Die isolierte normotherm hämoperfundierte Schweineextremität als Modell für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen

Ana Cristina Nogueira[1], Susanne Wagner[1], Ines Riebeling[1] und Stephan Klug[2]
[1]Mediport Biotechnik GmbH, D-Berlin, [2]Universitätsklinikum Benjamin Franklin, D-Berlin

Zusammenfassung
In dieser Kurzmitteilung wird das Modell der isolierten normothermen, autolog hämoperfundierten Schweineextremität als mögliche Alternative für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen vorgestellt. Sowohl die Extremitäten als auch das Blut wurden in einem Schlachthof gewonnen und anschließend an die Perfusionsapparatur der Firma Mediport Biotechnik angeschlossen. Diese ermöglicht eine Perfusionsdauer von sieben Stunden unter annähernd physiologischen Bedingungen. Die Parameter Perfusionsfluß und Perfusionsdruck, die Antwort auf noradrenerge Stimuli, der Glukoseverbrauch und die transdermale Resorption von Östradiol wurden untersucht. Während des gesamten Versuchszeitraums blieb der Perfusionsdruck im physiologischen Bereich. Die Gefäße reagierten auf noradrenerge Stimuli, indem der Perfusionsdruck zunächst anstieg und sich binnen weniger Minuten wieder normalisierte. Ein Glukoseverbrauch konnte bei den mit Insulin behandelten Extremitäten festgestellt werden. Weiterhin konnte drei Stunden nach Applikation von Östradiol (Transdermales Transport System, TTS) im Plasma eine 100-fach höhere Östradiolkonzentration als in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, daß die isolierte normotherm hämoperfundierte Schweineextremität eine vielversprechende alternative Methode für die Durchführung von pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen bezüglich der Gefäßreaktivität und der transdermalen Resorption darstellt. Weiterführende Untersuchungen zur Klärung der Stoffwechsellage sowie zur Überprüfung der Möglichkeit, dieses System für andere toxikologische und pharmakologische Fragestellungen einzusetzen, werden zur Zeit in unserem Labor durchgeführt.

Summary: The isolated normothermic hemoperfused porcine leg as model for pharmacological and toxicological investigations
In this short communication we present the isolated normothermic hemoperfused porcine leg as an alternative model for pharmacological and toxicological investigations. Both legs and blood were obtained at a slaughter house. Legs were connected to the perfusion apparatus Mediport Biotechnik and provided with room air and nutrients via a dialysis module over a seven hour period. The perfusion pressure, the perfusion flow, the response to noradrenergic stimuli, the glucose consumption influenced by insulin dosage and the absorption of estradiol were investigated. Once noradrenalin was given perfusion pressure increased as expected and dropped back to normal only a few minutes after administration. Moreover, in the legs treated with insulin, a glucose consumption was detected. Only the legs treated with estradiol showed an increasing concentration of estradiol in plasma throughout the experiment. From the results obtained, it can be concluded that the isolated normothermic hemoperfused porcine leg seems to be a suitable alternative model for the testing of transdermal absorption as well as for the investigation of acute vasoactive substances. Further studies will be performed in our laboratory in order to determine the metabolic condition of this system as well as to ascertain other possibilities of this model in pharmacological and toxicological investigations.

Keywords: isolated organs, perfusion, alternative methods, estradiol, glucose consumption

1 Einleitung

In § 7 Abs. 2 Satz 2 des Tierschutzgesetzes fordert der Gesetzgeber, vor dem Einsatz von Tierversuchen „den jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugrunde zu legen und zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann" (Eikmeier et al., 1990). Eine Erweiterung der bereits bestehenden Alternativmethoden um zusätzliche Verfahren zur Reduzierung der Versuche am lebenden Tier scheint aus diesem Grund im höchsten Maße erstrebenswert. Dennoch werden Ersatzmethoden nur anerkannt, wenn deren Aussagekraft gegenüber vergleichbaren Tierversuchen nachgewiesen ist (Gruber und Spielmann, 1996).

