

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die entzündliche, nichtalkoholische Fettlebererkrankung (nichtalkoholische Steatohepatitis, NASH) ist eine schwere Form der Fettleber, die sich in weiterer Folge auch zur Zirrhose und zum Leberkarzinom weiterentwickeln kann. NASH ist, neben Herz-Kreislaufkrankungen, eine Manifestation des metabolischen Syndroms (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz / Diabetes Typ II), und Schätzungen besagen dass etwa 50% der Personen mit Diabetes Typ II auch eine Fettlebererkrankung aufweisen. Da diese, und somit auch NASH, für lange Zeit beinahe symptomlos bleiben, sind nicht nur Diagnose und frühzeitige Behandlung schwierig, es ist auch der Entstehungsmechanismus nach wie vor nicht ausreichend geklärt. Im Mausmodell lassen sich hingegen solche Entstehungsmechanismen einfacher studieren. Eine zufällige Mutation in einem der häufigsten Mausstämme hat in einer Unterlinie dazu geführt, dass ein bestimmtes Enzym in Mitochondrien seine Funktion verloren hat. Das Enzym sorgt unter anderem für eine ausgeglichene Balance von Substanzen, die in der Energieversorgung der Zelle, sowie in zellulären Prozessen wie Stressantwort und Altern eine Rolle spielen. Die Mutation zeigt ohne zusätzliche Belastung keinen besonderen Phänotyp. Interessanterweise zeigt aber unter den Bedingungen, die in Mäusen normalerweise NASH induzieren, die Linie ohne funktionelles Enzym den Phänotyp nicht, und kann wesentlich schlechter auf die Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels reagieren. Damit ist dieses Enzym ein offensichtlich wichtiger Teil des Entstehungsmechanismus von NASH, und der Vergleich der Reaktionen der Sublinien mit und ohne diesem Enzym erlaubt es, den Entstehungsmechanismus besser zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns wichtige Erkenntnisse über den Entstehungsmechanismus von NASH, und welche Rolle Mitochondrien als wichtiger Faktor der zellulären Energieversorgung bei deren Entstehung spielen. Dies ist die Voraussetzung für verbesserte Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden NASH entwickeln, die aber auch bei Mäusen symptomlos ist und auf die Vitalität keinen Einfluss hat.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 60 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Steatohepatitis ist eine metabolische Erkrankung die im Prinzip den gesamten Organismus betrifft. Somit ist es erforderlich, dass die Versuche zur Untersuchung der Entstehung und des Verlaufs chronischer Leberschädigung im Kontext eines intakten Organismus stehen. Weiter sind Ersatzmethoden für diese Studien auch deswegen nicht anwendbar, da es sich um Experimente handelt, welche aufgrund der langsamen Progression des Leberschadens die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch einfache Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen.

Verminderung: Für die Durchführung der Experimente wurde eine minimale Tierzahl festgesetzt, die Signifikanz der Resultate erlaubt.

Verfeinerung: Für das Wohl der Tiere wird durch veterinärmedizinische Überwachung und erfahrenes Tierpflegepersonal Sorge getragen. Die Haltung in kleinen Gruppen und environmental enrichment (Nistmaterial, Rückzugsmöglichkeiten) tragen zum Wohlbefinden der Tiere bei, das gerade für solche Experimente essentiell ist, um unkontrollierte Stressfaktoren zu reduzieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie sollen anhand von natürlich alternden Mäusen Auswirkungen einer FDA zugelassenen Substanz (ein Analogon eines in der menschlichen Nahrung vorhandenen organischen Moleküls) auf Langlebigkeit bzw. Lebensspanne untersucht werden. Die Substanz wird unter anderem bereits als Medikament bei bestimmten Krankheiten im Menschen verabreicht. Außerdem werden unterschiedliche physiologische Parameter wie chronische Entzündungsmarker und bestimmte Stoffwechselfparameter beim Altern getestet. Hierzu wird die Substanz dem Trinkwasser der Tiere in einer Konzentration zugesetzt, die die Wasser- und Futteraufnahme nicht beeinträchtigt. Es werden positive Effekte auf den Gesundheitszustand der Tiere erwartet, die den biologischen Prozessen des Alterns entgegenwirken sollen.

zu erwartender Schaden für das Tier: Es wird erwartet, dass die Substanz Altersschäden vermindert und somit eine Verbesserung des Gesundheitszustands der Tiere beim Altern bewirkt. Daher sind keine Leiden, die über eine natürliche Altersschwäche hinausgehen zu erwarten. Vereinzelt können im fortgeschrittenen Alter jedoch mittelschwere Beeinträchtigungen auftreten (als Folge des natürlichen Alterungsprozesses), die durch erfahrene Personen begutachtet und wenn nötig sofort durch Tötung der Tiere beendet werden. Somit wird der Schaden am Tier so gering wie möglich gehalten und eine schwere Beeinträchtigung verhindert.

zu erwartender Nutzen: Alters-bedingte Krankheiten stellen eine der größten sozioökonomischen Herausforderungen unserer Gesellschaft dar. Daher sind wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Prozessen des Alterns und mögliche Maßnahmen zur Verhinderung von biologischen Alterungsprozessen von großer Bedeutung für den Menschen. Die hier gewonnenen Erkenntnisse haben großes Potential auf den Menschen übertragen zu werden und könnten neue Ansätze zur Behandlung chronischer (Alters-assoziiertes) Krankheiten liefern.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Insgesamt wird die Studie maximal 499 Wildtyp-Mäuse umfassen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die oben angesprochene Applikation der Substanz wurde bereits in niederen Modell-Organismen (z. B. Würmern und Fliegen) soweit wie möglich getestet

und hat somit zur Vermeidung bisheriger Tierversuche beigetragen. Auf Grund vielversprechender Ergebnisse in diesen Modellen ist nun der Schritt zum höheren Tiermodell unabdingbar, um eine mögliche positive Wirkung auf den Menschen abzuschätzen. Da die gemessenen Parameter (chronische Inflammation, Lebensspanne) sich aus dem Zusammenspiel verschiedener Organe eines alternden Organismus ergeben, gibt es für sogenannte multisystemische Studien, wie die hier vorgestellte, keine bekannten Alternativmodelle.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde schon im Vorhinein streng limitiert und ein Teil dieser Tiere dient als Kontrollen, die keinem Tierversuch im eigentlichen Sinne unterzogen werden. Eine weitete Reduktion der Tierzahlen wird erreicht, in dem von den maximal veranschlagten Tierzahlen nur so viele Tiere tatsächlich für einen Versuch (z. B. Bestimmung chronischer Entzündungsmarker) verwendet werden, wie nötig sind, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen und damit wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu gewinnen.

Verfeinerung: Es werden nur wissenschaftlich erprobte Testverfahren, nach international anerkannten Protokollen, angewendet und die Dauer eines Tests durch Abbruch der Messungen bei Erreichen einer Aussage minimiert. Dabei wird selbstverständlich so gearbeitet, dass Stress und Schmerzen für die Tiere auf ein Minimum reduziert werden. So wird beispielsweise auch auf den Einsatz von transgenen Tieren verzichtet. Darüber hinaus werden alle Versuche ausschließlich von sachkundigem und bestens geschultem Personal durchgeführt. Die Tötung von Tieren findet ausschließlich unter tiefer Narkose statt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bei der Verwendung eines, aus dem Hopfen extrahierten, Flavonoids haben wir in vitro vielversprechende Effekte auf neuronale Zellen gesehen. So konnten wir zeigen, dass dieses Flavonoid neuronale Differenzierung in neuralen Stammzellen induziert und neuronale Plastizität erhöht. Des Weiteren zeigt dieses Flavonoid in einem Hypoxie- und in einem Deafferenzierungsmodell neuroprotektive Eigenschaften. Zusätzlich beobachteten wir ein erhöhtes Wiederauswachsen von Neuriten in einer Kultur aus sensorischen Neuronen. Fehlende axonale Regeneration im Zentralnervensystem und eingeschränkte Regenerationsfähigkeit im peripheren Nervensystem stellen große Probleme dar, die oftmals in einem dauerhaften Verlust von motorischer und sensorischer Funktion resultieren. Daher sind Behandlungsmöglichkeiten sowohl für das zentrale als auch für das periphere Nervensystem dringend von Nöten. In diesem Projekt werden wir ein Modell für periphere Nervenverletzung verwenden, um unsere Hypothese, dass die Behandlung mit bestimmten Flavonoiden die Regeneration der verletzten Axone erhöht, zu testen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Behandlung mit diesem Flavonoid erwarten wir eine verbesserte Regeneration des verletzten Nerven, welche mit einer schnelleren Erholung der sensorischen und motorischen Funktionen des betroffenen Hinterbeines einhergeht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden einen vorübergehenden Verlust von sensorischen und motorischen Funktionen des betroffenen Hinterbeines erleiden. Durch die OP und die Nervenverletzung entstehenden Schmerzen werden mit schmerzstillenden Medikamenten behandelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Durchführung dieses Projekts werden 130 Mäuse im Alter von 8 bis 12 Wochen verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Moment gibt es keine alternativen in vitro Methoden, um unsere wissenschaftlichen Fragen aussagekräftig zu beantworten. Daher ist es für die Beantwortung dieser Fragen unumgänglich Tiere zu verwenden.

Verminderung: Für dieses Projekt wird ein gut etabliertes und standardisiertes Modell für Nervus Ischiadicus Verletzungen verwendet. Des Weiteren werden Mäuse aus

einem Inzuchtstamm verwendet, um inter-individuelle Unterschiede möglichst zu verringern. Daher ist es mit einer Mausanzahl von 10 Tieren pro Gruppe möglich, statistisch valide Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Für dieses Projekt wird ein standardisiertes Modell verwendet, welches sehr gut beschriebene neurologische Defizite aufweist. Nach der OP, werden die sensorischen und motorischen Defizite in dem betroffenen Hinterbein in verschiedenen Tests mit dem gesunden Hinterbein verglichen. Daher haben wir eine sehr gut geeignete interne Kontrolle. Des Weiteren können wir aufgrund eines gut ausgearbeiteten OP-Nachsorge Protokolls für das Tierwohl garantieren. Postoperative Komplikationen können somit schnell erkannt und behandelt werden. Auch nach der OP werden die Mäuse in Gruppen gehalten und haben freien Zugang zu Wasser und Futter. Im Falle von erhöhtem Gewichtsverlust füttern wir zusätzlich eine hochkalorische Paste.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieses Projekts ist es, erstmals eine in vivo Studie zur Abklärung von Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (ADME) von Nivalenol-3-Glucosid (NIV-3-Glc) und HT-2 Toxin-3-Glucosid (HT-2-Glc) in Ratten durchzuführen. Dafür werden die genannten Verbindungen und ihre Vorstufen (NIV, HT-2) oral als einzelne Boli (per Gavage) verabreicht und anschließend Kot und Urin der Tiere für 48 Stunden in Stoffwechsellkäfigen gesammelt. Die Analyse von den Urin- und Kotproben auf diese Verbindungen (und deren Metaboliten) wird Aufschluss darüber geben, ob sie im Zuge der Verdauung gespalten werden und somit zu einer Erhöhung der Gesamtbelastung an NIV und HT-2 führen. Durch die Bestimmung der mengenmäßigen Verteilung an den genannten Verbindungen in Urin und Kot mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) können außerdem Rückschlüsse auf die Absorption und über die Bioverfügbarkeit von den Metaboliten gewonnen werden.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dieser Studie sollen einen wichtigen Beitrag zur Risikobewertung von Lebensmitteln und zum Kenntnisstand bezüglich des in vivo Metabolismus von NIV, NIV-3-Glc, HT-2 und HT-2-Glc leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Haltung im Stoffwechsellkäfig für 48 Stunden und Verabreichung der Toxine per Gavage (Stress).

2. Art und Anzahl der Tiere

6 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da die Abklärung von Toxizität und Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (ADME) der Mykotoxine NIV, NIV-3-Glc, HT-2 und HT-2-Glc nur in einer in vivo Studie erfolgen kann, ist es nicht möglich auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsmethode (in vitro, etc.) auszuweichen.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (sechs Ratten) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Tierzahl zu reduzieren (z. B. im Vergleich zu einem Parallelgruppendesign), wurde für diesen Versuch ein 5x6 Design gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der interindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaus dar.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von sieben Tagen, bevor der Versuch gestartet wird. In dieser Akklimatisierungsphase werden die Ratten an vier aufeinanderfolgenden Tagen für 30 Minuten in die Stoffwechselkäfige gesetzt, um sie mit der neuen Umgebung vertraut zu machen und dadurch ihren Stress zu minimieren. Außerdem wird in der Akklimatisierungsphase die orogastrale Verabreichung einmal mit Wasser durchgeführt, damit den Tieren die Applikationsart zu Versuchsbeginn bekannt ist und sie dadurch weniger gestresst sind. Während des Versuches selbst kommen die Tiere für 48 Stunden nach jeweiliger Toxinapplikation einzeln in Stoffwechselkäfige (insgesamt sechs Stück, die nebeneinander aufgestellt werden, damit sich die Tiere hören, riechen und sehen können), um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten. Die restliche Zeit dürfen sie mit einem Artgenossen verbringen. Die Versuchsdauer (31 Tage) wurde so gewählt, dass die Ratten nur so kurz wie möglich unter Stress stehen. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nicht invasiven Eingriff dar. Die Tiere bekommen nur eine geringe Dosis an NIV, HT-2 (= NOAEL) und an ihren Metaboliten (äquimolare Dosis) per Gavage verabreicht (keinerlei klinische Symptomatik zu erwarten). Als Käfig-„Enrichment“ werden Spieltunnel zur Verfügung gestellt, damit die Tiere diese Tunnel sowohl zur aktiven Beschäftigung (Klettern, Nagen), als auch als Rückzugsort nutzen können.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel dieses Forschungsprojekts ist ein detailliertes Verständnis der genetischen und molekularen Regulation der endokrinen Pankreasmorphogenese. Hierunter versteht man die Wanderung und den Zusammenschluss von Hormonproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse. Dieser Vorgang führt letztlich zu einem funktionellen Zusammenschluss unterschiedlicher Zellen, denen eine zentrale Rolle in der Regulation des Blutzuckerspiegels zukommt. Erkenntnisse aus diesen Studien dienen vor allem auch der Etablierung und Optimierung regenerativer Ansätze bei der Behandlung von Diabetes mellitus. Laut WHO-Schätzung leiden ca. 6 bis 8 % der Weltbevölkerung unter Diabetes, einer Erkrankung deren molekularen Entstehungsmechanismen meist noch im Dunkeln liegen. Die Therapiemöglichkeiten sind daher oft wenig zielgerichtet und meist auf die Injektion von Insulin oder Insulinfreisetzenden Medikamenten beschränkt. Ein zentrales Problem in der Aufklärung der dynamischen, zellulären Vorgänge der pankreatischen Inselmorphogenese ist die versteckte Lage der Bauchspeicheldrüse mitten im Bauchraum. Dies macht eine direkte Beobachtung der Inselzellen im lebenden Organismus so gut wie unmöglich. Im Gegensatz zu den bisher meist in der Diabetes-Forschung genutzten Säuger-Modellen entwickeln sich Zebrafische außerhalb der Mutter. Da die Embryonen und Larven des Fisches darüber hinaus sehr klein und fast durchsichtig sind, bieten sie optimale Möglichkeiten für hochaufgelöste in vivo Beobachtung auch intern liegender Zellen wie den β -Zellen. Aufgrund der evolutionär hoch konservierten Regulation und Funktion der β -Zellen bei der Steuerung des Blutzuckerspiegels ist der Zebrafisch heute das wichtigste Nicht-Säuger Modell der biomedizinischen Diabetes Forschung. Die Erkenntnisse dieser Arbeit können zur Entwicklung von besseren Methoden zur Behandlung von Diabetes, mittels Kultivierung und Differenzierung von endokrinen Vorläuferzellen oder über patienteneigene Vorläuferzellen, beitragen.

zu erwartender Nutzen: Diese Versuche werden neue Erkenntnisse zur Morphogenese und Wanderung von Hormonproduzierenden Zellen liefern. Hierdurch kann das komplexe Zusammenspiel dieser Zellen im Rahmen der Blutzuckerregulation untersucht werden. Dies ist auch für das Verständnis und die Entwicklung neuer Therapieansätze zur Behandlung von Diabetes mellitus von Bedeutung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund der hohen Toleranz des Zebrafischs gegenüber äußeren Einflüssen und Defekten in der Bauchspeicheldrüse (z. B. Hyperglykämie) sind die erwarteten Schäden gering. Da für die Untersuchungen nur selektiv bestimmte Zellen beeinflusst werden, ist der Einfluss auf den Organismus gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*): 3510 transgene Tiere

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um die im Rahmen dieses Projekts benötigten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu gewinnen ist es unumgänglich das in vivo Modellsystem Zebrafisch zu nutzen. Eine Vermeidung von Tierversuchen durch Nutzung anderer Systeme ist im Rahmen dieses Projekts nicht möglich.

Verminderung: Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu reduzieren werden alle Experimente sorgfältig und vorrausschauend geplant, um die Zahl der verwendeten Tiere zu reduzieren und gleichzeitig experimentelle Ergebnisse mit statistischer Signifikanz zu erhalten. Wenn Tiere euthanasiert werden, so wird deren Gewebe bzw. spezifische Organe für andere Versuche entnommen und ggf. für zukünftige Experimente entsprechend eingelagert.

Verfeinerung: Durch tägliche Kontrolle werden etwaige auftretende Probleme frühzeitig erkannt und entsprechende Tiere fachgerecht und nach dem jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft euthanasiert. Sämtliche Experimente und Behandlungen der Tiere werden nur von erfahrenem und geschultem Personal durchgeführt. Neueste Erkenntnisse bzgl. der Bedingungen für Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren werden stets berücksichtigt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Humane Autoimmunerkrankungen wie das Aicardi-Goutières-Syndrom (AGS) sind durch Symptome ähnlich einer congenitalen viralen Infektion gekennzeichnet und gehen mit einer extremen Interferon (IFN)-stimulierten Immunantwort einher. Der Schweregrad der Symptomatik von AGS-Patienten ist stetig ansteigend und viele Individuen erreichen das Erwachsenenalter nicht. AGS-Patienten weisen fehlende RNA-Modifikationen auf. Weitere humane Erkrankungen sind durch eine fehlende RNA-Modifikation sowie durch eine Interferon-Überproduktion gekennzeichnet. Da Mutationen, welche den Verlust von RNA-Modifikationen bedingen, in verschiedenen weiteren Autoimmunerkrankungen auftreten ist es naheliegend zu vermuten dass eben jene RNA-Modifikationen dem Immunsystem die Unterscheidung zwischen endogenen RNA Spezies und viralen bzw. pathogenen RNA Molekülen zu ermöglicht und so eine Immunreaktion ausgelöst durch körpereigene RNA Moleküle unterdrückt wird. Das Mausmodell ist aufgrund seiner Ähnlichkeit zum humanen Immunsystem zur Erforschung dieser Mechanismen geeignet, da genetisch modifizierte Individuen mit fehlender RNA-Modifikation dieselben Symptome wie humane Patienten aufweisen. Unser Ziel ist die Identifikation der oben beschriebenen Erkrankungen zugrundeliegenden molekularen Mechanismen.

zu erwartender Nutzen: Die Daten dieser Studie werden helfen die Auslöser der folgenschweren, eingangs beschriebenen Autoimmunerkrankungen zu verstehen. Die Kenntnis der Auslöser dieser Erkrankungen wird hilfreich bei der Suche nach Therapiemethoden sein.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Individuen ist relativ gering da die Mäuse keinerlei schmerzhaften Experimenten ausgesetzt werden. Die in diesem Projekt analysierten „knockout“ Mäuse weisen aufgrund der fehlenden RNA-Modifizierung einen Phänotyp auf, der schon im embryonalen Stadium der Nachkommen letal ist. Zu diesem frühen Zeitpunkt beginnt erst die Entwicklung des zentralen Nervensystems, und einzelne Hirnregionen sind noch nicht auszumachen. Es ist davon auszugehen, dass der Embryo zu diesem Zeitpunkt keinerlei Schmerzempfinden aufweist. Durch Einkreuzung einer weiteren genetischen Modifikation soll dieser Phänotyp aufgehoben werden. Die Nachkommen dieser Kreuzungen sollten also von „Wildtyp“-Individuen nicht zu unterscheiden sein, oder allenfalls geringfügige Verzögerungen in der allgemeinen Entwicklung aufweisen

welche die Individuen nur mittel belasten. Zur umfassenden Analyse der eingangs beschriebenen Erkrankungen im Mausmodell sollen drei Mauslinien durch Kreuzung verschiedener Modifikationen erzeugt werden. Da die zu kombinierenden genetischen Modifikationen eng benachbart („gelinkt“) sind, muss eine große Anzahl an Nachkommen analysiert werden. Bis zum Vorliegen von homozygoten Individuen müssen pro Linie voraussichtlich 420 Individuen analysiert werden. Zum Erhalt des weiteren Fortbestands dieser Linien werden weitere 240 Individuen pro Mauslinie über den gesamten Projektzeitraum gezüchtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden im Rahmen dieses Projektantrags maximal 660 Mäuse pro Linie, entsprechend 1980 Mäuse insgesamt, gezüchtet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Diese Studie untersucht den Einfluss RNA-Editierung auf Spleißen. Zu dieser Fragestellung sind wenige in vitro Studien vorhanden, die außerdem kein Gesamtbild des Einflusses von RNA-Editierung aufs Spleißen abgeben. Daher sind nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden zur weiteten Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die für diesen Tierversuch gezüchteten Versuchstiere werden unter pathogenfreien Bedingungen (SPF) in Kleingruppen gehalten, um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegen zu wirken.

Verminderung: Sollte der sogenannte „Rescue“ des ursprünglichen Phänotyps durch Einkreuzen der weiteren Modifikationen nicht möglich sein wird auf die weitere Zucht der generierten Mauslinien verzichtet. Ebenso wird die Zucht vorzeitig eingestellt, sollte das Projekt schon bei einer geringeren Zahl an Mäusen abgeschlossen sein.

Verfeinerung: Die Handhabung und Zucht der Tiere wird von geschultem Personal unter konstanten Bedingungen durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt zu erzielen und die Tiere nicht unnötig zu belasten. Tägliche Kontrollen stellen ein zeitgerechtes Erkennen von eventuellen Problemen sicher. Die Tiere werden für notwendige Gewebeentnahmen schmerzfrei euthanasiert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die automatisierte Radiotelemetrie hat sich in den letzten Jahren vor allem in Nordamerika als eine neue, relativ preiswerte Methode etabliert, um Daten über räumlichen und zeitlichen Verlauf des Vogelzuges zu erfassen. Bisher war es nicht möglich, kleine Vögel in diesem Umfang zu verfolgen. Die verfügbare Technologie erlaubt es mittlerweile, mit kleinen Sendern (bis 0,26 g Gewicht) bis zu um die 1000 Tiere gleichzeitig zu verfolgen. Dieses System etabliert sich nun langsam auch in Europa, diese Studie beteiligt sich an dem europaweiten Projekt. Langfristig soll ein großes Netzwerk an Telemetrie-Empfängern in Österreich errichtet werden, das für verschiedene Projekte zur Verfügung steht. Ziel des hier beantragten Projekts ist es, auf kleinem Raum erstmals Daten zu sammeln, um das korrekte Funktionieren des Systems zu testen, und um erste Auswertungsmethoden zu entwickeln, die es dann ermöglichen werden, Daten aus zukünftigen Projekten wirksam auszuwerten. Diese Pilotstudie soll das Potential eines solchen Systems aufzeigen, damit die Finanzierung in Zukunft nach Möglichkeit gesichert werden kann.

zu erwartender Nutzen: Die mittels automatisierter Radiotelemetrie gewonnenen Daten liefern wichtige Informationen über Verweildauer und Aktivität der Vögel am Rastplatz sowie Flugrichtung und Fluggeschwindigkeit. Diese Variablen sind extrem wichtig für Studien über den Vogelzug, es sind aber auch Studien an anderen Tieren denkbar. Diese Pilotstudie ist notwendig, um entsprechende Auswertungsmethoden entwickeln zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sind keine langfristigen Schäden für die Tiere zu erwarten. Das Gewicht eines Senders beträgt 0,26 g und kann daher an Tieren angebracht werden, die schwerer sind als 5,2 g. Dies gilt für alle in Österreich vorkommenden Zugvogelarten. Studien im Windkanal haben gezeigt, dass die energetischen Flugkosten nur geringfügig von einem Sender erhöht werden, und sich statistisch nicht vom Energieaufwand unbesendeter Vögel unterscheiden. Darüber hinaus werden die Sender so angebracht, dass sie nach dem Erlöschen der Batterie vom Vogel abfallen. Zwar gibt es keine definierten Sollbruchstellen, laut Hersteller fallen die Sender aber je nach verwendetem Material nach etwa 2 Monaten ab.

2. Art und Anzahl der Tiere

Teichrohrsänger *Acrocephalus scirpaceus*: 30 Tiere

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die für die Entwicklung der Methode erforderlichen Daten können nur von freilebenden Vögeln gewonnen werden. Es ist daher nicht möglich, diese Methode zu vermeiden.

Verminderung: Anhand dieser Methode können mehr Daten generiert werden als durch Fang-Wiederfang-Statistiken von beringten Vögeln, da die Wiederfangraten bei der Beringung sehr gering sind (unter 1% bis 20% je nach Bedingungen). Im Gegensatz dazu ist die Wiederbeobachtungswahrscheinlichkeit von besenderten Tieren mit der oben beschriebenen Methode größer als 80%. Im Vergleich zur Beringung kann man bei der automatisierten Radiotelemetrie also von einer Verminderung der Stichprobengröße sprechen.

Verfeinerung: Die Anbringung der Sender erfolgt innerhalb sehr kurzer Zeit (unter 1 Minute), damit der Stress für die Vögel möglichst vermindert wird. Anschließend werden die Vögel sofort wieder freigelassen. Die Materialien zur Anbringung werden so ausgewählt, dass der Sender nach Erlöschen der Batterie vom Vogel abfällt (nach etwa 2 Monaten). Diese weltweit angewandte Methode wird ständig verfeinert und wir informieren uns stets über den aktuellsten Stand der Forschung, um die Vorgehensweise gegebenenfalls sofort an etwaige Verbesserungen anzupassen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten, wenn dies zur Erreichung der in § 5 Z 2 genannten Ziele erforderlich ist

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Verschiedene Hornhauterkrankungen des Hundes sind mit der Neubildung von Blutgefäßen in der Hornhaut (korneale Neovaskularisation) verbunden. Dieser Prozess trägt initial zur Wundheilung bei, führt aber durch Narbenbildung und Pigmentablagerungen auch zum Transparenzverlust der Hornhaut. Folglich erscheint eine Blutgefäß-hemmende Therapie, die in der Humanophthalmologie bereits zur Anwendung kommt, auch in der Veterinärphthalmologie zweckmäßig. Die derzeit angewandten therapeutischen Ansätze (topische Gabe von Kortikosteroiden, Cyclosporin und NSAIDs) zeigen jedoch sehr variable Effizienz und haben überdies Nebenwirkungen. Die vorliegende Studie soll die Verträglichkeit und Sicherheit eines in der Humanophthalmologie bereits eingesetzten VEGF Antikörpers an der Augenoberfläche gesunder Hunde prüfen. Es werden sowohl lokale als auch systemische Auswirkungen untersucht.

zu erwartender Nutzen: Bei positivem Versuchsausgang eröffnen sich weitere Möglichkeiten zur Entwicklung einer klinischen Anwendung der Studiensubstanz an der Augenoberfläche bei Hunden und möglicherweise auch bei anderen Tierarten. Zusätzlich kann unter Umständen auch für die Humanmedizin ein Wissensgewinn erfolgen, da bislang unbekannt ist, ob nach Anwendung an der Augenoberfläche Veränderungen des VEGF Spiegels im Blut zu erwarten sind.

zu erwartender Schaden: In einem Zeitraum von 28 Tagen erhalten die Hunde jeweils zweimal täglich einen Tropfen der zu prüfenden Augentropfenlösung in ein Auge. Neben regelmäßigen klinischen und ophthalmologischen Untersuchungen erfolgen Blutprobenentnahmen zu definierten Zeitpunkten. Das Auftreten von Nebenwirkungen ist von der Dosierung und Art der Augentropfenlösung abhängig. Durch engmaschige Kontrollen werden eventuelle mögliche unerwünschte Ereignisse, wie Hornhautulzera, Entzündung der Iris, Blutdruckerhöhung oder Gerinnungsstörungen, früh erkannt und sofort behandelt.

2. Anzahl und Art der Tiere

10 Hunde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Interaktion der Studiensubstanz mit felinem und caninem VEGF wurde in-vitro nachgewiesen. Eine Untersuchung der Sicherheit der Anwendung einer therapeutischen Substanz kann nur an Tieren der Zielspezies durchgeführt werden.

Verminderung: Die Tierzahl wurde in Anlehnung an andere Studienprotokolle so klein wie möglich gewählt.

Verfeinerung: Die Tiere werden von ausgebildetem und geübtem Pflegepersonal betreut. Die Untersuchung und die tierärztliche Betreuung im Rahmen der Studie werden von Tierärzten durchgeführt. Des Weiteren werden die Tiere innerhalb der ersten 24 Stunden nach Studienbeginn alle drei Stunden und im Anschluss zwei Mal täglich bei Applikation der Studiensubstanz auf das Auftreten von Nebenwirkungen kontrolliert. Ein frühzeitiges Erkennen unerwünschter Nebenwirkungen wird so gewährleistet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Typ 2-Diabetes ist eine weltweit verbreitete Krankheit, die Auslöser zahlreicher Folgekrankheiten wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Nierenerkrankung sein kann. Typ 2-Diabetes stellt eine komplexe Stoffwechselkrankheit dar, die durch verminderte Insulinempfindlichkeit von Körperzellen (z. B. in Leber, Fettgeweben, Muskulatur) und reduzierter Insulinsekretion von Betazellen in der Pankreas entsteht. Therapieansätze zur Vorbeugung von Typ 2-Diabetes beinhalten unter anderem die Aufrechterhaltung und Vermehrung von Betazellen und deren insulinsekretierender Funktion.

Insulinsekretion wird durch die Aufnahme von Glukose in die Betazellen stimuliert. Jedoch zeigen immer mehr Studien, dass auch Lipide wie beispielsweise Fettsäuren einen wesentlichen Einfluss auf die Insulinsekretion haben. Ein wichtiges Organ, das für die Freisetzung von Fettsäuren verantwortlich ist, ist das Fettgewebe. Dort werden im Zuge der Lipolyse Fettsäuren durch die Aktivität von Lipasen freigesetzt. Die beiden wichtigsten Lipasen im Fettgewebe sind Fettgewebs-Triglyzeride Lipase (ATGL) und Hormon-sensitive Lipase (HSL). In diesem Projekt versuchen wir den Einfluss der Lipasen, ATGL und HSL, im Fettgewebe und deren freigesetzten Fettsäuren auf die Funktion und das Wachstum von Betazellen in der Pankreas, und somit ihren Beitrag zur Entstehung von Diabetes zu untersuchen. Dafür werden transgene Mausmodelle (knock-out Mäuse) verwendet, die keine ATGL bzw. HSL im Fettgewebe bzw. in Fettzellen (Adipozyten) exprimieren.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten aus den Experimenten wichtige regulatorische Mechanismen zu identifizieren, mit denen man Insulinsekretion in und Wachstum von Betazellen steuern kann. Die Erkenntnisse unserer Studien könnten unser Verständnis über die Entstehung bzw. Entwicklung von Diabetes wesentlich verbessern und neue Therapieansätze zur Prävention von Diabetes entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere durch Tierversuche wird als gering oder mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir suchen im vorliegenden Antrag um 4720 Mäuse an.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Entsprechend internationalen Standards werden Tierversuche durch den Einsatz von tierversuchsfreien Verfahren ersetzt. Jedem Tierversuch gehen

ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Tierversuche sollen zum Einsatz kommen, um die aus in vitro Experimenten entstandenen Hypothesen zu bestätigen. Sollten Tierversuche zwingend erforderlich sein, so wird selbstverständlich versucht, Stress, Leid und Anzahl der Tiere zu minimieren.

Verminderung: Es wird prinzipiell versucht, so wenige Tiere wie nur möglich für ein Tierexperiment zu verwenden, wobei die Anzahl der Tiere abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt ist. Sind Unterschiede zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, so werden die Experimente für die Statistik auf ein Minimum beschränkt.

Verfeinerung: Es wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet und wenn möglich schonendere, wenig- oder nicht-invasive Verfahren eingesetzt. So ist es stets das Ziel, das Leiden der Tiere zu minimieren. Zudem bemühen wir uns um kontinuierliche Schulungen unsere Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, um neue, weniger invasive Methoden zum Einsatz zu bringen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Mauslinie wird mit einem AAV6 Virus transduziert um die Expression von humanem α -Synuclein im CNS zu erreichen. Ziel des Projektes ist es, die transsynaptische Übertragung von humanem α -Synuclein (h α -Syn) entlang der Sehbahn zu untersuchen. Wir fokussieren im Besonderen auf den retrograden Transport von h α -Syn vom Corpus geniculatum laterale (lateral geniculate nucleus, LGN) über den optischen Nerv in die Retina und analysieren die Auswirkungen der Expression von h α -Syn auf die Morphologie und Funktionalität der Retina. Unsere Untersuchungen tragen dazu bei, Mechanismen die α -Synuclein Pathologien wie Multisystematrophie und Parkinson zugrunde liegen besser zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Anhand unseres Modells können wir schließlich feststellen, ob humanes α -Synuclein vom Gehirn direkt ins Auge transportiert werden kann und dort Aggregate bilden kann, die morphologisch und funktionell detektiert werden können. Diese Erkenntnisse sind grundlegend wichtig für die Entwicklung neuer und spezifischer diagnostischer Marker im Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch wird nach höchsten internationalen Standards durchgeführt. Der neurochirurgische Eingriff und die Injektion von viralen Vektoren erfolgt durch sehr gut etablierte Operationsmethoden, wodurch wir keinen langfristigen Schaden erwarten. Der Schweregrad wird als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 810 Mäuse veranschlagt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen des vorliegenden Projektes wurden bereits in-vitro getestet. Das Projekt wurde unter Berücksichtigung der „3R“-Regel geplant.

Verminderung: Wir legen besonders viel Augenmerk darauf, die Anzahl der Tiere durch strikte Zuchtplanung so gering wie möglich zu halten. Alle Versuche erfolgen unter standardisierten Bedingungen, um die Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum zu reduzieren und wissenschaftlicher Vergleichbarkeit zu garantieren. Die Fallzahlberechnung wurde mit Rücksicht auf die statistische Auswertung durchgeführt.

Verfeinerung: Stereotaktische Implantationstechniken mit modernen Anästhesieeinheiten, neueste computergesteuerte stereotaktische Geräte zur Minimierung von stereotaktischen Fehlern während der Implantation, postoperative Tierpflege und langjährige Erfahrung mit der Tierhaltung sorgen dafür, dass unsere Tierversuche den höchsten internationalen Standards entsprechen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Untersucht wird ein Hormon, das den Gefäßdurchmesser und damit die Durchblutung verändern und den Wasserhaushalt im Körper beeinflussen kann. Studien zeigen, dass dieses eine hohe Potenz aufweist und sowohl den Augendruck als auch die Durchblutung im Auge verändert.

zu erwartender Nutzen: Ziel des vorliegenden Projektes ist die Untersuchung der Mechanismen der Augendruckregulation sowie Hormon-Rezeptorsubtypen, die im Auge an der Modulation der Kammerwasserproduktion und Durchblutungsregulation beteiligt sind. Durch die Entschlüsselung der augendruckregulierenden oder - modulierenden Mechanismen, können zum einem Pathomechanismen von Augenerkrankungen untersucht und zum anderen neue Therapieansätzen für Behandlungen entwickelt werden.

zu erwartender Schaden: Die Tiere erlangen das Bewusstsein nicht wieder, und es ist kein Schaden zu erwarten. Die Untersuchungen werden sequenziell durchgeführt und laufend evaluiert, sodass nicht nur ressourcenschonend, sondern auch immer in Hinblick auf Verminderung und Verfeinerung von Experimenten gearbeitet werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Studie sind maximal 112 Weiße Neuseeländer Kaninchen erforderlich.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die hier vorgeschlagenen Experimente liefern Erkenntnisse, die nur tierexperimentell erschlossen werden können. Die Untersuchungen erfolgen sequentiell. Zum ersten Zeitpunkt, an dem aussagekräftige Daten gewonnen werden können, wird die Anzahl der Tiere reduziert. Die Bedingungen für die Unterbringung und Pflege der Tiere sind auf höchstem Niveau. Der Stress der Tiere wird zu jeder Zeit auf ein Minimum reduziert und eine Belastung der Tiere ist aufgrund professioneller Anästhesie auszuschließen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Interesse an der mikrobiellen Zusammensetzung des Darms ist in den letzten Jahren stark angestiegen, was zu neuen Erkenntnissen in der Wechselbeziehung zwischen Wirt und Bakterienflora führte. Kurzkettige Fettsäuren, mehrheitlich ein Produkt der Fermentation durch Dickdarmbakterien, stehen unter besonderem Fokus, nachdem ihre Umsetzung verschiedene Vorteile für Darmgesundheit, Stoffwechsel- und Entzündungsregulierung nach sich zieht. Im Gegensatz dazu konnten diese Vorteile bisher für andere Fettsäuren, z. B. mittelkettige Fettsäuren, nicht nachgewiesen werden. Mittelkettige Fettsäuren (MCFAs) sind bekannt für ihre antibakterielle Wirkung auf bestimmte Bakterienstämme und können daher vor Entzündungsprozessen im Darm schützen. Fettsäuren werden über den Darm aufgenommen und in der Leber metabolisiert, diese Prozesse finden bei MCFAs schneller als bei langkettigen Fettsäuren (LCFA) statt. MCFAs sind bekannt für ihre Wirkung auf die Gewichtsreduktion und die Erhöhung des Energieverbrauchs. Caprylat (C8:0), eine der vier bekannten MCFAs, kommt natürlich in Kokosnussöl (6.8%), Palmkernöl (3.3%) und Butter (1.2%) vor. Kleine Mengen finden sich auch in Parmesan (0.3%), Ziegenmilch (0.1%) oder Kuhmilch (0.04%). Der Mensch nimmt über die derzeitige Nahrung weniger als 2% aller Fette in Form von MCFAs auf.

zu erwartender Nutzen: In unserer vorangegangenen Mausstudie wurde die Nahrungszufuhr unter verschiedenen Bedingungen reduziert, wodurch die Tiere vermehrt Caprylat zu produzieren begannen. Diese Folgestudie hat zum Ziel, weitere Bedingungen, die die endogene Caprylatproduktion begünstigen, zu identifizieren. Weiters soll die physiologische Bedeutung von Caprylat genauer untersucht werden, insbesondere inwiefern die Mikrobenflora zur Caprylatproduktion beiträgt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Experiment beinhaltet die Nahrungsreduktion um 25% der üblichen Menge pro Tag. Die Tiere werden dadurch in einen Hungerzustand versetzt und entsprechendes Unbehagen empfinden. In einem weiteren Experiment werden in den Mäusen bewusst Entzündungsprozesse des Darms erzeugt (Dauer: 5 bis 10 Tage), um die entzündungshemmende Wirkung von Caprylat zu testen. Alle Experimente werden durch die Euthanasie der Tiere beendet, um die Auswirkungen auf die internen Organe zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

369 männliche Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Analog zu den Mausversuchen werden in vitro Experimente an Darmzellen in Bezug auf die Genexpression durchgeführt. Die Interaktion von Caprylat und Bakterienflora bzw. die Caprylataufnahme und ihre Auswirkung auf periphere Strukturen sind im Zellversuch jedoch nicht nachvollziehbar.

