

Der betäubte Transkriptionsfaktor oder die Rolle der Molekularbiologie in der anästhesiologischen Forschung*

H. L. Pahl

Sektion Experimentelle Anaesthetie, Anaesthesiologische Universitätsklinik, Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (Direktor: Prof. Dr. K. Geiger)

„It's such a shame!“, warf meine Freundin etwas unvermittelt in unser Gespräch. Als Assistenzärztin verbrachte sie zwei Jahre in unserem Labor, um molekularbiologische Methoden zu erlernen. Wir unterhielten uns gerade über die klinische Relevanz unserer Forschung. „It's such a shame!“, wiederholte sie. „You would have been such a good doctor!“. Als sie mein erstauntes Gesicht sah, fügte sie schnell hinzu „Oh, but you are a good molecular biologist, too....only...“, „Only....?“, fragte ich. Da platzte es aus ihr heraus: „Only being a good doctor is so much more important!“.

Mir ist diese Unterhaltung, die vor über 10 Jahren während meiner Promotion stattfand, eindrucklich in Erinnerung geblieben. Ich hatte nach dem Abitur lange gezögert, ob ich Medizin oder Molekularbiologie studieren sollte, und da war sie nun wieder, die Frage: Warum hatte ich mich für die medizinische Grundlagenforschung entschieden? Für die Suche nach kleinen Erkenntnissen, nach winzigen Puzzle-Teilchen, von denen wir nicht einmal ahnen können, ob und wann sie jemals ein gesamtes Bild ergeben werden. Warum? Und drüben, im Nachbargebäude, nicht einmal 500 Meter Luftlinie entfernt, lagen Stationen voller Patienten, die eine gute ärztliche Behandlung nötig hatten. Ärztliche Hilfe, die meine Freundin offensichtlich für viel wichtiger hielt als unsere Forschung.

Viele von uns, die an Universitätskliniken tätig sind, haben vor der Entscheidung zwischen ärztlicher und wissenschaftlicher Tätigkeit gestanden. In den operativen Fächern erscheint der Gegensatz zwischen Patientenversorgung und Grundlagenforschung besonders groß. Es ist daher für mich durchaus verständlich, daß sich viele Kollegen in diesen Fächern entscheiden, fast ausschließlich klinisch tätig zu sein. Diejenigen die forschen, wählen häufig klinische Fragestellungen. Diese Studien sind wichtig und können grundlegende neue Erkenntnisse ergeben, die zu neuen Behandlungsstrategien und unter Umständen zum besseren Überleben der Patienten führen. Eine durch wissenschaftliche Erkenntnisse erarbeitete und optimierte Behandlungsstrategie sollte unser aller Ziel sein.

Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es - neben der klinischen Forschung - einer fundierten Grundlagenforschung. Darüber herrscht allgemein Konsens. In den operativen Fächern war die Grundlagenforschung jedoch bis vor kurzem fast ausschließlich an physiologischen Fragestellungen orientiert, da die klinische

Arbeit diese Fragen nahe legte. Zudem zeigen die für diese Forschung erarbeiteten Modelle eine gewisse Ähnlichkeit mit den Situationen des klinischen Alltags in der Anästhesie oder der Chirurgie. Molekularbiologische oder zellbiologische Untersuchungen haben dagegen auf den ersten Blick wenig Verbindung zur klinischen Tätigkeit eines Anästhesisten. Trotzdem sehe ich gerade in traditionell eher physiologisch orientierten Fächern wie der Anästhesiologie eine wichtige Rolle für die molekularbiologische und zellbiologische Forschung.

Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation sind seit mehr als hundert Jahren die Säulen der anästhesiologischen Praxis. Trotzdem kennen wir die molekularen Mechanismen, die diese drei Wirkungen erzielen, nicht. Zudem sind uns auf molekularer Ebene nur wenige der zahlreichen pharmakodynamischen Auswirkungen bekannt, die die verwendeten Substanzen auf Zellen verschiedener Organsysteme haben. Es mehren sich beispielsweise Hinweise darauf, daß es einen molekularen Zusammenhang zwischen der Wirkung bestimmter Anästhetika und einer schon länger bekannten, klinisch relevanten Immunsuppression gibt. Diese Immunsuppression könnte für die Entwicklung nosokomialer Infektionen mitverantwortlich sein. Besteht nun die Möglichkeit, diesen molekularen Zusammenhang schlüssig nachzuweisen, könnten bereits zugelassene Anästhetika gezielt überprüft werden, um festzustellen, ob Substanzen zur Verfügung stehen, die das Immunsystem nicht in dieser Weise beeinträchtigen. Durch rationales "drug design" könnten sogar gezielt neue Medikamente entwickelt werden, die bei gleichem pharmakodynamischem und -kinetischem Profil keine immunmodulatorische Wirkung zeigen.

Bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) gelang kürzlich ein derart rationales "drug design". Über 20 Jahre molekularbiologischer, genetischer und zellbiologischer Forschung hatten bewiesen, daß die CML auf der Translokation zweier Chromosomen beruht. Diese Reorganisation genetischen Materials führt dazu, daß in den betroffenen Zellen ein neues Protein gebildet wird, ein sogenanntes Fusionsprotein. Dieses Eiweiß existiert in gesunden Zellen nicht, es entsteht erst durch die Zusammenlagerung von zwei Genen an der Bruchstelle der Translokation. Das

* Herrn Prof. Dr. med. Klaus Geiger zum 60. Geburtstag

Fusionsprotein wird "Bcr-Abl" genannt, nach seinen zwei "Eltern", den gesunden, normalen Proteinen "Bcr" und "Abl". "Abl" ist eine Kinase, ein Enzym welches Proteine phosphoryliert. Das gesunde "Abl"-Protein wird in seiner Aktivität reguliert und ist nur unter bestimmten Umständen aktiv. Das Fusionsprotein "Bcr-Abl" hingegen ist konstitutiv aktiv, d. h. es kann nicht mehr inaktiviert werden. Diese unkontrollierte Kinase-Aktivität führt unmittelbar zur Entstehung der Leukämie. Nachdem die molekulare Ätiologie dieser Krankheit derart detailliert aufgeklärt worden war, konnte mittels "rational drug design" gezielt ein Therapeutikum entwickelt werden. Es gelang, einen spezifischen "Abl"-Kinasehemmer zu entwickeln, der in Phase II-Studien bei Patienten mit therapierefraktärer CML erstaunliche therapeutische Wirksamkeit zeigt.

Dieses Beispiel soll verdeutlichen, welchen potentiellen Nutzen ein molekulares Verständnis zellulärer Vorgänge haben kann. In der Anästhesie sollten molekularbiologische Methoden eingesetzt werden, um die Wirkmechanismen und die molekularen Interaktionen klinisch verwendeter Substanzen in ihren Zielzellen zu charakterisieren. Nachdem diese Zusammenhänge aufgeklärt sind, kann in einem nächsten Schritt "rational drug design" verwendet werden, um die Wirkung der Pharmaka zu spezifizieren und die Nebenwirkungen zu minimieren.

In der Intensivmedizin erscheint mir ein besseres molekulares Verständnis der unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen besonders geboten. Bei kritisch kranken Patienten, in deren Organismus zahlreiche ineinandergreifende Prozesse gleichzeitig gestört sind, beeinflussen die eingesetzten Pharmaka und Interventionen immer mehrere komplexe Kreisläufe. Je präziser wir diese Interaktionen auf molekularer Ebene verstehen, desto gezielter können wir die therapeutischen Strategien gestalten. Ziel ist es, im Reagenzglas immer spezifischere Substanzen zu entwickeln, um die molekularen Prozesse im menschlichen Organismus möglichst präzise zu modulieren.

Auch wenn prinzipiell Einigkeit darüber herrscht, daß Grundlagenforschung wichtig und notwendig ist, ist es im klinischen Alltag doch sehr schwierig, eine effiziente Forschung aufzubauen. Unsere Forschung muß aber, damit sich die Investition an Zeit, Arbeit und Geld lohnt, effektiv und effizient sein: Sie muß internationales Spitzenniveau erreichen. Dieses gelingt nur mit modernen und innovativen Strukturen. Drei strukturelle Veränderungen würden dazu beitragen, die Forschung an Universitätskliniken entscheidend zu verbessern:

- Die Einrichtung von Forschungsprofessuren an Universitätskliniken.
- Die Freistellung von Ärzten aus der klinischen Tätigkeit, damit sie sich über mehrere Jahre ausschließlich der Forschung tätig widmen können.
- Die Ausbildung klinisch und naturwissenschaftlich erfahrener Kollegen (M.D. - Ph.D.).