Die Perfusion von isolierten Organen in der biomedizinischen Forschung ist keine Neuheit, dennoch werden diese nur selten als Alternativmethoden für Tierversuche eingesetzt, weil die angewendeten

Modelle erhebliche Defizite aufweisen. Hierbei spielten sowohl das Perfusionsmedium als auch die Herkunft der Organe eine Rolle. Der Einsatz von kristalloiden Lösungen (Maack, 1986) führt zu unphysiologischen Verhältnissen in den perfundierten Organen und ist somit von geringer Aussagekraft für toxikologische und pharmakologische Untersuchungen. Autologes Blut als Perfusionsmedium ist aus physiologischer Sicht erheblich besser geeignet, aber auch hier bestehen spezielle Schwierigkeiten. So ist die durch verschiedene Komponenten des Systems verursachte Hämolyse ein Problem, das noch weitere Untersuchungen nötig macht. Sowohl das Sauerstoffniveau als auch der Gehalt an Elektrolyten sollte optimal eingestellt werden, um annähernd physiologische Verhältnisse zu erreichen. Der Gasaustausch des Blutes kann mittels Oxygenatoren erreicht werden (Berkowitz et al., 1967), damit wird jedoch das Problem mit der Zugabe von Nährstoffen oder Elektrolyten nicht gelöst. Das Modell von v. Baeyer et al. (1997) löste dieses Problem mit der Einführung eines Dialysesystems. In diesem Verfahren erfolgen sowohl der Gasaustausch als auch die Dialyse (Austausch der Metaboliten) simultan in einem „*low flux*" Dialysemodul.

Weiterhin werden häufig isolierte Organe von Nagetieren perfundiert (Abend et al., 1996). Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen auf den Menschen zu übertragen fällt oft schwer, da sowohl aus physiologischer als auch anatomischer Sicht große Unterschiede zu der Situation im Menschen bestehen. Sowohl die Schweinehaut als auch andere Schweineorgane (z.B. Herz, Lunge, etc) sind hinsichtlich ihrer Struktur, Dichte, Physiologie und auch ihrer Größe dem Menschen sehr viel ähnlicher als die von Nagetieren (Meyer, 1996). Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich unter anderem mit der Etablierung und Standardisierung der isolierten, normothermen und mit autologem Blut perfundierten Schweineextremität als mögliche Alternative für pharmakologische und toxikologische Prüfungen. Zu diesem Zweck werden lediglich Organe von Schlachthoftieren, die zum Verzehr gedacht sind, verwendet. In dieser Kurzmitteilung werden die ersten Ergebnisse bezüglich des Reaktionsvermögen der Gefäße, der Hämodynamik, des Glukoseverbrauchs und der transdermalen Resorption von Östradiol als Beispiele für pharmakologische Untersuchungen dieses modifizierten Modells präsentiert.

2 Material und Methoden

2.1 Perfusionsapparatur

Die Perfusionsapparatur (Mediport Biotechnik GmbH) besteht aus zwei Kreisläufen (Abb. 1). Der Dialysatkreislauf (Hellgrau) ist über ein Dialysemodul (*low flux* Fresenius Medical Care®) mit dem Blutkreislauf (Schwarz) verbunden. An der Membran finden Stoff- (Kalzium, Bicarbonat, Glukose, Insulin) und Gasaustausch (Sauerstoff, Kohlendioxid) statt. Der Fluß wurde auf ca. 100 ml/ min. eingestellt. Verschiedene in das System eingebrachte Meßfühler ermöglichen die Messung einzelner Parameter *online*. So werden zur Überprüfung der Stabilität des Organs im System arterieller Perfusionsdruck, Perfusionsfluß, Blut- und Dialysattemperatur, Organ- und Blutgewicht und der pH-Wert im Dialysat *online* gemessen. Das Blutgewicht dient zur Kontrolle der Hämodilution, indem über eine Steuereinheit die Rollenpumpengeschwindigkeit zur Aufrechterhaltung einer optimalen Hämoglobinkonzentration von 8 g/dl geregelt wird. Somit kann eine Verdünnung oder ein Eindicken des Blutes je nach Bedarf automatisch erzielt werden. Die Bluttemperatur wird über das Dialysat mittels Thermostat bei 37±1°C aufrechterhalten.

