

Zusammenfassung

Die chronische Bronchitis (CB) zeigt eine steigende Morbidität und Mortalität weltweit und bereitet hohe sozioökonomische Kosten. N-Acetylcystein (NAC), ursprünglich als Mukolytikum bei der CB verwendet, besitzt auch antioxidative Eigenschaften. Außerdem kann es die intrabronchiale bakterielle Kolonisation bei der CB reduzieren. In einer randomisierten Pilotstudie bei 24 Patienten (16 Männer, 8 Frauen, mittleres Alter 66 ± 10 Jahre) mit akuter CB-Exazerbation und positivem Bakteriennachweis im Sputum konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Gabe von 2×600 mg NAC täglich zur Standardtherapie mit Antibiotika zu einer signifikant höheren bakteriellen Eradikation führte gegenüber einer Therapie mit Antibiotika alleine (70% gegenüber 36%, $p < 0,03$). Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass NAC zu einer Verringerung und Verkürzung von CB-Exazerbationen bei COPD führt und möglicherweise auch die Lungenfunktion günstig beeinflusst. Die Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität hat Einfluss auf die sozioökonomischen Kosten, was den Einsatz von NAC bei der CB rechtfertigt. Eine größere, randomisierte plazebokontrollierte Studie, um den Stellenwert einer antioxidativen Therapie mit NAC bei CB und COPD besser definieren zu können, ist initiiert worden.

Abstract

Chronic bronchitis (CB) shows an increasing global morbidity and mortality with major impact on socioeconomics. N-Acetylcysteine (NAC), previously used as a mucolytic compound in CB, has also antioxidative effects. Furthermore it influences intrabronchial bacterial colonisation. In a randomised pilot study of 24 patients (16-male, 8 female, mean age 66 ± 10 years) with acute exacerbation of CB and positive bacterial culture in the sputum, the addition of twice daily 600 mg NAC to standard antibiotic therapy lead to a significantly higher bacterial eradication rate (70% versus 36%, $p < 0.03$). Clinical studies suggest that treatment with NAC has different effects in CB including a reduction of the number and duration of acute exacerbation episodes and possibly influences lung function. The improvement of symptoms and quality of life also has an impact on socio-economic costs. The use of NAC in CB as an antioxidative rather than a mucolytic compound should be considered. However, further placebo controlled studies are undergoing to definitively establish the role of NAC for the treatment of CB and COPD.

Mukolyse bei der chronischen Bronchitis

Die chronische Bronchitis zeigt eine steigende Morbidität und Mortalität weltweit [1]. Die Akut- und Dauertherapie der chronischen Bronchitis, insbesondere der Stellenwert von oralen und

inhalativen Steroiden wurde in den letzten Jahren intensiv diskutiert [2,3]. Mittlerweile wurden internationale diagnostische und therapeutische Strategien für die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen entwickelt (Global Initiative for Obstructive Lung Disease GOLD) [4].

Institutsangaben

¹Pneumologie, Departement Innere Medizin, Universitätskliniken Basel, Schweiz
(Abteilungsleiter Prof. Dr. M. Tamm)

²Fachbereich Pneumologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. M. Tamm · Pneumologie · Universitätskliniken Basel · Petersgraben 4 · 4031 Basel · Schweiz

Bibliografie

Pneumologie 2002; 56: 793–797 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Die Diagnose einer chronischen Bronchitis basiert auf einer Anamnese von Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Jahren, wobei die Diagnose einer COPD zusätzlich eine nichtreversible Atemwegsobstruktion beinhaltet. Diese Nomenklatur ist in Übereinstimmung mit den Richtlinien der deutschen und schweizerischen Gesellschaften für Pneumologie und der WHO. Nach den kürzlich veröffentlichten GOLD-Richtlinien wird jedoch die chronische Bronchitis als Stadium 0 der COPD definiert [4–7].

