer geringeren Kreatinkonzentration in den Skelettmuskeln (109, 110, 139), im Herzmuskel (82) sowie im Gehirn (74) verbunden, was zur Verminderung der Muskelkraft, der Koordination und der generellen Leistungsfähigkeit führt. Diese Faktoren schränken die Mobilität älterer Menschen ein und erhöhen die Sturzgefahr. Zugleich klagen Senioren oft über allgemeine Müdigkeit und reduzierte geistige Leistungsfähigkeit. Häufig geht der Alterungsprozess zudem mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz einher (2). Aus diesen Gründen scheint eine Kreatinsupplementation bei älteren Menschen indiziert zu sein, zumal gerade Senioren oft wenig Fleisch und damit auch wenig Kreatin konsumieren, was die beschriebenen Probleme zusätzlich verstärken kann, da Kreatin essenziell ist für die normale Funktion von Muskeln und Gehirn. Tatsächlich zeigen ältere Menschen – ähnlich wie Vegetarier – generell einen Trend zu geringerer Kreatinkonzentration (74, 82, 139). Deshalb scheint es durchaus angesagt,

die Wirkungen von Kreatin auf ältere Menschen im Detail zu untersuchen (153).

Kreatin in der Rehabilitation

In einem klinischen Versuch wurde freiwilligen Probanden ein Bein 14 Tage lang von der Hüfte bis zur Zehe durch Gips immobilisiert, was zu einer deutlichen Muskelatrophie und dem Verlust von Muskelkraft führte. Die orale Gabe von Kreatin während der Rehabilitationsphase, verbunden mit Krafttraining, verbesserte sowohl den Wiederaufbau der Muskelmasse als auch der Muskelkraft im Vergleich zur Placebogruppe (mit Krafttraining, aber ohne Kreatin) signifikant (61). Wie bereits beschrieben, stimuliert Kreatin die Expression muskelspezifischer Transkriptionsfaktoren wie MRF4, deren Funktion für den Aufbau der Muskelmasse notwendig ist (62), gleichzeitig wird die Expression von Myostatin, einem Negativregulator für die Muskelmasse, unterdrückt (38). Ausserdem reaktiviert es die für den Regenerationsprozess benötigten Muskelstammzellen (106, 162) und beschleunigt die Muskeldifferenzierung über die Aktivierung von Signalkaskaden (37). Es ist anzunehmen, dass dies auch für die Rehabilitation nach längerer Bettlägerigkeit oder für Paraplegiker gilt. Eine präventive Kreatinsupplementation bereits vor Eintritt ins Spital, beispielsweise bei planbaren chirurgischen Eingriffen, die mit längerem Spitalaufenthalt verbunden sind, könnte vermutlich die Rehabilitationszeit verkürzen.

Ein genereller Gewichts- und Muskelverlust (Kachexie) ist bei Krebspatienten ein signifikanter Morbiditätsfaktor. Eine neue Studie mit pädiatrischen Leukämiepatienten zeigt, dass Kreatin die durch Kortikosteroidbehandlung verursachte Akkumulation von Fettgewebe verhindert und den Body-Mass-Index verbessert (15); ähnliche Resultate wurden mit Darmkrebspatienten unter milder Chemotherapie gezeigt (100).

Bemerkenswert und höchst relevant im Hinblick auf die Rehabilitation sind neue Studien mit Kindern und Jugendlichen nach einem Schädel-Hirn-Trauma, die belegen, dass sich nach Gabe von hoch dosiertem Kreatin (0,4 g/kg/Tag während 6 Monaten) mehrere Outcomeparameter signifikant verbesserten. Dazu gehörten zum Beispiel die Dauer der posttraumatischen Amnesie, die Dauer der Intubation, der Verbleib in der Intensivstation, die Rehabilitation, der Grad der bleibenden Behinderung, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Verhalten und neuropsychologische sowie kognitive Funktionen (123, 124). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Lebensqualität vieler Patienten durch diese einfache, sichere und kostengünstige Intervention mit Kreatin signifikant verbessert werden könnte, wenn die beschriebenen Forschungsergebnisse in Klinik und Praxis endlich zur Kenntnis genommen würden.

Nebenwirkungen von Kreatin?

