

- 28) Aromenverordnung vom 22. Dezember 1981 (BGBl. I S. 1625, 1676), i.d.F. vom 29.1.1998 (BGBl. I S. 230, 298).
- 29) *Quirin, K.-W., D. Gerard, H. Grau und G. Grau*: Hochdruckextraktion mit Kohlendioxid – Eine ideale Methode zur Gewinnung hochwertiger ätherischer Öle. *Seifen – Öle – Fette – Wachse* **113**, 539–544 (1987).
- 30) *Moyler, D. A., R. M. Browning and M. A. Stephens*: CO₂ extraction of essential oils. In: *Spices, Herbs and Edible Fungi* (edited by *G. Charalambous*). Elsevier Verlag Amsterdam-London-New York-Tokyo, S. 145–170 (1994).
- 31) *Moyler, D. A.*: Liquid CO₂ extraction in the flavour and fragrance industries. *Chemistry and Industry* **19**, 660–662 (1988).
- 32) *Moyler, D. A.*: Extraction of essential oils with carbon dioxide. *Flavour and Fragrance Journal* **8**, 235–247 (1993).
- 33) *Moyler, D. A.*: Spices, recent advances. In: *Spices, Herbs and Edible Fungi* (edited by *G. Charalambous*). Elsevier Verlag Amsterdam-London-New York-Tokyo, S. 1–70 (1994).
- 34) *Ehlers, D., S. Hilmer und S. Bartholomae*: Hochdruckflüssigchromatographische Untersuchung von Zimt-CO₂-Hochdruckextrakten im Vergleich mit Zimtblölen. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.* **200**, 282–288 (1995).
- 35) *Ehlers, D., J. Kirchhoff, D. Gerard and K.-W. Quirin*: High-performance liquid chromatography analysis of nutmeg and mace oils produced by supercritical CO₂ extraction – comparison with steam-distilled oils – comparison of East Indian, West Indian and Papuan oils. *Int. J. Food Sci. Technol.* **33**, 215–223 (1998).
- 36) *Ehlers, D., J. Färber, A. Martin, K.-W. Quirin und D. Gerard*: Untersuchung von Fenchelölen – Vergleich von CO₂-Extrakten und Wasserdampfdestillaten. *Dtsch. Lebensm. Rundsch.* **96**, 330–335 (2000).
- 37) *Röther, B.*: Untersuchung von Gewürznelken-CO₂-Hochdruckextrakten im Vergleich mit ätherischen Gewürznelkenölen. Diplomarbeit an der Technischen Fachhochschule Berlin (1997).
- 38) *Stahl E. und W. Schild*: Pharmazeutische Biologie, Fischer Verlag Stuttgart, S. 20–22 (1981).
- 39) *Nguyen, T.*: Untersuchung von Basilikum – Vergleich von CO₂-Extrakten und Wasserdampfdestillaten. Diplomarbeit an der Technischen Fachhochschule Berlin (1999).

Gesundheitliche Bewertung von Kreatin als Nahrungsergänzungsmittel

B. Mertschen¹, Ch. Gloxhuber² und T. Wallimann³

¹Degussa AG, Dr.-A.-Frank-Str. 32, D-83308 Trostberg

²Joseph-Decker-Str. 10, D-83233 Bernau

³Institut für Zellbiologie, ETH Hönggerberg, CH-8093 Zürich

Zusammenfassung

Kreatin ist eine körpereigene Substanz, die beim Menschen in einer Menge von etwa 120 g vorzugsweise in der Skelett-Muskulatur vorkommt und eine große Rolle beim Energietransport spielt. Aufgrund dieser Eigenschaft wird die Substanz seit längerer Zeit im Sport zur Steigerung der Muskelkraft eingesetzt und in Mengen um 20 g/Tag in einer sog. Ladephase über eine Woche und etwa 5–10 g/Tag über die Zeit des Trainings gegeben. Solche Dosierungen führen nach zahlreichen Publikationen zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Gelegentlich wurden leichte Magenbeschwerden und Muskelkrämpfe beschrieben. Untersuchungen der Leber- und Nierenfunktion, die in Einzelfällen durchgeführt wurden, ergaben keine Hinweise auf Schädigungen durch Kreatin. Systematische Studien zur klinischen Toxikologie liegen nicht vor. Da sich in der Literatur keine Berichte über experimentelle toxikologische Untersuchungen finden, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe von Toxizitätsprüfungen mit Kreatin durchgeführt. Aufgrund dieser neuen Daten ist Kreatin weder akut noch subakut toxisch. Es besitzt eine gute lokale Verträglichkeit, wirkt nicht sensibilisierend und erwies sich in Mutationstesten als negativ. Da der größte Teil der eingangs genannten Dosen unmittelbar wieder ausgeschieden wird und es keine Hinweise für einen besonderen Nutzen hoher Dosierungen gibt, wird empfohlen, in einer Aufladephase 10 g/Tag über 8 Tage und als Erhaltungsdosis 5 g/Tag zu geben. Ferner wird vorsorglich angeraten, nach einer längeren Zeit der Kreatingabe einige Wochen zu pausieren.

Summary

Creatine is a substance occurring naturally in the human body. The major proportion of the total Creatine pool is found in skeletal muscle (circa 90 %), heart and brain. The total creatine content in a normal, healthy person of 70 kg is approximately 120 g. Creatine and its phosphorylated form, phospho-creatine, play an important role for cellular energy storage, buffering, and transport. Due to these properties, Creatine supplementation has become very popular in sports among athletes to enhance muscle performance and muscle mass. For this purpose, Creatine is usually taken during a loading phase at 20 g per day for one week and during a maintenance phase at 5–10 g per day during extended periods of training. According to numerous publications, such a supplementation scheme is well tolerated and does not lead to significant side effects. Occasionally, slight gastrointestinal discomfort or muscle cramping were reported. In those reports where liver and kidney functions of healthy athletes were examined specifically, no indications for adverse effects of Creatine on these organs have been noticed. Systematic studies on the clinical toxicology of creatine, however, are not available at present. Since no reports about experimental toxicity studies have been published so far, a series of toxicological examinations was thus performed, the results of which are reported within the scope of this publication. Based on these new data, Creatine did not reveal acute nor subacute toxic effects. The substance is well tolerated locally, as well. Furthermore, Creatine does not act as a sensitizing agent. Finally, no mutagenic effects were observed with Creatine in standardized bacterial mutagenicity tests. Since a significant proportion of the Creatine, taken at the dose levels mentioned above, is immedia-

tely excreted via the kidneys and since there is no evidence that very high dosages of Creatine are more beneficial, a loading dosage of 10 g per day for the first 8 days, to fill-up endogenous creatine pools, and a maintenance dose of 4–5 g per day, during the time after, are thus recommended. In addition, as a precautionary measure, it is advisable, after a prolonged period of Creatine intake (e.g. during 3 months), to take a break for several weeks (e. g. 4 weeks which is the wash-out time to return to original Creatine levels).

