

Kreatin-Supplementierung als präventive Gesundheits-Strategie für Kleinkinder, Jugendliche, Erwachsene und während der Schwangerschaft.

von Theo Wallimann, Ph D, Prof. am Institut für Zellbiologie, ETH-Zürich, Schweiz
tel. +41 (0)44 633 33 92, E-Mail: Theo.wallimann@cell.biol.ethz.ch

Im neuen Buch über "Creatine und Creatine-Kinase in Health and Disease" im Band 46 der Reihe "Subzelluläre Biochemie" (2007 – herausgegeben von G. und M. Wyss Salomons) wird viel über die schützende Wirkung von Kreatin bei Krankheitszuständen gesagt, wie neuromuskuläre (Kapitel 10) und neurologische Erkrankungen (Kapitel 11) sowie Rehabilitation (Kapitel 12), aber wenig über die Kreatin-Supplementierung von normalen, gesunden Menschen. Das gleiche gilt für das zweite auch kürzlich erschienene Buch "Molekulares System der Bioenergetik: Energie für das Leben" (2007 – herausgegeben von VA Saks), wo im Kapitel 7 ausführlich die neuro-protektive Wirkung von Kreatin besprochen wird (Wallimann et al. 2007).

Kreatin kann aber auch sehr nützlich sein für normale gesunde Menschen jeden Alters, wenn sie die Substanz in chemisch reiner Form mit der entsprechenden Dosierung einnehmen. Nach jüngsten Ergebnissen kann Kreatin nicht nur von Vorteil sein für die schwangere Mutter, sondern auch als Schutz vor anoxischen Episoden während der Geburt (Irland et al. 2008). Kreatin ist eine natürliche Körpersubstanz und Nahrungsergänzungsmittel und würde Aufmerksamkeit verdienen, doch ist mit Sicherheit anzunehmen, dass Kreatin in Zukunft im Rampenlicht stehen wird.

Interessanterweise konnte in einer jüngsten Studie mit gesunden Mäusen gezeigt werden, dass die Kreatin-Supplementierung vorteilhaft ist für die Lebenserwartung und die Lebensqualität (Bender et al. 2007). Auch in einer sehr aktuellen Studie wurde gezeigt, dass sich die Glukose-Toleranz bei gesunden, sitzend aktiven Männern verbesserte, wenn sie sich einem Aerobic-Training unterziehen und gleichzeitig Kreatin einnehmen. Diese Strategie der veränderten Lebensweise, d.h. des körperlichen Trainings und der Kreatin-Einnahme, kann das Auftreten von gesundheitlichen Problemen wie Diabetes Typ-2, Fettleibigkeit und Metabolisches Syndrom verzögern oder verhindern (Gualano et al. 2007) und somit den Zeitpunkt des altersbedingten körperlichen Zerfalls hinausschieben und damit hohe sozio-ökonomisch Kosten reduzieren. Deshalb rechtfertigten diese eindeutigen Ergebnisse der Studien weitere Untersuchungen mit Kreatin am älteren Probanden und Diabetikern einzuleiten.

Die Einnahme von Kreatin vermag, dass das Überleben, die Stoffwechselaktivität, sowie die Mineralisierung von Osteoblasten in Zellkulturen zu verbessern (Gerber et al. 2005) und in Verbindung mit körperlichem Training die Muskelleistung (Gotshalk et al. 2002), sowie die minerale Knochendichte bei gesunden älteren Männern zu erhöhen (Chilibeck et al. 2005). So kann Kreatin nicht nur von Vorteil für den normalen Muskel sein, sondern auch für die Gesundheit der Knochen und könnte möglicherweise Osteoporose abzuschwächen oder zu verhindern.

Eine positive Wirkung der Kreatin-Supplementierung konnte auch auf das Gedächtnis, das Lernen und die geistige Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden (Rae et al. 2003), sowie eine Verminderung der psychischen Ermüdung (Watanabe et al. 2002) bei gesunden Menschen. Auch die neuroprotektive Rolle von Kreatin ist gut dokumentiert (Brewer und Wallimann 2000; Wyss und Kaddurah-Daouk 2000; Baker und Tarnopolsky 2003; Andres et al 2005).