Ein Charakteristikum der chronischen Bronchitis ist die bronchiale Hyper- und Dyskrie, wie sie z. B. durch inhalatives Zigarettenrauchen provoziert wird. Da dadurch der Krankheitsprogress unterstützt wird, ist sie Ziel des therapeutischen Ansatzes. Viele der bei der chronischen Bronchitis eingesetzten Medikamenten bewirken zusätzlich eine verbesserte Mukolyse, z. B. inhalative Betamimetika und Parasympatholytika, Steroide, Theophyllin und Makrolid-Antibiotika [8,9]. Aber auch durch Physiotherapie und ausreichende Hydratation wird ein mukolytischer Effekt erreicht. Im klinischen Alltag kommen so genannte Mukolytika bei der chronischen Bronchitis zum Einsatz, deren bekannteste Vertreter N-Acetylcystein (NAC), Ambroxol, iodiniertes Glycerol und Erdostein sind. Dabei besteht die mukoaktive Wirkung von NAC nicht in einer direkten mukolytischen Wirkung im bronchialen Milieu, da die lokale Konzentration von NAC nach oraler Gabe als zu gering, um biologisch aktiv zu sein, angesehen wird. NAC scheint eher einen regulierenden Effekt auf die mukosproduzierenden Drüsen und Zilienfunktion zu haben, die u. a. auf die antioxidative Wirkung von NAC zurückgeführt werden kann. Die Interaktion von NAC und mukoziliärer Clearance wird derzeit jedoch nicht einheitlich beurteilt [10–12].

NAC hat in den offiziellen Richtlinien der pneumologischen Gesellschaften keinen festen Stellenwert gefunden: Die Deutsche Atemwegsliga verlangt weitere Daten zur Klärung der klinischen Bedeutung von NAC [5], die Schweizer Gesellschaft sieht in der Sekundärprophylaxe der akuten Exazerbation eine individuelle Indikation [6]. Im europäischen Rahmen wird ein genereller Einsatz von NAC nicht empfohlen [13]. In den USA ist NAC bei schwerer akuter Exazerbation mit viskösem Sputum als Zusatzmedikation aufgeführt [14].

Die Mukolyse sollte weiterhin ein therapeutisches Ziel bei der chronischen Bronchitis sein. Als neueres Mukolytikum wurde DNase, in der Therapie der Mukoviszidose etabliert [15], bei der chronischen Bronchitis in vitro getestet. Klinische Studien sind jedoch bisher nicht publiziert [16].

Innovative Ansätze zur Mukolyse bestehen in der Applikation von Protease-Inhibitoren oder inhalativen Gabe von Cyclooxygenase-Hemmern. Die Hemmung von neurogenen Mechanismen der Mukusekretion durch Tachykinin-Antagonisten (FK-224) bzw. periphere Opioid-Agonisten (BW 443) sowie eine Suppression des MUC-Gens stehen im Blickfeld des Interesses [17].

Das oxidative Gleichgewicht bei der chronischen Bronchitis

In der Pathogenese der chronischen Bronchitis nehmen entzündliche Prozesse mit Verstärkung des oxidativen Stresses eine zentrale Stellung ein [18]. Durch exogene oder endogene Noxen (z. B. Rauchen oder Infekte) kommt es zur Bildung von hoch reaktiven Sauerstoffradikalen (Reactive Oxygen Species: ROS), z. B. H_2O_2 , O_3 , NO_2 , O_2^- . Diese Substanzen wirken antibakteriell, sind aber in ihrer Eigenschaft als Oxidanzien zytotoxisch und proinflammatorisch und beeinflussen das Protease-Antiprotease-Gleichgewicht. ROS werden durch Radikalfänger in nicht enzymatischen Reaktionen inaktiviert. Als Radikalfänger oder Antioxidantium dient z. B. das Glutathion mit seinen oxidierbaren Sulfhydrylgruppen. Eine Reaktivierung von oxidiertem Glutathion erfolgt durch eine erneute Reduktion der Sulfhydrylgruppen und durch eine vermehrte Glutathionsynthese, die durch NAC aktiviert wird [11]. Diese Reaktivierung des antioxidativen Potenzials bietet derzeit das pathophysiologische Konzept für den Einsatz von NAC bei der chronischen Bronchitis.

Antioxidative Wirkung von NAC

Positive Effekte von NAC als Antioxidans werden bei einer Vielzahl von Erkrankungen beschrieben. Etabliert ist NAC als Antidot bei Paracetamol-Intoxikation und als Schutz vor Nierenversagen nach Kontrastmittelexposition [19]. Auch bei der idiopathischen Lungenfibrose soll NAC positive antioxidative Effekte haben [20]. Bei der chronischen Bronchitis zeigte sich eine Reduktion des exhalierten H_2O_2 , ein Marker für oxidativen Stress, unter Langzeittherapie mit NAC [21].