Verminderung: Basierend auf vorangegangenen Studien werden unsere Experimente an 10 Mäusen pro Versuchsgruppe durchgeführt. Diese Zahl entspricht der Standardgröße für metabolische Untersuchungen, die es erlaubt, statistisch signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Alle Tiere werden mit größtmöglicher Sorgfalt betreut. Folgende Punkte des Experiments können zu potenziellen Beeinträchtigungen beitragen:
Kalorienreduzierung kann zu Hungergefühlen und Gewichtsverlust führen. Die Tiere werden zudem getrennt voneinander untergebracht, um Aggressionsverhalten durch die Futterknappheit zu verhindern bzw. um die Aneignung aller Futterrationen durch die am dominanteste männliche Maus zu vermeiden. Im Vergleich zu anderen Studien ist die Kalorienreduzierung zeitlich kurz gehalten (14 Tage) und im moderaten Bereich angesetzt (25%). Die Tiere werden nicht ausgehungert. Mäuse, die zu schnell an Gewicht verlieren, werden getötet. Entzündungsprozesse werden im Darmbereich erzeugt. Alle Tiere werden täglich gewogen und nach dem Fortschreiten der Entzündung beurteilt. Tiere, die zu rasch an Gewicht verlieren, werden getötet. Sobald die Hälfte aller Tiere Entzündungsmarker aufweisen, wird das Experiment beendet. Für einen Versuch im Rahmen des ganzen Experiments werden die Mäuse getrennt voneinander untergebracht, um Aggressionen zwischen den Männchen zu verhindern. Die Zeitspanne der Einzelunterbringung wird so kurz wie möglich gehalten und nicht länger als 7 Tage umfassen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Endotoxine spielen beim Entzündungsgeschehen eine große Rolle, und können nicht nur Krankheiten auslösen, sondern auch das Wohlbefinden und die Leistung der Tiere beeinträchtigen. Obwohl Endotoxine in einer gewissen Konzentration immer im Darm vorkommen, verhindert eine intakte Darmbarriere deren Eintritt in den Blutkreislauf. Unterschiedliche Bedingungen (z. B. Hitzestress, falsche Fütterung, Erkrankung) können zu einem massiven Anstieg der Endotoxinkonzentration führen bzw. eine Schädigung der Darmbarriere begünstigen. Als Resultat gelangen Endotoxine in den Blutkreislauf, und lösen eine Entzündungsantwort (Produktion von Cytokinen, Produktion von Akute-Phase-Proteine in der Leber) aus. Einige Studien haben die Entzündungsantwort mittels intraperitonealer Lipopolysaccharid (LPS) Administration überprüft. Mehrere Studien belegen, dass die Gabe von Öl bzw. eine fettreiche Diät den Endotoxinen hilft die Darmbarriere zu überwinden. Eine Studie zeigte, dass die einmalige Gabe von Kokosnussöl, die Endotoxinkonzentration im Blut signifikant steigerte. Die Effekte der Öl- beziehungsweise einer Öl/LPS-Gabe direkt auf den Darm (z. B. Expression von Genen) wurden bisher allerdings nicht evaluiert. Des Weiteren wurden keine Analysen durchgeführt, um den Effekt der erhöhten Endotoxinkonzentration im Blut auf Entzündungsmarker im Blut und in der Leber zu testen. Neben der Fütterung spielt bei den Haltungsbedingungen das Klima, vor allem die Umgebungstemperatur, eine besondere Rolle. Mehrere Publikationen zeigen, dass ein Anstieg der Umgebungstemperatur zu einer erhöhten Darmpermeabilität und zum Freisetzen verschiedener Entzündungsfaktoren führen kann. Es wurde allerdings nicht evaluiert, ob die Diät zusätzlich einen Einfluss auf die Endotoxindurchgängigkeit während Hitzestressperioden haben kann. Ziel des Versuches ist es zu evaluieren, ob die einmalige Öl- beziehungsweise einer Öl/LPS-Gabe während Stressperioden (Absetzphase und Hitzestress), die Darmdurchgängigkeit verändert, und dadurch Endotoxine in den Blutkreislauf gelangen. Ein weiteres Ziel ist es den Effekt auf die Entzündungsantwort im Darm und der Leber zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Neben Schlussfolgerungen über die Darmdurchgängigkeit von Endotoxinen in Stressphasen (Absetzphase und Hitzestress), ermöglicht dieser Ansatz zusätzlich ein besseres Verständnis der Effekte einer erhöhten Endotoxinkonzentration im Blut, sowie der Entzündungsmarker im Blut und in der Leber.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Gewinnung von Gewebeproben aus dem Magen-Darm-Trakt und der Leber werden die Tiere allerdings am Ende des Versuchs stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, männlich, 4 Wochen alt, ca. 8 kg)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da sowohl Blut-, Kot- und Gewebeproben (Magen-Darm-Trakt, Leber) analysiert werden sollen, um den Effekt der Öl-Gabe auf die Entzündungsantwort im Darm und der Leber im intakten Organismus während Stressphasen zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (Absetzphase-Test: n=6 jeweils 4 bzw. 8 Stunden nach Verabreichung der jeweiligen Öl-Mischung pro Gruppe; Hitzestress-Test: n= 6 pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erzielen.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (Absetzphase-Test: 4-tägige Adaptionsperiode mit anschließendem Tag der Beprobung; Absetzphase-Test: 25-tägige Adaptionsperiode mit anschließender 3-tägiger Beprobung) in Stoffwechsellkäfigen zu je 2 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser, das ad libitum angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Eisenüberladung ist ein häufiges medizinisches Problem und kann angeborene oder erworbene Ursachen haben. Beispielsweise führen die wiederholte Gabe von Blutkonserven (sog. Erythrozytenkonzentrate) oder die unbedachte Verabreichung von Eisen über eine Vene (intravenöse Infusion) zur Eisenüberladung.

Eisenüberladung kann einerseits zu Organschäden und andererseits durch Hemmung der Abwehrreaktion zu Infektionen mit schwerem Verlauf führen. Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und Abwehrreaktion können in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits sorgsam und detailliert erhoben. Um aber auch das orchestrierte Zusammenspiel verschiedener Gruppen von Abwehrzellen im Falle einer Infektion eines eisenüberladenen Wirtsorganismus mit einem eisenabhängigen Erreger zu erforschen und zu verstehen, sind ergänzend auch Versuche mit Mäusen notwendig. Unsere Mäuse werden von diplomierten Tierpfleger und -innen und zwei Tierärzten und -innen fachgerecht betreut und mehrfach täglich kontrolliert. Im Rahmen des Projektes erhalten die Mäuse Futter mit unterschiedlichem Eisengehalt um normale Eisenzufuhr (und somit normalen Eisenstoffwechsel) und Eisenüberladung wie beim Menschen zu simulieren. Weitere medizinisch relevante Formen der Eisenüberladung werden durch Eiseninfusion bzw. die Verabreichung (Transfusion) roter Blutkörperchen (Erythrozyten) nachgeahmt. Als Erreger wird eine genau definierte Zahl einer von drei Bakterienarten verwendet, nämlich Salmonellen, Listerien oder E.coli.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die wechselseitigen Einflüsse von systemischer Abwehrreaktion und Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sind für die Behandlung von Millionen von Menschen mit erblichen Formen der Eisenüberladung, regelmäßigem Bedarf an parenteraler Eisensubstitution oder an Blutkonserven und Infektionen von hoher Relevanz.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eisenreiches Futter ist gänzlich unschädlich. Auch die Gabe eines intravenösen Eisenpräparates per se bringt keinen möglichen Schaden für die Versuchstiere mit sich, sie erfordert jedoch eine einmalige Verabreichung in den Bauchraum (intraperitoneale Injektion), die eine kurze leichte Belastung bedeutet. Dasselbe gilt für die Gabe des Erythrozytenkonzentrates. Diese

muss intravenös erfolgen. Für beide Formen der Injektion wird das Versuchstier zudem 1 bis 2 Minuten in der freien Bewegung eingeschränkt, um eine (Selbst-) Verletzung des Tieres zu verhindern. Die Verabreichung der Bakterien löst eine systemische Infektion aus. Die Verwendung eines Bakterienstammes, der selber kein Eisen verwerten kann, führt zu einem milderen Infektionsverlauf und geringerer Belastung, kann aber keinen Ersatz für den normalen Bakterienstamm sein. In diesem Sinne ist der Bakterienstamm, der selber kein Eisen verwerten kann, einem Impfstamm ähnlich.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 1562 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Für das gegenständliche Projekt wurden sehr ausführliche Zellkulturversuche durchgeführt. Jedoch können Zellkulturversuche nie das dynamische und komplexe Zusammenspiel verschiedener Typen von Abwehrzellen, untereinander und mit einem lebenden Bakterium, nachahmen. Daher sind Tierversuche für unsere spezifischen Fragestellungen unbedingt notwendig. Allerdings führen wir unsere Versuche unter den höchsten Qualitätskriterien durch und werden die Ergebnisse in internationalen Zeitschriften veröffentlichen. Daher werden nach Veröffentlichung keine gleichartigen Versuche in anderen Forschungslabors im In- noch Ausland mehr notwendig sein.

Verminderung: Wir haben einen reichen Erfahrungsschatz mit den beantragten Behandlungen. Deshalb können wir uns auf eine Mindestzahl von Versuchstieren beschränken und einen hochstandardisierten Ablauf mit optimaler Datenerfassung und -auswertung garantieren. Beispielweise kombinieren wir Einzelversuche derart, dass Kontrolltiere für zwei oder mehr einzelne Fragestellungen herangezogen werden können. Dadurch kann die Zahl der Kontrolltiere weiter vermindert werden. Das Projekt wird es uns ermöglichen, präzise formulierte wissenschaftliche Fragen konkret und definitiv zu beantworten, sodass sich keine unnötigen Wiederholungsversuche ergeben werden.

Verfeinerung: Unsere Tierversuchsmodelle wurden im Vorfeld dieses Projektes schon auf das Möglichste verfeinert. Trotzdem hinterfragen wir laufend, ob es noch Verbesserungsmöglichkeiten in Versuchsplanung oder -ablauf gibt, und wir werden Verbesserungen auch laufend und konsequent umsetzen. So bietet insbesondere das

Punktesystem zur Beurteilung der Versuchstiere die Chance, klinische Zeichen herauszuarbeiten, die den weiteren Verlauf der systemischen Infektion voraussagen.
Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2023 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Statistisch gesehen erkrankt mehr als jede dritte Frau und jeder zweite Mann im Laufe des Lebens an Krebs. Trotz beachtlicher Fortschritte der letzten Jahre im Bereich der multimodalen Krebstherapie sterben weltweit jährlich mehr als 8 Millionen Menschen an malignen Erkrankungen, Tendenz steigend. Die Entwicklung besserer Therapien im Kampf gegen Krebs stellt somit eine zentrale Herausforderung für die biomedizinische Forschung des 21. Jahrhunderts dar.

zu erwartender Nutzen: In der anwendungsorientierten, molekular-onkologischen Grundlagenforschung haben wir zum Ziel, medizinisch relevante Erkenntnisse zu gewinnen, die zu neuen und vor allem effizienteren therapeutischen Ansätzen führen können. Onkogene Signalwege, wie auch Oberflächenmoleküle der Zelle spielen eine zentrale Rolle in der Krebsentstehung, dem Voranschreiten und der Wiederkehr der malignen Erkrankung. Basierend auf zahlreichen detaillierten in-vitro Vorstudien mit sehr vielversprechenden Ergebnissen, sollen in diesem Projekt ausgewählte Leukämie-Modelle in pathophysiologisch relevanten in vivo Bedingungen, die mit in vitro Ersatzmethoden nicht nachstellbar sind, hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und Entwicklung der Krebszellen untersucht und evaluiert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird im Alter von 6 bis 10 Wochen leukämische Zellen über die Schwanzvene injiziert. Für Homing-Experimente werden die Tiere 3 Stunden danach euthanasiert und analysiert, für Langzeit-Engraftment-Studien wird abgewartet, bis die Mäuse die ersten phänotypischen Krankheitsmerkmale zeigen, dann wird sofort euthanasiert (Dauer 3 bis 8 Wochen). Der durch die Versuchsmethoden zu erwartende Schaden für die Versuchstiere beinhaltet:

- intravenöse Verabreichung von Tumorzellen (in vitro Zellen, primäre Patientenzellen)
- Orale, subkutane oder intravenöse Verabreichung von Substanzen (Inhibitoren)
- Blutabnahme über die Schwanzvene

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen dieser Studie werden 917 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die in diesem Antrag geplanten Mausmodelle sind essentiell um verschiedene Arten der Leukämie unter Bedingungen zu studieren, die relevant für die Humanpathologie sind und Vorhersagen über den Verlauf der Krankheit und Rückfallraten beim Menschen erlauben und außerdem mögliche neue Therapieansätze zu Tage bringen. Dies ist nach heutigem Stand der Technik mit in vitro Ersatzmodellen nur sehr eingeschränkt möglich (z. B. komplexe Interaktionen zwischen Krebszellen und Krebsstammzellen und der Mikroumgebung bzw. der Stammzellnische; Tumor-Initiation durch Krebsstammzellen etc.). In vielen Bereichen, wie auch der Onkologie, bemüht man sich permanent um Ersatzmethoden um in vivo Versuche langfristig, durch zum Beispiel organoide Kulturen, ersetzen zu können und dadurch zu vermeiden. Neben den eigenen Anstrengungen in diese Richtung beobachtet man weltweit die aktuellen Entwicklungen von Ersatzmethoden sehr genau, um bei Verfügbarkeit geeigneter Technologien diese schnellstmöglich für die oben genannten Studien als Ersatzmethoden zu etablieren und anzuwenden.

Verminderung: Um die Anzahl der benötigten Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren, werden zum einen nur Tumorzellen verwendet die zuvor in geeigneten in vitro Modellen ausgiebig charakterisiert worden sind und zum anderen primäre Tumorzellen von Patienten, die in Vorversuchen ein vielversprechendes Mutationsmuster aufweisen. Zusätzlich wird durch statistische Fallzahlplanung die minimale Anzahl der Tiere berechnet, mit der signifikante Versuchsergebnisse erwartet werden können. Optimierte Zuchtstrategien sorgen dafür, dass die Anzahl der für Versuche nicht benötigten Tiere möglichst gering ausfällt.

Verfeinerung: Einfache Eingriffe, wie Blutprobennahmen oder Injektionen, werden direkt in den Tierräumen durchgeführt, um zusätzlichen Transportstress zu vermeiden. Da diese Verfahren nur eine geringe Belastung für die betroffenen Tiere darstellen, ist auch nicht mit einer Beeinträchtigung von unbeteiligten Tieren im Raum zu rechnen. Tumortragende Mäuse werden anfänglich vom Pflegepersonal täglich kontrolliert. Sobald Veränderungen im Verhalten auftreten, werden die täglichen Kontrollen vom wissenschaftlichen Personal übernommen, das die Tumormasse durch Analysen des peripheren Blutes ergänzend beurteilt. Dazu werden nur geringe Probenmengen benötigt. Terminalanalysen werden zum ehestmöglichen Zeitpunkt durchgeführt, der eine verlässliche Beurteilung des Behandlungseffekts erwarten lässt. Wann immer möglich, werden Wechsel des Pflegepersonals und der Experimentatoren und -innen, die mit den Tieren in direktem Kontakt stehen, vermieden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Zytokine sind Botenstoffe, mit deren Hilfe Immunzellen untereinander und mit anderen Körperzellen kommunizieren. Dies geschieht auf dem Blutweg über die Grenzen von Organen hinweg. In diesem Tierversuchsprojekt sollen die Funktionen dreier solcher Botenstoffe, nämlich von Erythropoietin, Interleukin-3 und BMP6 (für Bone Morphogenic Protein-6), im Verlauf von entzündlichen Darmerkrankungen ausführlich untersucht werden. Erythropoietin und Interleukin-3 gehören zur selben Familie von Zytokinen und verwenden ähnlich aufgebaute Rezeptoren, um ihre Wirkungen zu entfalten. Dementsprechend benutzen sowohl der Erythropoietin-Rezeptor als auch der Interleukin-3-Rezeptor die Janus-Kinase-2 zur Signalübermittlung. Erythropoietin wird in der Niere gebildet und wirkt im Knochenmark, aber auch im entzündeten Gewebe (entzündungshemmend). Interleukin-3 hingegen wird im entzündeten Gewebe und in der Milz gebildet und wirkt ebenfalls im Knochenmark (entzündungsfördernd). Wir vermuten, dass das Gleichgewicht zwischen Erythropoietin und Interleukin-3 den Verlauf von entzündlichen Darmerkrankungen entscheiden beeinflusst. Ebenso könnte BMP6 (entzündungsfördernd), das unter anderem im Darm und in der Leber gebildet wird, den Verlauf von entzündlichen Darmerkrankungen oder der resultierenden Entzündungsanämie (Anämie bedeutet Blutarmut), kontrollieren.

zu erwartender Nutzen: Entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa (Colitis bedeutet Dickdarmentzündung) und infektiöse Enterocolitis (Enterocolitis bedeutet Entzündung von Dün- und Dickdarm) führen zu Krankheitsgefühl, Durchfall, Gewichtsverlust und Gewebeschädigung. Sie nehmen beim Menschen häufig einen chronischen oder wiederkehrenden Verlauf und zeigen bei manchen Patienten und -innen trotz vieler Behandlungsmöglichkeiten kein Ansprechen auf die derzeit vorhandenen Medikamente, sodass manchmal schwere Operationen notwendig werden. Weiters sind viele Medikamente mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet. Daher ist es wichtig, die Funktion von körpereigenem Erythropoietin, Interleukin-3 und BMP6 bei entzündlichen Darmerkrankungen umfassend zu untersuchen und zu verstehen. Aufgrund der entzündungshemmenden Wirkung von Erythropoietin bzw. der entzündungsfördernden Eigenschaften von Interleukin-3 und BMP6 erwarten wir, dass die Nachahmung von Erythropoietin bzw. die Hemmung von Interleukin-3 oder von BMP6 den Krankheitsverlauf von

entzündlichen Darmerkrankungen positiv beeinflusst. Daraus können sich neue Behandlungsmöglichkeiten ergeben. Daher hat unser Projekt hohe klinische Bedeutung. Weiters gibt es bisher fast keine Veröffentlichungen zu diesem Themenkomplex. Daher hat unser Projekt auch einen hohen Stellenwert für die internationale Forschung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die verwendeten Tiermodelle sind die der chemisch-induzierten Colitis (DSS-induziert bzw. TNBS-induziert) und der Salmonellen-Enterocolitis. Ähnlich wie bei betroffenen Patienten kommt es im Versuchsverlauf zu einer schweren Belastung eines kleinen Prozentsatzes der Tiere, die durch Durchfall und Gewichtsverlust gekennzeichnet ist. Bereits ab einer leichten Belastung der Tiere beginnen wir mit einer Schmerztherapie. Ein Verlust von mehr als 25% des anfänglichen Körpergewichts stellt jedoch ein Abbruchkriterium dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

In Summe werden 2.475 Mäuse im Zeitraum von 5 Jahren verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Entzündliche Darmerkrankungen zeichnen sich durch einen dynamischen Krankheitsverlauf aus, der vom komplexen Zusammenspiel von Immunzellen, Darmzellen und normalen Darmbakterien bestimmt wird. Dieses Zusammenspiel kann weder in der Zellkultur noch in sogenannten Organoiden (organähnliches System) ausreichend nachgestellt werden. Jedoch sind die verwendeten Krankheitsmodelle gut etabliert. Weiters führen wir unsere Versuche unter den höchsten Qualitätskriterien durch und werden die Ergebnisse in internationalen Zeitschriften veröffentlichen. Daher werden nach Veröffentlichung keine gleichartigen Versuche in anderen Forschungslabors im In- noch Ausland mehr notwendig sein.

Verminderung: Wir haben einen reichen Erfahrungsschatz mit den beantragten Behandlungen. Deshalb können wir uns auf eine Mindestzahl von Versuchstieren beschränken und einen hochstandardisierten Ablauf mit optimaler Datenerfassung und -auswertung garantieren. Beispielweise kombinieren wir Einzelversuche derart, dass Kontrolltiere für zwei oder mehr einzelne Fragestellungen herangezogen werden können. Dadurch kann die Tierzahl weiter vermindert werden.

Verfeinerung: Unsere Tierversuchsmodelle wurden im Vorfeld dieses Projektes schon auf das Möglichste verfeinert. Trotzdem hinterfragen wir laufend, ob es noch Verbesserungsmöglichkeiten in Versuchsplanung oder -ablauf gibt, und wir werden

Verbesserungen auch laufend und konsequent umsetzen. So bietet insbesondere das Punktesystem zur Beurteilung der Versuchstiere die Chance, klinische Zeichen herauszuarbeiten, die den weiteren Verlauf der entzündlichen Darmerkrankung voraussagen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Neuronale Schaltkreise haben sich letztlich entwickelt um das Verhalten zu steuern. Doch die Art und Weise, in der diese Schaltkreise Verhaltensweisen verursachen, ist meistens unklar. Dieses Projekt soll die Funktion und die Architektur von Schaltkreisen untersuchen, die an der multisensorischen Verarbeitung, der sensomotorischen Integration, der visuellen Salienz und der Aufmerksamkeit beteiligt sind. Wir werden uns diesen Fragen durch die Untersuchung einer hoch konservierten Gehirnregion in Wirbeltieren, den Colliculi superiores (CS) nähern. Die CS empfangen visuelle Informationen in den oberflächlichen Schichten, kombinieren diese mit auditiven und somatosensorischen Informationen in den unteren Schichten und organisieren alle diese Sinnesmodalitäten in topographischen sensorischen Karten. Das Ziel des Projektes ist die Identifizierung und Beschreibung der neuronalen Transformationen von eingehenden sensorischen Signalen der sensorischen Peripherie in motorische Befehle, um die Grundprinzipien der sensorischen und motorischen Berechnungen zu erkunden.

zu erwartender Nutzen: Diese Arbeit wird nicht nur die Lücke zwischen Sinneswahrnehmung und motorischen Befehlen schließen, sondern auch grundlegende Kenntnisse über die Grundprinzipien der neuronalen Berechnungen liefern, die einen zentralen Aspekt der Untersuchung der Mechanismen der Gehirnfunktion im gesunden Körper und bei Krankheiten darstellen. Dieser Beitrag zur Grundlagenforschung ist dafür konzipiert, die Arbeitsmechanismen einer Gehirnregion, die dafür bekannt ist, an der Aufmerksamkeit beteiligt zu sein, zu entdecken. Weil die CS auch mit Aufmerksamkeitsstörungen in Verbindung gebracht worden sind, können diese Untersuchungen ein mechanistisches Verständnis der gesunden Schaltkreise bieten - eine Voraussetzung für die weitere Analyse der Pathophysiologie von neurologischen Krankheiten und für die Entwicklung zukünftiger Behandlungsmöglichkeiten für Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wesentlich für die Erreichung unserer Projektziele ist der Einsatz von teils sehr komplexen chirurgischen Eingriffen am Kopf der Tiere um unsere Zielregion entsprechend darstellen und erforschen zu können. Diese Eingriffe werden jedoch ausschließlich unter Verwendung von erprobten und hochmodernen Narkoseprotokollen begleitet von einer, der aktuellen medizinischen Praxis entsprechenden, Schmerztherapie. Unnötig verursachter Schmerz würde sich

für unseren Projekterfolg als besonders kontraproduktiv erweisen und einer zuverlässigen Schmerztherapie wird daher besonderes Augenmerk geschenkt.

2. Art und Anzahl der Tiere

2.080 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) Vermeidung:

Unser Projekt zielt darauf ab, die sensomotorische Integration physiologisch und verhaltensmäßig in den Colliculi superiores von Mäusen zu untersuchen. Daher können diese Experimente nicht durch Beobachtung in vitro ersetzt werden. Des Weiteren können diese Experimente nicht durch theoretische Analyse in Computermodellen ersetzt werden. Deshalb müssen wir einen in vivo-Ansatz mit wachen Versuchstieren verfolgen, um die Komplexität der neuronalen Berechnungen und ihre Rolle bei der Steuerung des Verhaltens zu untersuchen. Wir können diese Strategie nicht durch eine andere Herangehensweise ersetzen. Allerdings werden mehrere Teile unseres Projekts mit Tieren durchgeführt, die für Untersuchungen von sowohl Verhalten als auch Physiologie verwendet werden, wodurch sich die Gesamtzahl der Tiere, die für diese Studie erforderlich sind, reduziert. Darüber hinaus minimieren wir die Anzahl der verwendeten Tiere durch sorgfältige Versuchsplanung unterstützt durch modellbasierte Hypothesenbildung.

Verminderung: Wir halten die Anzahl der verwendeten Tiere so niedrig wie möglich, indem wir das Projekt mit einer Reihe von Pilotversuchen starten. Je nach dem Ergebnis dieser Experimente wird die Anzahl der benötigten Tiere auf der Grundlage statistischer Regeln berechnet, die dabei behilflich sind, die erforderliche Anzahl für statistisch signifikante Schlussfolgerungen zu schätzen. Des Weiteren versuchen wir die Zahlen niedrig zu halten, indem wir 1. mehrere Analysen in einer einzigen Maus durchführen (z. B. Testen der Expression von verschiedenen Proteinen mit unterschiedlichen Schichten von einer Maus.), 2. unsere Möglichkeit nutzen, fixierte Organe für mehrere Monate aufzubewahren, dies versetzt uns in die Lage, die neuesten und modernsten hochauflösenden Analysemethoden auf die zuvor gesammelten Proben anzuwenden, und die Proben erneut zu analysieren und 3. eine ständig verbesserte Ausgabe von hochwertigen Aufnahmen wird in der Folge zu einer geringeren Anzahl der für das Projekt benötigten Tiere führen.

Verfeinerung: Alle an dem Projekt beteiligten Forscher sind in den in dem Projekt verwendeten Sektionsverfahren sehr erfahren. Der Projektleiter hat über 10 Jahre Erfahrung in der Versuchsarbeit. Auf der Grundlage der Fortschritte in diesem Bereich

und unserer ersten Ergebnisse werden wir die Experimente noch weiter verfeinern, indem der Schwerpunkt auf die informativste Probe gelegt wird und die Forschungsansätze, die sich als weniger informativ erweisen, beendet werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie ist es, homozygote BACHD-Ratten nach erfolgreicher Charakterisierung zur Austestung neuer, potentieller Therapeutika gegen die Huntingtonkrankheit anbieten zu können. Dafür sollen homozygote BACHD-Ratten beider Geschlechter im Alter von 2 bis 12 Monaten in unterschiedlichen Tests auf ihr Verhalten untersucht werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und Gewebe für biochemische und histologische Untersuchungen entnommen.

zu erwartender Schaden: Die Messung des Körpergewichts sowie die Charakterisierung im Elevated Plus Maze, Grip Strength, RotaRod und Barnes Maze verursacht bei den Tieren keinen Stress, Schmerz oder Leiden. Während der Testung auf Prepulse Inhibition werden die Tiere durch einen lauten Ton erschreckt, was bei den Tieren kurzzeitig leichten Stress auslösen kann. Im Passive Avoidance Test erhalten die Tiere einen leichten Stromstoß, der leichten Stress, aber keinen Schmerz oder Leiden bei den Tieren auslösen kann. Die homozygoten BACHD-Ratten wurden bisher nicht charakterisiert. Da hemizygoten Tiere jedoch einen eher schwachen Phänotyp haben, kann davon ausgegangen werden, dass homozygoten Tiere keine lebensbedrohlichen Symptome aufweisen werden, sondern der Phänotyp eventuell stärker und früher zu beobachten ist.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Projekt soll der Verhaltensphänotyp von homozygoten BACHD-Ratten charakterisiert werden, da der Phänotyp von hemizygoten BACHD-Ratten relativ schwach ist und diese Tiere daher recht lang altern müssen, bevor sie für die Medikamentenaustestung eingesetzt werden können. Durch die homozygote Züchtung der Tiere wird erwartet, dass der Phänotyp bereits in jungen Tieren auftritt und somit bereits junge Tiere für die Medikamentenaustestung eingesetzt werden können. Durch die Beschleunigung des Phänotyps können Tiere für Medikamentenaustestungen kürzer behandelt werden, was Stress und Leiden der Tiere verringert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 120 Huntington Ratten und 120 Sprague Dawley Ratten beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um neurodegenerative Erkrankungen erfolgreich zu behandeln, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurückzugreifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen. Die Verhaltenscharakterisierung von neuen Tiermodellen ist essentiell um später neue Substanzen in dem Modell austesten zu können. Es ist daher unabdingbar auf Tiermodelle zurückzugreifen.

Verminderung: Da die Variabilität von Verhaltenstests im Vergleich zu z. B. biochemischen Analysen sehr hoch ist, muss die Gruppengröße in einem gewissen Bereich gewählt werden. In dieser Studie wird eine Gruppengröße von 12 Tieren gewählt. In anderen Studien konnten bereits signifikante Verhaltensunterschiede mit einer solchen Gruppengröße erzielt werden. Eine detaillierte statistische Auswertung wird nach Beendigung des Versuchs aufzeigen, ob die Gruppengröße durch eine Nachfolgestudie aufgestockt werden muss. Durch den erweiterten Kenntnisstand in Bezug auf den Phänotyp der BACHD-Ratte und die Ursachen der HD wird es längerfristig möglich sein spezifischere Medikamente gegen die Huntington Krankheit zu entwickeln, effizienter zu testen und somit die Anzahl an Versuchstieren zu verringern.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Behandlung und Verhaltenstestung durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen und Apparaten vertraut gemacht, um Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl und die Aggressivität von männlichen Tieren erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Gruppenverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Humane Endpunkte werden genau erläutert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Etwa 1% der Weltbevölkerung ist von Autismus betroffen. Obwohl in manchen Fällen die genetischen Ursachen für die Erkrankung identifiziert werden konnten, gibt es im Wesentlichen keine Heilungsmöglichkeiten für „ASD“ (Autism Spectrum Disorders). Immer noch existiert zu wenig Wissen über die Mechanismen und Ursachen, die hinter der Erkrankung Autismus stehen. Daher gibt es auch nach wie vor praktisch keine Anhaltspunkte für wirksame Behandlungsmöglichkeiten.

Die Ziele des Projektes sind

- die Ursachen und kausalen Zusammenhänge zu verstehen, die die Erkrankung Autismus auslösen. Um diesen Ursachen auf den Grund zu gehen, planen wir die zeitlich aufeinander folgenden Ereignisse, die der Entwicklung von Autismus ähnlichen Verhaltensausrägungen zugrunde liegen, mit Hilfe von speziellen „Knock-Out“ Mäusen, zu untersuchen.
- Wir wollen herausfinden, ob „ASD“ (Autism Spectrum Disorders) -ähnliche Verhaltensausrägungen immer von Defekten in der Entwicklung herrühren oder ob nach abgeschlossener Entwicklung bestimmte Gene, die eigentlich inaktiv sein sollten, aktiv bleiben und daher das Entstehen von Autismus „mit“ verursachen.
- Wir möchten jene Entwicklungsstadien beleuchten, die speziell sensibel sind gegenüber der Unterbrechung von Signalwegen in Verbindung mit der Entwicklung von ASDs. Auch möchten wir die molekularen Ereignisse untersuchen, die pathologischen Veränderungen in einem Gehirn zugrunde liegen, das autistische Strukturen entwickelt.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns fundamentale neue Erkenntnisse und Einsichten betreffend die Entwicklung von Autismus.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf klinischen Fällen beim Menschen, die Mutationen in den Genen CUL3 und KMT5B tragen, werden wir Mausmodelle („Knock-Out-Mäuse“) verwenden, die diese Mutationen heterozygot in ihrem Erbgut angelegt haben. Wir erwarten, dass wir mit diesen Tieren unsere Fragestellung gezielt untersuchen können, dass die Tiere selber aber nur mild ausgeprägte neurologische Symptome (z. B. reduziertes Sozialverhalten und Lernschwäche) aufweisen. Regelmäßig angewandte Beurteilungsbögen („Score Sheets“) helfen uns allfällig auftretendes Leiden der Tiere früh zu erkennen und Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

Die Tiere werden hauptsächlich in Verhaltensstudien eingesetzt, es werden keine operativen Eingriffe vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 15.548 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Autismus gehört zu komplexesten Erkrankungen im Zusammenhang mit der Entwicklung des Gehirns und wir wissen noch sehr wenig über die Entwicklung dieser Erkrankung. Mehr Erkenntnisse über die Entwicklung und die Komplexität der Erkrankung können wir nach unserem Verständnis nur durch die Beobachtung der Gehirnentwicklung bei lebenden Tieren bekommen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung können die zugrunde liegenden Mechanismen nicht an oder in „einfacheren“ Systemen studiert werden (z. B. in Zellkultur). Das Beobachten sich verändernder oder nicht ausgebildeter (sozialer) Verhaltensweisen von betroffenen Tieren im Vergleich zu Tieren, die die erwähnten Mutation nicht aufweisen, können nicht in der Zellkultur sondern nur in komplexen Verhaltenstests überprüft und vergleichend ausgewertet werden.

Verminderung: Generell versuchen wir mit der kleinsten möglichen Anzahl an Tieren auszukommen, mit der wir noch statistisch signifikante Differenzen zwischen Kontroll- und experimentellen Bedingungen darstellen können. Trotzdem benötigen wir aufgrund der großen Zahl an, voneinander unabhängigen Variablen und der Variabilität der unterschiedlichen Phänotypen-Ausprägungen, Gruppengrößen, die statistisch signifikant Auswertungen zulassen. Ein gut durchdachtes und geplantes Design der Experimente, penible Sammlung, Speicherung und Analyse der Daten mit den korrekten Programmen sowie die Mehrfachnutzung von (archivierten) Daten wo das möglich ist, hilft uns des Weiteren die Anzahl der benötigten Tiere so klein als möglich zu halten.

Verfeinerung: Alle Manipulationen mit den Tieren, beginnend bei der Auswahl für die Zucht, über das Training für die verschiedenen Tests werden nur von Personen durchgeführt, die sehr gut trainiert und eine lange Erfahrung mit der Durchführung der Tests aufweisen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Neurointervention ist ein medizinischer Fachbereich, der auf die endovaskuläre Behandlung von vaskulären Störungen mit Beteiligung des Gehirns, des Rückenmarks, des Kopfes und Halses sowie andere periphere vaskuläre Malformationen spezialisiert ist. Die interventionellen Therapiemöglichkeiten umfassen z. B. die Behandlung von Aneurysmen (Coiling, Ballon- oder Stent-unterstützte Verfahren), Carotisstenting, Topische Lyse, Clot Retrieval, intrakranielle Stents, präoperative Embolisation von Tumoren, Behandlung von AVMs (arteriovenöse Malformationen) und AVFs (arteriovenöse Fisteln) und Angiographien in Interventionsbereitschaft.

Forschungsschwerpunkte:

- Die Erprobung, Weiterentwicklung und Optimierung neuer Materialien und unterschiedlicher Verfahren, insbesondere zur Behandlung intrakranieller Aneurysmen, stehen im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Arbeit, um Eingriffe wie etwa den Verschluss eines Aneurysmas so risikoarm wie möglich anbieten zu können und die Anzahl der Kontrolluntersuchungen für den Patienten zu reduzieren. Dies gelingt etwa durch den Einsatz von besonders beschichteten Spiralen, die zum Verschluss von Aneurysmen eingesetzt werden.
- Geforscht wird weiters an Neuroimplantaten für Aneurysmen und an Mikrokathetern, die MR-Navigation im Gehirn erlauben.
- Es wird an der Entwicklung von Stents gearbeitet, die ohne die bisher erforderliche Dualtherapie mit Plavix und Aspirin implantiert werden können. Auch Stent-artige Implantate (Flow diverter), die zum Verschluss von Aneurysmen dienen, werden derzeit auf ihre Langzeitwirkung, Risiken und Materialverträglichkeit geprüft und weiterentwickelt.

zu erwartender Nutzen: Zweck dieses Tierversuches ist die Weiterentwicklung von neurointerventionellen Implantaten und das Erkennen von Beeinflussungen durch diese neuen Implantate auf die behandelten Gefäßstrukturen, um daraus eine mögliche Gefährdung für den Patienten abzulesen und verhindern zu können. In der histologischen Langzeitbeurteilung wird die Verträglichkeit der Therapien im Hinblick auf Gefäßveränderungen untersucht. Auch bereits EDA und CE-zertifizierte Implantate, die explizit für die Verwendung an zerebralen Gefäßen konstruiert wurden unterliegen ständiger Weiterentwicklung. Um diese Weiterentwicklungen bestmöglich

zu evaluieren wird unsere Tierversuchsanordnung, die bereits sehr erfolgreich für die Langzeitevaluierung von Coils und Stents eingesetzt wurde, für verschiedenste Fragestellungen genutzt, um Weiterentwicklungen bei Gefäßimplantaten oder anderen neurointerventionellen Produkte vor dem Einsatz am Menschen im Tierversuch zu evaluieren.

zu erwartender Schaden: Das Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) ist aufgrund seiner dem Menschen sehr ähnlichen Anatomie der hirnversorgenden Gefäße ein geeigneter Modellorganismus für die Versuchsreihen. Für die beantragten Tierversuche werden Tiere ab einem Lebensalter von ca. 5 bis 12 Monaten eingesetzt. Die Tiere werden ausschließlich über registrierte Züchter bezogen. Je nach Fragestellung werden nicht mehr als 200 Tiere in einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren behandelt und je nach Fragestellung akut oder bis zu einem Jahr nach der Therapie sakrifiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

200 Kaninchen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Kein Computermodell und keine noch so präzise gebaute Versuchsanordnung können *in vitro* realistische Bedingungen schaffen, die bei der Patientenbehandlung gegeben ist. Nur im Tierversuch können die sehr feinen Unterschiede in der Handhabung und im Verhalten der Implantate im pulsierenden Gefäß ausreichend getestet werden. Die Durchführung der Eingriffe erfolgt unter veterinärmedizinische Betreuung und unter GLP-Bedingungen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das konkrete Ziel unserer Forschung ist es im molekularen Detail zu verstehen, wie Zellen des erworbenen und angeborenen Immunsystems gegen Fremdartigene vorgehen. Im nun beantragten Projekt setzen wir den Schwerpunkt auf die Immunantwort im Gehirn. Diese Fragestellung bearbeiten wir in vivo mittels einem experimentell-induzierten Mausmodell der zerebralen Malaria. Das zerebrale Malaria Modell eignet sich sehr gut zur Untersuchung entzündlicher Prozesse im Gehirn, welche durch äußere Noxen hervorgerufen wird. Diese Art der Malaria wird durch eine überschießende Immunreaktion, die ursprünglich dazu gedacht war, das Individuum zu schützen, noch verstärkt, und es ist das Wechselspiel diverser Immunzellen, welches den Schweregrad der Erkrankung ausmacht.

zu erwartender Nutzen: Im Jahr 2015 starben weltweit 429.000 Menschen an Malaria, 92 Prozent davon in Afrika. Zwei Drittel der Opfer waren Kinder unter fünf Jahren. Um für die Zukunft bessere Behandlungsmöglichkeiten für betroffene Patienten und -innen zu entwickeln, wollen wir die Entschlüsselung der molekularen Aktivierungsprozesse einer Immunantwort in Entzündungsprozessen bei zerebraler Malaria untersuchen. Dafür ist das Verständnis der Physiologie des Immunsystems von Bedeutung, was den Schlüssel liefert, Störungen des Immunsystems im Gehirn zu verstehen und zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden durch die Infektion eine Beeinträchtigung erfahren, am Höhepunkt der Infektion ist auch vom Auftreten von mittelgradigen Schmerzen auszugehen. Nicht auszuschließen sind schwere Anämie, septischer Schock und Paralyse. Derart erkrankte Tiere werden noch vor dem Krankheitshöhepunkt fachgerecht getötet, um den Tieren unnötiges weiteres Leiden zu ersparen.

2. Art und Anzahl der Tiere

400 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Aufgrund der Komplexität des Immunsystems, können die Fragestellungen des vorliegenden Antrags nur bedingt mit Zelllinien untersucht werden. Für die Analyse von Signalwegen werden Immun-Zelllinien verwendet. Desweiteren werden zur Vermeidung von Versuchen am Tier wenn möglich isolierte

Zellen (ex vivo) verwendet, d. h. primäre Immunzellkulturen gewonnen aus den entsprechenden Organen von schmerzlos getöteten Mäusen. Um jedoch die für Krankheitsprozesse relevanten Mechanismen in einem komplexen Organsystem zu untersuchen, müssen wir auf lebende Organismen zurückgreifen. Dabei stellen Mausmodelle eine etablierte Methode in der Immunologie dar. Das Immunsystem der Maus ist dem des Menschen sehr ähnlich und erlaubt Rückschlüsse, die für die Behandlung von Patienten und -innen genutzt werden können. Dank der verschiedenen genetisch modifizierten Mauslinien, wird es uns möglich sein die Funktion verschiedener Gene zu analysieren.

Verminderung: Bei Tierversuchen (in vivo Analysen und Endpunktmessungen) werden wir als Forschergruppe eng zusammenarbeiten, um möglichst viele relevante Daten aus einem einzigen Tier zu erheben und somit die Tierzahl zu minimieren.