Im Hinblick auf mögliche zusätzliche positive Effekte der Kreatin-Supplementierung bei älteren Menschen, auf das Gehirn, die Muskeln und die Knochendichte, ist es wichtig zu erwähnen, dass Kreatin als Osmolyt handeln kann und als solcher, wenn er vom osmotisch aktiven Natrium und das vom Kreatin-Co-Transporter abhängigen Chlorid (CRT) (Kapitel 6) auch den intrazellulären Wassergehalt regelt (Ziegenfuss et al. 1998), der ein wichtiger Parameter ist und im Alter allmählich abnimmt (Aloia et al. 1998).

Um diese Hypothesen eindeutig zu beweisen, wären multizentrische klinische Studien mit Hunderten von Probanden über einen längeren Zeitraum notwendig, was naturgemäss mit hohen Kosten verbunden ist. Die präventive Verabreichung von Kreatin oder als Begleittherapie für eine Reihe von neuromuskulären und neurodegenerativen Erkrankungen können kaum durch Patente geschützt werden. Darüber hinaus ist Kreatin, das in absoluter Reinheit und in grossen Mengen synthetisiert werden kann, eine günstige Nahrungsergänzung. Diese beiden Tatsachen machen diese natürliche Körpersubstanz für große Pharmafirmen völlig uninteressant, da auch mit grossen Tonnagen nicht viel Geld verdient werden kann. Dies ist bedauerlich, denn das präventive und klinische Potenzial von Kreatin für Gesunde und Kranke ist enorm hoch und teure Multi-Center-Studien, placebokontrolliert und doppelblind durchgeführt, sind erforderlich für die aktive Promotion. Einige solcher Studien sind zwar im Gang, wie z.B. Kreatin bei Parkinson in den USA mit der Finanzierung durch NIH (Couzin 2007).

Kreatin Bestandteil der Ernährung für Mensch seit Urzeiten

Über den möglichen gesundheitlichen Nutzen von Kreatin für gesunde Menschen kann die berechtigte Frage gestellt werden, ob der moderne Mensch aufgrund stark veränderter Ernährungsgewohnheiten immer noch eine regelmässige Einnahme von Kreatin benötigt, da ja ein gewisser Anteil von Kreatin endogen synthetisiert wird und einen gewissen Anteil durch eine ausgewogene Ernährung mit Fleisch und Fisch erreicht werden kann. Um diese Frage zu beantworten, müssen wir einen Blick in die Vergangenheit werfen und die Essgewohnheiten der frühen Hominiden rekonstruieren. Die Menschen haben sich eindeutig als Allesfresser entwickelt und ein erheblicher Teil der Nahrung bestand damals aus Fleisch und Fisch und damit wurde zwangsläufig auch viel Kreatin eingenommen. (Richards 2002; Broadhurst et al 1998). Es gibt Beweise, dass die evolutionäre Entwicklung und das Wachstum des menschlichen Gehirns stark beeinflusst wurde von der Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Lebensmitteln, wie Fleisch und Fisch, die ernährungsphysiologisch reiche Quellen von Eiweiß, Fettsäuren, Vitaminen, Mineralstoffen und Kreatin sind (Milton 2003). Es ist eine Tatsache, dass die Ernährung der prähistorischen Menschen zu einem nicht unwesentlichen Teil auf Fleisch und Fisch basierte, wie die isotopischen Analysen von Knochen und Skeletten von Neandertalern, Menschen aus der Altsteinzeit und Mittelsteinzeit sowie des modernen Menschen, belegen (Richards 2002). Es kann davon ausgegangen werden, dass bei erfolgreicher Jagd oder Fischerei diese Hominiden als omni-Fleischfresser zeitweise mehr als 1-2 kg Fleisch oder Fisch pro Tag während längerer Zeit im Jahr verzehrten und so täglich 5-10 oder mehr Gramm Kreatin einnahmen. Ferner kann angenommen werden, dass die Kombination aus hoher Qualität der Ernährung und viel verfügbarer Energie für die Mütter während der Schwangerschaft ihre Kinder evolutionär ein grösseres Körpergewicht erreichten und die Größe des Gehirns im Vergleich zu Primaten stärker wuchs. (Ulijaszek 2002). In Bezug auf Kreatin ist zu sagen, dass die endogene Synthese von Kreatin sehr viel Energie braucht in Einheiten von Methyl-Gruppen-Äquivalenten und deshalb sparen Omni- und Carnivoren, die ja viel Kreatin mit der Nahrung aufnehmen, einen erheblichen Teil der Energie für die Synthese von Methylgruppe-Äquivalente in Form von S-Adenosyl-L-Methionin (AdoMet), welches für anabole Synthesewege (Brosnan und Brosnan 2007a, b) verwendet werden. Es scheint, dass der evolutionäre Weg der Hominiden in einem engen Zusammenhang mit der Qualität der Nahrungsmittel steht, d.h. der Einnahme grosser Kreatin-Mengen. Deshalb ist die Kreatin-Supplementierung für den modernen Menschen abhängig von der täglich eingenommenen Menge Fleisch und/oder Fisch.

