

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

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

Da es in den letzten Jahren in Mitteleuropa wiederholt zu überdurchschnittlich heißen Sommern gekommen ist, kann es in der Jahresmitte zu einem deutlichen Anstieg der Raumtemperatur in Versuchstierhaltungen kommen. Andererseits wird in der Literatur eine zu niedrige Raumtemperatur in den Labortierhaltungen als negativer Einflussfaktor diskutiert. Daher soll in diesem Projekt untersucht werden, wie sich die Änderung der Raumtemperatur (Erhöhung von 20°C auf 25°C bzw. 30°C sowie Absenkungen auf 25°C bzw. 20°C) auf Labormäuse auswirkt.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse sollen Informationen über eine eventuelle Belastung von Labormäusen durch verschiedenen Umgebungstemperaturen liefern und die Notwendigkeit der Nachrüstung von Versuchstierhaltungen mit technischen Anlagen zur Absicherung gegenüber solchen Situationen begründen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden für die Dauer von jeweils einer Woche unterschiedlichen Umgebungstemperaturen (20°C, 25°C, 30°C) ausgesetzt. Der Übergang erfolgt während eines wöchentlichen Käfigwechsels. Ob der Einfluss der unterschiedlichen Temperaturen eine Belastung der Tiere im Sinne des Tierversuchsgesetzes 2012 darstellt, kann erst nach Abschluss des Versuchs durch die Auswertung von Verhaltensparametern und Stressmetaboliten im Kot beurteilt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Labormäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des Tierversuches ist nicht möglich, da die Reaktion lebender Mäuse auf einen bestimmten Umweltparameter gemessen werden soll.

Verminderung: Es wird nur jene Tierzahl verwendet, die für eine statistische Auswertung erforderlich ist.

Verfeinerung: Eine Verbesserung der Lebensbedingungen im Versuch wird durch konstante Umweltbedingungen (mit Ausnahme der Raumtemperatur), Zugabe von Enrichment und Nestbaumaterial sowie durch ruhigen und geschulten Umgang mit den Tieren erreicht. Durch Sozial- und Nestbauverhalten haben die Tiere die Möglichkeit, sich an die veränderten Temperaturen anzupassen.

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

Es gibt immer noch einen großen Bedarf an neuen Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten. In diesem Projekt sollen Impfstoffe gegen Krankheiten wie das humane Immunschwächevirus, das respiratorische Syncytialvirus, das humane Papillomvirus oder das Hepatitis B Virus entwickelt werden. Der Nutzen des Projektes ist sehr groß, da all diese Erkrankungen trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten weltweit immer noch ein sehr großes Problem sind, welches vermutlich nur durch Impfstoffe gelöst werden kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In diesem Projekt werden keine Eingriffe durchgeführt, die über einen Kanüleneinstich hinausgehen (Immunisierung in den Muskel, Blutentnahme, Wiegen, Transfer von Immunzellen etc.). Es ist zu erwarten, dass die Tiere nach der Immunisierung höchstens leichte Grippe-ähnliche Symptome entwickeln, die 1-2 Tage anhalten. Daher ist der zu erwartender Schaden für die Tiere mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 4495 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren verwendet werden.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Unser neuer Impfvektor wurde bereits in Zellkulturexperimenten erprobt. Parallel zu den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um die Tierzahlen so gering wie möglich zu halten. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Alle Personen, die die Experimente durchführen sind entsprechend geschult. Durch Interaktion mit anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet wurden die Protokolle verfeinert, um die Belastung für die Tiere zu minimieren. Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, verlässliche Aussagen über das Potential unserer Impfung im menschlichen Patienten zu treffen. Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres Impfstoffes zur klinischen Anwendung hin geben.

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

Im Rahmen von Lehrveranstaltungen und praktischen Ausbildungen werden unter Aufsicht von berufserfahrenen Personen systematische Untersuchungsgänge (Einzeltier und Bestand) und üblicherweise im Berufsalltag angewendete praktische Tätigkeiten erlernt.

zu erwartender Nutzen: Die angeleiteten Personen werden auf die fachgerechte und tierschutzkonforme Ausübung beruflicher Tätigkeiten vorbereitet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Manipulationen (wie Untersuchungen und Applikationsmethoden, zootechnische Maßnahmen) an den Tieren können mit Unbehagen bzw. Disstress verbunden sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

230 Schweine (*Sus Scrofa domestica*) für zwei Jahre

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

Vermeidung: Da praktische Übungen nur an lebenden Tieren durchgeführt werden können, ist eine Vermeidung nicht möglich.

Verminderung: Es wurde nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren eingeplant. Eine weitere Reduzierung der Tierzahl würde zu einer höheren Belastung einzelner Tiere führen, was unter dem Aspekt der „Verbesserung“ nicht vertretbar ist.

Verbesserung: Durch den Einsatz von Simulationsmodellen ist das Üben am lebenden Tier bereits durch fortgeschrittene Personen möglich. Dies trägt somit zur Minimierung von Disstress bei. Alle Maßnahmen werden unter Aufsicht von beruflich erfahrenem Fachpersonal durchgeführt, so dass den Tieren keine unnötige Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt 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 vorgesehenen Untersuchungen dienen der translationalen angewandten Forschung zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und deren Folgen bei Menschen und Tieren und sind dem Schweregrad mittel zuzuordnen. Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend geringgradige Schmerzen (durch wirksame Analgesie reduzierter Schmerz), dann der sofortige Tod. Die Versuchsbedingungen werden so gewählt, dass mittels potenter Narkose und Analgesie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung und Konditionierung aller Tiere Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst verhindert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt max. 458 Mäuse für die Dauer von 5 Jahren.

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

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren

Verfeinerung: Die Tiere werden nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden und engmaschig klinisch untersucht, um ggf. entsprechend zu reagieren (potente, wirksame Analgesie-Abbruch).

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

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

Diabetes mellitus (umgangssprachlich die Zuckerkrankheit) stellt eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme weltweit dar. Neben anderen Komplikationen, wie zum Beispiel der diabetischen Nephropathie (Nierenerkrankung) und der diabetischen Retinopathie (Netzhauterkrankung) kann Diabetes mellitus auch in der Abwesenheit anderer Herzerkrankungen zu einer verminderten Herzfunktion führen. Dieses Krankheitsbild, welches „diabetische Kardiomyopathie“ genannt wird, führt unbehandelt zu einer graduell schlechter werdenden Pumpfunktion des Herzens. Auf molekularer Ebene können eine langsame Vernarbung sowie eine krankheitsassoziierte Vergrößerung der Herzmuskelzellen beobachtet werden. Ziel der Studie ist die Erforschung des Einflusses extrazellulärer Matrixproteine auf die Entstehung und Progression der diabetischen Kardiomyopathie. Dies soll in weiterer Folge der Erforschung neuer Therapien und der Entwicklung neuer Marker in der Diagnose dieser Erkrankung dienen.

zu erwartender Nutzen: Erforschung neuer potentieller Therapiestrategien sowie Marker für die Diagnose/Follow-up der diabetischen Kardiomyopathie.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projekts entwickeln die Mäuse eine Zuckerkrankheit. Sämtliche geplanten Untersuchungen werden in tiefer Narkose vorgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

132 Mäuse

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

Vermeidung: Derzeit gibt es keine Alternativen zu Tierversuchen in der Untersuchung des Einflusses von matrizellulären Proteinen auf die linksventrikuläre Funktion im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie.

Verminderung: Durch Standardisierung der Untersuchungsbedingungen, sowie durch eine exakte Fallzahlplanung konnte eine Verminderung der benötigten Tierzahl vorgenommen werden.

Verfeinerung: Durch Optimierung der Tierhaltung sowie durch häufig durchgeführte Kontrollen und die Verwendung lang erprobter standardisierter Anästhesieschemata wird versucht, ein Wohlbefinden der Versuchstiere zu garantieren.

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

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

Periphere mononukleäre Blut-Zellen (PBMCs) sind essentielle Bestandteile des Immunsystems und spielen eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl von Krankheiten. Da sie mittels minimal invasiver Methoden in großen Mengen gewonnen werden können, ist es möglich, sie zur Untersuchung von Biomarkern zu verwenden. In dieser Studie sollen PBMCs aus dem peripheren Blut von Schafen gewonnen werden, um das Entzündungsverhalten der PBMCs massenspektrometrisch zu untersuchen sowie den Einfluss der Entzündung auf die Viabilität und Proliferation der PBMCs zu bestimmen.

zu erwartender Nutzen: Die zu erwartenden Erkenntnisse sind essentiell zur Identifikation von Schlüsselproteinen der Entzündung und zur Etablierung von in vitro-Assays für entzündliche Erkrankungen. Der Versuch dient auch zur Vorbereitung von in vitro Experimenten, die es ermöglichen sollen, zukünftige Versuche am lebenden Organismus zu vermeiden oder zu verringern. Die Daten können in weiterer Folge der Entwicklung neuer Therapieoptionen für entzündliche Erkrankungen des Schafs und anderer Spezies inkl. des Menschen dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es erfolgen Blutabnahmen (200 ml) in Abständen von mindestens 3 Monaten unter Fixierung der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere:

50 Schafe

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

Vermeidung: Das angestrebte Ziel ist nicht durch wissenschaftliche Ersatzmethoden erreichbar, da die Gewinnung von mononukleären Zellen nur von den lebenden Tieren möglich ist.

Verminderung: Die benötigte Tierzahl wurde auf Basis der erforderlichen Menge an Blut zur Isolierung von PBMCs für die oben beschriebenen Untersuchungen berechnet.

Verfeinerung: Es kommen lediglich minimal invasive Maßnahmen (Blutentnahmen) zur Anwendung, die von erfahrenen TierärztInnen durchgeführt werden. Die Tiere verbleiben in ihrer vertrauten Umgebung und ihrem Herdenverband. Durch die genaue Dokumentation der Verwendung der Tiere wird der Zeitabstand von mind. 3 Monaten zwischen den Blutabnahmen eingehalten.

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

Die Behandlung mit Gerinnungsfaktoren induziert in vielen Patienten die Bildung von Antikörpern gegen den betreffenden Gerinnungsfaktor. Diese Hemmkörper verhindern die Wirksamkeit der applizierten Gerinnungsfaktoren und führen wieder zu erhöhter Blutungsneigung. Bei Eintritt dieser oft lebensbedrohenden Komplikationen ist die Therapie mit aktiviertem Prothrombinkomplex oder aktiviertem Gerinnungsfaktor VIIa die Standardtherapie, In diesem Projekt nun soll die Thrombogenität eines neu entwickelten aktivierten Prothrombinkomplex in einem Kaninchenmodell untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Das neuentwickelte Produkt weist eine geringere Thrombogenität sowie eine bessere Virusinaktivierung und ist damit für den Patienten in der Anwendung sicherer.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuche finden ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion in einem Akutversuch in Allgemeinnarkose statt. Unmittelbar nach dem Versuchsende werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 234 weiße Neuseeländerkaninchen verwendet.

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

Vermeidung: Die geringe Thrombogenität des Präparates muss für die regulatorischen Behörden und in einem lebenden Organismus bewiesen werden.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, die ein statistisch abgesichertes Ergebnis liefern.

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter standardisiert kontrollierten bzw. GLP-Bedingungen statt.

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

Ein häufiger und tierschutzrelevanter Hauttumor beim Pferd wird von 2 nahe verwandten onkogenen (tumorerzeugenden) Viren verursacht. Um diesem Tumor vorzubeugen wurden Impfstoffe entwickelt, die auf Verträglichkeit beim Pferd untersucht werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Sobald die Verträglichkeit der Impfstoffkandidaten bewiesen wurde, können weiterführende Untersuchungen zur vorbeugenden Wirksamkeit des Impfstoffs durchgeführt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden zweimal im Abstand von 4 Wochen intramuskulär geimpft und regelmäßig auf das Auftreten von lokalen oder systemischen Nebenwirkungen untersucht. Insgesamt dreimal werden Blutproben entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

25 Pferde

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

Vermeidung: Die Verträglichkeitsprüfung der Impfstoffe ist nur am lebenden Tier möglich.

Verminderung: Die Tierzahl wurde in Anlehnung an ähnliche Studien so gewählt, dass mit wenigen Tieren noch aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden können.

Verfeinerung: Die Versuchsdurchführung sowie die Überwachung und Betreuung der Tiere erfolgen durch erfahrene Tierärzte und geschulte Tierpfleger. Die Tiere werden während des Tierversuches in Einzelboxen mit Auslauf sowohl unter Dach als auch auf einer großen Koppel gehalten.

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

Dieser Test überprüft die Reinheit (das Freisein von spezifischen, biologischen Kontaminationen) von Zelllinien, die zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten in Verwendung sind. Dabei wird eine definierte Menge an Untersuchungsmaterial in die Maus einmalig appliziert und diese anschließend über einen bestimmten Beobachtungszeitraum auf ihre Gesundheit überwacht.

zu erwartender Nutzen: Sicherheit in der Produktion von Human-, und Veterinärarzneimitteln/Impfstoffen und somit auch eine Sicherstellung der menschlichen und tierischen Gesundheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Untersuchungsmaterial wird über maximal zwei Injektionsrouten einmalig ins Versuchstier appliziert. Es besteht die Möglichkeit, dass Tiere eine Infektion durchlaufen. Der Belastungsgrad wird als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 810 Mäuse für die Dauer von drei Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Die Gesetzgebung schreibt die Überprüfung der Reinheit biopharmazeutische Produkte vor, es werden nur die Untersuchungen durchgeführt, die erforderlich sind.

Verminderung: Die Gruppengrößen sind nach der Pharmakopöe definiert. Es werden nur die erforderlichen Tiere für den Test eingesetzt.

Verfeinerung: Tiere werden standardisiert in Gruppen gehalten und Käfige mit Enrichment ausgestattet. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

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

Noch immer zählt Herzinfarkt zu den weltweit führenden Todesursachen. Zusätzlich führt das Überleben eines Herzinfarkts sehr oft zur Entwicklung einer Herzschwäche, welche wiederum zu einer deutlich reduzierten Lebenserwartung beiträgt.

Entsprechend soll im vorliegenden Projekt ein neuer, vielversprechender therapeutischer Ansatz verfolgt werden. Dabei durch Stimulation eines körpereigenen Proteins, welches die Zellwanderung, die Gefäßneubildung sowie das Überleben von Herzmuskelzellen steigert, die Entwicklung der Herzschwäche nach Infarkt verhindert oder abgeschwächt werden.

zu erwartender Nutzen: Die so gewonnenen experimentellen Daten lassen wichtige Schlüsse auf (1) die Methode der mRNA-basierten Therapie und (2) die Wirkung eines körpereigenen Proteins in der Entwicklung der Herzschwäche zu.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Infarktmodell in der Ratte ist ein international anerkanntes Modell zum Studium des Infarkts. Adäquate Schmerzmedikation ist im Protokoll vorgeschrieben. Die Tiere werden durch die einmalige Gabe der mRNA geringer belastet als durch tägliche Applikationen. Die Nachuntersuchungen finden in Narkose statt (Bildgebung) und enden mit Organentnahme ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion.

2. Art und Anzahl der Tiere

311 männliche OFA-1 Ratten mit einem Gewicht von 250-300g

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

Vermeidung: Alle Versuche wurden nach statistischen Vorgaben nur mit den notwendigen Tieren ausgestattet, die eine wissenschaftliche Aufarbeitung ermöglichen.

Verminderung: Durch die Verwendung von in vivo und in vitro Methoden am selben Tier, konnten die Tierzahlen auf das Minimum reduziert werden

Verfeinerung: Durch ein Höchstmaß an Standardisierung in Haltung (Futter, Raumklima) sowie durch die Betreuung durch qualifiziertes und geschultes Personal ist ein Höchstmaß an Verfeinerung gewährleistet.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Dieses Experiment gibt Aufschluss über die Bioverfügbarkeit eines anti-inflammatorischen Medikaments in Blut und Liquor nach oraler Verabreichung zwei verschiedener Konzentrationen in zwei verschiedenen Formen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dazu wird das Medikament, das bereits zur Behandlung von Asthma zugelassen ist, adulten Mäusen einmalig in Form eines Methylcellulosegels oder in Form eines 7mm² großen, runden Films verabreicht. 1 Stunde, sowie 3 und 7 Stunden nach der Verabreichung wird den Tieren Blut abgenommen, welches anschließend auf die Menge des Wirkstoffs hin analysiert wird. Nach 7 Stunden wird den Tieren zusätzlich auch Liquor abgenommen, um auch dort die Bioverfügbarkeit zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

25 adulte weibliche Mäuse und 20 adulte weibliche Ratten

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

Vermeidung: Die pharmakokinetische Aufnahme von Medikamenten ist ein höchst komplexer Prozess, dem Interaktionen innerhalb eines Organismus zugrunde liegen. Derzeit sind in vivo Pharmakokinetik- und Bioverfügbarkeitsexperimente nicht durch in vitro Versuche zu ersetzen, da die Nachstellung solch komplexer Vorgänge in vitro derzeit nicht möglich ist. Die Analyse von Blut und Liquor hinsichtlich der Aufnahme und Verarbeitung des Medikaments ist daher unumgänglich und wichtiger Bestandteil derzeitiger Forschung.

Verminderung: Die Anzahl der verwendeten Tiere wird so gering wie möglich gehalten, jedoch so gewählt, um noch statistische Signifikanz zu gewährleisten. Weiters ermöglicht eine pharmakokinetische Untersuchung in diesem Rahmen die Versuchstierzahl in Folgeprojekten zu reduzieren.

Verfeinerung: Die Tiere werden sorgfältig beobachtet und sollte ein allgemein negativer Eindruck oder eventuelle Anzeichen von Schmerzen auftreten, werden mit Rücksprache der tierhaltungsinternen Tierärztin sofortige Gegenmaßnahmen eingeleitet. Wir sind unter anderem bemüht Stress und Schmerzen für die Tiere zu vermeiden. Die orale Verabreichung des Medikaments verursacht den Tieren keine Schmerzen. Die Blutabnahme verursacht bei den Tieren keine Schmerzen, die über einen Nadelstich hinausgehen.

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

Dieser Test überprüft die Reinheit (das Freisein von spezifischen, biologischen Kontaminationen) von Viruskulturen für die Herstellung von viralen Impfstoffen. Dabei wird eine definierte Menge an Untersuchungsmaterial in das Tier einmalig appliziert und diese anschließend über einen bestimmten Beobachtungszeitraum auf ihre Gesundheit überwacht.

zu erwartender Nutzen: Sicherheit in der Produktion von Humanimpfstoffen und somit auch eine Sicherstellung der menschlichen Gesundheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Untersuchungsmaterial wird über maximal zwei Injektionsrouten einmalig ins Versuchstier appliziert. Der Belastungsgrad wird als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 936 Mäuse für die Dauer von drei Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Die Gesetzgebung schreibt die Überprüfung der Reinheit biopharmazeutische Produkte vor, es werden nur die Tests durchgeführt, die erforderlich sind.

Verminderung: Die Gruppengrößen sind nach der Pharmakopöe definiert. Es werden nur die erforderlichen Tiere für den Test eingesetzt.

Verfeinerung: Tiere werden standardisiert in Gruppen gehalten und Käfige mit Enrichment ausgestattet. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

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

In in vitro-Versuchen mit isolierten Krebszellen konnte eine hemmende Wirkung des Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Hemmers „Ibrutinib“ auf das Wachstum kaniner Mastzelllinien nachgewiesen werden. Das Ziel des Tierversuchs ist es zu untersuchen, ob diese Wirkung von Ibrutinib auf die Tumorentwicklung auch in vivo besteht. Hierzu werden zwei etablierte kanine Mastzelllinien benutzt, die behandelt oder unbehandelt subkutan auf immundefiziente Mäuse übertragen werden.

zu erwartender Nutzen: Die erwartete Anti-Tumor-Wirkung von Ibrutinib könnte einen Therapieansatz für die akute Mastzelleukämie des Hundes darstellen. Die Versuchsergebnisse sind darüber hinaus von generellem Interesse, da Ibrutinib bereits als Medikament für andere Leukämieformen des Menschen zugelassen ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine Belastung ist für die Tiere durch die subkutanen Injektionen, die unter leichter Narkoseerfolgen, zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

32 Mäuse

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

Vermeidung: Das Mausmodell wird erst nach Ausschöpfung aller möglichen in vitro-Methoden (Zellkultur Experimente) eingesetzt. Da die dadurch erzielten Resultate im intakten Organismus verifiziert werden müssen, ist eine vollständige Vermeidung der Verwendung von lebenden Tieren nicht möglich.

Verminderung: Im geplanten Projekt wird ein international validiertes Mausmodell verwendet. Die eingesetzten Tumorzellen sind ebenfalls gut charakterisiert und wurden bereits auf dem vorgesehenen Mausmodell erfolgreich getestet. Aus diesem Grund sind keine Vorversuche nötig. Durch Standardisierung aller Haltungs-, Hygiene- und Versuchsbedingungen wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse unterstützt und somit die Tierzahl auf das notwendige Minimum reduziert.

Verfeinerung: Der experimentelle Eingriff (subkutane Zellinjektion) erfolgt durch qualifiziertes Fachpersonal unter Narkose. Es erfolgt eine tägliche, individuelle Kontrolle der Tiere, um sicherzustellen, dass die definierten Abbruchkriterien strikt umgesetzt werden. Die Haltung der Tiere erfolgt in Gruppen in angereicherten Käfigen.

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

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

Die Anwendung von Lichtblitzen erlaubt es im Tiermodell, exakt definierte Zellen im zentralen Nervensystem gezielt zu aktivieren. Im aktuellen Projekt soll die Wirkung der selektiven Stimulierung von Nervenbahnen, die in definierte Gehirnareale projizieren und die bei der Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle spielen, auf das Verhalten von Ratten untersucht werden. Dazu werden mit Hilfe von Viren Gene zur optogenetischen Manipulation in Nervenzellen des Rückenmarks und des Gehirns eingeschleust werden. Diese Nerven werden dann durch Lichtblitze in umschriebenen Hirnregionen der Tiere aktiviert, welche eine wichtige Rolle bei Verhaltensweisen spielen, die auch in Schmerzpatienten beobachtet werden.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie untersucht die Bedeutung von Nervenbahnen in Hirnregionen, die wichtig für die emotionale Verarbeitung von Schmerzen sind, und könnte so einen wichtigen Beitrag für neue therapeutische Ansätze bei chronischen Schmerzpatienten leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden kurzen chirurgischen Eingriffen in tiefer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen. Die Hälfte der Tiere wird etablierten Schmerzmodellen unterzogen, die über viele Jahre ständig verfeinert wurden, um die Belastung möglichst gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 288 Ratten benötigt.

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung im lebenden Tier. Deshalb ist eine Vermeidung von Tierversuchen nicht möglich.

Verminderung: Die Standardisierung aller Parameter garantiert eine verminderte Variabilität der Daten, und somit eine geringere Anzahl der für die Experimente benötigten Ratten. Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Um den Stress der Tiere zu minimieren, werden die Tiere der Testumgebung so kurz wie möglich ausgesetzt. Die Tiere werden ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu beenden oder zu reduzieren. Der kurze chirurgische Eingriff wird unter fachgerechter tiefer Narkose und begleitender Analgesie durchgeführt.

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

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

Influenza ist einer der häufigsten Gründe durch Viren verursachter Lungenentzündungen. Obwohl Impfungen einen gewissen Schutz bieten, sind zusätzliche Therapiemethoden notwendig, deren Entwicklung ein besseres Verständnis des Verlaufs der Infektion und der immunologischen Vorgänge voraussetzt. Aktuelle Forschungsarbeiten zeigen eine Rolle von körpereigenen Bakterien bei der Abwehr von Influenzainfektionen. Das Ziel dieses Projekts ist es, ein besseres Verständnis dieser Mechanismen zu erreichen. Dabei konzentrieren wir uns einerseits auf ein Protein, von dem wir zeigen konnten, dass es sowohl eine Rolle in der Abwehr von Influenzainfektionen spielt und darüber hinaus auch Auswirkungen auf körpereigene Bakterien hat. Weiters wollen wir herausfinden, welche Mikroben eine Rolle spielen und wie diese Effekte mediiert werden.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieses Projektes ist ein verbessertes Verständnis von Immunmechanismen zur Abwehr von Influenzainfektionen und soll dazu beitragen, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln, um virale Infektionen besser zu behandeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Infektionen mit der Möglichkeit des Auftretens von Krankheitszeichen.

2. Art und Anzahl der Tiere

1356 Mäuse

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche wurden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt, diese ,in vitro Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche.

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wird bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen Wert gelegt. Die Gesamtanzahl der Tiere ergibt sich aus statistischen Berechnungen. Die Infektionsstudien werden derart durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird: 1. Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt und 2. Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden

Verfeinerung: Während des gesamten Versuchs erfolgt eine tägliche Überprüfung auf Anzeichen einer Belastung der Versuchstiere. Bei Auftreten von Belastungen werden die erstellten Abbruchkriterien für den Versuch angewandt.

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

Staphylokokken Infektionen sind in ihren klinischen Manifestationen und in ihrem Schweregrad breit gefächert. Diese Erreger sind auch die zweithäufigsten Ursachen von Bakteriämie mit steigender Tendenz und mit einer Todesrate von 20 bis 40 %. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken Infektionen mit schwerwiegenden Folgen. In diesem Projekt soll nun ein Impfstoff gegen Staphylokokkeninfektionen im Kaninchen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von Staphylokokkus aureus (*S. aureus*) stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Ein Impfstoff gegen Staphylokokkentoxine würde einen enormen Fortschritt bedeuten, durch die Hemmung der von den Bakterien abgegebenen Toxine können schwere und oft tödliche Folgen verhindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Gabe von entgifteten Superantigentoxinen alleine bedingt keine Beeinträchtigung der Tiere. Wird nach 4h Lipopolysaccharid verabreicht, dann kommt es kurzfristig zu Fieber, Appetitlosigkeit und gegebenenfalls zu Durchfall.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 Kaninchen

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

Vermeidung: Die Wirksamkeit des Impfstoffkandidaten muss nach der in vitro-Testung in lebenden Organismen bewiesen werden.

Verminderung: Es werden die geringsten Tierzahlen verwendet, auf eine positive Kontrolle wird hier verzichtet, da die Daten in anderen Tierversuchen gewonnen werden konnten

Verfeinerung: Es finden alle Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen statt.

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

Dieser Test überprüft die Reinheit von Zelllinien, die zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten in Verwendung sind. Dabei wird das Untersuchungsmaterial in das Tier appliziert und nach einem definierten Beobachtungszeitraum werden Antikörpertiter gegen eine behördlich empfohlene Liste von Antigenen gemessen.

zu erwartender Nutzen: Sicherheit in der Produktion von Human-, und Veterinärarzneimitteln/Impfstoffen und somit auch eine Sicherstellung der menschlichen und tierischen Gesundheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den narkotisierten Tieren wird das Untersuchungsmaterial einmalig über verschiedene Applikationsrouten verabreicht. Der Belastungsgrad wird als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 180 Mäuse und 180 Hamster für die Dauer von drei Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Die Gesetzgebung schreibt die Überprüfung der Reinheit biopharmazeutische Produkte vor, es werden nur die Untersuchungen durchgeführt, die erforderlich sind.

Verminderung: Da es um eine reine Qualitätskontrolluntersuchung handelt, basieren Gruppengrößen sowohl auf die Erfahrungen bisherige Untersuchungen und werden gleichzeitig auf das Minimum reduziert um noch eine verlässliche Aussagekraft zu erhalten.

Verfeinerung: Tiere werden standardisiert in Gruppen gehalten und Käfige mit Enrichment ausgestattet. Die Applikation des Untersuchungsmaterials wird unter Inhalationsnarkose durchgeführt und Tiere auf ihren Gesundheitszustand täglich genauestens kontrolliert. Abbruchkriterien sind definiert und werden angewandt um unnötiges Leid zu verhindern.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2021) vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Mit diesem Experiment wird untersucht, welche Funktion periphere T-Lymphozyten in der Alzheimererkrankung haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Hierzu werden transgenen Alzheimer Mäusen Antikörper gegen eine spezifische T-Zellpopulation für 4 Wochen verabreicht. Dies ermöglicht diese spezifische T-Zellpopulation über einen längeren Zeitraum zu ablatieren. Die Antikörper-Injektion wird zu einem Zeitpunkt ausgeprägter Amyloid-Plaques Pathologie und Neuroinflammation in ein Jahr alten transgenen Alzheimer Mäusen durchgeführt und anschließend wird das Verhalten der Tiere und speziell das Gehirn histologisch sowie mittels Durchflusszytometrie untersucht. Des Weiteren wird eine detaillierte histologische Analyse der Plaques Pathologie sowie der Neuroinflammation im Gehirn dieser Tiere durchgeführt, um eine mögliche positive oder negative Beteiligung der T-Zellen im Gehirn festzustellen.

2. Art und Anzahl der Tiere

210 Mäuse

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

Vermeidung: In vivo Analysen der Alzheimer Erkrankung sind derzeit durch keine in vitro Versuche zu ersetzen, da die Plaques Pathologie sowie die Neuroinflammation einen höchst komplexen, interaktiven Prozess darstellen, der unter anderem auch das Blutgefäßsystem involviert. Die Nachstellung solcher komplexer Vorgänge in vitro ist derzeit nicht möglich und die Analyse des erkrankten Gehirns in vivo ist daher unumgänglich und wichtiger Bestandteil derzeitiger Forschung. Die bei der Zucht entstandenen transgen negativen Tiere werden nicht euthanasiert sondern für dieses Projekt als Kontrolltiere verwendet.

Verminderung: Die Anzahl der zu züchtenden Tiere wird so gering wie möglich gehalten, jedoch so gewählt, um noch statistische Signifikanz zu gewährleisten.

Verfeinerung: Die Tiere werden sorgfältig beobachtet und sollte ein allgemein negativer Eindruck oder eventuelle Anzeichen von Schmerzen auftreten, werden mit Rücksprache der tierhaltungsinternen Tierärztin sofortige Gegenmaßnahmen eingeleitet. Wir sind unter anderem bemüht Stress und Schmerzen für die Tiere zu vermeiden. Die Verabreichung des Antikörpers verursacht den Tieren keine Schmerzen, die über einen Nadelstich hinausgehen.