Verfeinerung: Die tägliche Versorgung der Tiere erfolgt durch ausgebildete Tierpfleger und -innen und trägt dazu bei, die Tiere an den Umgang mit Menschen zu gewöhnen und somit Stress zu reduzieren. Gruppenhaltung sowie Anreicherung der Umgebung („enrichment“) und Nestbaumaterialien tragen des Weiteren dazu bei, dass sich die Tiere wohlfühlen. Während der geplanten Tierversuche werden die Tiere verstärkt kontrolliert, d. h. zusätzlich zu der Kontrolle durch Tierpfleger und -innen kümmern sich die Wissenschaftler und -innen, die den Versuch durchführen, um das Wohlergehen der Tiere und dokumentieren mittels sogenannten „Score Sheets“ die Mausgesundheit. Dies ermöglicht die frühzeitige Erkennung von Belastungen und das Ergreifen entsprechender Maßnahmen, wie beispielsweise die Verwendung von Schmerztherapie oder frühzeitiger Tötung. Dabei werden strenge, zuvor definierte Abbruchkriterien („humane endpoints“) angewandt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mutationen im CACNA1D Ionenkanal-Gen führen bei Menschen zu Hypertonie und vermehrter Aldosteronsekretion und in schweren Fällen auch zu Symptomen von Seiten des Gehirns und des Herzens. Bis heute ist lediglich bekannt, dass diese Mutationen zu einer abnormalen Aktivierung dieses Ionenkanals führen. Unverstanden ist hingegen, wie diese Aktivierung zu veränderter Funktion in den betroffenen Geweben führt. Besseres Verständnis dieses Mechanismus könnte helfen Krankheiten, welche durch eine Überfunktion dieses Kanals ausgelöst werden, besser zu behandeln (z. B. durch Blocker dieser Kanäle). Ziel dieses Projekts ist es daher ein neues Mausmodell, welches eine dieser menschlichen Mutationen trägt, auf pathologische Veränderungen sowie mögliche therapeutische Ansätze zu untersuchen. Mäuse stellen für diese Untersuchungen den international akzeptierten und verwendeten Modellorganismus dar. In diesen lassen sich sowohl genetische Veränderungen (einschließlich solcher die spontan beim Menschen auftreten) einbringen und auch komplexe humane Erkrankungen (wie Autismus Spektrum Störungen oder Angsterkrankungen) simulieren. Weiters kann durch die gezielte Inaktivierung bestimmter Ionenkanäle ihre krankheitsrelevante Rolle bei diesen Störungen genau studiert werden und somit auch die mögliche Wirksamkeit von Medikamenten vorhergesagt werden. Bei entsprechendem Nachweis ermöglicht dies möglicherweise die Entwicklung von neuen Medikamenten gegen diese Erkrankungen. In einem kollektiven Ansatz zur Verminderung der Anzahl von Versuchstieren entsprechend den Prinzipien der Europäischen Richtlinien wird eine Gesamtzahl von insgesamt 1335 Versuchstieren für die geplanten Experimente für einen Zeitraum von vier Jahren beantragt. Diese Zahl ergibt sich aus statistischen Berechnungen, welche sicherstellen sollen, dass dies die geringste benötigte Zahl darstellt, mit der relevante Erkenntnisse im Sinne der geplanten Experimente erhalten werden können. In allen Stadien des Projekts werden sogenannte „break points“ implementiert, also Kriterien, anhand welcher entschieden werden soll, ob weiterführende geplante Experimente aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bereits erhaltenen Daten wissenschaftlich gerechtfertigt sind und fortgeführt werden sollen. Alle Experimente sind innerhalb sorgfältig konzipierter wissenschaftlicher Projekte auf der Basis bereits publizierter (und somit durch Peer Review validierter) Vorexperimente aufgebaut. Dementsprechend werden unsere Ergebnisse wiederum in internationalen Journalen publiziert, wodurch die Notwendigkeit derselben Experimente anderswo entfällt.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projekts ist es daher ein neues Mausmodell, welches eine dieser menschlichen Mutationen trägt, auf pathologische Veränderungen sowie mögliche therapeutische Ansätze zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist als schwer vorgegeben, da der Phänotyp der neuen transgenen Mauslinie unbekannt ist, und erst in diesem Projekt festgestellt wird, und daher ein schwerer Phänotyp nicht auszuschließen ist. Die in diesem Projekt genannten Methoden (Verhaltenstests, Operation unter Narkose, Genotypisierung, Glukose-Toleranz und Insulin-Sensitivitätsmessungen, Blutabnahme) reichen von gering bis maximal mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 1.335 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Einige der Experimente zur Beantwortung der obigen Fragen (z. B. pharmakologische Analysen der Ionenkanäle) können bereits in unserem Labor seit Jahren an in Kultur gezüchteten Zellen durchgeführt werden und reduzieren daher die Zahl der Tierexperimente. So können Arzneistoffe auf ihre Wirksamkeit in vitro anstatt in Tieren getestet werden.

Verminderung: Basierend auf publizierten Daten kann die Zahl der Tiere für die einzelnen Experimente auf das minimale Maß reduziert werden.

Verfeinerung: Implementierung spezifischer „break points“ verhindert wissenschaftlich ungerechtfertigte Verwendung. Es werden alle nötigen Maßnahmen ergriffen, um nicht nur die Anzahl der Versuchstiere zu reduzieren, sondern auch um jegliche unnötige Belastung zu verhindern. Die Tiere werden regelmäßig sowohl von wissenschaftlichen Mitarbeitern und -innen als auch von ausgebildeten Tierpfleger und -innen auf ihr Wohlbefinden überwacht und im Falle unnötigen Leids sofort mittels Überdosis eines Anästhetikums euthanisiert. Die Tiere werden in einem modernen Tierhaus untergebracht und unter spezifisch pathogen-freien Bedingungen unter medizinischer Aufsicht eines Veterinärmediziners gehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Januar 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Entwicklung und Funktion von B-Zellen wird stark von ihren Interaktionen mit dem lymphoiden Mikromilieu beeinflusst, indem dies zu Zellaktivierung, Zellvermehrung und Zellentwicklung führen kann. Diese Interaktionen und das gezielte Einwandern von B-Zellen in lymphatische Organe, das sogenannte Homing, sind abhängig von einer Vielzahl von Adhäsionsmolekülen und daran gekoppelten signalvermittelnden Proteinen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass das Adhäsionsmolekül VLA-4 bestehend aus den Untereinheiten CD49d und CD29 eine essentielle Rolle für die Infiltration der CLL-Zellen in das Knochenmark spielt und darüber hinaus auch als prognostischer Faktor zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes geeignet ist. Die Funktion und Rolle von CD49d in gesunden sowie in malignen B-Zellen wurde bisher noch nicht untersucht und ist demnach Forschungsgegenstand dieser Studie. In dieser Arbeit werden wir untersuchen, ob und mit welcher Funktion CD49d an der gesunden B-Zell Reifung beteiligt ist. Die Ergebnisse der gesunden B-Zellen werden es uns erlauben, gezielte Untersuchungen im Leukämie-Mausmodell durchzuführen, zum Nutzen des besseren Verständnisses der Entwicklung der Krankheit, aber auch um zu einer möglichen Behandlungsstrategie beitragen zu können.

zu erwartender Nutzen: Es werden neue Erkenntnisse in der Tumorentstehung und Tumorentwicklung der chronisch lymphatischen Leukämie erwartet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tc1 transgenen Mäuse entwickeln eine B-Zell-Leukämie die zu einer Tumorlast in allen lymphatischen Organen führt. Der Krankheitsverlauf ist langsam, daher treten erst in einem Alter von ca. 9 Monaten ersten Anzeichen von leichter Belastung auf. Im fortgeschrittenen Stadium äußert sich Erkrankung hauptsächlich durch eine Vergrößerung der Milz, und die Mäuse zeigen verringerte Motorik. Der höchste zu erwartende Schweregrad ist mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 1.414 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Grundlage zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen ist die Gewinnung von Informationen zur Krankheitsentstehung und zum Krankheitsverlauf, die im Falle der CLL stark vom Einfluss des Mikromilieus abhängig sind. Darüber

hinaus handelt es sich bei in vitro Ansätzen um Momentaufnahmen eines eher späten Krankheitszeitpunkts, der nicht die Tumorentstehung und den Krankheitsverlauf wiedergeben kann. Aus diesen Gründen sind Tiermodelle essenziell, um den Verlauf einer Krankheit zu verfolgen. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, sind Experimente mit lebenden Tieren notwendig. Für die hier vorliegenden Tierversuche gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmöglichkeiten.

Verminderung: Die erforderliche Tierzahl wurde mittels statistischer Fallzahlanalyse auf der Basis bestehender bzw. angenommener Varianzen bereits publizierten Daten vergleichbarer Studien, experimentelle Erfordernisse und unseren Erfahrungen ermittelt. Durch eine geeignete Zuchtstrategie mit heterozygoten Tieren wird eine Extrazüchtung für Kontrolltiere verhindert.

Verfeinerung: Der Verlauf der Krankheitsentwicklung wird, zusätzlich zu den täglichen Kontrollen durch das Pflegepersonal, durch das wissenschaftliche Fachpersonal laufend überprüft. Dabei helfen die periodischen Analysen der Blutzellen, die Entwicklung der Leukämie frühzeitig zu diagnostizieren, d. h. lange bevor sich im Verhalten der Tiere erste Beeinträchtigungen erkennen lassen. Hierfür wird eine kleine Menge an peripherem Blut aus der Schwanzvene entnommen und mittels Durchflusszytometrie die Anzahl an malignen Zellen gemessen. Diese Methoden zur Analyse der Blutzellen wurden bereits in vorangegangenen Projekten so weit optimiert, dass sie mit Minimalmengen an Probenmaterial durchgeführt werden können.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Diversifizierung von Genprodukten erfolgt in multizellulären Organismen durch mehrere Prozesse. Auf Transkriptebene tragen sowohl alternatives Spleißen als RNA-Editierung zur Diversifizierung von mRNAs bei. Da RNA-Editierung sowohl die Sequenzinformation als auch die Faltung der mRNA ändern kann, kann es seinerseits auch Spleißen beeinflussen. Um den Einfluss von RNA-Editierung auf alternatives Spleißen zu analysieren, werden wir Gewebe von „Wildtyp“ und „knockout“ Mäusen analysieren und Unterschiede mittels RNA-Sequenzierung („RNA-seq“) feststellen.

zu erwartender Nutzen: Die biologische Signifikanz des Projekts ist sehr hoch, da sowohl alternatives Spleißen als auch RNA-Editierung insbesondere die Rezeptordiversität und Proteindiversität im Gehirn erhöht. Zudem werden viele Transkripte sowohl alternativ gespleißt als auch editiert. Daher ist die Notwendigkeit koordinierter Regulierung sehr wahrscheinlich. Außerdem steht eine Reihe von neuronalen Krankheiten (Schizophrenie, Depression, Amyotrophe Lateralsklerose, Spinale Muskelatrophie, Muskeldystrophie des Typs Duchenne und das Rett Syndrom) in Verbindung mit fehlerhaftem Spleißen oder Editing was die Bedeutung exakter Regulierung unterstreicht.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden ist relativ gering. Die für das Projekt notwendigen „knockout“ Mäuse weisen keinerlei Phänotyp auf, da der Phänotyp durch die Koexpression eines wichtigen Zielproteins für RNA-Editierung „behoben“ wird. Die zweite verwendete Linie wiederum zeigt einen Phänotyp, der schon in embryonalen Stadien letal ist. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die Entwicklung des zentralen Nervensystems, allerdings ist es bei weitem noch nicht abgeschlossen und einzelne Hirnregionen sind noch nicht auszumachen. Daher ist davon auszugehen, dass der Embryo zu diesem Zeitpunkt keinerlei Schmerzempfinden aufweist. Im Rahmen dieser Studie sollen zwei unterschiedliche genetisch modifizierte Typen von Mäusen generiert und über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren gezüchtet werden. Sollte das Projekt schon bei einer geringeren Zahl an Mäusen abgeschlossen sein, wird die Zucht vorzeitig eingestellt.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Insgesamt werden maximal 1800 Mäusen zur Erhaltung dieser Linien benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Diese Studie untersucht den Einfluss von RNA-Editierung auf Spleißen. Zu dieser Fragestellung sind wenige in vitro Studien vorhanden, die außerdem kein Gesamtbild des Einflusses von RNA-Editierung auf Spleißen abgeben. Daher sind nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die für diesen Tierversuch gezüchteten Versuchstiere werden unter pathogenfreien Bedingungen (SPF) in Kleingruppen gehalten, um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegen zu wirken.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungsbedingungen und einer genauen Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Sollte eine geringere Anzahl an Zuchtpaaren als ursprünglich angenommen zur Aufrechterhaltung der Kolonien ausreichen, so werden die Zahl der zur Zucht benötigten Individuen entsprechend verringert.

Verfeinerung: Die Handhabung und Zucht der Tiere wird von geschultem Personal unter konstanten Bedingungen durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt zu erzielen und die Tiere nicht unnötig zu belasten. Tägliche Kontrollen stellen ein zeitgerechtes Erkennen von eventuellen Problemen sicher. Die Tiere werden für notwendige Gewebeentnahmen schmerzfrei euthanasiert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie sollen C57Bl/6 Mäuse chronisch mit einem NMDA-Rezeptor-Inhibitor behandelt werden, um ein chronisches Schizophreniemodell in der Maus zu etablieren. Dafür werden die Tiere für 6 oder 12 Wochen mit MK801 intraperitoneal behandelt und am Ende der Behandlungsphase in verschiedenen Verhaltenstests auf soziale Defizite, allgemeinen Gesundheitszustand, Motorik, kognitive Defizite und Schreckreaktion untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert, Gewebe entnommen und auf biochemische Veränderungen untersucht.

zu erwartender Schaden: Der Social Interaction Test, Irwin Test, Rotarod Test und Morris Water Maze Test lösen bei den Tieren keinen oder nur sehr geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid aus. Im Prepulse Inhibition Test wird den Tieren über ein akustisches Signal ein leichter Schreck versetzt, daher könnte dieser Test bei den Tieren Stress auslösen, jedoch keinen Schmerz oder Leid. Die wiederholte Injektion von MK801 kann wiederholt Stress auslösen, jedoch keinen Schmerz oder Leid.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird es möglich sein den chronischen Effekt von MK801 auf Verhalten und Physiologie zu untersuchen und dadurch ein induziertes Modell der Schizophrenie zu etablieren. Im Anschluss steht dieses Modell für die Austestung von Schizophreniemedikamenten zur Verfügung. Dadurch wird die Entwicklung von Schizophreniemedikamenten gefördert und schneller voranschreiten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 140 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind Wildtyp (C57BL/6). Es werden 80 männliche Tiere und 60 weibliche Tiere im Alter von ca. 10 Wochen verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen Schizophrenie zu testen, ist es erforderlich Tiermodelle zu entwickeln um diese im Anschluss zur Austestung neuer Medikamente einsetzen zu können. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich, da Verhaltensanalysen durchgeführt

werden, die grundsätzlich eine höhere Variabilität als biochemische oder histologische Analysen aufweisen.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Im vorliegenden Projekt soll der Zusammenhang zwischen Interleukin 17 (IL-17) und Hecpidin genauer untersucht werden. IL-17 kristallisierte sich in den letzten Jahren zu einem der wichtigsten entzündungsfördernden Interleukine heraus. Es konnte gezeigt werden, dass IL-17 einerseits in der sehr frühen Phase der Sepsis als auch in der chronischen Entzündung über T-Helfer-Zellen produziert wird. Ähnlich wie Interleukin 6 (IL-6) läuft die Signaltransduktionskaskade über den STAT3 Phosphorylierungsweg. Eine Stimulierung der Hecpidin-Produktion über den IL-6/STAT3 Weg wurde bereits ausführlich über die Jahre untersucht und bestätigt. Über einen möglichen Einfluss von IL-17 auf den Eisenstoffwechsel ist bisher nichts bekannt. Jedoch konnten wir in in vitro Versuchen sehen, dass IL-17 die Hecpidinproduktion in Hepatozyten stimuliert. Dies kann durch pharmakologische Hemmung von NF- κ B unterbunden werden. Somit ist auch ein Effekt von IL-17 auf den Eisenstoffwechsel im Gesamtorganismus hochwahrscheinlich.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, den Einfluss von IL-17 zur Entstehung der chronischen Anämie und den Eisenstoffwechsel zu erforschen. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen durch ein besseres Verständnis der Interaktion von Eisen, Makrophagen und T-Helferzellen, neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten für chronische entzündliche Erkrankungen zu entwickeln, die unabhängig von etablierten Therapien wirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Induktion einer systemischen Infektion mit dem Gram-negativen Erreger Salmonella typhimurium als auch die Entzündungsanämie (ausgelöst durch die sequenzielle Injektion von LPS und Zymosan) werden prinzipiell als hochbelastend eingestuft. Auf Abbruchkriterien werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern und Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht beurteilt, sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert. Gemeinsam mit dem Projektleiter/ der Projektleiterin werden weitere Vorgangsmaßnahmen getroffen.

2. Art und Anzahl der Tiere

900 Mäuse in einem Zeitraum von fünf Jahren

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Grundlegende in vitro Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und IL-17 können nur bedingt in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert gewonnen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage unserer Erfahrungen aus ähnlichen Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2023 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Externe Lebensmittelreize führen zum Anstieg von verschiedenen Hormonen im Blut. Die Wirkungsweise dieser durch Ernährung angeregten Hormone und ihr Beitrag zur Lebensmittelaufnahme wurden jedoch bisher nicht genau untersucht. Als Antwort auf einen Lebensmittelreiz wird das wichtigste Hunger-signalisierende Hormon – Ghrelin – in das Blut abgegeben, fällt aber innerhalb von 15 bis 30 min nach einer vorgetäuschten Nahrungsaufnahme wieder ab. Es ist hierbei jedoch nicht bekannt, ob dieses Hormon in seiner aktiven (azylierten) oder inaktiven (nicht-azylierten) Form ans Blut abgegeben wird. In dieser Studie soll die Wirkungsweise der gebildeten Hormone aus dem Dünndarm untersucht werden, indem Mäuse einem sensorischen Lebensmittelreiz ausgesetzt werden. Anschließend wird die Glukosetoleranz sowie das Verhältnis von aktivem und nicht-aktivem Ghrelin bei hungrigen und hungerstimulierten Mäusen ermittelt. Bei relevanten Ergebnissen aus diesen Untersuchungen werden weitere ähnliche Untersuchungen an adipösen Mäusen durchgeführt, um die Unterschiede in der hormonellen Regulation durch die sensorische Stimulation zwischen normalen und adipösen Mäusen zu ermitteln. Da ähnliche Untersuchungen auch an Menschen durchgeführt werden, sollen die hier erhaltenen Ergebnisse in einem Mausmodell reproduziert werden. Die Studie an Menschen ermöglichen jedoch lediglich die Messung von Stoffwechselprodukten und dem Hormonspiegel im Plasma. Das Mausmodell erlaubt zusätzlich die Ermittlung der Hormonbildung im Dünndarm, die Expression von Transportern von Nährstoffen im Dünndarm und die Messung der Hungerhormone im Hypothalamus. Mit diesem innovativen Studienaufbau, bei dem vergleichbare Untersuchungen sowohl im Tierversuch als auch in einem Humanversuch durchgeführt werden, wollen wir besser verstehen, wie es zum Verlangen nach bestimmten Lebensmitteln kommt und welche Rolle externe Lebensmittelreize (Werbung für Lebensmittel, breite Verfügbarkeit von Lebensmitteln, Kommunikation über Essen, Posten von Lebensmittelbildern, u.a.) für die Überernährung in der modernen Gesellschaft spielen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse müssen über einen Zeitraum von 6 Stunden nüchtern sein. Die Untersuchungen können zu Beeinträchtigungen führen, die durch das Hungergefühl ausgelöst werden. Für die Messung der oralen Glukosetoleranz werden neunmal geringe Mengen (etwa 5 bis 10µl) Blut aus der Schwanzvene entnommen. Die Studie endet mit dem Töten der Tiere, um den Einfluss der Behandlung auf die inneren Organe untersuchen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

70 männliche Mäuse vom Stamm C57Bl/6.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Vergleichbare Untersuchungen werden parallel am Menschen durchgeführt. Da hier allerdings nur sehr eingeschränkt Probenmaterial zu erhalten ist, wird auch ein Versuch an Mäusen durchgeführt. Aufgrund des komplexen Konzepts der sensorischen Stimulation, wären andere Modelle nicht ausreichend.

Verminderung: Die Studie ist mit 10 Tieren pro Versuchsgruppe angelegt. Diese Zahl wird typischerweise in Stoffwechseluntersuchungen verwendet und erlaubt die Ermittlung von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen. Da bereits bekannt ist, dass sich eine fettreiche Ernährung in verändertem Körpergewicht und Körperzusammensetzung mit Auswirkungen auf die hormonelle Regulation äußert, werden wir die Gruppen auf 15 Tiere erhöhen. Durch die verlängerte Versuchsdauer kann es zu Tierverlusten aufgrund aggressiven Verhaltens bei männlichen Tieren oder aus unbekanntem Gründen kommen.

Verfeinerung: Das Studiendesign erfordert eine Reduktion der Futtermittelzufuhr. Dies kann zu einem Hungergefühl bei den Tieren führen. Dieses ist aber nur von sehr kurzer Dauer und führt keinesfalls zum Verhungern. Zusätzlich erhalten die Tiere freien Zugang zu Trinkwasser.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert, 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2012 bei 39.014 Menschen eine Krebserkrankung dokumentiert, bei 20.178 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod. Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

zu erwartender Nutzen: Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und mit Hilfe modernster Technologien, innovative Vakzinationen für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Tierversuche haben zum Ziel, das menschliche Immunsystem und die menschliche Krebserkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden in diesen Versuchen einer mittelgradigen Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Bis zu maximal 2.820 Mäuse für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen einem Krebsimpfstoff, einem Tumor und dem Immunsystem sich derzeit nur in vivo untersuchen lassen.

Verminderung: Es wird darauf geachtet, die Belastung der Tier möglichst gering zu halten und immer die kleinstmögliche Anzahl an Versuchstieren einzusetzen. Die Versuchsdauer wird so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Eine rückblickende Bewertung ist nach Abschluss des Projektes vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Etwa fünfzig Prozent aller Patienten mit einer Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) sterben an Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), die häufig durch Stress ausgelöst werden. Auch nach einem vorangegangenen Herzinfarkt steigt die Wahrscheinlichkeit für einen plötzlichen Herztod durch Arrhythmien um ein Vielfaches an. Aus der Literatur ist es bekannt, dass Arrhythmien mit einer gestörten intrazellulären Ionen-Homöostase und Fehlregulation des Ryanodin-Rezeptors (RyR, intrazellulärer Kalzium Freisetzungskanal) verbunden sind. Die derzeitigen pharmakologischen Behandlungsmethoden sind unzureichend und mit einem hohen Potenzial an Nebenwirkungen versehen. In dieser Studie werden neue Substanzen, die in Zellkulturmodellen vielversprechende Ergebnisse lieferten, an Mäusen, die eine humanrelevante Arrhythmien auslösende Mutation im RyR tragen, auf ihre antiarrhythmogene Wirkung untersucht. Diese transgenen Mäuse stellen eine einzigartige Gelegenheit dar um die Effekte dieser Substanzen auf Stress-induzierte Arrhythmien zu testen, die in der gleichen Form auch bei Menschen vorkommen.

zu erwartender Nutzen: Eine Therapie mit den neu identifizierten Substanzen hätte gegenüber allen gängigen Antiarrhythmika den Vorteil, dass diese intrazellulär eingreifen und daher im Gegensatz zu derzeitigen Antiarrhythmika, die Transporter in der Zellmembran modulieren, das Aktionspotenzial der Zelle nicht oder nur gering beeinflusst und damit wesentlich weniger pro arrhythmische Nebenwirkungen zeigt. Wir erwarten durch die Gabe dieser Substanzen Herzrhythmusstörungen in den Mäusen zu verringern. Dies ist wissenschaftlich von großer Bedeutung und wäre ein Meilenstein in der Entwicklung einer neuartigen Therapiemethode für menschliche Herzrhythmusstörungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden den Tieren Substanzen oral verabreicht. Dabei kann es zu Nebenwirkungen und Missempfindungen kommen. Die zu testenden Substanzen sind allerdings bereits in zahlreichen Tierversuchen und klinischen Studien verwendet worden und es gibt keine Berichte über starke Beeinträchtigungen der Versuchstiere oder Probanden. Nach der Fütterung werden in den Tieren gezielt Arrhythmien ausgelöst, die ähnlich wie bei Menschen zu Missempfindungen führen aber nur von kurzer Dauer sein werden. Diese Versuche finden unter Narkose statt.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesem Projekt werden insgesamt 45 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der positive Effekt der zu testenden Substanzen auf die Entstehung von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmogenese) wurde zunächst an einem Zellkulturmodell untersucht. Erst nachdem diese Versuche positiv bewertet werden konnten, sollen die Substanzen nun im Versuchstier auf ihre Wirkung stress-induzierte Herzrhythmusstörungen zu unterdrücken getestet werden. Dadurch ist sichergestellt, dass nur Substanzen getestet werden, die ex vivo erfolgreiche Ergebnisse geliefert haben und dadurch weitere Tierversuche vermieden werden. Der Ansatz einer in vivo Untersuchung ist der einzig mögliche Zugang, mit dem der anti-arrhythmogene Effekt in Säugetieren erfasst werden kann.

Verminderung: Abgeleitet aus in vitro Daten und unseren bisherigen Erfahrungen wird versucht die Anzahl der Mäuse minimal zu halten um eine statistisch signifikante Aussage zu treffen. Um die Tierzahl weiterhin zu verringern, werden die gewonnenen Daten aus einem Versuch umgehend analysiert und statistisch geprüft. Sollte ein signifikantes Ergebnis bereits vor der geplanten Anzahl an Tieren erreicht werden, werden die Versuche eingestellt. Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, dass so wenige Tiere wie möglich geboren werden, die nicht in Versuche fließen.

Verfeinerung: Bisherige Versuche mit anti-arrhythmogenen Substanzen in diesem Modell wurden mit implantierten Minipumpen zur Freisetzung der Substanzen und implantierten Telemetriesendern zur Aufzeichnung des EKGs durchgeführt. Dies bedeutete zwei invasive Eingriffe und damit verbunden eine Belastung für das Tier. In diesem Projekt werden Substanzen verwendet, die oral verabreicht werden können, sowie die Herzrhythmusstörungen durch eine Oberflächen-EKG unter Narkose durchgeführt. Daher ist kein invasiver Eingriff an den Mäusen mehr notwendig, was den Schweregrad der Belastung erheblich reduziert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel ist das Studium der Mechanismen der vollständigen Herzregeneration in neugeborenen Mäusen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden anschließend an erwachsenen Mäusen getestet. Langfristiges Ziel ist es Herzregeneration in erwachsenen Mäusen zu erreichen und somit ein Therapiekonzept bzw. einen Therapiemechanismus für die Krankheit der ischämischen Kardiomyopathie („Herzschwäche“) nach Herzinfarkt im Menschen zu etablieren.

zu erwartender Nutzen: Langfristig neue Konzepte in der Herzinfarkt- und Herzinsuffizienztherapie sowie kurzfristig neue Erkenntnisse über die Mechanismen, welche es neugeborenen Mäusen ermöglichen ihr Herz nach einem Herzinfarkt wieder vollständig wiederherzustellen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Kurzfristige Stresssituation wenn die Tiere von der Mutter entfernt werden und im Anschluss narkotisiert werden. Während der Intervention befinden sich die Tiere in Narkose. Sie werden außerdem schon vor der Behandlung und auch danach mit einem starken Schmerzmittel therapiert, um ein Leiden so bestmöglich verhindern zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden Mäuse (*Mus musculus*) verwendet. Insgesamt wird eine Anzahl von 1.890 Mäusen für einen Zeitraum von 5 Jahren beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Grundlagenkonzepte werden zeitgleich *in vitro* und *in silico* (Computermodelle) getestet. Zur Entwicklung neuer Therapien für komplexe Vorgänge wie dem Herzinfarkt und der Herzregeneration sind jedoch Tierexperimente unumgänglich.

Verminderung: Die tierexperimentellen Operationen werden ausschließlich von sehr erfahrenen Wissenschaftlern und -innen durchgeführt, wodurch gewährleistet wird, dass nur die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet werden muss. Alle verwendeten Methoden sind auf dem letzten Stand der Wissenschaft und wurden von den durchführenden Wissenschaftlern und -innen stetig weiterentwickelt. Zudem kooperieren wir international mit Forschungsgruppen die an ähnlichen Fragestellungen arbeiten. Der kontinuierliche Austausch ermöglicht die Anpassung und Optimierung der Versuche je nach bereits vorhandenen Experimenten.

Verfeinerung: Die Versuche werden von erfahrenen Wissenschaftlern und -innen durchgeführt, dadurch ist die geringstmögliche Belastung der Versuchstiere garantiert. Durch den Einsatz von hochpotenter Schmerzmittel und Narkosemedikamenten, welche auch in der Humanmedizin angewendet werden, ist eine optimale (Schmerz-) Therapie der Tiere gewährleistet. Ultraschalluntersuchungen spielen eine große Rolle in den geplanten Experimenten. Diese sind schmerzlos, um Stress und Leiden für die Tiere noch weiter zu reduzieren führen wir jedoch auch diese während einer kurzen Inhalationsnarkose mit Isofluran (Narkosegas) durch.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Mauslinien werden mit Mikrodialysekanülen versehen, mit dem Ziel den Einfluss der Aktivität von bestimmten L-Typ Kalziumkanälen auf die Freisetzung von Melatonin aus der Zirbeldrüse zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Untersuchungen tragen dazu bei, den Beitrag dieser Proteine (und deren Aktivitätszustand) zur Steuerung des zirkadianen Rhythmus und des Schlafes zu verstehen. Diese Erkenntnis ist auch für Menschen von Bedeutung, die Mutationen im betreffenden Gen tragen und unter starken Sehbeeinträchtigungen leiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch wird nach höchsten internationalen Standards durchgeführt. Der neurochirurgische Eingriff und die Platzierung der Mikrodialysekanülen basiert auf sehr gut etablierten Operationsmethoden, wodurch wir keinen langfristigen Schaden erwarten. Der Schweregrad wird als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 880 Mäuse veranschlagt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die zugrundeliegenden Hypothesen des vorliegenden Projektes wurden bereits an isolierten Zirbeldrüsen getestet. Allerdings ist aufgrund der Größe der Zirbeldrüse der Maus die Reproduzierbarkeit nicht gegeben.

Verminderung: Wir legen besonders viel Augenmerk darauf, die Anzahl der Tiere durch strikte Zuchtplanung so gering wie möglich zu halten. Alle Versuche erfolgen unter standardisierten Bedingungen, um die Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum zu reduzieren und wissenschaftlicher Vergleichbarkeit zu garantieren. Die Fallzahlberechnung wurde mit Rücksicht auf die statistische Auswertung durchgeführt.

Verfeinerung: Das Projekt wurde unter Berücksichtigung der „3R“ Regel geplant. Stereotaktische Implantationstechniken mit modernen Anästhesieeinheiten, neueste computergesteuerte stereotaktische Geräte zur Minimierung von stereotaktischen Fehlern während der Implantation, postoperative Tierpflege und langjährige Erfahrung mit der Tierhaltung sorgen dafür, dass unsere Tierversuche den höchsten internationalen Standards entsprechen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie vor die häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern dar. Im folgenden Projekt sollen deshalb neuartige Therapieverfahren zur Verbesserung der Sterblichkeit und der Erholung der Herzfunktion nach akutem Herzinfarkt im Mausmodell untersucht werden. Da die Anzahl an Spenderherzen sehr limitiert ist sind neue alternative Therapieformen bei chronischer Herzschwäche dringend notwendig. Ziel des Projektes ist es neuartige Therapieansätze aufgrund eines verbesserten Einwanderns von Zellen ins Herzgewebe zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Der Erkenntnisgewinn dient der Verbesserung der Behandlung der chronischen Herzschwäche sowie des akuten Herzinfarktes beim Menschen, der nach wie vor eine sehr hohe Sterblichkeit von ca. 30 bis 40% aufweist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird ein akuter Herzinfarkt induziert, was mit einer schweren Belastung für die Tiere einhergeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden insgesamt 316 Mäuse über einen Zeitraum von 3 Jahren verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Zur Aufklärung Wirkmechanismen von Prolyl-hydroxylase Inhibitoren, werden zusätzlich zu den in vivo Versuchen auch Zellkulturversuche an HEK-Zellen durchgeführt. Leider kann ein so vielseitiger Komplex wie das kardiovaskuläre System in vitro nicht nachgestellt werden, sodass für diesen Zweck Versuche an Mäusen herangezogen werden müssen.

Verminderung: Es werden nur die unbedingt nötigen Versuche an Mäusen durchgeführt. Dabei ist die Anzahl der Tiere so gewählt, dass eine statistisch wertvolle Aussage getroffen werden kann, ohne dass Versuche mit weiteren Tieren wiederholt werden müssen.

Verfeinerung: Durch eine im Detail geplante Versuchsdurchführung werden möglichst wenige Tiere für möglichst viele Analysen herangezogen (Auswertung von mehreren

Organen innerhalb eines Versuchs). Die Tiere werden während des gesamten Versuchs regelmäßig (1 bis 2mal täglich) klinisch kontrolliert. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden feststellbar sein, werden die Tiere sofort mit Schmerzmitteln behandelt oder schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung von Glycin in einem Tiermodell zur Chemotherapie beim Dickdarmkrebs. Ziel ist die Datengenerierung, auf deren Basis dann eine klinische Studie durchgeführt werden soll. Bislang liegen für die untersuchten Substanzen Daten zur positiven Wirkung auf die Leber vor sowie einige Daten zu Effekten gegen verschiedene Krebsarten, die nun ergänzt werden müssen.

zu erwartender Nutzen: Beim metastasierten Kolonkarzinom erfolgt in den allermeisten Fällen eine Chemotherapie. Diese ist fast immer leberschädigend. Bei vielen Patienten mit Chemotherapie erfolgt im Verlauf eine Leberoperation zur Entfernung von Metastasen. Der Erfolg dieser Eingriffe ist zum Teil durch die vorige Chemotherapie beeinträchtigt. Darüber hinaus kommt es über die Zeit zu einem Effektivitätsverlust der Chemotherapie, auf die die Krebszellen nicht mehr ansprechen. Beide Punkte könnten durch Glycin beeinflusst werden. Sollte sich ein positiver Einfluss zeigen, ist eine klinische Studie (Studie am Menschen) geplant.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten über einen begrenzten Zeitraum eine Chemotherapie und entwickeln sekundäre Kolonkarzinome in der Leber. Alle chirurgischen Eingriffe erfolgen, wie beim Menschen auch, unter Narkose und die Tiere erhalten eine adäquate Schmerztherapie, menschliche Zuwendung sowie Nahrung und Wasser zur freien Verfügung. Am Ende des Versuches werden die Tiere in Narkose gelegt und tragen, da sie aus dieser nicht mehr aufwachen, keinen nachhaltigen Schaden davon.

2. Art und Anzahl der Tiere

130 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der Tierversuch ist notwendig, da zwar eine Schutzfunktion für die Leber und auch eine Beeinflussung des Tumorwachstums gezeigt werden konnte, eine tatsächliche Beeinflussung der Effektivität einer Chemotherapie gegen eine bereits metastasierte Tumorerkrankung bislang nicht untersucht wurde. Zur Klärung dieser Fragestellung ist vor einer möglichen klinischen Studie der Tierversuch unvermeidlich. Die biometrische Planung basiert auf den bereits aus Versuchen bekannten Daten, so dass nur für die Fragestellung absolut notwendige Versuche geplant sind. Die Daten

des Versuches sollen international publiziert werden, so dass eine Wiederholung des Versuches vermieden werden kann.

Verminderung: Die Kombination der Fragestellung für Glycin mit biometrischer Planung dieses Versuchs dient der Verminderung der zu verwendenden Tierzahl. Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend, um die Fragestellung der Versuche verlässlich zu beantworten.

Verfeinerung: Die Tiere sind von Geburt an den Umgang mit dem Menschen gewöhnt, wodurch der Stressfaktor als sehr gering angesehen werden kann. Die Tiere erfahren während des gesamten Versuchsablaufes menschliche Zuwendung. Für das Wohlergehen der Tiere sorgen unsere Veterinärmediziner. Es erfolgt eine adäquate Schmerztherapie. Durch die Applikation der Chemotherapie in den Bauchraum können zusätzliche Belastungen der Tiere durch eine ansonsten notwendige Infusion über einen längeren Zeitraum vermieden werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Projekt dient der translationalen oder angewandten Forschung zur Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln.

zu erwartender Nutzen: Das Arzneimittel soll der Vorbeugung oder Behandlung potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen bei Menschen dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mittelgradige Belastung bei der Applikation vom Arzneimittel, Durchführung, Plasma- und Uringewinnung und Verhaltensstudien. Der chirurgische Eingriff wird fachlich kompetent an narkotisierten Ratten durchgeführt und ist mit intensiver post-operativer Betreuung verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Verwendung von max. 2.000 Mäuse und 2.000 Ratten für 5 Jahre

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Zielsetzung des vorliegenden Tierversuchsprojektes mit Aufgabenstellung, geplanten Tierarten und Tierzahlen kann nicht durch wissenschaftlich aussagenkräftige verfügbare und behördlich anerkannte Ersatzmethode erreicht werden.

Verminderung:

- Schulungen (AAALAC, 3R, sowie artgerechte Tierhaltung, Animal Welfare) werden jährlich durchgeführt und dokumentiert.
- Weiterbildung (z. B. GV-Solas Tagung und Seminare).
- Arbeiten mit geringer Tieranzahl, ohne die wissenschaftliche Aussagen zu vermindern (biostatistische Auswertung).

Verfeinerung:

- Die Blutabnahmen werden unter Narkose von geschultem Personal durchgeführt.
- Die operativen Eingriffe erfolgen an narkotisierten Tieren und werden von fachlich kompetentem Personal durchgeführt.

- Tägliche Betreuung und tägliche tierärztliche Visite sowie umfassendes klinisches Monitoring während des Versuches werden durchgeführt und dokumentiert. Die Daten werden statistisch ausgewertet.
- Die Unterbringung, Haltung, Cage Enrichment (Einstreu, Nestbaumaterial, Heu etc.), Pflege und Verwendung von Tieren werden von geschultem Personal durchgeführt.
- Anwendung von „humane endpoints“.
- Tiergerecht Beendigung der Versuche von geschultem Personal.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung nimmt die Bedeutung von altersassoziierten Demenzen immer mehr zu. Im Hinblick auf die Entwicklung von Therapien ist es deshalb unerlässlich die zugrundeliegenden pathogenen Mechanismen zu verstehen. Schon vor 100 Jahren beschrieb Alois Alzheimer die zwei charakteristischen Proteinablagerungen der Alzheimerschen Erkrankung (AD), von denen wir heute wissen, dass es sich dabei zum einen um die so genannten Neurofibrillenbündel und zum anderen aus β -Amyloid bestehenden Plaques handelt. N-Terminal verkürztes Abeta4-42 ist in den Gehirnen von AD-Patienten in großen Mengen vorhanden und es war das erste Abeta Peptid, das in AD-Plaques identifiziert wurde. Die Bedeutung dieses Peptids für die Pathologie der Krankheit wurde bisher jedoch stark vernachlässigt. Kollegen konnten bereits zeigen, dass Abeta4-42 transgene Mäuse das Transgen in verschiedensten Hirnregionen exprimieren. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Tiere einen Neuronenverlust im Hippocampus aufweisen und dieser mit dem Alter zunimmt. Verhaltenstests konnten zusätzlich zeigen, dass die Tiere kognitive Defizite haben. Durch eine vorangegangene Studie konnten die beschriebenen kognitiven Defizite in alten Tieren bereits bestätigt werden. Besonders der Start der kognitiven Defizite wird im Detail untersucht, um Behandlungen prä- und postsymptomatisch durchführen zu können.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt sollen Abeta4-42 Mäuse über das Alter in verschiedenen Verhaltenstests auf Aktivität, Ängstlichkeit, motorische und kognitive Defizite untersucht werden. Dafür sollen 3, 6, 9 und 12 Monate alte männliche Tiere im Irwin Test, Open Field Test, Elevated Plus Maze Test, RotaRod, Morris Water Maze Test und Contextual Fear Conditioning untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie wird es möglich sein, Abeta4-42 transgene Mäuse im Detail auf ihre Verhaltenseigenschaften zu untersuchen, um sie im Anschluss für Substanzaustestungen einsetzen zu können. Besonders der Start der kognitiven Defizite wird im Detail untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 64 transgene Abeta4-42 Mäuse und 64 C57Bl/6 Kontrolltiere beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen Demenzerkrankungen zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Nur Modelle die ausreichend charakterisiert sind können gezielt eingesetzt werden und auf einen Substanzeffekt untersucht werden.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 16 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind notwendig um in den Verhaltensstudien signifikante Unterschiede sehen zu können. Außerdem kann nur durch diese Gruppengröße genügend Gewebe gewonnen werden um alle geplanten biochemischen, histologischen und NMR-Analysen durchführen zu können.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Tendinopathien stellen in der Orthopädie noch immer eine große Herausforderung dar. Sie gehen mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen für die Patienten und sonografisch-radiologischen Veränderungen einher. Insbesondere Sportler sind von Tendinopathien durch Überbeanspruchung betroffen. Aufgrund der noch ungeklärten Pathogenese sind Tendinopathien auch schwer therapierbar. Es besteht die Annahme, dass die histopathologische Achillessehnen-Degeneration (Tendinitis) meist mit der Pathogenese der Tendinopathie assoziiert ist, der Prozess bleibt aber bis dato weitgehend unverstanden. Bisher existiert außerdem kein standardisiertes Tiermodell zur Tendinopathie. Es gibt verschiedene Studien zu dem Thema, aber bisher konnte sich kein reproduzierbares Modell durchsetzen.

zu erwartender Nutzen: Mit unserem Projekt möchten wir zum einen ein standardisiertes, reproduzierbares Tiermodell für Tendinopathien etablieren und zum anderen den Prozess der Tendinopathieentwicklung als solche näher charakterisieren können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund vorheriger Studien schlussfolgern wir, dass die Tiere nach unilateraler Tenotomie auch schmerzhaft an der contralateralen Gliedmaße sein müssen. Daher werden die Tiere über den gesamten Studienverlauf analgetisch abgedeckt.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Sehnenregeneration stellt einen komplexen und multifaktoriellen Prozess dar, dem ein differenziertes Zusammenspiel verschiedenster biologischer und biomechanischer Faktoren zugrunde liegt. Die grundlegenden Mechanismen der Sehnenheilung sind zum aktuellen Zeitpunkt jedoch noch weitgehend unklar. Zahlreiche in vitro Vorarbeiten wurden durchgeführt um diese grundlegenden Mechanismen der Sehnedegeneration und -regeneration zu erforschen. Schlussendlich kann aber der komplexe Prozess der Sehnenheilung nicht im theoretischen Modell oder in vitro in seiner Gesamtheit simuliert werden und kann letztendlich nur im Tierversuch aussagekräftig studiert werden. Dies lässt sich u.a. auch damit begründen, dass für den beantragten Versuch das Immunsystem des

Versuchstieres, die Blutversorgung und die damit einhergehende Einwanderung von Stammzellen aus der Defektumgebung, sowie die mechanische Belastung durch das Körpergewicht großen Einfluss auf den Heilungserfolg haben.