Bedeutung von Kreatin im Stoffwechsel

Kreatin gehört zu den essenziellen Bestandteilen des tierischen und menschlichen Körpers. Mithilfe von ATP (Adenosintriphosphat, der universellen Energiewährung in allen biologischen Systemen) und Phosphat wird Kreatin durch das Enzym Kreatinkinase in Phosphokreatin umgewandelt und als solches auf Vorrat gehalten. Bei Energiebedarf kann aus Phosphokreatin dann in einem umgekehrten Vorgang wieder ATP, Kreatin und anorganisches Phosphat produziert werden. Die besondere Bedeutung des Kreatinkinase/Phosphokreatin-Systems ist in seiner Energiepuffer- und Energietransport-Funktion zu sehen. Einerseits wird dadurch das ATP in den Zellen konstant gehalten; andererseits wird der Energietransport von der Glykolyse und von den Mitochondrien (den „Energiefabriken“ in der Zelle, die Fettsäuren oxidieren und dadurch ATP herstellen) zu den energieverbrauchenden Stellen in der Zelle ermöglicht¹⁻⁴.

Für diese Vorgänge besitzt ein 70 kg schwerer Mensch einen Kreatinvorrat von ca. 120 g, wovon der mengenmäßig größte Teil in der Skelett-Muskulatur gespeichert ist. Aber auch im Zentralnervensystem und im Herzen lässt sich Kreatin nachweisen. Zwei Drittel des Kreatins liegen nicht in freier Form, sondern als Phosphokreatin vor. Die Konzentration in der Muskulatur des Menschen (quadriceps femoris) beträgt im Mittel 124,2 mmol/kg Trockensubstanz⁵. Kreatin wird vom Körper in Leber, Niere und Pankreas synthetisiert. Ein Teil der täglich benötigten Menge von ca. 2 g⁶ entstammt der Eigensynthese, ein anderer Teil der Nahrung, wobei die Hauptquellen Muskelfleisch und Fisch sind⁷. Über die Kreatingehalte ausgewählter Nahrungsmittel gibt die Tabelle 1 Auskunft.

Tab. 1 Kreatingehalte in Nahrungsmitteln

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

Ref. nach⁸

Aufnahme von Kreatin und Gewebespiegel

Oral aufgenommenes Kreatin wird als solches aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert⁹. Die tägliche Aufnahme beträgt bei normaler Ernährung 3–4 g. Bei Vegetariern und Veganern ist die Aufnahme von Kreatin über die Nahrung praktisch Null. Die endogene Synthese ist hier die einzige Quelle für Kreatin. Im Serum eines männlichen Kollektivs von Vegetariern (N = 55) wurde ein Mittelwert von 25,1 µmol/l, bei weiblichen Vegetariern (N = 44) ein Mittelwert von 32,4 µmol/l gefunden. Demgegenüber ergaben sich bei Vergleichspersonen mit normaler Ernährung Werte von 40,8 µmol/l für Männer (N = 25) bzw. 50,2 µmol/l für Frauen (N = 35)¹⁰.

In prähistorischen Zeiten, in denen sehr viel mehr Fleisch als heute verzehrt wurde, war die Kreatinaufnahme entsprechend größer. Auch heute ist die Aufnahme von Kreatin bei Volksgruppen, die viel Fleisch verzehren (z. B. Eskimos), weit höher als bei der Durchschnittsbevölkerung. Große Mengen an Fleisch nahmen in der Vergangenheit auch Kraftsportler zu sich, wobei entsprechend hohe Mengen an Kreatin aufgenommen wurden.

Bei Kreatinsupplementation (0,5 g/kg Körpergewicht/Tag, 6 Tage lang) steigt der Phosphokreatinspiegel im Skelettmuskel um 4–6 % an¹¹. Nach einer anderen Untersuchung (20 g Kreatin/Tag, 5 Tage lang) erhöht sich die totale Kreatinkonzentration im Muskel um etwa 20 %, wovon 30 % Phosphokreatin sind⁷. Eine Konzentration von 160 mmol/kg Trockenmuskel scheint die höchste zu sein, die durch Supplementation erreichbar ist¹².

Die Aufnahme von Kreatin in das Gehirn ist regional unterschiedlich. Während die totale Kreatinkonzentration in der grauen Materie nur um ca. 4 % anstieg, wurde eine 11-prozentige Erhöhung in der weißen Materie und ein fast 15-prozentiger Anstieg im Thalamus gemessen¹³. Bei Supplementation mit Kreatin in höheren Dosen wird im Tiermodell die endogene Synthese zurückgefahren, die nach Absetzen von Kreatin wieder ansteigt^{6,12}. Zudem konnte ebenfalls im Tiermodell gezeigt werden, dass eine chronisch (über 3 Monate) hochdosierte Kreatin-Supplementation die Expression des Kreatin-Transporters unterdrücken kann¹⁴, sodass die Aufnahme von Kreatin in die Zellen verringert wird. Bei langdauernder Supplementation mit Kreatin wird deshalb vorsorglich empfohlen, nach etwa drei Monaten eine Pause von einem Monat einzulegen.

Ausscheidung von Kreatin

Kreatin wird im Organismus in einer nicht-enzymatischen Reaktion zu Kreatinin metabolisiert und über die Nieren mit dem Harn ausgeschieden. Die täglich vom normalen Menschen ausgeschiedene Kreatininmenge ist eine konstante Größe, die von der Muskelmasse abhängig ist und zur Nierenfunktionsprüfung herangezogen werden kann. Nach Kreatinsupplementation wurden 40–68 % der verabreichten Menge während der ersten 3 Tage im Harn wieder gefunden⁵. Poortmans et al.¹⁵ berichten, dass nach Kreatinsup-

plementation (20 g/Tag, 5 Tage lang) im Vergleich zu einer Placeboperiode der Harnkreatinspiegel im Mittel um das 90fache und die durchschnittliche Kreatin-Clearance um das 27fache anstieg. Dies entsprach etwa 60 % der oralen Kreatinaufnahme. Kein nennenswerter Einfluss wurde demgegenüber bei den Harnkreatininspiegeln und bei der Kreatinin-Clearance gesehen. Das bedeutet, dass zu viel eingenommenes Kreatin einfach ausgeschieden wird und es deshalb nicht sinnvoll ist, die Dosis beliebig zu erhöhen.