NAC bei chronischer Bronchitis

Die klinische Wirksamkeit von NAC bei der chronischen Bronchitis wurde in verschiedenen Tiermodellen und klinischen Studien mit unterschiedlichem Design untersucht. Eine Übersicht der aktuellen Studienlage gibt Tab. 1.

In den bisherigen randomisierten und kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Gabe von NAC eine Reduktion der infektsbedingten Exazerbationen um 17–28% mit längerem exazerbationsfreiem Intervall und einer Verkürzung der Exazerbation selbst erreicht wird [22,23]. Dies war deutlicher, wenn NAC in den Wintermonaten gegeben wurde.

Eine Verbesserung der typischen Symptome wie Husten und Auswurf konnte bei 26% der Patienten unter NAC erreicht werden, was sich auch in einer verbesserten Lebensqualität bezüglich Alltagsaktivitäten zeigte [24,25].

In einer Metaanalyse konnte belegt werden, dass sowohl die Reduktion der Exazerbationen als auch die symptomatische Verbesserung statistisch signifikant sind [26].

Als prädisponierender Faktor für Exazerbationen ist eine endobronchiale bakterielle Besiedelung anzusehen, die in Abhängigkeit vom lungenfunktionellen Status und den Rauchgewohnheiten bei 40–80% der Patienten mit chronischer Bronchitis zu fin-

Tab. 1 Randomisierte Studien über NAC bei chronischer Bronchitis

	Design	Effekt in NAC-Gruppe	Kommentar
Stey 2000 [24]	1456 Patienten ± 400–600 mg NAC über 3–6 Monate	Reduktion der Exazerbation um 17% Reduktion der Symptomatik um 26%	Metaanalyse aller Studien der 80er-Jahre
Lundbäck 1992 Lindström 1996 [25, 32]	126 Patienten ST ± 600 mg NAC für 24 Monaten	Reduktion der FEV ₁ -Abnahme um 100 ml verbesserte Alltagsaktivitäten	
Riise 1994 [28]	37 Patienten ± 400–600 mg NAC für 1 Jahr	Reduktion der endobronchialen Bakterienkolonisation um 36%	
Tamm 1997 [31]	24 Patienten A/C ± 2 × 600 mg NAC für 3 Wochen	43% höhere bakterielle Eradikation	
Pela 1999 [23]	169 Patienten ST ± 600 mg NAC für 6 Monate	41% weniger Exazerbationen FEV ₁ um 50 ml verbessert	

ST – Standardtherapie mit inhalativen Bronchodilatoren, Theophyllin bzw. oralen Steroiden A/C – Amoxicillin/Clavulansäure

den ist [27]. Unter NAC-Therapie wurde über eine Reduktion der endobronchialen Kolonisation um bis zu 52% berichtet [28]. In vitro wird die Adhärenz von Bakterien an oropharyngeale Epithelzellen durch NAC signifikant verringert [29].

Wir führten eine prospektive randomisierte Pilotstudie zum Einsatz von NAC bei chronischer Bronchitis und positivem Bakteriennachweis im Sputum durch, um zu evaluieren, ob mit NAC und Antibiotika die bakterielle Eradikationsrate erhöht werden kann.

Einschlusskriterien waren:

- Diagnose einer akuten Infekt-Exazerbation: Zunahme von respiratorischen Symptomen (Dyspnoe, Giemen, Husten, erhöhte Atemfrequenz), Menge und Purulenz des Sputums und/oder Fieber ohne andere Ursache bei vorbestehender chronischer Bronchitis [4–6],
- Erreger-Nachweis im Sputum [30].

Als Ausschlusskriterien galten:

- Pneumonie
- vorbestehende Hospitalisation (Ausschluss nosokomialer Infekte)
- Notwendigkeit einer noninvasiven oder invasiven Beatmung
- Signifikante Komorbidität (florides Ulcus ventrikuli/duodeni, akutes kardiovaskuläres Ereignis in den vorangegangenen 4 Wochen, maligne Erkrankung, Immundefekt oder Immunsuppression)
- Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber Penicillin, Amoxicillin, Clavulansäure oder NAC.