Kreatin-Supplementierung während der Schwangerschaft

Eine aktuelle Studie von Zoe Irland und Kollegen in Australien zeigt überzeugend mit einem speziellen Mausstamm (*Acomys cahirinus*), die eine längere Schwangerschaft als normale Mäuse haben, dass die Kreatin-Supplementierung das Gehirn der Maus-Welpen gegen Hypoxie schützt und damit die Chance des Überlebens deutlich verbessert (Irland et al. 2008). Dies bestätigt frühere Befunde, dass Kreatin das Gehirn gegen Hypoxie schützt, z.B. von neugeborenen Ratten nach Exposition mit Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) (Adcock et al. 2002) oder in einem Mausmodell mit Schlaganfall (Prass et al. 2007). Auf dieser Basis erfolgte eine Kreatin-Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Hirn-Trauma und es zeigte sich, dass sie sich schneller und besser erholten als die Patienten in der Vergleichsgruppe. (Sakellaris et al. 2006).

Was an der australischen Studie neu ist, ist die Tatsache, dass schwangere Muttertiere das Kreatin durch die Plazenta oder sogar aktiv über einen Plazenta-Kreatin-Transporter (CRT) in den Fötus transportieren. Offensichtlich erhöht dieses mütterliche Kreatin dasjenige in den meisten Organen des Embryo, einschliesslich Gehirn und schützt so die Mauswelpen vor den Folgen des Sauerstoffmangels während einer simulierten hypoxischen Geburt (Irland et al. 2007).

Dies ist eine wichtige neue Erkenntnis, die zeigt, dass Kreatin-Supplementierung während der Schwangerschaft eine allgemeine Schutzmaßnahme sein kann, um die Inzidenz von Hirnschäden während der Geburt durch Sauerstoffmangel zu minimieren und die Chance des Überlebens der Neugeborenen zu erhöhen. Es ist durchaus denkbar, dass dieser Nutzen auch für den Menschen gilt. Obwohl Kreatin grundsätzlich frei ist von signifikanten Nebenwirkungen für den Menschen ist bei der Umsetzung Vorsicht geboten, denn die Dosierung von Kreatin in diesen Tierversuchen betrug in der Regel rund 2% Kreatin der Futtermenge – in der australischen Studie betrug die Kreatinmenge sogar 5 %, was auf den erwachsenen Menschen übertragen, eine Menge von 20-50 Gramm oder mehr Kreatin pro Tag bedeuten würde.

Neben den offensichtlichen Vorteilen von Kreatin für das Baby, könnte die Kreatin-Supplementierung der Mutter während der Schwangerschaft den zusätzlichen Nutzen haben, dass die Gebärmutter, die während des dritten Trimenons der Schwangeren energetisch aufgebaut wird, zusätzlich über das Kreatin Kinase-System unterstützt wird (Dawson und Wray 1985; Clark 1994; Clark 1994; Wallimann und Hemmer 1994). Dies könnte die Geburt erleichtern, was wesentlich von der Energiemenge in der glatten Muskulatur des Uterus abhängig ist (Kumar et al. 1992). So könnte es legitim sein, vorzuschlagen, dass die Kreatin-Supplementierung Standardtherapie während der Schwangerschaft und nach der Geburt wird zum Wohl von Mutter und des Neugeborenen Babys. Dies würde zur gesunden Entwicklung des Gehirns beitragen, wie die Störungen der Gehirnentwicklung begleitet von mentaler Retardierung bei Personen mit Kreatin-Mangel offensichtlich wird (Kapitel 8 und 9) (Schulze 2003).