Verminderung: Es soll die geringste mögliche Tieranzahl verwendet werden, die nötig ist, um statistisch signifikante Ergebnisse generieren zu können. Hierfür haben wir auch anhand von Daten aus Vorversuchen eine Stichprobenberechnung durchgeführt.

Verfeinerung: Die Tiere werden auch nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. Sie erhalten zudem die ersten Tage post-OP ein spezielles, weiches Celluloseeinstreu, um keine Reizung der Hautnaht zu auszulösen. Daneben erhalten sie Nistmaterial zur weiteren Beschäftigung und sie werden engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend reagieren zu können (z. B. Analgesie, Abbruch).

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mykotoxine, sekundäre Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen, weisen eine Vielzahl gesundheitsgefährdender Eigenschaften in Menschen und Tieren auf. Die Effekte von einigen Mykotoxinen, wie Aflatoxin B1 oder Deoxynivalenol (DON), werden seit Jahrzehnten intensiv erforscht. Andere Vertreter rückten erst kürzlich in den Fokus der Wissenschaft, sind bislang nicht einheitlich definiert, und umfassen „Mykotoxine, die weder routinemäßig analysiert noch durch Höchstmengenbestimmungen reglementiert werden, deren Vorkommen jedoch immer häufiger nachgewiesen werden kann“. Deren Relevanz für menschliche und tierische Gesundheit ist aufgrund der fehlenden toxikologischen Daten schwer abschätzbar. Einer dieser Vertreter ist Culmorin (CUL). CUL wird von verschiedenen Fusarium-Spezies produziert und kann in Getreide in Konzentrationen von bis zu 31,5 mg/kg gefunden werden. Obwohl CUL nicht mutagen ist und kaum zytotoxisches Potential besitzt, wurden bereits Ende der 1980er Jahre erste Vermutungen geäußert, dass CUL die Detoxifizierung von DON hemmt. Diese Vermutungen beruhten allerdings auf Versuchen in Larven des Baumwollkapselbohrers (*Heliothis zea*), wobei durch die kombinierte Verabreichung von CUL+DON eine höhere Toxizität von DON beobachtet wurde. Letzteres konnte in einem Folgeversuch in Schweinen nicht bestätigt werden, was vermutlich durch die wenig spezifischen Parameter (Gewichtszunahme, Futteraufnahme) bedingt war. Aktuelle, unveröffentlichte Forschungsarbeiten haben hingegen gezeigt, dass CUL in den Phase-II Metabolismus von DON eingreift und dessen enzymatische Konvertierung zu weniger toxischen Metaboliten hemmt. Im Konkreten konnte bei gleichzeitiger Inkubation von Lebermikrosomen mit CUL+DON eine reduzierte Bildung von DON-Glucuroniden beobachtet werden (im Vergleich zu alleiniger DON-Inkubation). Die enzymatische Verstoffwechslung von DON zu DON-Glucuronid gilt in Mensch und Schwein als wichtigste Reaktion, um aufgenommenes DON zu entgiften. Im Schwein werden dabei zwei Isoformen -DON-3-Glucuronid und DON-15-Glucuronid- produziert, wobei individuelle Unterschiede hinsichtlich des primär gebildeten Glucuronids beobachtet werden konnten. Basierend auf diesen in vitro Versuchen ist es nun Ziel des vorliegenden Projekts, erstmals den Einfluss von CUL auf die Glucuronidierung von DON im intakten Organismus zu erheben. Dafür werden die Toxine per Gavage an Absetzferkel verabreicht und anschließend die verschiedenen DON-Metabolite mittels hochsensitiver Biomarker-Methoden im Urin und Kot der Ferkel bestimmt. Zudem sollen spezifische Blutparameter Aufschluss darüber geben, ob Änderungen in der

Verstoffwechslung von DON mit einer messbaren Erhöhung der Toxizität einhergehen.

zu erwartender Nutzen: Insgesamt trägt dieser Versuch maßgeblich dazu bei, die gesundheitsgefährdenden Eigenschaften des bislang unzureichend untersuchten CUL, insbesondere bei einer kombinierten Exposition mit DON, zu erheben. Letzteres ist von großer praktischer Relevanz, da die Konzentrationen dieser beider Mykotoxine im Getreide korrelieren und diese somit regelmäßig gemeinsam von Tieren oder Konsumenten aufgenommen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, werden die 24 Tiere für die Dauer der Sammelperioden einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten. Die Käfige werden nebeneinander platziert, damit sich die Tiere auch in diesen Zeitperioden hören, riechen und sehen können. Zudem wurde die Dauer der Sammelperioden so gewählt, dass die Ferkel nicht unnötig lange in Einzelhaltung gehalten werden müssen.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absetzferkel (Ferkel ÖHYB, 4 Wochen alt, ca. 8 bis 10 kg, gemischtgeschlechtlich)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Interaktion von CUL und DON wurde vorab anhand eines in vitro Modells abgeschätzt. Um das Risiko einer gleichzeitigen CUL+DON Exposition für Mensch und Tier näher zu definieren, sind jedoch in vivo Versuche unerlässlich. Dies ist insbesondere für toxikokinetische Studien der Fall, wo die komplexen Einflussfaktoren (z. B. auf den Phase-II Metabolismus) nur in der Gesamtheit eines Organismus erfasst werden können. Daher ist es im vorliegenden Fall nicht möglich auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsmethode auszuweichen.

Verminderung: Soweit uns bekannt, wurde ein ähnlicher Versuch bei Schweinen noch nie durchgeführt, wodurch dieser Versuch als Pilotversuch anzusehen ist. Um die interindividuelle Variabilität möglichst gering zu halten und die Tierzahl auf ein Mindestmaß zu reduzieren, wird mit verbundenen Stichproben (mehrere Messungen am selben Versuchstier) gearbeitet. Es ist daher zu erwarten, dass bei dem Studiendesign (n=6 pro Gruppe) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsbehandlungen mittels Mittelwertvergleichen (lineares Modell, verbundene Stichproben) nachgewiesen werden können.

Verfeinerung: Stress und Schmerzen der Ferkel werden während dem Versuch so gering wie möglich gehalten. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Wasser gehalten und täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Den Tieren wird „Ferkelspielzeug“ angeboten.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Beurteilung, Erkennung, Regulierung oder Veränderung physiologischer Zustände bei Menschen, Tieren oder Pflanzen

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist die Charakterisierung der Rolle von GABAergen Interneuronen des Mandelkerns (die Amygdala) im sozialen Verhalten. Die Amygdala ist eine Hirnstruktur, die an der Bildung emotionaler Gedächtnisse beteiligt ist. Das Verständnis der Mechanismen und Kreisläufe, denen diese Gedächtnisse unterliegen, wird auch eine wichtige Rolle bei der zukünftigen Behandlung von wichtigen Symptomen verbreiteter psychiatrischer Erkrankungen wie z. B. Autismus und Schizophrenie spielen. Um dieses Ziel zu erreichen, verwenden wir ein breites Spektrum von Techniken (Neuroablation, Pharmakogenetik, Optogenetik und Elektrophysiologie), die uns ermöglichen, die Aktivität der Mandelkern-Neuronen zu modifizieren und ihre Funktion im sozialen Verhalten definieren.

zu erwartender Nutzen: Identifizierung jener Elemente im Gehirn, die für die Entstehung von emotionalen (insbesondere sozialen) Gedächtnissen zentral sind. Diese Erkenntnisse sollen die Entwicklung von Therapien bei Erkrankungen ermöglichen, die durch die Beeinträchtigung sozialer Kompetenz gekennzeichnet sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Projekt erfordert die stereotaktische Injektion von Virusvektoren und/oder Implantation von optischen Fasern und Elektroden in der Amygdala von narkotisierten Mäusen.

2. Anzahl und Art der Tiere

1.561 Mäuse innerhalb von 3 Jahren.

3. Erfüllung von „3R“ (Vermeidung, Verringerung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Rahmen unserer Forschung können wir nicht auf den Einsatz von Tieren verzichten, da die Erforschung funktionaler Systeme einen lebenden Organismus voraussetzt. Es gibt keine Möglichkeit, diese Daten durch Experimente in Zellkulturen zu erhalten, da diese kein funktionelles Verhalten widerspiegeln können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf ein Minimum reduziert, das noch eine aussagekräftige Statistik erlaubt.

Verfeinerung: Wir werden die kleinstmöglichen Kanülen und Mengen verwenden, um den Tiere unnötige Leiden und Schmerzen zu ersparen. Erfahrungsgemäß werden

minimal-invasive chirurgische Eingriffe von den Tieren gut vertragen und verursachen nur minimalen Stress. Während der Durchführung und in der Erholungsphase wird darauf geachtet, dass die Tiere nicht auskühlen (Decken, Wärmeschachteln) und ihre Augen vor Austrocknung geschützt sind (Augensalbe). Die Tiere werden täglich auf ihren Gesundheitszustand in der postoperativen Phase untersucht und im seltenen Fall einer postoperativen Infektion/Entzündung erhalten die Tiere eine entsprechende medikamentöse Behandlung. Darüber hinaus wird in der postoperativen Phase zusätzliches Futter auf dem Käfigboden zur Verfügung gestellt, um eine leichtere Futteraufnahme zu gewährleisten. Die Ausstattung der Käfige mit kleinen „mouse houses“ und Nestmaterial sorgt für weniger Stress. Die Tiere werden täglich betreut (inklusive Wochenend-Service) (Futter, Wasser). Ebenso wird ihr allgemeines Wohlbefinden (saubere Käfige, warme Umgebung, Rückzug, soziale Haltung) kontrolliert. Wenn es irgendwelche Symptome von Schmerzen oder Stress (Körper, Fell, signifikanter Gewichtsverlust, Entzündungen, Infektionen) bei den Tieren gibt, werden entsprechende Maßnahmen ergriffen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Es gibt Hinweise dafür, dass eine Stimulierung des Immunsystems durch bakterielle und virale Faktoren sowie psychosozialer Stress zu Änderungen der Gehirnfunktion und zur Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen (Angsterkrankungen, Depression) beitragen kann. Diesen Krankheiten kommt aufgrund ihrer Häufigkeit, Chronizität und Belastung eine große sozioökonomische Bedeutung zu, zumal die Behandlungsmöglichkeiten nach wie vor begrenzt sind. Welche Prozesse und Signalwege bei der Interaktion zwischen Stress, Immunsystem und Gehirn eine wichtige Rolle spielen, ist jedoch nur zum Teil bekannt. Deshalb gilt es im Detail zu analysieren, welche Faktoren im Immun- und Nervensystem bei Immunstimulierung und Exposition auf Stress zu psychischen Veränderungen und Störungen führen, und damit die Grundlage für neue therapeutische Interventionen zu schaffen. Dabei wird besonderes Augenmerk auf Immun-Botenstoffe, Neuropeptide und Wachstumsfaktoren gelegt. Der Zusammenhang zwischen externem Stress und Aktivierung des peripheren Immunsystems einerseits und der Gehirnfunktion andererseits kann nur am Gesamtorganismus analysiert werden und erfordert deshalb den Einsatz von Tierversuchen.

zu erwartender Nutzen: Der Antragsteller hat schon in vorangegangenen Projekten wichtige Beiträge zum Projektthema erarbeitet und wird im Zuge des vorliegenden Projekts weitere kausale Zusammenhänge der Wechselwirkung zwischen Immunsystem, Stress und psychischen Störungen analysieren. Diese grundlegenden Untersuchungen sind notwendig, um die Entstehung von immun- und stressbedingten Gehirnfunktionsstörungen zu verstehen und letztendlich behandeln zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die geplanten Untersuchungen sind nur geringe Beeinträchtigungen des Allgemeinzustands und der Vitalität der Tiere zu erwarten. Die geplanten Experimente erfolgen mit Methoden, die in der Wissenschaft standardmäßig etabliert sind. Die methodische Erfahrung im Labor des Antragstellers und der sorgsame Umgang mit Versuchstieren unter Bedachtnahme auf die „3R“ begrenzen das Tierleid auf ein Minimum.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das beantragte Projekt werden insgesamt 1.750 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das Ziel der beantragten Tierversuche ist es, molekulare Zusammenhänge zwischen peripherem Immunsystem, Stress und Gehirn zu erforschen und die Frage zu beantworten, wie Immun- und Stress-Signale auf das Gehirn einwirken und zu Störungen von Gehirnfunktion und Verhalten führen. Die Wechselwirkung zwischen diesen komplexen Systemen kann nur im Tierversuch analysiert werden. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen existieren bis dato keine Ersatzmethoden.

Verminderung: In diesen für den medizinischen Fortschritt wichtigen Untersuchungen wird auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Es wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, wobei immer die vorliegende Literatur zu Rate gezogen wird. Außerdem werden in den Versuchen, wann immer möglich, mehrere (verhaltensmäßige und biochemische) Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nutzen.

Verfeinerung: Die Mäuse werden soweit wie möglich in Gruppen gehalten. Ihr Lebensumfeld wird durch die Bereitstellung von Nestbaumaterial und Maushäuschen angereichert („enriched“). Die Tiere werden von erfahrenen Tierpflegern einem regelmäßigen Handling unterzogen, wodurch sie sich an etwaige Manipulationen gewöhnen und möglichst ohne zusätzlichen Stress auskommen. Spezielle Versuchsreihen zielen darauf ab, die Belastung der Versuchstiere bei Tests für depressionsartiges Verhalten zu vermindern. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten, wenn dies zur Erreichung der in § 5 Z 2 genannten Ziele erforderlich ist

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mykotoxine, sekundäre Stoffwechselprodukte von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte ausüben und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine. Jüngste Untersuchungen belegen, dass in Asien bereits bis zu 60% und weltweit bis zu 36% des Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind. Das Schwein ist die sensitivste Spezies für ZEN. Aufgrund seiner östrogenen Wirkung kann ZEN in Schweinen sowohl Reproduktions- und Fertilitätsstörungen verursachen. ZEN konkurriert dabei mit dem natürlich produzierten Hormon 17- β -Östradiol um die Bindungsstellen (Östradiol-Rezeptoren) in verschiedenen Organen im Körper der männlichen und weiblichen Tiere. Durch eine Nachahmung der Östradioleffekte kann ZEN auch östrogene Effekte hervorrufen, auch wenn die natürliche Östradiolkonzentration gering sein sollte. Da präpubertierende Jungsauen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System besitzen, sind diese am meisten sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten von ZEN. Bereits eine geringe Kontamination von 1 bis 5 ppm ZEN im Futter von präpubertierenden weiblichen Ferkeln bzw. Jungsauen kann zu den typischen klinischen Symptomen (Rötung und Schwellung der Vulva, Vagina- und Rektumprolaps, Vergrößerung des Uterus mit Bildung von Zysten an den Ovarien) und Unfruchtbarkeit führen. ZEN ist hitzestabil und kann folglich nicht während des Futterherstellungs- oder Bearbeitungsprozesses eliminiert werden. Aus diesem Grund ist es notwendig die Wirkungsweise von ZEN im Tier zu blockieren und die Belastung für das Tier zu reduzieren. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Zearalenon im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, stellt die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative dar. Die kürzlich isolierte und rekombinant hergestellte Zearalenon Lactonase ZenA katalysiert die Hydrolyse des Lacton-Ringes des Zearalenon Moleküls, welche von einer spontanen, nicht-enzymatischen Decarboxylierung des Moleküls gefolgt wird. Dadurch wird die östrogene Wirkung von Zearalenon unterbunden. Das Enzym soll im Zuge der Nahrungsaufnahme zur

Detoxifikation des Mykotoxins ZEN führen. Diese Toleranzstudie soll zeigen, dass eine 15-fache Überdosierung des Enzymes keine negativen Auswirkungen auf die Gewichtszunahme und Futtermittelverwertung von Schweinen hat. Weiters werden am Ende des Projektes Analysen von Blut und Kot durchgeführt um mögliche Effekte der Testsubstanz auf das Tierwohl und die Tiergesundheit zu zeigen.

zu erwartender Nutzen: Das Enzym soll im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Detoxifikation des Mykotoxins ZEN führen und somit die Belastung der Tiere reduzieren. Diese Studie soll zeigen, dass selbst bei einer 15-fachen Überdosierung der Testsubstanz keine negativen Auswirkungen auf die 1. Gewichtszunahme, 2. Futtermittelverwertung und 3. Gesundheit der Schweine auftreten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird keine Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der in Gruppen gehaltenen Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

72 ÖHYB Absatzferkel (36 männlich, 36 weiblich)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben den Performanceparametern, sowohl Blutproben als auch Kotproben analysiert werden sollen, um die Wirkung der Überdosierung des Enzyms im intakten Organismus zu untersuchen, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich. Es kann daher nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n=24 pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Die tierindividuelle Beprobung erlaubt einen geringeren Einsatz von Tieren verglichen mit der Generierung von Poolproben aus einer Gruppe mit Wiederholungen.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von 14 Tagen und werden dann während der Versuchsdauer (42 Tage) in Buchten zu je 6 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich

versorgt. Es wird während des Projektes großer Wert daraufgelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist nicht nur die häufigste, sondern auch eine der folgenschwersten entzündlichen Gelenkserkrankung. Typischerweise kommt es aufgrund einer überschießenden Entzündungsreaktion zu Schwellungen und Schmerzen in den kleinen Gelenken. Unbehandelt kommt es aufgrund dieser chronischen Entzündung zu einer rasch progressiven Zerstörung des Gelenksknorpel und Knochen. Wie es zu dieser lokalen, destruierenden Entzündung kommt ist bisher völlig unklar. Histologisch findet man jedoch dramatische Umbauvorgänge im sogenannten Synovialgewebe. Es kommt einerseits zum Einwandern von Immunzellen, andererseits proliferieren ortsansässige Zellen, wie Synovialfibroblasten. Diese zerstören in weiterer Folge, gemeinsam mit den eingewanderten Immunzellen den angrenzenden Knorpel und Knochen. Natürlich gehen diese entzündungsassoziierten Umbauprozesse mit metabolischen Veränderungen im Synovialgewebe einher. mTOR stellt ein zentrales Bindeglied zwischen Metabolismus und Entzündung in der Arthritis dar.

zu erwartender Nutzen: In diesem Projekt soll untersucht werden, inwieweit sich eine Hemmung von mTOR auf den Schweregrad der Arthritis auswirkt. Die Erkenntnisse aus diesem Projekt dienen nicht nur dem besserem Verständnis chronisch, entzündlicher Prozesse, sondern sollen auch als Grundlage für neue therapeutische Konzepte dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In Arthritismodellen der Maus sollen durch diätetische Maßnahmen und Hemmung von mTOR die Entstehung und der Verlauf der Arthritis gemildert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Klärung der Fragestellung werden 265 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch sorgfältige Literaturrecherche und Experimentplanung werden nur medizinisch relevante Versuche durchgeführt. Weiters werden die Versuche mittels Modellen von erfahrenen Personen durchgeführt, wodurch Wiederholungen aufgrund mangelhafter Durchführung vermieden werden.

Verminderung: Es wird versucht, durch standardisierte Versuchsbedingungen und ständige Verbesserung der experimentellen Abläufe die Anzahl der benötigten Tiere so klein als möglich zu halten. Außerdem soll durch Zusammenfassung der Placebogruppe eine Verminderung der Tierzahl erreicht werden.

Verfeinerung: Weiters versuchen wir über adäquate Fallzahlplanung bzw. adäquate Statistik die Anzahl der Tiere so gering als möglich zu halten, andererseits müssen die Gruppen groß genug sein, um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können. Durch vorgesehene Abbruchkriterien soll eine maximal bis mittel gehende Belastung der Tiere nicht überschritten werden. Allen Tieren werden standardmäßig Behausungen, Nestmaterial und Nagehölzer zur Verfügung gestellt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mechanismen für das „acute respiratory distress syndrome (ARDS)“ und die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) sollen untersucht werden. Diese Erkrankungen sind schwer zu behandeln und neue Therapiemöglichkeiten sind dringend erforderlich. Entzündungsmechanismen gehen von verschiedenen Zellen aus, so z. B. von Epithelzellen, Endothelzellen und Leukozyten. In diesem Projekt geht es um die Rolle von Lipidmediatoren, die von diese Zelltypen produziert und abgebaut werden und die diese Zellen beeinflussen. Die Hemmung des Abbaus dieser Lipidmediatoren (und damit einhergehend erhöhte Spiegel eben dieser) soll zeigen, ob sich daraus eine therapeutische Anwendung ableiten lässt. Für das Projekt sollen transgene Mäuse gezüchtet werden, die ein Lipidmediatoren-abbauendes Enzym nicht produzieren.

zu erwartender Nutzen: Durch die transgenen Tiere kann das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Zelltypen bei diesen Erkrankungen im lebenden Organismus untersucht werden. Dieses Zusammenspiel kann nicht in einem Einzellversuch nachgestellt werden, da die verschiedenen Lipidmediatoren von unterschiedlichen Zellen produziert werden, und wiederum auf andere Zeilen wirken. Deswegen bringen die Untersuchungen in der transgenen Maus einen beträchtlichen Wissensgewinn, der in der Grundlagen- und angewandten Forschung und in der Humanmedizin von äußerst großem Nutzen ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Zucht ist bei sachgemäßem Vorgehen kein Schaden für die Mäuse zu erwarten. Die transgenen Mäuse sind vollkommen vital und zeigen keine Beeinträchtigungen, wenn sie nach Geburt eine einmalige Dosis eines nicht steroidalen Äntirheumatikums (NSAR) erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sollen 500 transgene Mäuse, in einem Zeitraum von 5 Jahren, gezüchtet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: ARDS und IPF sind komplexe Erkrankungen, an denen das Zusammenwirken von Immunzellen aus dem Knochenmark und lymphatischer Organe mit verschiedenen Zelltypen der Lunge eine wichtige Rolle spielen. Diese unterschiedlichen Zelltypen und Organsysteme interagieren untereinander nur in einem intakten Organismus. Fragestellungen zu diesen Erkrankungen können daher

nicht an einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur untersucht werden, sondern nur am Gesamtorganismus.

Verminderung: Die Zucht der Tiere wird so klein wie möglich gehalten, es wird danach getrachtet, dass so wenig Tiere wie möglich geboren werde. Die Überschaubarkeit der Zucht ermöglicht auch eine bessere Kontrolle und Versorgung der Tiere.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Zucht ständig von geprüften Tierpflegern betreut und versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden der Tiere wird ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2022 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Myxobolus cerebralis, der Erreger der Drehkrankheit (DK) der Salmoniden, ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Während der endogenen Entwicklung der Erreger treten klinische Symptome wie Drehbewegung, Deformationen des gesamten Skeletts und Schwarzverfärbung im kaudalen Bereich auf. Die Immunantwort und ihre Modulierung wird durch von komplexen Regulationsmechanismen gesteuert, wobei die Rolle bestimmter Proteine, welche die durch Zytokine ausgelöste Signalübertragung hemmen („suppressor of cytokine signaling (SOCS)-Proteine“), noch vollständig unbekannt ist. Im vorliegenden Projekt wird daher die Bedeutung dieser Proteine bei Infektionen mit *M.cerebralis* sowie bei Resistenzen gegen den Erreger untersucht.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll zeigen, inwieweit Regenbogen- und Bachforellen auf transkriptioneller Ebene im frühen Stadium einer Infektion auf den Erreger reagieren. Die Ergebnisse sollen Hinweise zur Rolle von SOCS-Proteinen bei der Aktivierung der angeborenen Immunität der Fische erbringen. Sie werden dazu beitragen, die Mechanismen aufzuklären, die für die unterschiedlichen Resistenzen gegen *M.cerebralis* verantwortlich sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Fische sind während des Infektionsversuchs Stress ausgesetzt. Die Fische werden im Becken frisch filtrierte Tractinomyxon-Sporen ausgesetzt. Nach erfolgter Infektion sind klinische Erscheinungen wie Drehbewegungen möglich. Nach definierten Zeitpunkten werden die Fische getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

360 Regenbogenforellen und 180 Bachforellen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da das Ziel dieser Studie darin besteht, die komplexe Interaktion zwischen dem Pathogen und dem Immunsystem der Fische zu untersuchen, ist die Verwendung lebender Tiere unerlässlich.

Verminderung: Es wird ein genaues experimentelles Design verwendet, um die Anzahl der infizierten Fische möglichst gering zu halten.

Verfeinerung: Die Fische werden im Durchflusssystem gehalten, um Stress zu verringern. Die Fische werden mindestens zweimal täglich kontrolliert. Um Stress für

die Fische möglichst gering zu halten, werden alle Interaktionen mit den Fischen auf ein Minimum reduziert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Durch das häufige Auftreten von ausgeprägten kardiovaskulären Nebenwirkungen, hauptsächlich Bluthochdruck, können Leukämiepatienten mit verfügbaren Medikamenten, sogenannten Tyrosinkinase-Inhibitoren, nur eingeschränkt behandelt werden. Dadurch wäre es wichtig, die zu Grunde liegenden Mechanismen, welche den Medikamenten induzierten Bluthochdruck hervorrufen, zu erforschen. Weiters wäre es sinnvoll die darauf basierenden möglichen therapeutischen Ansätze, welche den Bluthochdruck verhindern könnten, zu testen.

zu erwartender Nutzen: Resultate dieser Studie sollen essentielle Informationen über die Tyrosinkinase-Inhibitoren und dessen induzierten Mechanismen des Bluthochdrucks liefern, sowie pharmakologische Konzepte zur Prävention und Bekämpfung von Bluthochdruck bei behandelten Patienten vorschlagen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die Mäuse am Ende der Experimente durch zervikale Dislokation getötet werden und die Implantation von osmotischen Minipumpen unter Narkose durchgeführt wird, sind die Tiere in allen unseren Experimenten ausnahmslos schmerzfrei. Wegen relativ langen Behandlungszeiten (ca. 14 Tage) mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (2-mal täglich mittels Magensonde) und zusätzlicher Behandlung mit anderen Medikamenten (verabreicht in Trinkwasser, Futter, mittels osmotischen Mini-Pumpen oder Magensonde) sind die Mäuse einer mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erforschung der induzierten Mechanismen des Bluthochdrucks durch die Tyrosinkinase-Inhibitoren und zur Testung von möglichen therapeutischen Einsätzen gegen Bluthochdruck werden insgesamt 228 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da an der Blutdruckregulation verschiedene Organe und physiologische Prozesse beteiligt sind, können die Mechanismen für die Entstehung des Bluthochdrucks sowie das Austesten der pharmakologischen Konzepte zur Verhinderung bzw. Therapie des Bluthochdrucks ausnahmslos in vivo untersucht werden. Daher ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird auf ein Minimum reduziert. Dies wird erreicht durch genaue Planung der Versuche und deren Abläufe, sodass in einem

Experiment mehrere Parameter untersucht werden können, und durch eine genaue Planung der Versuche abgeleitet aus in vitro und ex vivo Versuchen, damit mit wenigen Tieren eine statistische Signifikanz erreicht werden kann.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchen soll das Wohlergehen der Tiere bestmöglich verbessert werden, indem diese verstärkt kontrolliert und versorgt werden (die Käfige enthalten „Enrichment“ wie Nestwolle bzw. Papierfalttücher und Häuschen).

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In bisherigen Experimenten, die die Untersuchung der Funktion von Mitochondrien in einem Modell für entzündliche Fettleber zum Ziel hatten, wurden die Mäuse über Nacht gefastet, wie es international üblich ist. Wir haben eine Neubewertung des Schweregrades dieser Maßnahme zum Anlass genommen, die Dauer des Fastens stark zu reduzieren, um den Schweregrad der Experimente gering zu halten. Um die Vergleichbarkeit zukünftiger Experimente mit bisherigen Resultaten zu beurteilen, müssen wir allerdings in einem Pilotversuch kurzes und Übernacht-Fasten in unserem Modell vergleichen, bevor wir die Umstellung vornehmen können.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten Aussagen darüber, ob die Verringerung des Schweregrades der Experimente durch lediglich kurzes Fasten zu vergleichbaren Aussagen führt, wie bisherige Experimente mit Übernacht-Fasten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden bei Versuchsende so rasch, stress- und schmerzlos wie möglich getötet. Darüber hinaus sind aufgrund unserer Erfahrungen während des Versuchs keine Beeinträchtigungen zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den hier durchgeführten Tierversuch werden 45 Mäuse verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ersatzmethoden für diese Studien sind nicht verfügbar, da es sich um Experimente handelt, die die Lebensdauer von primären Leberzellen in Kultur, die durch simple Organentnahme gewonnen werden könnten, bei weitem übersteigen. Kultivierte immortalisierte Zellen können für diese Experimente nicht verwendet werden, da die phänotypischen Veränderungen der Steatohepatitis in keiner uns bekannten Leberzelllinie auftreten. Ebenso werden in solchen Linien viele charakteristische Gene nicht exprimiert, oder der Metabolismus der Zellen unterscheidet sich wesentlich von Hepatozyten in situ. Auch ist in reinen Zellkulturexperimenten der Kontext der Funktionsänderung im Gesamtorganismus nicht gegeben, und der Einfluss des Fastens nicht darstellbar.

Verminderung: Die Tieranzahl im Experiment ist minimal bemessen, doch so dass bei den Ergebnissen statistische Signifikanz gegeben ist.

Verfeinerung: Dieses Experiment zielt darauf ab, den Schweregrad zukünftiger Experimente so gering wie möglich zu halten, und idealerweise weiter zu verringern. Für das Tierwohl wird durch tägliche Überwachung der Tiere, sowie durch tierärztliche Betreuung im Fall von Erkrankungen oder Verletzungen Sorge getragen. Die Tiere werden in adäquater Umgebung in Gruppen gehalten, wobei durchgehender Zugang zu Trinkwasser und Futter gewährleistet ist.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der akuten und chronischen Wirkung neuer Testsubstanzen gegen die Alzheimer Krankheit im Tiermodell. Durch diese Untersuchung wird es möglich sein die Pharmakokinetik und -dynamik der Testsubstanzen zu untersuchen aber auch die Wirksamkeit der Substanzen auf die Pathologie der Alzheimer Krankheit zu testen.

zu erwartender Schaden: Da die Substanzen bisher noch nicht im Tier verwendet wurden könnten die Substanzen unerwartete Nebenwirkungen auslösen. Durch die Implantation der Minipumpen können die Tiere aufgrund der Narkose und möglichen postoperativen Schmerzen kurzzeitig Stress oder Schmerz ausgesetzt sein. Die Blutentnahme wird bei den Tieren nur minimalen Schmerz oder Stress auslösen.

zu erwartender Nutzen: Die endolysosomalen Proteasen Cathepsin B und C sind im Gehirn von Alzheimerpatienten stark erhöht und somit geeignet um medikamentös reduziert zu werden um das lysosomale System ins Gleichgewicht zu bringen. Hier sollen daher 5-Cathepsin-D-Inhibitoren auf ihre Aktivität und Wirksamkeit gegen die Pathologie der Alzheimer Krankheit untersucht werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 330 5xFAD Mäuse und 80 nicht transgene Geschwistertiere verwendet. Es werden Tiere beiden Geschlechts verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe bis zu 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen vom Auftraggeber durchgeführt werden sollen.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der

Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Generell gilt, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger, tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Entstehung des Typ-1-Diabetes mellitus ist trotz großen Forschungsaufwands bis heute nicht ausreichend gut verstanden. Charakterisiert wird die Erkrankung durch die Zerstörung von insulinproduzierenden Beta-Zellen durch autoreaktive Immunzellen und damit einhergehendem Verlust der körpereigenen Insulinproduktion. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar und bedeutet für die Patienten, dass sie ihr Leben lang auf Therapie mit Insulin durch Spritzen oder Pumpen angewiesen sind. Im hier vorgestellten Projekt wird in verschiedenen Ansätzen versucht einerseits das Immunsystem zu beeinflussen, sodass die Immunreaktion des eigenen Körpers gegen insulinproduzierende Zellen verringert wird, und andererseits die insulinproduzierenden Zellen gegen solche Angriffe zu stärken. Beide Strategien führen bei Erfolg des Projektes dazu, dass mehr Insulin vom Körper selbst gebildet werden kann, und daher eine Therapie mit Insulin von außen nicht mehr notwendig ist.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen für den Menschen liegt darin mögliche Ansätze der Therapie des Typ-1-Diabetes zu erforschen und in weiterer Folge diese am Patienten anzuwenden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartender Schaden für die Tiere ist moderat, da die Symptome der Typ-1-Diabetes-Erkrankung nicht denen des Menschen gleichen mit Ausnahme des erhöhten Wasserbedarfs bei erhöhtem Blutzuckerspiegels. Sonst zeigen sich an den Tieren keine negativen Auswirkungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.230 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchung komplexer Stoffwechselwege auf eine systemische Erkrankung wie Typ-1-Diabetes kann nur im Gesamtorganismus durchgeführt werden, weil ein Zellkulturexperiment die Komplexität der Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel, Immunsystem und Pankreas nicht ausreichend beschreibt. Zudem wurden zelluläre Wirkmechanismen der Interventionen soweit möglich bereits vorab im in vitro System untersucht.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Es werden nur so viele Tiere in die Studie eingeschlossen wie notwendig sind, um statistisch signifikant einen Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle nachzuweisen. Sollte dieser Unterschied also mit weniger als der beantragten Anzahl an Tieren nachweisbar sein, so wird auf einen Einschluss weiterer Tiere verzichtet und der Versuch gestoppt. Umgekehrt ist die maximale Tierzahl selbstverständlich durch die hier beantragten Tiere begrenzt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Sollte es zu mutationsbedingtem Haarverlust kommen, wird den Tieren mehr Nistmaterial zur Verfügung gestellt. Außerdem werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und -innen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In der vorliegenden Studie soll in einem ersten Projekt die wirksamste Konzentration von 4 Testsubstanzen zur Behandlung der APP-Pathologie im Alzheimer Mausmodell ermittelt werden. Im Anschluss sollen in einem 2. Projekt 2 der Testsubstanzen parallel appliziert werden und die synergistische Wirkung der Substanzen untersucht werden. Im 2. Projekt sollen die Tiere am Ende der Behandlungsphase im Verhaltenstest auf kognitive Defizite untersucht werden. Am Ende beider Studien werden die Tiere euthanasiert und Gewebe auf pathologische Veränderungen untersucht.

zu erwartender Nutzen: In der vorliegenden Studie soll zuerst die effektive Dosierung einiger BACE-Inhibitoren und eines Antikörpers ermittelt werden um im Anschluss je einen BACE-Inhibitor in der besten Dosierung mit dem Antikörper zusammen zu verabreichen. Dadurch kann die synergistische Wirkung der Substanzen im Tiermodell getestet werden. Da die einzelnen Substanzen bereits in klinischen Studien getestet werden, sind die Erfolgsaussichten für diese Studie sehr hoch.

zu erwartender Schaden: Die tägliche orale Behandlung sowie wöchentliche intraperitoneale Behandlung stellt für die Tiere nur geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid dar. Die Vielzahl der oralen Behandlungen könnte jedoch leichten Stress bei den Tieren auslösen. Es ist aber wahrscheinlicher, dass die Tiere sich an die tägliche Prozedur gewöhnen und sich der Stress im Laufe der Studie verringert. Die Testsubstanzen wurden alle bereits im Tiermodell und teilweise auch schon im Menschen verwendet, die Substanzwirkungen oder -nebenwirkungen stellen daher für die Tiere ebenfalls keinen Stress, Schmerz oder Leid dar. Die einmalige Testung eines Teils der Tiere im Morris Water Maze stellt nur geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid dar, da Mäuse gute Schwimmer sind und das Transgen der Tiere die motorischen Eigenschaften der Tiere nicht einschränkt. Die Wirkung des Transgens beschränkt sich fast ausschließlich auf die kognitiven Fähigkeiten der Tiere, so dass vom Transgen kein Stress, Schmerz oder Leid für die Tiere ausgeht.

2. Art und Anzahl der Tiere

250 APPSL transgene Mäuse, 15 nicht transgene Geschwistertiere.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 10 bzw. 15 Tiere verwendet werden. Bei der Gruppengröße von 10 Tieren wird kein Verhalten durchgeführt, daher sollte diese Größe ausreichend sein, um in den biochemischen und histologischen Analysen signifikante Unterschiede zu sehen. 15 Tiere pro Gruppe sind für das 2. Projekt laut Power Analyse erforderlich da Verhaltenstests durchgeführt werden, bei denen die Variabilität meist hoch ausfällt.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel des Tierversuchs ist das Erlernen und Trainieren von mikrochirurgischen Techniken für in Ausbildung begriffene Assistenzärzte des Fachs Neurochirurgie. Täglich werden multiple heikle mikrochirurgische Eingriffe unter dem Operationsmikroskop durchgeführt, für deren sichere Durchführung am Menschen eine handwerkliche Finesse und Präzision unabdingbar ist. Daher sollen international übliche Standard-Operationstechniken, welche zwingend beherrscht werden müssen, hiermit ausgebildet werden. Nach intensivem in vitro Training mithilfe von Lehrvideos, sowie Vorbereitung des Operationsablaufs und Verfeinerung der Handhabung am Kadavar, werden unter der Anleitung eines erfahrenen Kollegen arterielle und venöse End-zu-End Anastomosen am Rattenmodell angefertigt. Außerdem sollen Nerv-zu-Nerv Adaptationen, sowie End-zu-Seit Anastomosen und Veneninterponate bzw. fortlaufende Gefäßnähte trainiert werden. Die Gesamtprojektdauer wird mit 5 Jahren anberaumt. Eine Gesamtanzahl von 150 Ratten wird angenommen. Derzeit ist kein zufriedenstellendes synthetisches Gefäß-imitierendes Produkt auf dem Markt, das ähnliche Eigenschaften zur Versuchsdurchführung aufweist, wie echte Gefäße und somit den Tierversuch ersetzen könnte. Der Versuch findet in Vollnarkose statt.

zu erwartender Nutzen: Der Tierversuch dient der beruflichen Ausbildung und damit des Minimierens intraoperativer Fehler am lebenden Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung für die Tiere ist im Sinne der akutexperimentellen Durchführung gering, der Schaden wird allerdings aufgrund der Sakrifizierung nach erfolgtem Versuch nach offizieller Einteilung in die Gruppe „ohne Wiederherstellen der Lebensfunktion“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Bis dato ist kein vergleichbares synthetisches Produkt erhältlich, das Gefäßeigenschaften wie Elastizität, Brüchigkeit und Pulsatilität ausreichend nachahmen könnte.