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 zu erwartender Nutzen: Entwicklung eines neuartigen Humanimpfstoffes mit hohem klinischen Bedarf zur Modifizierung einer bislang unheilbaren Krankheit. Dies hätte die Verminderung eines enormen Leidensdruckes bei Betroffenen wie auch bei Pflegenden zur Folge. Die hierbei erarbeiteten Daten werden auch für die Entwicklung weiterer Impfstoffe von Nutzen sein. Der zu erprobende Impfstoff enthält ein Adjuvans (also einen Hilfsstoff, der die Immunreaktion verstärkt; ein üblicher Bestandteil bei Impfstoffen), welches mit verschiedenen Komponenten etablierter Humanimpfstoffe verwandt ist. Es soll die Auswirkung einer bereits im Vorfeld erfolgten Impfung mit derartigen auf dem Markt befindlichen Impfstoffen auf den Impferfolg mit dem zu erprobenden Impfstoff untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden mit bereits millionenfach erprobten und auf dem Markt befindlichen (deren Unschädlichkeit daher umfangreich dokumentiert ist) Humanimpfstoffen vorgeimpft, um dann mit Dosen des zu erprobenden Impfstoffes geimpft zu werden. Dabei kann es erfahrungsgemäß zu leichten temporären Entzündungen an der Injektionsstelle kommen, die innerhalb kurzer Zeit wieder abklingen. In den seltenen Fällen, in denen es sich anders verhält, wird der Versuch abgebrochen. Die Versuche enthalten keine operativen Eingriffe.

2. Art und Anzahl der Tiere

776 Mäuse. Es werden keine transgenen Tiere benötigt.

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

Vermeidung: Es wird eine möglichst geringe Menge an Tieren gewählt, um die Versuche sinnvoll durchführen zu können.

Verminderung: Verwendung geeigneter statistischer Methoden zur Reduktion der benötigten Tiere.

Verfeinerung: Zur Minderung der psychischen Belastung werden die Tiere sozial und in angereicherter (Nestbaumaterial, Spielzeug) Umgebung gehalten, um geistiger, körperlicher und sozialer Verkümmern vorzubeugen. Die Tiere werden früh gekauft, um eine mehrwöchige Gewöhnung an den/die TierpflegerIn und den/die ExperimentatorIn im Vorfeld zu ermöglichen, was wiederum den Stress für die Tiere während des Versuches deutlich senkt.

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

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

Das Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Evaluierung des therapeutischen Potentials von selektiven BET-Inhibitoren (bromodomain and extraterminal) bei progressiver Niereninsuffizienz.

zu erwartender Nutzen: Vorausgehende Untersuchungen weisen deutlich darauf hin, dass eine selektive BET-Inhibierung effektiv gegen die Entwicklung von Nierenfibrose sein könnte und daher vermutlich auch präventiv gegen die Entwicklung von chronischer Niereninsuffizienz wirkt. Es wird erwartet, dass die Studie neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der Nierenfibrose eröffnet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden drei verschiedene Tiermodelle verwendet. Die erforderlichen Operationen/Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt. Alle weiteren invasiven Untersuchungen, außer Blutentnahme, finden erst bei der Enduntersuchung statt. Während des akuten Nierenversagens befinden sich die Tiere unter strenger Beobachtung, bis die Normalfunktion der Niere wieder hergestellt ist.

2. Art und Anzahl der Tiere:

1056 Mäuse

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

Vermeidung: Die geplanten Untersuchungen können nur am lebenden Organismus durchgeführt werden. Die Anwendung von Alternativmethoden ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde statistisch berechnet und beschränkt sich auf das Minimum, das zur Erzielung valider und aussagekräftiger Ergebnisse erforderlich ist.

Verfeinerung: Erfahrenes und zertifiziertes Personal wird mit der Betreuung der Tiere und Durchführung der Experimente beauftragt. Die Tiere werden in adäquater Umgebung mit freier Bewegungsmöglichkeit gehalten. Futter und Wasser stehen ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Belastung der Tiere während des Tierversuches wird auf das unvermeidbare Minimum reduziert. Alle operativen Eingriffe werden unter Vollnarkose mit angemessener post-operativer Schmerzbehandlung durchgeführt. Falls Mäuse Anzeichen eines gestörten Allgemeinbefindens oder andere Auffälligkeiten zeigen, werden sie genauer untersucht und je nach Befund unter Beobachtung gestellt oder aus dem Versuch genommen und schmerzlos getötet.

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

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

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

Wir untersuchen die Auswirkung eines Botenproteins, das die Vermehrung und das Überleben der Zelle fördert, auf die Entstehung und Differenzierung von Blutstammzellen.

zu erwartender Nutzen: Gegen dieses Proteins wurde eine Vielfalt von chemischen Inhibitoren bereits entwickelt, die in der Therapie verschiedener Krebsarten eingesetzt werden sollen; es ist deshalb wichtig, soviel wie möglich über die Rolle des Proteins in der Blutsbildung zu erfahren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden für die Tiere ist gering, werden die meisten ausschließlich als Zell-Spender eingesetzt und daher keiner Belastung oder im Fall einer Modulierung der Blutbildung einer höchstens mittleren Belastung ausgesetzt. Für unsere Versuche werden wir Mäuse einsetzen, in denen die Expression des Proteins sowohl in bestimmten Geweben als auch zu bestimmten Zeitpunkten aus- und eingeschaltet werden kann. Die maximale Gesamtanzahl der benötigten Tiere ist 1402.

2. Art und Anzahl der Tiere

1402 Mäuse

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

Vermeidung: Die Untersuchungen werden ausschließlich in vitro an isolierten Zellen durchgeführt, die Tiere ausschließlich als Zellen-Spender verwendet.

Verminderung: Um eine Überproduktion von Mäusen zu vermeiden, werden alle für die Versuche benötigten Mäuse durch Eigenzucht hergestellt. Die Verpaarungsstrategie ist so gewählt, dass aus jeder Verpaarung sowohl experimentelle als auch (nicht transgene) Kontrolltiere hervorgehen. Diese können sowohl für Experimente als auch für die Weiterzucht und Erhaltung der Mauslinien eingesetzt werden. Der Einsatz von reinen inbred Mäusen mit definiertem genetischen Hintergrund (wenn möglich Geschwister), die Tierhaltung unter konstanten, so stressfreien wie möglich Bedingungen gehalten und die Etablierung von „Standard Operating Procedures“ verringern die experimentelle Variabilität und somit die Anzahl der Versuchstiere.

Verfeinerung: Durch die sorgfältige Literatursuche, Erfahrungsaustausch mit Wissenschaftlern, die ähnliche Versuche bereits durchgeführt haben, und die

Verwendung von „Standard Operating Procedures“ werden die in vivo Versuche und die Tierzahlen auf die geringstmögliche Anzahl reduziert. In Fällen, in denen jeglicher Ansatzpunkt fehlt werden Pilotexperimente durchgeführt, wodurch unter dem Einsatz von einer kleinen Anzahl von Versuchstieren die optimalen Bedingungen vorgetestet werden können.

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, die zu Hautabszessen, Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Endokarditis, Sepsis und Toxic Shock Syndrome (TSS) führen können. Das TSS schädigt mehrere Organe schwer und verursacht unter anderem hohes Fieber und Hypotension. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken Infektionen mit schwerwiegenden Folgen. Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten. Im Rahmen der Entwicklung von Impfstoffen müssen gewisse regulatorisch vorgeschriebene Tests durchgeführt werden. In diesem Projekt soll nun ein Modell etabliert werden um die biologische Wirksamkeit (potency) der produzierten Impfstoffe testen zu können. Der Versuch wurde für eine Laufzeit von zwei Jahren genehmigt und ist dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

660 Mäuse

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

Die Wirksamkeit der Impfstoffchargen muss in einem lebenden Organismus bestätigt werden. Parallel dazu entwickelte in-vitro Tests können nach deren Validierung einen großen Teil der Tierversuche ersetzen. Alle Untersuchungen finden unter standardisierten kontrollierten Bedingungen statt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2020) vorgesehen.

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

Ein gesundes Skelettsystem ist von besonderer Bedeutung für Gesundheit und Wohlbefinden. Erkrankungen des Bewegungsapparates sind bei Schweinen weit verbreitet. Das Ziel dieses Projektes ist es, zuverlässige Biomarker für die Diagnostik der Knochengesundheit beim Schwein zu evaluieren und auf ihre Tauglichkeit zur praktischen Anwendung zu überprüfen. Um die verschiedenen Biomarker zu evaluieren, werden zwei Rationen mit einem unterschiedlichen Gehalt an verfügbarem Phosphor formuliert.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des vorliegenden Versuches werden es ermöglichen, eine Korrelation zwischen bestimmten Parametern und Knochengesundheit, vor allem mit dem Kalzium- und Phosphorhaushalt, einzuschätzen. Damit steht ein diagnostisches Tool in der Schweinemedizin zur Verfügung, Erkrankungen des Skelettsystems frühzeitig zu erkennen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Versuchsfutter entspricht in seiner Zusammensetzung typischem Schweinefutter. Eine Ration (ohne Zusatz von Phytase) wird einen etwas geringeren Gehalt an verfügbarem Phosphor enthalten. Es ist nicht mit negativen Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit zu rechnen. Es werden wiederholt Blutproben aus der Halsvene und Kotproben durch rektale Stimulation genommen. In der Mitte und am Ende der Studie werden Schweine zur Probennahme von Darm-, Blut- und Knochengewebe durch eine/n Tierarzt/ärztin fachgerecht euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere:

144 männliche Schweine

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

Vermeidung: Die Untersuchung der für die Knochengesundheit von Schweinen relevanten Parameter in Serum, Kot und Knochen sowie in Leber und Niere ist nur in vivo an der Zielspezies möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse vorliegt, welche in ihrer Gesamtheit untersucht werden sollen. Der Ersatz durch eine versuchstierfreie Methode ist daher nicht möglich.

Verminderung: Die Anzahl der Versuchstiere wird auf das erforderliche Minimum begrenzt. Diese Anzahl ist notwendig, um eine statistisch abgesicherte Aussage zu treffen.

Verfeinerung: Die Tiere werden in Gruppen von 12 Tieren gehalten, können sich frei bewegen und erhalten formbares Beschäftigungsmaterial (wie Jutesack), was die Befriedigung der physiologischen Bedürfnisse der Versuchstiere gewährleistet. Der Versuch wird in einem klimatisierten und modern ausgestatteten Tierstall durchgeführt. Futter und sauberes Trinkwasser stehen zur freien Verfügung. Die Betreuung und Überwachung der Tiere sowie die Probennahme erfolgen durch qualifiziertes 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

Hintergrund: Patienten mit Leberzirrhose (Leberverhärtung) entwickeln wegen erhöhtem Widerstand in der verhärteten Leber einen Überdruck im Pfortadersystem (portale Hypertension). Daraufhin können Umgehungskreisläufe entstehen, welche 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: Testung von möglichen antifibrotischen und Pfortaderhochdruck-senkende neuen Substanzen bei experimenteller Leberzirrhose und Fettleberzirrhose.

zu erwartender Nutzen: Besseres Verständnis über potentiell künftige Therapien für Patienten mit Leberzirrhose und damit eventuelle Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Eine mittelgradige Belastung, welche durch Schmerzmittel weitgehend kompensiert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nach einer Fallzahlberechnung, wurden 158 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 der Versuchstiere 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 erheben 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 geringgehalten.

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

Herzfibrose ist eine pathologische Veränderung des Herzmuskels, die durch chronische Krankheiten der Herz-Kreislauf System entsteht. Die Herzfibrose könnte zu Herzdysfunktion beitragen durch Erhöhung der Herz-Steifigkeit und durch Auslösen der Herzrhythmusstörungen. Zurzeit gibt es keine Therapie Maßnahmen für Behandlung der Herzfibrose. Das Ziel dieses Projektes ist es, die mögliche anti-fibrotische Therapie in Modellen der rechtsventrikulären Fibrose zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Unsere Untersuchungen können die Grundlage für die weiteren klinischen Studien werden. Diese könnten zum Einsatz von untersuchten Substanzen zur Behandlung von Herzdysfunktion führen. Zusätzlich, die gewonnenen Kenntnisse werden zur Entwicklung neuer effektiveren Therapien zur Behandlung von Patienten benutzt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Operation leiden die Mäuse an Schmerzen. Um Leiden der Tiere zu minimieren, wird die Operation unter sorgfältig kontrollierter Anästhesie durchgeführt. In der post-operativen Periode werden die Mäuse engmaschig kontrolliert und Analgetika zur Schmerzlinderung in regelmäßigen Abständen verabreicht. Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie z. B. erhöhter Blutdruck, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit oder die Zahl der Atemzüge der Tiere unter Belastung kann leicht erhöht werden, sie können sich aber gut anpassen. Die Tiere erfahren möglicherweise kurzzeitigen milden Schmerz (z. B. bei der Injektion der Anästhetika für die Vorbereitung der Narkose).

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse, insgesamt 70

Ratten, insgesamt 30

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

Vermeidung: Komplexe Interaktionen zwischen Verschiedenen Systemen im Körper, die im Laufe der Herz-Kreislauf Erkrankungen entstehen, machen Tierversuche für unsere Untersuchungen unerlässlich.

Verminderung: Die Anzahl an Tieren ist insoweit vermindert, als dass die Anzahl pro Gruppe so klein als möglich gehalten wird um eine statistisch und klinisch relevante

Aussage treffen zu können. Um die Anzahl der verwendeten Tiere zu verringern, schlagen wir einen Plan vor, der die Anzahl der Tiere in der Kontrollgruppe reduziert sowie die Anzahl der Kontrollgruppen.

Verfeinerung: Unser Versuchsprotokoll ermöglicht uns mehrere Parameter von einem einzelnen Tier zu messen, dies führt zur weiteren Reduktion der Anzahl der Tiere. Dies dient der Verfeinerung der Versuche und der Reduktion der Zahl der Tiere. Die Tiere werden unter optimalen Bedingungen gehalten, kontrolliert und auf Verhaltensveränderungen, Schmerzen usw. kontrolliert. Die gesamte Haltung und Kontrolle der Tiere geschieht durch geschultes und erfahrenes Personal. Zusätzlich sind die Käfige zur Verbesserung der Lebensbedingungen mit Nistmaterial und Tunneln ausgestattet.

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

Das Bakterium *Staphylococcus (S.) aureus* ist ein Teil der normalen Bakterienflora des Menschen und besiedelt vor allem die Haut und die oberen Atemwege von 10-30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, die zu Hautabszessen, Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Entzündung der Knochen und Gelenke, Entzündung des Herzens und der Lunge, Sepsis und Toxic Shock Syndrom (TSS) führen können. Das TSS schädigt mehrere Organe schwer und verursacht unter anderem hohes Fieber und Hypotension. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen dessen Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen und/oder durch eine geschwächte Immunabwehr zu Staphylokokken-Infektionen mit schwerwiegenden Folgen. Der Versuch wurde für eine Laufzeit von zwei Jahren genehmigt und ist dem Schweregrad „gering“ zuzuordnen.

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen (Toxoid) würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten. Im Rahmen der Entwicklung von Staphylokokkenimpfstoffen müssen die für die Pathogenese verantwortlichen Virulenzfaktoren einzeln geprüft werden. In diesem Projekt soll nun die Unschädlichkeit des Toxoids untersucht werden. Dieser Nachweis dient auch als Grundlage für die Ethikkommission, denn auch beim Menschen ist bei jeder Impfung ein gewisses Restrisiko unvermeidbar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: keiner.

2. Art und Anzahl der Tiere:

120 Mäuse

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

Die Untersuchung der neu entwickelten Derivate findet zuerst in vitro statt. Anschließend ist es aber notwendig die Toxizität und die Wirksamkeit der Substanzen in vivo zu testen. Dafür werden die minimal erforderlichen Tierzahlen verwendet, die für ein aussagekräftiges Ergebnis notwendig sind. Die Studie erfolgt unter

standardisierten, kontrollierten Bedingungen. Ein Ersatz der Versuche durch in vitro Methoden ist nicht möglich.

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

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

Ziel dieses Vorhabens ist die langfristige Applikation von G-CSF nach Querschnittsverletzung im Rattenmodell, um die Regeneration der verletzten Axone über langen Strecken zu unterstützen und somit die motorischen und sensorischen Funktionen wiederherzustellen.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse, die aus diesem Projekt abgeleitet werden, sollen unser Verständnis über neuroregenerative Prozesse nach Querschnittslähmung weiter vertiefen. Es wird auf dieses Tiermodell zurückgegriffen, da man davon ausgehen kann, dass ähnliche, wenn nicht sogar die gleichen regenerativen Mechanismen wie beim Menschen vorliegen. Ein besseres Verständnis des neuroregenerativen Potentials nach Querschnittslähmung wird schlussendlich zu einer verbesserten therapeutischen Versorgung Betroffener beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Ratten werden einem operativen Eingriff unterzogen, der mit einem für dieses Vorgehen normalen Wundschmerz einhergehen wird. Daher bekommen die Tiere zur postoperativen Versorgung Schmerzmittel zur Schmerzreduktion, sowie Antibiotika, um das Auftreten einer postoperativen Infektion zu verringern. Da eine spontane Wiederherstellung der Blasenfunktion sowie Lokomotion in dem angewandten Querschnittsverletzung-Rattenmodell stattfindet, sind die Tiere in ihren primären Bedürfnissen nur vorübergehend eingeschränkt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt beantragen wir 60 Ratten im Alter von etwa 12 Wochen.

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

Vermeidung: Es gibt leider keine Möglichkeiten, diese wissenschaftliche Fragestellung in vitro zu beantworten. Daher ist es unvermeidlich, diese Experimente an Tieren durchzuführen, um valide und aussagekräftige Daten generieren zu können.

Verminderung: In diesem Projekt wird ein bereits vollends etabliertes und standardisiertes Modell für Querschnittslähmung benutzt. Dies erlaubt uns die benötigte Tieranzahl auf ein Minimum zu reduzieren. Da jedoch auch die Tier-zu-Tier Variabilität Beachtung finden muss, sind 15 Tiere für jede Versuchsgruppe nötig, um statistisch valide Daten generieren zu können.

Verfeinerung: Die postoperative Versorgung der Tiere ist auf die optimale Erhaltung des Tierwohls ausgerichtet. Daher werden von uns postoperative Komplikationen

sofort entdeckt und behoben. Die Ratten werden nach der Operation in Gruppen von bis zu fünf Tieren gehalten und haben freien und uneingeschränkten Zugang zu Wasser und Nahrung. Falls bei den Ratten unerwarteter Gewichtsverlust festgestellt werden sollte, wird ihnen zusätzlich zum normalen Futter eine hochkalorische Paste gefüttert.

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 zu erwartender Nutzen: Der Vergleich von Säugetierantikörpern zu Vogelantikörpern soll zeigen, ob zum Nachweis von Lebensmittelallergenen mit Vogelantikörper dieselben Empfindlichkeiten und Nachweisgrenzen im weiteren immunoanalytischen Test erreicht werden können. Die unterschiedlichen Antikörper werden in ELISAs (Enzyme-Linked-ImmunoSorbentAssays) auf ihre Anwendbarkeit und möglichen Einsatz im Sinne der Qualitätssicherung und Unbedenklichkeitsprüfung von Lebensmitteln für Lebensmittelallergiker verglichen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Aktivierung der Antikörperproduktion werden die Tiere geimpft und zur Feststellung der Antikörpermenge wird den Kaninchen einmal Blut abgenommen bzw. bei den Hühnern die Eier gesammelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

68 Kaninchen

34 Hühner

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

Vermeidung: Die Forschungsfrage kann nicht vermieden bzw. über Ersatzmethoden beantwortet werden, da es für die Herstellung von polyklonalen Antikörpern keine in-vitro Alternativen gibt.

Verminderung/Verfeinerung: Zu einer Verminderung bzw. Verfeinerung wird über die verwendete Anzahl der Tiere pro Allergen (17 Allergene á 2 Kaninchen bzw. 1 Huhn) beigetragen. Wie beim Menschen unterscheiden sich die Immunantworten von Kaninchen zu Kaninchen. Bei den Hühnern hat sich bis jetzt gezeigt, dass diese Unterschiede kaum bis gar nicht vorhanden sind. Aufgrund der Vorerfahrung mit diesen beiden Spezies bedarf es auch keiner Wiederholung mit einer größeren Anzahl von Tieren. Dies bedingt aber, dass keine statistische Auswertung möglich ist.

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

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

Krebserkrankungen entstehen durch die Anhäufung von genetischen und epigenetischen Aberrationen in somatischen Zellen. Diese genetischen und epigenetischen Veränderungen setzen die Regulation von Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Zelltod außer Kraft. Durch diese Aberrationen kommt es zu unkontrolliertem Zellwachstum und zur Absiedelung von Tumorzellen in lebenswichtige Organe, wo diese Zellen neue Tumore (Metastasen) bilden können. Projektziele sind die Generierung und Charakterisierung von neuen und etablierten Tiermodellen zur Studie von Pathomechanismen maligner Tumorerkrankungen (u. a. Tumor-Entstehung, Tumor-Stroma-Interaktionen, Metastasierung), die Identifizierung und Evaluierung neuer Kandidatengene im Tumor und im Tumorstroma, welche als neue therapeutische Targets dienen können, und die Evaluierung neuer kombinatorischer Ansätze zur effektiven Tumorthherapie. Tägliche Kontrolle der Tiere durch geschultes Personal. Der Versuch wurde dem Schweregrad „mittel“ zugeordnet.

zu erwartender Nutzen: Weiterer Erkenntnisgewinn zur Tumorbio­logie und bei der Entwicklung wirksamer therapeutischer Regimes.

zu erwartender Schaden: Belastung durch Primärtumoren und im Zuge der Metastasenbildung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 10485 Mäuse vorgesehen

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

Wann immer möglich werden in-vitro Modelle angewendet, um die Tumorbildung bestimmter Zellen zu studieren. Dadurch kann die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren verringert werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der WissenschaftlerInnen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2022) vorgesehen.

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
Pharmakokinetikstudie in Sprague Dawley Ratten. In diesem Projekt soll die Pharmakokinetik eines neuen Kontrastmittels für die MRT Analyse in wildtyp Ratten untersucht werden. Dafür werden Sprague Dawley Ratten intravenös mit dem Kontrastmittel behandelt. Die Tiere werden zu 11 verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion euthanasiert und final Blut und Gewebe entnommen. Die Gewebe werden vom Auftraggeber auf Konzentrationen des Kontrastmittels untersucht. Durch diese Studie wird es möglich sein die Stabilität und somit die Metabolisierungsrate des neuen Kontrastmittels zu ermitteln. Mittels dieser in vivo Untersuchungen kann die benötigte Substanzkonzentration ermittelt werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Die einmalige intravenöse Behandlung stellt für die Tiere nur geringen Stress und/oder Schmerz dar. Da es sich bei der Substanz um ein Äquivalent eines bereits zugelassenen Kontrastmittels handelt, ist nicht mit schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen. Nach der einmaligen Behandlung werden die Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten mittels intraperitonealer Pentobarbital Injektion euthanasiert. In der vorliegenden Studie soll die Pharmakokinetik eines neuen Kontrastmittels für MRT Untersuchungen untersucht werden. Kontrastmittel für MRT Analysen werden zur Verbesserung der Darstellung von abnormen Strukturen oder Tumoren in den verschiedenen Körperregionen, einschließlich des ZNS eingesetzt. Dadurch ist eine bessere Diagnostik und schließlich auch Behandlung des Patienten möglich.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 55 Sprague Dawley Ratten beantragt.

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

Vermeidung: Um Medikamente zur diagnostischen Bildgebung 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.

Vermindern: In dieser Studie sollen pro Gruppe 5 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für Pharmakokinetikstudien üblich.

Verfeinerung: Stressminimierung: 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. Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. 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

Das Ziel dieses Projekts ist es zu untersuchen welche Rolle die Haut dendritischen Zellen bei der Entstehung und des Wachstums eines Melanoms einnehmen. Eine Fragestellung beschäftigt sich mit der Untersuchung welche Mechanismen zum Verlust der dendritischen Zellen in einem Melanom führen. Eine weitere Fragestellung beschäftigt sich damit, ob mit Hilfe einer dendritischen Zellbasierten Immuntherapie diese spontanen Tumore in ihrem Wachstum eingeschränkt werden können. Dabei sollen Fusionsmoleküle aus Tumor-Antigenen und Nanopartikeln von dendritischen Zellen aufgenommen werden und eine starke Immunantwort gegen den Tumor auslösen. Das Ziel ist zu untersuchen, ob durch diese Immunisierung ein Therapieansatz soweit verbessert werden kann, dass ein Einsatz an Krebspatienten vorstellbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Mechanismen der Antigenpräsentation und Induktion von T-Zellantworten durch dendritische Zellen der Haut sind für die Entwicklung einer Immuntherapie gegen Tumore unerlässlich. Die Erkenntnisse, die wir aus diesem Projekt erzielen werden, helfen uns diese Form der Immuntherapie weiter zu entwickeln, sodass in Zukunft Krebspatienten behandelt werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird in den geplanten Versuchen ein gewisses Maß an Leid zugefügt da versucht wird entstandene Tumore zu therapieren. Eine umfassende Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 330 Tiere

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die Auswirkungen eines vorhandenen Tumors auf immunologisch relevante Zellpopulationen untersucht werden. Weiters sollen die immunologischen Auswirkungen einer Vakzinierung gegen Tumorantigen mit eben diesen Zellpopulationen untersucht werden. Dazu wurden möglichst krankheitsrelevante Tumormausmodelle ausgewählt. Die hier untersuchten immunologischen Funktionen können nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Diese Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von

verschiedenen Zelltypen und Organen ab und können nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden.

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen so weit wie möglich zu reduzieren: 1) Alle Experimente sind so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst viele Parameter untersucht werden können. 2) Die möglichst genaue Definition der Versuchsabläufe wurde aus früheren Versuchen optimiert und reduziert daher die Zahl der Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen. 3) Die Zucht der benötigten Tiere wird so angelegt, dass so wenige Tiere wie möglich geboten werden die man nicht für die Versuche benötigen würde.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem Bewertungssystem entsprechende Maßnahmen definiert um übermäßiges Leid der Tiere zu vermindern. Diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung.

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

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Erwerb bzw. Erhaltung/Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von
Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung von Rinderbesamungen des eigenen
landwirtschaftlichen Betriebes (Künstliche/Instrumentelle Besamung).

Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten zur
Insemination weiblicher Rinder des eigenen Bestandes durch den Tierhalter/die
Tierhalterin.

Der zu erwartende Schaden für die Tiere kann aus tierärztlicher Sicht als äußerst
gering bewertet werden, zumal die Technik der Insemination in einem ersten Schritt
theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine praktische
Einführung und Übung an Schlachtpräparaten des weiblichen Harn- und
Geschlechtsapparates erfolgt und erst dann das selbstständige Üben am lebenden Tier
unter Einhaltung aller Sicherheits- und Hygienemaßnahmen unter ständiger
veterinärmedizinischer Aufsicht erfolgt. Somit kann die Belastung für das Einzeltier
minimiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Rind, Kühe

Anzahl: mind. 24 je Kurs

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

Vermeidung: Trotz eingehender Demonstration der Technik zunächst anhand von
Bildmaterial und danach an Schlachtpräparaten, ist eine praxis- und
tierschutzkonforme Ausbildung nur an lebenden Rindern erlernbar, eine grundsätzliche
Vermeidung des Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verminderung: Generell werden vom Verwender immer mindestens die doppelte
Anzahl von Übungstieren als Kursteilnehmer/Kursteilnehmerinnen bereitgestellt
(Verhältnis 2: 1). Somit müssen zwar mehr Übungstiere zur Verfügung stehen, es wird
jedoch immer nur an der Hälfte der Tiere (12 Rinder) geübt. Dadurch wird
sichergestellt, dass einer Tiergruppe immer eine Woche zur Regeneration zur
Verfügung steht und die Belastung für das Einzeltier durch diese Maßnahme
letztendlich auf ein minimales und akzeptables Maß reduziert werden kann.

Verfeinerung/Verbesserung: Dieses Ziel wird durch die klinische und gynäkologische Eingangsuntersuchung der Übungstiere vor Kursbeginn, die Anleitung und die ständige Aufsicht/Überwachung aller Ausbildungs- und Übungsschritte, die erforderlichenfalls notwendigen medizinischen Behandlungen (z. B. Vaginalspülungen) bzw. Nachsorgemaßnahmen von tierärztlicher Seite her erreicht. Alle diese Maßnahmen werden vom diensthabenden Veterinärmediziner taggleich dokumentiert (Tagesprotokoll), abgelegt und stehen dem leitenden und diensthabenden Tierarzt, dem Verwender sowie der mit der Unterbringung und Pflege befassten Personen zur Verfügung. Sollte sich herausstellen, dass ein Tier aufgrund seines Gesundheitszustandes nicht mehr für weitere Übungen herangezogen werden kann, wird das betroffene Rind geeignet markiert, von der Übungsgruppe entfernt, gesondert aufgestellt und erforderlichenfalls tierärztlich versorgt. Zudem erfolgt eine mündliche Anweisung an das Pflegepersonal sowie eine schriftliche Mitteilung an den Verwender. Ebenfalls verringert die zunehmende Fertigkeit der Teilnehmer/Teilnehmerinnen und die Gewährleistung der tierärztlichen Aufsicht/Anleitung die Belastung der Kühe mit Fortdauer des Kurses, durch eine leistungskonforme Fütterung durch das sachkundige Personal wird zudem eine zufriedenstellende Kondition der Rinder gewährleistet.

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

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

Unser allgemeines Ziel in diesem Projekt ist es, Sachkenntnisse über die Entwicklung und Aufbau des Gehirns zu erlangen sowie die Ursachen für neurologische Entwicklungsstörungen bei Patienten zu ermitteln. Unsere spezifischen Ziele sind es zu verstehen, wie sich die verschiedenen Zelltypen im Gehirn entwickeln, indem Proteine, die für die Entstehung dieser Zellen wichtig sind, und ihre Funktionsweise identifiziert werden. Das Studium von genetischen Krankheitsmodellen ermöglicht es, die Gründe für diese Mutationen, die die Entwicklung des Gehirns stören, zu untersuchen sowie die Mechanismen der Teilung von Stammzellen, die in bestimmten Regionen im Gehirn vorkommen, zu verstehen und die Häufigkeit, mit der sich diese Zellen teilen und von anderen Gehirnzellen gesteuert wird, zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Erforschung an einem verwandten Organismus, wie der Maus, trägt dazu bei, das Gehirn sowohl während der Embryonalentwicklung als auch im Erwachsenenalter besser zu verstehen. Mutationen in Genen, die an der Entwicklung des Gehirns involviert sind, sind eine häufige Ursache für geistige Behinderung. Unsere Forschung leistet einen Beitrag dazu, herauszufinden wie die Gehirnentwicklung bei diesen Patienten beeinträchtigt wird.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die operativen Eingriffe erfolgen in tiefer Narkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 2000 Mäuse verwendet.