2.2 Organ- und Blutgewinnung

Für diese Untersuchungen wurden insgesamt 22 Vordergliedmaßen (abgesetzt am Humeroscapular-Gelenk) weiblicher Schlachtschweine mit einem Lebendgewicht von 70-90 kg in einem Schlachthof unter tierärztlicher Aufsicht gewonnen. Die Schlachtungen wurden nach EU-Richtlinien durchgeführt. Entgegen dem Routineschlachtvorgang wurden die Tiere, deren Organe verwendet wurden, nicht gebrüht. Das autologe Blut wurde aus der *vena cava cranialis* entnommen und mit 3,2 %iger Na-Citratlösung und zusätzlicher Gabe von 10.000 IE Heparin (Liquenin" N 25.000, Fa. Roche)/l Blut behandelt, um Gerinnung zu verhindern. Die Vorderextremitäten wurden mit einer sauerstoffreichen kalten Perfusionslösung (Thomäjonin®) mit Zugabe von 10 IE/ ml Heparin (Liquemin®, Fa. Hoechst) über die *arteria brachialis* perfundiert. Blut und Extremitäten wurden gekühlt (4°C) zum Labor transportiert, eine ma-

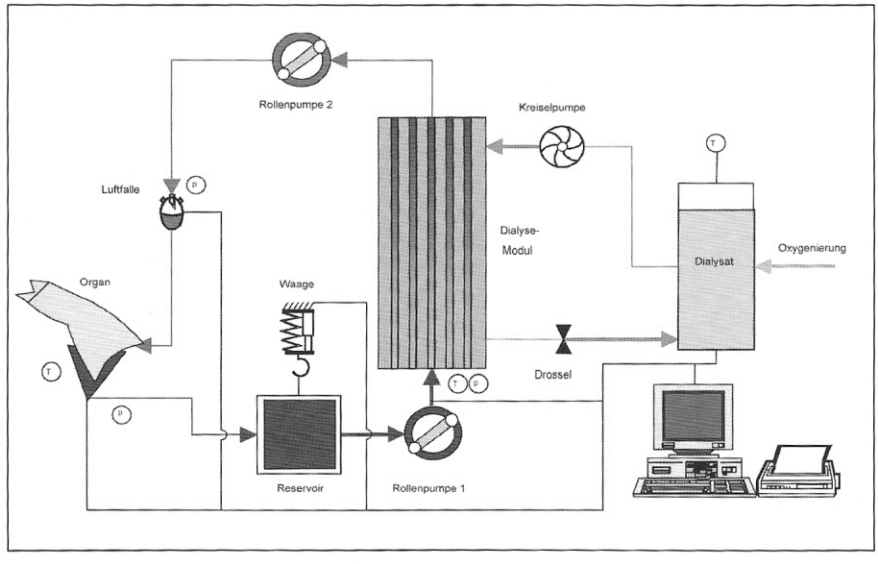


Abb. 1: Schematische Darstellung der Perfusionsapparatur der Firma Mediport Biotechnik. Dialysatkreislauf (Hellgrau) und Blutkreislauf (Schwarz) dargestellt. Der Dialysatkreislauf ist über ein Dialysemodul (schwarzgrauer gestreifter Block), mit dem Blutkreislauf verbunden. Mittels einer Rollenpumpe (Rollenpumpe 1) wird das sauerstoffarme Blut (imReservoir) in das Dialysemodul gefordert. An der Membran findet der Gasaustausch statt. Mittels der zweiten Rollenpumpe wird das sauerstoffreiche Blut über eine Luftfalle in die Schweineextremität gefördert.

ximale Ischämiezeit von drei Stunden wurde eingehalten. Während der Perfusion wurde das autologe Blut mittels einer Elektrolytlösung auf einen Hämoglobingehalt von 8 g/dl eingestellt.