Alle Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden nach vorheriger Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Die angestrebte Zahl von 24 Patienten (16 Männer, 8 Frauen, mittleres Alter 66 ± 10 Jahre) wurde nach 3 Monaten erreicht. Bei allen Patienten war der auslösende Erreger bekannt (15 × *Häemophilus*-Spezies, 4 × weitere gramnegative Stäbchen, 4 × *Pneumokokken*, 1 × *Staphylokokkus aureus*). Alle Erreger waren sensibel auf Amoxicillin/Clavulansäure. Neben der Standardtherapie mit Bronchodilatoren und Steroiden erhielten alle Patienten über 7 Tage Amoxicillin/Clavulansäure 3 × 625 mg und die Hälfte der Patienten zusätzlich 2 × 600 mg NAC für 3 Wochen. Als Endpunkt galt eine erfolgreiche Eradikation durch Erhalt eines negativen

Sputum-Bakteriologie-Befund nach 7 und 21 Tagen [30]. In der NAC-Gruppe konnte eine bakterielle Eradikation bei 73% der Patienten, in der Kontroll-Gruppe bei 30% nachgewiesen werden ($p = 0,03$ Fishers exakt Test) [31].

Weitere Untersuchungen bei der chronischen Bronchitis zeigen auch einen positiven Effekt von NAC auf die Lungenfunktion mit einer tendenziellen Verzögerung der jährlichen FEV₁-Reduktion (ca. 100 ml FEV₁ in 2 Jahren) [32]. Dies konnte jedoch nicht als statistisch signifikant belegt werden [26]. Patienten, die aktive Raucher sind und lungenfunktionell keine oder nur eine geringe Reversibilität aufweisen, sollen am meisten von einer NAC-Therapie profitieren [33]. Ein protektiver Effekt von NAC auf durch Rauchen ausgelöste bronchiale Veränderungen wurde im Tierversuch nachgewiesen [34]. Auch eine Verbesserung der muskulären Funktion des Zwerchfells und der Atemmuskulatur unter NAC werden diskutiert [35,36].

Eine sozioökonomische Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil der NAC-Therapie bezüglich der Kosten mit weniger stationären Krankenhausaufenthalten und einer Reduktion des krankheitsbedingten Arbeitsausfalles durch Verringerung der Exazerbationen [37,38]. Allerdings ist diese Berechnung wegen der unterschiedlichen Kosteneffizienz landesspezifisch [26]. Tab. 2 gibt eine Zusammenfassung der Effekte von NAC bei der chronischen Bronchitis.

In der Zusammenfassung der bisherigen plazebokontrollierten randomisierten Studie über den Einsatz von NAC bei der chronischen Bronchitis zeigt sich, dass

- unter 400–600 mg NAC täglich über 12–24 Wochen die Exazerbationsrate um 17% reduziert wird, d. h. 17 Exazerbationen bei 100 Patienten sind vermeidbar,
- eine subjektive Verbesserung der Bronchitis-Symptomatik bei 29% bewirkt wird,
- NAC nicht zu vermehrten Nebenwirkungen führt.

Weitere Erkenntnisse über den Einsatz von NAC bei der chronischen Bronchitis sind von den Ergebnissen der aktuell laufenden BRONCUS-Studie (Bronchitis Randomized On NAC and Cost-Utility Study) zu erwarten [39].

Tab. 2 Wirkung von NAC bei der chronischen Bronchitis

Parameter	Wirkung	Literatur
Exazerbation	Reduktion von Anzahl und Länge der Exazerbationen	[22, 23]
intra bronchiale Bakterienkolonisation	signifikante Reduktion der Besiedelung in stabiler Erkrankung und bei akuter Exazerbation	[28, 29]
Symptome	Verringerung von Husten und Expektoriation	[6, 24]
Lebensqualität	Verbesserung von Alltagsaktivitäten	[25]
Sozioökonomie	Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes krankheitsbedingter Arbeitsausfall reduziert bis 6 Monate nach Ende der Therapie	[37, 38]
Lungenfunktion	Verzögerung der jährlichen FEV ₁ -Reduktion?	[26, 32]
bronchiale Morphologie	Verhinderung von bronchialen Veränderungen und Ventilationsstörung bei inhalativem Rauchen? (Tierversuch)	[28]
muskuläre Funktion	Reduktion der Atemmuskel-Dysfunktion und des Funktionsverlustes des Zwerchfells? (Tierversuch)	[35, 36]