Kreatin beim Sport

Die Rolle von Kreatin für den zellulären Energietransport hat Sportler und Wissenschaftler auf den Gedanken gebracht, reines Kreatin zur Leistungssteigerung im Sport einzusetzen¹⁶⁻²²). Dabei erfolgte die Einnahme von Kreatin z. T. in sehr großen willkürlichen Mengen, die überwiegend wieder unverändert ausgeschieden wurden. Häufig betrug die tägliche Aufnahme über eine Woche 20–30 g als so genannte Ladephase²³); anschließend wurden über einen längeren Zeitraum 10 g pro Tag als Erhaltungsdosis gegeben. Im Allgemeinen gilt für Sportler, dass 20 g/Tag als Aufladedosis über einen Zeitraum von 6–14 Tagen genommen werden und dann als Erhaltungsdosis 5 g/Tag über die gesamte Zeit des Trainings²⁴). Es wird empfohlen, Kreatin zusammen mit einer fettarmen und kohlenhydratreichen Nahrung zu sich zu nehmen²⁵⁻²⁷). Das Einnahmeschema bei der Kreatinsupplementation wird von verschiedenen Gruppen unterschiedlich gehandhabt, wie man beim Studium einschlägiger Publikationen feststellen kann.

Es ist vielfach belegt, dass die Einnahme von Kreatin zu einer Leistungssteigerung von maximal 10–20 % führt (vgl. ²⁸). Man muss aber berücksichtigen, dass diese Leistungssteigerung nur sehr kurzfristig zur Verfügung steht (vgl. ²⁹). Nach wenigen Sekunden wäre die so gespeicherte Energie bereits verbraucht, wenn sie nicht sofort durch den Glykogenabbau und später durch Veratmung von Fettsäuren durch die Mitochondrien wieder ergänzt würde. Abgesehen von der wissenschaftlich mehrfach bewiesenen Steigerung der Muskelkraft und Muskelleistung mit Kreatin, besonders bei repetitiven, intermittierenden Höchstbelastungen, konnte bei Athleten nach Kreatinkonsum, speziell in Kombination mit Krafttraining, auch ein Zuwachs der Muskelmasse und eine Vergrößerung der Durchmesser aller Fasertypen (auch der langsamen, oxidativen Ausdauerfasern) nachgewiesen werden³⁰). Zudem wird nach der Einnahme von Kreatin auch über eine verbesserte Erholung bei Ermüdung oder nach großen Anstrengungen berichtet. Dies kann mit der Tatsache erklärt werden, dass die Phosphokreatin-Konzentration in der Muskulatur von Kreatin supplementierten Probanden vor und nach erschöpfender Muskelarbeit immer höher bleibt als bei Probanden ohne Kreatin³¹). Einen Hinweis, dass eine Kreatin-Supplementation sich auch auf Ausdauerleistungen positiv auswirken kann, zeigt die Tatsache, dass der Zeitpunkt der neuromuskulären Ermüdung durch Kreatin deutlich später ein-

tritt^{20,32}) und die Sauerstoffaufnahme nach einer Kreatin-Supplementation erhöht wird³³).

Nach *Vandenbergh* et al.³⁴) soll die gleichzeitige Einnahme von Coffein mit Kreatin die Aufnahme von Kreatin in die Muskeln und somit dessen Wirkung hemmen.

Verträglichkeit von Kreatin beim Sport und in der Klinik

Beim Studium der Literatur über Leistungssteigerung durch Kreatin fällt auf, dass sich Wissenschaftler und Sportler nur am Rande mit der Frage beschäftigt haben, ob mit der Einnahme hoher Dosen gesundheitliche Probleme verbunden sein könnten. Darauf wurde wohl deshalb verzichtet, weil es sich beim Kreatin um einen körpereigenen Stoff handelt, der auch zu einem beachtlichen Anteil mit der Nahrung aufgenommen wird. Jedoch lagen und liegen die von Sportlern aufgenommenen Mengen weit höher als die über die Nahrung zugeführten.

Bei dieser Vorgeschichte hat offensichtlich niemand bei der gesundheitlichen Bewertung nach klassischen toxikologischen Daten gefragt. Solche liegen über Kreatin in der Literatur bisher ebenso wenig vor wie über altbekannte Nahrungsmittel, Gewürze etc.

Wie bereits erwähnt, existieren in der Literatur zahlreiche Arbeiten, die Eigenschaften und Wirkungen von Kreatin auf dem Sportsektor beschreiben. Diese Arbeiten mussten deshalb dahingehend überprüft werden, ob sie auch Aussagen hinsichtlich der Verträglichkeit beinhalten. Bei dieser Recherche finden sich zahlreiche dokumentierte Fälle von Kreatineinnahme durch Sportler. Im Vergleich hierzu sind die nicht dokumentierten Fallzahlen der tatsächlichen Anwendung im Leistungssport wesentlich höher anzusetzen. Die Kreatin-Supplementation in diesem Bereich nimmt seit Jahren ständig zu. Man kann davon ausgehen, dass eventuell beobachtete gravierende Fälle von Unverträglichkeit auch bekannt geworden wären, zumal selbst geringfügige Nebenwirkungen der Kreatineinnahme beschrieben wurden (vgl. consensus statement of the American College of Sports Medicine²⁸).

Als solche sind geringgradige Magenbeschwerden, z. B. Blähungen, zu nennen, die z. T. dadurch erklärt werden können, dass eine große Menge Kreatinpulver trocken geschluckt wurde³⁵). *Greenhaff* hat sich bereits 1997 zur Frage eventueller Unverträglichkeitsreaktionen bei Kreatin-Supplementation geäußert¹²). Demnach hat eine Einnahme von 20 g/Tag (5 Tage lang) bzw. 10 g/Tag über 51 Tage keine Wirkung auf Serum-Indikatoren der Leber- und Nierenfunktion und bewirkt keine Veränderungen sonstiger klinisch-chemischer Parameter.

Vereinzelte auftretende Muskelkrämpfe³⁶) konnten durch Gabe von Magnesiumpräparaten erfolgreich behandelt werden. Nach *Kreider* et al.³⁷) traten bei einem Kollektiv von 80 Sportlern in der Trainingsphase (eingeteilt in verschiedene Kreatin-Dosisgruppen und Versuchszeiträume im Vergleich zu Placebogruppen) weder Muskelkrämpfe oder Muskelzerrungen noch gastrointestinale Beschwerden auf.

Die fünfjährige Supplementation mit Kreatin in Dosen von $4 \times 5 \text{ g/Tag}$ führte bei Versuchspersonen zu keinen klinisch-chemischen Veränderungen des Blutes³⁸⁾.