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

Vermeidung: Die Funktion von Genen, die für die Gehirnentwicklung relevant sind, kann nur im ganzen Organismus und nicht in einer in vitro Gewebekultur als Ersatzmethode analysiert werden. Alternative Methoden sind immer vorzuziehen, wenn sie die gleichen Informationen bieten können wie in vivo Modelle, jedoch kann der Kontext des gesamten Organismus 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 Genomsequenzierungsdaten 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 erforderlichen Standards. Die oben beschriebenen Versuche stellen weithin etablierte Methoden dar, die in unserem Labor mit langjähriger Erfahrung und ausgewiesener Expertise durchgeführt werden. Die Erfahrung des geschulten Personals sowie die Fachkompetenz der Wissenschaftler ist eine Grundvoraussetzung, dass die Anzahl der Tiere sowie Schmerzen, Leiden und Ängste für die 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

Das Projektziel des vorliegenden Tierversuchs ist die Erforschung, Entwicklung und Evaluierung von neuartigen Impfstoffkandidaten zur verbesserten Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten. Derzeitig verfügbare beziehungsweise sich in Entwicklung befindliche Impfstoffe weisen im Vergleich zu den zu evaluierenden Impfstoffkandidaten signifikante Nachteile als auch eine mäßige Wirksamkeit auf. Die extrem hohe assoziierte Sterblichkeit im Kontext dieser bakteriellen Erkrankungen als auch die limitierten Behandlungsmöglichkeiten bedeuten eine signifikante Belastung für das bestehende Gesundheitssystem. Das humane, klinische Bild dieser Erkrankungen kann wesentlich durch die Verwendung vernünftig aufgesetzter Tiermodelle, welche die Impfstoffentwicklung erst ermöglichen, repliziert werden. Aus diesem Grund liegt der zu bemessende Schaden der Tiere wesentlich unter dem zu erwartenden Nutzen der zu ermittelnden Versuchsergebnisse, sowie dem Wohl der Patienten. Die zur Anwendung kommenden Tiermodelle repräsentieren sehr gut etablierte Testsysteme, die weltweit für Wirksamkeitsstudien herangezogen werden. Bei den geplanten Experimenten ist die voraussichtliche Belastung der Versuchstiere als „gering“ (~10% der beantragten Versuchstiere), „mittel“ (~20% der beantragten Versuchstiere) bis „schwer“ (~70% der beantragten Versuchstiere) zu bemessen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

In der beantragten Studienzeit von 5 Jahren werden maximal 55620 Mäuse (*Mus musculus*) eingesetzt.

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

Alle Versuche werden in Wildtyp-Tieren, aus akkreditierten Zuchteinrichtungen durchgeführt, deren Alter bei Versuchsbeginn mindestens der 5. Lebenswoche entspricht. Die geplanten Versuche konnten aufgrund, international anerkannter Methoden und hoch-moderner Optimierungen (in vitro als auch in vivo) sowie Ergebnissen aus vorangegangenen Tierversuchen (Erkenntnisse zur statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit der Versuche) auf ein notwendiges Minimum an einzusetzenden Versuchstieren, reduziert werden. Im Rahmen dieser Versuche wird allen Anforderungen Rechnung getragen, die zur Vermeidung, Verminderung sowie Verfeinerung der Tiermodelle beitragen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2023) vorgesehen.

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

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

In dieser Studie soll die Auswirkung eines Umweltfaktors, nämlich die Bedrohung durch Räuber und der damit verbundene Stress, auf die Fortpflanzung und die frühe Lebensphase von Haussperlingen (*Passer domesticus*) untersucht werden. Eine experimentell kontrollierte und simulierte Räuberbedrohung ermöglicht Plastizität und Variabilität von Verhaltensweisen als Reaktion auf Umwelteinflüsse bei dieser anpassungsfähigen Art zu erforschen. Dazu sollen auch für alle im Experiment beteiligten Individuen die Telomerdynamik d. h. die Verkürzung, Verlängerung und Veränderung der Telomerkappen am Ende des eukaryotischen Chromosoms, als Indikator für Stress oder Alterungsprozesse gemessen werden.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen besteht darin, Informationen über die Bedeutung früher Lebensbedingungen für die Telomerdynamik von Haussperlingen zu gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die brütenden Haussperlinge werden kurzzeitig mit einem Räubermodell konfrontiert, danach wird das Verhalten der Tiere beobachtet. Um die Telomerdynamik zu beurteilen, werden zweimal Blutproben von den Nestlingen und den erwachsenen Haussperlingen entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

216 Haussperlinge

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

Vermeidung: Verhaltensbeobachtungen können nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

Verminderung: Durch die Anwendung moderner statistischer Methoden wird die Stichprobengröße auf jene Anzahl von Tieren reduziert, die erforderlich ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die verwendeten Vögel stammen aus einer Volierenhaltung und sind daher an das Leben in Volieren gewöhnt. Die Verhaltensbeobachtungen erfolgen in ihrer vertrauten Umgebung. Die Blutentnahmen erfolgen während der routinemäßigen Kontrolle der Nistplätze und werden durch geübtes Fachpersonal durchgeführt, um den Stress für die Tiere möglichst kurz und gering zu halten.

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Aus- und Weiterbildung von versuchsdurchführendem, wissenschaftlichem Personal und Tierpflegpersonal. Für diese Veranstaltungen werden großteils Ersatz- und Ergänzungsmethoden wie Videos, Dummies und Exponate herangezogen. Für einige Methoden ist es allerdings unabdingbar an Tieren zu praktizieren, um die Qualität der Ausbildung nachhaltig zu gewährleisten.

zu erwartender Nutzen: Es ist sehr wichtig das Personal, das mit Versuchstieren arbeitet fachgerecht zu schulen, um einen artgerechten Umgang sowie sichere Applikations- und Operationstechniken sicherzustellen. Dadurch reduziert man das Tierleid auf ein Minimum.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere sind an das Handling gewöhnt, und sämtliche andere Eingriffe werden unter Narkose durchgeführt. Da die Tiere aus der Narkose nicht mehr erwachen, entsteht für die Tiere kein nachhaltiger Schaden durch post operative Schmerzen oder Leiden.

2. Art und Anzahl der Tiere

600 Mäuse, 250 Ratten, 10 Meerschweinchen, 40 Kaninchen, 5 Schafe, 30 Schweine

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

Vermeidung: Hauptsächlich werden in den Veranstaltungen Ersatz- und Ergänzungsmethoden wie Videos, Dummies und Exponate herangezogen. Für wenige Methoden ist es allerdings unabdingbar an Tieren zu praktizieren, um die Qualität der Ausbildung nachhaltig zu gewährleisten.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich Tiere verwendet, aber ausreichend um die gewünschte Fertigkeiten zu erlernen, damit später bei den tatsächlichen Versuchen ein sicherer Umgang gewährleistet werden kann, und um später Stress und Zwischenfälle zu vermeiden. Zusätzlich reduzieren wir die Zahl der Tiere, indem wir, so weit wie möglich, Tiere (Nager), die für andere Projekte gezüchtet wurden, aber nicht in den Versuchen eingesetzt werden konnten, verwenden.

Verfeinerung: Für das Wohlergehen der Tiere sorgen neben gut ausgebildetem Tierpflegpersonal auch unsere VeterinärmedizinerInnen, die sich durch professionelle Fort- und Weiterbildung im Bereich der Labortierkunde permanent auf dem Laufenden halten, um alle Möglichkeiten zur schonenden und würdigen

Behandlung der Tiere auszuschöpfen. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling durch das gut geschulte Tierpflegepersonal unterzogen um sich an verschiedene Manipulationen zu gewöhnen, wodurch der Stressfaktor für die Tiere während der Schulung sehr gering gehalten wird. Zusätzlich wird zum Wohl der Tiere während der Haltung artgerechtes Enrichment zur Verfügung gestellt.

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 dieses Projektes ist es, zu prüfen, ob in vitro hergestellte Stadien (Merozoiten) des Schweinekokzids (*Cystoisospora suis*), die durch Infektion einer Schweinezelllinie vermehrt wurden, bei entsprechender Verpackung in ein nahrungsmitteltaugliches Medium und oraler Applikation für Schweine in derselben Weise infektiös sind wie die Stadien (Oozysten), die natürlicherweise unter Feldbedingungen zur Infektion von Ferkeln führen.

zu erwartender Nutzen: Die Verwendung von Tieren für Immunisierungsversuche (zur Gewinnung von Oozysten) könnte zukünftig reduziert werden, da langfristig eine wesentlich höhere Anzahl an Merozoiten in der Zellkultur produziert werden könnte. Der Vorteil der Verwendung von Merozoiten liegt in der besseren Kontrolle dieser Stadien hinsichtlich ihrer Infektiosität, die unter sterilen Bedingungen im Labor aus Oozysten vermehrt werden können. Ihre Verwendung könnte eine Möglichkeit eröffnen, eine Lebendimpfung für Schweine mit diesen Stadien gegen die Durchfallerkrankung Kokzidiose zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Vorübergehend kann wässriger Durchfall auftreten. In der akuten Phase der Infektion kann es zu Wachstumsverringern kommen, mit folgender klinischer vollständiger Erholung nach einer Woche. Kotproben werde von jedem Tier einzeln genommen, sofern der Kotabsatz nicht spontan erfolgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

36 Saugferkel (Hausschwein)

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

Vermeidung: Es gibt derzeit kein In vitro-Kultursystem zur Vermehrung und kein Labortiermodell für die Infektion mit *C. suis*. Schweine (Saugferkel) sind die Zieltiere für alle Interventionsstrategien gegen *C. suis*, so dass entsprechende Studien in dieser Tierart und Altersgruppe, die auch die einzige empfängliche für *C. suis* ist, durchgeführt werden müssen.

Verminderung: Um die Anzahl von Tieren im Versuch zu verringern, werden keine Würfe mit eingeschlossen, um den bereits bekannten Verlauf der Infektion nach Verabreichung von Oozysten zu untersuchen; dafür werden stattdessen Daten aus früheren Studien herangezogen. Die Gruppengröße ist so gewählt, dass eine

Vergleichbarkeit mit früheren Studien erreicht wird. Dafür wird ein Blockrandomisierungsschema verwendet, um die Wurfefekte zu reduzieren, was eine Verwendung von Einzeltieren als statistische Einheit ermöglicht.

Verfeinerung: Die Ferkel werden konventionell mit der Muttersau auf Stroh (Stroh dient gleichzeitig als Beschäftigungsmaterial) gehalten. Eine Trennung erfolgt nur kurzzeitig für Gewichtskontrollen und Kotprobenentnahmen. Pflege, Überwachung und medizinische Betreuung erfolgen durch qualifiziertes Personal.

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

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

Chronische Schmerzen sind immer noch ein drängendes klinisches Problem. Ein häufiges Phänomen ist die Ausbreitung von Schmerzen über das Ursprungsgebiet hinaus. Im Extremfall kann es bis zu generalisierten ausgedehnten Schmerzen in mehreren Körperregionen kommen. Ist ein Körperteil von chronischen Schmerzen betroffen, steigt die Wahrscheinlichkeit solcher Schmerzen auch an anderen Körperteilen. Obwohl diese Ausbreitung von Schmerzen erheblich zum Leidensdruck der Patienten beiträgt, ist wenig über die zugrunde liegenden Mechanismen bekannt. Eine Hypothese ist, dass die Ausbreitung von Schmerzen die Konsequenz einer übersteigerten Aktivität ausgedehnter Netzwerke von Nervenzellen im Rückenmark ist, und deren Ursache die pathologische Verarbeitung von Schmerzreizen in diesem Gebiet ist. Bisher war es technisch schwierig, die Aktivität großer Neuronengruppen mit großer zeitlicher Präzision zu untersuchen. Seit kurzem gibt es nun die technische Möglichkeit, mittels genetischer Methoden Proteine, die elektrische Veränderungen in Zellmembranen mit hoher zeitlicher Auflösung anzeigen können, gezielt in Nervenzellen einzuschleusen. Ziel dieser Studie ist es deshalb, diese neuen technischen Möglichkeiten auch in der Schmerzforschung zu etablieren, um zukünftig grundlegende Mechanismen der Chronifizierungsprozesse von Schmerzen experimentell gezielt untersuchen zu können. Dazu sollen in dieser Pilotstudie die optimalen Bedingungen ermittelt werden, welche zu einer stabilen und robusten Einschleusung dieser Spannungsindikatoren mittels viraler Vektoren in die Nervenzellen des Rückenmarks von Ratten und Mäusen führt.

zu erwartender Nutzen: Diese Studie ist die Basis zur Einführung und Etablierung einer neuen leistungsstarken Methode in der Schmerzforschung. Sie bietet die Möglichkeit, die Aktivität großer Netzwerke von Nervenzellen zu beobachten. Mit Hilfe dieser Technik könnten die Mechanismen der Ausbreitung von chronischen Schmerzen über das Ursprungsgebiet hinaus untersucht werden, und zu neuen Therapieansätzen bei den betroffenen Patienten führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden kurzen chirurgischen Eingriffen in tiefer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 156 Ratten und 156 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: In diesem Projekt sollen Gene in Nervenzellen mittels viraler Vektoren eingeschleust werden. Da für eine robuste Expression dieser Gene einige Wochen notwendig sind, muss dies im intakten Tier durchgeführt werden.

Verminderung: Die Standardisierung aller Parameter garantiert eine verminderte Variabilität der Daten, und somit eine geringere Anzahl der für die Experimente benötigten Tiere. Die Anzahl der Tiere wurde auf das absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Der kurze chirurgische Eingriff wird unter fachgerechter tiefer Narkose und begleitender Analgesie durchgeführt.

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

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

Therapien für ältere Menschen müssen oftmals angepasst werden, da die meisten Therapeutika in jungen Menschen getestet werden. Oft sind keine standardisierten Therapien/Anpassungen vorhanden/vorgegeben, sondern Medikamente oder Behandlungen werden individuell durch den Arzt angepasst. Forschung in älteren Tiermodellen gibt es bereits, jedoch noch nicht für alle Organsysteme. Das Ausscheidungssystem ist hier noch unterrepräsentiert und gerade standardisierte Messdaten der funktionellen und strukturellen Veränderungen in diesem System beider Geschlechter über einen gewissen Follow up Zeitraum gibt es noch nicht. Ziel dieses Projektes ist es den gesunden Harntrakt in weiblichen sowie männlichen alten Ratten funktionell und strukturell zu charakterisieren. Dadurch können wichtige Ergebnisse für zukünftige Projekte gewonnen werden, in denen Therapieansätze für alte Patienten mit Wirkungsziel Ausscheidungsorgane getestet werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Um Therapieansätze für ältere Patienten in einem passenden Tiermodell testen zu können, wird das adäquate Tiermodell der alten Ratte benötigt. Da eine Grundcharakterisierung der alten Harnblase noch nicht besteht, werden durch diese Studie wichtige Ergebnisse für zukünftige Projekte gewonnen, in denen Therapieansätze für die alte Harnblase getestet werden können. Die zu erwartenden Ergebnisse werden einen großen wissenschaftlichen Nutzen für zukünftige Projekte zur Erforschung/Testung neuer Therapieansätze für die ältere und ältere dysfunktionale Harnblase bringen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Tierversuch werden den Ratten ein Blasenverweilkatheter sowie Messelektroden beidseits der Harnröhre in Vollnarkose implantiert. Darüber hinaus bekommen die Ratten einen Tornister, den sie während der gesamten Versuchszeit tragen. Aus Vorversuchen haben wir beobachtet, dass die Tiere keinen gesundheitlichen Schaden durch diese Operation und den Tornister erleiden. Für das Experiment werden 30 weibliche und männliche, ab 12 bis 24 Monaten alte, Stamm Fisher 344, Stamm Wistar und Stamm Sprague Dawley, Ratten verwendet. Die Tiere werden aus Eigenzucht bezogen.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Ratten

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

Vermeidung: Wissenschaftliche Projekte in alten Ratten sind wichtig, um in der angewandten Forschung Therapien für ältere Patienten testen/analysieren zu können. Im Zuge dieses Projektes werden wichtige Erkenntnisse zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung zukünftiger Tierversuche gewonnen.

Verminderung: Es ist bekannt, dass gewisse Therapieansätze nur in einem Geschlecht erfolgreich sind beziehungsweise im jeweils anderen Geschlecht vermehrt Nebenwirkungen auftreten können. Da in diesem Versuch beide Geschlechter analysiert werden, kann bei zukünftigen Tierversuchen auf das gewonnene Wissen zurückgegriffen werden, um einen unnötigen Tierversuch zu vermeiden bzw. nur das passende Geschlecht auszuwählen oder die Tieranzahl besser eingrenzen zu können.

Verfeinerung: Alte Ratten benötigen angepasste Unterbringungs- und Pflegebedingungen. In diesem Versuch können beide Geschlechter hinsichtlich der anzupassenden Bedingungen analysiert werden und für zukünftige Tierversuche wertvolle Einsichten bringen.

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

Pathologische Schmerzen betreffen 10 bis 20% der Bevölkerung. Während diese Patienten an der Schmerzerkrankung leiden, entwickeln sie auch weitere Symptome. Einer dieser Begleiterkrankungen ist ein stark gestörtes Schlafverhalten. Aus der Klinik ist auch bekannt, dass Menschen mit Ein- und Durchschlafschwierigkeiten signifikant häufiger pathologische Schmerzen entwickeln. Die Beziehung zwischen krankhaftem Schlaf und abnormaler Schmerzwahrnehmung ist daher klinisch und wissenschaftlich bekannt, jedoch sind die Signalwege und Mechanismen, die zu dieser Interaktion führen noch nicht erforscht. Das vorgeschlagene Projekt untersucht diese Interaktion mittels moderner EEG-Technik im Tiermodell. Hierzu werden die Schlaf/Wach Stadien der Tiere in Echtzeit gemessen, während diese einer nicht-stresshaften Schlafreduktion und einem Hypersensitivitätsmodell unterzogen werden. Ziel der Studie ist es, die Stärke des Einflusses von Schlafentzug auf die Schmerzentwicklung zu untersuchen, und den additiven Effekt von pathologischen Schmerzen und abnormalem Schlaf einzuschätzen.

zu erwartender Nutzen: Die erfolgreiche Durchführung des Projekts würde es erlauben, den Zusammenhang zwischen chronischen Schmerzen und Schlafproblemen im Tiermodell detailliert zu untersuchen. Basierend auf diesen Daten könnten daher Folgestudie durchgeführt werden, welche die neuronalen Grundlagen dieser Interaktion im Detail erforschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden einem chirurgischen Eingriffen in tiefer Narkose und begleitender Analgesie unterzogen. Die Tiere erfahren danach kurzzeitig einen milden Schlafentzug. Zudem werden die Tiere einem Hypersensitivitätsmodell unterzogen, welches über viele Jahre ständig verfeinert wurde, um die Belastung der Versuchstiere möglichst gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 56 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Art und Stärke der Schmerzempfindung und Schlaf/Wach Stadien können nur durch das Verhalten der Tiere beurteilt werden. Entsprechende Studien müssen deshalb am intakten Tier durchgeführt werden. Die hier verwendeten Modelle

wurden aber auf die relevantesten in den jeweiligen pathologischen Subkategorien beschränkt.

Verminderung: Standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen garantieren eine verminderte Variabilität der Daten, und somit eine geringere Anzahl der für die Experimente benötigten Ratten. Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die verwendeten Modelle sind das Resultat einer globalen wissenschaftlichen Anstrengung den Stress der Versuchstiere zu reduzieren. Um den Stress zu minimieren, werden die Tiere der Testumgebung so kurz wie möglich ausgesetzt. Die Tiere werden ständig beobachtet, um mögliches Leiden rechtzeitig zu erkennen, zu reduzieren oder zu beenden.

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

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

Der akute Myokardinfarkt gefolgt von linksventrikulärem Remodelling ist eine der Hauptursachen für die chronische Herzinsuffizienz in der westlichen Welt. Vorangegangene Untersuchungen zeigten, dass die Injektion apoptotischer Zellen im Tiermodell des Herzinfarkts die Infarktgröße signifikant reduzieren, die linksventrikuläre Funktion erhalten und das Einwandern regenerativer Zellpopulationen in die Ischämiezone fördern konnte. Es konnte jedoch noch nicht gezeigt werden ob dies einem direkten oder indirekten Mechanismus zugrunde liegt. Ziel der geplanten Studie ist es, die Wirkung des gesamten Sekretoms der apoptotischen PBMCs sowie dessen einzelner Fraktionen ausschließlich auf das Herz in einem Tiermodell zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss verschiedener Fraktionen von zellfreien Kulturüberständen auf einen Herzinfarkt in der Ratte zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in weiterer Folge dabei helfen, zusätzliche Optionen zum Schutz des Herzens in der Praxis zu generieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das beschriebene Modell stellt eine standardisierte Methode zur Untersuchung der Herzfunktionen am entnommenen Herz dar. Das Herz wird dem narkotisierten Tier, welches keine Schmerzen mehr empfindet, entnommen. Die geplanten Experimente fallen daher unter die Schweregradkategorie „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 45 Ratten benötigt.

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

Vermeidung: Der hier vorliegende Antrag fordert reproduzierbare und kontrollierbare Modelle für akute Ischämie, Reperfusion und Remodelling. Dies ist durch das Langendorff-Modell im „working heart“ Modus gewährleistet, welches zusätzlich keine Einschränkungen durch systemische Interaktionen und anderen ungewollten Effekten, die im in vivo Modell auftreten würden, wie z. B.: Sympathikus und Vagus-Stimulation, Neurohormone, Wechsel der Substratversorgung sowie Unterschiede in der systemischen und pulmonalen Resistenz hat.

Verminderung: Vorgegangene Studien wurden herangezogen, um die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf ein Minimum zu reduzieren und dennoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen gehalten. Der Eingriff erfolgt in einer dafür adäquaten Einrichtung, um Anästhesie der Tiere unter standardisierten Bedingungen stattfinden zu lassen. Eine präzise Planung der Versuche sowie die tägliche Überwachung der Tiere sollen sicherstellen, dass beim Erreichen eines der Abbruchkriterien sofort gehandelt werden kann und somit die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

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 onkolytische Virotherapie stellt eine innovative Form der modernen Krebsbehandlung dar. Dabei werden Krebszellen von einem Virus infiziert und zerstört (Onkolyse). Gleichzeitig wird das körpereigene Immunsystem durch die stattfindenden virus-assoziierten Endzündungsprozesse im Tumor aktiviert. Dies führt zu einer weiteren Bekämpfung des Tumors durch das körpereigene Immunsystem (Immuntherapie). Ein großer Nachteil der verwendeten Viren ist jedoch die Induktion sogenannter neutralisierender Antikörper (nAbs) nach der ersten Applikation. Bei wiederholter Applikation binden diese nAbs an das viral Hüllprotein, neutralisieren das Virus und verhindern somit eine Mehrfachbehandlung der Tumore.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt: „Neutralisierende Antikörper im Kaninchen nach Immunisierung mit Arenavirus GP rekombinanten VSV-Viren“ versucht durch Veränderung und Austausch des viralen Hüllproteins die Induktion neutralisierender Antikörper zu vermeiden oder, wenn dies nicht möglich ist, die Anzahl entstehender nAbs zu verringern oder deren Entstehung zeitlich zu verzögern, so dass eine Mehrfachbehandlung der Tumore über einen längeren Behandlungszeitraum möglich wird. Die Möglichkeit das Virus wiederholt zu applizieren, stellt eine große Verbesserung der bisherigen onkolytischen Virotherapie bei der Behandlung von Krebs dar. Daher sollen in diesem Projekt verschiedene virale Hüllproteine zunächst Zellkulturexperimenten und anschließend im Kaninchen auf die Induktion von nAbs nach intravenöser Applikation getestet und mit dem parentalen onkolytischen Virus verglichen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In diesem Projekt werden keine Eingriffe durchgeführt, die über einen Kanüleneinstich hinausgehen (intravenöse Immunisierung, Blutentnahme aus Ohrvene oder -arterie, Wiegen, Messung der Körpertemperatur). Es ist zu erwarten, dass die Tiere nach der Immunisierung höchstens leichte Grippe-ähnliche Symptome entwickeln, die nicht länger als 1-2 Tage anhalten können. Daher ist der zu erwartender Schaden für die Tiere gering.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es sollen in den hier beantragten Experimenten maximal 60 Kaninchen über einen Zeitraum von 3 Jahren verwendet werden.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Vor dem Tierexperiment werden die veränderten Viren ausgiebig auf ihr onkolytisches Potential in Zellkulturexperimenten getestet. Sollte festgestellt werden, dass diese Viren ein geringeres onkolytisches Potential als das parentale Virus besitzen, werden diese nicht im Tier getestet, womit die Tierzahlen reduziert werden können. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Alle Personen, die die Experimente durchführen sind entsprechend geschult. Durch Interaktion mit anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet wurden die Protokolle verfeinert, um die Belastung für die Tiere zu minimieren.

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 Hauptfunktion der Haut ist die Ausbildung einer schützenden Barriere zwischen der Umwelt und des inneren Milieus. Um diese Schutzfunktion aufrecht zu erhalten, ist eine Vielzahl in der Haut befindlichen Immunzellen beteiligt. Im Krankheitsfall, können sich dermale und epidermale T Zellen gegen Allergene und die Haut besiedelnde Bakterien richten. Therapieansätze, bei denen lebende Zellen bzw. deren Sekretome auf allergische Dermatosen appliziert wurden, erzielten bereits Erfolge und führten zu einer verbesserten Linderung. Unsere Gruppe konnte über die letzten Jahre zeigen, dass von apoptotischen peripheren mononukleären Zellen (PBMC) Faktoren freigesetzt werden, die eine starke entzündungshemmende Wirkung in verschiedenen in vivo und in vitro Versuchen aufweisen. In einem Schweinemodell konnten wir zeigen, dass diese Faktoren nicht eine verbesserte Wundheilung, sondern auch eine verringerte Dichte an Mastzellen in der Wunde herbeiführen konnten. Ebenso konnte eine verminderte forcierte Aktivierung von Maus T Zellen nach Behandlung mit Sekretom festgestellt werden. Da sowohl T Zellen als auch Mastzellen zu den wichtigsten Mediatoren in autoreaktiven dermatologischen Erkrankungen zählen, soll in der vorliegenden Studie die Wirkung des Sekretoms im Tiermodell untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss von zellfreien Kulturüberständen auf allergische Erkrankungen der Haut zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in weiterer Folge dabei helfen, eine Linderung bzw. Heilung solcher häufig auftretenden Erkrankungen zu entwickeln.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die hier beschriebenen Modelle sind gut standardisierte und reproduzierbare Kontaktdermatitismodelle in der Maus. Die Dickenmessung wird am narkotisierten Tier durchgeführt, um den Stress für das Tier so gering wie möglich zu halten. Der Schaden für das Tier wird sich voraussichtlich auf Juckreiz und lokale Hautrötungen begrenzen. Die geplanten Experimente fallen daher unter die Schweregradkategorie mittel. Der Tierversuch endet mit dem schmerzlosen Tod der Tiere zum Zwecke der Zellisolation und histologische Auswertung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 160 Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Im hier vorliegenden Antrag soll die Wirkung von zellfreien Kulturüberständen in Bezug auf die Verbesserung und Linderung der Kontaktdermatitis untersucht werden. Die Wirkung des getesteten Sekretoms ist stark abhängig von den dadurch induzierten Mechanismen in der heterogenen Zellpopulation in der Haut und kann deshalb nicht mit in vitro Versuchen simuliert bzw. erfasst werden.

Verminderung: Vorgegangene Studien herangezogen und ein statistisches Auswertemodell erarbeitet um die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf ein Minimum zu reduzieren und dennoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: Während der gesamten Versuchsdauer erhalten die Versuchstiere ausreichend Versorgung und werden in kontrollierten und standardisierten Bedingungen gehalten und von dafür ausgebildetem Personal betreut und überwacht. Da es sich um Kontaktdermatitis handelt, ist ein geringer Schaden für das Tier zu erwarten. Die Tiere werden sorgfältig beobachtet, um gegebenenfalls Gegenmaßnahmen ergreifen zu können, die jedoch nicht erwartet werden. Eine präzise Planung der Versuche und die bestmögliche Versorgung der Mäuse sind darauf ausgelegt die Belastung auf ein Minimum zu reduzieren.

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
Ausbildung von Landwirten und Landwirtinnen hinsichtlich der fachlichen Eignung als Eigenbestandsbesamer/Eigenbestandsbesamerin beim Rind.

zu erwartender Nutzen: Erhaltung und Verbesserung der beruflichen Fähigkeiten von Landwirten/Landwirtinnen zur Durchführung der künstlichen Besamung. Der zu erwartende Nutzen liegt in der praxistauglichen Aneignung der Fertigkeiten durch den Tierhalter/Tierhalterin.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Dieser kann aus tierärztlicher Sicht als äußerst gering bewertet werden, zumal die Technik der künstlichen Besamung beim Rind in einem ersten Schritt theoretisch im Rahmen eines Vortrages demonstriert wird, daraufhin eine Demonstration und erste Schritte an Schlachtpräparaten erfolgen und daraufhin an einem für diesen Zweck angeschafften Phantom mit aus Silikon nachgebildeten Geschlechtsorganen die ersten praktischen Versuche erfolgen. Erst dann werden die praktischen Übungen am lebenden Tier unter schonender Vorgangsweise und dementsprechender Hygiene gewährleistet und durch die Anwesenheit von zwei zuständigen Tierärzten als nächster Schritt der praktischen Ausbildung durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Rinder, 1,5 — 10 Jahre, weiblich, geschlechtsreif, fortpflanzungsfähig und gesund, 20 Tiere je Übungsdurchgang mit 20 Teilnehmern

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

Vermeidung: Eine grundsätzliche Vermeidung der praktischen Übung und daraus folgend des Tierversuches ist nicht möglich, da trotz eingehender Demonstration der Besamungstechnik anhand von Bildmaterial, Schlachtpräparaten, künstlicher Kuh (Phantom) eine erfolgsorientierte Ausbildung nur an lebenden Rindern möglich ist. In Folge vermindern diese praktischen Übungen am lebenden Tier vergebliche Besamungsversuche der Besamer/Besamerinnen am eigenen Betrieb, wenn sie die Technik bereits erlernt haben.

Verminderung: Generell werden immer nur die Hälfte der 20 Kursrinder für die Übung verwendet, die andere Hälfte wird erst bei der nächsten praktischen Übung verwendet. Falls ein weiterer Lehrgang bei denselben Tieren praktisch übt, wird eine

Regenerationsphase von mind. 3 Wochen eingehalten. In dieser Zeit werden diese Tiere von den zuständigen Tierärzten einer Untersuchung der Geschlechtsorgane unterzogen. Falls Abweichungen vom Gesundheitszustand der Geschlechtsorgane vorhanden sind, wird das Tier vom nächsten Übungsdurchgang ausgeschlossen.