Nur unter diesen Voraussetzungen kann klinisch orientierte, molekularbiologische Forschung auf hohem Niveau durchgeführt werden.

Die Einrichtung von Forschungsprofessuren an Universitätskliniken

Dieses sind Professuren für Personen, die ausschließlich wissenschaftlich, also nicht klinisch in der Patientenversorgung, tätig sind. Dabei können diese Forscher ein medizinisches oder ein naturwissenschaftliches Studium absolviert haben, ihre Eignung ergibt sich allein aus der Qualität ihrer wissenschaftlichen Arbeit.

Weshalb brauchen wir derartige Professuren? Es gilt, eine Umgebung aufzubauen, in der Mediziner und Naturwissenschaftler gemeinsam Fragestellungen bearbeiten können. Ich möchte Ihnen aus unserer Klinik ein Beispiel dafür geben, wie fruchtbar eine solche Zusammenarbeit sein kann:

Unsere Arbeitsgruppe interessiert sich für die Mechanismen, die nach einem hämorrhagischen Schock zum Leberversagen führen. Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurde zunächst ein Tiermodell etabliert und physiologisch untersucht. Diese Studien zeigten, daß Kohlenmonoxid (CO), ähnlich dem Stickstoffmonoxid (NO), einen sekundären Botenstoff in der Leber darstellt. Es wird vermutet, daß CO bei Leberschädigung eine protektive Rolle hat. Nachdem wir ein molekularbiologisches Labor aufgebaut hatten, in dem Anästhesisten und Biologen gemeinsam an diesem Projekt arbeiten, war es möglich, diese Beobachtungen auf molekularer Ebene weiter zu verfolgen. Mit molekularbiologischen Techniken gelang es, eine neue Rolle für das Kohlenmonoxid in der Signaltransduktion zu beschreiben. Ohne eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, in der sowohl Anästhesisten als auch Molekularbiologen ihre jeweilige Erfahrungen einbringen, wäre diese Forschungsarbeit nicht möglich gewesen: Die Molekularbiologen hätten diese Fragestellung nicht untersucht, denn sie können nicht wissen, daß nach einem hämorrhagischen Schock ein Leberversagen eintreten kann. Die Anästhesisten ihrerseits müssen zunächst die molekularbiologischen Techniken, mit deren Hilfe man diese Fragestellung bearbeitet, und vor allem deren Interpretation, erlernen. Nur weil fachübergreifend zusammengearbeitet wurde, konnte eine klinisch relevante Frage mit modernen Techniken effizient und methodisch korrekt bearbeitet werden.

Wie kann molekularbiologische Forschung in der Anästhesiologie erfolgreich verwirklicht werden? Die Fragestellungen müssen sich aus der klinischen Praxis ergeben, sie können dabei sowohl Grundlagenforschung als auch anwendungsorientierte Forschung umfassen. Unter Grundlagenforschung in diesem Zusammenhang verstehe ich z. B. die Aufklärung der molekularen Ursachen des "acute respiratory distress syndrome" (ARDS). Diese Forschung ist zwar für das Verständnis der Erkrankung sehr wichtig, sie führt aber nicht unmittelbar oder in absehbarer Zeit zu einer Verbesserung der Therapie betroffener Patienten. Anwendungsorientierte Forschung beinhaltet z.B. die Entwicklung gentherapeutischer Verfahren zur Behandlung des ARDS, eine Modalität, die in einigen Jahren in der Klinik eingesetzt werden könnte. Da in

der Anästhesie und Intensivmedizin bisher sehr wenig über die molekularen Mechanismen der Krankheitsbilder bekannt ist, wird in den kommenden Jahren zunächst die Grundlagenforschung im Vordergrund stehen müssen. Erst ein verbessertes Verständnis der molekularen Abläufe eröffnet die Möglichkeit, diese gezielt therapeutisch zu modifizieren.