Der Frage von Nebenwirkungen wurde auch in einer klinischen Untersuchung nachgegangen, bei der 36 Patienten mit verschiedenen Muskeldystrophien (Typ Becker, Duchenne, Facioscapulo-humeraler MD, Gliedergürtel MD) in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie 10 g Kreatin/Tag (Kinder 5 g Kreatin/Tag) erhielten. Die beiden 8-wöchigen Behandlungszyklen wurden durch ein 3-wöchige Auswaschperiode getrennt. Während der Behandlungen waren keinerlei auffallende Nebenwirkungen zu beobachten, insbesondere keine klinischen oder laborchemischen Zeichen einer zusätzlichen Muskelschädigung oder das Auftreten einer durch Kreatin ausgelösten Kristallurie³⁹⁾.

In einer anderen doppelblinden placebokontrollierten Crossover Studie wurde Kreatin-Monohydrat einer Gruppe von 9 Patienten in einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag (5 Tage) und anschließend 60 mg/kg/Tag (4 Wochen) verabreicht. Außer leichten Kopfschmerzen und leichtem Schwindel bei einem Patienten während der ersten 4 Tage der Kreatingabe wurden keine Nebenwirkungen beobachtet⁴⁰⁾.

Bei künftigen klinischen Studien zu weiteren Krankheitsbildern (neuromuskuläre, neurodegenerative Erkrankungen etc., vgl.⁴¹⁾), empfiehlt es sich, der Frage der Langzeitverträglichkeit von Kreatin besondere Aufmerksamkeit zu widmen⁴²⁾.

Bei einem anekdotischen Fall eines epileptischen Kleinkindes konnte die Anfallsfrequenz durch Verabreichung extrem hoher Kreatindosen (30 g/Tag) drastisch reduziert werden. Die Hochdosierungen führten allerdings zu einer Kristallurie (Kreatinkristalle im Urin)⁴³⁾.

In einer Kurzmitteilung wird der Fall eines Patienten mit akuter interstitieller Nephritis nach Einnahme von Kreatin (20 g/Tag über mehrere Wochen) beschrieben⁴⁴⁾. Nach Flüssigkeitssubstitution normalisierte sich dessen Zustand. Belege für einen kausalen Zusammenhang mit der Kreatin-Supplementation fehlen.

Pritchard und *Kabra* berichten über einen Fall einer Nierenfunktionsstörung bei einem in dieser Richtung bereits Vorgeschädigten, der mit der Kreatin-Supplementation in Zusammenhang gebracht wird⁴⁵⁾. *Greenhaff*³⁵⁾ kritisiert diese Publikation wegen ungenauer Angaben.

Poortmans und *Francaux* führten bei gesunden Männern, die täglich 20 g Kreatin über 5 Tage eingenommen hatten, Nierenfunktionsuntersuchungen durch und fanden keine Abweichungen von der Norm⁴⁶⁾ (vgl. auch¹⁵⁾).

In einer retrospektiven Studie an 9 gesunden Leistungssportlern, die Kreatin in Dosen von 2–30 g/Tag über einen Zeitraum von 10 Monaten bis 5 Jahren einnahmen, haben sich *Poortmans* und *Francaux*⁴⁶⁾ mit der Frage der Nierenverträglichkeit solcher Dosen im Vergleich zu Normalpersonen eingehend befasst. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass solche Gaben bei sonst Gesunden zu keinen Nieren- oder Leberschädigungen führen⁴²⁾.

Eine Gruppe von 10 Studenten erhielt 5 Tage lang täglich 20 g Kreatin. Untersucht wurden die Kreatinausscheidung, die Kreatinkinase und die Leberenzyme im Blut. Keiner dieser Parameter wurde durch die Kreatingabe beeinflusst⁴⁷⁾.

Mihic et al.⁴⁸⁾ verabreichten einem Kollektiv von 15 männlichen und 15 weiblichen Probanden täglich 20 g Kreatin-Monohydrat über fünf Tage in einem randomisierten Doppelblindversuch. Diese Applikationen hatten keinen Einfluss auf den Blutdruck, das Plasmakreatinin, die Plasmakreatinkinase, steigerten jedoch die fettfreie Körpermasse.

Nach einem Zeitungsbericht wird ein Zusammenhang des Todes von drei Ringern, die offensichtlich größere Kreatinmengen eingenommen hatten und sich zum Zweck der Gewichtsabnahme durch Schwitzen extremen Temperaturen aussetzten, mit Kreatin diskutiert. Wahrscheinlicher dürfte ein Nierenschaden in Folge von Oligurie/Anurie die Todesursache sein. Nach *Greenhaff* ist der exzessive Gewichtsverlust als auslösendes Moment anzusehen, wobei zwei der Athleten niemals Kreatin genommen haben sollen³⁵⁾.

Sofern überhaupt zu den Nebenwirkungen zu rechnen, wird über eine Zunahme des Körpergewichtes und der „lean body mass“ berichtet^{49–53)}. Eine Wassereinlagerung in das Gewebe wird mit osmotischen Eigenschaften von Kreatin⁵⁴⁾ und mit der Tatsache in Zusammenhang gebracht, dass der Kreatintransporter zusammen mit Kreatin auch Natrium- und Chlorid-Ionen in die Zelle bringt¹⁴⁾. Bei der „lean body mass“ handelt es sich um die fettfreie Muskelmasse. Ein Anstieg von Phosphokreatin in der Muskelzelle steigert die Proteinsynthese⁵⁵⁾.

Nach *Volek* und *Kraemer*⁵⁶⁾ könnte Kreatin das Signal für eine Synthese von kontraktilen Protein bei Hypertrophie sein. Beobachtungen von *Sipilä* et al.⁵⁷⁾ zeigen, dass die Einnahme von Kreatin zu einer Vergrößerung des Durchmessers der Typ II Muskelfasern führt.

Eine 6-wöchige Kreatineinnahme (2–3 g bzw. 30 g/Tag) führte bei Athleten zu keinen Störungen⁵⁸⁾. Über länger dauernde Einnahmen von Kreatin gibt es einige Fälle, die in der Literatur dokumentiert sind. So berichten *Vannas-Sulonen* et al.⁵⁹⁾ über einen Patienten mit „Atrophia gyrate“, bei dem 1,5 g Kreatin/Tag über fünf Jahre störungslos vertragen wurden. *Sipilä* et al.⁵⁷⁾ beschreiben sieben Fälle einer Langzeiteinnahme (ein Jahr) bei der Therapie von „Atrophia gyrate“ mit 1,5 g/Tag, wobei es zu einem 10 %igen Anstieg des Körpergewichtes kam. Nach *Sipilä*⁶⁰⁾ haben zahlreiche Patienten die Einnahme von Kreatin (1,5–3 g/Tag) über 17 Jahre (!) ohne medizinische Komplikationen vertragen.