Verfeinerung: Am Kursbeginn werden sämtliche Tiere auf den allgemeinen Gesundheitszustand und der Zustand der Geschlechtsorgane untersucht. Falls eine aktuelle Beeinträchtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt des Kursbeginnes vorliegt, und die Geschlechtsorgane Abweichungen vom Normalzustand aufweisen, werden die betreffenden Tiere für die Übung nicht verwendet. Am Beginn der Übungen erfolgt eine ausführliche Demonstration der Vorgangsweise durch die Tierärzte, wobei mittels Ultraschall und Scheidenspekulum eine grundsätzliche Orientierung im Bereich der Geschlechtsorgane vermittelt wird. Während der Übungen wird laufend von den Tierärzten darauf geachtet, dass die rektale Manipulation der Übenenden und die Handhabung der Besamungsgeräte der guten Praxis entsprechend vorsichtig und schonend erfolgen. Nach den Übungen werden die Zustände der Tiere durch die beaufsichtigten Tierärzte beurteilt und in einem Tagesprotokoll dokumentiert. Eine dementsprechende Beurteilung, z. B. Ausschluss von der nächsten Übung, wird in einem Bericht schriftlich dokumentiert und dem Betreuungspersonal auch schriftlich übermittelt.

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

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

Die Fettleibigkeit (Adipositas) mit ihren Folgeerkrankungen wie z. B. Typ 2 Diabetes (nicht-insulinabhängiger Diabetes), Herz-Kreislauserkrankungen, Atherosklerose und Leberverfettung sind ein großes kostspieliges Gesundheitsproblem. Die drastische Zunahme der Adipositas geht Hand in Hand mit einer weltweiten Zunahme an Typ 2 Diabetes und Atherosklerose. Die Ursachen liegen einerseits in einer einseitigen fettreichen Ernährung, andererseits in einem Mangel an Bewegung. Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen und anhand von histologischen Befunden wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Wir untersuchen die molekularen Mechanismen und Gen-Defekte in Makrophagen, die bei der Entstehung von Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Proteins im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, sind Versuche mit Primärmakrophagen von transgenen Mausmodellen von entscheidender Bedeutung in der Aufklärung metabolischer Krankheiten und möglicher Therapieansätze.

zu erwartender Nutzen: die Mechanismen des Fehlens von Proteinen in Makrophagen deutlich besser zu verstehen, was die Grundlage für Therapieansätze metabolischer Erkrankungen sein könnte

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aktivierung von Makrophagen, erhöhter Stresspegel und Entzündung im Bauchraum durch Injektion eines in der niedrigst möglichen Dosierung verwendeten Peritonitis-induzierenden Agens

2. Art und Anzahl der Tiere

952 Mäuse

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die Fragestellung der Relevanz und der Auswirkungen des Fehlens einer Lipase auf den gesamten Organismus nur in vivo zu beantworten ist.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Neben Blut werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und nach Vorkühlung in Methylbutan in flüssigem Stickstoff und nach Formalinfixierung in Paraffin gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen werden den Tieren Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen zu minimieren. Vom zuständigen veterinärmedizinischen Team werden die Mäuse in regelmäßigen Abständen auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert.

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

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

In diesem Pilotversuch soll ein neu entwickeltes Vollsystem zur Steuerung moderner elektrischer Prothesen getestet werden. Dieses System soll einerseits die Steuerung der Prothese vereinfachen, als auch dem Prothesenträger Gefühlsempfindungen mit der Prothese ermöglichen. Dazu wird das System eingesetzt und mit Muskeln und Nerven verbunden und sowohl auf Verträglichkeit, als auch auf technische Fragestellungen und die Übertragungsmodalitäten etc. getestet.

zu erwartender Nutzen: Dieses System ist derzeit weltweit einmalig und könnte vielen Patienten helfen, die unter dem Verlust eines Körperteiles leiden. Durch die Implantation des Systems kann die Ansteuerung der Prothesen maßgeblich verbessert werden. Weiterer Vorteil ist die Möglichkeit mit diesem System Zustandsgrößen (wie Kraft oder Temperatur) die an der Prothese wahrgenommen werden an den Patienten zu übertragen. Dies ist eine zukunftsweisende Innovation mit großem Potential den Alltag von Amputierten zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Implantation erfolgt unter Vollnarkose und auch nach der Operation bekommen die Tiere gemäß aller Richtlinien schmerzstillende Medikamente. Alle verwendeten Materialien sind gut verträglich und werden zum Teil bereits im Humanbereich problemlos eingesetzt. Die durchgeführten Untersuchungen sind für das Tier schmerzlos. Die Tiere werden in Bodenhaltung gehalten und einmal wöchentlich untersucht. Nach einem Zeitraum von 8 Wochen erfolgt eine schmerzlose Euthanasie der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 20 Kaninchen des Stamms „New Zealand White Rabbit“ verwendet.

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

Vermeidung: Die verwendeten Komponenten müssen vor ihrer Anwendung im Menschen entsprechend getestet werden. Alle Möglichkeiten der Vortests wurden während der technischen Entwicklung ausgereizt. Wichtige Einflussfaktoren wie

mechanische Stabilität während natürlicher Bewegung und die Reaktion des Organismus auf die Komponenten können nur in diesem Modell untersucht werden.

Verminderung: Im Vorhinein wurden die einzelnen Komponenten intensiv untersucht und jeweils nur die besten Teile zusammengeführt. Dies verhindert größere Gruppengrößen und limitiert den Tierversuch auf das Notwendigste.

Verfeinerung: Durch Vorversuche und technische Tests wurde das System soweit weiterentwickelt und die einzelnen Komponenten aufeinander abgestimmt, dass mit minimaler Tierzahl eine Aussage getroffen werden kann. Die Haltung der Tiere erfolgt in Bodenhaltung mit Stroheinlage um den Stress für die Tiere möglichst gering zu halten und ausreichend Bewegung zu garantieren.

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

Kraftfuttergabe bei Rindern begünstigt häufig Pansenfermentationsstörungen, die mit der Bildung von Toxinen durch Pansenbakterien verbunden sind. Diese Toxine führen in weiterer Folge zu Inflammationsgeschehen und Stoffwechselstörungen. Tonmineral-basierte Futterzusätze sind natürliche Zusatzstoffe, die anti-inflammatorische Wirkung haben und Toxine binden können. Daher soll in diesem Projekt untersucht werden, inwieweit der Zusatz von Tonmineral-basierten Zusätzen im Futter das Entzündungsgeschehen unterbinden und die Stoffwechselgesundheit bei Milchkühen verbessern kann.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie sollen Erkenntnisse über die Wirkung von Tonmineral-basierten Futterzusätzen auf entzündliche Erkrankungen des Pansens und die Stoffwechselgesundheit bei Milchkühen gewonnen werden. Dadurch können gezielte Präventionsmaßnahmen gegen Inflammation und Stoffwechselstörungen entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird Kraftfutter verabreicht, wobei ein Teil der Tiere zusätzlich Tonmineral-basierten Futterzusatz erhält. Jedem Tier wird über insgesamt 12 Tage ein Halfter angelegt, um die Wiederkauaktivität und das Fressverhalten der Kühe zu registrieren. Das natürliche Verhalten der Tiere wird dadurch nicht eingeschränkt. Den Kühen werden im Untersuchungszeitraum 6 Blutproben und 6 Kotproben entnommen. Da das Auftreten von subakuten Pansenfermentationsstörungen nicht ausgeschlossen werden kann, wird der Gesundheitszustand der Tiere täglich kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere:

24 Kühe

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Wirkung von Tonmineral-basierten Zusätzen auf die Bindung von Toxinen, Inflammation und Stoffwechselgesundheit ist nur an lebenden Rindern möglich, da ein enges Zusammenspiel der einzelnen Stoffwechselprozesse und der 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 12 Tieren pro Versuchsgruppe begrenzt; diese Anzahl ist erforderlich, um noch aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Kühe werden in einem Laufstall mit ausreichender Belüftung, Beleuchtung und Abschirmung von äußeren Lärmeinflüssen gehalten. Die Probennahmen werden durch qualifiziertes Personal durchgeführt. Die tägliche Überwachung der Tiere durch Tierärztinnen/Tierärzte ist gewährleistet.

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

Durch den Lebensstil in den USA sowie in Europa werden Lebererkrankungen im Besonderen eine Leberverfettung immer häufiger. Ist eine Leber sehr stark geschädigt, kann nur mehr eine Lebertransplantation, also ein Ersatz der kranken Leber das Leben des Patienten retten. Leider gibt es nicht genügend Organe, um allen PatientInnen welche ein Organ dringend benötigen würden, helfen zu können. Die vorliegende Studie soll dieses Phänomen näher untersuchen und entschlüsseln. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen soll letztendlich zur Entwicklung von erfolgreichen und spezifischen Therapien bzw. der Prävention dieser Erkrankung beim Menschen beitragen.

zu erwartender Nutzen: Letztlich soll durch die vorliegende Studie eine Strategie entwickelt werden der Organknappheit im Rahmen der Lebertransplantation entgegen zu wirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In unserer Studie werden wir bei Mäusen Lebertransplantationen durchführen. Die in unserem Modell durchgeführten Operationen werden nach einem streng standardisierten, seit Jahren etablierten Protokoll durchgeführt, welche ausreichende Anästhesie und Analgesie auf höchstem Standard beinhalten, um Belastung und Schmerz intra- und postoperativ und während der gesamten Beobachtungszeit zu minimieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

Vermeidung: Klinische Beobachtungen konnten zeigen, dass eine Leberverfettung ein wichtiger Faktor für ein schlechtes Ergebnis nach Lebertransplantation darstellt. Leider kann solch ein Phänomen nicht in einem in vitro Versuch oder Modell nachgestellt und untersucht werden. Wir haben in unserem Ansatz jedoch die Anzahl Tiere und Gruppen auf ein Minimum reduziert (siehe nächster Punkt), mit welchem wir aussagekräftige und signifikante Resultate erzielen werden.

Verminderung: Da sowohl das Modell der simulierten Lebertransplantation als auch der Induktion eine Leberverfettung in der Maus etabliert sind, ist es uns möglich, in

der beantragten Studie die Anzahl der Tiere und Gruppen auf ein Minimum zu reduzieren.

Verfeinerung: Alle Tiere werden erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche operiert, damit sich die Tiere nach einem Transport gut erholen können. Die Tiere werden in Gruppen in ausreichend großen Käfigen mit Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten gehalten. Postoperativ werden die Tiere einzeln gehalten, um sich von der OP gut erholen zu können und eine Verletzung durch nicht operierte Artgenossen zu vermeiden. Während der Versuchsdurchführung wird auf eine adäquate Betäubung, Schmerzmedikation, Flüssigkeitsersatz und Temperaturkontrolle geachtet. Sollten trotz aller Maßnahmen Komplikationen auftreten (z. B. Thrombosen, Apathie, Blutungen) werden diese Tiere rasch und schmerzlos eingeschläfert.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 29. Februar 2020 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 folgende Projekt untersucht, ob die Beeinflussung von biologischen Vorgängen, welche immer während der Transplantation von Lungen ablaufen, die Entstehung von schweren Komplikationen wie z. B. die Langzeitabstoßung oder auch noch Bronchiolitis Obliterans, verringert werden können. Hierzu muss eine Lungentransplantation an Ratten vorgenommen werden um dies zu simulieren. Es wird hierbei eine experimentelle Substanz benutzt, welche einen spezifischen Signalweg innerhalb dieses biologischen Vorganges unterdrückt. Durch die Unterdrückung dieses Signalweges, kommt es zu einer verbesserten Durchblutung der transplantierten Lunge, zu einer deutlich geringeren Entzündungsreaktion und schließlich zu einer deutlich geringeren frühen Vorschädigung der Lunge. Wir erhoffen uns somit, durch Verhinderung der frühen Vorschädigung der Lunge, die spätere Komplikation zu verhindern, oder deren Entstehung zumindest deutlich zu verzögern Die genauen Ziele des Projektes sind zusammenfassend folgende: Untersuchung des Mechanismus der Entstehung einer Bronchiolitis Obliterans (BO). Die BO ist die chronische Abstoßungsreaktion nach erfolgter Lungentransplantation. Die BO kann das Überleben eines Patienten deutlich verringern und ist auch bisher nur sehr schwer zu behandeln. Untersuchung der Wirksamkeit und Praktikabilität der Beeinflussung eines spezifischen Signalmoleküls während der Transplantation. Verlängerung des Überlebenszeitraumes nach erfolgter Lungentransplantation.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse des Versuches dienen dazu neuartige Therapieformen für die Behandlung einer Bronchiolitis Obliterans (Langzeitabstoßung nach Lungentransplantation) zu entwickeln und somit transplantierte Lungen deutlich länger funktionsfähig zu halten. Dies führt im besten Fall zu einer Verlängerung des Überlebens bei lungentransplantierten Patienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung und der Schaden an den Tieren durch die gesamte Versuchsprozedur mit schmerzfreier Tötung am Ende wird durch eine engmaschige Kontrolle, stringente Schmerztherapie und strenge Abbruchkriterien bei zu hohem Leidensdruck auf ein absolutes Minimum reduziert. Die Belastung ist aufgrund der Art des Eingriffes als mittelgradig zu beurteilen.

2. Art und Anzahl der Tiere

99 Ratten

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

Vermeidung: Es werden die Erfahrungen von vorherigen Versuchen benutzt. Dies führt dazu, dass wir deutlich weniger Tiere für die Versuche benötigen, als statistisch vorgerechnet. Durch wiederkehrende Blutentnahmen während des Versuches, kann die Anzahl an Tieren, die benötigt werden weiters noch einmal reduziert werden.

Verminderung: Es werden in regelmäßigen Abständen Zwischenevaluationen durchgeführt um gegebenenfalls bei frühzeitig signifikanten Unterschieden, die Anzahl der benötigten Tiere zu reduzieren.

Verfeinerung: In diesen Versuch fließen bereits Erfahrungen von vorhergegangenen Versuchen, wie zum Beispiel die konsequente Anwendung örtlicher Betäubung und somit Einsparung von atemdepressiven Schmerzmittel und die Optimierung des Versuchsablaufs, mit ein. Die Prozeduren sind somit bereits auf ein sehr hohes Maß verfeinert worden. Die intraoperative Komplikationsrate kann dadurch auf unter 5% gesenkt werden.

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

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

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es unter anderem zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. In einem vorangegangenen Projekt wurde festgestellt, dass das Fehlen von einem metabolischen Enzym Lungenkrebs verursacht. In diesem Projekt soll nun ermittelt werden, in welchem Zelltyp der Lunge, das Fehlen dieses Enzyms die Entstehung von Neoplasien verursacht.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es zu verstehen, wie sich ein deregulierter Fettstoffwechsel auf die Entstehung von Lungenkrebs auswirkt. In weiterer Folge könnte eine positive Beeinflussung des deregulierten Stoffwechsels zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Tumorpatienten führen. Möglicherweise könnte auch eine Verringerung des Tumorwachstums bei Patienten erzielt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Experimente, die in diesem Projekt beantragt werden gehen nicht über den Schweregrad mittel hinaus. Jedoch können durch Behandlung mit Naphthalen und Hausstaubmilben Atemwegsfibrose/Atemwegsüberempfindlichkeiten auftreten. Die Tiere werden genau beobachtet um sie gegebenenfalls zu euthanasieren, falls es den angegebenen Schweregrad überschreitet. Insgesamt werden maximal 1860 Mäuse benötigt, wobei die Untersuchungen als „gering“ oder „mittel“ belastet eingestuft werden (Laufzeit 3 Jahre). Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen den Gruppen 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

1860 Mäuse

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

Vermeidung: Aus ethischen Gründen und Gründen des Tierschutzes werden Tierversuche soweit möglich vermieden und entsprechende Versuche in etablierten Zellkulturmodellen durchgeführt. Weiters sollen gute Versuchsplanung und Recherchen die Tierversuchszahlen auf ein statistisches Minimum beschränken.

Verminderung: In diesen für den medizinischen Fortschritt wichtigen Untersuchungen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial, Nagehölzern und Häuschen zur Verfügung gestellt. Außerdem werden die Tiere regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Zudem soll durch Mitarbeiterschulungen die Verwendung von neuen, weniger invasiven Methoden gefördert 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 allergen-spezifische Immuntherapie ist zurzeit die einzige ursächliche Behandlung von Typ 1 Allergien. Neue verbesserte Wirkstoffe zur Reduktion der Therapiedauer und Anzahl der Behandlungen, schmerzfreie Applikationsmethoden für eine höhere Akzeptanz, sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen stellen wichtige Ziele in der Allergieforschung dar. Das Einbringen von Impfstoffen und Therapeutika über die Haut ist in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus gerückt, da die Haut im Gegensatz zum Muskel und dem subkutanen Fettgewebe ein immunologisch hochkompetentes Zielorgan darstellt. Wir konnten vor kurzem zeigen, dass epikutane Applikation von Impfstoffen über laser-generierte Mikroporen in der Haut eine wirksame und schmerzfreie Alternative zu konventionellen Immunisierungsmethoden darstellt. Zusätzlich ergaben unsere Untersuchungen, dass durch die Konjugation von Polysacchariden an Allergene gezielt dendritische Zellen in der Haut adressiert werden, was die Immunogenität der Konjugate dramatisch erhöht. Zusätzlich sind solche Konjugate hypoallergen, d. h. es können Nebenwirkungen in der Therapie vermieden werden. Allergen-Glykokonjugate erscheinen daher besonders interessant hinsichtlich der epikutanen Therapie von Allergien. Ziel des geplanten Projekts ist es, einerseits die Immunogenität unterschiedlicher Glykokonjugat-Allergen Formulierungen im Zusammenhang mit epikutaner Immunisierung zu untersuchen. Andererseits sollen im Anschluss die vielversprechendsten Ansätze in präventiven und therapeutischen Versuchen bezüglich ihrer Verwendbarkeit als Therapeutika gegen allergische Erkrankungen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Es ist zu erwarten, dass die aus dem geplanten Projekt gewonnenen Informationen dazu beitragen werden, wirksamere Therapeutika zur Behandlung von Typ 1 Allergien zu entwickeln, die zusätzlich weniger Nebenwirkungen aufweisen. Durch eine neue Methode der Verabreichung über die Haut könnte zudem die Akzeptanz der Therapie bei den Patienten gesteigert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Experimente fallen größtenteils unter die Schweregradkategorie gering. Daher ist mit einer sehr geringen Belastung der Versuchstiere bei gleichzeitig hohem Wissenszuwachs zu rechnen. Bei einigen wenigen Versuchstieren könnte im Rahmen der Lungenfunktionsmessung kurzzeitig

eine mittelschwere Belastung auftreten. Ansonsten müssen die Tiere durch die Experimente keine Schmerzen ertragen, die über den eines Nadelstiches hinausgehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Durchführung des geplanten Projekts werden 630 Mäuse vom Stamm BALB/c beantragt.

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

Vermeidung: Um die Zahl der Versuchstiere, die für die Prophylaxe- und Therapieversuche benötigt werden, möglichst gering zu halten, werden die unterschiedlichen Allergen-Glykokonjugate zunächst in einem Screening auf ihre Immunogenität getestet. Nur diejenigen Konjugate, die in diesem Vortest eine deutliche Verbesserung im Vergleich mit dem unkonjugierten Impfstoff aufweisen, werden anschließend in präventiven und therapeutischen Ansätzen weiter untersucht.

Verminderung: Die erforderliche Zahl und Gruppengröße der benötigten Versuchstiere, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, wurde auf Basis bereits durchgeführter Studien mit vergleichbaren experimentellen Ansätzen unter Zuhilfenahme eines Statistikprogrammes zur Gruppenzahlberechnung ermittelt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Eine geringstmögliche Belastung der Mäuse durch die Eingriffe wird durch den Einsatz geeigneter Narkosemittel erreicht.

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

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

Atherosklerose und deren klinische Komplikationen, wie Myokardinfarkt und Schlaganfall, sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Für die Entstehung der Atherosklerose spielen Hypercholesterinämie und Entzündungen eine bedeutende Rolle. Die genauen Umstände für die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose sind allerdings nach wie vor ungeklärt. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Das primäre Ziel der Studie ist, Unterschiede hinsichtlich der Größe und Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques infolge von Veränderungen der Anzahl und Aktivität von Immunzellen zu beobachten.

zu erwartender Nutzen: Derzeit gibt es keine spezifische Therapiestrategie, die sich gezielt gegen die entzündlichen Abläufe bei diesen Erkrankungen richtet. Jedoch kann ein besseres Verständnis dieser Abläufe in der Krankheitsentstehung zu neuen wirksamen und spezifischen Therapiestrategien führen, die diese verheerenden Erkrankungen verhindern. Der hierbei untersuchte Ansatz könnte spezifisch Wege aufweisen, mit denen körpereigener Abwehrmechanismen als therapeutische Maßnahme angeregt werden.

zu erwartender Schaden: Mausmodelle stellen eine etablierte und erfolgsversprechende Methode in der Atheroskleroseforschung dar, da das Verfüttern einer sehr gut verträglichen fettreichen Diät zur Entstehung von Gefäßveränderungen führt, die vorwiegend nach dem Tod der Tiere untersucht werden können und den menschlichen Veränderungen sehr gleichen. Die Methode der Knochenmarkstransplantation, die wir in diesem Projekt anwenden, wird häufig in der Forschung angewendet, da sie besonders gut dazu geeignet ist, genetisch veränderte Blutzellen und deren Auswirkung auf andere Organe zu studieren. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen bis mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden und die Schmerzbelastung mittels Anästhesie vermindert wird. Die Gewebeentnahme erfolgt postmortal.

2. Art und Anzahl der Tiere

414 männliche Mäuse

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

Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R Regeln statt.

Vermeidung: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, kann sie nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. Die Aussagen von Zellkulturexperimenten sind begrenzt und stehen nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus bzw. können die in vivo Situation nicht darstellen. Die Vermeidung des beantragten Tierversuches ist somit nicht möglich, da die Fragestellung nur in vivo zu beantworten ist.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen (aber statistisch notwendigen) Anzahl an Versuchstieren durchgeführt werden, um Unterschiede hinsichtlich der atherosklerotischen Plaques festzustellen.

Verfeinerung: Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung („enriched environment“) helfen, den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt, um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. zu minimieren. Es werden ausschließlich Mäuse aus derselben Tierhaltung verwendet. Die geplanten Experimente basieren auf Vorversuchen und richten sich nach langjährigen internationalen Erfahrungen, wobei die Durchführung sämtlicher Experimente durch erfahrene Mitarbeiter erfolgt. Die Gewebeentnahme erfolgt postmortal, wobei die Schmerzbelastung der Tiere vorübergehend durch Anästhesie vermindert wird.

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 Projektes ist die Eigenschaften und das Potential von neuen innovativen Knochenersatzmaterialien zu beurteilen. Der Einsatz von synthetischen Knochenersatzstoffen zur Rekonstruktion der anatomischen Skelettstruktur bei großen Knochenschäden spielt eine wichtige Rolle, da der Bedarf durch Eigen- oder Spenderknochen alleine nicht gedeckt werden kann. Solche Knochenersatzmaterialien oder auch Biomaterialien genannt müssen verschiedene Qualitätsanforderungen erfüllen. Sie müssen biokompatibel und biologisch abbaubar sein, und mechanische Stabilität besitzen. Zu diesem Zweck werden verschiedene in vitro erfolgreich getestete Biomaterialien in unterschiedlichen Mausmodellen auf ihre Biokompatibilität und knochenheilenden Eigenschaften untersucht. Im Rahmen des Projektes soll auf unerwünschte Entzündungsreaktionen und auf Knochenheilung-stimulierende Wirkungen mittels Mikro-Computertomographie, histologischer Färbemethoden und ex vivo Analysen getestet werden.

zu erwartender Nutzen: Der erwartende Nutzen/Ziele dieses Projekts sind 1) die Entwicklung neuartiger und bahnbrechenden Biomaterialien für die Knochenregeneration und 2) die Beurteilung und Prüfung der biologischen Verträglichkeit und regenerativen Eigenschaften neuer Biomaterialien, wodurch neue Wege für die Therapie von großen Knochenfrakturen erschlossen werden sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist durch Operation und Blutabnahme während dem Versuch, je nach Modell, als gering bzw. mittel einzustufen. Die operativen Eingriffe werden unter Vollnarkose durchgeführt. Die Mäuse werden post-operativ sorgfältig überwacht und betreut. Bei auftretenden Abbruchkriterien werden Tiere aus dem Versuch entfernt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt sollen 2320 Mäuse verwendet werden.

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

Vermeidung: Knochenheilung ist ein komplexer, mehrstufiger Prozess, woran verschiedene Zelltypen und intra- und extrazelluläre Signalwege beteiligt sind. Daher kann Knochenheilung nach einer Fraktur nicht mittels in vitro Modellen simuliert werden und erfordert deshalb die Durchführung von in vivo Experimenten. Zur

Auswahl der vielversprechendsten Materialien und Vermeidung von unnötigen Tierversuchen werden in vitro Zellkultur-Modelle jedoch zur Vorbegutachtung herangezogen.

Verminderung: Die Anzahl an Mäusen wurde durch Poweranalysen auf ein Minimum reduziert und entspricht der Mindestanforderung um relevante und aussagekräftige Resultate zu erhalten. Die Gruppengröße wurde auf 5 Mäuse festgelegt, wobei jedes Experiment in Duplikaten erfolgen wird um biologische Variationen zu minimieren. Um Variationen zwischen den Experimenten zu vermeiden, werden komplette in vivo Versuchsreihen vom selben Wissenschaftler durchgeführt.

Verfeinerung: Die Haltung der Tiere erfolgt gemäß den Richtlinien in Gruppenhaltung und in einem „enriched environment“ mit Nestbaumaterial und Tunnel. Die Tiere werden täglich von wissenschaftlichen Mitarbeitern und vom Tierpfleger auf ihr Wohlbefinden überwacht. Die Tiere werden bereits vor dem Versuch durch „handling“ auf die involvierten Personen (Experimentator) vertraut gemacht, um unerwünschte Faktoren wie z. B. Stress zu vermeiden. Die Operationen werden unter optimalen hygienischen Bedingungen durchgeführt. Bei postoperativen Schmerzen wird ein Analgetikum verabreicht. Im Falle von länger andauernden Schmerzen wird unnötiges Leiden durch eine zugelassene Methode beendet.

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, „Optimierung der CO₂-Eliminierung aus dem Blut“, soll zur Entwicklung einer neuartigen Membran führen, welche das CO₂ effektiv und schonend aus dem Blut entfernt. Derzeitige Membran Eliminationsverfahren sind entweder groß dimensioniert, sperrig und teuer oder aber durch ihre geringe Oberfläche in ihrer Leistung begrenzt und deswegen gering bzw. gar nicht einsatzfähig. Die neue Membran, soll diesen Limitationen nicht mehr unterworfen sein. Im weiteren Verlauf soll die Membran in einem Prototyp verbaut werden, welcher die Grundlage für die Entwicklung eines neuen Membran-oxygenierung/CO₂ Abtrennung-geräts zur Anwendung am Patienten, darstellt. Um die Abtrennungsfähigkeit zu testen wird Blut mit CO₂ angereichert und an der Membran vorbeigeführt, wobei der CO₂ Gehalt und weitere wichtige Parameter wie Strömungsgeschwindigkeit, Druck etc. jeweils vor und nach der Membran gemessen werden.

zu erwartender Nutzen: Hiermit soll das bestehende Verfahren der Extrakorporalen Membranoxygenierung verbessert und ein Gerät entwickelt werden, welches dem Patienten durch seine kleine Dimension, Mobilität ermöglicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Blutabnahmen aus der Halsvene (V.jugularis) sind für die Tiere geringgradig belastend. Es werden nur Blutvolumina abgenommen, die von den Tieren gut kompensiert werden können, ähnlich einer Blutspende vom Menschen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Blutabnahme bei 13 Rindern und 14 Schafen im Abstand von 1 Monat.

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

Vermeidung: Durch die Verwendung von Blut, kann zur Testung der Effizienz der Membranen und zur Weiterentwicklung, auf Tierversuche verzichtet werden. Aus den Versuchsergebnissen werden Simulationsmodelle erstellt, welche zukünftige Versuchsreihen reduzieren.

Verminderung: Die Membranen werden in Vorversuchen selektioniert (Verwendung von dest. Wasser). Jene Membranen, die einen guten Gastransfer gezeigt haben, werden anschließend für die Hauptversuche zur Erfassung der Hämolyse, getestet.

Hiermit wird die benötigte Blutmenge auf ein Mindestmaß reduziert und es wird einer unnötigen Belastung der Tiere vorgebeugt.

Verfeinerung: Mit der Kompletten Füllung des Versuchskreislaufes, inklusive Reservoir (circa. 1,5L) können mehrere verschiedene Konditionen einer Membran getestet werden. Pro Tag und Füllung kann eine Membran mit einer Austauschsubstanz ausreichend getestet werden. Hiermit wird die Menge an benötigten Blut reduziert.

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

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

Die Projektziele bestehen in der Erforschung von Struktur/Funktionsbeziehung von Erregbarkeitsproteinen. Messenger RNA wird in die Eizelle der Frösche injiziert und die Froscheier exprimieren die entsprechenden Proteine. Diese Proteine entsprechen entweder dem Wildtyp oder ihre Sequenz wurde zuvor gentechnisch verändert. Diese heterolog exprimierten Proteine werden von uns mit elektrophysiologischen, biochemischen und zellbiologischen Methoden untersucht. Derzeit werden folgende Fragestellungen von uns untersucht: funktionelle Charakterisierung von Mutanten von K⁺ Kanälen, funktioneller Effekt der Proteinphosphorylierung der GIRK- Proteine in Xenopus Oozyten und die physiologische und pharmakologische Charakterisierung der Isoformen der spannungsabhängigen Na⁺ Kanäle.

zu erwartender Nutzen: wesentliche Erkenntnisse, die Biologie von malignen Tumoren betreffend, durch die Charakterisierung der Splice Varianten der GIRK Gene , die aus Mammacarcinomzellen kloniert wurden. Besseres Verständnis der funktionellen Effekte der Proteinphosphorylierung der GIRK-Proteine sowie die physiologische und pharmakologische Charakterisierung der Isoformen der spannungsabhängigen Na⁺- Kanäle.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Fröschen wird unter Vollnarkose der Abdominalraum durch einen kleinen Schnitt eröffnet. Ein Teil des Ovars wird entnommen. Daraus werden die Oozyten isoliert, welche für die nachfolgenden Experimente verwendet werden. Anschließend wird die Wunde mit einem Operationsfaden, der mit der Zeit resorbiert wird, vernäht. Die Operationszeit beträgt inklusive Narkose und Wiedererwachen des Frosches maximal 2 Stunden. Nach dem Aufwachen wird der Frosch in unsere Froschanlage gebracht, wo er sich vom Eingriff mehrere Monate erholen kann. Die Frösche zeigen keine Verhaltensänderungen nach der OP. Der Minimalabstand zwischen 2 Eingriffen bei ein und demselben Frosch beträgt 1 ½ Monate.