2.3 Substanzen und Probeentnahme

Als Dialysat wurde ein kommerzielles elektrolythaltiges Konzentrat (Acetatkonzentrat für Hämodialyse, Fa. Fresenius Medical Care®) eingesetzt. Dieses wurde 1:34 mit *aqua dest.* verdünnt und durch Zugabe von 10 IE/ml Heparin (Liquemin®, Fa. Hoechst), 2 Ampullen Kalzium (10%ige Injektionslösung B-Braun®), 4ml Natriumhydrogencarbonat (8,4%ige Injektionslösung B-Braun®) komplettiert. Für jede eingesetzte Extremität wurden 3 Liter dieser Lösung benötigt. Weiterhin wurde über die gesamte Versuchsdauer diese Lösung mit Raumluft begast, um eine arterielle Sauerstoffsättigung von 100% zu erzielen.

Die Entnahme von Blut- und Dialysatproben erfolgte stündlich über ein Zeitraum von 7 Stunden. Mittels OSM 3 (Hemoximeter®, Fa. Radiometer) und eines Blutgasanalysegerätes (BGA®, Fa. Radiometer) wurden Sauerstoffsättigung, Hämoglobingehalt, Säure-Basen-Status, Elektrolyte und Blutgase bestimmt.

Die Gefäßreaktivität wurde durch intraarterielle Gabe von 0,02 µg Noradrenalin (Arterenol® Hoechst) und nachfolgende Blutdruckmessung an 4 Extremitäten bestimmt.

Der Glukoseverbrauch wurde in 15 Extremitäten untersucht. Diese Untersuchungen wurden je nach Behandlung numeriert. Versuche 1-4: Zu Beginn des Versuches wurden einmalig 60 ml (danach stündlich 20 ml) einer 5%-igen Glukoselösung (Delta Pharma) in das Dialysat von Test- und Kontrollextremitäten gegeben. Nur die Testextremitäten (n=4) wurden 30 Minuten vor Versuchsbeginn und dann stündlich über das Dialysat mit 0,8 I.E. Insulin (H-Insulin®, Fa. Hoechst) behandelt. Versuch 5-8: Auf dem Schlachthof wurden die mit O_2-begasten Perfusionslösungen beider Gruppen mit 40 ml Glukose versetzt. Dreißig Minuten vor der Probenentnahme (Stunde 0, 3, 6) wurden 60 ml Glukose in das Dialysat gegeben. Den Testextremitäten wurden auf dem Schlachthof über die Perfusionslösung und zum Zeitpunkt der Probenentnahme intraarteriell 0,8 I.E. Insulin zugegeben. Der Glukosegehalt des Blutes wurde in einem klinischen Labor bestimmt. Der Glukoseverbrauch wurde nach De Lange et al. (1992) errechnet.

Das Östradiol wurde über das Transdermale Transport System (TTS® 100 µg, Fa. Geigy) auf die Haut der medialen Seite der Extremität appliziert. Die Substanzkonzentration wurde stündlich über einen Zeitraum von sieben Stunden in Plasma und Dialysat durch Chemolumineszenz bestimmt. Diese Versuche wurden an 7 Extremitäten durchgeführt.

2.4 Statististische Analyse

Die Daten wurden mit Hilfe der Minitab® Software analysiert. Der Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (STAW), Minimum (Min), Median und Maximum (Max) stellt einen Teil der deskriptiven Ergebnisse dar. Die Analytik wurde mittels Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die Ergebnisse galten als signifikant, wenn p£0,05 erfüllt wurde.

3 Ergebnisse

Über den gesamten Versuchsverlauf lag der Perfusionsdruck aller 22 untersuchten Extremitäten im Bereich von 60±10 mmHg.

Die Zugabe von Noradrenalin bewirkte einen abrupten Druckanstieg (Abb. 2) mit anschließendem Druckabfall (nach ca. 2 Minuten). Wiederholte Gaben dieser Substanz erzielten die gleiche Wirkung, auch mit einem Zeitintervall von circa 1 Stunde zur letzten Gabe konnte die vasokonstriktorische Wirkung dieser Substanz erneut beobachtet werden.