Schlussfolgerung

Die aktuellen Ergebnisse stützen einen Einsatz von NAC bei der chronischen Bronchitis in einer Dosierung von 400–600 mg täglich über ca. 6 Monate insbesondere in den Wintermonaten, um damit die Zahl und Schwere der Exazerbationen zu reduzieren und eine symptomatische Besserung zu erreichen. Ob lungenfunktionelle und damit prognostische Effekte zu erwarten sind, bedarf weiterer Studien. Aus sozioökonomischer Sicht scheint der Einsatz von NAC bei der chronischen Bronchitis sinnvoll. Bisher wenig untersucht, aber von klinischem Interesse ist die verbesserte endobronchiale bakterielle Eradikation durch Antibiotika kombiniert mit NAC. Insgesamt ist NAC nicht wegen der ursprünglich propagierten mukolytischen Wirkung, sondern wegen seines antioxidativen Potenzials ein unterschätztes Therapeutikum bei der chronischen Bronchitis.

Literatur

- Hurd S. The Impact of COPD on Lung Health Worldwide. *Epidemiology and Incidence*. *Chest* 2000; 177: 1–4
- Pauwels R. COPD. The Scope of the Problem in Europe. *Chest* 2000; 117: 332–335
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941–1947
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHBLI/WHO Workshop Report. NIH Publication 2701 National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health., April 2001
- Wettengel R, Böhning W, Cegla U et al. Empfehlung der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit Chronisch Obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem. *Med Klein* 1995; 90: 3–7
- Leuenberger P, Anderhub HP, Brändli O et al. Management 1997 of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 766–782
- Report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *WHO Techn Rep Ser* 1961; 213: 14–19

- Clarke SW. Management of Mucus Hypersecretion. *Eur J Respir Dis Suppl* 1987; 153: 136–144
- Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: mucocactive agents. *Respir Care* Jul 2002; 47(7): 818–822
- Tunek A. Possible mechanism behind the anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine: is metabolism essential? *Eur Respir J* 1992; 2: 35–38
- Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-Acetylcysteine and Ambroxol in Antioxidant Therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609–623
- Meister R. Bronchopulmonale Protektion – Theorie und Praxis. NAC bei chronischer Bronchitis und Lungenemphysem. *Atemw Lungenkrkh* 1991; 17: 43–56
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal Assessment and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398–1420
- American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–121
- Ranasinha C, Assoufi B, Shak S et al. Efficacy and safety of Short-Term Administration of Aerosolised Recombinant Human DNase I in Adults with Stable Stage Cystic Fibrosis. *Lancet* 1993; 342: 199–202
- Puchelle E, Zahm JM, de Bentzmann S et al. Effects of rDNase on Purulent Airway Secretions in Chronic Bronchitis. *Eur Respir J* 1996; 9: 765–769
- Barnes PJ. New Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 1998; 53: 137–147
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–357
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of Radiographic-Contrast-Agent – Induced Reductions in Renal Function by Acetylcysteine. *New Engl J Med* 2000; 343: 180–184
- Behr J, Maier K, Degenkolb B et al. Antioxidative and Clinical Effects of High-dose N-Acetylcysteine in Fibrosing Alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897–1901
- Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-Acetylcysteine Decreases Hydrogen Peroxide Exhalation in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med* 2001; 95: 448–456
- Grandjean EM, Berthet PH, Ruffmann R et al. Efficacy of oral Long-term N-Acetylcysteine in Chronic Bronchopulmonary Disease: A Meta-Analysis of Published Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Clinical Therapeutics* 2000; 22: 209–221
- Pela R, Calcagni AM, Subiaco S et al. N-Acetylcysteine Reduces the Exacerbation Rate in Patients with Moderate to Severe COPD. *Respiration* 1999; 66: 495–500
- Stey C, Steurer J, Bachmann S et al. The Effect of Oral N-Acetylcysteine in Chronic Bronchitis: a Quantitative Systematic Review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253–262
- Lindström M, Lundbäck B, Lundquist A et al. N-Acetylcystein Improves Quality of Life in Chronic Bronchitis. *Eur Respir J* 1996; 9: 305–306
- Poole PJ, Black PN. Oral Mucolytic Drugs for Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review. *BMJ* 2001; 322: 1271–1274
- Cabello H, Torres A, Celis R et al. Bacterial Colonization of Distal Airways in Healthy Subjects and Chronic Lung Disease: a Bronchoscopic Study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1137–1144
- Riise GC, Larsson S, Larsson P et al. The Intra bronchial Microbial Flora in Chronic Bronchitis Patients: a Target for N-Acetylcysteine Therapy? *Eur Respir J* 1994; 7: 94–101
- Riise GD, Qvarfordt I, Larsson S et al. Inhibitory Effect of N-Acetylcysteine on Adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to Human Oropharyngeal Epithelial Cells in vitro. *Respiration* 2000; 67: 552–558
- Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH et al. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50: 758–763
- Tamm M, Perruchoud AP. Bakterielle Eradikation bei Patienten mit COPD: Prospektive randomisierte offene Pilotstudie mit Amoxicillin/Clavulansäure versus Amoxicillin/Clavulansäure kombiniert mit N-Acetylcystein. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127 Suppl 84: 15
- Lundbäck B, Lindström M, Andersson S et al. Possible Effect of Acetylcystein on Lung Function. *Eur Respir J* 1992; 5 Suppl 15: 189
- Van Schayk CP, Dekhuijzen PNR, Gorgels WJM et al. Are Anti-oxidant and Anti-inflammatory Treatment Effective in Different Subgroups of COPD? *Respir Med* 1998; 92: 1259–1264