Verminderung: Intensive Trockenübung vor Versuchsdurchführung mit Videoanleitung in vitro sowie am Kadavar und stetige Kontrolle durch einen fortgeschrittenen

Kollegen reduzieren die Gesamtanzahl der Versuchstiere. Der Versuch wird unter Vollnarkose mit sofortiger Tötung noch in Vollnarkose nach Beendigung des Trainings durchgeführt.

Verfeinerung: Die Durchführung erfolgt nach den ethischen Richtlinien für Tierversuche, um ein höchstes Maß an Qualität zu erreichen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verbesserung des Wohlergehens der Tiere und Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Gesundheit des Huhns und die Art der aufgenommenen Nährstoffe stehen in engem Zusammenhang mit dem pH-Wert im Verdauungssystem des Huhns. Studien zeigen diverse Vorteile eines niedrigen pH-Werts im Magen-Darm-Trakt, vor allem im Zusammenhang mit der Darmintegrität, Nährstoffverdaulichkeit und Kolonisation der Mikroorganismen im Magen-Darm-Trakt. Niedrigere pH-Werte im Verdauungssystem von Masthühnern ermöglichen beispielsweise die Etablierung spezifischer Mikroorganismen, insbesondere *Lactobacillus* spp. Die Wechselwirkung zwischen der Mikroflora und des pH-Wertes im Verdauungssystem verhindert wiederum das Wachstum von Krankheitserregern wie *E. coli* und begünstigt die Absorption von Nährstoffen. Unter sauren Bedingungen stehen Nährstoffe besser zur Verfügung und Verdauungsenzyme sind effizienter. Eine Studie belegt beispielsweise, dass ein niedriger pH-Werte im Kropf und Muskelmagen die Verdaubarkeit von Faserfutter verbessert. All dies wirkt sich positiv auf die Performance und Gesundheit der Tiere aus. Organische Säuren, einschließlich kurzkettige oder flüchtige Fettsäuren und schwache, nur teilweise dissoziierte Carbonsäuren, spielen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Darmintegrität. Im Detail können sie das Wachstum von Krankheitserregern (z. B. *Salmonella* und *E. coli*) in der Darmwand reduzieren, indem der pH-Wert im Darm unter den Wert 6,0 gesenkt und das Wachstum der normalen Mikroflora im Darm gefördert wird. Eine Studie belegt, dass die tägliche Verabreichung von kurzkettigen Fettsäuren, wie Buttersäuren, die Epithelzellproliferation erhöht, die Reparatur des Darms beschleunigt, die Höhe der Darmzotten erhöht, welche wiederum die Absorptionskapazität günstig beeinflusst. Diese Faktoren einzeln betrachtet aber auch in Kombination wirken sich günstig auf die Gesundheit des Tieres aus. Ziel dieses Projektes ist es, die Wirksamkeit eines Futtermittelzusatzstoffes, der sich aus unterschiedlichen Säuren zusammensetzt, zu untersuchen. Es wird erwartet, dass der säurehaltige Futtermittelzusatzstoff den pH-Wert der Magensäure von Broilern senkt und einen positiven Einfluss auf die Leistungsparameter der Broiler ausübt. Gleichzeitig wird getestet ob der Futtermittelzusatz den pH-Wert des Futters senkt, und sowohl Pufferkapazität also auch Futterhygiene positiv beeinflusst.

zu erwartender Nutzen: Information über die Regulation des pH-Wertes im Verdauungssystem der Masthühner und einer daraus resultierenden potentiellen

Verbesserung der Performance unter Verwendung eines Futtermittelzusatzstoffes, der aus unterschiedlichen Säuren besteht, im Vergleich zur negativen Kontrollgruppe wird wertvolles Wissen für die Produktion des Mastgeflügels liefern. Die daraus gewonnenen Resultate leisten darüber hinaus einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Basierend auf Literaturdaten sind keine klinischen Symptome bei diesem Tierversuch zu erwarten. Zur Messung des pH-Werts im Magen-Darm-Trakt werden allerdings jeweils 10% der Tiere an Tag 14 und 35 (insgesamt 128 Tiere) stress- und schmerzfrei euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

In dem Projekt werden insgesamt 640 Eintagesküken der Rasse Ross 308 (etwa 40 bis 50 g schwer, gemischtgeschlechtlich) für das Projekt verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Beantwortung der Fragestellung in diesem Projekt ist nur am intakten Organismus möglich. Da neben Leistungsparametern, insbesondere die Wirksamkeit des säurehaltigen Futterzusatzstoffes auf die Magensäure von Broilern im intakten Organismus untersucht werden soll, ist dies nicht basierend auf einer in vitro Studie möglich und es kann somit nicht auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsstudie ausgewichen werden.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (n=320 Küken pro Gruppe für die Untersuchung der Leistungsparameter, und n=32 Küken pro Gruppe und Probennahme-Termin für pH-Wert-Messung) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuchsdauer (35 Tage) in Buchten zu je 20 Tieren gehalten. Die Tiere haben ständig freien Zugang zu Wasser und dem gruppenspezifischen Futter, das altersgemäß und zur ad libitum Aufnahme angeboten wird. Sie werden von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich versorgt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel des Tierversuchs besteht darin, die Pathogenität eines zuerst in Österreich entdeckten, weltweit neuartigen Pestivirus (Lateral Shaking Inducing Neuro-Degenerative Agent, „LINDA Virus“) zu untersuchen, das im Zuge von Studien zu viral bedingten congenitalen Tremorfällen bei Ferkeln (Ferkelzittern) isoliert wurde.

zu erwartender Nutzen: Die Etablierung einer spezifischen serologischen Diagnostik ist notwendig, um die Verbreitung und Bedeutung von LINDA Virus in der Schweinepopulation zu bestimmen und von anderen Pestviren (z. B. dem Erreger der klassischen Schweinepest - KSPV) abzugrenzen. Auf diese Weise lässt sich ermitteln, ob vom LINDA Virus eine Gefahr für die Tiergesundheit in der Schweinehaltung ausgeht.

zu erwartender Schaden: Es wird erwartet, dass die infizierten Schweine möglicherweise Fieber und Verdauungsstörungen zeigen. Da aus dem Feld keine Daten zu Infektionen von Ferkeln vorliegen, könnten aber auch schwerere Erkrankungssymptome auftreten.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 Schweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Nach Stand der Wissenschaft können Pathogenität und Virulenz eines Erregers sowie die Ausbildung einer natürlichen Immunantwort ausschließlich in den Wirtstieren untersucht werden. Daher ist die Anwendung alternativer Methoden nicht möglich.

Verminderung: für diese Pilotstudie werden fünf Tiere pro Gruppe beantragt. Die Daten dieser Studie dienen unter anderem zur Fallzahlplanung von Folgestudien.

Verfeinerung: Die Schweine werden in Gruppen zu fünf bzw. sechs Tieren gehalten. Futter und Wasser werden ad libitum angeboten. Den Tieren werden Liegematten, Wärmelampen und adäquates Beschäftigungsmaterial angeboten. Die gesundheitliche Kontrolle der Tiere erfolgt mindestens einmal täglich, bei Auftreten klinischer Symptomen mehrmals täglich. Bei Anzeichen von Schmerzen erhalten die Tiere ein

Schmerzmittel. Bei Auftreten schwerwiegender klinischer Symptome werden die betreffenden Tiere vor Ablauf der geplanten Versuchsdauer euthanasiert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel des Tierversuchs ist das Erlernen und Trainieren von mikrochirurgischen Techniken für in Ausbildung begriffene Assistenzärzte des Fachs Plastische und Rekonstruktive Chirurgie. Täglich wird eine Vielzahl an heiklen mikrochirurgischen Eingriffen unter dem Operationsmikroskop durchgeführt, für deren sichere Durchführung am Menschen eine handwerkliche Finesse und Präzision unabdingbar ist. Daher sollen international übliche Standard-Operationstechniken, welche zwingend beherrscht werden müssen, hiermit ausgebildet werden. Nach intensivem Training mithilfe von Lehrvideos, sowie Vorbereitung der Handhabung an Gummiplättchen, werden unter der Anleitung eines erfahrenen Kollegen arterielle und venöse End-zu-End Verbindungen der Gefäße am Rattenmodell angefertigt. Außerdem sollen Nerv-zu-Nerv Verbindungen, sowie verschiedene gebräuchliche Nahttechniken für Gefäße, die im klinischen Alltag zum Einsatz kommen, trainiert werden. Die Gesamtprojektdauer wird mit 5 Jahren anberaunt. Eine Gesamtanzahl von 250 Ratten wird beantragt.

zu erwartender Nutzen: Der Tierversuch dient der beruflichen Ausbildung und damit des Minimierens intraoperativer Fehler am Menschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung für die Tiere ist mit dem Schweregrad „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“ anzugeben. Der Schaden wird nach offizieller Einteilung in die Gruppe „ohne Wiederherstellen der Lebensfunktion“ zugeordnet, da das Tier nach erfolgtem Versuch sofort schmerzfrei getötet wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

250 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Bis dato ist kein vergleichbares synthetisches Produkt erhältlich, das Gefäßeigenschaften wie Elastizität, Brüchigkeit und Pulsatilität ausreichend nachahmen könnte.

Verminderung: Intensive Trockenübung vor Versuchsdurchführung mit Videoanleitung in vitro sowie am Handschuhmodell und stetige Kontrolle durch einen fortgeschrittenen Kollegen reduzieren die Gesamtanzahl der Versuchstiere. Der

Versuch wird unter Vollnarkose mit sofortiger Tötung noch in Vollnarkose nach Beendigung des Trainings durchgeführt.

Verfeinerung: Durch zuvor stattgefundenes Training an Handschuhen sowie Hühnerbeinen von bereits toten Tieren und Kadavern, wird die Anzahl der Versuchstiere minimiert. Die Durchführung erfolgt nach den ethischen Richtlinien für Tierversuche, um ein höchstes Maß an Qualität zu erreichen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die interventionelle Therapie des Gehirnaneurysmas sowie des akuten Schlaganfalls sind in den letzten Jahren zunehmend als Standardtherapie etabliert worden.

Mittlerweile mehr als zwei Drittel der Aneurysmen werden durchschnittlich an Zentren, wo sowohl chirurgische als auch interventionelle Therapien angeboten werden, mit interventionellen Methoden (Coils, Stents, Ballone, etc.) behandelt. Jedes neurochirurgische Zentrum strebt daher an eine neurointerventionelle Einheit mit neurointerventionell trainierten Ärzten an derselben Klinik zu haben und so eine optimale Versorgung der Patienten gewährleisten zu können. Die Zahl der Ärzte, die auf dem Gebiet der Neurointervention ausgebildet sind, hat daher dramatisch zugenommen. Ein wesentlicher Faktor im Rahmen dieser Ausbildung ist die Einschulung für die Verwendung von Interventionellen Implantaten und Materialien (Coils, Stents, flüssige Implantate, intrasacculäre Körbchen, etc.). Es sollen auch weiterhin erfolgreich Ärzte und sonstiges medizinisches Personal in neurointerventionellen Techniken ausgebildet werden und ihnen die Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung dieser Implantate in der Praxis aufgezeigt werden. Es werden zu Trainingszwecke ausschließlich Produkte verwendet, die bereits für die humane Anwendung zugelassen sind.

zu erwartender Nutzen: Jeder auszubildende Arzt hat die Möglichkeit über 2 bis 4 Stunden z. B. die Aneurysmen eines Versuchstieres zu verschließen, Stents zu setzen oder andere neurointerventionelle Produkte unter Anleitung eines Trainers einzusetzen um so die notwendigen haptischen Erfahrungen am lebenden Patienten zu machen mit dem Zweck die Eigenschaften des neuen Gerätes einzustudieren und so die Anwendung am Patienten sicherer zu machen.

zu erwartender Schaden: Insgesamt sollen über 2 bis 3 Jahre nicht mehr als 150 Tiere verwendet werden. Die Tiere werden nach der Embolisation akut sakrifiziert und wachen nicht mehr aus der Narkose auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Kaninchen

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Da die interventionelle Behandlung von Gefäßprozessen am Gehirn und Rückenmark eine sehr große praktische Erfahrung voraussetzt, muss jeder Arzt bereits Routine im Umgang mit cerebralen Angiographien und am Simulationscomputer nachweisen, bevor er zum Training am Tier zugelassen wird. Durch den Einsatz von Angiographie-Simulationscomputern, über die Schritte der einzelnen Prozeduren eintrainiert werden können, ist es uns gelungen den Verbrauch an Versuchstieren im Rahmen der Ärzteausbildung deutlich zu reduzieren. Die Einschulung am Tier ist also die letzte Möglichkeit sich mit dem Umgang mit neuen Materialien vertraut zu machen, bevor diese am Patienten eingesetzt und soll somit zum Wohle der Patienten durchgeführt werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Beurteilung, Erkennung, Regulierung oder Veränderung physiologischer Zustände bei Menschen, Tieren oder Pflanzen

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Zearalenon (ZEN) ist ein Schimmelpilztoxin, das in Getreide und Tierfutter auftritt. Aufgrund seiner dem Östrogen ähnlichen chemischen Struktur kann ZEN kompetitive Bindungen mit Östrogenrezeptoren eingehen. Somit kann eine chronische Aufnahme hoher Mengen an ZEN das sexualzyklische Geschehen von Kühen negativ beeinflussen. In diesem Versuch soll die Abbaukinetik von ZEN beim Rind untersucht werden. Außerdem soll die Wirkungsweise eines Enzyms untersucht werden, das den Abbau von ZEN zu einem für das Tier unschädlichen Metaboliten im Pansen vorantreiben soll.

zu erwartender Nutzen: In dieser Studie sollen ZEN sowie die natürlich gebildeten Metaboliten im Pansensaft und Kot von Kühen nachgewiesen werden. Zudem soll die Wirkungsweise der Zugabe eines Enzyms auf den Abbau von ZEN eruiert werden. Somit sollen die negativen Auswirkungen von ZEN auf das Tier gemindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es sollen Probeentnahmen von Pansenmaterial und Kot bei bereits fistulierten Kühen durchgeführt werden. Die ZEN-Dosis, die verfüttert wird, liegt unter den zulässigen Grenzwerten. Das Fixieren für die Probennahmen sowie die Probenentnahmen stellen keine schmerzhaften Eingriffe dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

4 Kühe

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchung der ZEN-Abbaukinetik im Pansen ist nur an lebenden Rindern möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse und Futteraufnahme vorliegt, welches in seiner Gesamtheit untersucht werden soll. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf ein Minimum von 4 Kühen begrenzt.

Verfeinerung: Die Kühe werden in einem Laufstall mit ausreichender Belüftung, Beleuchtung und Abschirmung von äußeren Lärmeinflüssen gehalten und

kontinuierlich betreut. Die Probeentnahmen werden durch qualifiziertes Personal durchgeführt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Verletzung von peripheren Nerven führt bei betroffenen Patienten zu ausgeprägten Beeinträchtigungen und Nervenregeneration ist trotz mikrochirurgischer Rekonstruktion eingeschränkt. Nervendefekte können mit Nerventransplantaten, welche von Spendernerven der betroffenen Patienten gewonnen werden, rekonstruiert werden. Die mögliche Anzahl der Spendernerven ist jedoch begrenzt und durch deren Durchtrennung entsteht ein gewisser (meist sensibler) Ausfall für den Patienten. Daher ist die Erforschung von künstlichen Nervenleitstrukturen, sogenannten „Nervenconduits“, für die Rekonstruktion nach Nervenverletzungen wichtig, da sie die Behandlung von betroffenen Patienten deutlich verbessern könnte. Im Rahmen dieses Projektes werden unterschiedliche Nervenconduits im Rattenmodell zur Rekonstruktion von Nervendefekten an der unteren Extremität untersucht. Es werden unterschiedliche Zusammensetzungen der Nervenconduits eingesetzt und deren Einfluss auf Nervenregeneration, im Vergleich zur Standardtherapie des Nerventransplantats, untersucht.

zu erwartender Nutzen: Durch Ergebnisse dieser Studie können künstlichen Nervenleitstrukturen („Nervenconduits“) untersucht werden. Der Einsatz von Nervenconduits soll in Zukunft die Behandlung von Patienten mit peripherer Nervenverletzung verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Projekt wird ein Nervendefekt an der unteren Extremität der Ratte mittels Nerventransplantat oder Nervenconduit rekonstruiert. Während die Nervenfasern auswachsen tritt bei den Tieren ein motorischer und sensibler Ausfall im Bereich des operierten Beins auf. Die Tiere können weiter laufen und haben keine Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme und Pflege, allerdings können sie die Hinterpfote nur eingeschränkt heben. Die chirurgischen Eingriffe werden unter Narkose und Schmerzmedikation durchgeführt um eine schmerzfreie Behandlung der Tiere zu garantieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt sollen insgesamt 300 Sprague Dawley Ratten untersucht werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Nervenrekonstruktion der unteren Extremität der Ratte ist das für die medizinische Forschung am häufigsten eingesetzte Modell. Die Untersuchung der Nervenregeneration ist nur im Tiermodell möglich. Hier können für den klinischen Einsatz wichtige Ergebnisse zu Nervenfaserverwachsung und sowohl sensibler, als auch motorischer Regeneration gewonnen werden.

Verminderung: Die Anzahl der untersuchten Tiere umfasst die statistische Mindestgröße für die Auswertung der Ergebnisse der jeweiligen Untergruppen. Die Verminderung der Tierzahl wird durch Standardisierung aller Faktoren (Tiere, Tierhaltung, Methodik) erreicht.

Verfeinerung: Soweit technisch möglich, werden am Endpunkt mehrere Parameter pro operierten Tier erhoben, sodass die Anzahl der Tiere so gering wie möglich gehalten werden kann.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die primäre Uveitis ist eine schwere Autoimmunerkrankung. Derzeit existieren keine uneingeschränkt geeigneten Therapeutika, da viele der verwendeten Arzneimittel schwere Nebenwirkungen hervorrufen können. Ziel des Versuches ist es daher, die gute Permeation einer neuartigen immunmodulierenden Substanz (FK506) bei ihrer Applikation als Augentropfen in die hinteren Augenkompimente zu zeigen, wobei gleichzeitig systemische Wirkungen nahezu gänzlich vermieden werden.

zu erwartender Nutzen: die neuartige Formulierung kann aufgrund ihrer erwarteten hohen Permeationsfähigkeit auch als Trägersubstanz für viele andere Wirkstoffe dienen und damit die therapeutischen Möglichkeiten am Auge stark verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In dieser Studie werden topische und orale Verabreichung von FK506-Routen untersucht. Daher erfolgt bei einer Gruppe von Tieren die Verabreichung der entsprechenden Formulierung per oral, bei der anderen direkt ins Auge. Es folgen Blutabnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Um die Konzentration des Wirkstoffs in den einzelnen Augenkompimenten bestimmen zu können, werden die Tiere am Ende des Versuchs euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Schweine (*Sus scrofa*), 15 Tiere

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da komplexe Vorgänge in einem biologischen System untersucht werden, sind derzeit keine *in vitro* Systeme als Alternative für Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung geeignet.

Verminderung: Die Tierzahl wurde so gewählt, um alle im Rahmen einer Pilotstudie abzuklärenden Fragen zuverlässig beantworten zu können.

Verfeinerung: Die Schweine werden in Gruppenhaltung auf planbefestigtem Boden aufgestellt und haben freien Zugang zu Futter und Wasser. Alle experimentellen Maßnahmen (Blutentnahmen, Applikation der Augentropfen) werden von sachkundigem Personal durchgeführt, um Stress zu minimieren. Die Tiere werden in Vollnarkose euthanasiert, um unnötige Leiden bzw. Ängste zu vermeiden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Täglich werden 200 Milliarden alte rote Blutzellen abgebaut und durch neu gebildete ersetzt. Zur Bildung all dieser neuen Zellen wird einerseits eine große Menge an Eisen benötigt, andererseits wird in den Nieren ein Botenstoff, namens Erythropoietin (EPO), ausgeschüttet, der die Bildung der neuen roten Blutkörperchen stimuliert. Bei Patienten, die an einer chronischen Erkrankung leiden, (wie zum Beispiel Krebs-, Rheuma oder chronische Nierenkrankheit) kommt es häufig zu einer Anämie der chronischen Krankheit (ACD), die durch mehrere Komponenten bedingt ist. Einerseits kommt es auf Grund der chronischen Grunderkrankung zur Ausschüttung von verschiedensten Signalstoffen und Akutphaseproteinen, andererseits ist die Produktion von EPO vermindert. Diese Situation führt wiederum zu Veränderungen im Eisenstoffwechsel, sodass weniger Eisen zur Bildung neuer roter Blutkörperchen zur Verfügung steht. Ein erniedrigter Spiegel von EPO, wie es bei chronischen Nierenerkrankungen der Fall ist, führt zu einer weiteren Verschlimmerung der Situation. Bei Patienten und -innen, die sich in stationärer Behandlung befinden, ist diese Form der Anämie sogar die häufigste und führt bei den betroffenen Patienten und -innen zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität. Häufig werden Patienten, die an einer ACD leiden, mit EPO behandelt. Nur zeigt sich leider in letzter Zeit, dass EPO auch deutliche, unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. Thrombosen und Herzinfarkte) haben kann. Daher ist es von hoher Priorität neue, andere Therapiekonzepte zu entwickeln. Diese basieren hauptsächlich darauf, dass man versucht negative Effekte des aktivierten Immunsystems auf die Blutbildung zu reduzieren bzw. vermehrt Eisen, das für die Bildung des roten Blutfarbstoffes unbedingt nötig ist, vermehrt aus den körpereigenen Fresszellen zu mobilisieren. Unser Interesse in diesen Versuchen fokussiert sich auf ein Modell der chronischen Nierenerkrankung. Mit Hilfe dieses Modells soll eine neue, antikörperbasierte Therapie geprüft werden. Außerdem soll die Rolle wichtiger Proteine des Eisenstoffwechsels in den Fresszellen im Zuge dieses Projektes genauer charakterisiert werden, um die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen besser zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt soll helfen, die wechselseitigen Einflüsse von der Entstehung von neuen roten Blutkörperchen und den Eisenstoffwechsel im Rahmen einer ACD zu erforschen. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, durch ein besseres Verständnis der Interaktion von Eisen, Inflammation, Makrophagen und rote Blutzellen, neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten für die ACD zu entwickeln, die

unabhängig von etablierten Therapien wirken. Im Zuge dieses Projektes soll die Wirkung eines Antikörpers bei einer Anämie auf Grund einer chronischen Nierenkrankheit untersucht werden. Zusammenfassend soll dieses Projekt helfen die Therapie von Patienten und -innen, die im Rahmen einer ACD an einer Blutarmut erkrankt sind, zu verbessern und damit ihre Lebensqualität zu steigern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Mäusen wird eine chronische Nierenerkrankung und damit einhergehend eine Anämie mittels einer speziellen Nahrung erzeugt. Dadurch kommt es zu einer Nierenschädigung und es ist mit einer Wachstumsverzögerung zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

2.737 Mäuse in einem Zeitraum von fünf Jahren.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Grundlegende Ergebnisse zum Wechselspiel von Eisenstoffwechsel und der Wirksamkeit des verwendeten Antikörpers konnten bereits in Zellkulturversuchen gewonnen werden und wurden für das beantragte Tierversuchsvorhaben bereits im Vorfeld sorgsam und detailliert beurteilt. Diese Experimente helfen die nötigen Tierzahlen zu reduzieren, weil Dosisfindungsexperimente reduziert werden können.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage von Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben. Die Mäuse werden über den gesamten Versuch hinweg fachgerecht gehalten und von ausgebildeten Tierpflegern und -innen betreut und täglich beurteilt. Ebenso kümmern sich Tierärzte und -innen um das Wohl der Tiere.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2023 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

An einem Hauttumormodell wird bei Pferden ein innovativer, auf lebenden, abgeschwächten Viren basierender Impfstoff (onkolytisches Virus) unter den Aspekten der biologischen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit untersucht.

zu erwartender Nutzen: Erweist sich die Vakzine als sicher, verträglich und wirksam, so ist zu erwarten, dass sie als therapeutische Impfung und Prophylaxe gegen Hauttumore beim Pferd etabliert werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei den Pferden werden an der linken und rechten Halsseite durch intra-kutane Injektion von Virusstämmen Pseudosarkoide induziert. Diese werden anschließend durch Injektionen mit onkolytischem Virus behandelt. Während der Beobachtungszeit werden Haare und Blutproben entnommen. Der Versuch endet für das individuelle Tier, wenn die Tumorregression abgeschlossen ist. Da die biologische Sicherheit dieser Vakzine beim Pferd noch nicht vollständig etabliert ist, müssen die Pferde für die Dauer von 17 Tagen in einem Isolationsstall gehalten werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

14 Pferde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da eine Reaktion des lebenden Organismus der Zielspezies untersucht werden soll, ist die Anwendung alternativer Methoden nicht möglich.

Verminderung: Alle für den Tierversuch verwendeten Inokulate und Impfstoffe werden extensiv im Labor vorgetestet. Dadurch wird sichergestellt, dass sie die beabsichtigte Wirkung haben. Daher kann die Tierzahl äußerst gering gehalten werden.

Verbesserung: Die Pferde werden für den überwiegenden Teil des Tierversuches auf einer Koppel mit Unterständen gehalten. Nur für die Dauer der Isolierung müssen die Pferde aus Gründen der Biosecurity in einem Isolationsstall untergebracht werden. Auch im Isolationsstall haben die Pferde die Möglichkeit zum Sozialkontakt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie soll die Immunantwort von Schweinen auf einen neuen Impfstoff mit einem hochpathogenen (HP) Porzines Reproductives und Respiratorisches Syndrom-Virus (PRRSV) sowie einen Impfstoff eines Schweineinfluenza-Virus getestet werden. Es handelt sich dabei um einen Versuch, bei dem ausschließlich qualitativ die Immunantwort auf die Impfung bei einer geringen Tieranzahl untersucht wird.

zu erwartender Nutzen: Durch die Erfassung der Immunantwort auf beide neuartig hergestellte Impfstoffe wird deren potentielle Eignung zur Bekämpfung beider Infektionskrankheiten ermittelt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Klinische Symptome nach der Impfung werden nicht erwartet. Die Blutprobenentnahme stellt eine mittlere Belastung für die Schweine dar. Am Ende des Versuches werden die Schweine schmerzfrei getötet, da sie der Lebensmittelkette nicht mehr zugeführt werden können. Die für die Studie verwendeten Ferkel stammen aus einem konventionellen, PRRSV-freien und Schweineinfluenza-negativen Betrieb. Die Tiere werden in einem Kontumazstall gemeinsam in einer Bucht mit einer Fläche von 8m² aufgestellt. In der fünftägigen Eingewöhnungsphase werden die Schweine an den Menschen gewöhnt, um die täglichen Reinigungsarbeiten im Stall stressfrei zu dulden. Die Reinigung der Stallungen erfolgt täglich. Den Schweinen wird Futter und Wasser zur freien Verfügung sowie Spielzeug zur Beschäftigung angeboten. Die Ferkel haben bei der Einstellung ein Körpergewicht von ca. 6 kg und sind 21 Tage alt. Nach der Eingewöhnungsphase erfolgen eine Blutentnahme sowie die eine Impfung in ein Nasenloch mit beiden zu testenden Impfstoffen je nach Gruppe. Eine Wiederholungsimpfung erfolgt 14 Tage nach der ersten Impfung. Die Gesundheit der Schweine wird täglich überprüft. 21 Tage nach der 2. Impfung wird den Ferkeln in Narkose wiederum Blut entnommen. Anschließend erfolgt eine schmerzfreie Tötung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 9 Ferkel (3 Gruppen á 3 Tiere) benötigt, um eine repräsentative Aussage treffen zu können.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das verfolgte Ziel des Tierversuches, kann nicht durch in vitro Verfahren erzielt werden, da eine komplexe Immunantwort auf zwei neuartige Impfstoffe untersucht wird. Zellkultursysteme können den vielseitigen Ablauf bei einer Immunantwort auf diese Impfstoffe nicht widerspiegeln.

Verminderung: Die Anzahl von 9 Schweinen (bzw. 3 Schweinen pro Gruppe) basiert auf unseren derzeitigen Erfahrungen auf diesem Gebiet. Es wird ausschließlich eine qualitative Aussage ohne statistische Signifikanzen erhoben, so dass die minimale Anzahl von Tieren verwendet wird, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen. Diese Aussage kann auch bei Ausfall eines Tieres erhoben werden. Somit wird eine Wiederholung des Tierversuches vermieden.

Verfeinerung: Da eine Immunantwort auf einen Schweinevirusimpfstoff getestet wird, werden Schweine als Versuchstiere herangezogen. Die Schweine haben ausreichend Bewegungsfreiheit und werden während des Versuches in einer Gruppe gehalten, wie es der Tierart entspricht, um soziale Kontakte zu ermöglichen. Den Schweinen wird Spielzeug zur Beschäftigung angeboten, um das arttypische Verhalten zu fördern und Stress zu reduzieren. Die Manipulationen am Tier werden auf das Notwendigste reduziert. Dabei handelt es sich um eine zweimalige Impfstoffverabreichung in ein Nasenloch, eine Injektion in die Muskulatur sowie eine Blutabnahme. Sollte ein Tier leiden oder an einer Infektion erkranken, wird es vorzeitig schmerzfrei getötet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie sollen Mäuse, die die spinale Muskelatrophie modellieren, im Alter von 11 und 15 Wochen auf ihre motorischen Defizite untersucht werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und ex vivo die neuromuskuläre Transmission untersucht. Dadurch wird eine Methode etabliert, die im Anschluss zur Testung neuer Substanzen verwendet werden soll.

zu erwartender Schaden: Das SMA-Tiermodell des Typs-3 weist im Vergleich zu Kontrolltieren ein geringeres Körpergewicht, motorische Defizite und Unterschiede in der Aktivität auf, die Tiere haben jedoch eine normale Lebenserwartung. Zusätzlich haben die Tiere einen verkürzten und verdickten Schwanz und morphologisch veränderte Ohren. Der Phänotyp hindert die Tiere jedoch nicht am Trinken, Fressen und der Körperpflege. Auch die Fortpflanzung der Tiere ist normal. Die FVB/NJ Kontrolltiere weisen dagegen absolut keinen Phänotyp auf. Die Untersuchung der Tiere in den unterschiedlichen Verhaltenstests stellt für die Tiere weder Stress noch Schmerz oder Leiden dar. Die abschließende Euthanasie der Tiere mit einer Überdosierung CO₂ stellt für die Tiere kurzzeitigen Stress aber keinen Schmerz oder Leid dar.

zu erwartender Nutzen: Eine kausale Therapie der spinalen Muskelatrophie ist derzeit nicht möglich. Die Hauptmaßnahmen bilden die physiotherapeutische Behandlung, die Logopädie, Schmerztherapie sowie orthopädisch notwendige Korrekturoperationen. In der vorliegenden Studie soll daher der in vivo Phänotyp der Tiere bestätigt werden, um die Ergebnisse mit den ex vivo geplanten, neuromuskulären Analysen korrelieren zu können. Ziel ist die Etablierung einer neuen Analyseverfahren für die spätere Austestung neuer Medikamente gegen die noch immer unheilbare und nur symptomatisch behandelbare spinale Muskelatrophie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 20 Mäuse beantragt. Die Tiere sind zur Hälfte weiblich und männlich. Die Tiere werden ab einem Alter von 11 Wochen verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die spinale Muskelatrophie zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen, daher ist es unerlässlich passende

Tiermodelle zu etablieren und ihre Pathologien zu untersuchen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße sollte trotz der Durchführung von Verhaltenstests ausreichend sein, da SMA-Mäuse einen sehr ausgeprägten Phänotyp aufweisen.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor den Verhaltenstests durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen vertraut gemacht, um unerwünschte Stressreaktionen zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Injektionen, Gesundheitskontrolle usw. durchgeführt werden dürfen. So soll gewährleistet werden, dass die Methoden ordnungsgemäß durchgeführt werden und die Tiere keinem zusätzlichen Stress ausgesetzt sind.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Entwicklung und Herstellung sowie Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprüfung von Arzneimitteln, Lebensmitteln, Futtermitteln und anderen Stoffen oder Produkten, wenn dies zur Erreichung der in § 5 Z 2 genannten Ziele erforderlich ist

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bei der zu prüfenden Substanz handelt es sich um Cholecalciferol (VitaminD), das durch ein Protein stabilisiert wurde. Dies ist bereits ein zugelassenes Nahrungsergänzungsmittel und führt bei der oralen Applikation am Menschen zu einer verbesserten Vitaminaufnahme und zu einer gesteigerten Immunmodulation.

zu erwartender Nutzen: Im Zuge einer Zulassung als Medikament im Sinne einer Phase-I-Studie und zur Dokumentation der Applikationssicherheit soll das bisher bereits unter Medikamentensicherheitskriterien hergestellte Produkt bei Mäusen appliziert werden, um eventuelle Nebenwirkungen für weitere Studien ausschließen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere ist nicht größer, als für Menschen die eine Vitamin D-Injektion erhalten. Die Tiere werden zudem artgerecht untergebracht, erhalten Futter und Wasser zur freien Wahl und werden täglich durch geschultes Personal überwacht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen 29 CD1 Mäuse verwendet werden.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Auswirkungen von Substanzen auf einen Organismus können nicht im Labor nachgestellt werden, daher ist es unerlässlich dies in Form eines Tierversuchs zu untersuchen.

Verminderung: Die Experimente wurden so geplant, dass die Anzahl der Tiere möglichst gering gehalten wird, aber die Ergebnisse trotzdem statistisch auswertbar sind und somit aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geschultem Personal, sowohl Veterinärmediziner als auch entsprechend ausgebildete Tierpfleger, betreut. Eine intravenöse Applikation ist für eine Maus ebenso wenig schmerzhaft wie diese für Menschen ist.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bei der erfolgreichen Bekämpfung von Brustkrebs sind Tumor-infiltrierende T-Zellen essentiell. Für ihre Funktion benötigen diese Zellen einen genau regulierten Zugang zu Eisen. Sowohl ein Zuviel als auch ein Zuwenig davon kann sich negativ auf den Stoffwechsel der T-Zellen auswirken und damit das Tumorwachstum fördern. In diesem Projekt soll untersucht werden, wie Eisen die funktionelle Aktivität von tumorbekämpfenden T-Zellen beeinflusst. Weiters soll das Zusammenspiel zwischen der eisenabhängigen Funktion dieser T-Zellen und therapeutischen Ansätzen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis davon wie tumor-infiltrierende T-Zellen von Eisen beeinflusst werden, kann zur Entwicklung verbesserter therapeutischer Ansätze führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden den Mäusen Tumorzellen implantiert, aus denen ein Tumor wächst. Um die Belastung für die Tiere möglichst gering zu halten werden sie während der gesamten Versuchszeit schmerztherapeutisch behandelt und täglich von geschultem Personal kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Etablierung und Erhaltungszucht der Mausstämme sowie für die Experimente werden 1.500 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Belastung der Tiere wird in diesem Projekt durch die Injektion der Tumorzellen und die damit verbundene Entstehung eines Tumors verursacht. Sobald eine starke Belastung der Tiere auftritt werden die Versuche unverzüglich beendet. Der Zustand der Tiere wird täglich von geschultem Personal kontrolliert.

Verminderung: Die Anzahl der Mäuse wird aufgrund bereits in unserem Labor durchgeführter Projekte so berechnet, dass mit möglichst wenigen Mäusen statistisch signifikante Aussagen getroffen werden können. Sorgfältige Datenaufzeichnungen und die Zusammenarbeit als Gruppe führen dazu dass die Versuche nicht unnötigerweise wiederholt werden müssen und möglichst viele relevante Daten aus einem Versuch gewonnen werden können.

Verfeinerung: Während des ganzen Projekts werden detaillierte Aufzeichnungen geführt, damit die Durchführung von nachfolgenden Projekten vereinfacht und verbessert werden kann und maximale Informationen aus den Versuchen erhalten werden können.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2023 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Der therapeutische Einsatz körpereigener Stammzellen setzt voraus, dass die dem Patienten entnommenen Stammzellen in vitro vermehrt werden. Um die Kulturbedingungen von Zellen den physiologischen Bedingungen im Körper bestmöglich anzugleichen, soll die Sauerstoffkonzentration in den Geweben, welche am häufigsten als Stammzellquelle dienen (Fett und Knochenmark), und jenen, die die höchste Verletzungsrate bei Pferden aufweisen (Sehnen und Knorpel), gemessen werden.

zu erwartender Nutzen: Die erwarteten Erkenntnisse sind für die Optimierung der Kultur von mesenchymalen Stammzellen und damit sowohl für die Forschung als auch für die therapeutische Anwendung von entscheidender Bedeutung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in sediertem Zustand und nach Verabreichung von Lokalanästhetika einer Knochenmarkspunktion, Fettgewebs-, Sehnen-, und Gelenkspunktionen unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

10 Pferde

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die angestrebte Zielsetzung kann nicht durch wissenschaftliche Ersatzmethoden erreicht werden, da physiologische Bedingungen im lebenden Organismus nur in vivo untersucht werden können. Der Versuch dient jedoch zur Vorbereitung von in vitro Experimenten, die dazu beitragen können, zukünftige Versuche am lebenden Organismus zu vermeiden oder zu verringern.

Verminderung: Die für Bestimmung der Sauerstoffkonzentrationen benötigte Tierzahl wurde auf Basis der zu erwartenden individuellen biologischen und altersbedingten Variabilität berechnet und auf die unbedingt erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Bei allen Eingriffen handelt es sich um Routineeingriffe, wobei lediglich minimal invasive Techniken unter Sedierung und Lokalanästhesie angewandt werden und auch eine entsprechende Analgesie zum Einsatz kommt. Nach dem Eingriff werden die Tiere prophylaktisch mit entzündungshemmenden Medikamenten behandelt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Für viele Abhängige ist der Weg aus der Sucht sehr schwierig, da die Konfrontation mit speziellen drogenassoziierten Reizen oft zu einem Rückfall führt. Wir wollen Abhängigen helfen, indem wir die funktionelle Rolle eines Transkriptionsfaktors für den angenehmen Effekt von Drogen untersuchen. Dafür werden wir ein Modell verwenden, in dem die Versuchstiere den Effekt von Kokain mit ihrer Umgebung verknüpfen. Dies könnte zur Identifizierung neuerer Behandlungsziele für die Therapie von Abhängigkeitserkrankungen und andere psychiatrische Erkrankungen führen.

zu erwartender Nutzen: Dies könnte zur Identifizierung neuerer Behandlungsziele für die Therapie von Abhängigkeitserkrankungen und andere psychiatrische Erkrankungen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden dafür eine Injektion mit Kokain erhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das von uns geplante Projekt werden insgesamt 88 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Labortiere ersetzen ist leider nicht möglich.

Verminderung: Für alle Einzelprojekte werden auf Basis von statistischen Verfahren die geringst mögliche Anzahl von Tieren verwendet.

Verfeinerung: Außerdem werden wir die geplanten Experimente soweit verfeinern, dass Stress und andere Belastungen für die Tiere so gering wie möglich bleiben. Unser Projekt entspricht daher dem Konzept der „3R“, sowohl in der Tierhaltung (Sachkundiges Pflegepersonal, Einstreu, und Nistmaterial in den Käfigen, Rückzugsmöglichkeit in den Käfigen, usw.) als auch während der experimentellen Phase. Das bei der Markierung entnommene Gewebe wird für die Genotypisierung verwendet, wodurch sich die Beschwerden für die Tiere minimieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Besamungen von Rindern werden in der tierärztlichen Praxis häufig durchgeführt (ca. 800.000 Besamungen pro Jahr in Österreich). Daher müssen fachkundige Personen in der Technik der Sameneinführung (Besamung) ausgebildet werden. Ziel der Ausbildung ist es, Grundfertigkeiten in der Voruntersuchung von zur Besamung vorgesehenen Rindern, im Umgang mit Tiefgefriersamen und in der Sameneinführung zu vermitteln.

zu erwartender Nutzen: Ausbildung fachkompetenter Personen für die Rinderbesamung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Manipulationen an den Tieren (Untersuchung und Sameneinführung) können mit Unbehagen bzw. Disstress verbunden sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Rinder (n=40)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der gänzliche Verzicht auf Ausbildungseinheiten unter Verwendung lebender Tiere ist nicht möglich.

Verminderung: Die Grundtechniken werden zunächst an einem Simulationsmodell geübt, sodass mit einer geringeren Zahl an Übungseinheiten am lebenden Tier bzw. mit einer geringeren Tierzahl das Auslangen gefunden wird.