Die Untersuchungen zum Glukoseverbrauch sind in Tabelle 1 als Median, Mininum und Maximum dargestellt. Die Ergebnisse der Kontrollextremitäten beider Verabreichungsmethoden von Glukose wurden zusammengefaßt, da kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Verfahren festgestellt werden konnte. Zum Zeitpunkt 180 und 360 Minuten zeigte die Kontrollgruppe sogar einen negativen Glukoseverbrauch. Beide Testgruppen wiesen im Vergleich dazu nach 3 und 6 Stunden einen signifikant höheren und über die gesamte Testdauer konstant bleibenden Glukoseverbrauch auf (Tab. 1). Verabreicht man das Insulin nicht in das Dialysat sondern intraarteriell, so steigt der Glukoseverbrauch signifikant um das dreifache an.

In Tabelle 2 ist die Resorption von Östradiol nach Applikation mittels TTS als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt. Drei Stunden nach Applikation konnte eine deutliche Erhöhung der Östradiolkonzentration im venösen Blut der behandelten Extremitäten im Ver-

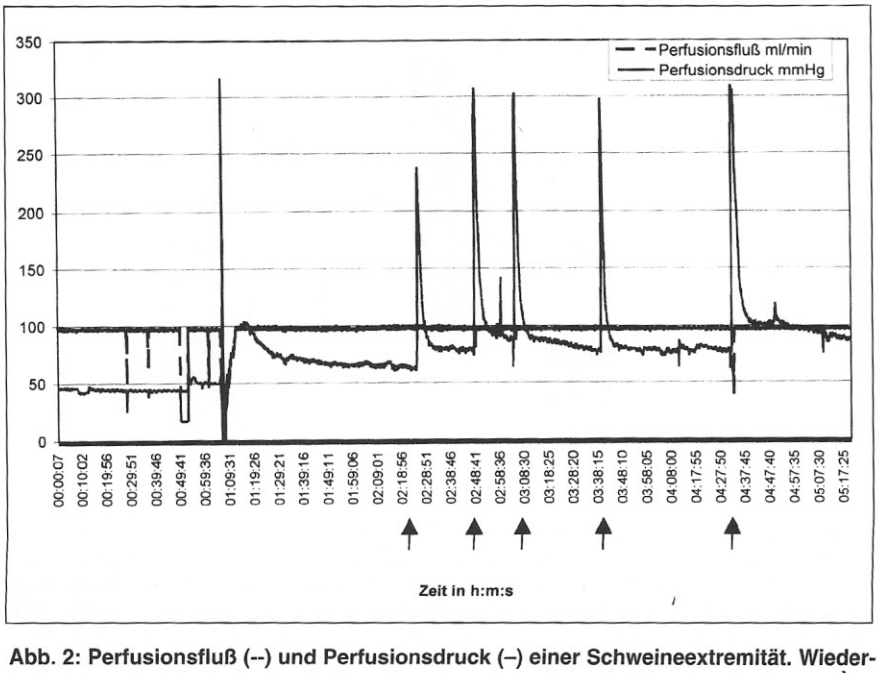


Abb. 2: Perfusionsfluß (--) und Perfusionsdruck (–) einer Schweineextremität. Wiederholte intraarterielle Gabe von 0,02 µg Noradrenalin während 5 Stunden Perfusion (È).

Tabelle 1: Ergebnisse des Glukoseverbrauchs mit und ohne Insulin-Behandlung über 7 Stunden Perfusion. Werte als Median [Minimum/Maximum] dargestellt.