- ³⁴ Rubio ML, Sanchez-Cifuentes MV, Ortega M et al. N-Acetylcysteine Prevents Cigarette Smoke Induced Small Airways Alterations in Rats. *Eur Respir J* 2000; 15: 505 – 511
- ³⁵ Hida W, Shindo C, Satoh J et al. N-Acetylcysteine Inhibits Loss of Diaphragm Function in Streptozotocin-treated Rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1875 – 1879
- ³⁶ Supinski G. Free Radical induced Respiratory Muscle Dysfunction. *Mol Cell Biochem* 1998; 179: 99 – 110

- ³⁷ Grandjean EM, Berthet PH, Ruffmann R et al. Cost-Effectiveness Analysis of Oral N-Acetylcysteine as a Preventive Treatment in Chronic Bronchitis. *Pharmacol Research* 2000; 42: 39 – 50
- ³⁸ Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in Days of Illness after Long-term Treatment with N-Acetylcysteine Controlled-release Tablets in Patients with Chronic Bronchitis. *Eur Respir J* 1988; 1: 351 – 355
- ³⁹ Decramer M, Dekhuijzen PN, Troosters T et al. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): Hypothesis and Design. BRONCUS-trial Committee. *Eur Respir J* 2001; 17: 329 – 336

Buchbesprechung

Das Universum in uns – Wie wir das ungenutzte Potenzial des Gehirns ausschöpfen können.

(Originaltitel: „Mind Sculpture“; aus dem Englischen von Thorsten Schmidt)

I. Robertson

Piper Verlag GmbH, München 2001, 348 S. Geb.

DM 48,-/öS 350,-/sFr 44,40, € 24,90.

ISBN 3-492-04086-3

Das Gehirn, komplexestes Produkt in der Entwicklungssequenz der Auslese, ist trotz intensiver anatomischer, neurobiologischer und funktionell-psychologischer Forschung in vielen Bereichen noch eine „terra incognita“. In Gestalt und Größe plastisch fixiert, ist es doch in seinem Potenzial variabel „formbar“.

Im Pyramidenzellenaufbau der Großhirnrinde bilden die apikalen Dendriten, Boutons und Dendritenbündel in ihren neuronalen und chemischen Funktionen als „Neuron“ die Empfängereinheit des Neokortex. Dieser phylogenetisch jüngste, am stärksten differenzierte Teil der Großhirnrinde ist ein vibrierendes Netz aus Milliarden Nervenzellen, deren jede einzelne mit Tausenden anderer Neuronen verschaltet ist, wobei spezielle Botenstoffe (wie Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) eine wichtige Rolle spielen. So gibt es also mehr neuronale Kontakte im Gehirn als Sterne in unserer Galaxis: das Gehirn als „Universum in uns“.