Mit der Frage der Langzeitsicherheit der Kreatin-Supplementation bei Sportlern hat sich eingehend die Arbeitsgruppe um *Kreider* befasst. Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden in verschiedenen Fachveranstaltungen vorgestellt und sind im Internet abrufbar⁶¹⁾. Die Studien erfolgten an amerikanischen Football-Spielern mit unterschiedlich besetzten Kreatin-Kollektiven (N = 21–44) im Vergleich zu Placebogruppen. Die Versuchszeiträume erstreckten sich von 25 Tagen bis hin zu 15 Monaten. Die Kreatindosierung

gen lagen bei 15,75 g/Tag für die ersten 5 Tage und bewegten sich dann im Bereich von 5–8 g/Tag für die restlichen Applikationsperioden. Im Rahmen dieser Studien wurden bei den Testpersonen Untersuchungen über die Nierenfunktion, zahlreiche Bestimmungen von Blutparametern und Beobachtungen über das Auftreten von Muskelkrämpfen bzw. Muskelverletzungen durchgeführt. In keinem Fall wurden pathologische Befunde erhoben. Das wird auch durch neuere Untersuchungen bestätigt^{31,47)} (vgl. auch²⁸⁾).

Ein 23 Monate altes Kind mit einer Guanidinoacetat-Methyltransferase-Störung, die die Eigensynthese von Kreatin unmöglich macht, erhielt Kreatin-Monohydrat in Dosen von zunächst 4 g/Tag, später 8 g/Tag oral über 22 Monate. Es wurde über keine Unverträglichkeitsreaktionen berichtet⁶²⁾.

Insgesamt kann also aufgrund dieser Humanstudien gesagt werden, dass Kreatin generell keine signifikanten Nebenwirkungen zeigt.

Toxikologische Untersuchungen

Die referierten Publikationen geben zwar einen relativ guten Überblick über die Verträglichkeit von Kreatin. Informationen über die Verträglichkeitsgrenzen und die Intoxikationserscheinungen bei Extremdosierungen fehlen jedoch. Um diese Grenzbereiche zu erkunden, haben wir eine Reihe toxikologischer Untersuchungen durchführen lassen⁶³⁾, die nach den Richtlinien der EU und OECD unter Berücksichtigung der „Guten Laborpraxis“ (GLP) erfolgten. Das Prüfprogramm orientierte sich an den Vorgaben des deutschen Chemikaliengesetzes (ChemG) bzw. entsprechender EU-Richtlinien. Als Prüfsubstanz diente reines Kreatin-Monohydrat (CREAPURE®, SKW Trostberg AG, Gehalt 99,99 %).

Ergebnisse der toxikologischen Untersuchungen mit Kreatin-Monohydrat

Giftigkeit bei einmaliger oraler Applikation (Akute orale Toxizität):

Die Untersuchungen erfolgten an Gruppen von 3 männlichen und 3 weiblichen Wistar-Ratten, denen 2000 mg/kg Körpergewicht Kreatin-Monohydrat als wässrige Zubereitung mit der Schlundsonde verabreicht wurden. Alle Tiere überlebten diese Behandlung ohne Vergiftungserscheinungen (Beobachtungsdauer 15 Tage). Die orale LD₅₀ (Ratte) ist demnach größer als 2000 mg/kg Körpergewicht.

Giftigkeit bei einmaliger intraperitonealer Applikation (Akute intraperitoneale Toxizität):

Die Untersuchungen wurden an Gruppen von 3 männlichen und 3 weiblichen Swiss CD 1 Mäusen durchgeführt, die 2000 mg/kg Körpergewicht Kreatin-Monohydrat als wässrige Zubereitung intraperitoneal appliziert erhielten. Diese Behandlung wurde von allen Tieren symptomlos überlebt (Beobachtungsdauer 15 Tage). Die intraperitoneale LD₅₀ (Maus) ist demnach größer als 2000 mg/kg Körpergewicht.

Giftigkeit bei fünfmaliger oraler Applikation (Dosisfindungsstudie für die 28 Tage Toxizität):

Gruppen von 3 männlichen und 3 weiblichen Wistar-Ratten erhielten Kreatin-Monohydrat an fünf aufeinander folgenden Tagen in Dosierungen von 50, 200, 1000, 2000 und 5000 mg/kg als wässrige Zubereitung mit der Schlundsonde verabreicht. Dosierungen bis zu 1000 mg/kg wurden dabei symptomlos vertragen. Bei höheren Dosierungen stellte sich im Harn eine Kristallurie ein. Bei den Tieren, die 5000 mg/kg erhalten hatten, kam es am 5. Tag zu einer Diarrhö. Als Dosierungen für einen 28 Tagetest wurden 100, 500 und 2500 mg/kg vorgeschlagen.

Giftigkeit bei 28-tägiger oraler Verabreichung (Subakute Toxizität):

Diese Studie wurde mit Gruppen von 5 männlichen und 5 weiblichen Wistar-Ratten vorgenommen. Die Verabreichung von Kreatin-Monohydrat erfolgte als wässrige Zubereitung per Schlundsonde in Dosen von 0 (Kontrolle), 250, 500, 1000 und 2000 mg/kg Körpergewicht. Die Applikationsdauer betrug 28 Tage. Diese Behandlung wurde ohne sichtbare Zeichen einer Vergiftung vertragen. Bei der Sektion der getöteten Tiere waren keine auffallenden makroskopischen und mikroskopischen Befunde feststellbar. 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag gelten deshalb als Dosis ohne toxische Wirkung, d. h. der „No Observed (Adverse) Effect Level“ (NO(A)EL) beträgt mindestens 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Untersuchungen über die primäre Hautreizung:

Bei drei männlichen New Zealand White Kaninchen wurden 0,5 g Kreatin-Monohydrat in angefeuchtetem Zustand auf die rasierte Rückenhaut mit einem Pflasterverband appliziert. (Applikationsdauer 4 Stunden; Nachbeobachtungszeit 72 Stunden). Diese Behandlung führte zu keinerlei Hautreaktionen.

Untersuchung über die Schleimhautreizwirkung:

Bei drei männlichen New Zealand White Kaninchen wurden jeweils ca. 70 mg Kreatin-Monohydrat in den Bindehautsack eines Auges eingebracht. Dies führte bei allen Tieren nach einer Stunde zu Bindehautreizungen in Form von Rötung, ödematöser Schwellung und/oder Ausfluss. Nach 24 Stunden war bei einem Tier, nach 48 Stunden bei den zwei weiteren Tieren die Wirkung wieder völlig abgeklungen. Bei zwei Tieren wurde lediglich am ersten Tag der Nachbeobachtung eine leichte Irisreizung festgestellt. Nach den erhobenen Befunden fällt die Substanz nicht unter einschlägige Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien für augenreizende Stoffe.