Behandlung Zeit in min.	Kontrolle n=7	Insulin Dialysat n=4	Insulin i.a. n=4
0	2.2 [0.04/ 3.11]	0.4 [0.04/ 0.63]	0.5 [0.22/ 0.85]
60	0.4 [-1.09/1.93]	0.4 [0.26/ 0.70]	1.1 [-0.15/1.93]
120	0.7 [-0.71/3.32]	0.5 [0.30/ 0.94]	0.5 [0.22/ 0.79]
180	-1.1 [-3.99/-0.15]	0.3 [0.00/ 0.45]*	0.7 [0.35/ 1.01]*
240	1.4 [0.41/ 3.55]	0.4 [0.32/ 1.87]	0.7 [0.31/ 0.75]
300	-0.04[-2.02/2.69]	0.4 [0.26/ 0.58]	0.6 [0.46/ 0.71]
360	-1.9[-4.18/-1.2]	0.3 [0.21/ 0.41]**	1.0 [0.70/ 1.68]**
420	-0.2[-2.01/0,56]	0.3 [0.08/ 0.66]	0.5 [0.44/ 1.55]

Tabelle 2: Ergebnisse der transdermalen Resorption von Östradiol über 5 Stunden Perfusion. Werte als Mittelwert (Minimum und Maximum) gegeben, n=Nummer der Schweineextremitäten

	Östradiol in Blut und Dialysat (pg/ml)			
	Kontrolle n=3		Östradiol n=4	
Zeit in Stunden	Venös	Dialysat	Venös	Dialysat
0h	3.5 (1-9)	<1	9.2 (1-22)	<1
1h	<1	<1	<1	<1
2h	<1	<1	7.9 (1-15)	<1
3h	<1	<1	95.6 (23-130)	<1
4h	<1	<1	174.4 (147-224)	<1
5h	<1	<1	279 (149-355)	<1

gleich zu den Kontrollgruppen festgestellt werden. Sowohl im Dialysat als auch im venösen Blut der Kontrolle wurde weniger als 1 pg/ml Östradiol gemessen. Im Versuchsverlauf nahm die Blutkonzentration dieser Substanz deutlich zu und erreichte am Ende der Untersuchung eine ca. 300-fach erhöhte Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb 3). Allerdings wurden bei einer Kontrolle und einer behandelten Extremität Östradiol schon direkt nach der Applikation im venösen Blut nachgewiesen

4 Diskussion

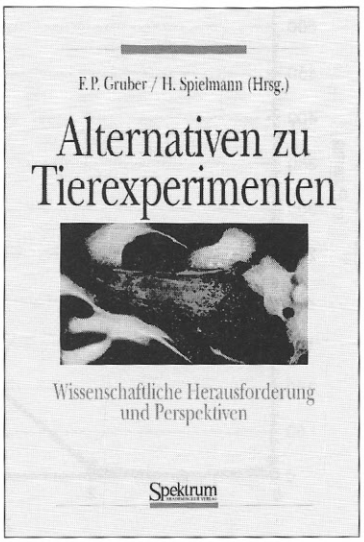
Die Antwort auf noradrenerge Stimuli bewies das physiologische Reaktionsvermögen der Gefäße und diente somit als Funktionsparameter.

Die Insulingabe bewirkte bei den Testextremitäten einen Glukoseverbrauch, wobei bei intraarterieller Applikation im Vergleich zur Gabe über das Dialysat eine dreifache Erhöhung des Verbrauches festzustellen war. Zum Zeitpunkt 180 und 360 Minuten war dieser Parameter in der Kontrollgruppe sogar negativ. Die arteriell-venöse Differenz von Glukose in diesen Extremitäten war negativ. Hierfür könnte eine mögliche endogene Glukoneogenese die Ursache sein. Zusätzlich könnte eine anaerobe Stoffwechsellage zum Glykogenabbau führen (Bonen et al., 1994). Histologische Untersuchungen zur Darstellung der Glykogenspeicher in der Skelettmuskulatur werden derzeit durchgeführt. In Zukunft wird mittels des Laktat/Pyruvat-Quotienten die Stoffwechsellage charakterisiert werden.

Östradiol wird klinisch an Frauen, die unter menopausalen Komplikationen leiden, eingesetzt (Setnikar, 1996). Dies vereinfacht einen direkten Vergleich mit unseren Ergebnissen. Die transdermale Resorption von Östradiol war drei Stunden nach Beginn der Behandlung eindeutig nachweisbar. Dennoch wurden in einer Kontrolle und einer behandelten Extremität schon zu Beginn geringe Konzentrationen von Östradiol festgestellt. Da Östradiol ein endogenes Hormon ist und alle Extremitäten von weiblichen Tieren stammen, kann angenommen werden, daß die Ausgangskonzentration von Östradiol im Blut vom Hormonzyklus des Spendertieres abhängig war. Außerdem wurden große Schwankungen der Östradiolkonzentrationen im venösen Blut der Extremitäten festgestellt. Da die Geschwindigkeit der Resorption von vielen Aspekten wie z. B. Behaarung und dem Unter-

Alternativen?