Verfeinerung: Durch den Einsatz von Simulationsmodellen in der ersten Ausbildungsphase bleibt das Üben am lebenden Tier fortgeschrittenen Personen vorbehalten. Dies verbessert nicht nur den Lernerfolg der teilnehmenden Personen, sondern verringert auch die Untersuchungszeit pro Tier und trägt somit zu einer Minimierung von Disstress bei.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel des Projektes besteht darin, die Funktion der Eileiter von Kühen bei bedarfsgerechter Fütterung und unter den Bedingungen einer verstärkten negativen Energiebilanz (NEB) zu untersuchen. Weiters soll durch zytologische und molekularbiologische Analyse überprüft werden, ob die zusätzliche Fütterung von Pansen geschütztem Methionin positive Effekte auf die Gesundheit des Endometriums und Eileiters hat.

zu erwartender Nutzen: Der Einsatz der transvaginalen Endoskopie als in vivo-Zugang zum Eileiter soll als minimal-invasive Methode wissenschaftlich etabliert werden. Der Informationsgewinn besteht darin, mehr über die Eileiterfunktion bei unterschiedlichem Energieniveau zu erfahren und die positiven Effekte einer Methionin-Fütterung auf den Eileiter zu untersuchen. Die Rolle des Eileiters bei postpartalen Erkrankungen des Reproduktionstraktes ist bislang wenig untersucht.

zu erwartender Schaden: Mittels Cytobrush-Technik werden wiederholt Proben (Zellmaterial) aus dem Uterus und Eileiter entnommen. Weiters werden mehrmalige Blutprobenentnahmen durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

100 Kühe

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der Effekt der Methioninfütterung kann nur am lebenden Zielorganismus (laktierenden Kühen während der Periode der Belegung) getestet werden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf jene Zahl beschränkt, die erforderlich ist, um eine statistisch aussagekräftige Analyse durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Methoden der Gewinnung von Zellmaterial aus Gebärmutter und Eileiter werden nach derzeitigem Wissensstand der „Good Clinical Practice“ (GCP) durchgeführt. Die Entnahme der Proben erfolgt durch geschulte Tierärzteinnen und Tierärzte und dauert nur wenige Minuten. Zudem erhalten die Tiere während der Probenentnahme ein Lokalanästhetikum (Procainhydrochlorid). Danach werden die Kühe sofort wieder in die Herde verbracht.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Alzheimer-Erkrankung, die häufigste Ursache für Demenz, ist gegenwärtig die größte ökonomische und soziale Herausforderung der westlichen Welt. Es ist deshalb auch nachvollziehbar, dass große Anstrengungen unternommen werden, um Therapiemöglichkeiten zu finden, die im besten Fall die kognitiven Verluste verhindern können oder zumindest eine deutliche Verbesserung der Erkrankung erzielen können. Die Ursachen der Alzheimer-Erkrankungen sind größtenteils noch unbekannt. Aber die Ablagerung von β -Amyloid, Degenerationsfibrillen (NFT) und Tau-Protein sind konsistent nachweisbar und vor allem von letzterem wird vermutet, dass es sich gut als therapeutisches Ziel eignen sollte. Einer der Wege zum Erfolg könnte die Immuntherapie sein. Dabei werden Antikörper so verändert, dass sie gezielt nur an den Tau-Proteinen ankoppeln. Es gibt bereits vielversprechende Studien, die zeigen, dass eine solche Form der Immuntherapie die Bildung von Tau-Protein hemmen und die Tau-Protein Ablagerungen reduzieren kann. Die größte Hürde, die es bei einem solchen Ansatz zu überwinden gilt, ist die immunologische Barriere, die die Blut-Hirn-Schranke darstellt. In den vorangegangenen Experimenten hat der zu testende Antikörper vielversprechende Eigenschaften gezeigt und gibt Anlass zu der Vermutung, dass er diese Barriere überwinden kann. Das Ziel dieses Tierversuches ist es dies im lebenden Tier nachzuweisen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Therapieansatz, der helfen könnte, die kognitiven Einschränkungen von Alzheimer-Patienten signifikant zu vermindern oder zumindest zu verzögern.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden ist einerseits der Schmerz, der durch die Verabreichung der Substanz in die Schwanzvene erzeugt wird, und andererseits der kurze Stress, der durch die dafür notwendige Manipulation entsteht.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da in diesem Experiment die Verteilung im Gehirn und die Bindung an ein pathologisches Protein im Gehirn untersucht wird und das nur im lebenden Tier möglich ist, gibt es derzeit keine andere versuchstiersparende Alternative.

Verminderung: Wie bei jedem Experiment, ist auch der Ausgang dieses Versuches unbekannt, obwohl im gewissen Rahmen vorhersagbar. Da aber eine sehr aussagekräftige Methodik für die Beurteilung der Verteilung von Antikörpern im Gehirn verwendet wird, kann mit einer geringstmöglichen Tieranzahl ausgekommen werden.

Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als auch für die eigentliche Durchführung der Experimente sämtliche nötigen infrastrukturellen Güter vorhanden. Das betrifft insbesondere ausreichend geschultes Fachpersonal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem (z. B. „environmental enrichment“) und physischen Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel des beantragten Tierversuches ist es, ein umfangreiches Verständnis der Immunantwort (Zytokinproduktion von T-Zell-Subtypen) nach protektiver Vakzinierung bzw. Infektion mit *H. meleagridis* bei Hühnern und Puten zu gewinnen.

zu erwartender Nutzen: Die Identifizierung der Zusammenhänge des Immunschutzes stellt neben dem allgemeinen Erkenntnisgewinn über Mechanismen und Funktion des Immunsystems einen bedeutenden Nutzen im Zusammenhang mit der Entwicklung von Vakzinen gegen parasitäre Erkrankungen dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hühner und Puten werden mit attenuierten bzw. virulenten Histomonaden geimpft und/oder infiziert. Aufgrund des Versuchsdesigns werden keine ausgeprägten klinischen Symptome erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Hühner und 33 Puten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ein detailliertes Verständnis der durch *H. meleagridis* ausgelösten T-Zell gesteuerten Immunantwort beim Geflügel kann nur durch Verwendung von lebenden Tieren der Zielspezies erreicht werden. Ein Ersatz des Tierversuchs ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Tierzahl wurde aufgrund statistischer Berechnungen so weit wie möglich vermindert, ohne den wahrscheinlichen Erfolg des Tierversuchs zu gefährden.

Verfeinerung: Aufgrund genau definierter Abbruchkriterien wird unnötiges Tierleid vermieden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es, zu untersuchen, inwieweit Mykotoxine die Darmbarriere unterbrechen und die Verfügbarkeit von Nährstoffen im Darm erhöhen und somit das Infektionsgeschehen von Campylobacter beeinflussen.

zu erwartender Nutzen: Der zu untersuchende Erreger hat Auswirkungen auf die Darmgesundheit, wobei viele Aspekte der Interaktion von *C. jejuni* mit dem Darm von Hühnern noch unbekannt sind. Die Untersuchung der Campylobacter-Darm-Interaktion, im Kontext einer Mykotoxinpräsenz, ist die Voraussetzung, um wirksame Gegenstrategien zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mittels Kropfsonde mit Campylobacter inokuliert. Es werden keine klinisch auffälligen Symptome erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 Broiler

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Der komplexe Prozess der Campylobacter-Mykotoxin-Interaktion kann nur an lebenden Tieren erfolgen. Es ist daher unmöglich, den Tierversuch durch Alternativmethoden zu ersetzen.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um das gesetzte Ziel zu erreichen.

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu verhindern. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Der Gesundheitsstatus der Tiere wird laufend von qualifiziertem Personal beobachtet und regelmäßig klinisch untersucht.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden ist es, das Potential von Schleifendiuretika zur Behandlung von Angst- und Anfallserkrankungen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die hier beantragten Versuche dienen zur detaillierten Analyse von neuen Wirkstoffen, die nur eine sehr geringe diuretische Wirkung mit einer starken anxiolytischen oder antikonvulsiven Wirkung verbinden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere besteht durch intraperitoneale und intravenöse Injektionen, wobei keine Stress- oder Schmerzverursachenden Substanzen eingesetzt werden. Einige Tiere werden anästhesiert und erhalten intrazerebrale Elektroden implantiert. Diese Tiere werden anschließend in Anfallsmodellen getestet, die eine mittlere Belastung der Tiere darstellen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 455 Mäuse in insgesamt 30 Monaten untersucht.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Durch die Narkose und die postoperative Schmerzbehandlung wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Durch die Verknüpfung mehrerer Experimentreihen und genaue statistische Zwischenevaluationen werden nur so viel Tiere wie absolut notwendig behandelt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Nicht-invasive sonografische Messung der Reifestadien von Gerbilembryonen bei überlappender Trächtigkeit und Laktation.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse dienen der Grundlagenforschung im Bereich der Verhaltensphysiologie sowie dem Verständnis der Keimruhe bei überlappender Trächtigkeit und Laktation wie es bei Nagetieren üblich ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Kurzfristiges Unbehagen beim Fixieren während der Sonografie sowie beim Auftragen von verdünntem Alkohol und dem Ultraschallgel am Bauch.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Gerbils (*Meriones unguiculatus*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da es in der Studie um Jungenaufzucht sowie um die Ausbildung von Studierenden geht, gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinen alternativen Forschungsansatz.

Verminderung: Die Tierzahl konnte durch die parallele bzw. die erneute Verwendung von Tieren reduziert werden.

Verfeinerung: Moderne Käfigsysteme, abwechslungsreiches Enrichmentmaterial sowie spezies-angepasste Futtermittel werden eingesetzt. Die Manipulationen an den Tieren werden fachgerecht und so schonend wie möglich durchgeführt sowie auf das absolut notwendige Minimum reduziert. Durch das Augenmerk auf das natürliche Verhalten der Gerbilpaare bei der Jungenaufzucht werden Störungen und Belastungen minimiert und vermieden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden, ist es, eine Gentherapie für Anfallserkrankungen zu entwickeln. Sehr viele Anfallserkrankungen sind derzeit nicht ausreichend behandelbar.

zu erwartender Nutzen: Die beantragten Experimente dienen zur Validierung bestehender Daten und der Vorbereitung der klinischen Prüfung (Phase 1).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dazu ist es notwendig Elektroden und Führungskanülen zu implantieren und Krampfanfälle durch bipolare Stimulation auszulösen. Für weiterführende Analysen des Gehirns wird Gewebe nach Perfusion und Tötung von narkotisierten Tieren gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 42 Ratten in insgesamt 30 Monaten untersucht.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Durch die Narkose wird die Stress- und Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Durch die Verknüpfung mehrerer Experimentreihen und genaue statistische Zwischenevaluationen werden nur so viel Tiere wie absolut notwendig behandelt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Bruton's-Tyrosin-Kinase (BTK) ist ein Eiweiß und der wichtigste Baustein des B-Zell-Rezeptors. Eine übermäßige Bildung dieses Rezeptors ist eine typische Erscheinung bei vielen Krebserkrankungen der Blutzellen, weil dadurch der natürliche Zelltod verhindert wird. Die Inhibierung von BTK stellt damit ein bedeutendes therapeutisches Ziel für die Behandlung dieser Erkrankungen dar. Einer dieser chemischen Wirkstoffe zur Inhibierung von BTK ist Ibrutinib. Ibrutinib bindet kovalent und irreversibel an BTK. Der Wirkstoff selbst ist üblicherweise sehr gut verträglich und seine Wirksamkeit wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien untersucht. Die generelle Ansprechrate auf Ibrutinib-Behandlung von Patienten beträgt zwischen 23% und 81%, aber es hat sich herausgestellt das Mutationen einen hohen Einfluss auf die Wirksamkeit von Ibrutinib haben. Die Verhinderung der Bindung von Ibrutinib an seinem therapeutischen Wirkort gilt als einer der Hauptgründe für die beobachtete Schwankung der Ansprechrate. Deshalb erscheint die Vorhersagbarkeit der Wirksamkeit einer Ibrutinib-Therapie angesichts dieser hohen Schwankungsbreite und der damit einhergehenden Gefahr des Zeitverlustes und damit verbundenen wirtschaftlicher Faktoren als höchst wünschenswert. Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit der Therapie vorherzusagen ist die Untersuchung ob Ibrutinib an seinen Wirkort auch tatsächlich bindet. Hierzu wären nicht-invasive, funktionelle bildgebende Verfahren wie zum Beispiel die Positronen Emission Tomographie (PET) unter Verwendung von mit BTK spezifisch interagierenden, radioaktiv markierten Substanzen (PET-Tracer) potentiell sehr gut geeignet. Ein erster Schritt zur Etablierung eines solchen in vivo Bildgebungsverfahrens und zur Entwicklung von BTK-spezifischen PET-Tracern ist die Überprüfung, ob eine eventuell vorhandene Aktivierung des BTK-Signalweges überhaupt mittels PET detektiert werden kann. Hierzu soll ein subkutanes Tumormodell zum Einsatz kommen bei dem, ausgehend von derselben Ursprungszelllinie (HT1080, humanes Fibrosarkom) jeweils eine Linie vorliegt, die BTK bildet und eine, die BTK nicht bildet. In in vitro-Versuchen wurde dieses Tumormodell bereits untersucht und das Prinzip für eine PET-Bildgebung erarbeitet. Dabei stellte sich heraus, dass die intrazelluläre Lage von BTK eine signifikante Herausforderung für eine PET-Bildgebung ist. Ein direkter Ansatz zur PET Bildgebung mit einem BTK-sensitiven PET-Tracers wäre zwar durchaus denkbar, jedoch ist aufgrund der intrazellulären Lage von BTK nur mit einem geringen PET-Signal zur Detektion zu rechnen. Beim direkten Ansatz könnte so ein positives Signal von im Organismus

zirkulierendem, ungebundenem PET-Tracer im Blut überdeckt werden und somit ein falsch-negatives Ergebnis auftreten. Die bei PET-Tracern üblicherweise verwendeten kurzlebigen Radionuklide schränken den Handlungsspielraum bezüglich Akkumulation im Zielort und Elimination aus dem Organismus zusätzlich signifikant ein. Daher ist im vorliegenden Projekt ein indirekter Ansatz unter Verwendung der Bioorthogonalen Chemie („Click-Chemie“), also selektive Reaktionen, die rasch im Körper stattfinden. Die PET Bildgebung erfolgt in diesem Falle in zwei getrennten und unabhängigen Schritten. Im ersten Schritt wird ein nicht-radioaktives Molekül (ein sogenannter Marker) verabreicht, der an die gewünschte, molekulare Zielstruktur (BTK) bindet. Nach einem ausreichendem Zeitintervall zur spezifischen Anreicherung des Markers im Zielgewebe und dessen Elimination aus nicht-Zielstrukturen aus dem Organismus erfolgt in einem zweiten Schritt die eigentliche PET Bildgebung unter Verwendung eines radioaktiven markierten PET-Tracers, der ausschließlich an den vorher verabreichten Marker mittels bioorthogonaler Chemie bindet. Dieser Ansatz erscheint als der derzeit erfolgversprechendste um die Fragestellung beantworten zu können. Als nicht-radioaktiver Marker sollen im vorliegenden Projekt zwei mit unterschiedlichen trans-Cyclooctenen (TCO) konjugierte Ibrutinib-Verbindungen (entspricht dem Marker) zum Einsatz kommen. Die eigentliche PET Bildgebung erfolgt unter Verwendung radioaktiv markierter Tetrazine. Aus vorangegangenen Projekten konnten fünf radiomarkierte Tetrazine identifiziert werden, welche für dieses Projekt als höchstmöglich geeignet erscheinen. Ziel dieses Projektes ist es die Grundlagen für ein Verfahren zur PET-Bildgebung zu erarbeiten. Hierzu sollen unter Verwendung des angesprochenen Tumormodells in immunsupprimierten Versuchsmäusen und ausgehend von Daten aus in vitro Studien einerseits die zwei unterschiedlichen Marker in verschiedenen Dosierungen, sowie fünf radioaktiv markierte Tetrazine kombiniert werden um unter den vorgesehenen Prüfsubstanzen diejenige mit der besten Eignung zur PET Darstellung der vorhandenen BTK-Überaktivierung festzustellen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnoseansatz, der helfen soll, dass die wahrscheinliche Effizienz eines Chemotherapeutikums vor der Therapie geklärt wird. Dies würde menschliches Leid und nicht zuletzt Kosten einsparen, bei einer Erhöhung der generellen Heilungschancen, durch Minimierung eines eventuellen Zeitverlustes bei der Findung der richtigen Therapie (personalisierte Medizin).

zu erwartender Schaden: Die Generierung von Tumoren in Mäusen kann mit Schmerz verbunden. Deshalb ist eine tägliche und genaue Kontrolle der Versuchstiere nötig, um im Fall des Falles eingreifen zu können. Für einen Untersuchung mittels Positron-

Emissions-Tomografie wird dem jeweiligen Tier eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

280 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Für das in diesem Versuch angestrebte Erkenntnisziel gibt es derzeit keine andere versuchstiersparende Alternative.

Verminderung: Wie bei jedem Experiment, ist auch der Ausgang dieses Versuches unbekannt, obwohl im gewissen Rahmen vorhersagbar. Die Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist aber eine der Experimentalmethoden, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt.

Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als auch für die eigentliche Durchführung der Experimente sämtliche nötigen infrastrukturellen Güter vorhanden. Das betrifft insbesondere ausreichend geschultes Fachpersonal mit langjähriger Erfahrung, als auch alle Hilfsmittel, die zur Abwehr von psychischem (z. B. „environmental enrichment“) und physischen Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde im Jahr 2012 weltweit bei 14,1 Millionen Menschen eine Krebserkrankung diagnostiziert. 8,2 Millionen Patienten starben an dieser Krankheit. Die WHO geht davon aus, dass bis zum Jahr 2030 die Zahl der jährlich neu diagnostizierten Krebsfälle auf 22 Millionen ansteigen wird. In Österreich wurde im Jahr 2014 bei 38.908 Menschen eine Krebsneuerkrankung dokumentiert, wobei Männer mit 20.361 gemeldeten Fällen häufiger betroffen sind als Frauen, bei denen 18.547 Fälle dokumentiert wurden. Bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung im Jahr 2014 zum Tod. Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache.

zu erwartender Nutzen: Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und mit Hilfe modernster Technologie Medikamente zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Tierversuche haben zum Ziel, das menschliche Immunsystem und die menschliche Krebserkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können.

zu erwartender Schaden: Die Tiere werden in diesen Versuchen einer mittleren bis schweren Belastung ausgesetzt. Aus diesem Grund wird für dieses Projekt mit dem Schweregrad schwer beantragt.

2. Art und Anzahl der Tiere

5.004 Mäuse für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 4 Jahren

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da sich die komplexen Zusammenhänge einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort derzeit nur in vivo untersuchen lassen.

Verminderung: Es wird darauf geachtet, die Belastung der Tier möglichst gering zu halten und immer die kleinstmögliche Anzahl an Versuchstieren einzusetzen. Die Versuchsdauer wird so gering wie möglich gehalten.

Verfeinerung: Um die auftretenden Belastungen für das Tier weiter zu reduzieren, werden die Methoden zur Durchführung und Auswertung der Versuche laufend an den neuesten Stand von Wissenschaft und Technik angepasst.

Eine rückblickende Bewertung ist am Ende jedes Versuchsjahres sowie nach Abschluss des Projektes (Bewilligungsdauer 4 Jahre) vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie sollen C57Bl/6 Mäuse Hilflosigkeit erlernen, die mittels Active Avoidance Test kontrolliert wird. Nur Tiere, die die Hilflosigkeit erlernt haben, werden im Anschluss einmalig mit einer Testsubstanz behandelt und 24 Stunden später erneut im Active Avoidance Test auf ihre Hilflosigkeit untersucht. Mit dieser Studie wird es möglich sein, die Wirksamkeit der Testsubstanz gegen erlernte Hilflosigkeit und damit einem Symptom von Depressionen zu testen.

zu erwartender Schaden: Durch die einmalige intraperitoneal Injektion und die Testsubstanz Ketamin entsteht für die Tiere kein Stress, Schmerz oder Leid. Alle Tiere, die die Hilflosigkeit erlernen sollen, werden dadurch Stress, jedoch keinen Schmerz und durch die Dauer und hohen Anzahl an Wiederholungen der Prozedur auch Leid erfahren. Tiere die ausschließlich im Active Avoidance getestet werden ohne die Hilflosigkeit erlernt zu haben, wird nur kurzzeitig Stress jedoch kein Schmerz und somit auch kein Leid zugeführt.

zu erwartender Nutzen: Die Depression ist eine psychische Erkrankung, bei der eine gedrückte Stimmung, Interessen- und Freudlosigkeit sowie Antriebslosigkeit im Vordergrund stehen. Sie tritt sehr häufig auf, nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind weltweit mehr als 350 Millionen Menschen davon betroffen. In Österreich leiden zwischen 10 und 25 Prozent der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens einmal an Depression. Bei einer Depression ist der Stoffwechsel des Gehirns verändert. Der Serotonin- und Noradrenalin Spiegel ist im Vergleich zu Gesunden niedriger. Die Ursache dafür ist unbekannt, wahrscheinlich spielt aber eine erbliche Vorbelastung eine große Rolle, weshalb sich eine familiäre Häufung depressiver Erkrankungen nachweisen lässt. Auch andere Faktoren, wie seelische Traumen, gesellschaftliche Umstände und Lebensereignisse, sind von großer Bedeutung. Eine Depression lässt sich nicht auf eine einzelne Ursache zurückführen. Meist sind verschiedene Faktoren beteiligt, die erst im Zusammenspiel eine Depression hervorrufen. Medikamente gegen Depression greifen derzeit meist in das noradrenerge und/oder serotoninerge Transmittersystem des Gehirns ein. Fast alle Antidepressiva haben eine verzögerte Wirkung die erst ca. 1 bis 3 Wochen nach dem Beginn der Behandlung zu beobachten ist. In dieser Studie soll daher ein bereits

zugelassenes Medikament auf seine Wirksamkeit gegen Depressionen im Tiermodell getestet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 105 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind Wildtyp (C57BL/6) Tiere im Alter von ca. 12 Wochen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen Depression zu testen, ist es erforderlich Tiermodelle zu entwickeln um diese im Anschluss zur Austestung neuer Medikamente einsetzen zu können. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen können zwar Ansätze liefern, für weitere Schritte müssen jedoch Tiermodelle zum Einsatz kommen, um möglichst vergleichbare Resultate zum Menschen zu erzielen.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 45 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich, da die erlernte Hilflosigkeit nur von ca. einem Drittel der Tiere erfolgreich erlernt wird.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. April 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel der Studie ist es, die Ursache für die Entstehung von allergischem Asthma aufzuklären. Allergisches Asthma ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen von der zwischen 4 bis 10% der Bevölkerung betroffen sind. In vielen Studien konnten Lymphozyten aus dem Lungengewebe isoliert werden, die durch ihre Gedächtnisfunktion wahrscheinlich für den chronischen Verlauf dieser Erkrankung verantwortlich sind. Die Rolle dieser Gedächtniszellen in der Lunge soll hier weiter untersucht werden und geklärt werden, warum diese Zellen zeitlebens in der Maus vorhanden sind.

zu erwartender Nutzen: Wir hoffen, Wege zur Entfernung dieser speziellen T-Lymphozyten zu finden und dadurch allergisches Asthma ursachenseitig zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu diesem Zwecke wird in Mäusen durch Allergene allergisches Asthma ausgelöst. Nach verschiedenen Stadien des allergischen Asthmas (akut oder chronisch) werden diese Gedächtniszellen isoliert und deren Funktion charakterisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

2.249 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Maus ist die Säugetierart, die die beste Bandbreite immunologischer und molekularer Untersuchungsmöglichkeiten bietet. Mausmodelle für allergisches Asthma werden seit 1994 verwendet, eine Provozierung allergischer Krankheiten beim Menschen ist nicht erlaubt. Es gibt keine alternativen in vitro Modelle, die alle Elemente des Immunsystems von Säugetieren vereinen und keine Alternative, die die Komplexität der Mechanismen simuliert, wie sie bei Asthma vorkommen. Im Moment ist zu wenig Wissen über dieses System vorhanden, um Computersimulationen zu verwenden.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde durch Poweranalysen auf ein Minimum reduziert, die Techniken so verfeinert, um den Tieren möglichst wenig Leid zu verursachen.

Verfeinerung: Wo es möglich ist, werden in vivo Untersuchungen durch solche mit geringerer Beeinträchtigung ersetzt oder in vitro Methoden angewendet. Alle Verfahren, die angewendet werden, entsprechen den wissenschaftlichen Kriterien.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In dieser Studie sollen C57Bl/6 Mäuse für 24 bzw. 48 Stunden gefastet werden um dadurch Autophagieprozesse im Körper auszulösen. Nach der Fastenzeit werden die Tiere euthanasiert und unterschiedliche Gewebe entnommen.

zu erwartender Schaden: Die Kontrolltiere werden ausschließlich durch eine Pentobarbitalinjektion euthanasiert um Gewebe zu gewinnen. Alle Tiere die gefastet werden, werden starken Hunger haben und somit Stress und Leid ausgesetzt sein, da den Tieren die Nahrung verwehrt wird.

zu erwartender Nutzen: Um grundsätzliche Prozesse der Autophagie zu untersuchen, sollen in diesem Projekt C57Bl/6 Mäuse für unterschiedliche Zeiten gefastet werden, um damit Autophagie zu induzieren. Durch die unterschiedlichen Zeitpunkte der Euthanasie wird es möglich sein, Autophagie unterschiedlicher Stadien in den Geweben zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 24 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche wildtyp (C57BL/6) Mäuse im Alter von ca. 10 Wochen verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Parkinsonkrankheit entwickeln zu können, müssen Zielstrukturen erkannt und diese auf ihre physiologische Funktion untersucht werden. Nur dann ist es möglich spezifische Medikamente gegen die Krankheit zu entwickeln.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 8 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie ausreichend, da die Gewebe biochemisch auf RNA- und Proteinebene analysiert werden sollen.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte oder verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und

täglich beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2019 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verbesserung des Wohlergehens der Tiere und Produktionsbedingungen für die zu landwirtschaftlichen Zwecken aufgezogenen Tiere

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel der Studie ist es zu untersuchen, ob die präventive Verabreichung eines kommerziell erhältlichen, homöopathischen Arzneimittels gegen Absetzdurchfall bei Schweinen in einem Bestand mit regelmäßig auftretenden Durchfallproblemen bei Ferkeln eine ausreichende Besserung des Problems bewirken kann.

zu erwartender Nutzen: Durch den erfolgreichen präventiven Einsatz von homöopathischen Arzneimitteln gegen das Auftreten von Absetzdurchfall kann einerseits die Gesundheit der Tiere selbst erhalten und so Leiden verringert werden. Andererseits kann auch der Einsatz von Antibiotika und Zinkoxid minimiert bzw. eventuell vermieden werden, was zu einer Verringerung der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beitragen und zu einer Entlastung der Böden mit Schwermetallen führen würde.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Applikation des Arzneimittels erfolgt durch Aufsprühen auf das Gesäuge der Sau und auf die Rüsselscheibe der Absetzferkel. Nebenwirkungen sind laut Herstellerangaben nicht bekannt.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Ferkel (Hausschwein; *Sus Scrofa domestica*)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Für die geplante Anwendungsbeobachtung stehen keine alternativen Testmethoden zur Verfügung, da die Wirkung nur am lebenden Tier beobachtet werden kann.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere in dem beantragten Projekt wird auf das statistisch berechnete Minimum reduziert. Zur Fallzahlberechnung wurden bisherige Erfahrungen zur Wachstumsleistung der Tiere im Bestand verwendet.

Verfeinerung: Durch die Wahl der Methoden und die Sachkunde des durchführenden Personals wird sichergestellt, dass die Belastung der Tiere auf ein Minimum beschränkt wird. Die Tiere werden in der gewohnten Umgebung gehalten und laufend beobachtet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Projekt zur Erforschung der Rolle von Thrombozyten und Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) in entzündlichen Erkrankungen mit Hilfe von Mausmodellen dient in erster Linie dazu mehr über die Interaktion von Zellen, die an der Immunabwehr beteiligt sind, zu lernen. Dies kann Implikationen haben auf Therapieansätze, die im speziellen die Thrombozyten betreffen. Auf der anderen und vielleicht wichtigeren Seite werden spezifisch Effekte von PI3K Defizienz und pharmakologische Blockierung dieses wichtigen Signalweges, der in der Tumorentstehung eine wichtige Rolle spielt, untersucht. Es soll geklärt werden, ob diese Antitumorbehandlung negative Auswirkungen auf die thrombozyten-spezifische Immunantwort im Patienten haben könnte. Desweiteren ist das Zusammenspiel von Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen maßgeblich an der Entstehung von Thrombosen beteiligt. Basierend auf den Ergebnissen, die wir durch die Experimente erhalten haben, die mit dem bestehenden Tierversuchsantrag durchgeführt worden sind, erwarten wir einen großen Effekt auf die Entstehung von Thrombosen, wenn die Funktion dieser Zelltypen moduliert wird. **Daher ist es Ziel dieser Ergänzung des bestehenden Tierversuchsantrags gezielt die Funktion dieser Zelltypen zu verändern und die Auswirkung auf die Entstehung von Thrombosen zu analysieren. Dies kann den Ausgangspunkt für neue Therapieansätze positiv beeinflussen.**

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, insgesamt 3300

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Im Rahmen des Projektes werden vermehrt in vitro Ansätze verwendet, die dann auch ergänzend zu den in vivo Experimenten eingesetzt werden können. Die benötigte Tierzahl wurde mittels Fallzahlberechnung so gering wie möglich kalkuliert, wobei eine Verminderung durch begleitende statistische Analysen angestrebt wird. Des Weiteren wird eine Verminderung der Anzahl durch eine Standardisierung gewährleistet. Die Haltung der Tiere erfolgt nach den FELASA Richtlinien in einem „enriched environment“.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2018 **sowie bis spätestens 30. April 2020** vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Laut WHO betrifft Hungersnot weltweit jeden achten Menschen. Im Zustand der Mangelernährung sind diese Personen besonders anfällig für Infektionskrankheiten. Leider gibt es bisher nur wenige Studien, die den Einfluss von Mangelernährung auf Infektionskrankheiten untersucht haben. So empfehlen beispielsweise die internationalen Behandlungsrichtlinien, bei unterernährten an Blutarmut leidenden Kindern, eine Supplementation mit Eisen und Folsäure. Dies hatte jedoch laut einer klinischen Studie zur Folge, dass die Sterblichkeit von Kindern an Malaria und bakteriellen Infektionen dramatisch anstieg. Das ist insofern von Bedeutung, da ein Eisenmangel (aufgrund der reduzierten Proliferation von Immunzellen) als auch ein Eisenüberschuss (aufgrund negativer regulatorischer Effekte auf zelluläre Immuneffektorwege) die Anfälligkeit gegenüber Infektionen verändern können. Dazu kommt, dass die meisten Mikroben Eisen als essentiellen Wachstumsfaktor benötigen. Demgegenüber führt ein persistierender Eisenmangel in der Kindheit zu geistiger Retardierung und Entwicklungsstörungen. Vor diesem Hintergrund erscheint eine prophylaktische Supplementation dieser zwei Ionen zur Verhinderung von eventuellen Mangelerscheinungen im Hinblick auf Infektionen unter Umständen problematisch. Diesbezügliche Daten wie Infektionsverlauf, Eisenstoffwechselfparameter und systemische Verteilung von Immunzellen sowie deren Funktionalität gibt es derzeit in Hinblick auf diverse Pathogene weder in klinischen Studien noch im Tiermodell.

zu erwartender Nutzen: Es ist also von größter Bedeutung, die Problematik der Mangelernährung und die Rolle des Eisenhaushaltes im Hinblick auf das Infektionsrisiko und die Immunfunktion in geeigneten Tiermodellen zu untersuchen, um daraus wichtige Schlüsse für die Optimierung von Prophylaxen und Therapien (Eisensubstitution) in den betroffenen Regionen ziehen zu können. Im Laufe dieses Modells untersuchen wir auch weitere Einflussfaktoren wie die Rolle von Catecholamine während einer Infektion. Zusammenfassend ist dieses Projekt von größter klinischer Relevanz und soll helfen wichtige Fragen in Bezug auf den Eisenstoffwechsel und Infektion zu lösen und somit vielen Millionen Menschen helfen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Konfrontation mit einem infektiösen Erreger kann im Rahmen der Immunantwort zur Grippe-ähnlichen Symptomen sowie einer kurzfristigen Reduktion der Trinkwasser- und Nahrungsaufnahme der Versuchstiere führen. Jedoch werden unsere Mäuse von geprüften Tierpflegern und -innen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

580 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Vordaten konnten bereits in Zellkultur gewonnen werden. Die bereits vorhandenen Daten konnten eine wichtige Rolle einer Mangelernährung während einer Infektion feststellen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf der Grundlage von Vorprojekten und Literatur so gewählt, dass eine statistisch valide Aussage bei einer möglichst geringen Anzahl an Tieren möglich ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden bei Versuchsende in tiefer Allgemeinnarkose getötet. Sollten in einem Experiment die vordefinierten Abbruchkriterien erreicht werden, werden dennoch alle relevanten Parameter bestimmt und wertvolle Daten erhoben. Des Weiteren wird eine genaueste Dokumentation über die Experimente stattfinden, um so möglichst viele Informationen daraus zu gewinnen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Oktober 2017 **sowie bis spätestens 30. Dezember 2018** vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die akute Leukämie ist die Folge einer fehlerhaften Regulierung von Transkriptionsfaktoren. CEBP und PU.1 sind zentrale Transkriptionsfaktoren für die Steuerung der Blutentwicklung. Geringe Störungen haben dramatische Konsequenzen, wie Stammzelldefekte, Differenzierungsdefekte und Entstehung von Leukämie und Lymphomen. Unser Projekt zielt darauf ab, die Bedeutung der CEBP-PU.1 Achse in der Entstehung von Leukämie zu verstehen. Diese Ergebnisse sind wichtig um eine zielgerichtete Leukämie-Therapie zu entwickeln. Um die funktionelle Wirkung von CEBP-Faktoren auf PU.1 in der Blutentwicklung zu untersuchen, haben wir ein Mausmodell entwickelt in dem die CEBP Bindungsstellen in einem „Enhancer“ des PU.1 Gens mutiert sind und dadurch die CEBP-PU.1 Achse spezifisch gestört ist.

2. Anzahl und Art der Tiere

Insgesamt werden **1000 Mäuse** unterschiedlichen Genotyps benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

In sämtlichen Experimenten werden Schmerz- und Stresssituationen für die Tiere vermieden: Tiere werden täglich von geschultem Personal kontrolliert und bei Anzeichen einer Leukämieentwicklung (eingeschränktes Ess-, Trink- und Bewegungsverhalten=Abbruchkriterien) schmerzlos euthanasiert, die Leukämiezellen entnommen und in vitro untersucht. Es werden daher keine Experimente am lebenden Tier durchgeführt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Seit 2013 gilt Adipositas in den USA offiziell als Krankheit und ist ein Hauptrisikofaktor für zahlreiche Folgeerkrankungen, wie Diabetes, Fettleber, Arteriosklerose, Bluthochdruck, Schlaganfall und bestimmte Krebsformen. Weltweit sind derzeit mehr als 1,5 Milliarden Menschen übergewichtig, davon mehr als 300 Millionen fettleibig. Adipositas ist dadurch zu einer der größten Herausforderungen für nahezu alle Gesundheitssysteme der Welt geworden. Ziel des Tierversuches mit dem Titel „Rolle der Hämoxygenase-1 in Adipozytendifferenzierung“ ist es, den Einfluss der Hämoxygenase-1 (HO-1) auf die Fettentstehung in den unterschiedlichen Fettdepots (subkutan gegen viszeral) zu untersuchen. Dem Enzym HO-1 wird eine große Bedeutung als Schutzfaktor mit zahlreichen anti-inflammatorischen Eigenschaften zugeschrieben. Interessanterweise konnten Studien auch zeigen, dass eine mit Chemikalien erzielte systemische HO-1 Aktivierung Adipositas und Diabetes in Mäusen und Ratten bessern kann. Diese Daten lassen vermuten, dass HO-1 eine wichtige Rolle im Säurerstoffwechsel spielen könnte. Alle bisher durchgeführten Studien haben aber schwere Limitationen: 1. die systemische (nicht organ-/zelltyp-spezifische) und 2. die nicht HO-1 spezifische Wirkung der verwendeten Chemikalien.

zu erwartender Nutzen: Im vorgelegten Tierversuch planen wir, mit einem konditionalen Mausmodell das Enzym Hämoxygenase-1 gezielt in den Präadipozyten der Maus überzuexprimieren. Dadurch wird es erstmals möglich, die physiologische Rolle des Moleküls in der Adipozytenentwicklung zu verstehen. Von diesem besseren Verständnis erwarten wir uns als Nutzen des Tierversuches im besten Fall auch Grundlagen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung dieser stark zunehmenden Krankheitsbilder.

zu erwartender Schaden: Der Tierversuch bedingt keine Operationen oder länger anhaltende Schmerzen. Die Belastung der Mäuse ist als gering einzustufen. Als Versuchstiere werden insgesamt maximal 124 genetisch manipulierte Mäuse eingesetzt. Die Mäuse der Versuchsgruppen werden durch Kreuzung des konditionalen HO-1^{fl/+} Stammes mit einer PDGF Receptor alpha Cre Mauslinie gezüchtet. Zur Züchtung der 124 männlichen experimentellen Tiere werden statistisch 489 Nachkommen benötigt. Da es zu einer leicht abweichenden Verteilung der

Geschlechter und Genotypen bei den Nachkommen kommen kann, werden für das Projekt 500 Mäuse veranschlagt.

2. Anzahl und Art der Tiere

Basierend auf unserem Ansuchen um Erhöhung der Tierzahl um 300 Mäuse beträgt die neue Gesamtzahl an veranschlagten Tieren 800 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung).

Vermeidung: Ziel der Studie ist es, den Einfluss der Präadipozyten-Hämoxigenase auf Adipogenese zu studieren. Im Tierreich ist die Hämoxigenase-1 nur bei Plazentatieren zu finden. Mäuse sind die am niedrigsten entwickelten Tiere, an denen daher die geplanten Versuche vorgenommen werden können. Darüber hinaus sind Mäuse derzeit immer noch die einzige Wirbeltierspezies in der Gene einfach zelltyp-spezifisch ein- und ausgeschaltet werden können. Zellkultursysteme für Adipozyten können das Mausmodell nicht ersetzen, da in vitro differenzierte Zelllinien sich mit ihrer multilokulären Fettverteilung erheblich von reifen Adipozyten im Fettgewebe unterscheiden. Desweiteren kann man mittels Zelllinien keine Aussage über Fettdepotspezifische Unterschiede treffen und primäre Vorläuferzellen aus Fettdepots von Wildtyp Mäusen sind bereits zur Differenzierung vorprogrammiert, wodurch mögliche Effekte übersehen werden könnten. Daher existieren für den vorgelegten Tierversuch keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung: Um die Variabilität der Ergebnisse möglichst gering zu halten, werden alle Versuche standardisiert durchgeführt. Diese Vorgangsweise garantiert nicht nur eine internationale wissenschaftliche Vergleichbarkeit, sondern ermöglicht auch eine Reduktion der Anzahl benötigter Mäuse. Unterstützt von der Verwendung geeigneter statistischer Methoden hilft diese Vorgangsweise -unter Einhaltung der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt- die Anzahl der benötigten Tiere möglichst gering zu halten. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zell-Kultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

Verfeinerung: Die Versuche werden unter möglichst stressfreien Bedingungen durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch „bekannte“ Gesichter sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Geräusche, Gerüche, Licht, Luftfeuchtigkeit) sollen Dystress jeglicher Art möglichst vermeiden helfen. Damit einhergehen auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl benötigter Versuchstiere.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Duktales Adenokarzinom des Pankreas (Bauchspeicheldrüsenkrebs) ist eine der aggressivsten Krebsformen und betrifft jedes Jahr etwa 70.000 neuerkrankte Patienten in der EU. Die Prognose für Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs ist gering, da es im Grunde, neben der Operation, wie einer chirurgischen Entfernung, keine wirksame Therapie gibt. Aktuelle chemotherapeutische und zielgerichtete Medikamente sind bei der Verbesserung der Überlebensrate von Patienten unwirksam und werden nur mehr in Verbindung mit einer palliativen Therapie verwendet. Der derzeitige Mangel an effektiven Therapien kommt von der Tatsache, dass die Biologie äußerst komplex ist und ausreichende experimentelle Werkzeuge für neue therapeutische Targets nicht verfügbar waren. Das Ziel ist die Identifizierung und Bewertung neuer Ziele für die Entwicklung von wirksamen Therapien.

zu erwartender Nutzen: Zu verstehen, wie Bauchspeicheldrüsenkrebs reguliert wird und welche Faktoren die Entstehung beeinflussen ist deshalb von größter Wichtigkeit um die Krankheit besser zu verstehen und neue Therapieoptionen zu etablieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden unter Narkose Zellen, welche zur Bildung von soliden Tumoren führen, in die Bauchspeicheldrüse injiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2700 Mäuse verwendet (Erhöhung um 1500 Mäuse).