Der Organismus eines erwachsenen Menschen enthält gesamthaft etwa 120 bis 150 g Kreatin. Trotz anfänglicher Bedenken hat Kreatin, das grammweise mit frischem Fleisch und Fisch (5–6 g/kg, oder in reiner Form als Nahrungsergänzungsmittel) aufgenommen wird, bis heute keinerlei gravierende

Nebenwirkungen gezeigt. Bei einer unabhängigen toxikologischen Studie an Versuchstieren mit massiver Kreatinüberdosierung (bis zu 2 g/kg KG/Tag über 28 Tage, was einer Dosis von 150 g Kreatin für einen Erwachsenen entspräche) liessen sich keine Anzeichen toxischer, mutagener oder kanzerogener Nebenwirkungen erkennen (89, 94). Im Gegenteil, Kreatin und Analoga hemmen sowohl in vitro als auch in verschiedenen Tiermodellen sogar das Tumorstadium (176).

In der Tat zeigt Kreatin ein sehr gutes Sicherheitsprofil, und von den Experten des Council of Responsible Nutrition in Washington, DC, USA, wurde der «Observed Safe Level»-(OSL-) Wert für die chronische Langzeiteinnahme von Kreatin mit 5 g/Tag als sicher bezeichnet (135). Die Autoren betonen, dass eine höhere Kreatindosis (z.B. eine 7- bis 10-tägige Einstiegsdosis von 4-mal 5 g Kreatin pro Tag, wie sie von Sportlern eingenommen wird) aufgrund der gemachten Erfahrung zwar sicher, aber nicht zur Langzeiteinnahme zu empfehlen sei.

Die in den Neunzigerjahren anfänglich durch die Medien hochgespielten «Nebenwirkungen» von Kreatin (z.B. massive Gewichtszunahme, Muskelverletzungen und -krämpfe, Blähungen, Durchfall sowie Leber- und Nierenprobleme), die oft auf zu hohe Dosierung oder die Einnahme von unreinem Kreatin oder eine Kombination von Kreatin mit illegalen Dopingmitteln zurückzuführen waren, haben sich für Kreatin als Monosubstanz in mehreren Studien als haltlos erwiesen (31, 39, 55, 111, 113). Unter anderem wurde beispielsweise festgestellt, dass die Nierenfunktion auch nach dreimonatiger Einnahme von 10 g Kreatin pro Tag nicht negativ beeinflusst wird (56, 84).

Eine neue klinische Studie zeigt, dass dialysepflichtige Nierenpatienten Kreatin nicht nur gut vertragen, sondern unter der Einnahme sogar die Häufigkeit dialysebedingter Muskelkrämpfe zurückging (27).

Es scheint, dass nur eine verschwindend kleine Personenzahl auf Kreatin mit Muskelkrämpfen oder Blähungen reagiert, und dies fast ausschliesslich bei hohen Dosierungen. Bei den wenigen Personen, die nach Kreatinzufuhr trotzdem unter Muskelkrämpfen leiden sollten, lassen sich diese durch gleichzeitige Einnahme von 100 bis 300 mg Magnesium pro Tag verhindern. Deshalb ist ein Kombinationspräparat von Kreatin mit der entsprechenden Magnesiumbeigabe durchaus sinnvoll. Solche wertvollen Präparate mit reinstem Kreatin sind bereits im Handel (siehe www.kre-mag.com). ■

Korrespondenzadresse:

**Dr. Theo Wallimann, Prof. emeritus
Institut für Zellbiologie, ETH Zürich**

Privat: Schürmattstrasse 23

8962 Bergdietikon

Tel. 044-740 70 47,

Fax 044-741 30 08

E-Mail: theo.wallimann@cell.biol.ethz.ch

www.cell.biol.ethz.ch/research/emeriti/wallimann

Interessenlage:

Der Autor deklariert keine Interessenkonflikte. Die Publikation des Originalartikels wurde von Synergen AG unterstützt. Die Kürzung erfolgte mit Einwilligung des Autors durch den Sponsor.

Literatur:

Die angegebenen Referenzen (Nummern) sind unverändert vom Review übernommen. Das entsprechende Literaturverzeichnis finden Sie unter: www.rosenfluh.ch - Online Ausgaben / Ernährungsmedizin SZE Nr. 05.2008: http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/2008-05/11_Kreatin_5.08.pdf

Dies ist eine gekürzte Version des Reviews «Kreatin – warum, wann und für wen?», erschienen in der Schweizerischen Zeitschrift für Ernährungsmedizin (SZE) 5/2008.