Ist aber diese genetische, morphologische, funktionelle, trophische und regenerative „Neuronenkette“ auch der Ursprung kognitiver Leistung, ja des „Geistes“ wie Gerald M. Edelman (Nobelpreis Medizin 1972) sublimiert? John C. Eccles (Nobelpreis Medizin 1963) hat dies bezweifelt und dem Neuron visionär ein „Psychon“ gegenüber gestellt: als antimaterialistische, mentale Einheit als Sitz von Denken und Bewusstsein, Geist und Seele – allein das „Psychon“ bilde das (transzendente) „Selbst“ und steuere die Gehirnfunktionen – ohne mit der Gehirnmasse identisch zu sein. Offene Fragen also, wie (oder ob?) der „Geist“ im Gehirn entsteht – vor allem, wie wir das Potenzial unseres Gehirns (besser und länger) nutzen können. Neuere Ergebnisse der Hirnforschung zeigen, dass das Gehirn blitzschnell die gespeicherten Erfahrungen vergleicht und autonom die angemessene Reaktion festlegt – es hat also die Entscheidung schon getroffen, bevor es das „Bewusstsein“ darüber informiert. Solche „Regungen“ im Nervenzellen-Netzwerk lassen sich rund eine Sekunde früher nachweisen als das Gefühl, dass „Ich“ das bewusst han-

delnde Subjekt bin – der „freie Wille“ also nur eine Illusion, nur eine „Begleiterscheinung“?

Dieses „vernünftige“ Großhirn ist jedoch nur zusammen mit dem „limbischen System“ das Machtzentrum. Dieses phylogenetisch alte System verknüpft mit seinen „limbischen Fasern“ funktionell Hirnstamm und Neokortex – mit Hippokampus, Indusium griseum des Corpus callosum sowie mit den Gyri hippocampalis („Portal des Gedächtnisses“) und dem Mandelkern (Nucleus amygdalae) am Unterhorn des Seitenventrikels, mit dem Thalamus im Zwischenhirn und mit dem Mittelhirn. Dieser „limbische Großrechner“ lässt sich zwar vom Großhirn (Bewusstsein, Gedächtnis, Denken) beraten, bestimmt aber eigenständig – mit seinen singulären, gekoppelten und mit Großhirn und Hirnstamm im Verbund arbeitenden Komponenten – u. a. Trieb- und Instinkthandlungen, verknüpft diese mit vegetativen Organfunktionen, bewirkt die affektive Tönung des Gesamtverhaltens, Emotionen (Furcht, Wut, Zuneigung) und spielt wahrscheinlich auch eine Rolle für das dem Großhirn zugeordnete Gedächtnis, unbewusste Erfahrungen und die Engramme der Erinnerung, für die Lernfunktion (-fähigkeit?), das Bewusstsein – für unser Handeln überhaupt.

Wie aber können wir das Potenzial unseres Großhirns, das bereits genutzte wie das bisher ungenutzte, ausschöpfen? Sicherlich setzt das Gehirn der Lernfähigkeit – nicht nur individuell – gewisse Grenzen. Fest steht jedoch, dass bei einem bestimmten Intelligenzniveau (angeboren, umweltbeeinflusst?) Motivation, Beharrlichkeit und harte geistige Arbeit („eisernes Lernen“, mentales Training etc.) praktisch alle Fähigkeiten verbessern und den „Weg zur Genialität“ ebnen können. Dies gilt bis ins höhere Lebensalter hinein – wenn auch unser Hirnpotenzial nicht unerschöpflich ist.

Das von einem der Hirnforschung zugewandten Psychologen flüssig geschriebene, mit vielen Fallbeispielen und plausiblen Argumenten erläuterte Werk vermittelt dem Laien (den Nicht-Neurologen eingeschlossen!) in feuilletonistischem Stile viel Verständnis für die Hirnfunktionen – es ist zugleich eine verständliche Anleitung zum „Hirntraining“.

Anmerkungen und Literaturhinweise zu jedem der 10 Kapitel ergänzen die Darstellungen; ein Register erleichtert das Auffinden von Querverweisen (und dessen, was man beim Lesen evtl. vergessen hat).

Heinz S. Fuchs, Bad Godesberg