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: In vivo Forschung ist für die Untersuchung von Mechanismen von Krebserkrankungen unerlässlich. Alternative Methoden, wie in vitro Zellkulturen sind immer vorzuziehen, wenn sie die gleichen Informationen bieten können wie in vivo Modelle, aber der Kontext des gesamten Organismus jedoch kann nicht ohne Rückgriff auf die Arbeit mit lebenden Tieren modelliert werden. Es werden nur solche Fragen im tiermedizinischen Experiment untersucht, welche sich nicht in in vitro Zellkulturmodelle überprüfen lassen. Zusätzlich werden alternative Modelle, basierend auf Krebsgenomsequenzierungsdaten analysiert und erforscht.

Verminderung: Die geplanten Tierversuche basieren auf Ergebnissen vorangegangener Tierversuche unter Verwendung von etablierten und international

anerkannten Mausmodellen. Aus diesem Grund wurden experimentelle Protokolle mit Verwendung von Tieren entwickelt, die sowohl die Anzahl der notwendigen Tiere als auch Schmerz, Unannehmlichkeiten, Stress und Belastungen minimieren. Die Verwendung von Tieren erfolgt unter den höchsten ethischen Standards und unser Antrag entspricht seinen wissenschaftlichen Zielen.

Verfeinerung: Die Haltungs- und Pflegebedingungen der Tiere entsprechen den eingeforderten Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise nach international anerkannten Protokollen durchgeführt werden. Die Erfahrung des geschulten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler ist eine Grundvoraussetzung, dass die Anzahl der Tiere sowie die Schmerzen, der Leiden und Ängste der Tiere so gering wie möglich gehalten werden.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Ziel Versuch 1: Dient der Etablierung eines geeigneten Tiermodells um einen Vergleich der unterschiedlich therapeutischen Wundauflagen in Bezug auf Wundheilung von oberflächlichen Hautläsionen vergleichen zu können. Ziel Versuch 2: Ziel dieses Versuches ist es einen Proof of Concept im Tiermodell zu starten um zu testen, ob die neue Wundauflage mit der Wundauflage aus Mexiko in Wirkung und Sicherheit vergleichbar ist, sowie eine Modifizierung der Anwendung in Bereich Monitoring von Wundheilungsprozessen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Etablierung der Wundauflage kommt es zu einer besseren Patientenzufriedenheit (Schmerzreduktion bei Verbandswechsel und eventuell eine Reduzierung der Anzahl der Verbandswechsel). Weiters können neue Erkenntnisse im Bereich der Wundheilung gewonnen werden, welche auf neue Wundauflagen umgesetzt werden könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach der Spalthautentnahme der Tiere sind die Schmerzen mit denen des Menschen vergleichbar. Die Nachversorgung der Tiere entspricht der des Menschen. Die OP-Wunden werden mit den unterschiedlichen Wundauflagen versorgt und mittels Standardverbänden vor weiteren mechanischen Störungen geschützt. Zusätzlich wird ein Umverband über alle Wundfelder angelegt. Das Tier erhält während der Versuchszeit eine systemische Antibiotikaprophylaxe sowie ausreichend Schmerzmittel. Die Versuchstiere werden regelmäßig von einem Veterinärmediziner begutachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Hausschweine

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die geplanten Versuche müssen in vivo durchgeführt werden, da man eruieren möchte wie sich das Gewebe unter den beschriebenen Bedingungen verhält. Obwohl einige in vitro Hautmodelle, z. B. zur Hautirritationstestung beschrieben sind, so können diese jedoch nicht zur Durchführung von Wundheilungsstudien benutzt werden, da diesen Modellen ein Blutgefäßsystem, sowie Immunzellen als wichtige Bestandteile des Wundheilungsprozesses fehlen.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird im vorliegenden Projekt auf das absolut Nötigste reduziert, jedoch werden so viele Tiere herangezogen, wie für eine adäquate statistische Auswertung notwendig ist.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach der Operation kontinuierlich analgetisch versorgt. Für das Wohl der Tiere wird gesorgt, indem sie neben der Standarttierhaltung ein zusätzliches Angebot, wie Bälle und Gummiringe zur Verfügung gestellt bekommen. Des Weiteren wird versucht den Stress der Tiere so weit wie möglich zu reduzieren, indem sie durch entsprechendes Handling vom Tierpflegepersonal an den Menschen gewöhnt werden. So ist sichergestellt, dass die Schweine an Berührungen und sonstiges Handling gewöhnt sind und der diesbezüglich empfundene Stress während der Experimente reduziert ist.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Entstehung des Typ-1-Diabetes ist trotz großem Forschungsaufwands bis heute nicht ausreichend verstanden. Charakterisiert wird die Erkrankung durch die Zerstörung von Insulin-produzierenden F3-Zellen durch autoreaktive Immunzellen. Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar und bedeutet für die Patienten, dass sie ihr Leben lang auf Therapie mit Insulin angewiesen sind. Im hier vorgestellten Projekt wird in verschiedenen Ansätzen versucht neue Wirkstoffe zu testen die die Insulinproduzierenden Zellen gegen Angriffe des Immunsystems stärken. Behandlung mit den Wirkstoffen und Protektion der Insulin-produzierenden Zellen führt bei Erfolg des Projektes dazu, dass mehr Insulin vom Körper selbst gebildet werden kann, und daher eine Therapie mit Insulin von außen nicht mehr notwendig ist.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen für den Menschen liegt darin neuartige Ansätze der Therapie des Typ-1-Diabetes zu erforschen und in weiterer Folge diese am Patienten anzuwenden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist moderat, da die Symptome der Typ-1-Diabetes Erkrankung nicht denen des Menschen gleichen, mit Ausnahme des erhöhten Wasserbedarfs bei erhöhtem Blutzuckerspiegel. Sonst zeigen sich an den Tieren keine negativen Auswirkungen.

2. Art und Anzahl der Tiere

544 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Untersuchung komplexer Stoffwechselwege auf eine systemische Erkrankung wie Typ-1-Diabetes kann nur im Gesamtorganismus durchgeführt werden, weil ein Zellkulturexperiment die Komplexität der Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel, Immunsystem und Pankreas nicht ausreichend beschreibt.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Es werden nur so viele Tiere in die Studie eingeschlossen wie notwendig sind,

um statistisch signifikant einen Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle nachzuweisen.

Verfeinerung: Nach Anlieferung haben die Tiere eine Eingewöhnungszeit von zumindest einer Woche. Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen als Enrichment zur Verfügung gestellt. Außerdem werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und -innen gewöhnt, um den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden während des gesamten Versuchszeitraums engmaschig überwacht und routinemäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Ziel dieses Projektes ist das Testen einer Methode zur Messung des evaporativen Wasserverlustes durch die Haut (cutaneous water loss) mit Hilfe einer Respirometrie-Ausrüstung. Diese Methode soll später zur Untersuchung der physiologischen Einschränkungen von Zugvögeln während der Überquerung von Wüsten eingesetzt werden. Respirometrie wurde schon in der Vergangenheit an Wildvögeln angewendet, doch wurde das für die geplante Studie vorgesehene System zur Isolierung des ausgeatmeten Wasserdampfes noch nie an den Arten angewendet, die im Mittelpunkt des geplanten Projektes stehen.

zu erwartender Nutzen: Der unmittelbare Nutzen besteht in einer optimal funktionierenden Respirometrie-Anlage, mittels der eine genaue Bestimmung der Wasserverlustrate verschiedener Vogelarten erfolgen kann. Dies ist insbesondere für Grundlagenforschung mit kleinen Vogelarten relevant, unter Umständen kann das System auch für veterinärmedizinische Untersuchungen angewendet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden unmittelbar vor dem Versuch einem Stresslevel ausgesetzt, der mit dem Fang und der kurzzeitigen Käfighaltung verbunden ist. Während des Versuchs ist ein erhöhter Stresslevel zu erwarten, der durch die Fixierung des Vogels in einer unnatürlichen Körperhaltung entstehen kann. Es sind keine langanhaltenden negativen Auswirkungen auf die Tiere zu erwarten. Die Tiere werden unmittelbar nach dem Versuch wieder in die freie Wildbahn entlassen.

2. Art und Anzahl der Tiere

20 Blaumeise (*Cyanistes caeruleus*)

20 Kohlmeise (*Parus major*)

20 Teichrohrsänger

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Diese Studie kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden, da die Erprobung und Verbesserung einer Respirometrie-Anlage nur an lebenden Tieren möglich ist.

Verminderung: Die Anzahl der Vögel wird auf jenes Minimum beschränkt, das unbedingt erforderlich ist, um das Messsystem zu optimieren. Sobald dieses optimal funktioniert, wird der Versuch beendet.

Verfeinerung: Das bereits an anderen Vogelarten angewandte Respirometrie-System wird unter größtmöglicher Schonung adaptiert. Das Handling der Vögel und die Messung werden von erfahrenen Personen durchgeführt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das Projekt erstrebt neue Erkenntnisse über die Rolle von verschiedenen microRNAs, Oberflächenrezeptoren sowie Zytokinen bei der Pathogenese entzündlich, destruktiver oder degenerativer Gelenkserkrankungen beteiligten Zellpopulationen genauer zu untersuchen. Dazu werden verschiedene Mauskolonien gezüchtet, bei denen diese Moleküle systemisch oder nur in bestimmten Zellpopulationen ausgeschaltet sind. Organentnahmen ermöglichen die gleichzeitige Untersuchungen verschiedener Zellpopulationen wie knochenaufbauender Osteoblasten, knochenabbauender Osteoklasten, knorpelschädigender Fibroblasten, entzündungsvermittelnder myeloider Zellpopulationen sowie der Knochenmasse, -dichte und -struktur. Ein Teil dieser Tiere wird auch mit einem TNF-überexprimierenden transgenem Tiermodell gekreuzt, um neue molekulare Mechanismen bei der Gelenkentzündung zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Der bei diesen Untersuchungen zu erwartende Nutzen liegt in der Erlangung neuer Erkenntnisse über die Pathogenese der beim Menschen am häufigsten auftretenden Gelenkserkrankung.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der bei diesen Experimenten zu erwartender Schaden für die Tiere liegt in der Entwicklung einer entzündlichen Gelenksschwellung, die zu Schmerzen und Bewegungseinschränkungen führen kann. Um den Ausbruch der Erkrankung bei den Zuchttieren zu verhindern, erhalten transgene Zuchttiere eine anti-entzündliche anti-TNF Antikörper Therapie.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden **29.532 Mäuse** beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nicht durch Ersatzmethoden substituiert werden und dienen unmittelbar neuer klinischer Erkenntnisse. Durch sorgfältige Literaturrecherche und Experimentplanung werden nur medizinisch relevante Versuche durchgeführt. Weiters werden die Versuche mittels gut etablierten Modellen von sehr erfahrenen Personen durchgeführt, wodurch Wiederholungen aufgrund mangelhafter Durchführung vermieden werden.

Verminderung: Es wird versucht, durch standardisierte Versuchsbedingungen und ständige Verbesserung der experimentellen Abläufe die Anzahl der benötigten Tiere so klein als möglich zu halten. Durch gezielte in vitro Versuche und sorgfältige Analyse der Ergebnisse können in weiterer Folge auch in vivo Versuche überflüssig werden, weil durch die Voruntersuchungen negative Ergebnisse erwartet werden können.

Verfeinerung: Allen Tieren werden standardmäßig Behausungen, Nestmaterial und Nagehölzer zur Verfügung gestellt. Eine fachgerechte Betreuung der Tiere wird durch das speziell ausgebildete Personal gewährleistet.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine häufige Autoimmunerkrankung der Gelenke ungeklärter Ursache. Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine deutliche Verbesserung in der Therapie erzielt werden konnte, ist die Erkrankung nach wie vor unheilbar chronisch und geht mit erhöhter Sterblichkeit einher. Tiermodelle der RA haben wesentlich zum Verständnis und Etablierung neuer Therapien beigetragen. Diese Modelle sind jedoch nur von beschränktem Nutzen, da sich das menschliche Immunsystem in mehreren wesentlichen Punkten von dem eines Nagetiers unterscheidet. Diese Unterschiede erklären warum viele experimentelle Therapien die in Nagetieren erfolgreich angewendet wurden, in RA-Patienten nicht funktionieren oder sogar zu unvorhergesehenen schweren Nebenwirkungen führen. Daher wäre ein Tiermodell mit einem funktionellen menschlichen Immunsystem ein wichtiger Schritt zum weiteren Verständnis und Therapie der RA. Die transgene NOD-SCID Interleukin-2 Rezeptor- γ knock-out (NSG) Maus kann menschliche Immunzellen des Blutes (PBMC) aufnehmen und ein menschliches Immunsystem ausbilden. Im vorliegenden Projekt wollen wir NSG-Mäuse mit PBMC von RA-Patienten ausstatten um die Entstehung einer RA-ähnlichen Gelenksentzündung in diesen Mäusen zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Durch dieses Modell wird es zum ersten Mal möglich sein, die Wirkung von therapeutischen Interventionen auf ein menschliches Immunsystem in vivo zu testen, ohne dass Menschen dabei gefährdet werden. Zusätzlich werden durch unser Modell neue Einblicke in die Krankheitsentstehung der RA möglich, die letztlich zu einer neuartigen Behandlung oder sogar zur Heilung dieser schmerzhaften und zerstörerischen Autoimmunerkrankung führen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die meisten der beantragten Tiere werden zur Erhaltungszucht benötigt. An diesen Tieren entsteht kein nennenswerter Schaden. Tiere die ein menschliches Immunsystem erhalten sollen, können eine Gelenksentzündung oder Abstoßungsreaktion entwickeln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung der Studie werden **maximal 1.272 Mäuse** benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Die Verwendung von Tieren ist zur Erforschung des Immunsystems derzeit noch notwendig, da die komplizierten Interaktionen des Immunsystems im Reagenzglas gar nicht, oder nur unzureichend simuliert werden können.

Verminderung: Die Übertragung des menschlichen Immunsystems auf die Maus, als auch das Auftreten einer Arthritis waren in bisherigen Versuchen sehr unterschiedlich und benötigten daher große Zahlen von Versuchstieren um statistisch signifikante Ergebnisse zu erbringen. In unserem Projekt soll versucht werden ein optimiertes Protokoll zu erarbeiten, um so zukünftig mit möglichst kleinen Tierzahlen sinnvolle Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Mäuse werden unter optimalen und kontrollierten Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial, Häuschen und Tunnels zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Akute myeloische Leukämie (AML) und myelodysplastische Syndrome (MDS) sind aggressive Neoplasien der Myelopoese, die durch maligne Transformation hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen verursacht werden. Verantwortlich dafür sind pathologische Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion als Folge somatischer Mutationen in Onkogenen und/oder Tumor-Suppressoren. Die Prognose dieser Erkrankungen ist advers mit 5-Jahres-Überlebensraten von 30 bis 40%, die im höheren Alter auf unter 10% absinken. Eigene Vordaten haben gezeigt, dass mehr als 20% der Patienten mit AML einen Expressionsverlust eines bestimmten Tumor-Suppressors aufweisen, der spezifisch in den Leukämiezellen der Patienten auftritt. In diesem Projekt sollen die funktionellen Auswirkungen dieses Expressionsverlusts in der physiologischen Hämatopoese und myeloischen Leukämogenese abgeklärt werden. Durch die Durchführung dieses Projektes können wir mehr über die physiologische Hämatopoese, über die Entstehung myeloischer Leukämien, und über die biologische Funktion dieses Tumor-Suppressors erfahren. Darüber hinaus bietet dieses Mausmodell aber auch die Möglichkeit zur Entwicklung und Testung neuer, zielgerichteter therapeutischer Strategien für Patienten, die an dieser fatalen Erkrankung leiden. Eine solche Medikation, die gezielt auf die Mechanismen dieses Tumor-Suppressors abzielt, wurde kürzlich entwickelt und zeigte vielversprechende Ergebnisse in Zellkulturstudien. Im Rahmen dieses Projekts werden wir dessen Wirksamkeit bei dieser Erkrankung zum ersten Mal in vivo testen.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die physiologische Hämatopoese, über die Entstehung myeloischer Leukämien, und über die biologische Funktion dieses Tumor-Suppressors, sowie Testung der Wirksamkeit der neu entwickelten Medikation.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Mäuse, die aufgrund der getesteten Genkombination diese myeloischen Neoplasien entwickeln, zeigen vorrangig eine gestörte Hämatopoese, die zu abnormalen Blutparametern und schlussendlich zu einem Knochenmarksversagen führt. Die Krankheitsparameter und der klinische Verlauf sind dabei gleich wie im Menschen, wobei man weiß, dass dies zu keinerlei Schmerzen oder sonstigen Leiden führt.

2. Art und Anzahl der Tiere

2162 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Dieses Projekt beruht auf bereits publizierten in vitro Vordaten, die in myeloischen Zelllinien erhoben wurden. Zur weiteren Abklärung und Bestätigung dieser bisherigen Ergebnisse sind die Mausversuche dieses Projektes unbedingt notwendig.

Verminderung: Die Versuche wurden aufgrund der bereits vorliegenden in vitro Daten optimal geplant, dadurch konnte bereits eine Reduktion der benötigten Mausezahl erreicht werden (Beschränkung auf durch in vitro Vordaten „sinnvolle“ Versuche). Weiters wurde ein Statistiker in die Berechnung der Mausezahlen eingebunden, um die minimal benötigte Gruppengröße im Rahmen der einzelnen Experimente zu berechnen.

Verfeinerung: Die Mäuse werden unter optimalen und kontrollierten Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial, Häuschen und Tunnels zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Das vorliegende Projekt untersucht die genetischen Mechanismen hinter der Ausbildung von unterschiedlichen Flossenformen bei Fischen, speziell bei den höchst variablen und artenreichen Buntbarschen. Aus evolutionsbiologischer Sicht ist dieses Vorhaben aus zwei Gründen interessant. Zum einen geht es um die Aufklärung von molekularen Mechanismen, die unterschiedliche Merkmalsausprägungen zwischen nahe verwandten Arten möglich machen. Zum anderen hat sich gezeigt, dass die genetischen Mechanismen der Ausbildung von Flossenskeletten auch bei der Ausbildung der Gliedmaßen in landlebenden Wirbeltieren tragend werden, sodass Erkenntnisse hinsichtlich der Flossenentwicklung auch Aufschlüsse über den „Landgang“ der höheren Wirbeltiere bieten können. Unsere Studie vergleicht die Expression von Genen während der Regeneration von verlängerten (mit nach hinten langgezogenen Weichstrahlen) und nicht verlängerten Flossenteilen. Die untersuchten Gene haben bereits beim Modellsystem Zebrafisch einen Einfluss auf die Flossenbildung gezeigt. In unserem Projekt testen wir anhand des Buntbarsches *Neolamprologus brichardi*, ob unterschiedliches Flossenwachstum (langgezogen versus kurz) mit unterschiedlicher Aktivität dieser Gene zusammenhängen. Diejenigen Gene, die flossenformabhängige Expression in *N. brichardi* zeigen, werden dann in weiteren Buntbarsch-Arten analysiert, wobei sich herausstellen wird, ob analoge Flossenformen in verschiedenen Arten mit ähnlichen oder unterschiedlichen Expressionsmustern zusammenhängen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt wird das Verständnis der molekularen Mechanismen, die der existierenden biologischen Diversität zugrunde liegen, verbessern. Dadurch wird ein Beitrag zur evolutionsbiologischen Forschung geleistet. Außerdem erwarten wir Erkenntnisse über die Steuerung der Regeneration von Extremitäten (Flossen, Gliedmaßen), die im Bereich der Entwicklungsbiologie und Medizin relevant sein können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Prozedere umfasst eine vorübergehende Betäubung der Fische, während der von den äußeren weichstrahligen Teilen von Rücken-, Schwanz- und Afterflosse Gewebe entnommen wird. Weder die Betäubung noch die Gewebeentnahme verursachen längerfristige Beeinträchtigungen. Die

Regeneration des Flossengewebes wird innerhalb von wenigen Wochen abgeschlossen sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

59 Buntbarsche: Neolamprologus brichardi, Anzahl: 27 Fische; Lamprologus tiquipictilis, Anzahl: 16 Fische; Steatocranus casuarlus, Anzahl: 16 Fische

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Das Ziel ist es, die Aktivität bestimmter Gene in unterschiedlich geformten Teilen der Fischflosse zu untersuchen. Das kann nur am tierischen Gewebe erfolgen.

Verminderung: Die Laborarbeit ist dahingehend optimiert, dass mit einer geringen Zahl von Wiederholungen ein statistisch aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann.

Verfeinerung: Die Fische werden artgerecht gehalten. Zur Vermeidung von sozialem Stress und Aggression in der Erholungsphase werden die Tiere nach dem Eingriff in Einzelbecken untergebracht. Um eine rasches Nachwachsen der Flossen zu gewährleisten, werden nur die Gewebe nur aus den weichstrahligen Flossenteilen entnommen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Diese Studie dient dazu, das Traumamodell Lateral Fluid Percussion (LFP) an der Maus zu etablieren. Das Modell wird von uns an der Ratte bereits eingesetzt. Der Einfluss spezifischer Faktoren auf die Regeneration nach Schädelhirntrauma kann eindeutig nur mit Knock-Out Mäusen untersucht werden. Durch die Etablierung des LFP an der Maus können die Ergebnisse der Versuche aus Ratten und genetisch veränderten Mäusen verglichen werden und die Ergebnisse besser interpretiert werden. Durch unsere Erfahrung mit dem LFP kann die Zahl der Mäuse gering gehalten werden. Sollte das LFP Modell an der Maus nicht durchführbar sein, ist geplant, das Controlled Cortical Impact (CCI) Modell einzusetzen.

zu erwartender Nutzen: Ziel ist es, die Ergebnisse translational für die Entwicklung regenerativer Therapien nach Schädelhirntrauma zu nutzen.

zu erwartender Schaden: Für diese Tiere werden männliche Mäuse vom Wildtyp C57BL/6N verwendet. Die Auswirkungen der beiden unterschiedlichen Traumamodelle werden sowohl 3, als auch 21 Tage nach der Verletzung untersucht. Daraus ergibt sich folgende Tierzahl: LFP: 24 Tiere, CCI:48 Tiere, Sham/Gesundkontrollen: 48 Tiere. Eine potentielle 20% Ausfallsrate wurde berücksichtigt (Gesamtzahl: 146)

2. Art und Anzahl der Tiere

146 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung):

Die Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind. Die Versuche erfolgen in kleinstmöglichen Versuchsgruppen. In dieser Pilotstudie soll analysiert werden, ob das LFP, das in unserer Einheit bisher erfolgreich für Ratten angewendet werden konnte, auch für Mäuse etabliert werden kann. Sollte es in der Pilotstudie Probleme mit der Etablierung des LFP in der Maus geben, muss auf den Einsatz des CCI zurückgegriffen werden. Sollte sich das LFP aber als mögliche Alternative erweisen, kann auf das CCI verzichtet werden. Auf diese Art und Weise kann die Tierzahl bedeutend verringert werden. In diesem Projekt werden die Opferungen der Tiere außerdem nur an zwei Zeitpunkten durchgeführt, wodurch die Tierzahl zusätzlich noch gering gehalten werden kann.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Inzidenz des chronischen Nierenversagens steigt weltweit. Für Patienten die eine Nierenersatztherapie zum Überleben benötigen stehen verschiedene Therapieformen zur Verfügung. Die Möglichkeit der Therapie besteht durch die Dialyse, die je nach Art in allen Altersgruppen angewandt werden kann, und auch große Bedeutung in der Therapie von Kleinkindern und Säuglingen hat. Diese Therapieform führt jedoch durch die spezielle Zusammensetzung der eingesetzten Lösungen auch zu Veränderungen der Zellen. In Versuchen mit Zellkulturen (in vitro) wurden bestimmte Substanzen als wirksam identifiziert, diese konnten das Überleben der Zellen signifikant verbessern.

zu erwartender Nutzen: Durch die Zugabe von bestimmten Substanzen zu Dialyseflüssigkeiten kann diesen schädlichen Effekten entgegengewirkt und damit die Therapie langfristig verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die biologische Relevanz und Wirksamkeit dieser Substanzen zu prüfen sind aufgrund der Komplexität der Pathophysiologie Studien am Tier nötig, um diese Substanzen zum Einsatz in der Therapie dialysepflichtiger Patienten zu entwickeln. Dazu wird Mäusen mit operativ herbeigeführter verminderter Nierenfunktion ein spezieller Dialysekatheter operativ implantiert, durch den definierte Dialyseflüssigkeiten zyklisch verabreicht werden. Hier wird auf eine möglichst kurze Belastung durch gut geplante und organisierte, kurze Versuchsabläufe geachtet. Der Schaden für die Tiere bleibt somit gering im Vergleich zum Erkenntnisgewinn für die Therapie dialysepflichtiger Patienten. Insgesamt sind 856 Versuchstiere (Inzuchtstammtiere und Tiere spezifischer Knockout Linien: Homozygote Tiere und Wildtyp-Wurfgeschwister) sowie 650 Tiere zur Genotypisierung beantragt.

2. Art und Anzahl der Tiere

856 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Im Vorfeld zu diesen geplanten Versuchen am Tier wurden in vitro Versuche mit immortalisierten und primären humanen Mesothelzellen durchgeführt die darauf hinweisen dass die geplanten Versuche, weitere wichtige medizinische

Kenntnisse und im besten Falle neue therapeutische Angriffspunkte für die Verbesserung der Nierenersatztherapie liefern. Der Schritt ins Mausmodell ermöglicht die Relevanz und Gültigkeit der bis dato im in vitro Modell gewonnenen Daten zu verifizieren und zu erweitern.

Verminderung: Die Zahl der verwendeten Mäuse beläuft sich auf die statistisch notwendige Menge pro Versuch und es werden keine Versuche unnötig ausgeführt. Des Weiteren wird eine möglichst niedrige Anzahl der eingesetzten Tiere durch eine Standardisierung gewährleistet, bei der die experimentelle Variabilität so gering wie möglich gehalten wird.

Verfeinerung: Zusätzlich wird für eine möglichst angenehme und stressfreie Umgebung der Tiere gesorgt. Während des Behandlungszeitraums stehen die Tiere unter Beobachtung und Abbruchkriterien sind vordefiniert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Patienten mit Leberzirrhose (Leberverhärtung) entwickeln wegen erhöhtem Widerstand in der verhärteten Leber einen Überdruck im Pfortadersystem (portale Hypertension). Daraufhin können Umgehungskreisläufe entstehen, welche die Entgiftungsfunktionen der Leber beeinträchtigen und schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen verursachen können. Aktuell gibt es nur wenige Therapiemöglichkeiten bei portaler Hypertension und auch noch keine die Leberverhärtung hemmende (antifibrotische) Therapien. Projektziel ist die Testung von möglichen antifibrotischen und Pfortaderdruck-senkende Wirkungen von neuen Substanzen bei experimenteller Leberzirrhose und Pfortaderhochdruck.

zu erwartender Nutzen: Besseres Verständnis über potentiell zukünftige Therapien für Patienten mit Leberzirrhose und damit eventuelle Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine postoperativ mittelgradige Belastung, welche durch Schmerzmittel weitgehend kompensiert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung, wurden **369 männliche Sprague Dawley Ratten** beantragt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Nebst in vivo Versuchen, werden die Substanzen auch in vitro getestet wodurch die Zahl an Versuchstieren reduziert werden kann.

Verminderung: Für das Projekt wird basierend auf bisherigen Erkenntnissen und einer Fallzahlberechnung die kleinstmögliche Anzahl an Tieren beantragt, um eine wissenschaftlich signifikante Aussage treffen zu können. Weiters werden multiple Datenwerte erhoben um bei gleicher Tierzahl mehr Informationen durch dieses Projekt gewinnen zu können.

Verfeinerung: Zur Verfeinerung der Experimente werden international etablierte Modelle und Methodiken angewendet, die Experimente von sachkundigen und erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, und die Tiere unter standardisierten

Bedingungen gehalten. Die Tiere stehen unter tierärztlicher Aufsicht und die Belastung wird durch Narkose und Schmerzmittelgabe möglichst gering gehalten.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Mit dem vorgestellten Projekt sollen Regulationsmechanismen in einem Modell der Glomerulonephritis genauer untersucht werden und Mäuse für diesen Zweck gezüchtet werden. In einem von uns seit langem verwendeten Mausmodell welches der menschlichen Erkrankung sehr ähnlich ist, wird die Rolle von Chemokinen, Zytokinen und Immunzellen studiert. In diversen genetisch veränderten Mäusen (im weiteren knock-out (KO) genannt), soll die Ausprägung der Glomerulonephritis studiert und so herausgefunden werden, welche Bedeutung die jeweiligen Chemokine, Zytokine oder Immunzellen in dieser Erkrankung spielen, um so Grundlage für neue Therapien zu schaffen.

zu erwartender Nutzen: Erkenntnisse über die Eigenschaften von T-Zell-Subpopulationen und die Entstehung der Gefäßverkalkung bei Nierenerkrankungen. Erkenntnisse über die Rolle des atypischen Chemokinrezeptors DARC in der Glomerulonephritis.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Glomerulonephritis kommt es zu einer Nierenfunktionsverschlechterung. Dies trifft auch bei den Mäusen zu, allerdings bleiben diese zumeist klinisch unbemerkt, da es zu keinem terminalen Nierenversagen bei den Tieren kommt. Verschlechtert sich die Nierenfunktion aber so stark, dass die Tiere urämisch werden sieht man dies an struppigem Fell, einer Reduktion der Körpertemperatur und Aszites mit Zunahme des Bauchumfanges. Die Mäuse werden daher täglich von geschulten Tierpflegern observiert und gegebenenfalls in Rücksprache mit dem Tierarzt euthanasiert. Zudem werden subkutane und i.v. Injektionen durchgeführt, wobei die Schmerzen vergleichbar sind wie beim Menschen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um 414 auf 3.870 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Systemerkrankungen wie die Glomerulonephritis lassen sich nur beschränkt in vitro untersuchen, da das komplexe Zusammenspiel von Immunprozessen im Reagenzglas nicht nachgestellt werden kann. Die in vivo

Untersuchung ist damit der einzig mögliche Zugang um diese Interaktionen zu untersuchen.

Verminderung: Aufgrund unserer Vordaten werden so wenig wie möglich Versuchstiere veranschlagt um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden von geprüften Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Für das Wohlbefinden werden ihnen Enrichment in Form von Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der bisher medikamentös nicht ausreichend behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der PSC ist die Bildung von Bindegewebe rund um den Gallengang, was zu Störungen des Galleflusses und Infektionen führt. Da die komplexen Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsgepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), in der Pathogenese der PSC eine essentielle Rolle spielen sind Tierversuche leider unumgänglich. Es wird angenommen, dass bestimmte Gallensäuren (die nach ihrer Synthese in den Leberzellen über bestimmte Transportproteine in den Gallengang gepumpt werden) Auslöser für diese Gallenwegserkrankung sein könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zu diesem Zweck wird untersucht ob transgene Mäuse, denen bestimmte Gallensäuretransporter bzw. deren regulatorische Transkriptionsfaktoren fehlen, gegenüber etablierten Auslösern einer Cholestase geschützt sind.

zu erwartender Nutzen: Auf diese Weise soll gezeigt werden, dass die Verringerung des Gallensäuretransportes durch die Leber in den Gallengang, die Entstehung von Gallenwegserkrankungen deutlich verlangsamt bzw. möglicherweise verhindert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere von 5.204 auf 6.044 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, werden in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchgeführt. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des Schlüsseligens verringert. Soweit möglich werden auch Ko-Kulturen der unterschiedlichen Zellarten verwendet, um den direkten mechanistischen Zusammenhang zwischen diesen verschiedenen Zellentypen feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben die Beantwortung spezifischer

mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Kann mit diesen Experimenten unsere Hypothese nicht bestätigt werden, werden keine weiteren Versuche durchgeführt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In der Humanmedizin können aortale und mitrale Herzklappenfehler unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine ausgetauscht werden. Im Fall des Tausches kann entweder eine mechanische oder einer biologische Prothese eingesetzt werden. Bei den biologischen Prothesen stehen zwei Varianten zur Verfügung: die herkömmlichen Bio-Prothesen, welche eingenäht werden oder die sogenannten sutureless-Bioprosen, die nach dem Entfernen der alten Herzklappe ohne die Verwendung von Haltenähten „hineingesteckt“ werden. Die damit verbundene Zeitersparnis ist ein Vorteil bei Patienten mit Organschäden oder bei Kombinationseingriffen. Neben der konventionellen Methode können Herzklappen aber auch ohne Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden. Dazu wird eine biologische Herzklappe auf einem Katheter montiert und entweder über die Leistenarterie, die Herzspitze oder über einen kleinen Schnitt am oberen Brustbein eingebracht. Diese Methode, bekannt unter dem Namen „TAVI“-Prozedur steht derzeit nur zur Behandlung der Aortenklappe zu Verfügung, nicht jedoch für die Mitralklappe. Es stellt sich die Frage, ob eine gerüstlose, metallfreie TAVI-Prothese auch als sutureless-Prothese in Aortenposition eingesetzt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen ist, dass mit eine sehr geringen Fallzahl geklärt wird, ob eine TAVI-Prothese als sutureless-Prothese in Aortenposition für den humanen Ersatz eignet. Die gesamte Prozedur unterscheidet sich (bis auf das Versuchsende) in keiner Weise von den Herzklappenoperation bei Menschen. Die Versuchsteilnehmer besitzen eine jahrelange Erfahrung mit der Implantation von Herzklappen am Menschen und mit Versuchen an Tieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe bei den Versuchstieren inklusive der Tötung erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose, die Tiere werden am Ende der Experimente in fortlaufender Narkose getötet. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert. In bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Antrag auf Erhöhung auf weitere 10 Hausschweine (insgesamt 20 Schweine)

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine Vermeidung des hier beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da der Grad der Funktionalität der Herzklappen-Prothesen nur in vivo erprobt werden kann. Die Prüfung der Methode an vom Schlachthof entnommen Herzen ist nicht möglich, da diese Herzen weder kontraktionsfähig gemacht werden können, noch kann man in diesen Herzen einen physiologischen Druck aufbauen. Ohne diese beiden Faktoren ist die Funktionalität der Methode niemals validierbar.

Verminderung: Die Implantation der Prothesen in ein nicht pumpendes Herz ist technisch nicht möglich, ebenso kann die Methode nicht mehrmals an einem Herz hintereinander durchgeführt werden, da die Beurteilung des Implantationserfolges erst nach der Aufnahme ihrer regelrechten Pumparbeit beurteilt werden kann. Mehrmalige Implantationen gingen mit einem Pumpversagen einher.

Verfeinerung: Die Tiere werden nach Anlieferung zumindest für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen kann. Zudem findet in dieser Zeit ein werktäglicher Umgang mit den Tieren durch die Tierpfleger statt, so dass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und mit so geringem Stress wie möglich sediert werden können. Die Schweine werden in Gruppen gehalten, haben Rüsselkontakt, stehen auf Mikrostroh und haben Nagehölzer als Enrichment zur Verfügung. Unsere Veterinärmediziner halten sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung permanent am Laufenden um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen Behandlung der Tiere auszuschöpfen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Schleimschicht des Magendarm-Traktes übernimmt eine wichtige Schutzfunktion und schützt die darunter liegende Schleimhaut vor Krankheitserregern. Genauso sind bestimmte Bestandteile dieser Schleimschicht verantwortlich dafür, dass das Immunsystem des Darms oral aufgenommene Nahrungsbestandteile duldet, also toleriert. Das Ziel des vorliegenden Projektes ist es den Einfluss von Schleim-lösenden Medikamenten auf die Darmschleimschicht und auf die Durchlässigkeit der Schleimhautschicht zu untersuchen. Zusätzlich wird abgeklärt, ob ein Zusammenhang zwischen Beeinträchtigung der Schleimschicht und der Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie besteht.

zu erwartender Nutzen: Nahrungsmittelallergien stellen ein steigendes Gesundheitsrisiko dar und betreffen bis zu 5% der gesamten Bevölkerung. Allerdings werden bis heute die Mechanismen, warum manche Patienten Nahrungsmittelallergien entwickeln, nicht zur Gänze verstanden. Aus Gründen der Sicherheit von Nahrungsmittelallergischen Patienten ist es daher ganz entscheidend, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie aufzuklären und genau zu untersuchen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im ersten Experiment werden Tiere mit Schleim-lösenden Medikamenten behandelt. Diese werden von einer großen Zahl von Patienten täglich eingenommen. Es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten. Im zweiten Experiment werden die Tiere mit Schleim-lösenden Medikamenten vorbehandelt und anschließend mittels eines bestehenden Protokolls allergisch gemacht. Dieses Protokoll führt während der Entwicklung der Allergie zu keinen Reaktionen und damit zu keinem Schaden der Tiere. Ausschließlich wenige Minuten vor der Tötung durch Narkose, wird eine allergische Reaktion ausgelöst und die Symptome der Tiere bewertet. Sollten diese erheblich sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

138 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ein Ersatz für den vorliegenden Tierversuch ist derzeit nicht verfügbar. Die Fragestellung kann nicht im Zellmodell untersucht werden.

Verfeinerung: Zu Schonung der Tiere werden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wurde der Versuch so geplant, dass es zu einer möglichen Belastung der Tiere durch eine allergische Reaktion erst wenige Minuten vor Abschluss des Experimentes und Tötung durch Narkose kommen könnte.

Verminderung: Die zu verwendende Tieranzahl konnte durch genaue Planung der Arbeiten und durch statistische Planung so weit wie möglich reduziert werden.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Jänner 2018 **sowie bis spätestens 31. Jänner 2020** vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Durch erste Vordaten bestätigt (DSS Colitis), konnten wir zeigen, dass unser Zielgen eine wichtige Rolle im Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis spielt. Bei Fehlen des Genes, manifestiert sich ein stärkerer Phänotyp mit mehr Gewichtsverlust und schlimmerem Krankheitsverlauf. Bisher ist bekannt, dass unser Zielgen eine wichtige Rolle im Immunsystem spielt und auch Colitis kann durch die Immunantwort verstärkt oder abgeschwächt werden. Um herauszufinden, ob unser Phänotyp durch die Funktion unseres Zielgenes in Immun- oder Epithelzellen ausgelöst wird, planen wir Knochenmark-chimäre Mäuse. Das gesamte Projekt umfasst des Weiteren die Hypothese, dass unser Zielgen einen Einfluss bei spontaner Erkrankung hat, welches wiederum für eine Therapie im Menschen hilfreich sein könnte.

zu erwartender Nutzen: Eindeutige Differenzierung zwischen epithel- und immunspezifischen Einflüssen im Verlauf der Colitis durch Generierung von Knochenmark-chimären Mäusen. Somit kann festgestellt werden, ob die chronisch entzündliche Darmerkrankung Colitis bei Fehlen unseres Zielgenes vom Immunsystem oder den Epithelzellen abhängt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Bestrahlung entsteht eine Stresssituation für die Mäuse, Schmerzen haben sie keine. Anschließend werden sie anästhesiert und mit Stammzellen aus dem Knochenmark rekonstituiert (i.v. Injektion). Durch die Anästhesie werden Schmerzen und Ängste verringert. Für 4 Wochen bekommen die Mäuse Antibiotika im Trinkwasser um mögliche Infektionen zu verhindern. In den Experimenten werden Mäuse (C57BL/6N; Wildtyp und eine Knock-out Linie) verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 120 Mäuse benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Leider gibt es für Knochenmark-chimäre Mäuse noch keinen Ersatz. Für die Zukunft ist geplant, dass wir gefloxt Mäuse unseres Zielgenes generieren lassen und so spezifisch in verschiedenen Zelltypen die Funktion untersuchen können.

Verminderung: Durch eine Kooperation haben wir schon exakte Protokolle in Bezug auf Bestrahlungsintensität, Zellmenge für Rekonstitution und anschließende Nachbehandlung, sodass wir keinerlei Tiere für Vorversuche benötigen. Ebenso erfolgt bei Endpunktmessungen eine Zusammenarbeit in der Gruppe, sodass so viele Parameter wie möglich aus einem Experiment generiert werden können.