Es gibt sie!



Franz P. Gruber /
Horst Spielmann (Hrsg.)

Alternativen zu Tierexperimenten

Wissenschaftliche Herausforderung und Perspektiven

Dieses von kompetenten deutschsprachigen Wissenschaftlern aus Universitäten und Industrie verfaßte Buch gibt einen verständlichen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung und über den momentanen Einsatz von Ersatz- und Ergänzungsmethoden – inklusive der damit verbundenen Vor- und Nachteile. Es zeigt auch deren Zukunftspotential sowie juristische und ethische Implikationen auf.

1996, 352 S., geb.
DM 78,-/öS 570,-/sFr 75,-
ISBN 3-86025-195-3

Stichworte zum Inhalt:
Alternativen in der Toxikologie und in der pharmakologischen Forschung / Ökotoxikologie / Computermodelle / Tierversuchsfreie Ausbildungsmethoden u.v.m.

Jetzt bestellen!

(Tel.-Nr.) 06221-91260
(Fax-Nr.) 06221-912638
http://www.spektrum-verlag.com

Spektrum
AKADEMISCHER VERLAG

Vangerowstr. 20, D-69115 Heidelberg

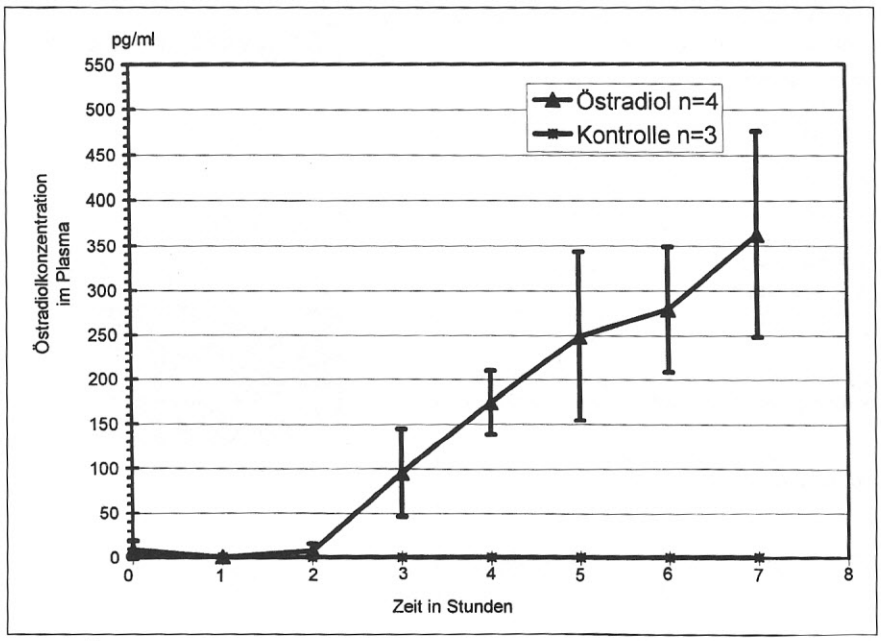


Abb. 3: Östradiolkonzentration im Plasma der Kontroll- (*) und der behandelten Extremitäten (▲) während der Perfusion über 7 Stunden. Dargestellt als Mittelwerte ± Standardabweichung.

hautfettgewebe abhängig ist, und Schweine wie auch Menschen individuell unterschiedliche Ausprägung dieser Parameter zeigen, sind diese Schwankungen erklärbar. Die erreichten Konzentrationen im Plasma der Schweineextremitäten entsprechen denen im menschlichen Plasma, die in der Literatur veröffentlicht wurden (Setnikar, 1996). So wurde bei Frauen in der Menopause mit der halben Dosierung von 50 µg eine Plasmakonzentration von 94-181 pg/ml ermittelt, was unseren ermittelten Werten in den Schweineextremitäten entspricht.