Kreatin als natürlicher Bestandteil der Milch

Das menschliche Kolostrum und die Muttermilch enthalten erhebliche Konzentrationen von Kreatin, im Bereich von 0,2 mM (Hülsemann et al 1987; Peral et al. 2005). Das gleiche gilt für die Milch der Kuh und des Mutterschweins mit ca. 0,8 mM (Peral et al 2005; Hülsemann et al. 1987; Sheffy et al. 1995). Von Interesse ist, dass in einer detaillierten Studie über das Kolostrum und die Milch des Mutterschweins während der Laktation und Entwöhnung sowohl Kreatin und Phospho-Kreatin (PCr) mit bis zu 1,5 mM und 1,2 mM Konzentrationen gemessen wurden (Kennaugh et al. 1997). Es scheint, dass die Creatin-Werte stark variieren können, abhängig auch von den verwendeten analytischen Techniken und ob es sich um frische Milch handelte oder nicht. Die Verwendung von nicht-destruktiven NMR-Methoden und Spektralanalysen zeigten, dass Kreatin in der Kuhmilch vorhanden ist (Hu et al. 2004), so dass kein Zweifel besteht, dass Kreatin tatsächlich ein Bestandteile der Frischmilch ist.

Ein 3-4 Monate altes Baby von 5 kg Gewicht ernährt sich mit ca. 800 ml Muttermilch pro Tag (Hülsemann et al. 1987), was bei 0,2 mM Kreatin oder Kuhmilch mit 0,8 mM Kreatin einer Kreatin-Einnahme von 4 oder 16 mg Kreatin je kg Körpergewicht pro Tag bedeutet. Auf die erwachsene Person bezogen bedeutet dies etwa 0,3 oder 1,2 g Cr pro Tag. Diese Menge kommt in der Nähe des Tagesbedarfs an Kreatin für Erwachsene.

Eine erhebliche Menge an Kreatin wird beim Pasteurisieren vernichtet, ca. 25% in Kuhmilch und mehr als 50% in der menschlichen Muttermilch. Deshalb kann man davon ausgehen, dass die obigen Werte zu niedrig angesetzt sind und die tatsächlichen Creatinmenge in der frischen Milch höher liegt, so ist dann die Kreatin-Aufnahme von Säuglingen 2-3 x höher mit frischer Milch. Ausser in Soja-Säuglingsmilch wurden in den meisten Babynahrungen und flüssigen Formulierungen Kreatin und CRN mit einer ähnlichen Konzentration (0,35 mM und 0,1 mM) wie in der Muttermilch nachgewiesen, allerdings mit erheblichen Schwankungen innerhalb der Produkte (Hülsemann et al. 1987). Bis genauere Abklärungen gemacht sind, ist es sinnvoll, die rein vegetarische Babynahrung mit Kreatin zu ergänzen.

In einer aktuellen klinischen Studie mit Frühgeborenen, die 200 mg Kreatin pro kg Körpergewicht pro Tag für zwei Wochen erhielten, entsprechend 14 g Kreatin pro Tag für eine erwachsene Person von 70 kg, haben die Behandlung gut vertragen und es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt (Bohnhorst et al. 2004 Pädiatrie). Bereits vor hundert Jahren wurde darauf hingewiesen, dass die Zunahme des Körpergewichts eines Kindes nach der Geburt in etwa proportional zum Kreatin im Urin der Mutter ist und die Aktivität der Brustdrüse auch damit korreliert (Edward Mellanby 1913). So kann davon ausgegangen werden, dass Kreatin als natürliche körpereigene Substanz für das Wachstum und die Entwicklung des Säuglings sehr wichtig ist.