Verfeinerung: Um Schmerzen zu vermindern, werden die Mäuse vor der intravenösen Injektion anästhesiert und entsprechend mit Rotlichtlampe und Augentropfen behandelt. Die Tiere werden während der Antibiotikabehandlung täglich auf klinische Anzeichen für hohen Leidensdruck bzw. hoher Belastung der Versuchstiere (beispielsweise Apathie, struppiges Fell, Reduktion des Körpergewichts um mehr als 15%, Futterverweigerung, Isolierung) kontrolliert und nach Absprache mit der verantwortlichen Leitung der Tierversuchseinrichtung, eine vorzeitige Tötung in Betracht gezogen. Getötet werden die Tiere mittels zervikaler Dislokation.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2018 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Pathologie von Autoimmunerkrankungen, wie z. B. auto-entzündlichen Erkrankungen der Haut wird in vielen Fällen durch de-regulierte entzündliche Reaktionen von Immunzellen welche sich gegen körpereigene Gewebe richten verursacht. Vermittler dieser entzündlichen Immunantworten sind dabei unter anderen speziellen Immunzellen, die Effektor-T-Zellen (Teff). Ihnen gegenüber steht eine weitere Klasse von T-Zellen, sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg), die den entzündlichen Reaktionen entgegenwirken und diese dann infolge abschalten. Aus diesem Grund ist die Anwendung von Treg ein viel versprechender Ansatz zur Therapie von entzündlichen Autoimmunreaktionen und wünschenswerte Alternative zur Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten, die häufig zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen. Treg können in der Zellkultur (in vitro) aber auch im Körper des betroffenen Individuums selber (d h. in vivo) hergestellt werden. Wie in einer Studie jedoch bereits gezeigt werden konnte, haben in vivo generierte Treg eine besserer Wirksamkeit und weisen eine größerer Stabilität auf als solche, die in vitro hergestellt werden. Diese Eigenschaften sprechen stark für die therapeutische Wichtigkeit dieser in vivo-generierten Treg. Zurzeit ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, unter welchen Bedingungen die stabilsten und wirkungsvollsten Treg in vivo hergestellt werden können. Das primäre Ziel dieses Projekts ist es daher, diese Bedingungen zu charakterisieren und in einem therapeutisch relevanten Kontext (Autoimmunerkrankungen) zu testen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen ist groß, da sich autoimmunbedingte Krankheitssymptome durch die Anwesenheit und Anreicherung von regulatorischen T-Zellen im Organismus deutlich verbessern. Somit erwarten wir, dass regulatorische T-Zellen die Behandlung mit nebenwirkungsreichen Medikamenten weitgehend ersetzen können. Der erwartete Nutzen aus diesem Projekt ist auch für andere wissenschaftliche Zwecke groß, da Erkenntnisse aus diesem Projekt einen wesentlichen Beitrag zur Minimierung von Abstoßungsreaktionen nach Organ(Haut)-Transplantationen leisten können, sowie in der Impfstoffentwicklung von Vorteil sein können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle, für dieses Projekt relevanten Methoden stellen für die betroffenen Tiere eine erhebliche bis starke Belastung dar, da in diesen

Tieren eine mehr oder weniger starke Gewebsentzündung induziert wird, um infolge den krankheitsmildernden Effekt von Treg zu untersuchen. Die Tiere werden von den Experimentatoren engmaschig (alle 2 bis 3 Tage) auf Symptome untersucht und abgewogen. Zusätzlich werden die Tiere von geschulten Tierpflegern täglich kontrolliert. Sobald eine Entzündungsreaktion sichtbar wird, wird die Standardeinstreu der Haltungskäfige gegen eine weiche Einstreu aus Zellulose ausgetauscht, um zusätzliche Irritationen der entzündeten Haut zu vermeiden. Sobald eine Veränderung im Verhalten zu beobachten ist, die auf Schmerzen schließen lässt (verringerte Motorik, anormale Körperhaltung), werden schmerzmildernde Medikamente durch Injektion oder im Trinkwasser verabreicht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 5.070 Mäuse benötigt, von denen 5.070 aus gentechnisch veränderten Linien stammen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist es, die Bedingungen für Treg Generierung in vivo besser zu erforschen, um diese in weiterer Folge zur Behandlung von Autoimmunität zu verwenden. Um dieses Ziel zu erreichen sind isolierte Organe ungeeignet, da bekannt ist, dass in vitro generierte regulatorische Zellen nicht den gleichen Phänotyp und die gleiche Stabilität besitzen. In vivo werden T-Zellen im Haut-drainierenden Lymphknoten aktiviert und wandern anschließend in das Zielgewebe (die Haut) ein. Die Aktivierung dieser Immunzellen ist ebenfalls stark abhängig von den Signalen (Danger Signals), die unter anderem von der Haut kommen. Es sind bisher noch keine in vitro Modelle vorhanden, welche die Gesamtheit des Immunsystems abbilden, daher ist die Erforschung der Immunreaktionen in Tierversuchen unumgänglich.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, die Sachkunde der beteiligten Personen, durch geschulte Experimentatoren und geeignete Betreuung nach den jeweiligen Manipulationen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 2021 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Es wird vermutet, dass aviäre Hämosporidiosen (inklusive Vogel malaria) stark unterschätzte Ursachen von schweren Erkrankungen und Todesfällen bei Wildvögeln sind. Es besteht ein Mangel umfassender Studien zu Todesursachen bei Wildvögeln und es fehlen geeignete Methoden, die Parasiten im Gewebe toter Vögel unterschiedlichen Genera, Subgenera oder Arten zuzuordnen. Die diesbezüglichen Daten sind deshalb lückenhaft, weil die Gewebsstadien der Hämosporidien morphologisch ähnlich sind und derzeit keine Methoden zur Bestimmung der Parasitenarten in Gewebeproben, insbesondere auch bei Fällen von Mischinfektionen, verfügbar sind. Geplant ist daher, eine „Visualisierung“ definierter Hämosporidiengenera und -arten in Gewebeproben zu bewerkstelligen. Dies wird mit Hilfe einer in situ Hybridisierung unter Verwendung von Gensonden gegen ribosomale RNA angestrebt. Die Sequenzen des rRNA Gens sind allerdings bei Hämosporidien weitgehend unbekannt und müssen erst durch geeignete Amplifikations- und Sequenzierungsverfahren an eindeutig spezifizierten Referenzproben ermittelt werden. Bei diesen Proben wird es sich um Blutproben von lebenden Wildvögeln handeln.

zu erwartender Nutzen: Anhand von Blutproben wird es möglich sein, die Arten von Vogel malaria-Erregern mit welchen ein bestimmter Vogel befallen ist, genau zu bestimmen und jene Gensequenzen zu ermitteln, welche für die Herstellung der geplanten Gensonden nötig sind. Damit soll ein weiteres Diagnostiktool für die Erkennung von Vogelkrankheiten erstellt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird eine einmalige Entnahme von maximal 200µl Blut aus der Vena basilica oder Vena jugularis dextra vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1.600 Wildvögel aus den taxonomischen Ordnungen Accipitriformes, Anseriformes, Apodiformes, Ciconiiformes, Falconiformes, Gruiformes, Piciformes, Passeriformes, Pelecaniformes und Strigiformes.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Eine Vermeidung ist nicht möglich, da die Erreger der Vogel malaria exklusiv in Blutproben empfänglicher Vogelarten nachweisbar und eindeutig auf Speziesebene zu identifizieren sind.

Verminderung: Es wird versucht die Anzahl an Blutproben möglichst gering zu halten. Aus bisherigen Ergebnissen ergeben sich für Wildvögel Befallsraten von etwa 30%. Die Prävalenzen mancher Hämospodienarten bzw. genetischer Linien sind jedoch geringer. Die beabsichtigte Anzahl der zu nehmenden Blutproben sollte ausreichen um einen Großteil der mitteleuropäischen Parasitenarten zu erfassen. Durch zeitnahes, paralleles Screening der entnommenen Blutproben auf Hämospodien lässt sich die Anzahl an Proben spezifische Wildvogelarten gering halten. Die im Rahmen des Projekts gewonnen Erkenntnisse lassen sich auch zukünftig in Form eines Diagnose-Tools auf viele Vogelarten anwenden. Die beabsichtigte Anzahl von Proben ergibt sich aus der zu erwartenden Zahl von Wildvogelpatienten der passenden taxonomischen Gruppen und den zu erwartenden Befallsgraden.

Verfeinerung: Die Analyseverfahren sind so ausgelegt, dass nur sehr geringe Blutmengen benötigt werden, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten (2 Blutaussstriche, 2 Tropfen Blut auf Filterpapier). Die Blutentnahmen werden von qualifizierten Personen durchgeführt, sodass die Entnahmeprozedur und der damit verbundene Stress für die Tiere sehr kurz gehalten werden kann.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. Wir konnten zeigen, dass durch intraperitoneale Injektion mit spezifischen kurzen LNA-oligos (Locked Nucleic Acids), welche die kurze, regulatorische microRNA-193a (miR-193a) inhibieren, eine Verbesserung der Proteinurie/FSGS erzielt werden kann. Es gilt nun in weiterer Folge abzuklären, ab welchem Zeitpunkt der miR-193a-Überexpression die FSGS irreversibel ist, wie sich die Inhibition der beiden unterschiedlich miR-193a-Stränge, einzeln und kombiniert, auf den therapeutischen Erfolg auswirkt und ob andere Organe (mit besonderer Blickrichtung Tumorigenese) in Leidenschaft gezogen werden. **Des Weiteren wird versucht verbesserte Therapien für den Menschen zu finden und durch Inhibition der Angiotensin/PAI/TGFb/Fibrin-Signalwege die Krankheitssymptomatik zu lindern.** Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über die Albumin Creatinin Ratio. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden **569 Mäuse** benötigt.

3. Erfüllung der „3R“(Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine nichttierische Alternative. Die Belastung der Versuchstiere wird auf ein Minimum reduziert und die Beurteilung des klinischen Zustandsbildes erfolgt täglich. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Haltung vermindert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Beim abdominellen Aortenaneurysma (AAA) handelt es sich um eine degenerative Erweiterung der Aorta, die zur Gefäßruptur (verbunden mit einem hohen Todesrisiko) führen kann. In rezenten wissenschaftlichen Publikationen ist die Beteiligung von so genannten „neutrophil extracellular traps“ (NETs) in der AAA Pathogenese gezeigt. Neue Behandlungsmethoden, um die Ausbildung von NETs in Aneurysmen zu unterbinden, sollen in dieser Studie mittels zwei verschiedenen AAA-Tiermodellen getestet werden. Zwei Therapeutika zur NET Blockade werden über den gesamten Zeitraum der experimentellen MAEntstehung (Tag 0 bis 28) verabreicht. Weiters soll der therapeutische Nutzen bei etablierter Erkrankung evaluiert werden, indem die Substanzen nur im fortgeschrittenen Stadium (Tag 15 bis 28) appliziert werden. Es werden insgesamt 113 männliche ApoE KO Mäuse (B6.129P2-ApoEtmIUnc/J) und 56 Wildtyp-Mäuse (C57BL/6J) für die Studie benötigt.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende dieser Tierstudie liegt in der Evaluierung neuer Therapiemöglichkeiten für das abdominelle Aortenaneurysma.

zu erwartender Schaden: In einem Modell wird in Mäusen, die zur Atherosklerose neigen (ApoE Mutation), durch Angiotensin II Verabreichung über 28 Tage ein abdominelles Aortenaneurysma induziert. Im zweiten Modell wird die Aorta einer Wildtyp-Maus kurzfristig ligiert und mit Elastase perfundiert, was zur Gefäßwandentzündung und zur Entwicklung eines Aneurysmas führt. Alle Versuchstiere werden im Studienzeitraum (28 Tage) schmerzlos getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden **169 Mäuse** für die Studie benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Durch die sorgfältige Auswahl der AM-Tiermodelle (mit zu erwartender NET-Beteiligung) soll ein Fehlschlag bzw. der unnötige Einsatz von Versuchstieren in einem inadäquaten Modell vermieden werden. Weiters wird die Dosis einer neuen therapeutischen Substanz optimiert, um Wirksamkeit bei geringst möglicher Belastung der Tiere zu erzielen.

Verminderung: Ultraschall wird verwendet um mehrere Datensätze von einem einzigen Tier zu sammeln. Durch statistische Berechnungen wurde die Anzahl der Mäuse so minimiert, dass so wenige wie möglich eingesetzt werden, dabei aber trotzdem ein statistisch signifikantes Ergebnis zustande kommen kann. Durch Standardisierung der Tierhaltung und des methodischen Vorgehens wird die Streuung der Ergebnisse deutlich vermindert.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in geeigneten Käfigen gehalten, wobei ihr Wohlbefinden täglich kontrolliert wird. In den Käfigen wird Nistmaterial zur Beschäftigung der Mäuse angeboten. Des Weiteren wird auf unnötige Stresserzeugung für die Tiere verzichtet, indem Lärmquellen sowie auch grelles, persistierendes Licht vermieden werden. Außerdem werden potentielle Schmerzen durch adäquate Medikation verhindert.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

In den letzten 30 Jahren des 20. Jahrhunderts haben sich Krebserkrankungen verdoppelt, bis zum Jahr 2030 wird mit einer Steigerung auf 26,4 Millionen Neudiagnosen und 17 Millionen Todesfälle aufgrund von Karzinomen gerechnet. Der Bedarf an Tumortherapien ist daher nach wie vor sehr groß. Um die Zahl der Tierversuche möglichst gering zu halten und die in vitro Versuche zu forcieren, ist die Etablierung von Zelllinien unumgänglich. Damit Tumore aus humanem Patientenmaterial in ihrer ursprünglichsten Form erhalten bleiben, werden Primärkulturen angelegt und kontinuierliche Zelllinien daraus entwickelt. Die angelegten Linien müssen nach der Kultivierung charakterisiert und identifiziert werden. Ein wichtiges Merkmal einer Tumorzelllinie ist auch, ob die transformierte Linie in der Lage ist einen Tumor in vivo zu bilden. Um die tumorbildende Fähigkeit einer Zelllinie testen zu können, werden immunsupprimierte Mausstämmen verwendet. **Manche Zellen können in vitro nicht anwachsen und brauchen als Wachstumstrigger die Maus. Tumorstückchen werden direkt in die Maus implantiert und so weiter kultiviert. Zwei nicht toxische Substanzen, einerseits isolierte Peptide aus der Muttermilch, andererseits eine Substanz aus der traditionellen chinesischen Medizin werden verwendet um das Tumorstadium zu reduzieren. Diese vielversprechenden Substanzen wurden zuvor ausgiebig in vitro getestet und zeigen sehr gute nicht nekrotische Wirkung.** Damit wird die Möglichkeit gewährleistet neue Therapie- bzw. Behandlungsmethoden zu entwickeln.

zu erwartender Nutzen: Entwicklung neuer Zelllinien, um eine breitere Palette für in vitro Versuche anbieten zu können. Sowie erste praktische Modelle um Tumorstadium zu reduzieren zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Tiere erleiden dieselben Schmerzen wie Menschen, die unter Narkose eine Spritze bekommen. Wir gehen davon aus, dass das Wachsen des Tumors unter der Haut geringe bis keine Schmerzen hervorruft. Daher wird besonders darauf geachtet, dass die Tiere ab einer bestimmten Tumorstadiumgröße erlöst werden. **Die verwendeten Substanzen zur Tumorstadiumreduktion werden als nicht toxisch oder gesundheitsschädlich klassifiziert.**

2. Art und Anzahl der Tiere

900 Mäuse

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Bevor die Zelllinien in vivo auf Tumorigenität getestet werden, werden zuerst in vitro Experimente durchgeführt. So wird mit Hilfe eines automatischen Testsystems das Migrations- und Invasionsverhalten der Zelllinie überprüft. Keine Zelllinie wird ohne Vorversuch in das Tier appliziert.

Verminderung: Alle Daten hinsichtlich Zellzahl und Anwachsen der Tumore werden in Datenbanken erfasst und anderen Forschern und -innen zur Verfügung gestellt. Alle Organe der Tiere werden in Paraffin eingebettet und stehen als Kontrollorgane auch den anderen Forschern und -innen zur Verfügung.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppen gehalten und als Enrichment wird ihnen Nestbaumaterial und/oder Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Veterinär kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling durch gut ausgebildete Tierpfleger unterzogen um sich an etwaige zukünftige Manipulationen zu gewöhnen und Stress zu reduzieren.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Unsere Forschungsgruppe befasst sich mit der Entstehung der Leberzirrhose im Rahmen der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) und den medikamentös nicht behandelbaren Gallenwegserkrankungen wie der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Ein typisches Merkmal der NAFLD ist die Akkumulation von Fett (vor allem von Neutralfetten/Triglyceriden). Im Gegensatz zum Fettgewebe weist die Leber eine limitierte Speicherkapazität für Fett auf, wobei ein Fettüberschuss die Leberzellen schädigt. Ist diese Kapazität erschöpft entsteht aus einer vergleichsweise harmlosen Fettleber (Steatose) eine entzündliche Lebererkrankung (Steatohepatitis), welche in weiterer Folge zur Leberzirrhose und Krebs fortschreiten kann.

Lipidspaltende Enzyme (Lipasen und ihre Cofaktoren) sind für den dreistufigen Abbau von Triglyceriden zu freien Fettsäuren von großer Bedeutung. Freie Fettsäuren fungieren als Energieträger und Signalmoleküle, können aber im Überschuss zellschädigend wirken. Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die Lipasen nicht nur in den Leberzellen und dem Fettgewebe von Bedeutung sind, sondern auch für die Funktion der Gallenwege von großer Wichtigkeit sein könnten. Daher ist es Ziel dieser Studie die Rolle dieser Lipasen, ihrer Cofaktoren sowie der durch sie freigesetzten Lipidabbauprodukte, beispielsweise freie Fettsäuren, in der Entstehung der NAFLD und Gallenwegserkrankungen zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: Zu diesem Zweck werden transgene Mäusen die entweder spezifische Lipasen oder einen Coregulator nicht exprimieren mit unterschiedlichen Hepatotoxinen bzw. Endotoxinen stimuliert um die Rolle dieser Enzyme in der Progression der Fettlebererkrankung und Gallenwegserkrankung zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Auf diese Weise soll untersucht werden ob sich die Hemmung des Triglycerid-Abbaus positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt indem das Fortschreiten vom relativ harmlosen Stadium der Fettleber über Fettleberhepatitis und Leberzirrhose bis hin zum Krebs verlangsamt wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Transgene Tiere (Mäuse): 1120; Nicht transgene Tiere (Mäuse): 1120

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Da die Interaktionen zwischen den unterschiedlichen Leberzellen wie Hepatozyten, Entzündungszellen (und den von ihnen sezernierten Zytokinen und Chemokinen), Gallengangsepithelzellen (Cholangiozyten) und hepatischen Sternzellen (als zelluläre Quelle der Fibrose/Bindegewebsbildung in der Leber), sowie das Zusammenspiel mit extra hepatischem Gewebe (Fettgewebe/Adipocyten) in der Pathogenese der NAFLD eine essentielle Rolle spielen sind Tierversuche unumgänglich. Wir werden jedoch, um die Anzahl der Versuchstiere beziehungsweise der Tierexperimente so gering wie möglich zu halten, in vitro Versuche in kommerziell erhältlichen Zelllinien durchführen. In diesen Zelllinien wird durch sogenannte „knock down“ Methoden die Expression des „Genes of Interest“ verringert. Soweit möglich werden wir auch Cokulturen der unterschiedlichen Zellarten verwenden um den direkten mechanistischen Zusammenhang dieser verschiedenen Zellentypen untereinander feststellen zu können. Diese in vitro Modelle erlauben uns die Beantwortung spezifischer mechanistischer Fragestellungen und tragen maßgeblich zur Einschränkung notwendiger Tierexperimente bei.

Verminderung: Ein weiterer Punkt für eine Verminderung der Versuchstiere ist die serielle Durchführung der geplanten Experimente. Pilotstudien mit der durch Fallzahlberechnungen erarbeiteten minimal möglichen Anzahl an Tieren werden durchgeführt. Um Streuung innerhalb der Versuchstiergruppen (und somit auch die Tieranzahl) so gering wie möglich zu halten werden auch Charakteristika wie Geschlecht, Körpergewicht und Alter der Mäuse für die Gruppenbildung berücksichtigt.

Verfeinerung: Alle angeführten experimentellen Techniken sind in unserem Labor optimiert und werden von erfahrenen Wissenschaftlern durchgeführt, damit das bestmögliche Wohlbefinden für die Versuchstiere gewährleistet werden kann.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Dezember 2018 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Epidermolysis bullosa (EB) ist eine Gruppe von heterogenen Hauterkrankungen, welche durch geringe oder gänzlich fehlende Produktion eines bestimmten Strukturprotein der Haut ausgelöst werden. Durch die EB-bedingte Instabilität der Haut, führen schon geringe mechanische Belastungen (Kleidung, Berührung) zu schmerzhaften Blasenbildung, beeinträchtigte Wundheilung und zu einem erhöhten Hautkrebsrisiko. Eine vielversprechende kausative Behandlung dieser Hauterkrankungen sind die Gen- oder Proteintherapien mit dem Ziel, das fehlende Protein neu in den Körper einzubringen. Diese therapeutischen Behandlungen reichen von Injektion des Proteins unter/in die Haut, Transplantation der genkorrigierter Haut, bis hin zur Knochenmarkstransplantation. All diese Therapien bergen jedoch das Risiko von Immunreaktionen gegen das neue, „körperfremde“ Protein, was infolge zu einer Abstoßung der korrigierten Hautareale führen. Um dies zu verhindern, werden diese Patienten oftmals lebenslang mit immunsuppressiven Medikamenten wie Glukokortikoiden behandelt. Mit dieser Behandlung wird jedoch das gesamte Immunsystem unterdrückt und Infektionskrankheiten und/oder Krebserkrankungen können daraus resultieren. Die sogenannte antigenspezifische Immuntherapie ist eine vielversprechende Alternative um Abstoßungsreaktionen entgegenzuwirken, ohne das gesamte Immunsystem zu unterdrücken. Für die Anwendung dieser Therapien in der Klinik, müssen jedoch die Mechanismen, die den Abstoßungsreaktionen gegen das korrigierte Gewebe zugrunde liegen vollständig aufgeklärt werden. Ziel dieses Projekts ist es daher die Mechanismen zu erforschen, die spezifische Immunreaktionen in der Haut regulieren und welche letztendlich für die Abstoßungsreaktion von Gen- bzw. Proteinkorrigiertem Gewebe in EB-Patienten verantwortlich sind. Zu diesem Zweck möchten wir ein sogenanntes humanisiertes Mausmodell entwickeln, welches uns erlaubt, Reaktionen des menschlichen Immunsystems (humane Immunzellen) auf ein therapeutisch korrigiertes Gewebe (humane Haut) in einer Maus zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete Nutzen ist groß, da wir in einem vereinfachten Mausmodell (Maus ohne eigenes Immunsystem, die ein menschliches Immunsystem und menschliche Haut bekommt=humanisierte Maus) komplexe immunologischen Prozesse, die bei Gewebsabstoßung im Menschen stattfinden, untersuchen können. Dazu gehören das Einwandern von humanen Immunzellen in die transplantierte Haut, Interaktionen zwischen unterschiedlichen Immunzellen im transplantierten Gewebe

sowie die Produktion und Ausschüttung von entzündlichen Substanzen (Zytokinen). Die beobachteten Reaktionen und die Erkenntnisse daraus, können dann direkt auf den Menschen übertragen werden, was dabei hilft Gegenstrategien zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen zu entwickeln (z. B. in vivo Generierung von antigenspezifischen regulatorischen T-Zellen).

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die für dieses Projekt relevanten Methoden, wie Transplantationen über eine sogenannte Transplantationskammer (grafting chamber) oder Haut-Equivalent-Transplantation, stellen für die betroffenen Tiere eine mittlere Belastung dar. Vor und nach der Transplantation erfolgt eine Schmerzbehandlung mittels Injektion sowie über das Trinkwasser der Tiere. Die Wundheilung wird von den Experimentatoren engmaschig (alle 2 bis 3 Tage) kontrolliert und ohne Blitz fotografiert. Zusätzlich werden die Tiere von geschulten Tierpflegern täglich kontrolliert. Sollten die Tiere in den Tagen nach der Transplantation trotz Schmerzbehandlung Anzeichen von Leiden zeigen werden sie unverzüglich euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 1.756 Mäuse benötigt, von denen 1.756 aus gentechnisch veränderten Linien stammen.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist es, ein humanisiertes Mausmodell zu entwickeln, um die komplexen immunologischen Vorgänge, die während einer Immunreaktion in menschlicher Haut sowie bei der Transplantatabstoßung stattfinden, zu erforschen. Mit diesem Wissen können Strategien entwickelt werden, Gewebsabstoßungen entgegen zu wirken. Um dieses Ziel zu erreichen sind isolierte Organe/Zellen ungeeignet, da eine Vielzahl von verschiedenen Immunzellen, die in ganz unterschiedlichen Geweben lokalisiert sind (z. B. Haut und Milz) interagieren und diese Abstoßungsreaktionen auslösen. Außerdem können wir in diesem Mausmodell Reaktionen, die in einem transplantierten Menschen nachahmen, da sowohl die Immunzellen als auch die transplantierte Haut vom Menschen (gesunde Spender sowie Patienten) stammen.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, die Sachkunde der beteiligten Personen, durch geschulte Experimentatoren und geeignete Betreuung nach den jeweiligen Manipulationen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Fettleibigkeit und die damit assoziierten Erkrankungen stellen in der heutigen Gesellschaft ein enormes gesundheitliches aber auch ökonomisches Problem dar und die Tendenz ist stark steigend. In Österreich ist die Zahl der fettleibigen Jugendlichen stark zunehmend und jene der fettleibigen Erwachsenen stetig zunehmend. Abgesehen von der gesellschaftlichen Stigmatisierung, bei der Fettleibigkeit oft mit Schwäche assoziiert wird, birgt die Adipositas ein hohes Risiko an Typ-2-Diabetes zu erkranken. Auch das Risiko von schweren Herz-Kreislaufkrankungen, Leberverfettung sowie einigen Krebserkrankungen steigt durch die Adipositas markant an. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Gene bei der Entstehung von Fettleibigkeit und den damit assoziierten Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen. Bereits 40 bis 70% sollen genetisch bedingt sein. Natürlich spielen auch Ess-, sowie und psycho-soziale Komponenten eine bedeutende Rolle. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschung beschäftigt sich mit der Entstehung von Krebs. Wir untersuchen hierbei den Einfluss eines Metaboliten, der das Wachstum von Krebszellen erhöht. Interessanterweise kann dieser Metabolit über die Nahrung aufgenommen werden, aber auch im Körper produziert werden. Damit könnte es sich hierbei um einen weiteren kanzerogenen Bestandteil unserer Ernährung handeln, der bislang zwar stark mit mehreren Krebsarten korreliert wurde, aber mechanistisch gänzlich unerforscht ist. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

zu erwartender Nutzen: Die Gene zwischen Mensch und Maus sind meist sehr konserviert bzw. „homolog“ und haben die gleichen oder ähnlichen Funktionen in Mensch und Tier. Die Herstellung und Untersuchung transgener Mausmodelle (Mäuse mit Genmutationen) liefert einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der molekularen und biochemischen Veränderungen die ursächlich zur Entstehung vieler humaner Erkrankungen beitragen. Durch die Herstellung von Mäusen mit Verlust oder Überexpression von Genen/bzw. durch Fütterungsstudien ist es in der Vergangenheit

gelungen Gene zu entschlüsseln, die eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel, Energiestoffwechsel und bei der Krebsentstehung in der Maus und im Menschen spielen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere durch Tierversuche wie z. B. Glukose- oder Insulintoleranztests, Blutabnahme, Fasten der Tiere, Tumorgenese, um nur einige Versuche zu nennen, wird als gering, mittel und schwer eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung auf 4.858 Mäuse.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: Generell wird versucht, Tierversuche durch den Einsatz von Zellkulturmodellen zu reduzieren. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur und biochemische Experimente voraus. Der Tierversuch wird einerseits als „Proof-of-Principle“ Experiment gesehen um die Voraussagen aus den Zellkulturexperimenten zu bestätigen bzw. um zu überprüfen ob der Verlust der Genfunktion oder die gesteigerte Expression eines Genes durch andere Gene oder Stoffwechselwege kompensiert werden kann. Die in diesem Antrag beschriebenen Mausmodelle werden ausschließlich zur Erforschung komplexer metabolischer Erkrankungen wie Diabetes, Fettleibigkeit, Leberverfettung, Krebs und dergleichen verwendet. Da diese Erkrankungen nicht nur einen Zelltyp bzw. ein Organ betreffen, können gewisse Bereiche der Fragestellung nicht durch Zellkulturexperimente beantwortet werden.

Verminderung: Durch die gewissenhafte Planung der Experimente wird versucht, mit so wenigen Tieren wie möglich auszukommen. Die Anzahl ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 5 und 10 Tieren.

Verbesserung: Außerdem wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, sodass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere reduziert und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden. Ein wichtiger Punkt ist hier die Verwendung von neuen Verfahren, wie Stoffwechselkäfigen und NMR. Mithilfe dieser Technologien können wichtige Informationen über den Stoffwechsel der Tiere

mit nicht-invasiven Techniken gewonnen werden. Generell wird versucht, Tierleid von der Geburt bis zum Tod zu vermeiden. Tiere, die bei der Geburt einen schweren Defekt aufweisen, werden unmittelbar nach der Geburt getötet. Ebenso werden kranke Tiere isoliert und mittels zervikaler Dislokation getötet. Unsere Mitarbeiter eignen sich durch entsprechende Fortbildung und Einschulung die Fertigkeiten an, um die Versuche so schonend wie möglich für das Tier zu gestalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2020 vorgesehen.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen

Die Fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) bezeichnet eine Gruppe von chronischen Erkrankungen der Niere, die unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zu komplettem Nierenversagen führt. ATOH8 ist ein Transkriptionsfaktor in den Podozyten und ist in bestimmten FSGS-Patienten verringert. Dieser Verlust von ATOH8 korreliert mit einem Verlust von Nephrin und Synaptopodin. Wir konnten zeigen, dass die ATOH8-Expression in Mäusen mit miR-193a-Überexpression stark zurückgeht und dass ATOH8 direkt von miR-193a reguliert wird. Dementsprechend wollen wir die Hypothese überprüfen, ob ein Knock-out von ATOH8 in Podozyten in vivo zu FSGS führt. Das weitere Ziel ist, den zugrunde liegenden Signalweg aufzuklären. Die Überprüfung einer FSGS in vivo erfolgt über das Albumin:Creatinin-Verhältnis. Dadurch kann volumenunabhängig die Menge des Albumins im Harn und damit die Proteinurie als Leitsymptom der FSGS überprüft werden. **Da Nierenversagen und FSGS auch von anderen Zellen als den Podozyten und auch Zellen außerhalb der Niere ausgelöst werden kann, wollen wir des weiteren die Auswirkung einer induzierten Deletion von ATOH8 im adulten Tier überprüfen.**

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden **insgesamt 332 Mäuse** unterschiedlichen Genotyps benötigt.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Die zugrundeliegenden Hypothesen der vorliegenden Versuche wurden ausführlich in vitro getestet und bestätigt. Eine weitere Aufklärung erfordert die Überprüfung in einem in vivo Modell, vor allem für die Charakterisierung der zu erwartenden FSGS durch funktionelle, histologische und molekularbiologische Untersuchungen besteht keine Alternative. Durch Standardisierung der Haltung und Methodik wird die biologische Streuung der Versuche verringert, für die signifikante Aussage der Studie wurde die Anzahl der Tiere durch eine Fallzahlberechnung auf das Minimum eingeschränkt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die invasive Aspergillose ist eine sehr gefährliche Pilzkrankung, die von verschiedenen Arten des Schimmelpilzes *Aspergillus* verursacht wird. Sie tritt fast ausschließlich bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion) auf und endet in vielen Fällen tödlich. Jüngste Studien weisen darauf hin, dass Blutplättchen bei der Abwehr von Pilzkrankungen eine gewichtige Rolle spielen könnten. Die Mechanismen dazu sollen in einem länderübergreifenden Projekt weiter erforscht werden. Dabei erfolgt der größte Teil der Studien „im Reagenzglas“ (in vitro), als patientennahes Modell für eine Pilzkrankung ist jedoch auch die Forschung an Mäusen vorgesehen. Die Wechselwirkungen des Pilzes mit den Blutplättchen und anderen Bestandteilen des Immunsystems werden mit natürlich vorkommendem „Wildtyp“-Pilz und veränderten Stämmen (mit „Defekten“) durchgeführt, um festzustellen, welche Pilzbestandteile für die Auslösung und die Abwehr der Erkrankung wichtig sind. Der Verlauf der Erkrankung bei Mäusen, die einen Mangel an Blutplättchen haben, wird ebenfalls untersucht, um deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf genauer zu betrachten. Außerdem werden die Auswirkungen einiger Medikamente, die bei Risikopatienten eingesetzt werden (Chemotherapie, Medikamente gegen Pilzinfektionen), auf die Blutplättchen erforscht. Durch die genauere Klärung der Bedeutung von Blutplättchen bei der Abwehr von Pilzkrankheiten und den möglichen Auswirkungen von Medikamenten auf deren Funktionen erhoffen wir uns für die Zukunft Verbesserungen und Verfeinerungen bei der Risikobewertung und sowohl den vorbeugenden als auch den therapeutischen Maßnahmen gegen diese gefährlichen Erkrankungen. Das länderübergreifende Projekt wurde bisher nicht bewilligt, da ein Juror die Bedeutung von Blutplättchen als Risikofaktor bezweifelte. Aus diesem Grund konnten bisher erst einige Basisexperimente durchgeführt werden, um den Beweis dafür zu erbringen. Die weiteren Experimente werden nach der Bewilligung neu beantragt. Der bezweckte und erwartete Nutzen besteht in der Gewinnung neuer und detaillierter Erkenntnisse zur Beteiligung von Blutplättchen und anderen Teilen des Immunsystems an der Abwehr von Pilzkrankheiten. Dies kann wesentlich dazu beitragen, neue und unterstützende Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung dieser Krankheiten zu entwickeln.

Schaden für die Tiere: Der Schaden für die Tiere in den bisherigen Versuchen bestand darin, dass ein Teil von ihnen an Pilzinfektionen erkrankte. Gegliederter Schweregrad

des Schadens: gering: 50 Tiere (40%); mittel: 18 Tiere (14%); schwer: 58 Tiere (46%).

Nutzen: In den bisherigen Basisversuchen konnte ein Modell für eine generalisierte Form der Infektion etabliert werden. Weiters wurde die Bedeutung eines Mangels an Blutplättchen als Risikofaktor bewertet. Dies kann zukünftig für die Entwicklung von unterstützenden Maßnahmen in der Vorbeugung und Therapie der invasiven Aspergillose von großer Bedeutung sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

336 Mäuse wurden insgesamt beantragt, davon wurden in den bisherigen Versuchen 126 verwendet.

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Vermeidung: In unserer Arbeitsgruppe wird ein großer Teil der Experimente zu Wechselwirkungen von pathogenen Pilzen mit Bestandteilen des Immunsystems *in vitro* („im Reagenzglas“) bzw. in Zellkultur-Modellen durchgeführt. Die Pilze werden im Labor kultiviert. Aus dem Blut freiwilliger Spender werden Abwehrzellen isoliert und mit Pilzen und/oder deren Stoffwechselprodukten zusammengebracht. Eine Reihe verschiedener Zellkultur-Modelle mit menschlichen Zelllinien kommen ebenfalls zum Einsatz, darunter ein an unserem Institut entwickeltes dreidimensionales Lungengewebe-Modell. Trotz der ständig verfeinerten Methoden von *in vitro*- bzw. Zellkulturmodellen ist ein völliger Verzicht auf Tierversuche nicht möglich, da für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen nach wie vor *in vivo*-Modelle erforderlich sind, um die komplizierten Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen.

Verminderung: Durch Fallzahl-Kalkulationen verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können, und verzichten auf die international oft verwendeten 10 Tiere pro Versuchsgruppe. In den Folgeversuchen werden wo immer möglich Kontrollgruppen eingespart und die benötigten Vergleichsdaten von Kontrolltieren vorheriger Experimente verwendet.

Verbesserung: Da Mäuse soziale Tiere sind, wurden sie in Gruppen gehalten (soziale Tiere), hatten in jedem Käfig ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit und neben der Einstreu zusätzliches Nistmaterial, das sie gerne zum Nestbau annahmen (manche Gruppen bevorzugten sogar ein selbst gebautes Nest außerhalb des Häuschens). Auch Nagehölzchen in den Käfigen wurden zur Beschäftigung gerne von den Tieren

angenommen. Die Tiere wurden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, (mit Handschuhen) auf der Hand gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Personen zu gewöhnen (Konditionierung). Diese Methodik hat sich sehr bewährt, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren. Die Tiere zeigten durch diese Behandlung einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und waren deutlich handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Symptomatischen Tieren wurden zusätzlich zum normalen Futter in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten, was den Tieren gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme erleichterte.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Grundlagenforschung

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen die Todesursache Nr. 1 in Österreich dar. Eine besondere Rolle kommt hier, als größte Gruppe, den koronaren Herzerkrankungen (KHK) zu, die häufig zu einem Herzinfarkt bzw. Herzversagen und in der Folge zum Tod des Erkrankten führen. Trotz großer Bemühungen in den vergangenen 10 Jahren neue Therapien für KHK zu entwickeln, sind die therapeutischen Erfolge in der Klinik nach wie vor deutlich begrenzt. Das menschliche Herz ist eines der wenigen Organe im Körper, das nur über begrenzte Selbstheilungskräfte verfügt. Die Vorgänge und Mechanismen der Selbstheilung im Herzen sind praktisch unverstanden. Ziel der Studie war es, den Einblick in diese Vorgänge zu verbessern, um letztendlich diese therapeutisch verstärken zu können.

Nutzen: Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten keine neuen Mechanismen in der Selbstheilung nach Herzinfarkt entdeckt werden. Allerdings wurden natürliche physiologische Vorgänge beobachtet (Erhöhung der Vitamin A-Spiegel im Infarktareal), die zu einer Vergrößerung des Schadens (post-Infarkt) beitragen. Ein biologischer Sinn für diese Ereignisse konnte nicht identifiziert werden. Es kann jedoch spekuliert werden, dass ein Herzinfarkt, im Sinne der Evolution, ein Todesurteil für das Individuum bedeutet und die beobachteten Vorgänge, die nun therapeutisch adressiert werden können, keine weitere Konsequenz für die Weitergabe der genetischen Information an die nächste Generation hatten. Neu ist jedenfalls, dass lokal (Infarktareal) erhöhte Spiegel von Vitamin A einen Schadfaktor im Infarktgeschehen darstellen. Bislang war – bei systemischer Applikation von Vitamin A – ein positiver Effekt post-Infarkt vermutet worden. Diese Sichtweisen widersprechen sich jedoch nicht grundsätzlich, lokale Effekte und systemische Effekte von Agonisten unterscheiden sich häufig. Zusätzlich konnte die Wirkweise eines neuen möglichen Herzinfarkt-Therapeutikums bis ins molekulare Detail beschrieben werden. Der neue Wirkstoff hemmt die Zunahme von Vitamin A (dem Schadfaktor) im Herzen post-Infarkt, und erlaubt dadurch eine spätere Regeneration/Erholung des Herzmuskels. Zentral in der Wirkweise ist die Reaktivierung von Thioredoxin, ein körpereigenes Enzym, das oxidativen Stress und Schaden reduziert. Zukünftige Studien am Menschen werden nun angestrebt. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass obwohl die erwarteten Ergebnisse (Selbstheilungsmechanismen) nicht beobachtet werden konnten, durch die Entdeckung von natürlichen

Selbstschädigungsmechanismen ein tiefer Einblick in das Infarktgeschehen gewonnen werden konnte. Ebenso konnte ein neuer Wirkstoff beschrieben werden mit dem diese Schadprozesse gehemmt werden können. Aus Sicht der Studienbetreiber wurden die Erwartungen (Studienziele), durch diese überraschenden Beobachtungen somit erfüllt.

Schaden: Die Belastung der Tiere im Rahmen des Tierversuches war, wie bei Beginn der Studie angenommen schwer. Belastungen über dieses Maß waren nicht beobachtet worden (intensive Betreuung/Analgesie usw.), die Ausfallsrate war für das Modell und den Schweregrad der Belastung der Tiere ungewöhnlich niedrig (6%; üblicherweise höher als 10%).

2. Art und Anzahl der Tiere

125 Ratten

3. Erfüllung der „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung)

Für diese Studie wurden vor Studienbeginn 328 Sprague Dawley Ratten als benötigt angesehen. Erfreulicherweise wurden durch konsequentes arbeiten am „3R“ Prinzip lediglich 125 Ratten benötigt, d. h. 62% weniger Tiere als ursprünglich geplant wurden verwendet. Dies wurde durch einen „step-by-step Ansatz“ und durch den Einsatz eines neuen Ultraschallgerätes erreicht. Aus Sicht der Studienbetreiber war keine weiter verbesserte Anwendung des „3R“ Prinzips im Rahmen dieser Studie möglich.

Selbstverständlich werden alle Beteiligten weiter daran arbeiten Tierleid zu reduzieren.