Wie in allen Fächern, wird auch in der Anästhesie eine molekularbiologische Forschung nur dann erfolgreich sein, wenn sie qualitativ hochwertig ist. Wir stehen in internationaler Konkurrenz. Da wir in den gleichen hochrangigen Zeitschriften publizieren wollen wie die Amerikaner, die Briten und die Franzosen, werden wir an einem universellen, internationalen Standard gemessen. In diesem Vergleich müssen wir bestehen, sonst haben wir keinen wertvollen Beitrag zu leisten. Es ist heutzutage nicht sinnvoll, der beste in Deutschland zu sein, wenn es mehrere internationale Arbeitsgruppen gibt, die bessere Arbeit leisten. Forschungsergebnisse sind über Landesgrenzen hinweg gültig, daher rechtfertigt sich der hohe finanzielle und personelle Aufwand für eine eigene Forschungsabteilung nur durch international konkurrenzfähige Ergebnisse.

Die Einrichtung von Forschungsprofessuren erleichtert, ja ermöglicht oft erst das Erreichen und Sichern eines hohen internationalen Niveaus. In den USA haben viele anästhesiologische Abteilungen bereits solche Lehrstühle: Der Erfolg läßt sich in der Medline nachschlagen. Diese Abteilungen brauchen natürlich Mitarbeiter, hier sollen Ärzte und Naturwissenschaftler Hand in Hand in molekularer Anästhesie ausgebildet werden und wissenschaftlich arbeiten. Dieses bringt mich zu meinem zweiten Punkt.

Die Freistellung von Ärzten aus der klinischen Tätigkeit

Wir benötigen eine Umgebung, in der Ärzte fundiert naturwissenschaftlich ausgebildet und in ihren Forschungsvorhaben betreut werden können. Die molekularbiologische Ausbildung nimmt nur einen sehr kleinen Teil sowohl des Medizinstudiums als auch des Biologiestudiums ein. Biologen haben jedoch während ihrer Doktorarbeit drei Jahre Zeit, molekularbiologische Methoden und Arbeitsweisen zu erlernen. Eine medizinische Doktorarbeit kann, wenn sie gut betreut wird, schon eine Menge Wissen und Erfahrung vermitteln. Um aber wissenschaftlich fundiert ausgebildet zu werden, muß ein Arzt nach der Promotion eine zeitlang ausschließlich in der Forschung tätig sein. Heute gehen junge Ärzte, besonders aus dem Fachgebiet der Inneren Medizin, dazu oft ins Ausland, häufig in die USA. Finanziert wird der Aufenthalt meistens durch ein DFG-Stipendium. In der Anästhesie wird von dieser Möglichkeit leider noch vergleichbar selten Gebrauch gemacht.

Trotz der offensichtlichen Vorteile eines Auslandsaufenthalts, birgt diese Zeit auch einige Probleme. In den sieben Jahren meiner Tätigkeit in den USA, habe ich bei deutschen Kollegen beobachten können, daß sie

häufig unzureichend vorbereitet ins Ausland gingen. Sie mußten daher viele grundlegende Methoden erst in den USA erlernen und konnten den Aufenthalt dort nicht so effektiv nutzen, wie sie das gewollt hätten. Viel schwerwiegender ist meiner Auffassung nach jedoch die unzureichende Nachbereitung dieser Auslandsaufenthalte. In der Begutachtung vieler Forschungsanträge heimgekehrter Ärzte habe ich feststellen müssen, daß sie sich in Deutschland häufig nicht in der Lage befinden, weiterhin hochwertige Forschung zu betreiben. Dies ist ein schwerwiegendes Problem. Es werden aus diesem Grund viel Zeit, Mühe, Arbeit und öffentliche Gelder ineffizient verwendet.