Kreatin sollte eine regelmäßige Nahrungsergänzung während der Schwangerschaft, als auch in Baby- und Kindernahrung enthalten sein

Kreatin wird offensichtlich von der Brustdrüse während der Stillzeit abgesondert und ist absolut notwendig für die normale Entwicklung des Gehirns und die Hirnfunktionen (Wyss und Schulze 2002). Deshalb ist es schwer zu verstehen, dass es immer noch Babynahrung gibt, wie zum Beispiel Soja-Produkte, die kein Kreatin enthalten. Um diesen bedenklichen Tatbestand zu ändern, sollte eine Behörde für Kinderernährung sich dem Problem annehmen und ein Forschungsprogramm mit Kreatin initiieren. Diese Anwendung haben, wie andere Kreatin-Supplementierungen auch, einen großen sozio-ökonomischen Nutzen, denn jedes Kind, das irreversiblen Hirnschäden während der Geburt erleidet und in der Entwicklung zurückbleibt, kostet viel Geld und unsagbares menschliches Leiden.

Kinder mit einem sogenannten Kreatin-Mangel-Syndrom, ein genetischer Defekt, entwickeln schwere neurologische Symptome wie Entwicklungs- und Rede-Verzögerung, geistige Behinderung, Autismus und Epilepsie (Schulze 2003), die weitgehend auf das völlige Fehlen von Kreatin im Gehirn zurückzuführen sind. Dies ist der lebende Beweis, dass Kreatin absolut notwendig ist für die Entwicklung des Gehirns und dessen normale Funktion (Newmeyer et al. 2005) und deshalb ist es sehr sinnvoll, dass die Kreatin-Supplementierung mit der Ernährung für Schwangere und Säuglinge gemacht wird.

Bibliography:

For a general update in the creatine and CK field, see two recently published books:

“Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease”

Series: Subcellular Biochemistry , Vol. 46, 352 pages, (Salomons, Gajja S. and Wyss, M. (Eds.)), Springer Company XVIII, 352 pages, (2007), ISBN: 978-1-4020-6485-2.

“Molecular Systems Bioenergetics: Energy for Life, Basic Principles, Organization and Dynamics of Cellular Energetics” (Saks, V.A. Editor); Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 604 pages, (2007)

ISBN-10: 3-527-31787-2.

References:

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.

Aloia JF, Vaswani A, Flaster E, Ma R. : Relationship of body water compartments to age, race, and fat-free mass. *J Lab Clin Med.* 1998 Dec;132(6):483-90.

Andres RH, Ducray AD, Perez-Bouza A, Schlattner U, Huber AW, Krebs SH, Seiler RW, Wallimann T, Widmer HR. Creatine supplementation improves dopaminergic cell survival and protects against MPP+ toxicity in an organotypic tissue culture system, *Cell Transplant.* 2005;14(8):537-50.

Baker SK, Tarnopolsky MA.: Targeting cellular energy production in neurological disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003 Oct;12(10):1655-79. Review.

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

Bohnhorst B, Geuting T, Peter CS, Dordelmann M, Wilken B, Poets CF: Randomized, controlled trial of oral creatine supplementation (not effective) for apnea of prematurity, *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4):e303-7.

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.

Broadhurst CL, Cunnane SC, Crawford MA.: Rift Valley lake fish and shellfish provided brain-specific nutrition for early Homo, *Br J Nutr.* 1998 Jan;79(1):3-21. Review.

Brosnan JT, da Silva R, Brosnan ME.: Amino acids and the regulation of methyl balance in humans. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007a, 10(1):52-57.

Brosnan JT, Brosnan ME.: Creatine: endogenous metabolite, dietary and therapeutic supplement. *Annu Rev Nutr* 2007b, 27: 241-261.

Carlson BA, Kingston JD.: Docosahexaenoic acid, the aquatic diet, and hominid encephalization: difficulties in establishing evolutionary links, *Am J Hum Biol.* 2007 Jan-Feb;19(1):132-41. Review.

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.

Clark JF.: The creatine kinase system in smooth muscle, *Mol Cell Biochem.* 1994 Apr-May;133-134:221-32. Review.

Clark JF, Khuchua Z, Kuznetsov A, Saks VA, Ventura-Clapier R. : Compartmentation of creatine kinase isoenzymes in myometrium of gravid guinea-pig, *J Physiol.* 1993 Jul;466:553-72.

Couzin J.: Testing a novel strategy against Parkinson's Disease, *Science* 2007 March 315, 1778

Dawson MJ, Wray S.: The effects of pregnancy and parturition on phosphorus metabolites in rat uterus studied by ³¹P nuclear magnetic resonance, *J Physiol.* 1985 Nov;368:19-31.