2. Art und Anzahl der Tiere

150 weibliche Frösche

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

Vermeidung: Die simultane und quantitative Expression von beliebig vielen Protein Untereinheiten ist nur im Xenopus laevis Expressionssystem durchführbar und wird für

unsere Projekte dringendst benötigt. Ebenso die elektrophysiologische Charakterisierung der Oozyten mittels der Zwei Elektroden Voltage Clamp Methode und die Möglichkeit sekundäre Botenstoffe und andere Wirksubstanzen während der Messung intrazellulär zu injizieren. Weiters die Möglichkeit Biochemie auf der Ebene von einzelnen Zellen (Oozyten) zu betreiben. Ein vergleichbares anderes System existiert nicht, deswegen ist ein Ausweichen nicht möglich. Rein hypothetisch bestünde die Möglichkeit die Frösche vor der Ovarentnahme zu töten, sodass dieselbe Methodik nicht als Tierversuch gewertet wird. Das ist aber ethisch nicht zu vertreten und außerdem äußerst unökonomisch.

Verminderung: Durch sorgfältige Durchplanung unserer Experimente können mehrere Fragestellungen gleichzeitig untersucht werden, und so die Anzahl der Operationen auf einem Minimum gehalten werden.

Verfeinerung: Unsere Frösche sind in automatisierten Wassertanks untergebracht. In jedem Tank werden abhängig von der Größe der Tiere 3 bis 4 *Xenopus laevis* gehalten. Die Wasserqualität wird elektronisch überwacht und zusätzlich in gewissen Abständen auch manuell nachgeprüft. Unsere *Xenopus laevis* werden mit abwechslungsreichem Futter versorgt (*Xenopus* – Pellets, Mückenlarven). Die Versorgung und Betreuung der Tiere erfolgt durch geprüfte Tierpfleger.

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

Krebszellen beziehen ihre Energie vor allem aus Zucker. Mittels einer kohlenhydrat armen fett-reichen Diät (ketogene Diät; mit spezieller Zusammensetzung der Fette) soll das Wachstum der Krebszellen im Tiermodell verlangsamt werden. Die ketogene Diät soll anschließend als adjuvante Behandlung zur traditionellen Chemotherapie verwendet werden. Damit soll die Ansprechrate erhöht und die Dauer der Behandlung bzw. Dosis der Chemotherapie reduziert werden. Die Therapie von subkutanen Tumorxenografts (Adenokarzinom der Brust) in athymischen Nacktmäusen dient der Entwicklung von adjuvanten Therapien, die das Reduzieren der in der klinischen Anwendung befindlichen hoch toxischen Chemotherapie ermöglichen sollen. Hier wird sowohl die Auswirkung auf die Tumordynamik festgehalten, als auch molekulare Mechanismen, die zu dieser Beeinflussung führen. Getestet werden nur bereits für andere Einsätze validierte Diäten, die sowohl im Tierversuch, als auch bereits in der Klinik Anwendung finden und bei der eingesetzten Dosierung ein sehr mildes Nebenwirkungsspektrum zeigen. Mögliche Schäden sind eine verstärkte Gewichtsabnahme, welche jedoch zweimal wöchentlich kontrolliert und dokumentiert wird. Weiters wird auf mögliche Nebenwirkungen wie Hypoglykaemien und gastrointestinale Störungen geachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Eingesetzt werden maximal 261 athymische Mäuse des Stammes CD1 Nude Mice.

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

Die Anzahl unterliegt einer ständigen Evaluierung um eine weitere Verringerung der Versuchstieranzahl durchführen zu können. Ergibt der Vorversuch keinen Therapieeffekt wird die gesamte Versuchsreihe nicht durchgeführt um die Anzahl der Versuchstiere weiter zu verringern. Zur Erfüllung der 3R wurden folgende Maßnahmen getroffen: Der Antrag folgte aufbauend auf signifikante in vitro und in vivo Daten, welche den dargestellten Wirkmechanismus unterstützen und den Einsatz im Tiermodell rechtfertigen. Dies betrifft sowohl Daten unserer Arbeitsgruppe, als auch bereits veröffentlichter Publikationen. Zur Verminderung der eingesetzten Versuchstiere erfolgten eine statistische Optimierung der Anzahl sowie eine Vermeidung von doppelter Versuchsdurchführung. Das gewählte Modell des subkutanen Xenografts vermindert die Belastung der Versuchstiere und erlaubt eine

nichtinvasive Dokumentation der Tumordynamik nach einmaligem Eingriff zur Injektion. Dieser wird zur Belastungsverminderung unter adäquater Anästhesie durchgeführt. Es wird größter Wert darauf gelegt, dass die Tiere sanft behandelt werden und sie minimal in ihrem täglichen Rhythmus gestört werden. Die gewählten Therapeutika sind ausnahmslos sowohl in Mausmodellen, als auch klinisch validiert und zeigen eine sehr gute nebenwirkungsarme Verträglichkeit. Um die Verträglichkeit zu dokumentieren werden zweimal wöchentlich Untersuchungen des Gesundheitszustandes nach einem standardisierten Katalog durchgeführt. Durch die Definierung von strikten Abbruchkriterien, welche sich sowohl auf das Ergebnis dieser Gesundheitsevaluierung, als auch auf die Tumorgroße beziehen, wird die Belastung für die Versuchstiere minimiert. Die Tötung, wenn nötig, erfolgt schmerzfrei nach Tierversuchs-Verordnung 2012—TVV 2012 § 20: Zulässige Methoden zur Betäubung und Tötung von Tieren.

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

Darmentzündungen gehören zu den größten Risikofaktoren für die Entstehung von Dickdarmkrebs. Kalzium wirkt im Dickdarm krebspräventiv und wir vermuten, dass ein spezielles Molekül, der Kalzium-sensitive Rezeptor, für diese Wirkung vom Kalzium verantwortlich ist. Die Ziele dieses Projektes sind es daher zu testen ob eine kalziumreiche Ernährung den Schweregrad von Dickdarmentzündungen und die Entstehung von entzündungsbedingtem Dickdarmkrebs reduzieren kann. Weiteres untersuchen wir ob bestimmte Medikamente, welche am Kalziumsensitiven Rezeptor angreifen, die entzündungs- und krebshemmenden Eigenschaften von Kalzium steigern können.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns durch die geplanten Tierversuche neue, billige und bessere Behandlungsmöglichkeiten für Kolitis- und DickdarmkrebspatientInnen zu finden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In den von uns geplanten Versuchen induzieren wir chemisch in den Versuchstieren eine künstliche Darmentzündung und darauf aufbauend entzündungsassoziierten Dickdarmkrebs. Dieses Modell stellt eine mittlere Belastung für die Tiere dar. Die Tiere werden laufend kontrolliert und bei Anzeichen größeren (unerwarteten) Leidens sofort euthanasiert. Es wird erwartet dass die Behandlung mit kalziumreicher Nahrung oder Medikamenten die Symptome der Entzündung und dadurch Schaden für die Tiere weiter reduzieren. Die Tiere bei denen keine Entzündung induziert wird, erleiden lediglich eine geringe Belastung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir veranschlagen 198 weibliche Balb/C Mäuse für unsere geplanten Versuche.

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

Vermeidung: Das Zusammenspiel von Nährstoffen, Bakterien, Zelltypen, Aufbau der Darmwand und Metabolismus im Darm ist sehr komplex und kann durch reine Zell-Experimente nicht nachgebildet werden. Die Verwendung unseres Mausmodells scheint uns daher gerechtfertigt zu sein.

Verminderung: Alle Versuchsbedingungen werden standardisiert. Durch eine gewissenhafte statistische Fallzahlplanung haben wir die geringste Anzahl an Tieren gewählt, die zu einem statistisch aussagekräftigen Ergebnis unserer Studie führen

wird. Um möglichst viele Information aus diesem Experiment zu bekommen, werden wir nicht nur die Auswirkung der Behandlung auf den Darm, sondern auch auf andere Organe (Niere, Pankreas, Leber, Milz, Dünndarm, Herz) analysieren.

Verfeinerung: Wir werden die Versuchsbedingungen an einer geringen Anzahl an Tieren in Vorversuche optimieren bevor wir die Hauptversuche beginnen. Dies erlaubt uns Versuchsbedingungen zu wählen welche Komplikationen im Hauptversuch vermeiden und das Wohlbefinden der Tiere nicht übermäßig beeinträchtigen, aber dennoch zu Entzündungen und Krebsentstehung im Darm führen. Alle Käfige sind artgerecht ausgestattet (u.a. mit einem Rückzugshäuschen, Nestbau- und Spielmaterialien) und werden regelmäßig gereinigt. Einmal pro Tag wird das Wohlbefinden der Mäuse durch eine Tierpflegerin beurteilt. Die Verabreichung der Medikamente sowie die Euthanasie der Tiere erfolgen durch in diesen Techniken speziell geschultem und sehr erfahrenem Personal.

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

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

Wenn unser Immunsystem auf ansonsten harmlose Umweltantigene reagiert, so sprechen wir von einer allergischen Überempfindlichkeitsreaktion, die vor allem Menschen mit entsprechender genetischer Prädisposition betrifft. Etwa 20-30% der Weltbevölkerung sind in irgendeiner Form von allergischen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem allergischen Asthma, betroffen, was ein immer größer werdendes medizinisches Problem darstellt. Im Rahmen der Therapie des allergischen Asthmas steht neben der Behandlung mit entzündungshemmenden Kortikosteroiden und bronchodilatierenden Medikamenten die Allergen-spezifische Immuntherapie im Vordergrund. Diese zielt darauf ab die Imbalance des Immunsystems auszugleichen. Die Entwicklung neuartiger bzw. verbesserter Impfstoffe konnte bis dato jedoch mit der rasanten Zunahme an Neuerkrankungen nicht mithalten und in vielen Fällen bleibt die Krankheit daher unkontrolliert. Um verbesserte Therapien zur Behandlung dieser Erkrankung erfolgreich zu etablieren, ist es notwendig zu verstehen, ob und wie die Zellen unserer Atemwege Allergene erkennen und darauf reagieren, um gegebenenfalls gezielt ebendort eingreifen zu können.

zu erwartender Nutzen: Die in diesem Projekt gewonnenen Daten können dazu beitragen, die Entwicklung sicherer und wirksamer Strategien zur Behandlung von allergischem Asthma voran zu treiben. Ein mögliches Ergebnis unserer Studien könnte zum Beispiel der Anstoß zur Entwicklung eines blockierenden Antikörpers sein, der die Erfolgchancen einer oral verabreichten Vakzine Allergien erhöhen könnte.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei dem hier verwendeten Allergen-Sensibilisierungsmodell ist die Belastung der Mäuse als „mittelgradig“ einzustufen. Alle Sensibilisierungsschritte werden unter tiefer Narkotisierung durchgeführt. Sollte es zu einem unvorhergesehenen, auffälligen Verhalten der Tiere kommen (Probleme bei Atmung, etc.), werden die Tiere aus dem Versuch genommen und euthanasiert, damit keine „schwere“ beziehungsweise „hochgradige“ Belastung der Tiere auftritt. Die Tiere werden täglich kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

1040 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Zur Vermeidung von Tierversuchen wurden viele der Vorversuche und werden auch viele der hier beschriebenen Versuche in vitro in Zellkultursystemen durchgeführt. Wesentliche Teile der Studie erfolgen in vitro, wofür jedoch lebendes Gewebe, Gewebsverbände und Körperflüssigkeiten (z. B. Serum oder bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit) von Mäusen unterschiedlichen Genotyps benötigt wird. Die Ergebnisse dieser sogenannten in vitro Systeme bilden dann die Grundlagen für weitere experimentelle Fragestellungen. Diese müssen dann zum Teil auch in einem Tiermodell durchgeführt werden da einerseits der systemischen Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nicht ausschließlich in Zellkulturmodellen untersucht werden können. Andererseits können organopathologische Vorgänge, wie sie zum Beispiel im Rahmen von Atemwegshyperreaktivität bei asthmaähnlichen Zuständen vorkommen, nur in lebenden Organismen untersucht werden.

Verminderung: Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Belastungen und Schmerzen, d. h. ein Leiden der Tiere zu vermindern und zu vermeiden. Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt.

Verfeinerung: Die Experimente zur Untersuchung von Immunreaktionen in vivo sind so geplant, dass ein mögliches Leiden der Tiere und die Anzahl an benötigten Tieren durch mehrere Maßnahmen reduziert werden. (1) Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu bieten, etc.) gehalten. (2) Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt um die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Dadurch wird sichergestellt, dass bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann.

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

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

Mechano-elektrische Transduktion, die Umwandlung von mechanischer Kraft in biologische Signale, ist ein fundamentaler physiologischer Prozess, der einen Organismus mit seiner Umwelt kommunizieren lässt. Diese Übertragung ist essentiell für Körperzellen und steht in direktem Zusammenhang mit Dehnungs-aktivierten Ionenkanälen. Mechanotransduktion beeinflusst viele wichtige biologische Prozesse der embryonalen Entwicklung, der sensorischen Wahrnehmung wie Druck, Schmerz, Propriozeption, Hören, der Homöostase der Nierenzellen, der Regulation des vaskulären Tonus sowie der Muskel- und Sehnen-Dehnung. Piezo 1 und Piezo 2 Proteine wurden als mechanisch-aktivierte Ionenkanäle identifiziert. Auf die Harnblase bezogen, wird Piezo 1 in uroepithelialen Zellen exprimiert und induziert einen Dehnungs-aktivierten Kalzium Einstrom sowie Adenosin-triphosphat-Freisetzung bei der uroepithelialen Dehnung während der Harnblasenfüllung. Anders als Piezo 1, spielt Piezo 2 eine wesentliche Rolle bei der somatosensorischen Mechanosensitivität in primären Afferenzen sowohl der unmyelinisierten Schmerzrezeptoren als auch der myelinisierten Neurofilament 200-positiven Mechanorezeptoren. In diesem Versuch soll die Wirkung von Piezo 1 und Piezo 2 in der physiologisch gesunden und durch interstitielle Zystitis erkrankten Harnblase der weiblichen Ratte mittels des spezifischen Piezo Inhibitors überprüft werden. Durch interstitielle Zystitis werden die unmyelinisierten Schmerzrezeptoren (C-Afferenzen) aktiviert, die Harnblasenfunktion ändert sich hin zu einer entzündungs-medierten Reflexblase und Piezo 2 Proteine werden in den responsiven Zellen hochexprimiert. Durch intravesikale Gabe des Piezo Inhibitors vor und nach Erkrankung der Harnblase soll der maßgebliche Einfluss von Piezo 1 und Piezo 2 Ionenkanälen in diesem mehrwöchigen in vivo Versuch gezeigt werden. In vitro Daten liegen bereits zur Publikation vor, die auf eine wichtige Rolle von Piezo Proteinen bei der physiologischen und pathophysiologischen Harnblasenfunktion hinweisen.

zu erwartender Nutzen: Durch diese Studie können wichtige Ergebnisse zum Einfluss der Piezo 1 und 2 Proteine auf die Harnblasenfunktion gewonnen werden und in der Folge ein Medikament auf Basis des Inhibitors entwickelt werden, die bei der überaktiven Blase oder bei chronischen Entzündungen der Harnblase zum Einsatz kommen sollen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei diesem Tierversuch werden den Ratten ein Blasenverweilkatheter sowie Messelektroden beidseits der Harnröhre in Vollnarkose implantiert. Darüber hinaus bekommen die Ratten einen Tornister, den sie während der gesamten Versuchszeit tragen. In dem 24-tägigen Versuch wird die Harnblasenfunktion mehrfach gemessen. Das Versuchsdesign vergleicht die Harnblasenfunktion vor und nach Induktion von interstitieller Zystitis sowie den Einfluss des Inhibitors von Piezo 2 auf die Harnblasenfunktion. Aufgrund der Implantation und des Studiendesigns wird der Versuch als mittelschwer eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

12 weibliche Wistar Ratten im Alter von 3 Monaten

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

Alle Maßnahmen, die im Rahmen dieses Tierversuchsantrags beantragt werden, sind sorgfältig geplant und werden im Einklang mit den Richtlinien für Tierversuche durchgeführt. In dem Meinen Kollektiv von 12 weiblichen Ratten werden Daten gewonnen, die zukünftig dazu führen können, dass die Tieranzahlen sorgfältig geplant werden können und Studien in ihrem Design verbessert/angepasst werden können bzw. Klinikstudien folgen können. In vitro Daten liegen zum Piezo 2 Protein und seinem Inhibitor bereits vor, allerdings kann die Funktionsweise des Piezo 2 Proteins in der Harnblasenfunktion und der Einfluss des Inhibitors nur in einem in vivo Versuch dargestellt werden. Dies soll nun in diesem Tierversuch untersucht werden, um in der Folge Therapiemöglichkeiten für die Harnblase bei Oberaktivität oder Entzündungen zu entwickeln. Die Tiere werden während des Versuchs engmaschig kontrolliert, um bei jeglichen Veränderungen (Stress, Schmerzen) prompt reagieren zu können.

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 Haut ist eines der größten Organe des Körpers. Sie stellt nicht nur eine mechanische, sondern auch eine immunologische Barriere gegenüber auf ihr lebenden Mikroben, wie Bakterien oder Pilzen dar. Immunzellen in der Haut erkennen sogenannte mikrobielle Gefahrensignale und leiten in der Regel sofort eine spezifische Immunreaktion ein, welche infolge zur Eliminierung dieser Krankheitserreger führt. Im Gegensatz dazu muss das Immunsystem der Haut aber auch in der Lage sein, gegen neue aber ungefährliche körpereigene Proteine, die im Laufe des Lebens durch sterbende Zellen anfallen, eine immunologische Toleranz aufzubauen, da es sonst zur Zerstörung von eigenen Körperzellen und Geweben, allgemein als Autoimmunität bekannt, kommt. Zeitlebens stattfindendes Haarwachstum/Haarerneuerung stellt eine solche Anforderung an das Immunsystem dar, da bei jeder Haarerneuerung tote Zellen und somit Proteine entstehen, welche dem Immunsystem fremd sind.

Dementsprechend muss das Immunsystem zwischen körpereigenen Neo-Proteinen und Proteinen, die von Erregern stammen unterscheiden können. Durch einen Prozess, der als immunologische Toleranz bekannt ist, können damit in den häufigsten Fällen fehlgeleitete Autoimmunreaktionen vermieden werden. Wir möchten in diesem Projekt mit Hilfe von neu entwickelten transgenen Mäusen, in denen es möglich ist ein neues Protein in Haarfollikelzellen einzuschalten herausfinden, ob diese immunologische Toleranz gegenüber dem neuen, aber körpereigenen Proteinen auf eine ganz frühe Phase des Haarerneuerungszyklus zurückzuführen ist.

zu erwartender Nutzen: Durch die Durchführung von zwei sogenannten „proof of concept“ Experimenten könnten wir anhand der natürlichen Haarerneuerung in transgenen Mäusen herausfinden, ob frühe Haarerneuerungsprozesse einen Einfluss auf eine anschließende Immunreaktion in der Haut haben. Der zu erwartende wissenschaftliche Nutzen aus diesem Projekt ist groß, da wir basierend auf diesen Ergebnissen, die zugrunde liegenden Mechanismen und die Anwendbarkeit zur Behandlung von fehlgeleitenden Immunreaktionen in einem klinisch relevanten Modell im Detail untersuchen könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle für dieses Projekt relevanten Methoden stellen für die betroffenen Tiere eine geringe Belastung dar. Mögliche auftretende

Hautreizungen werden von den Experimentatoren und von geschulten Tierpflegern engmaschig kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden insgesamt 144 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Das beantragte Projekt zielt primär auf den Vergleich der Immunreaktion auf ein Haarfollikel spezifisches Neoantigen ab, welches zu unterschiedlichen Phasen des Haarfollikelzyklus eingeschaltet und dem Immunsystem zur Verfügung gestellt wird. Immunreaktionen entstehen durch die Wechselwirkung verschiedener Zelltypen, die im Körper in peripheren Organen (z. B. der Haut), in den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Milz) sowie in Blut und Lymphe zu finden sind. Eine authentische Repräsentation immunologischer Gesamtprozesse erfordert das Zusammenwirken dieser Zelltypen im Kontext des gesamten Organismus. Wegen der Komplexität und Dynamik all dieser Prozesse können die beabsichtigten Fragestellungen nur am lebenden Tier untersucht werden.

Verminderung: Durch statistische Fallzahlplanung wurde die minimal erforderliche Anzahl der Tiere berechnet, mit denen ein statistisch signifikantes Versuchsergebnis erwartet werden darf. Das hier beantragte Pilotprojekt soll mit zwei Minimalexperimenten Aufschluss über die Validität unserer oben formulierten Hypothese geben. Nur bei positiven Ergebnissen wird ein Nachfolgeprojekt beantragt.

Verfeinerung: Alle Eingriffe an lebenden Versuchstieren werden grundsätzlich so geplant, dass sie die geringstmögliche Belastung verursachen. In Relation zur geringen Belastung durch die Eingriffe selbst, stellt das Handling der Tiere, z. B. eine kurzzeitige Fixierung in der Hand einen nennenswerten Stressfaktor dar. Bei den Manipulationen am lebenden Versuchstier wird diesem daher, wo immer vertretbar, die größtmögliche Bewegungsfreiheit eingeräumt, die eine sichere Handhabung noch gewährleistet. Unnötiger Transportstress wird vermieden, indem Eingriffe, die keine speziellen Instrumente erfordern in den Tierräumen durchgeführt werden.

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

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

Myeloische Neoplasien entstehen durch die krankhafte Entartung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen. Die sequentielle Anhäufung von Mutationen verleiht einzelnen blutbildenden Zellen einen Wachstumsvorteil welcher eine ungebremste Vermehrung dieser Zellen ermöglicht und somit die Krebserkrankung verursachen. Diese entarteten Stammzellen werden als Leukämienstammzellen bezeichnet und sind aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften besonders resistent gegen konventionelle Chemotherapie, was zur Folge hat, dass diese Zellen der Ausgangspunkt für das häufige Wiederkehren der Leukämie nach Therapie sind. Das Ziel des vorliegenden Tierversuchsantrags ist es diese Leukämischen Stammzellen in unterschiedlichen myeloischen Erkrankungen genauer zu definieren und ihre Interaktion mit dem Knochenmark besser zu verstehen. Daraus erhoffen wir uns neue Erkenntnisse zur Entwicklung spezifischer – gegen Leukämienstammzellen gerichteter – Therapien.

zu erwartender Nutzen: Im Rahmen dieser Studie gewonnene Erkenntnisse werden zum besseren Verständnis der Entstehung von Leukämien beitragen und könnten somit zur Entwicklung neuer, wirksamerer Therapiekonzepte in der Behandlung von myeloischen Krebserkrankungen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Xenotransplantation hat das Ziel humane Leukämiezellen in Mäusen zu analysieren. Dazu müssen die Zellen, nach Verabreichung, in das Knochenmark der Maus einwandern, dort anwachsen und sich schließlich vermehren. Die humanen Leukämiezellen werden entweder intravenös über die Schwanzvene oder unter Narkose direkt in den Oberschenkelknochen appliziert. Beide Methoden führen zu keinerlei Einschränkung der Tiere. Mäuse besitzen die außergewöhnliche Fähigkeit ihre Blutbildung aus dem Knochenmark in die Milz und Leber zu verlagern. Die Vermehrung der menschlichen Leukämiezellen im Maus Knochenmark resultiert daher nicht in einer verringerten murinen Blutbildung und führt folglich nur zu einer geringgradigen Beeinflussung des Gesundheitszustandes der Tiere. Der zu erwartende Schaden für die Mäuse wird daher als mittel einzustufen. Zusätzlich wird durch engmaschige Kontrollen sichergestellt, dass erkrankte Versuchstiere frühzeitig erkannt und entsprechend den Abbruchkriterien von ihrer Erkrankung erlöst werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Bearbeitung aller Projektziele werden 1600 Mäuse über einen Zeitraum von 5 Jahren veranschlagt.

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

Vermeidung: Es gibt leider keine Möglichkeiten, diese wissenschaftliche Fragestellung *in vitro* zu beantworten. Daher ist es unvermeidlich, diese Experimente an Tieren durchzuführen, um valide und aussagekräftige Daten generieren zu können. Das Ziel des Projekts ist die Untersuchung von hämatopoetischen und leukämischen Stammzellen in ihrer physiologischen Umgebung dem Knochenmark. *In vitro* Methoden können die komplexen Wechselwirkungen nicht rekapitulieren und können daher zur Beantwortung der Fragestellungen nicht verwendet werden.

Verminderung: Für die Durchführung der Experimente wurde eine minimale Tierzahl festgesetzt, die eine Signifikanz der Resultate erlaubt. Zusätzlich kann aufgrund von Ergebnissen aus Vorversuchen die benötigte Versuchstierzahl genau abgeschätzt werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gehalten und von geschultem Personal betreut. Die experimentellen Eingriffe sowie Behandlungen werden nach nationalen und international etablierten Protokollen durchgeführt und die Versuchstiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert. Die Haltung in kleinen Gruppen und *environmental enrichment* (Nistmaterial, Rückzugsmöglichkeiten) tragen zum Wohlbefinden der Tiere bei.

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

Narben, Keloide und hypertrophe Narbenbildung stellen ein komplexes medizinisches Problem mit einer weltweit hohen Morbidität dar. In der westlichen Welt ziehen sich ca. 100 Millionen Menschen jährlich eine Narbe zu, davon etwa 11 Millionen Keloid-Narben und 4 Millionen Narben nach Verbrennung. Für einen Patienten bedeutet eine Narbe, insbesondere eine hypertrophe Narbe oder ein Keloid, nicht nur ein ästhetisches Problem, sondern geht häufig mit signifikanter Bewegungseinschränkung, Schmerzen, Juckreiz und verminderter Lebensqualität einher. Therapieansätze, bei denen lebende Zellen auf Wunden appliziert wurden, erzielten bereits Erfolge und führten zu einer verbesserten Wundheilung und Narbenbildung. Die Anwendung von Zellen und deren Transplantation birgt jedoch gewisse Risiken. Daher befasst sich diese Studie mit der Applikation von zellfreien Kulturüberständen in Fibrose und Narbenbildung nach Hautwunden. Die Applikation vom Sekretom durch Irradiation apoptotischer PBMCs auf Wunden zeigte eine deutlich verbesserte Regeneration, Angiogenese, raschere Epithelialisierung und bessere Differenzierung der Epidermis. Zudem zeigte eine Analyse des behandelten Gewebes im Vergleich zu nicht-behandeltem Gewebe eine höhere Elastizität, Dehnbarkeit und geringere Steifheit und somit höhere Narbenqualität. Diesen Effekt der geringeren Narbenbildung konnten wir an humanen Fibroblasten in vitro verifizieren.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss von zellfreien Kulturüberständen auf Fibrose und Narbenbildung zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in weiterer Folge dabei helfen, die Narbenbildung an menschlicher Haut zu verbessern oder sogar zu verhindern, beziehungsweise die Möglichkeit bieten, bestehende Narben zu reversieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das hier beschriebene Modell stellt ein standardisiertes Fibrosemodell und Wundheilungsmodell der Haut im Organismus Maus dar. Die Verwundung wird am narkotisierten Tier durchgeführt. Um die postoperativen Schmerzen so gering wie möglich zu halten, werden Schmerzmittel verabreicht. Die geplanten Experimente fallen daher unter die Schweregradkategorie „mittel“. Die Gewebeentnahme wird erst nach schmerzloser Tötung der Tiere durchgeführt. Für die Versuche werden insgesamt 70 Balb/c-Mäuse beantragt, wobei in unserer Pilotstudie zwei Sub-Studien durchgeführt werden. Sub-Studie 2 (35

Mäuse) wird nur durchgeführt, wenn in Sub Studie 1 (35 Mäuse) ein signifikanter Benefit gezeigt werden konnte.

2. Art und Anzahl der Tiere

70 Mäuse

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

Vermeidung: Im hier vorliegenden Antrag soll die Wirkung der verschiedenen Fraktionen von zellfreien Kulturüberständen in Bezug auf Fibrose und die Verbesserung von Narbenbildung untersucht werden. Die Wirkung der getesteten zellfreien Kulturüberstände ist abhängig von den induzierten zellulären und molekularen Signalnetzwerken, welche letztendlich unterschiedliche Effekte auf epidermale Zellen der Haut haben. Da für solche komplexen Netzwerke ebenfalls eine intakte Blutversorgung notwendig ist, können diese Experimente, mit jetzigem Stand der Technik, nicht „in vitro“ reproduziert werden.

Verminderung: Vorgegangene Studien wurden herangezogen, um die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf ein Minimum zu reduzieren und dennoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die Fallzahlplanung wurde mithilfe eines Statistikers durchgeführt. Die aktuelle Studie ist als Pilotstudie geplant. Diese soll helfen, die primäre Wirkgruppe zu identifizieren, um für weiterführende Studien die Anzahl der Gruppen minimieren zu können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen gehalten und von ausgebildetem Personal betreut. Ständiger Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Eine präzise Planung der Versuche sowie die tägliche Überwachung der Tiere sollen sicherstellen, dass beim Erreichen eines der Abbruchkriterien sofort gehandelt werden kann und somit die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird.

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

Der schwarze Hautkrebs ist die am häufigsten tödlich verlaufende Form des Hautkrebses. Obwohl mit der Entwicklung neuer Therapien wie der zielgerichteten Therapie und Immuntherapie ein signifikanter Fortschritt in der Behandlung des metastasierten Melanoms erzielt wurde, besteht nach wie vor ein großer Bedarf für die Entwicklung weiterer therapeutischer Strategien. Krebszellen beziehen ihre Energie vor allem aus Zucker. Mittels einer kohlenhydratarmen fettreichen Diät (ketogene Diät; mit spezieller Zusammensetzung der Fette) soll das Wachstum der Melanomzellen im Tiermodell verlangsamt werden. Ein möglicher wachstumshemmender Effekt einer ketogenen Diät beim Melanoma könnte jedoch vom genetischen Subtyp des Melanoms abhängig sein. Daher ist ein Ziel dieses Projekts, die Wirkung einer ketogenen Diät auf das Wachstum des Melanoms in Maus-Xenograftmodellen zu untersuchen. Dazu werden die vier genetisch verschiedenen Melanomzelllinien verwendet, welche auch das therapeutisch relevante Mutationsspektrum bei Melanompatienten in der Klinik widerspiegeln. Zusätzlich soll der Effekt einer ketogenen Diät auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Kinasehemmer erforscht werden. Wir nehmen auch an, dass ketogene Diät einen positiven Effekt auf die Therapie mit Kinasehemmern hat, und kombinieren daher ketogene Diäten mit Kinasehemmern. Des Weiteren soll untersucht werden, inwieweit der Zusatz von Omega-3-Fettsäuren, welche auch die Melanomprogression hemmen können, das Tumorwachstum reduzieren kann. Schließlich soll erforscht werden, welchen Effekt eine zusätzliche Behandlung mit dem Antidiabetikum Metformin auf das Tumorwachstum hat, da in Tumormodellen gezeigt werden konnte, dass eine Kombination von Kinasehemmern mit Metformin das Melanomwachstum in Abhängigkeit des Mutationsstatus verringern kann. Getestet werden nur bereits für andere Einsätze validierte Diäten, die sowohl im Tierversuch, als auch bereits in der Klinik Anwendung finden und bei der eingesetzten Dosierung ein sehr mildes Nebenwirkungsspektrum zeigen. Mögliche Schäden sind eine verstärkte Gewichtsabnahme, welche jedoch zweimal wöchentlich kontrolliert und dokumentiert wird. Weiters wird auf mögliche Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und gastrointestinale Störungen geachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Eingesetzt werden maximal 770 athymische Mäuse des Stammes CD1 Nude Mice.