Die Ursachen sind häufig strukturell bedingt. Den Heimkehrern mangelt es an Zeit, an den notwendigen Einrichtungen, aber vor allem an der methodischen und inhaltlichen Unterstützung, die in den USA gegeben war. Interdisziplinäre, professionell geleitete Forschungslabore an deutschen Universitätskliniken könnten einen großen Beitrag dazu leisten, diese Situation zu verbessern. Hiesige Einrichtungen sollen einen Auslandsaufenthalt nicht ersetzen, denn sie können dessen Vorteile, z.B. die sprachliche und kulturelle Umgebung, nicht bieten. Sie könnten allerdings eine sinnvolle Ergänzung darstellen, indem sie die Vor- und Nachbereitung der Auslandsaufenthalte übernehmen. Damit diese Vor- und Nachbereitung in einem adäquaten Rahmen erfolgen kann, müssen die Ärzte in dieser Zeit von der klinischen Tätigkeit entbunden werden. Nur durch eine längerfristige ununterbrochene Tätigkeit können naturwissenschaftliche Methoden erlernt und wissenschaftliche Experimente korrekt durchgeführt werden. Vor einem Auslandsaufenthalt sollten Ärzte freigestellt werden, um vorbereitend naturwissenschaftlich ausgebildet zu werden. So können sie ihren Aufenthalt in einem ausländischen Spitzenlabor optimal nutzen. Nach der Rückkehr sollte jedem Arzt die Möglichkeit gegeben werden, ein eigenes Labor aufzubauen, bevor er in die klinische Tätigkeit zurückkehrt. An diesem Punkt greift der wichtigste Grund für die oben besprochene Einrichtung von Forschungsprofessuren: die Betreuung der Forschung.

Forscher sind sozusagen "Fachärzte für Forschung", seien sie Naturwissenschaftler oder Mediziner. Sie leiten hauptamtlich die Forschung, stehen also den gesamten Tag im Labor zur Verfügung. Junge Ärzte, die ein eigenes Projekt aufbauen wollen, haben in diesen Personen einen Ansprechpartner, der sie wissenschaftlich betreut. Er beherrscht die neuesten Methoden und Techniken und besitzt Erfahrung in der Interpretation von Ergebnissen. Die Ärzte finden somit bei ihrer Rückkehr nach Deutschland ähnliche Strukturen vor wie diejenigen, die sie während des Auslandsaufenthaltes so erfolgreich genutzt haben. Dadurch sind sie in der Lage, ihre Projekte mit geringem Zeitverlust qualitativ hochwertig weiterzuführen. Die Einrichtung derartiger Forschungslabore bietet aber neben der effektiven Vor- und Nachbereitung von Auslandsaufenthalten eine weitere, bisher nicht existente Möglichkeit. In derartigen Laboren ist es möglich, Ärzte auch ohne Auslandsaufenthalt zu guten

Wissenschaftlern auszubilden. Manche Kollegen können oder wollen aus privaten Gründen nicht für mehrere Jahre im Ausland leben. Diesen Ärzten ermöglichen solche Forschungslaboratorien eine hochwertige wissenschaftliche Ausbildung. Voraussetzung ist jedoch auch hier eine komplette Freistellung der Mitarbeiter von ihrer klinischen Tätigkeit. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Forschungslaboratorien ihre Aufgabe der Ausbildung und der Betreuung nur dann sinnvoll erfüllen können, wenn dort auf allerhöchstem internationalem wissenschaftlichem Niveau gearbeitet wird.

Um dieses internationale Niveau zu erreichen, müssen ausgezeichnete Wissenschaftler zur Leitung der Forschungslabore an die Universitätskliniken berufen werden. Die räumliche und strukturelle Umgebung, in der diese Personen arbeiten können, spielt aber auch eine entscheidende Rolle. Es ist nicht mehr zeitgemäß, daß jede klinische Abteilung ihre eigenen, isolierten Laborräume unterhält. Für die molekularbiologische Forschung, die zur Lösung unterschiedlichster klinischer Fragestellungen die selben Methoden einsetzt, ist eine Zusammenarbeit mit anderen Forschern unerlässlich. Die medizinischen Hochschulen in den USA haben bereits vor Jahrzehnten zentrale Forschungsgebäude erbaut, in denen die Labore unterschiedlicher Abteilungen gemeinsam untergebracht sind. Glücklicherweise haben deutsche Universitätskliniken seit kurzem begonnen, diesem so erfolgreichen Beispiel zu folgen. Auch die anästhesiologische Forschung muß in derartigen Zentren angesiedelt werden.

Wer sollte diese Forschungslabore an Universitätskliniken leiten und solche Forschungsprofessuren innehaben? Diese Frage führt mich zum dritten Punkt, der Ausbildung bio-medizinischer Wissenschaftler.

Die Ausbildung klinisch und naturwissenschaftlich geschulter Kollegen (M.D. - Ph.D.)