Fuld JP, Kilduff LP, Nader JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, Cotton MM.: Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax.* 2005 Jul;60(7):531-7.

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.

Gotshalk LA, Volek JS, Staron RS, Denegar CR, Hagerman FC, Kraemer WJ.: Creatine supplementation improves muscular performance in older men, *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Mar;34(3):537-43.

Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, Freire TO, Coelho DF, Scagliusi FB, Rogeri PS, Roschel H, Ugrinowitsch C, Lancha AH Jr.: Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids.* 2007 Mar 30; [Epub ahead of print]

- Hu F, Furihata K, Ito-Ishida M, Kaminogawa S, Tanokura M. Nondestructive observation of bovine milk by NMR spectroscopy: analysis of existing States of compounds and detection of new compounds. *J Agric Food Chem*. 2004 Aug 11;52(16):4969-74.
- Hulsemann J, Manz F, Wember T, Schoch G.: Administration of creatine and creatinine with breast milk and infant milk preparations. *Klin Padiatr*. 1987 Jul-Aug;199(4):292-5.
- Ireland Z, Dickinson H, Snow R, Walker DW.: Maternal creatine: does it reach the fetus and improve survival after an acute hypoxic episode in the spiny mouse (*Acomys cahirinus*)? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb 21;
- Kennaugh LM, Arthur PG, Hartmann E.: The concentration of creatine and creatine phosphate in sow colostrum and milk throughout lactation and weaning. *Australian J Agricultural Res.*, 1997 48: 1105-111
- Kumar D, Russell JJ, Barnes AC.: Studies in human myometrium during pregnancy. III. Distribution of high phosphate compounds (adenosinetriphosphate and phosphocreatine). *Am J Obstet Gynecol*. 1962 Sep 1;84:586-90.
- Mellanby E. (1913): The Metabolism of Lactating Women, *Proc. Royal Soc. Series B*, 86:88-109.
- Milton K.: The critical role played by animal source foods in human (Homo) evolution. *J Nutr*. 2003 Nov;133(11 Suppl 2):3886S-3892S. Review.
- Newmeyer A, Cecil KM, Schapiro M, Clark JF, Degrauw TJ.: Incidence of brain creatine transporter deficiency in males with developmental delay referred for brain magnetic resonance imaging. *J Dev Behav Pediatr*. 2005 Aug;26(4):276-82
- Peral MJ, Galvez M, Soria ML, Ilundain AA. Developmental decrease in rat small intestinal creatine uptake. *Mech Ageing Dev*. 2005 Apr;126(4):523-30.
- Prass K, Royl 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*. 2007 Jun;27(6):1290.
- 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.
- Richards MP. A brief review of the archaeological evidence for Paleolithic and Neolithic subsistence. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Dec;56(12):16 p following 1262.
- Sakellaris G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Kalostos G, Tsapaki E, Spanaki M, Spilioti M, Charissis G, Evangeliou A. Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J Trauma*. 2006 Aug;61(2):322-9.
- Schulze A.: Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem*. 2003 Feb;244(1-2):143-50.
- Sheffy BE, Shahani KM, Grummer RH, Phillips, PH, Sommer HH.: Nitrogen constituents of sow's milk as affected by ration and stage of lactation. *J Nutr*. 1952 Sep;48(1):103-14.
- Ulijaszek SJ.: Comparative energetics of primate fetal growth. *Am J Hum Biol*. 2002 Sep-Oct;14(5):603-8
- Wallimann T, Hemmer W.: Creatine kinase in non-muscle tissues and cells. *Mol Cell Biochem*. 1994 Apr-May;133-134:193-220. Review.
- Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D, Epand RM, Epand RF, Andres R., Widmer HR, Hornemann T, Saks V, Agarkova I, Schlattner U.: The Phosphocreatine 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, pp 195-264 (2007)
- 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, Kaddurah-Daouk R. (2000). : Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* 80: 107-1213.
- Wyss M, Schulze A.: Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience*. 2002;112(2):243-60. Review.
- Ziegenfuss TN., Lowery LM, Lemon PWR.: Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation. *J Exerc Physiol* 1998, 1: 1-9.