Untersuchung auf Allergie auslösende Eigenschaften:

Die Untersuchung erfolgte im so genannten Maximierungstest nach Magnusson-Kligman an 10 weiblichen Albino Meerschweinchen. Dabei wurde zunächst versucht, die

Tiere mit Kreatin-Monohydrat durch intradermale Injektion (2 %) und Verabreichung auf die Haut (50 %ige Zubereitung) unter Zuhilfenahme des Freund'schen Adjuvans zu sensibilisieren. Nach einer 14-tägigen Pause wurde dann eine Rebehandlung auf der Haut mit einer 50 %igen Testsubstanz vorgenommen, um eine eventuell bestehende Überempfindlichkeit auszulösen. Bei der vorliegenden Prüfung ließen sich keine Reaktionen feststellen. Kreatin-Monohydrat ist demnach kein Sensibilisator.

Untersuchungen auf mutagene Eigenschaften:

Als Prüfsystem diente der sog. Ames-Test mit den *Salmonella typhimurium* Stämmen TA 1535, TA 1537, TA 100 und TA 98. Die Testkonzentrationen an Kreatin-Monohydrat lagen im Bereich von 100–5000 µg/Platte. Die Untersuchungen erfolgten mit und ohne metabolische Aktivierung (S9 mix) in Form zweier voneinander unabhängiger Experimente. Kreatin-Monohydrat führte in keinem Fall zu erhöhten Revertanzahlen, d. h. die Substanz erwies sich als nicht mutagen.

Diskussion

Nach den vorliegenden toxikologischen Studien ist Kreatin-Monohydrat nicht akut toxisch. Die Substanz weist eine sehr gute lokale Verträglichkeit auf (nicht haut- und schleimhautreizend) und besitzt keine sensibilisierenden Eigenschaften. Der Ames-Test lieferte keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Aus der 28-tägigen oralen Applikation (Ratte) lässt sich ein „No Observed (Adverse) Effect Level“ (NO(A)EL) von mindestens 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag ableiten.

Zur Gabe von Kreatin-Monohydrat als Nahrungsergänzungsmittel werden Dosen von 10 g/Tag für die sog. Aufbauphase von ca. 8 Tagen empfohlen, für die anschließende Erhaltungsdosis über einen längeren Zeitraum 5 g/Tag. Höhere Dosen bringen aus biochemischer Sicht keinen zusätzlichen Nutzen. In kg Körpergewicht ausgedrückt bedeuten diese Dosen für eine 70 kg schweren Menschen ca. 0,14 bzw. 0,07 g/kg. Vergleicht man diese Dosen mit dem o. g. NO(A)EL von > 2,0 g/kg, wird ersichtlich, dass eine beachtliche Sicherheitsspanne vorliegt. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass bei höheren Dosierungen keine Organschäden zur Beobachtung kamen, sondern dass eine Auskristallisation von Kreatin-Monohydrat in der Niere infolge einer Überladung mit der Substanz eintrat. Eine große Sicherheitsspanne wird auch deutlich, wenn man die empfohlene Dosierung als Nahrungsergänzungsmittel mit den Gaben vergleicht, die im Bereich Sport verabreicht wurden und werden (oft das 2- bis 3fache), wobei bislang keine gravierenden Schäden bekannt geworden sind. Aus Sicherheitsgründen sollte Kreatin-Monohydrat aber nicht bei Nierenkranken und Stoffwechselkrankheiten gegeben werden, weil hier noch zu wenig Erfahrungen vorliegen⁴²⁾. Es wird ferner geraten, mit der Gabe von Kreatin-Monohydrat nach einer längeren Einnahmezeit vorsorglich einige Wochen zu

pausieren, damit die Kreatinsynthese des Organismus nicht zurückgefahren und/oder die Expression des Kreatin-Transporters unterdrückt wird. Zudem empfiehlt sich bei der Einnahme und tagsüber eine reichliche Flüssigkeitszufuhr. Zu einer ähnlich günstigen Bewertung der Kreatinsupplementation kommt das „Scientific Committee on Food“ der Europäischen Kommission⁶⁴⁾. Demnach steigert Kreatin generell die Leistungsfähigkeit, insbesondere im Sportbereich, und ermöglicht offenbar auch eine bessere Anpassung an die Trainingsbelastung. Gesundheitliche Risiken werden nach derzeitigem Kenntnisstand bei adäquater Dosierung nicht gesehen (vgl. auch ⁴²⁾). Die weitere Absicherung der Kurz- und besonders der Langzeitverträglichkeit von Kreatin bleibt zusätzlichen Studien vorbehalten.

Insgesamt gesehen kann also aufgrund der Humanstudien gesagt werden, dass Kreatin generell keine signifikanten Nebenwirkungen zeigt. Dies wird zusätzlich durch die Tatsache erhärtet, dass weltweit seit mehreren Jahren sehr viele Personen Kreatin als Nahrungsergänzung in kleinerer oder größerer Dosierung über mehr oder weniger lange Zeitspannen eingenommen haben und/oder immer noch einnehmen. In diesem Zusammenhang ist ein besonderes Augenmerk auf die Reinheit der auf dem Markt erhältlichen Kreatin-Präparate angebracht.

Literatur

- 1) Wallimann, T., 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).
- 2) Wallimann, T. and W. Hemmer: Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol. Cell. Biochem.* **133/134**, 193–220 (1994).
- 3) Wyss, M. and T. Wallimann: Creatine metabolism and the consequences of creatine depletion in muscle. *Mol. Cell. Biochem.* **133/134**, 51–66 (1994).
- 4) Wallimann, T., 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 cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology. *BioFactors* **8**, 229–234 (1998).
- 5) Harris, R. C., K. Söderlund and E. Hultman: Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci.* **83**, 367–374 (1992).
- 6) Walker, J. B.: Creatine: Biosynthesis, regulation and function. *Adv. Enzym.* **50**, 177–242 (1979).
- 7) Greenhaff, P. L., A. Casey, D. Constantin-Teodosiu, A. L. Green, E. Hultman, K. Söderlund and J. A. Timmons: Biochemical aspects of muscle fatigue. *Physiology, Stress and Malnutrition*, ed. J. M. Kinney and H. N. Tucker, Lippincott-Raven Publishers Philadelphia (1997).
- 8) Williams, M. H., R. B. Kreider and J. D. Branch: Creatine, The Power Supplement. *Human Kinetics* (1999).
- 9) Clark, J. F.: Uses of creatine phosphate and creatine supplementation for the athlete. In *creatine and creatine phosphate: scientific and clinical perspectives*, ed. M. A. Conway and J. F. Clark, pp. 217–226, Academic Press San Diego (1996).