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Modell der isolierten normotherm hämoperfundierten Schweineextremität ein großes Potential hat, für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen eingesetzt zu werden.

Literatur

Abend, Y., Ashkenazy, Y., Witzling, V., Feigl, D., Geltner, D., Moshonov, S. and Zor, U. (1996). Nitric oxide: a mediator in anaphylactic shock in guinea-pigs. *J. Basic Clin. Physiol Pharmacol 7(1)*, 57-69.

Baeyer, H. von, Stahl, K., Häusler , M., Meissler, M., Unger, V., Frank, J., Grosse-Siestrup, C., Kaczmarczyk, G., Affeld, K., Flaig, H. J. und Steinbach, B. (1997). Eine neue Methode zur Ex-vivo-Vollblut-Perfusion isolierter Warmblüterorgane, dargestellt an der Niere von Schweinen. *Biomed.Technik. 42*, 61-68

Berkowitz, H. D., Miller, L. D. and Itskovitz, H. D. (1967). Renal Function and the Renin-Angiotensin System in Isolated Perfused Kidney. *Am. J. Physiol. 213*, 928-934.

Bonen, A., Clark, M.G. and Henriksen, E.J. (1994). Experimental approaches in muscle metabolism: Hindlimb perfusion and isolated muscle incubation. *Am physiol society 266 (1Pt1)*, E1-E16.

De Lange, J. P. and van Eck, E. G. R. (1992). The isolated blood perfused pig ear: an inexpensive and animal saving model for skin penetration studies. *J Pharmacol. Toxicol Methods 27*, 71-77.

Eikmeier, H., Fellmer, E. und Moegle, H. (1990). *Lehrbuch der gerichtlichen Veterinärmedizin 1*. Auflage S. 154 f. Berlin, München, Leipzig: Verlag Paul Parey.

Gruber, F. P. und Spielmann, H. (Hrsg.) (1996). *Alternativen zu Tierexperimenten - Wissenschaftliche Herausforderung und Perspektiven*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.

Maack, T. (1986). Renal Clearance and Isolated Kidney Perfusion Techniques. *Kidney Int. 30*, 142-151.

Meyer W. (1996). Comments on the suitability of swine skin as a biological model for human skin. *Hautarzt 47(3)*, 178-82.

Setnikar I. (1996).Bioavailability of Estradiol from two Transdermal Patches *Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46(I)*, 307-31

Korrespondenzadresse:
Dr. Ana Cristina Nogueira
Mediport Biotechnik GmbH
Garystr. 5
D-14195 Berlin

*Teile dieses Manuskriptes entstammen den Dissertationen von Susanne Wagner und Ines Riebeling.

Ausschreibung

set

Für eine projektgebundene Arbeit wird ein *Post doc* (Mediziner/in, Veterinärmediziner/in, Biologe/Biologin, Pharmazeut/in) gesucht. Die Stelle ist zunächst für ein Jahr zu besetzen, es besteht die Möglichkeit der Verlängerung um ein weiteres Jahr.

Ziel der Projektarbeit ist es, zu überprüfen, in welchem Umfang Tierversuche im Rahmen von Qualitätsuntersuchungen von zugelassenen Arzneimitteln, vor allem biologischer Herkunft, erfolgen und ob diese durch tierversuchsfreie Metzhoden ersetzt werden können.

Die Tätigkeit erfordert engen Kontakt zu pharmazeutischen Firmen sowie Zulassungs- und Gesundheitsbehörden. Der Dienstsitz wird voraussichtlich Berlin sein.

Die Bezahlung erfolgt in Anlehnung an den BAT-Tarif.

Anfragen und Bewerbungen werden erbeten an die Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen (set), Kaiserstr. 60, D-55116 Mainz (Tel. +49-6131-237789, Fax +49-6131-235698).