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

Zur Erfüllung der 3R wurden folgende Maßnahmen getroffen: Der Antrag folgte aufbauend auf signifikante in vitro und in vivo Daten, welche den dargestellten Wirkmechanismus unterstützen und den Einsatz im Tiermodell rechtfertigen. Dies betrifft sowohl Daten einer Arbeitsgruppe, als auch bereits veröffentlichter Publikationen. Zur Verminderung der eingesetzten Versuchstiere erfolgten eine statistische Optimierung der Anzahl sowie eine Vermeidung von doppelter Versuchsdurchführung. Das gewählte Modell des subkutanen Xenografts vermindert die Belastung der Versuchstiere und erlaubt eine nichtinvasive Dokumentation der Tumordynamik nach einmaligem Eingriff zur Injektion. Dieser wird zur Belastungsverminderung unter adäquater Anästhesie durchgeführt. Es wird größter Wert darauf gelegt, dass die Tiere sanft behandelt werden und sie minimal in ihrem täglichen Rhythmus gestört werden. Die gewählten Therapeutika sind ausnahmslos sowohl in Mausmodellen, als auch klinisch validiert und zeigen eine sehr gute nebenwirkungsarme Verträglichkeit. Um die Verträglichkeit zu dokumentieren werden zweimal wöchentlich Untersuchungen des Gesundheitszustandes nach einem standardisierten Katalog durchgeführt. Durch die Definierung von strikten Abbruchkriterien, welche sich sowohl auf das Ergebnis dieser Gesundheitsevaluierung, als auch auf die Tumorgröße beziehen, wird die Belastung für die Versuchstiere minimiert. Die Tötung, wenn nötig, erfolgt schmerzfrei nach Tierversuchs-Verordnung 2012—TVV 2012 §20: Zulässige Methoden zur Betäubung und Tötung von Tieren.

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

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

Das Ziel dieses Antrags ist das vollständige Verständnis neurologische Phänotypen, die als Resultat genetischer Modifikationen in der Maus auftreten. Wir beabsichtigen eine Reihe von anerkannten Verhaltenstests, die jeweils abhängig von den Anforderungen des individuellen Projekts und Tiermodels durchgeführt werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Studie von einer großen Reihe von Verhaltensweisen, die durch genetische Modifikationen entstehen, erhalten wir ein umfassendes Verständnis klinischer Prognosen von Patient/innen, das wiederum sogar potentielle therapeutische Strategien eröffnet.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Verhaltenstests werden keine größeren oder langanhaltenden Schmerzen oder Unbehagen verursachen. Alle Tiere werden vor Durchführung der tatsächlichen Experimente an den Raum, die experimentierende Person und die Ausrüstung gewöhnt. Falls operative Eingriffe nötig sind, werden sie ausschließlich von geschultem Personal, unter Anästhesie, und unter Anwendung gewissenhafter postoperativer und schmerzstillender Betreuung durchgeführt, um vollständige Erholung der Tiere sicherzustellen. Falls Kannulationen nötig sind, werden die Tiere unmittelbar nach den Tests getötet und ihre Organe für weitere Analysen und entnommen, um den Bedarf an weiteren Tieren zu minimieren. Der „Severity score“ wird „mäßig, 3“ in keinem der hier genannten Tests überschreiten. Tiere werden unmittelbar nach den Tests tierwürdig getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

2700 Mäuse (Mus musculus C57BL6-Hintergrund)

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

Vermeidung: Unsere langfristiges Ziel ist die Limitierung und Reduzierung der Anzahl der für unsere Studie benötigten Tiere. Daher werden wir primäre Hautfibroblasten von Patient/innen anfordern, die in neuronale Zelllinien re-programmiert werden, bzw. werden wir primäre Neuronen-Kulturen von Mäusen für weitere Untersuchungen verwenden. Außerdem reduzieren wir die Anzahl der benötigten Tiere in großem Maße durch die routinemäßige Lagerung von neuronalen Geweben von Wildtyp-Mäusen unterschiedlichen Alters, die uns so für weitere Projekte und Experimente zur Verfügung stehen.

Verminderung: Die selben Tiere werden wiederholt und für mehr als einen Verhaltenstest verwendet, um die Anzahl der benötigten Tiere weitestgehend zu reduzieren. Es wird mit dem am wenigsten stressigen und invasiven Test begonnen, und mit dem stressigsten geendet. Im vorliegenden Proposal ist der Open Field Test der am wenigsten, der Angst-Konditionierungs-Test, bei dem das Tier einen 2-Sekunden-Schock durch das Fußgitter erhält, der am meisten stressige Test für die Tiere. Die Daten werden im Zuge verschiedener Konferenzen präsentiert und in peer-reviewed Journals publiziert um die Notwendigkeit der Wiederholung derselben Experimente durch andere Forschungsgruppen zu minimieren.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einer Einrichtung untergebracht, in der angemessene Käfiggrößen, Einstreu, Unterbringungseinheiten, Temperatur, Licht-Dunkel-Zyklen und geschultes Personal sichergestellt sind, um den größtmöglichen Komfort der Tiere sicherzustellen. Schmerz und Unbehagen während operativer Eingriffe werden reduziert durch a) die Durchführung ausschließlich durch speziell geschultes Personal, b) die Anwendung adäquater Schmerzmittel während des Eingriffes, c) die Konstanthaltung der Körpertemperatur der Tiere während des gesamten Eingriffes, d) die Überwachung der Tiere während der Erholungsphase hinsichtlich Zeichen für Stress oder Krankheit und ggf. die Gabe geeigneter Schmerzmittel.

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

Krebszellen beziehen ihre Energie vor allem aus Zucker. Mittels einer kohlenhydratarmen fettreichen Diät (ketogene Diät; mit spezieller Zusammensetzung der Fette) soll das Wachstum der Krebszellen im Tiermodell verlangsamt werden. Die ketogene Diät soll anschließend als adjuvante Behandlung zur traditionellen Chemotherapie verwendet werden. Damit soll die Ansprechrate erhöht und die Dauer der Behandlung bzw. Dosis der Chemotherapie reduziert werden. Die Therapie von subkutanen Tumorxenografts (Neuroblastom) in athymischen Nacktmäusen dient der Entwicklung von adjuvanten Therapien, die das Reduzieren der in der klinischen Anwendung befindlichen hoch toxischen Chemotherapie ermöglichen sollen. Hier wird sowohl die Auswirkung auf die Tumordynamik festgehalten, als auch molekulare Mechanismen, die zu dieser Beeinflussung führen. Getestet werden nur bereits für andere Einsätze validierte Diäten, die sowohl im Tierversuch, als auch bereits in der Klinik Anwendung finden und bei der eingesetzten Dosierung ein sehr mildes Nebenwirkungsspektrum zeigen. Mögliche Schäden sind eine verstärkte Gewichtsabnahme, welche jedoch zweimal wöchentlich kontrolliert und dokumentiert wird. Weiters wird auf mögliche Nebenwirkungen wie Hypoglykaemien und gastrointestinale Störungen geachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Eingesetzt werden maximal 384 athymische Mäuse des Stammes CD1 Nude Mice.

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

Die Anzahl unterliegt einer ständigen Evaluierung um eine weitere Verringerung der Versuchstieranzahl durchführen zu können. Ergibt der Vorversuch keinen Therapieeffekt wird die gesamte Versuchsreihe nicht durchgeführt um die Anzahl der Versuchstiere weiter zu verringern. Zur Erfüllung der 3R wurden folgende Maßnahmen getroffen: Der Antrag folgte aufbauend auf signifikante in vitro und in vivo Daten, welche den dargestellten Wirkmechanismus unterstützen und den Einsatz im Tiermodell rechtfertigen. Dies betrifft sowohl Daten unserer Arbeitsgruppe, als auch bereits veröffentlichter Publikationen. Zur Verminderung der eingesetzten Versuchstiere erfolgten eine statistische Optimierung der Anzahl sowie eine Vermeidung von doppelter Versuchsdurchführung. Das gewählte Modell des subkutanen Xenografts vermindert die Belastung der Versuchstiere und erlaubt eine

nichtinvasive Dokumentation der Tumordynamik nach einmaligem Eingriff zur Injektion. Dieser wird zur Belastungsverminderung unter adäquater Anästhesie durchgeführt. Es wird größter Wert darauf gelegt, dass die Tiere sanft behandelt werden und sie minimal in ihrem täglichen Rhythmus gestört werden. Die gewählten Therapeutika sind ausnahmslos sowohl in Mausmodellen, als auch klinisch validiert und zeigen eine sehr gute nebenwirkungsarme Verträglichkeit. Um die Verträglichkeit zu dokumentieren werden zweimal wöchentlich Untersuchungen des Gesundheitszustandes nach einem standardisierten Katalog durchgeführt. Durch die Definierung von strikten Abbruchkriterien, welche sich sowohl auf das Ergebnis dieser Gesundheitsevaluierung, als auch auf die Tumorgroße beziehen, wird die Belastung für die Versuchstiere minimiert. Die Tötung, wenn nötig, erfolgt schmerzfrei nach Tierversuchs-Verordnung 2012—TVV 20125 20: Zulässige Methoden zur Betäubung und Tötung von Tieren.

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

Ziel dieser Studie ist die Austestung eines neuen, monoklonalen Antikörpers gegen humanes Tau Protein im induzierten Mausmodell. htau Mäusen, die ausschließlich humanes Tau exprimieren, wird zusätzlich intrathekal aggregiertes, humanes Tau Protein injiziert.

zu erwartender Nutzen: Es wird erwartet, dass der Antikörper die Taukonzentration im Gehirn verringert und das Protein dadurch weniger aggregiert. Der Antikörper stellt somit ein potentiell Medikament für Tauopathien dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die finale Narkose sowie die subkutane Injektion des Schmerzmittels stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion ins Gehirn müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Dies wird durch eine Isofluran-Inhalationsnarkose erreicht, die sofort aufgehoben werden kann, sobald das Tier nicht mehr durch die Atemmaske atmet. Dadurch ist diese Narkosemethode sehr schonend und wird von den Tieren ausgezeichnet vertragen. Außerdem kann durch die intrazerebrale Injektion das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch können die Tiere Einschränkungen aufweisen oder im schlimmsten Fall paralysiert werden. Da das aggregierte Tauprotein nur lokal eingesetzt wird, kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen oder nur zu sehr schwachen Nebenwirkung des Proteins kommt. Es wird erwartet, dass sich die Tauopathie der Tiere verstärkt, was die kognitiven Fähigkeiten der Tiere beeinflussen könnte, sich jedoch keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einstellen oder die Tiere stark eingeschränkt werden. Durch die wöchentliche intraperitoneale Injektion der Testsubstanz AB1 sind die Tiere nur kurzzeitig einem leichten Stress aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt. Durch den Antikörper AB1 werden ebenfalls keine gravierenden Nebenwirkungen erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 80 hTau Mäuse beiden Geschlechts beantragt. Die Tiere werden intern gezüchtet und im Alter von 6 Monaten verwendet.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen neurodegenerative Erkrankungen zu testen, ist es erforderlich Tiermodelle zu verwenden. 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 (je 10 Tiere pro Geschlecht) verwendet werden. Diese Gruppengröße ist notwendig, da durch die Induktion der Tau Aggregation und die Behandlung mit der Testsubstanz die Variabilität der Ergebnisse recht hoch sein wird und sonst keine aussagekräftigen Ergebnisse gewonnen werden können. Es werden Tiere beider Geschlechter untersucht, da die Substanz unterschiedlich starke Wirkung in den Geschlechtern haben kann, außerdem können nur so Organe beider Geschlechter in der toxikologischen Analyse untersucht werden.

Verbesserung: Stressminimierung: 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 der Operation 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 Vereinzelnung, wird vermieden.

Gesundheitszustand: 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): 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
Fusarium Mykotoxine sind sekundäre Metabolite von zahlreichen Gattungen der Fusarium Schimmelpilze und treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Sie können bei Mensch und Tier toxische Effekte hervorrufen und sind von beträchtlichem Interesse in Bezug auf Gesundheit und Produktivität vieler Schweine- und Geflügelproduzenten. Zearalenon (ZEN) ist einer der bedeutendsten Mykotoxin-Vertreter. Angaben zufolge sind 36% des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, und in Asien bereits bis zu 60%. Jüngste Untersuchungen in Asien belegen, dass 52% des Hühnerfleisches und 32% der Eier mit ZEN kontaminiert sind. Darüber hinaus belegen Studien, dass die synergistischen Effekte von ZEN und anderen Mykotoxinen die Legeleistung und Eiqualität der Legehühner verringern. Da chemische und physikalische Entgiftungsmethoden von Mykotoxinen im Futtermittel im Großmaßstab nach wie vor unzureichend sind, ist die biologische Entgiftung in Form von Enzymen eine vielversprechende Alternative, welche in diesem Projekt untersucht werden soll.

zu erwartender Nutzen: Das Enzym soll im Zuge der Nahrungsaufnahme zur Entgiftung des Mykotoxins ZEN führen und somit die Belastung der Tiere sowie die Belastung in den Eiern reduzieren. Diese Studie soll zeigen, 1) dass eine 15-fache Überdosierung des Enzymes keine negativen Auswirkungen auf die a) Produktionsleistung, Blut- und Gewebeparameter von Legehennen, sowie b) auf die Eier hat. Darüber hinaus soll das Projekt zeigen, 2) welche Enzymkonzentration am effektivsten zur Entgiftung von ZEN im Verdauungstrakt von Legehennen führt.

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

158 Legehennen (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 Blut-,

Kot- und Darminhaltsproben der Legehennen, sowie die Eiquantität analysiert werden sollen, um die Wirkung 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, 32 bzw. 50 je Gruppe, verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis für die notwendigen Parameter der Blut- und Darminhaltsproben zu erhalten.

Verfeinerung: Stress und Schmerzen der Legehennen wird während des gesamten Projektes so gering wie möglich gehalten. Alle Tiere werden in Buchten mit jeweils 5 bzw. 4 Hennen gehalten. Die Tiere haben ständigen Zugang zu Futter und Wasser und werden täglich von geschultem Personal sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerz zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

In diesem Tierversuch werden chronische Wunden im Schwein untersucht, da Schweinehaut sowohl im Aufbau als auch im Heilungsprozess der menschlichen Haut am ähnlichsten ist. Es werden spezielle pathologische Vorgänge humaner chronischer Wunden im Schwein imitiert um die zu Grunde liegenden, pathophysiologischen Prozesse zu verstehen.

zu erwartender Nutzen: Durch diesen Tierversuch ist es möglich, die möglichen heilungsrelevanten Zytokine zu identifizieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden unter Betäubung oberflächliche Wunden gesetzt, die mit entzündungsfördernden Substanzen behandelt werden, sodass sie im Laufe des Versuches chronifizieren. In der ersten Phase der Versuche können Schmerzen durch die Wunden entstehen. Daher erhalten die Tiere in dieser Phase obligatorisch schmerzstillende Medikamente. Falls nach dieser Phase weiterhin Anzeichen von Schmerzen zu erkennen sind, wird die Schmerzbehandlung fortgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 96 Hausschweine

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

Vermeidung: Das Versuchsziel kann nicht mit anderen Methoden als mit einem Tierversuch erreicht werden, weil die zu untersuchenden Parameter nur in vivo getestet werden können, weil: eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter einer Wunde nicht ausreichend beschreibt. In vitro Experimente nicht die Reaktion des lebenden Gewebe nachstellen können. Nur in vivo das komplexe Gefüge einer Wunde nachgestellt werden kann. Eine detaillierte Untersuchung chronischer Wunden wie sie in diesem Versuchs Antrag angestrebt ist, kann nicht an menschlichen Wunden durchgeführt werden, da große aber trotzdem kontrollierbare Wunden sowie mehrere Biopsien notwendig sind.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit einer geringen Gruppengröße. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl

und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt. Die statistische Aussagekraft der Experimente wird durch die parallele Untersuchung mehrerer Wunden an einem Versuchstier gewährleistet, welches damit sich selbst als Kontrolle dient (gepaarter Vergleich). Dadurch wird die Anzahl der benötigten Tiere so gering wie möglich gehalten. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert. Auch reduziert sich die Anzahl der Versuchstiere sofort, wenn frühzeitig erkannt wird, dass bei einer Methode nicht der gewünschte Effekt eintritt. Dann wird der Versuch mit dieser Methode abgebrochen und es werden keine weiteren Tiere mit dieser Methode behandelt.

Verfeinerung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von 7-14 Tagen wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Bällen, Gummiringen, Stroh, etc. zur Verfügung gestellt. Auch werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die TierpflegerInnen 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): 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

Ziel der Studie: In dieser Studie werden 5 Monate alte Mäuse die die Alzheimer'sche Krankheit modellieren für 3 Monate oral mit einem Medikament behandelt. Am Ende der Behandlungsphase werden die Tiere in vier Verhaltenstests auf ihre Aktivität, Ängstlichkeit, Depressionen und Lernleistung untersucht. Im Anschluss werden alle Tiere euthanasiert und die Gehirne biochemisch und histologisch auf Krankheitsrelevante Pathologien untersucht. Diese Studie wird zeigen, ob ein bereits zugelassenes Medikament gegen Asthma auch eine relevante Wirkung gegen die Symptome der Alzheimer'schen Krankheit hat.

Schaden und Nutzenabklärung: Durch die tägliche, orale Behandlung werden die Tiere anfänglich einem leichten Stress aber keinem Schmerz oder Leid ausgesetzt sein. Mit andauernder täglicher Behandlung werden die Mäuse sich an die Prozedur gewöhnen, so dass der Stress mit der Zeit geringer werden wird. Die Behandlung mit der Testsubstanz stellt für die Tiere nur eine geringe Belastung dar, da davon ausgegangen werden kann, dass die Substanz keine gravierenden Nebenwirkungen auslösen wird. Die Untersuchung der Tiere im Open Field Test, Elevated Plus Maze Test und Morris Water Maze Test stellt für die Tiere nur geringen Stress aber keinen Schmerz oder Leid dar. Die Untersuchung der Tiere im Forced Swim Test wird bei den Tieren kurzzeitig zu mittelgradigem Stress jedoch keinem Schmerz führen, da die Tiere nicht aus dem Wasser-gefüllten Zylinder entkommen können und somit gezwungen sind zu schwimmen. Hier soll ein antiasthmatisches Medikament auf seine Wirksamkeit gegen Symptome der Alzheimer'schen Krankheit untersucht werden. Erste Untersuchungen konnten zeigen, dass das Medikament gegen unterschiedliche Symptome der Parkinson'schen und Huntington'schen Krankheit im induzierten Tiermodell wirkt. Die Untersuchung weiterer Indikationen ist daher naheliegend. Die erfolgreiche Testung des Medikaments gegen Symptome der Alzheimer'schen Krankheit würde die weitere Entwicklung des Medikaments forcieren. Da das Medikament bereits für andere Indikationen zugelassen ist, würde eine Zulassung zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit relativ zügig möglich sein.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 72 5xFAD Mäuse und 18 nicht transgene Geschwistertiere verwendet. Es werden sowohl männliche als auch weibliche Tiere 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 18 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da Tiere beider Geschlechter verwendet werden sollen.

Verbesserung: Stressminimierung: 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 vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. **Gesundheitszustand:** 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, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantäneraum 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

Resorbierbare Implantate in der Schulterchirurgie sind von besonderem Interesse, da konventionelle Implantate oder die bisherigen resorbierbaren Implantate einige Nachteile aufweisen. Diese sind folgende: Viele der Verletzungen ziehen sich speziell junge Patienten zu. Da es sich meist auch um Sportverletzungen handelt, ist die Wahrscheinlichkeit groß sich erneut zu verletzen. Herkömmliche Implantate haben den Nachteil, dass man diese entfernen muss und in ein bestehendes Loch die Sehne erneut fixieren soll oder der noch zur Verfügung stehende Raum ist sehr, sehr klein und lässt einen die Sehne nicht korrekt am besten mechanischen Punkt fixieren. Benutzt man resorbierbare Implantate, so sind dies bisher PLLA/PLGA also Implantate aus zuckerhaltigen Derivaten. Der Nachteil dieser Implantate ist, dass die notwendige Zugkraft auf die Implantate nicht aufgebracht werden kann, dass diese oftmals brüchig sind und im Zuge der Resorption fibrotische Kapseln bilden. Ein vielversprechender Ansatz sind Magnesium basierte Implantate, da diese entsprechend nicht so leicht ausreißen, sich resorbieren und osteoinduktiv sind und damit keine fibrotische Kapselbildung im Sinne einer chronischen Inflammation stattfindet. Es ist gelungen eine Mg-Legierung herzustellen, die die notwendigen mechanischen Eigenschaften und die erforderliche Korrosionsresistenz erbringt und dabei ganz ohne die Beimischung von seltenen Erden auskommt - ein Durchbruch in der Materialentwicklung der letzten Jahre.

zu erwartender Nutzen: Patienten mit Schulterverletzungen würden den größten Nutzen aus dieser Forschung ziehen. Herkömmliche Implantate haben den Nachteil, dass man diese entfernen muss. Magnesium basierte Implantate wären besser, da sie sich nach einer gewissen Zeit auflösen und dabei osteoinduktiv wirken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Sämtliche schmerzhaften Eingriffe bei den Versuchstieren inklusive der Tötung zur abschließenden Probenentnahme erfolgen in adäquater Sedierung oder Narkose. Alle Verfahren sind technisch in der Arbeitsgruppe etabliert und werden analog auch in der Behandlung von Patienten eingesetzt. In den bisherigen Versuchsreihen anderer Indikationen ergab sich kein Anhalt für Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere.

2. Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere

42 Bergschafe

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

Vermeidung: In vitro Untersuchungen und Zelltestungen ohne Tierversuche wurden bereits mit den genannten Materialien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass bei langsamer Degradation des Materials keine Zytotoxizität und gute Biokompatibilität vorhanden ist und das Material gut von den Zellen verstoffwechselt wird. Allerdings kann die Wirkung der Implantate in einem zusammenhängenden Organsystem, bzw. das biomechanische Verhalten der Implantate nur im Tier untersucht werden. Ein finaler Versuch am Großtiermodell zur kombinierten Bestätigung von in vitro und in vivo Ergebnissen der vorhergehenden Studien ist zur anschließenden Durchführung einer klinischen Studie unumgänglich.

Verminderung: Zur Senkung der Tieranzahl auf ein Minimum, wurde angestrebt möglichst viele Versuche pro Tier in vivo durchzuführen. Durch die nicht invasive und nicht destruktive Untersuchung mittels humanem CT bleibt das Gesamtkollektiv der Versuchstiere bis zum Ende Studienlaufzeit erhalten und erlaubt eine möglichst geringe, statistisch relevante Anzahl an Tieren. Bei den in vivo Untersuchungen können nämlich Parameter wie die Schnittstelle zwischen Knochen und Implantat, bzw. die Degradation des Implantat-Materials gemessen werden, ohne das Tier opfern zu müssen. Außerdem lässt sich die zeitliche Entwicklung des Implantats im Tier darstellen, wodurch sich die statistische Relevanz erhöht.

Verfeinerung: Nach Eintreffen der Tiere bekommen diese eine Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche, um sich an die neue Umgebung zu gewöhnen, bevor der Versuch startet. In dieser Zeit haben die Schafe freien Zugang zu Stall und Weide. Nachdem Schafe Herdentiere sind, werden sie in Gruppen gehalten um Stress zu reduzieren. Die Tiere haben freien Zugriff auf Nahrung und Wasser. Zur Vermeidung von zusätzlichem Stress wurden Blutabnahmen zu den Zeitpunkten der CT Untersuchungen festgelegt, da sich die Tiere hierfür bereits in Narkose befinden. Die Tiere werden außerdem beginnend von Ihrem Eintreffen bis zum Ende der Studie von erfahrenen Tierpflegern betreut und regelmäßig von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand überprüft. Anästhesie vor Operationen oder Untersuchungen, und die Gabe von Schmerzmitteln, wird ebenfalls nach tierärztlichem Protokoll durchgeführt.

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): Forschung im Hinblick auf die Erhaltung der Arten

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

Im Rahmen eines vorangehenden Arbeitspaketes wurden die möglichen Schädigungen von Fischen beim Turbinendurchgang quantitativ und qualitativ erfasst. In einem nächsten Schritt soll untersucht werden, in welchem Ausmaß Fische im Freiland tatsächlich den Weg durch Turbinen von Wasserkraftanlagen wählen. Die gewonnenen Daten werden gemeinsam mit den Ergebnissen aus anderen Arbeitspaketen letztendlich dazu dienen, populationsdynamische Modelle von Fischbeständen in energiewirtschaftlich genutzten Gewässern zu erstellen. Dies kann als Entscheidungsgrundlage im Sinne einer Lenkung von finanziellen Mitteln in Richtung solcher Maßnahmen dienen, die im Zuge von gewässer- bzw. fischökologischen Sanierungsmaßnahmen in den nächsten Jahren und Jahrzehnten umgesetzt werden müssen, mit denen Fischpopulationen tatsächlich wirkungsvoll gefördert werden können. Die Versuchsdurchführung erfolgt entsprechend der international zur Untersuchung von Fischwanderungen etablierten Methode der Radiotelemetrie. Diese erlaubt die berührungslose Lokalisierung von mittels Transmittern markierten Fischen im Oberwasser und Unterwasser von Kraftwerksanlagen in größeren Flüssen. Die Versuchsfische werden vor der eigentlichen Versuchsdurchführung im Unterwasser mittels Elektrofischerei sowie bei Bedarf zusätzlich in den Fischwanderhilfen mittels Reusen gefangen. Anschließend werden die Transmitter implantiert und die Fische unmittelbar danach wieder am Fangort entlassen. Während der darauffolgenden Laichzeit sowie über den Rest des Jahres werden die stromauf und stromab gerichteten Wanderungen dieser Versuchsfische mittels Radiotelemetrischer Empfänger verfolgt, die an den Wasserkraftwerken installiert sind. Dabei wird unterschieden ob die Fische in der Fischwanderhilfe (stromauf oder stromab), über das Wehr oder durch die Turbine (nur stromab möglich) wandern. Diese Versuche werden in den Stauräumen von Wasserkraftwerken (Kraftwerkskette, die eine durchgehende aktuelle state of the art-Fischaufstiegshilfe aufweist) durchgeführt. Es werden dazu Fischarten ausgewählt, die gemäß standörtlichem „Fischleitbild“ als Leitarten ausgewiesen sind, die für die Erreichung der Ziele nach der Wasserrahmenrichtlinie eine besonders hohe Bedeutung aufweisen. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass von diesen Arten im Untersuchungsgebiet ausreichend große Bestände vorhanden sind. Es wird jeweils das Adultfisch-Stadium

(ca. 30-60 cm Körperlänge) sowie ein kleineres Stadium (subadulte um 20 cm) untersucht.

2. Art und Anzahl der Tiere

Nase (*Chondrostoma nasus*): Rheophile, sohlgebundene Fischart

Barbe (*Barbus barbus*): Rheophile, sohlgebundene Fischart

Aitel (*Squalius cephalus*): Strömungsindifferente, stark strukturgebundene Art
maximal 100 Stück pro Art und Stadium

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

Die Zahl der Versuchsfische wird auf Basis statistischer Überlegungen sowie bestehender Erfahrungen mit Telemetriestudien auf maximal 100 Stück pro Art und Stadium festgelegt. Vermeidbares Tierleid wird durch eine Reihe von Maßnahmen reduziert. Die Zahl der Versuchsfische wird a priori auf das für die Aussagen notwendige Minimum beschränkt. Die gewählten Transmitter werden implantiert (interne Transmitter) und unter Anwendung bekannter Richtwerte so klein wie möglich gewählt, auch um das Verhalten der Fische möglichst wenig zu beeinflussen. Die Versuchsdurchführenden sind mit der Markierungstechnik vertraut; eine tierschonende Versuchsdurchführung wird dadurch gewährleistet.

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

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

Assoziatives Lernen ist eine wesentliche Leistung des Gehirns: Es ermöglicht, einen hereinkommenden Stimulus mit einem Ereignis aus der Umwelt bzw. einer Situation so zu verknüpfen, dass ein zukünftiger Stimulus eine Erinnerung abrufen und eine entsprechende Reaktion auslöst. Es ist offensichtlich, dass assoziatives Lernen bei kognitiven Einschränkungen und bei posttraumatischen Belastungsstörungen eingeschränkt ist. Assoziatives Lernen liegt auch der Entwicklung von Drogenabhängigkeit zugrunde. Coffein ist der am weitesten verbreitete Wirkstoff, der in der Lage ist, das Gehirn zu stimulieren: Coffein wird wegen seiner Weckwirkung konsumiert, es erhöht die Aufmerksamkeit und erleichtert damit die Ausbildung des Langzeitgedächtnis. Coffein hat auch ein therapeutisches Potential, das über die bestehenden gesicherten medizinischen Indikationen (z. B. Atemstimulationen bei Neugeborenen hinausgeht). Unter anderem wurde Coffein für die Therapie der ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) als Alternative zu Methylphenidat oder Amphetamin vorgeschlagen. Der Vorteil von Coffein ist offensichtlich, denn sowohl Methylphenidat oder Amphetamin haben ein Sucht- und Missbrauchspotential. Allerdings sind die Wirkungen von Coffein auf neuronale Netzwerke, die die Aufmerksamkeit und die Kognition steuern, schlecht untersucht. Im vorliegenden Projekt soll daher durch Beobachtung des Verhaltens von Mäusen geprüft werden, wie Coffein die Lernleistung beim Lösen von Aufgaben steigert und wie sich die Aktivität von Nervenzellen und den von diesen gebildeten Netzwerken dabei ändert. Die dadurch gewonnenen Einblicke sind sowohl für die Entwicklung von Substanzen, die Aufmerksamkeit und Gedächtnis verbessern (= "cognitive enhancer"). Sie haben aber auch eine Bedeutung für das Verständnis von zwanghaftem Verhalten, wie es auch bei Drogen- oder Spielsucht auftritt. Es ist offensichtlich, dass diese Untersuchungen auf tierexperimentelle Studien beruhen müssen, weil die Komplexität der Schaltkreise im Gehirn nicht in Zellkultur abgebildet werden kann. Die Verhaltensexperimente orientieren sich am natürlichen Verhalten von Mäusen und stellen daher eine gering- bis mittelgradige Belastung dar; die elektrophysiologischen Messungen werden in tiefer Narkose durchgeführt, ohne dass nach deren Abschluss eine Wiederherstellung der Lebensfunktionen vorgesehen ist.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten, dass unsere Forschungsergebnisse die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe zur Behandlung von Lernstörungen unterstützen, sowie neuartige Ansätze zur Therapie der ADHD und Drogenabhängigkeit liefern

werden. Aufgrund der Durchführung der Studie in Mäusen wird es möglich sein, Schlüsse aus diesem Projekt auf andere Nagetiere und generell andere Säugetierspezies zu übertragen. Die Forschungsergebnisse dieser Studie werden somit nicht nur einen essentiellen Beitrag im Gebiet der präklinischen Neurowissenschaften und Pädagogik darstellen, sondern auch translationale Relevanz für Neurologie, Psychiatrie und Psychologie haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das experimentelle Vorgehen innerhalb dieses Projektes wird die Tiere wenig bis moderat beeinträchtigen. Das Wohlergehen der Tiere wird täglich anhand von Standardkriterien bewertet und klassifiziert werden. Darüber hinaus werden die Versuchstierbedingungen der Tiere entsprechend dokumentiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Angesuchte Gesamtzahl: 330 Mäuse / Männliche C57/Bl6J Mäuse (2-3 Monate alt)

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

Vermeidung: Biomedizinische Forschung muss die funktionelle Beurteilung der untersuchten Moleküle in spezifischen Verhaltensphänotypen und die Bewertung entsprechender Verhaltensmodelle beinhalten. Dementsprechend muss die Untersuchung von Lernprozessen in wach agierenden Tieren erfolgen. Die hier beschriebenen Experimente wurden basierend auf publizierter Literatur entworfen, um den relevantesten wissenschaftlichen Fragestellungen zu begegnen.