- 10) Delanghe, J., J. P. De Slypere, M. De Buyzere, J. Robbrecht, R. Wieme and A. Vermeulen: Normal reference values for creatine, creatinine and carnitine are lower in vegetarians. *Clin. Chem.* **35**, 1802–1803 (1989).
- 11) Vandenberghe, K., 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).
- 12) Greenhaff, P. L.: The nutritional biochemistry of creatine. *Nutr. Biochem.* **11**, 610–618 (1997).
- 13) Dechent, P., P. J. Pouwels, B. Wilken, F. Hanefeld and J. Frahm: Increase of total creatine in human brain after oral supplementation of creatine-monohydrate. *Am. J. Physiol.* **277**, R698–R704 (1999).
- 14) Guerrero-Ontiveros, M. L. and T. Wallimann: Creatine supplementation in health and disease. Effects of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry* **184**, 427–437 (1998).
- 15) Poortmans, J. R., H. Auquier, V. Renaut, A. Durussel, M. Saugy and G. R. Brisson: Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Europ. J. Appl. Physiol.* **76**, 566–567 (1997).
- 16) Casey, A., 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–E37 (1996).
- 17) Hultman, E., K. Söderlund, J. A. Timmons, G. Cederblad and P. L. Greenhaff: Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol.* **81**, 232–237 (1996).
- 18) Vandenberghe, K., M. Goris, P. Van Hecke, M. Van Leemputte, L. Van Gerven and P. Hespel: Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J. Appl. Physiol.* **83**, 2055–2063 (1997).
- 19) Greenhaff, P. L., K. Bodin, K. Söderlund and E. Hultman: Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am. J. Physiol.* **266**, E725–E730 (1994).
- 20) Aaserud, R., P. Gramvik, S. R. Olsen and J. Jensen: Creatine supplementation delays onset of fatigue during repeated bouts of sprint running. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **8**, 247–251 (1998).
- 21) Brönnimann, M., 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 S 1–2, p. 32 (1998).
- 22) Williams, M. H. and J. D. Branch: Creatine supplementation and exercise performance: An update. *J. Am. College of Nutrition* **17**, 216–234 (1998).
- 23) Balsom, P., K. Söderlund and B. Ekblom: Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med.* **18**, 268–280 (1994).
- 24) Clark, J. F.: Creatine: A review of its nutritional application in sport. *Nutrition* **14**, 322–324 (1998).
- 25) Green, A. L., E. Hultman, I. A. MacDonald, D. A. Sewell and P. L. Greenhaff: Carbohydrate feeding augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am. J. Physiol.* **271**, E821–E826 (1996).
- 26) Green A. L., E. J. Simpson, J. J. Littlewood, I. A. MacDonald and P. L. Greenhaff: Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiol. Scand.* **158**, 195–202 (1996).
- 27) Steenge, G. R., E. J. Simpson and P. L. Greenhaff: Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J. Appl. Physiol.* **89**, 1165–1171 (2000).
- 28) Terjung, R. L., P. Clarkson, E. R. Eichner, P. L. Greenhaff, P. J. Hespel, R. G. Israel, W. J. Kraemer, R. A. Meyer, L. L. Spriet, M. A. Tarnopolsky, A. J. Wagenmakers and M. H. Williams: The physiological and health effects of oral creatine supplementation. Consensus Statement of the American College of Sports Medicine. *Med. Sci. Sports Exerc.* **32**, 706–717 (2000).
- 29) Bosco, C., J. Tihanyi, J. Pucspk, I. Kovacs, A. Gabossy, R. Colli, G. Puvirenti, C. Tranquilli, C. Foti, M. Viru and A. Viru: Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int. J. Sports Med.* **18**, 369–372 (1997).
- 30) Volek, J. S., N. D. Duncan, S. A. Mazzetti, R. S. Staron, M. Putukian, A. L. Gomez, D. R. Pearson, W. J. Fink and W. J. Kraemer: Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med. Sci. Sports Exerc.* **31**, 1147–1156 (1999).
- 31) Kreis, R., M. Kamber, M. Koster, J. Felblinger, J. Slotboom, H. Hoppeler and C. Boesch: Creatine supplementation – Part II: in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Med. Sci. Sports Exerc.* **31**, 1770–1777 (1999).
- 32) Stout, J., J. Eckerson, K. Ebersole, G. Mora, S. Perry, T. Housh, A. Bull, J. Cramer and A. Batheja: Effect of creatine loading on neuromuscular fatigue threshold. *J. Appl. Physiol.* **88**, 109–112 (2000).
- 33) Rico-Sanz, J. and M. T. Mendez Marco: Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **32**, 379–385 (2000).
- 34) Vandenberghe, K., P. Van Hecke, M. Van Leemputte, F. Vanstapel and P. Hespel: Inhibition of muscle phosphocreatine resynthesis by caffeine after creatine loading. *Med. Sci. Sport and Exercise* **29**, S 249 (1997).
- 35) Greenhaff, P. L.: Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* **352**, 233–234 (1998).
- 36) Armsey, T. D. and G. A. Green: Nutrition supplements: Science vs hype. *Physician and Sportsmedicine* **25**, 77–116 (1997).
- 37) Kreider, R. B., C. Rasmussen, J. Ransom and A. L. Almada: Effects of creatine supplementation during training on the indices of muscle cramping, injuries, and GI distress. National Strength and Conditioning Association Conference, Nashville, TN (1998).
- 38) Sewell, D. A., T. M. Robinson, A. Casey and P. L. Greenhaff: The effect of acute dietary creatine supplementation upon indices of renal, hepatic and hematological function in humans. *Proc. Nutr. Society* **59**, 17A (1998).
- 39) Walter, M. C., H. Lochmüller, P. Reilich, T. Klopstock, R. Huber, M. Hartard, M. Henning, D. Pongratz and W. Müller-Felber: Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind placebo-controlled clinical study. *Neurology* **54**, 1848–1850 (2000).
- 40) Vorgerd, M., T. Grehl, M. Jäger, K. Müller, G. Freitag, T. Patzold, N. Bruns, K. Fabian, M. Tegenthoff, W. Mortier, A. Luttmann, J. Zange and J. P. Malin: Creatine therapy in Myophosphorylase deficiency (McArdle Disease). *Arch. Neurol.* **57**, 956–963 (2000).
- 41) Wallimann, T., U. Schlatter, L. Guerrero and M. Dolder: The phosphocreatine circuit and creatine supplementation, both come of age! Guanidino Compounds: 5, edited by A. Mori, M. Ishida, J. F. Clark, Blackwell Science Asia Pty Ltd. pp. 117–129 (1999).
- 42) Poortmans, J. R. and M. Francaux: Adverse effects of creatine supplementation: fact or fiction? *Sports Med.* **30**, 155–170 (2000).
- 43) Hanefeld, F. and D. Rating: Persönliche Mitteilung (1997).
- 44) Koshy, K. M., E. Griswold and E. E. Schneeberger: Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *New England J. Med.* **340**, No. 10 (1999).
- 45) Pritchard, N. R. and P. A. Kalra: Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* **351**, 1252–1253 (1998).
- 46) Poortmans, J. R. and M. Francaux: Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* **31**, 1108–1110 (1999).