Idealerweise sind Inhaber von Forschungsprofessuren an Universitätskliniken Persönlichkeiten, die sowohl naturwissenschaftlich als auch medizinisch ausgebildet sind. Entscheidend für ihre Berufung ist jedoch die Qualität ihrer Forschung. Im angelsächsischen Sprachraum existiert eine Ausbildung, die eine hervorragende Voraussetzung für diese Tätigkeit schafft, der M.D. - Ph.D.. Dies ist eine Ausbildung, die inhaltlich den Grenzbereich zwischen Medizin und Biologie erfaßt. Die Studenten absolvieren zunächst ein naturwissenschaftliches Studium (Molekularbiologie, Genetik und Biochemie), welches sie mit dem Diplom abschließen. Nach der Diplomprüfung, vor der Laborarbeit zur Promotion, werden zwei Jahre medizinisches Grundstudium eingefügt, nach der Promotion folgen zwei Jahre klinische Ausbildung, die mit dem Grad eines "Dr. med." abschließt. Insgesamt umfaßt dieses Studium samt der doppelten Promotionen 12 Jahre nach unserem Abitur, die Kandidaten sind also in der Regel beim Abschluß um die 30 Jahre alt.

Ein ähnliches Modell wäre auch in Deutschland denkbar, und wird zur Zeit an einigen Universitäten eingeführt. Die Universität Erlangen hat einen Diplom-Studiengang molekulare Medizin eingerichtet, der ähnliche Ziele verfolgt.

Die Knappheit der finanziellen Ressourcen an den Universitätskliniken und im Gesundheitswesen insgesamt erschwert sicher den Aufbau der hier beschriebenen Strukturen. Der internationale Vergleich zeigt aber, daß diese Strukturen einen großen Wettbewerbsvorteil bringen. Wir sollten daher alle Anstrengungen unternehmen, um der Konkurrenz keinen uneinholbaren Vorsprung zu lassen. Gelingt es deutschen Universitätskliniken nicht, Anschluß an die internationale medizinische Spitzenforschung zu halten, müssen wir uns fragen, ob mittelmäßige Wissenschaft langfristig finanziell unterstützt werden sollte. Ohne international wettbewerbsfähige Forschung an Universitätskliniken werden wir der akademischen Aufgabenstellung, Krankenversorgung, Lehre und Forschung nicht mehr gerecht. Gerade Fächern wie der Anästhesie droht dann die Degradierung zu einer reinen Dienstleistung. Unser Selbstverständnis als akademische Hochschullehrer sollte einer solchen Entwicklung Einhalt gebieten und sie zu verhindern wissen. Aber nicht nur unser akademischer Stolz sollte sich gegen diesen Trend wehren. Auch das Selbstbild des Arztes verpflichtet uns, die Behandlung unserer Patienten ständig zu verbessern. Sind wir nicht jedem einzelnen Patienten, den wir heute ein einer Sepsis oder einem MOV verlieren, schuldig, diese Therapie zu verbessern? Mit jedem Fortschritt, den wir durch unsere Erkenntnisse aus der Forschung bei der Behandlung dieser Patienten erzielen, wird es mir leichter, der Aussage meiner Freundin zu widersprechen. Ich bin davon überzeugt, daß es ebenso wichtig ist, die molekularen Wirkmechanismen verwendeter Therapien aufzuklären, wie es ist, die Therapie selbst am Krankenbett zu verabreichen.

Dieser Artikel ist Herrn Prof. Dr. *Klaus Geiger*, Ärztlicher Direktor der Anaesthesiologischen Universitätsklinik Freiburg, anlässlich seines 60. Geburtstages gewidmet. Er hat sehr früh die Bedeutung der Molekularbiologie für die anaesthesiologische Forschung erkannt. In seiner Klinik hat er die in diesem Artikel beschriebenen Strukturen eingeführt und gegen alle Kürzungsversuche verteidigt. Für diese Weitsicht und für die uneingeschränkte und mit großem persönlichem Engagement vertretene Unterstützung der Sektion Experimentelle Anaesthesie möchte ich ihm an dieser Stelle sehr herzlich danken. Möge sein Beispiel Schule machen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. *Heike L. Pahl*
Sektion Experimentelle Anaesthesie
Anaesthesiologische Universitätsklinik
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Breisacher Straße 66
D-79106 Freiburg.