Verminderung: Die erforderliche Zahl an Tieren für dieses Projekts wurde anhand der Erfahrung des Hauptuntersuchers ('principal investigator') statistisch ermittelt. Die ermittelte Zahl garantiert die Erreichung statistisch signifikanter und konklusiver Ergebnisse. Das heißt, dass Experimente nicht wiederholt werden müssen. Unser technisches Vorgehen und die experimentelle Planung erlauben uns die niedrigst mögliche Zahl an erforderlichen Tieren.

Verfeinerung: Die Mäuse werden mittels des jeweils zweckdienlichsten Experiments untersucht werden. Dadurch kann die Anzahl der verwendeten Tiere auf das Minimum reduziert werden, das genügt um unsere Hypothese zu beweisen.

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

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

Diese Studie baut auf bereits durchgeführter Forschung auf, wobei das grundsätzliche Ziel unverändert bleibt. Es soll eine nichtinvasive Methode gefunden werden, die die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung möglichst frühzeitig ermöglicht. Bis jetzt basiert eine solche Diagnose auf der Austestung kognitiver Eigenschaften von betroffenen Patienten beziehungsweise auf einer kosten- und zeitintensiven Differentialdiagnostik. Die pathologische Ablagerung von Tau-Proteinen in den Gehirnzellen ist im Zusammenhang mit der Alzheimer-Erkrankung konsistent belegbar. Eine Möglichkeit diese Proteine nachzuweisen, ist die Charakterisierung mit radioaktiv markierten Antikörpern, welche sich mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) darstellen lassen. Um die erhaltenen Daten anatomischen Gehirnregionen zuordnen zu können, wird zuvor, aber noch in derselben Narkose, ein Scan mit einem Magnetresonanztomografen durchgeführt. Beide erhaltenen Datensätze geben dann ein gutes Bild der Verteilung der Antikörper im Gehirn. Leider konnten mit einem vorangegangenen Mausmodell nicht alle Ziele erreicht werden, was vor allem an der Kleinheit des Tiermodells liegen dürfte. Darum soll jetzt ein neuer Ansatz verfolgt werden. Als Tiermodell soll ein transgenes Rattenmodell zum Einsatz kommen. Diese Ratten bilden nachweislich Tau-Proteine aus und zeigen in den Verhaltenstests auch typische Alzheimer-Symptome. Durch den Größenunterschied in den Spezies sollte es möglich sein, abgesicherte quantitative Aussagen bezüglich der verschiedenen Gehirnareale zu machen. Zusammenfassend soll diese Nachfolgestudie einerseits die bereits erhaltenen, aber zumeist qualitativen, Erkenntnisse untermauern und andererseits die Lücken, die nach dem ersten Tierversuch geblieben sind, schließen helfen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnoseansatz für die möglichst frühzeitige Diagnose der Alzheimer-Erkrankung, sodass Therapien möglichst früh in der Krankheitsentstehung einsetzen könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere müssen innerhalb von drei Tagen dreimal einer PET-Scan Untersuchung zugeführt werden. Dies ist nötig um den optimalen Zeitpunkt für die Bestimmung der gebundenen Antikörper im Gehirn finden zu können. Die Auswirkungen auf das Individuum liegen hier hauptsächlich in der wiederholten Narkose, die insgesamt für den Organismus belastend sein kann, als auch in der damit verbundenen, kurzfristigen Manipulation, die einen Distress für das Tier bedeutet. Zusätzlich ist es leider auch nötig, am Ende des PET-Scans, aber noch

in Allgemeinanästhesie, eine kleine Blutprobe zu gewinnen, um bestimmen zu können, wieviel des Antikörpers zum jeweiligen Zeitpunkt in der Blutbahn zirkuliert. Diese Blutmenge ist sehr klein (circa 20 µl oder ungefähr 3-4 Tropfen) und wird durch Punktion einer Vene an den Hinterextremitäten gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Ratten

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

Replacement-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.

Reduction-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.

Refinement-Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Ratten, 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. "enviromental enrichment") und physischen Leid (z. B. Schmerzmittel) der anverantworteten Versuchstiere dienen können. Speziell für die Blutabnahme an den Ratten, als auch für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Patient/innen mit angeborener Schmerzunempfindlichkeit (CIP) sind anfälliger für bakterielle Infektionen, und durch die Erforschung dieser Erkrankung in Mausmodellen können wir ein tieferes Verständnis der Interaktionen zwischen Nerven- und Immunsystem erreichen, sowie möglicherweise neuartige Ansatzpunkte für Therapien identifizieren, die nicht nur Patient/innen mit dieser seltenen Erkrankung sondern der Bevölkerung als Ganzes zugute kommen.

zu erwartender Nutzen: Unseres Wissens hat bisher noch keine detaillierte Studie, die sich CIP-Erkrankungen widmet, stattgefunden. Dieses Projekt wird daher dieser verletzlichen Gruppe von Patient/innen zugute kommen, deren Krankenhausaufenthalte tatsächlich hauptsächlich bakteriellen Infektionen geschuldet sind. Außerdem werden wir neues Wissen über das großteils unerforschte Gebiet der peripheren neuronalen Modulation angeborener Immunreaktionen gegen eindringende Pathogene generieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle tierbezogenen Arbeiten werden nur von geschultem Personal durchgeführt, um Unbehagen oder Leid auf ein Minimum zu reduzieren. Die Tiere werden in professionellen und tierwürdigen Einrichtungen untergebracht und täglich überwacht. Die meisten hier beschriebenen Vorgänge werden unter Anaesthesia durchgeführt, und nur für die kürzeste erforderliche Zeitspanne. Nach dem Töten werden zur weiteren Untersuchung Organe und Gewebe entnommen, um in weiterer Folge die Zahl der benötigten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren. Der „Severity score“ wird „mäßig, 3“ in keiner der hier genannten Tätigkeiten überschreiten, und solche Tiere, die unerwartet einem höheren Grad (siehe Bewerbung für Details) ausgesetzt sind, werden unverzüglich behandelt oder getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt 840 Mäuse (Mus musculus C57BL6-Hintergrund).

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

Vermeidung: Um die Anzahl der benötigten Tiere zu limitieren, wird ein Großteil der Experimente ex vivo in Kulturen von Spinalganglion-Zellen sowie in humanen Fibroblasten-Kulturen durchgeführt. Ergebnisse aus diesen Zellkulturexperimenten

werden als Richtungsweiser für in vivo-Experimente dienen, um unnötige Tests zu vermeiden.

Verminderung: Um die Anzahl der benötigten Tiere zu reduzieren, werden Gewebe von allen Tieren für weiterführende molekulare und biochemische Assays entnommen. Die Daten werden im Zuge verschiedener Konferenzen präsentiert und in peer-reviewed Journals publiziert, um sicherzustellen, dass nicht die gleichen Experimente von anderen Forschungsgruppen wiederholt werden.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einer Einrichtung untergebracht, in der angemessene Käfiggrößen, Einstreu, Unterbringungseinheiten, Temperatur, Licht-Dunkel-Zyklen und geschultes Personal sichergestellt sind, um den größtmöglichen Komfort der Tiere sicherzustellen. Um außerdem Angstgefühle zu minimieren, folgen alle tierbezogenen Handlungen und Prozesse standardisierten Protokollen, die sicherstellen, dass die Tiere mit der Person, die die Experimente durchführt, dem Raum und der Ausstattung und verwendeten Ausrüstung vertraut sind. Schmerz und Unbehagen werden wie beschrieben überwacht und adäquate Schmerzmittel wenn erforderlich eingesetzt.

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

Der Gebärmutterhalskrebs der Frau und andere Genital- und Rachenkarzinome bei Männern und Frauen werden durch Infektionen mit bestimmten humanen Papillomviren (HPV) verursacht. Obwohl die derzeit verfügbaren HPV Impfstoffe bei vorbeugender Gabe einen dramatischen Rückgang der Infektionen bewirken, sind die Impfstoffe nicht perfekt. Sie decken nämlich nicht das gesamte Spektrum der krebserregenden Papillomviren ab, somit besteht weiterhin auch bei geimpften Personen ein (stark verringertes) Infektions- und daher Krebsrisiko. Wir haben einen vielversprechenden HPV Kandidat-Impfstoff entwickelt, der auf der derzeitigen Vakzine basiert, jedoch alle krebserregenden genitalen HPV Typen abdeckt und auch gegen Hauttypen wirkt, welche Hautwarzen verursachen, aber vor allem auch mit der Entwicklung des „weißen“ Hautkrebses in Zusammenhang stehen, welcher den häufigsten Tumor in einer hellhäutigen Bevölkerung darstellt. Wir haben bereits früher Tierversuche in Mäusen durchgeführt, auf Grund der erfolgversprechenden Resultate wird der Impfstoff bereits für eine erste klinische Studie im Menschen produziert. Dieser HPV Impfstoffkandidat (sowie die derzeit zugelassenen HPV Impfstoffe) muss allerdings bei 40°C gelagert werden. Das ergibt mögliche Probleme, die die Zurverfügungstellung vor allem in Entwicklungsländern behindert, obwohl diese die Hauptlast der Gebärmutterhalskarzinome (ca. 80%) tragen. Wir wollen daher diesen Kandidatimpfstoff einer Behandlung (Gefriertrocknung) unterziehen, damit dieser auch bei Raumtemperatur oder erhöhter Umgebungstemperatur stabil ist. Dies würde ermöglichen, dass der Impfstoff auch ohne eine Kühlkette gelagert und transportiert werden kann, ein großer Vorteil für die Verteilung in Entwicklungsländern, in denen ein Großteil der etwa 500,000 neuen Gebärmutterhalskarzinome pro Jahr auftreten. Um herauszufinden, ob die Gefriertrocknung den Impfstoff nicht inaktiviert, müssen vor der Planung einer klinischen Studie im Menschen Tierversuche durchgeführt werden. In diesen werden Mäuse durch Injektion der Vakzine in die Haut (ähnlich wie beim Menschen) geimpft und danach untersucht, ob die Mäuse schützende Antikörper im Blut entwickeln und gegen eine nachfolgende HPV Infektion geschützt sind. In den vorgeschlagenen Tierversuchen sollen die Hitzestabilität und Wirksamkeit der gefriergetrockneten HPV Vakzine, sowie ein vereinfachtes Impfschema (einmalige oder zweimalige Gabe) evaluiert werden.

zu erwartender Nutzen: Eine Breit-Spektrum HPV Vakzine mit den zusätzlichen Vorteilen der Thermostabilität und eines reduzierten Impfschemas könnte die Impfstoffkosten senken sowie die Kühlkettenpflicht umgehen und damit die globale Verbreitung des Impfstoffes erleichtern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: gering bis mittelgradig. Es werden Immunisierungen und Blutabnahmen durchgeführt um eine Antikörperantwort nach der Impfung zu untersuchen. Weiters wird das Tier experimentell an der Genitalschleimhaut infiziert, um die Wirksamkeit des Impfschutzes zu untersuchen. Hierbei wird die Schleimhaut der Vagina und des Gebärmutterhalses mittels eines Bürstchens aufgeraut. Dies findet unter Narkose statt, da das Aufrauen kurzzeitig Schmerzen bereiten kann, allerdings für eine erfolgreiche Infektion unabdingbar ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

653 Mäuse

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

Vermeidung: Um die Wirksamkeit von Vakzinen abschätzen zu können, ist die experimentelle Impfung von Tieren unabdingbar, bevor Impfstudien im Menschen beginnen können.

Verminderung: Es werden kleine Gruppen von Mäusen immunisiert um genügend Immuneserum für in vitro Evaluierungen zu erhalten. In Experimenten zur Analyse der Impfstoff-Wirksamkeit wird eine Anzahl an Mäusen verwendet, welche signifikante Resultate ermöglicht.

Verfeinerung: Das Maus-Modell der experimentellen Infektion ist ein etabliertes und in vielen Laboren durchgeführtes Modell. Behandlungen, welche den Tieren kurzzeitig Schmerzen bereiten könnten, werden unter Narkose durchgeführt.

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

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, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer mittleren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

445 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden Zusammenhänge zwischen dem Wirtsorganismus und den Tumorzellen sowie deren Verhalten im Tier untersucht. Diese komplexen Zusammenhänge zwischen dem Immunsystem und einem Tumor oder der Mikroumgebung und einem Tumor lassen sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in Vivo) untersuchen.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Somit werden die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die

Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe von „score sheets“), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. 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.

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt soll ein Mausmodell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) für 8 bis 11 Wochen mit verschiedenen Konzentrationen einer Kombinationstherapie behandelt werden. Während der Studie sollen die Tiere wiederholt auf motorische Defizite untersucht werden. Ein Teil der Tiere wird daraufhin euthanasiert und die Gewebe biochemisch und histologisch analysiert während die restlichen Tiere bis zum Erreichen eines humanen Endpunkts weiter behandelt werden. Durch diese Analyse wird es möglich sein, zu untersuchen ob die Testsubstanz eine lebensverlängernde Wirkung hat. Insgesamt wird durch diese Studie der konzentrations-abhängige Effekt der Testsubstanz auf die ALS-spezifische Pathologie untersucht. Dadurch wird es möglich sein, die Entwicklung dieser Substanz zu fördern, so dass sie zügig in klinischen Studien getestet und letztendlich ALS Patienten zur Verfügung gestellt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Die hier zu testende Substanz wurde bereits erfolgreich in klinischen Studien der Charcot-Marie-Tooth Krankheit getestet und soll nun in ähnlichen Krankheiten wie ALS auf seine Wirkung untersucht werden. Da die verschiedenen Wirkstoffe der Substanz bereits zugelassene Medikamente sind, kann davon ausgegangen werden, dass diese Kombinationstherapie nach erfolgreicher Testung zügig eine klinische Zulassung erhalten kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Expression des ALS Transgens stellt für die Tiere relativ schnell eine körperliche Belastung dar, da die Tiere in den Vorder- und/oder Hinterextremitäten Lähmungen bekommen. In weiterer Folge sind die Tiere nicht mehr in der Lage sich aufzurichten. Da hier auch eine Survival Analyse durchgeführt wird, bei der die Tiere erst beim Erreichen der humanen Endpunkte euthanasiert werden, muss davon ausgegangen werden, dass diese Tiere Stress und Leid ausgesetzt werden. Tiere die im Alter von 16 Wochen euthanasiert werden, sind dagegen geringerem Stress und Leid ausgesetzt. Die 1x wöchentliche und später tägliche Kontrolle der motorischen Fähigkeiten der Tiere mittels des Vercelli Scoring Systems stellt für die Tiere keinen Stress oder Schmerz dar. Die wiederholt

verwendeten motorischen Tests Wire hanging und Rotarod Test stellen für die Tiere nur geringen Stress, aber keinen Schmerz dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 80 transgene Mäuse und 20 nicht transgene Geschwistertiere verwendet.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Amyotrophe Lateralsklerose 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 20 Tiere verwendet werden. Die Gruppen werden jedoch weiter unterteilt und ein Teil der Tiere für die Gewebegewinnung zu einem spezifischen Alter euthanasiert (n = 8) während die restlichen Tiere (n = 12) auf ihre Überlebensrate untersucht werden. Um in beiden Projektteilen signifikante Ergebnisse zu erzielen, ist die Zahl der Tiere zum Start der Studie mit 20 Tieren realistisch gewählt.

Verfeinerung: Stressminimierung: 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. **Gesundheitszustand:** 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 bzw. verletzte Tiere werden in einem Patientenblatt vermerkt und täglich auf Ihren Gesundheitszustand kontrolliert. 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. September 2020 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 Österreich sind vier von zehn Todesfällen auf Herz- Kreislaufkrankungen zurückzuführen. Deshalb werden ein frühzeitiger Nachweis atherosklerotischer Läsionen und die Entwicklung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung krankheitsbedingter klinischer Symptome, sowie alternative und ergänzende Therapiemaßnahmen für die moderne Medizin unentbehrlich. Des Weiteren zeigte eine 2011 im Fachjournal „Circulation“ publizierte Studie für das Jahr 2030 aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen einen Kostenzuwachs von über 60%. Unter Berücksichtigung der momentan verfügbaren Therapiemöglichkeiten und auch von Therapietrends muss mit einem globalen Zuwachs der kardiovaskulären Erkrankungen von mindestens 10% innerhalb der nächsten 20 Jahre gerechnet werden.

zu erwartender Nutzen: Um sich mit der Erforschung der Atherosklerose, im Speziellen mit der Früherkennung von gefährlichen atherosklerotischen Gefäßwandläsionen (Plaques), die zu Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können zu befassen, werden Versuchsreihen mit Kaninchen des Typs New Zealand White Rabbit durchgeführt. Der erwartete wissenschaftliche Nutzen ist groß, weil durch das Projekt die Methodik des Atherosklerosemodells mit Kaninchen weiterentwickelt und verfeinert wird. Die Methodik wird in wissenschaftlichen Arbeiten publiziert. Durch die Anwendung des neu etablierten Tiermodells können bereits geringfügige Unterschiede in der Plaqueentwicklung bei einer geringen Anzahl von Versuchstieren erkannt und quantifiziert werden. Durch die gesteigerte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kann die anti- bzw. proatherogene Wirkung von Substanzen leichter erkannt und evaluiert werden. Die zu erwartenden Effekte bei der Anwendung am Menschen können so besser beurteilt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Endothel der Versuchstiere wurde, schmerzfrei und unter entsprechender Narkose, mit einem Ballonkatheter denudiert. Dabei wurde keine physische Beeinträchtigung der Tiere beobachtet. Zur Ausdifferenzierung der atherosklerotischen Plaques in den geschädigten Regionen ist die Ernährung auf cholesterinreiche Spezialdiät umgestellt worden. Auch hier ist keine weitere Schmerzbelastung zu erwarten. Insgesamt ist der Schaden für diese Versuchstiere als „gering“ einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere:

5 Kaninchen

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

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da Atherosklerose und die Entstehung von atherosklerotischen Plaques in den Gefäßen nicht in Zellkultur oder vergleichbaren Versuchen nachgestellt werden kann. Da größere Versuchstiere dem menschlichen Szenario der Atherosklerose näher kommen, werden für diese Studie Kaninchen benötigt. Basierend auf den Ergebnissen des Versuchs ist anzunehmen, dass andere, weniger gut reproduzierbare Atherosklerosemodelle (z. B. Ratte, Maus) vermieden werden können.

Verminderung: Durch die aufwendigen Messungen, ex vivo mittels Magnet Resonanz Tomographie und Histologie und neuester analytischer Methoden, wird angestrebt den größtmöglichen Wissenszuwachs aus einer geringstmöglichen Anzahl an Versuchstieren zu gewinnen. Sollten sich statistisch eindeutige Ergebnisse bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden. Durch die Anwendung des neu etablierten Tiermodells können bereits geringfügige Unterschiede in der Plaqueentwicklung bei einer geringen Anzahl von Versuchstieren erkannt und quantifiziert werden. Durch die gesteigerte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse kann die anti- bzw. proatherogene Wirkung von Substanzen leichter erkannt, evaluiert und statistisch signifikant werden.

Verfeinerung: Sämtliche Eingriffe bei den Versuchstieren erfolgten in adäquater Sedierung oder Narkose. In den bisherigen Versuchsreihen ergab sich kein Anzeichen für anhaltende Schmerzen, Leiden oder Angst der Tiere. Die Tiere wurden zunächst für eine Woche unter tierärztlicher Aufsicht an die neue Umgebung gewöhnt, damit ein durch den Transport bedingter Stresszustand abklingen konnte. Die Kaninchen werden zertifiziert in genormten Käfigen den Bestimmungen entsprechend gehalten. Über den Versuchszeitraum werden die Tiere im werktäglichen Umgang durch die Tierpfleger und Experimentatoren betreut, sodass sich die Tiere an diese Personen gewöhnen und nicht-invasive Messungen ohne Stress und idealerweise ohne oder mit nur geringer Sedierung durchgeführt werden können.

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist es den Effekt neuer alpha-Synuclein Aggregationsblocker gegen die Symptome der Parkinsonkrankheit im Tiermodell zu testen. Sieben Monate alte alpha-synuclein transgene Tiere sollen dafür für 16 Wochen täglich oral mit der Substanz behandelt werden. Zu Beginn, während und am Ende der Studie sollen die Tiere in mehreren Verhaltenstests auf Defizite untersucht werden. Im Alter von 11 Monaten werden die Tiere euthanasiert, das Gehirn entnommen und biochemisch und histologisch auf Krankheits-relevante Pathologien untersucht.

Schaden und Nutzenabklärung: Die Überexpression des Transgens löst in älteren Tieren nur schwache motorische Defizite aus die nur mit bestimmten Verhaltenstests erkennbar sind. Die Tiere können sich jedoch normal pflegen, fressen und trinken. Die Lebenserwartung der Tiere ist ebenfalls normal. Daher wird den Tieren durch das Transgen nur geringer Stress jedoch kein Schmerz oder Leid zugefügt. Durch die tägliche orale Behandlung der Tiere wird den Tieren anfänglich leichter Stress zugefügt der durch den Gewöhnungseffekt jedoch mit der Zeit geringer werden sollte. Durch die tägliche orale Behandlung könnte es zu einer Reizung des Ösophagus der Tiere kommen und die Tiere dadurch leichten Schmerz empfinden. Beide Testsubstanzen sind neue alpha-synuclein Aggregationshemmer die bisher nur in Pharmakokinetikstudien in der Maus getestet wurden. Die Langzeitwirkungen der Substanzen sind nicht bekannt, daher ist es möglich, dass es zu Nebenwirkungen kommt. Die wiederholte Testung der Tiere in den drei Verhaltenstests stellt für die Tiere nur geringen Stress jedoch keinen Schmerz oder Leid dar. Spezifische alpha-Synuclein Aggregationsblocker sollen alpha-Synuclein Ablagerungen im Gehirn verhindern bzw. verringern und dadurch auch zu einer Verbesserung der Symptomatik führen. Daher soll hier ein entsprechendes Mausmodell eingesetzt werden. Nach erfolgreicher Austestung sollen die Substanzen in klinischen Studien getestet werden um sie zügig Patienten zur Verfügung stellen zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden 144 Mäuse beantragt. Davon sind 126 Tiere A53T alpha-synuclein transgene und 18 nicht-transgene Geschwistertiere. Es werden Tiere beider Geschlechter verwendet.

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

Vermeidung: Um die Parkinsonerkrankung erfolgreich zu behandeln, 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 18 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität der Verhaltenstests sehr hoch ist.

Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: Stressminimierung: 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. **Gesundheitszustand:** Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. **Schulungen:** Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, Gesundheitskontrolle u.s.w. 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): Grundlagenforschung

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

Mutationen im Protoonkogen HRAS werden in verschiedenen Krebsarten, aber auch in Costello Syndrom Patienten gefunden. Costello Syndrom ist eine seltene Entwicklungsstörungs Krankheit, die zu unterdurchschnittlichen kognitiven Fähigkeiten führt. Neben verschiedenen morphologischen Abnormalitäten haben Costello Syndrom Patienten eine erhöhte Prädisposition für Tumore. Wir haben ein Zebrafischmodell etabliert, bei dem humanes HRASG12V exprimiert wird und das mehrere morphologische Auffälligkeiten, sowie die Tumorprädisposition von Costello Syndrom Patienten gut widerspiegelt. Wir wollen dieses Modell unter Anwendung der „3R“ nutzen, um Mechanismen, die zu Fehlbildungen und zur Tumorentstehung führen zu untersuchen, und um Substanzen zu identifizieren, die Fehlbildungen bei Costello Syndrom verhindern können. Diese Substanzen sind potentiell auch bei HRAS assoziierten Tumoren einsetzbar.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse zu den molekularen Mechanismen, die zu Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen bei Costello Syndrom führen. Besseres Verständnis der Krebsentstehung bei Costello Syndrom und HRAS assoziierten Krebsarten. Entwicklung therapeutischer Strategien für Costello Syndrom und HRAS assoziierte Tumore

zu erwartender Schaden für die Tiere: Costello Syndrom–ähnliche Entwicklungsdefekte, Tumorbildung (Schweregrad leicht bis schwer). Der Versuch wurde dem Schweregrad „schwer“ zugeordnet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Dazu werden bis zu 840 Zebrafischlarven und bis zu 230 Zebrafische (*Danio rerio*) genutzt.

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

Vermeidung: Da sowohl die Entwicklungsdefekte bei Costello Syndrom, als auch die Entstehung von Tumoren mehrere Organe betreffen und viele unterschiedliche Zelltypen beteiligt sind, ist es unerlässlich die komplexen Vorgänge in einer Umgebung, die so natürlich wie möglich ist, zu untersuchen. Klassischerweise wurden hierfür Mauskrankheitsmodelle genutzt. Wir wollen dieses Säugetiermodell durch Modelle im Zebrafisch ersetzen, da in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass

dieser sich hervorragend für in vivo Krankheits- und Krebsmodelle und Medikamentenscreens eignet.

Verminderung: Wir werden versuchen die Anzahl von Kontrolltieren in Tabelle 1 zu reduzieren, indem wir eine Kontrolle für mehrere zu testende Substanzen nutzen. Dies ist möglich, wenn wir eine genügend große Anzahl von Fischen im selben Gelege haben. Im besten Fall werden wir nur 2 Kontrollen (56 Fische) statt 15 benötigen (420 Fische), womit sich die Gesamtzahl auf 706 statt 1070 Fische reduzieren würde. Ferner lässt sich durch den Einsatz von Zebrafischscreens die Anzahl von Mäusen in ähnlichen Screens drastisch reduzieren, da nur ausgewählte Substanzen im Mausmodell validiert werden. Überflüssige Fischzahlen durch zu große Behandlungsgruppen durch Erfahrungswerte der am Projekt beteiligten Partner vermieden.

Verfeinerung: Wir versuchen alle Versuche in möglichst frühen Stadien der Fischentwicklung durchzuführen, da in frühen Stadien das Schmerzempfinden nicht ausgeprägt ist. Ferner reduzieren wir die Belastung der Tiere durch Verabreichung von Anästhetika.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2019) vorgesehen.

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

Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist es, präsymptomatische 4L/PS-NA Mäuse mit einer von 2 Testsubstanzen in je 3 Konzentrationen für 4 Tage intravenös zu behandeln. Dadurch soll eine neue Enzyersatztherapie zur Behandlung der Typ 3 Gaucher Krankheit auf ihre Wirksamkeit im Tiermodell getestet werden. Dadurch wird es möglich sein, die Substanz zügig in klinische Studien zu überführen, so dass die Substanz schnellst möglich Patienten zur Verfügung gestellt werden kann.

Schaden und Nutzenabklärung: 4L/PS-NA Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca. 10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf. Da die hier verwendeten Tiere bereits im Alter von nur 8 Wochen euthanasiert werden, ist die Wahrscheinlichkeit somit sehr gering, dass bereits motorische Defizite auftreten. Die 4-malige intravenöse Injektion der Studientiere stellt für die Tiere einen nur sehr schwachen Schmerz und Stress jedoch kein Leid dar. Eine Zunahme der Nebenwirkungen durch die Substanzgabe im Vergleich zu bereits zugelassenen Enzyersatztherapien ist durch die höhere Stabilität der Substanzen möglich. Die Behandlung mit der Enzyersatztherapie kann daher zu mittlerem Stress, Schmerz oder Leid führen. Patienten mit Morbus Gaucher werden generell in 3 klinische Phänotypen eingeteilt. Bei Typ 1, der am häufigsten auftretenden Form, sind keine neurologischen Symptome erkennbar. Typ 2 ist die akut-neuronopathische Form, die durch schwere neurologische Schädigungen meist zu einem raschen Tod führt (pränatal oder in den ersten Lebensjahren). Bei der chronisch-neuronopathischen Form, Typ 3, gibt es verschiedenste Ausprägungen, wobei allen gemein ist, dass im chronischen Verlauf der Krankheit zumindest eine neuronale Manifestation diagnostiziert worden ist. In der vorliegenden Studie soll daher ein genetisches Mausmodell der Gaucher Krankheit zur Austestung einer neuen Enzyersatztherapie eingesetzt werden. Die Studie soll zeigen, ob die neue Substanz die neuronalen Symptome und Pathologien der Krankheit verhindern oder aufhalten kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 105 4L/PS-NA Mäuse und 45 Kontrollgeschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechter sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Gaucher Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. 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 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, 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): Grundlagenforschung

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, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Im Rahmen dieses Projekts sollen, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen in Tumoren im Gehirn blockiert werden. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

580 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Es werden nur Substanzen getestet, deren Verträglichkeit und Wirksamkeit in subkutanen Modellen schon vorher geprüft wurde. Somit werden die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe eines „Clinical score sheets“), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. 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 jährlich und bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2020) 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

Typ I Diabetes Mellitus ist eine Autoimmunerkrankung, dessen primäre Folge eine Zerstörung der insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas ist. Die voranschreitende Zerstörung ist charakterisiert, durch ein chronisch auftretendes inflammatorisches Infiltrat, bestehend aus $CD4^{+-}$, $CD8^{+}$ -T-Zellen und Makrophagen, welches zur kontinuierlichen Zerstörung der Langerhans-Inseln führt. Laut einer 751 Studien umfassende Metaanalyse zeigt sich, dass die Anzahl an Diabetes Erkrankten Personen weltweit, in dem Zeitraum von 1980 bis 2014, von 108 Millionen auf 422 Millionen angestiegen ist. Therapieansätze bei denen Stammzellen oder deren Überstand bei diabetischen Mäusen appliziert wurden, erzielten bereits Erfolge und führten zu einer Verbesserung des Blutzuckerspiegels, als auch der Regeneration der insulinproduzierenden Zellen. Da die Anwendung von Stammzellen mit ethischen Bedenken in der Herstellung behaftet ist und die Applikation von Zellen ein gewisses Risiken birgt, befasst sich diese Studie mit der Applikation von zellfreien Kulturüberständen von peripheren Immunzellen für die Verhinderung der Genese und der Behandlung des Diabetes mellitus Typ I und dessen Schädigung des gesamten Organismus.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss von zellfreien Kulturüberständen auf die Entwicklung des Diabetes mellitus und die Regenerationsfähigkeit der insulinproduzierenden β -Zellen zu untersuchen. Dabei werden auch periphere Organschädigungen durch den Diabetes untersucht. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen in weiterer Folge dabei helfen neue Ansatzpunkte für Therapiekonzepte beim Menschen aufzuzeigen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das hier beschriebene Modell beschreibt ein standardisiertes Modell zur Entwicklung des Diabetes mellitus Typ I in der Maus. Die Tiere weisen aufgrund der Erkrankung eine Polydipsie und Polyurie auf, zudem kann eine diabetische Mikro- und Makroangiopathie, sowie eine diabetische Nephropathie entstehen. Weiters erfolgen einmal wöchentlich eine Verabreichung einer Testsubstanz und eine Blutzuckermessung mittels eines Tropfens Kapillarblut aus dem Schwanz. Der Tierversuch endet mit dem schmerzfreien Tod der Tiere zum Zwecke der Biopsie-Entnahme für die histologische Auswertung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 225 weibliche NOD/LtJ Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Im hier vorliegenden Antrag soll die Wirkung von zellfreien Kulturüberständen in Bezug auf die Verbesserung einer Entstehung eines Diabetes mellitus Typ I und die Regeneration von Pankreas β -Zellen untersucht werden. Die Wirkung der Zellüberstände ist stark abhängig von den dadurch induzierten Mechanismen in heterogenen Immunzellpopulation und deren Wirkung auf die β -Zellen und kann deshalb nicht mit in vitro Versuchen simuliert bzw. erfasst werden.