- 47) Kamber, M., M. Koster, R. Kreis, G. Walker, C. Boesch and H. Hoppeler: Creatine supplementation – Part I: Performance, clinical chemistry, and muscle volume. *Med. Sci. Sports Exerc.* **31**, 1763–1769 (1999).
- 48) Mihic, S., J. R. MacDonald, S. McKenzie and M. A. Tarnopolsky: Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Med. Sci. Sports Exerc.* **32**, 291–296 (2000).
- 49) Balsom, P. D., B. Ekblom, K. Söderlund, B. Sjödén and E. Hultman: Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **3**, 143–149 (1993).
- 50) Earnest, C. P., P. G. Snell, R. Rodriguez, A. L. Almada and T. L. Mitchell: The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. *Acta Physiol. Scand.* **153**, 207–209 (1995).
- 51) Tarnopolsky, M. A., J. E. Martin and G. Parise: Creatine Monohydrate as a therapeutic intervention in neuromuscular disease. *Muscle & Nerve Suppl.* **7**, 140 (1998).
- 52) Stout, J. R., J. Echerson, D. Noonan, G. Moore and D. Cullen: Effects of creatine supplementation on exercise performance and fat-free weight in football players during training. *Nutrition Research* **19**, 217–225 (1999).
- 53) Kreider, R. B., M. Ferreira, M. Wilson, P. Grindstaff, S. Plisk, J. Reinhardt, E. Cantler and A. L. Almada: Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* **30**, 73–82 (1998).
- 54) Volek, J. S., M. Boetes, J. A. Bush, M. Putukian, W. J. Sebastianelli and W. J. Kraemer: Response of testosterone and cortisol concentrations to high-intensity resistance exercise following creatine supplementation. *J. Strength Condit. Research* **11**, 182–187 (1997).
- 55) Clark, J. F.: Creatine and phosphocreatine: A review of their use in exercise and sport. *J. Athl. Training* **32**, 45–50 (1997).
- 56) Volek, J. S. and W. J. Kraemer: Creatine supplementation: Its effect on human muscular performance and body composition. *J. Strength Condit. Research* **10**, 200–210 (1996).
- 57) Sipilä, I., J. Rapola, O. Simell and A. Vannas: Supplementary Creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *N. England J. Med.* **304**, 867–870 (1981).
- 58) Kirksey, K. B., B. J. Warren, M. H. Stone, M. R. Stone and R. L. Johnson: The effects of six weeks of creatine monohydrate supplementation in male and female track athletes. *Med. Sci. Sports Exercise* **29**, S 145 (1997).
- 59) Vannas-Sulonen, K., I. Sipilä, A. Vannas, O. Simell and J. Rapola: Gyrate atrophy of the choroid and retina. *Ophthalmol.* **92**, 1719–1727 (1985).
- 60) Sipilä, I.: Persönliche Mitteilung (1981) Zitiert nach Williams, Kreider, Branch⁶⁾
- 61) Kreider, R. B.: Long-term safety of creatine supplementation in athletes. Compendium of research abstracts 1999 to 2000. <http://www.hmse.memphis.edu/faculty/kreider/creatine%20abstracts.htm> (dort Angaben über Detailliteratur).
- 62) Stöckler, S., B. Marescau, P. P. De Deyn, J. M. Tribbels and F. Hanefeld: Guanidino compounds in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a new inborn error of creatine synthesis. *Metabolism* **46**, 1189–1193 (1997).
- 63) NOTOX Safety & Environmental Research B. V., 's-Hertogenbosch, The Netherlands: Creatine monohydrate – unveröffentlichte Prüfberichte im Auftrag der SKW Trostberg AG (1997 – 1999).
- 64) European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Directorate C-Scientific Health Opinions, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on safety aspects of creatine supplementation. Adopted by the SFC on 7 September 2000.

High Pressure Processing – Ein Überblick über chemische Veränderungen in Lebensmitteln

Michael Karl-Heinz Pfister und Lutz Ingo Dehne*

Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), FB 2 Chemie und Technologie der Lebensmittel und Bedarfsgegenstände, Thielallee 88-92, D-14195 Berlin, Postfach 33 00 13, D-14191 Berlin

Zusammenfassung

Die Hochdruckbehandlung von Lebensmitteln ist ein relativ neues alternatives Verfahren zur thermischen Haltbarmachung von Lebensmitteln. In Japan und den USA wird das Verfahren bereits seit einigen Jahren großtechnisch angewandt. Auch auf dem europäischen Markt sind bereits die ersten druckbehandelten Produkte erhältlich. Es kann davon ausgegangen werden, dass dieses Verfahren der „kalten Pasteurisation“ in den nächsten Jahren innerhalb Europas eine zunehmende Bedeutung für bestimmte Produktgruppen erlangen wird. Die Auswirkungen hoher Drücke auf die einzelnen Lebensmittelinhaltsstoffe sind unterschiedlicher Natur. Der Einfluss auf die Hauptkomponenten Fett, Proteine, Vitamine und Kohlenhydrate wird nachfolgend dargestellt. Im Hinblick auf die lebensmitteltechnologische, gesundheitliche und lebensmittelrechtliche Beurteilung des Verfahrens ist es notwendig, Veränderungen der Lebensmittelinhaltsstoffe zu kennen und in ihrer Gesamtheit zu betrachten.

Summary

High Pressure Processing (HPP) of food is a relatively new alternative process to thermal pasteurisation. Since a few years, it is used in Japan and USA in industrial scale. Pressurised products are available in the European Market as well. It is assumed that the process of “cold pasteurisation” obtains increasingly importance for certain food groups in Europe within the next years. The effects of high pressure on the individual food components varies therefore, the influence of HPP on the major components fat, proteins, vitamins and carbohydrates are described below. With regards to the assessment of HPP, concerning aspects on food technology, health, and food law, it is necessary to recognise the changes of food components and to take in consideration as a whole.

* Korrespondenz: Dr. Lutz Ingo Dehne, Tel.: 01888-412-3612; Fax: 01888-412-3280; E-Mail: l.dehne@bgvv.de