Verminderung: Eine ausgiebige Literaturrecherche wurde herangezogen um die Anzahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf ein Minimum zu reduzieren und dennoch statistische Signifikanz zu erreichen, die eine spezifische Aussage ermöglicht.

Verfeinerung: Auf die speziellen Bedürfnisse der diabetischen Tiere wird besonders Rücksicht genommen, indem wegen der Polyurie eine geringere Zahl an Mäusen pro Käfiggehalten wird und eine häufigerer Käfigwechsel (3 mal pro Woche) durchgeführt wird, um die damit verbundene Belastung zu verringern. Aufgrund der Polydipsie wird für eine ausreichende, vermehrte Wassermenge Sorge getragen. Nach der Streptozotocin-Gabe wird den Mäusen eine 10%-ige Glukosemischung zur Verfügung gestellt um post-Injektions-Hypoglykämien zu vermeiden. Des Weiteren werden die Tiere sorgfältig beobachtet, um gegebenenfalls Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Eine präzise Planung der Versuche und die bestmögliche Versorgung der Mäuse sind darauf ausgelegt die Belastung auf ein Minimum zu reduzieren.

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

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

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, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod.

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Dieser Tierversuch wird gemäß §3 TVG 2012 mit dem Schweregrad „schwer“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

10.098 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge zwischen neuen Therapeutika und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Somit und durch den sequentiellen Ablauf der Tierversuche werden die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe von „score sheets“), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. 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 bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2020) vorgesehen.

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

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

Mausstämme weisen Unterschiede im genetischen Hintergrund auf, die unterschiedliche Sensitivität bezüglich z. B. der Entwicklung verschiedener Phänotypen bedingen. So gibt es Mausstämme, welche zur Dickleibigkeit neigen, andere wiederum bleiben auch bei Fütterung mit sehr fettreicher Diät schlank. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Ausbildung von Fettleber (Steatose), bzw. entzündlicher Fettleber (Steatohepatitis) gemacht. Um den Einfluss verschiedener genetischer Faktoren aufzuklären, sind Mausstämme, bei denen gezielt Chromosomen eines Stamms in einen anderen hineingezüchtet werden (Chromosomensubstitutionsstämme, konsomische Mäuse), ein wertvoller Beitrag. Metabolische Lebererkrankungen wie Steatose und in weiterer Folge Steatohepatitis sind die Hauptursachen für chronische Leberschäden in der westlichen Welt. Sie können bei einer maßgeblichen Zahl der Patienten in der Folge zu Leberzirrhose und später zu hepatozellulärem Karzinom führen. Dabei spielen Ernährung, genetische und mikrobielle Faktoren in der Pathogenität dieser Erkrankungen eine wichtige Rolle. Daraus ergab sich die Hypothese, dass sich eine Steatose unabhängig von Umwelt- und Lebensstile entwickeln kann. Dies wurde in einer Vorstudie bestätigt, in der konsomischen Mäuse, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden und gleichen Bedingungen ausgesetzt waren, unterschiedlichen Phänotypen der Steatose entwickelten. Da in den letzten Jahren auch der Einfluss der Darmflora (intestinales Mikrobiom) auf die Entstehung metabolischer Erkrankungen in den Fokus des Interesses gerückt ist, und man seit langem einen Zusammenhang des Mikrobioms mit der genetischen Ausstattung eines Organismus vermutet, lag es nahe, diese beiden Ansätze zu verbinden. Wir wollen mit konsomischen Mäusen daher die genetischen Einflussfaktoren auf die Steatose, und insbesondere die Interaktion des Genoms mit dem Mikrobiom analysieren und deren Einfluss auf den Metabolismus verstehen. Dabei ist es wichtig herauszufinden, ob es einen Zusammenhang zwischen dem genetischen Makeup dieser konsomischen Mäuse und der Anfälligkeit bzw. Resistenz zu Steatose gibt. Durch Anwendung neuester Methoden (Analysen des Genoms, des Transkriptoms, Mikrobioms, sowie des Metaboloms) werden bestimmte Chromosomen dieser konsomischen Mäuse analysiert, die sowohl einen ausgeprägten als auch einen geringen Steatose-Phänotyp zeigen. Da bereits bekannt ist, dass bestimmte Chromosomen für den Phänotyp der Steatose eine Rolle spielen, ist es

auch von großem Interesse für uns herauszufinden, welche Gene bzw. deren Wechselwirkungen auf diesen Chromosomen dafür verantwortlich sind.

zu erwartender Nutzen: Dieses Mausmodell soll wichtige Hinweise zur Ursache der unterschiedlichen Prädisposition und eventuell zur Prävention und konservativen Behandlung humaner Steatose und in weiterer Folge Steatohepatitis geben.

Insbesondere können damit auch wichtige Basisinformationen über das Wechselspiel genomischer Faktoren mit dem intestinalen Mikrobiom und deren Einfluss auf metabolische Erkrankungen gewonnen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erhalten stark fetthaltiges Futter zur freien Verfügung, was je nach genetischer Disposition zu Fettleibigkeit und Fettleber führen kann. Dadurch kommt es nach unserer Erfahrung nur zu geringen Einschränkungen in der Beweglichkeit aber keinen unmittelbaren Auswirkungen auf die Vitalität. Auch die Ausbildung der Fettleber ist nicht mit Schmerzen oder Beeinträchtigung der Vitalität verbunden. Der Schweregrad der Experimente wird als gering eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Mäuse

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

Vermeidung: Steatohepatitis ist eine metabolische Erkrankung, damit ist es erforderlich, dass die Versuche zur Untersuchung der Entstehung und des Verlaufs chronischer Leberschädigung im Kontext eines intakten Organismus stehen. Steatose und Steatohepatitis sind Erkrankungen die sich über einen langen Zeitraum praktisch symptomlos entwickeln. Da sich diese Erkrankungen in einem intakten Organ, im Kontext eines Organismus entwickeln, sind Tiermodelle unerlässlich, da die langen Versuchszeiträume und der Organ/Organismus-Kontext mit kultivierten Zellen nicht darstellbar ist. Insbesondere ist die Interaktion des intestinalen Mikrobioms mit anderen Organen, sowie auch die Auswirkung genetischer Modifikationen auf Mikrobiom und Metabolom, in keiner anderen Form darstellbar. Damit ist in der Maus eine optimale Beantwortung der Fragestellung gewährleistet. Ersatzmethoden, z. B. mit Zellen in Kultur, sind aus den bereits oben angeführten Gründen nicht zielführend.

Verminderung: Bei der Planung der Experimente ist darauf Bedacht genommen worden, dass für statistische Signifikanz ausreichend große Gruppen vorgesehen werden, was aus unserer Erfahrung ab 10 Tieren gegeben ist. Auch wird Gewebe,

welches nicht unmittelbar für Analysen verwendet wird in flüssigem Stickstoff für allfällige weitere Untersuchungen gelagert.

Verfeinerung: Für das Wohl der Tiere wird durch veterinärmedizinische Überwachung und erfahrenes Tierpflegepersonal Sorge getragen.

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

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, bei 20.392 Menschen führte eine Krebserkrankung zum Tod

(http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html). Damit sind Krebserkrankungen für ein Viertel der jährlichen Todesfälle in Österreich verantwortlich und nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neue innovative Behandlungsansätze für Krebserkrankungen zu entwickeln, die zu einer Verlängerung des Lebens der Patienten und einer Verbesserung der Lebensqualität führen. Kombinationstherapien bieten einen vielversprechenden Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen. Ziel ist es dabei, die für Krebszellen wichtigen zellulären Prozesse auf verschiedenen Wegen zu blockieren. Die Tierversuche haben zum Ziel, die Funktionen des menschlichen Körpers und der menschlichen Erkrankung in einem Gesamtorganismus zu simulieren, um nachfolgende klinische Studien mit Krebspatienten mit höchstmöglicher Sicherheit und hoher Wahrscheinlichkeit für Wirksamkeit durchführen zu können. Die Tiere werden in diesen Versuchen einer schweren Belastung ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

3.781 Mäuse (*Mus musculus*) für das gesamte Projekt über einen Zeitraum von 5 Jahren.

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

Vermeidung: Im Tierversuch werden ausschließlich Wirkstoffe geprüft, die nach einem mehrstufigen Testverfahren auf Basis zahlreicher biochemischer, biophysikalischer und zellbiologischer in vitro Untersuchungen, insbesondere an Kulturen menschlicher Tumorzellen, als besonders erfolgsversprechend bewertet werden. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist nicht möglich, da die komplexen Zusammenhänge

zwischen neuen Therapeutika, Immunsystem und einem Tumor sich derzeit nur in einem Gesamtorganismus (in vivo) untersuchen lassen.

Verminderung: Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen, genauer Versuchsplanung und „State of the Art“ Analysemethoden wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht. Somit und durch den sequentiellen Ablauf der Tierversuche werden die Anzahl der Versuchstiere und die Versuchsdauer so gering wie möglich gehalten. Für die Fallzahlberechnungen steht ein Statistiker beratend zur Verfügung. Die angegebenen Tierzahlen sind Maximalzahlen, die sich im Verlauf des Versuches reduzieren können.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Versuchsverlauf auf das geringst mögliche Maß vermindert werden und wird durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1. Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. Tägliche Gesundheitskontrolle, 3. Regelmäßige klinische Untersuchung der Tiere um frühzeitig Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterung des Allgemeinzustands zu detektieren (mithilfe von „score sheets“), 4. Einhaltung ethisch vertretbarer Endpunkte durch vordefinierte Abbruchkriterien um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 5. die Sachkunde der beteiligten Personen. 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 bis spätestens nach Abschluss des Projektes (2023) vorgesehen.

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
Enzymersatztherapie in einem Mausmodell der Gaucher Krankheit. Ziel der Studie: Das Ziel dieser Studie ist es die Wirkung einer neuen Enzymersatztherapie gegen die Gaucher Krankheit im Mausmodell zu testen. Dabei wird das Enzym durch einen Virus transduziert, der den Tieren intraventrikulär injiziert wird um neuronal-bedingte Pathologien präventiv zu behandeln. Dadurch soll der neuronale Phänotyp der Tiere verhindert werden.

Schaden und Nutzenabklärung: Gaucher Mäuse weisen laut Literatur einen starken motorischen Phänotyp auf, der progressiv verläuft. Tiere werden im Schnitt 22 Wochen alt. Da der Phänotyp jedoch sehr robust ist und es nur zu wenigen Unterschieden im zeitlichen Verlauf der Progression kommt, ist der Verlauf der Krankheit bei den Tieren sehr gut vorhersehbar. Die Tiere weisen ab einem Alter von ca.10-12 Wochen erste schwache motorische Defizite auf, die sich progressive verschlimmern. Da die hier verwendeten Tiere bis zu einem Alter von 18 Wochen verwendet werden, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass motorische Defizite auftreten. Für die intraventrikuläre Behandlung mit den Viruspartikeln werden die Tiere unter Narkose stereotaktisch behandelt. Durch die Verwendung der Isoflurannarkose und entsprechender Analgesie wird dieser Projektteil bei den Tieren nur geringen Stress oder Leid aber keinen Schmerz verursachen. Die Behandlung mit den Viruspartikeln die das Protein Glucocerebrosidase exprimieren, stellt für die Tiere nur geringen Stress oder Schmerz dar, da das Protein in den transgenen Tieren fehlt und durch die Behandlung möglichst die physiologischen Bedingungen erreicht werden sollen. Die Behandlung mit den Viruspartikeln kann daher als Schweregrad „gering“ eingestuft werden. Die Testung der transgenen Tiere in Verhaltenstests stellt für junge Tiere keinen Stress, Schmerz oder Leid dar. Mit steigendem Alter und damit verbundenem schwereren Phänotyp können die Tests für die transgenen Tiere einen geringen Stress darstellen, daher werden die Verhaltenstests als Schweregrad „gering-mittel“ eingestuft. Da alle transgenen Tiere dem Schweregrad „schwer“ ausgesetzt sein könnten, wird die Studie insgesamt als Schweregrad „schwer“ eingestuft. Patienten mit Morbus Gaucher werden generell in 3 klinische Phänotypen eingeteilt. Bei Typ 1, der am häufigsten auftretenden Form, sind keine neurologischen

Symptome erkennbar. Typ 2 ist die akut-neuronopathische Form, die durch schwere neurologische Schädigungen meist zu einem raschen Tod führt (pränatal oder in den ersten Lebensjahren). Bei der chronisch-neuronopathischen Form, Typ 3, gibt es verschiedenste Ausprägungen, wobei allen gemein ist, dass im chronischen Verlauf der Krankheit zumindest eine neuronale Manifestation diagnostiziert worden ist. In der vorliegenden Studie soll daher ein genetisches Mausmodell der Gaucher Krankheit zur Austestung einer neuen Enzymersatztherapie eingesetzt werden. Die Studie soll zeigen, ob die neue Substanz die neuronalen Symptome und Pathologien der Krankheit verhindern oder aufhalten kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 80 4L/PS-NA Mäuse und 40 Kontrollgeschwistertiere beantragt. Tiere beider Geschlechter sollen verwendet werden.

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

Vermeidung: Um neue Substanzen gegen die Gaucher Krankheit zu testen ist es erforderlich, Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen zu verwenden. 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 Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen da sich die Variabilität durch die intraventrikuläre Injektion und die Verhaltenstests erhöht. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

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

Gesundheitszustand: Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist.

Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so

rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.
Schulungen: Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, Verhaltenstests, 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 31. Oktober 2020 vorgesehen.

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

Zearalenon (ZEN) ist eines der bedeutendsten Mykotoxine. Das Schwein ist die sensitivste Spezies für ZEN, welches aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions- als auch 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 Schweine. Durch eine Nachahmung der Östradioleffekte kann ZEN auch östrogene Effekte hervorrufen, auch wenn die natürliche Östradiolkonzentration gering sein sollte. Da bei präpubertierenden Jungsauen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese am meisten sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten von ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Jüngste Untersuchungen belegen, dass in Asien bereits bis zu 60% und weltweit bis zu 36% des Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind. 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 Studie soll darüber Aufschluss geben, welche Konzentrationen des Enzyms am effektivsten bzw. noch ausreichend sind, um eine Entgiftung des Mykotoxins Zearalenon im Verdauungstrakt von Schweinen nach Zugabe zum Futter zu bewirken. Zusätzlich soll die Effizienz unterschiedlicher Enzymformulierungen evaluiert werden. Darüber hinaus wird der Effekt der Herkunft von ZEN untersucht. Die Wirksamkeit der Enzymkonzentrationen soll mittels Analyse der Metabolite in Kot und Urin nachgewiesen werden.

zu erwartender Nutzen: Eine Reduzierung der Belastung der Tiere durch eine Blockierung der Wirkungsweise des Mykotoxins Zearalenon.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, werden die Tiere während der Versuchsdauer (22 Tage) einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig frei bewegen, sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absatzferkel (gemischtgeschlechtlich)

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der notwendigen Biomarker in Urin und Kot nicht in Form 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 (vier Absatzferkel pro Gruppe mit 7 Durchgängen, während denen unterschiedliche Enzym- und Kontaminationsvarianten über das Futter verabreicht werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Um die Tierzahl zu reduzieren, wurde für diesen Versuch ein Messwiederholungsdesign gewählt. Die Verminderung der Fehlervarianz hinsichtlich der tierindividuellen Unterschiede stellt einen weiteren Vorteil dieses Versuchsaufbaues dar.

Verfeinerung: Die Dauer des Versuchs beträgt insgesamt 22 Tage, davon stellen die ersten vier Tage eine Akklimatisierungsphase dar. Die Versuchsdauer wurde so gewählt, dass die Ferkel nur so kurz wie möglich unter der Belastung der Einzelhaltung stehen. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, werden die Tiere einzeln in Stoffwechsellkäfige (12 Stück, insgesamt 24 experimentelle Einheiten) gehalten, die nebeneinander aufgestellt werden, damit die Tiere sich gegenseitig sehen, hören und riechen können. Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Urin und Kot werden während der Projektperiode über 24 Stunden in Etappen gesammelt. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Umweltanreicherung wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Ziel dieses Projekts ist ein besseres Verständnis der Funktion der hippocampalen Moosfasersynapse in intakten Netzwerken in vivo. Die hippocampale Moosfasersynapse ist eine Schlüsselsynapse innerhalb des trisynaptischen Schaltkreises. Kennzeichnend für diese Synapse sind die große Größe der präsynaptischen Endigungen sowie die räumliche Nähe von postsynaptischen Zielzellen am Dendritenbaum. Dies legt den Schluss nahe, dass es sich bei der hippocampalen Moosfasersynapse um eine starke Synapse handelt, die gegenüber der postsynaptischen Zielzelle als Detonator agiert und bei Lernprozessen unter bestimmten Bedingungen als „Lehrer-Synapse“ auftritt. Die Frage, ob eine Detonation in intakten Netzwerken in vivo stattfindet, ist jedoch bislang nicht geklärt. Im vorliegenden Projekt sollen die „Detonationshypothese“ in vivo sowie die funktionellen Auswirkungen der spezifischen Charakteristika der synaptischen Transmission der Moosfasersynapse untersucht werden. Hierfür wird die Moosfaseraktivität an prä- und postsynaptischen Lokalisationen unter Verwendung genetisch codierter Calcium-Indikatoren analysiert. Darüber hinaus sollen Körnerzellen und Moosfasern mithilfe optogenetischer Methoden stimuliert und die verhaltensbezogenen Auswirkungen dieser Stimulation untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Anhand der geplanten Versuche sollen zentrale Einsichten in die Codierung, Speicherung und Verarbeitung von Informationen im Hippocampus und die Zusammenhänge zwischen synaptischer Funktion und Verhalten gewonnen werden. Zudem wird erwartet, dass das Projekt grundlegende Erkenntnisse für das Verständnis von synaptischen Erkrankungen wie chronischen Schmerzzuständen, Epilepsie, Depressionen, Schizophrenie oder Autismus sowie neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer liefert, die sich durch eine Fehlfunktion der Moosfasersynapsen kennzeichnen.

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 durchgeführt. Unnötig verursachter Schmerz würde sich für unseren Projekterfolg als besonders kontraproduktiv erweisen, einer

zuverlässigen Schmerztherapie wird daher besonderes Augenmerk geschenkt. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere ausgesetzt werden könnten ist als „mittel“ zu bezeichnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wir verwenden ausschließlich Labormäuse. Insgesamt werden 555 Tiere über einen Zeitraum von 5 Jahren für Analysen verwendet.

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

Vermeidung: Wir möchten mit diesem Projekt die Mechanismen der synaptischen Transmission an hippocampalen Moosfasersynapsen in vivo erforschen. Für die Analyse der synaptischen Eigenschaften müssen die Versuche an biologischen Gewebepreparaten vorgenommen werden. Diese Versuchsreihen können nicht durch In-vitro-Experimente an kultivierten Neuronen oder Hirnschnitten ersetzt werden, da diese keine ausreichende Simulation von In-vivo-Bedingungen bieten und es uns daher nicht ermöglichen, die Zusammenhänge zwischen der synaptischen Funktion und der Verhaltens Ebene zu studieren. Ebenso kommen theoretische Analysen anhand von Computermodellen hierfür nicht in Frage. Wir können jedoch aus bisherigen In-vitro-Versuchen und computerbasierten Analysen auf ein umfangreiches Wissen über synaptische Transmissionen und Verbindungen zurückgreifen, das zur Formulierung konkreter Hypothesen über die Netzwerkfunktion geführt hat. Nach Möglichkeit werden daher bei diesem Projekt In-vitro Ergebnisse anstelle von In-vivo-Tierversuchen herangezogen.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wird auf ein Mindestmaß reduziert durch: 1. Vorangehende Pilotversuche, anhand derer die Bedingungen für die Tiere optimal ausgerichtet und die Anzahl der erforderlichen Tiere bestimmt werden kann. 2. den Einsatz hochmoderner Zwei-Photonen-Mikroskopie zur Maximierung der Validität der aufgezeichneten Signale. Das Zwei-Photonen-Verfahren wurde umfassend getestet und schrittweise unter Verwendung von In-vitro-Proben optimiert. 3. die Verwendung von bildgebenden Verfahren in Kombination mit chronischen kraniellen Fenstern. Dadurch können an den einzelnen Tieren mehrere Messungen durchgeführt und die Menge der erfassten Daten erheblich gesteigert werden. 4. die Anpassung der Gruppengröße pro Versuchsbedingung basierend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Pilotversuche (siehe oben). 5. die umfangreiche Erfahrung des PI und der Teammitglieder im Bereich biologischer Experimente. Dadurch können

Probleme aufgrund inadäquater chirurgischer Interventionen nahezu ausgeschlossen werden.

Verfeinerung: Auf Grundlage der Fortschritte auf diesem Forschungsgebiet und der Ergebnisse der vorangehenden Pilotstudien sollen die Versuche durch die Konzentration auf die aufschlussreichsten Untersuchungen und Analysen bei gleichzeitiger Beendigung weniger informativer Testreihen weitest verbessert werden. Die Tiere stehen unter ständiger Beobachtung, sowohl während der Eingriffsvorbereitung (Auswahl ausschließlich gesunder Tiere) als auch während und nach der chirurgischen Behandlung. Dies gilt auch für alle übrigen Vorgehensweisen auf nicht chirurgischer Ebene. Zielgerichtete Schmerztherapien während und nach den Eingriffen gewährleisten eine rasche Erholung der Tiere ohne unnötiges Leiden. Die Überwachung des Wohlbefindens der Tiere und sämtliche angewandten Verfahren werden ausschließlich von qualifizierten Fachkräften durchgeführt.

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

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

Das Projektziel besteht in der Erforschung der Wirkungsweise von pharmakologischen Arzneimitteln auf LPS induzierte Entzündung in Wildtyp -Mäusen (C57BL/6, SV129XC57BL6) und mir-206 KO Mäusen (SV129XC57BL6), welche zu diesem Zweck gezüchtet werden.

zu erwartender Nutzen: Wesentliche Erkenntnisse über die Wirkung von pharmakologischen Arzneimitteln auf LPS induzierte Entzündung zu gewinnen, um Informationen zur Entwicklung therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Sepsis zu generieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Narkotisierung sowie die Tötung der Tiere und die sich daran anschließende Entnahme der Organe zur weiteren Präparation stellen weitestgehend schmerzfreie Eingriffe dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

800 Mäuse

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

Vermeidung: Für die Abklärung der Wirkung von diesen pharmakologischen Arzneimitteln ist es unabdingbar, diese in einem Lebewesen durchzuführen, da weder Zelllinien noch Herzen von Nicht-Säugetieren die erforderlichen Kriterien erfüllen. Um den Mechanismus dieser pharmakologischen Arzneimitteln zu verstehen, werden Zellversuche durchgeführt.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit geringstmöglicher Belastung und kleinstmöglicher Anzahl von Versuchstieren durchgeführt werden. Durch genaue und reproduzierbare statistische Verfahren wird die Aussagekraft der Experimente erhöht und stetig überprüft, was zu einer weiteren Verringerung der nötigen Tierzahlen führt.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in Gruppenhaltung gehalten um den Zuchterfolg zu erhöhen. Nestbaumaterial wird als Enrichment zur Verfügung gestellt. Die Versorgung und Betreuung erfolgt durch geprüfte Tierpfleger und wird vom zuständigen Veterinär in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen.

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

Krebs ist nach Herzkreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache in westlichen Ländern. Es ist eine heterogene Erkrankung, die durch die Anhäufung von Mutationen und durch unkontrollierte Zellteilung von entarteten Zellen entsteht. Tumore bestehen jedoch nicht nur aus Krebszellen, sondern beinhalten auch eine große Anzahl von Immunzellen. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung von Immunzell-basierten Krebsmedikamenten geführt, die auch als Immuntherapie bekannt ist. Da die klassischen Behandlungsmethoden für viele Krebsarten nur limitiert Erfolge zeigen, ist es nicht überraschend, dass die anfänglich guten Ergebnisse der Immuntherapie für positive Stimmung gesorgt haben. Obwohl für ca. 20% aller Patienten außergewöhnlich gute Erfolge mit Immuntherapie erzielt werden, ist bisher unklar geblieben, warum diese Therapie bei ca. 80% nicht wirksam ist. In dieser Arbeit untersuchen wir Tumorwachstum und Metastasierung von Lungenkarzinom, Melanom und Kolonkarzinom in Tiermodellen mit dem Ziel, immunregulatorische Mechanismen zu identifizieren und neue Therapieansätze zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Der erwartete wissenschaftliche Nutzen dieser Studie für den Menschen ist sehr groß, da die Ergebnisse dieser Studie Hinweise auf die Entstehung der Erkrankung liefert und auch neue molekulare Angriffspunkte und daraus resultierend neue therapeutische Ansätze für die Behandlung von Krebserkrankungen beim Menschen eröffnet. Weiters erwarten wir, dass durch die Kombination von experimentellen in vitro und in vivo Daten neue diagnostische und therapeutische Ansätze im Bereich der Tumormunologie charakterisiert werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das murine Immunsystem ist dem humanen sehr ähnlich. Dies erlaubt uns, beim Menschen auftretende Krankheiten in der Maus nachzuahmen und somit immunologische Mechanismen zu untersuchen und besser zu verstehen. Außerdem ermöglicht das Forschungsvorhaben, potentielle Medikamente und deren Wirkmechanismus zu testen. Murine Tumormodelle, um Tumorwachstum und Metastasierung zu erforschen, bieten somit eine gute Möglichkeit, diese komplexe Erkrankung besser zu verstehen. Es ist zu erwarten, dass beim murinen subkutanen und intravenösen Tumormodell keine großen Leiden und Ängste auftreten. Das Wohlbefinden der Tiere wird genau überwacht. Die Untersuchungen werden an Hand

langjähriger, etablierter und bekannter Methoden durchgeführt, in denen das Tierleid auf ein Minimum reduziert ist.

In dieser Studie werden etablierte Tumormodelle verwendet. Alter der Tiere: In dieser Studie werden 646 Wochen alte gesunde Mäuse beider Geschlechter eingeschlossen.

Anzahl: Die Anzahl an Mäusen für diese Studie wurden aus Vordaten und der vorhandenen Literatur ermittelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

1760 Mäuse werden über einen Zeitraum von 4 Jahren in diese Studie einfließen.

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

Vermeidung: Tumore bestehen nicht nur aus Krebszellen, sondern beinhalten auch eine große Anzahl von Immunzellen. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung von immun-basierten Krebsmedikamenten geführt, auch Immuntherapie genannt. Diese unterschiedlichen Zelltypen interagieren untereinander nur in einem intakten Organismus. Fragestellungen zu der Rolle vom Immunsystem im Tumorwachstum und der Metastasierung können daher nicht in einem isolierten Organsystem oder in Zellkultur adressiert werden, sondern nur am Gesamtorganismus. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verminderung: Ausgehend von Versuchen in Zellkulturen und Daten aus der Literatur wird versucht, die Anzahl der Mäuse in den Versuchsgruppen auf ein Minimum, welches noch eine statistische Signifikanz erlaubt, zu halten. Dies geschieht durch genaue Planung des Versuchs. Durch eine statistische Analyse, basierend auf Vordaten oder Daten aus der Literatur, kann die Anzahl der Tiere in den Versuchsgruppen weitgehend gut geschätzt und die Gruppen äußerst klein gehalten werden. Die analytische Bestimmung von biologischem Material wird so gut wie möglich auf viele Parameter ausgedehnt. Damit wird das vorhandene biologische Material optimal genutzt.

Verfeinerung: Die Tiere werden während der Versuche 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. Es werden international etablierte Tierversuchsmodelle verwendet sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen. Jegliches unnötiges Leid sowie Stresssituationen werden vermieden.

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

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

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

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist eine maligne B-Zell Erkrankung, deren Pathogenese sehr stark von Wechselwirkungen der Tumorzellen mit dem Mikromilieu in den lymphatischen Organen abhängt. Dies wird durch die Tatsache deutlich, dass CLL Zellen in vitro sehr rasch sterben, während sie in vivo lange Zeit überleben und proliferieren. Die Faktoren Mikromilieu, Zellteilung, Zellüberleben, Migration und Homing beeinflussen die Entstehung der Erkrankung, ihr Voranschreiten und sind letztlich entscheidend für die Therapierbarkeit. Die Komplexität der Wechselwirkungen macht es nahezu unmöglich CLL und all ihre verschiedenen Facetten außerhalb von in vivo Modellen abzubilden und zu untersuchen. Letztlich ist die CLL Forschung auf in vivo Mausmodelle angewiesen.

zu erwartender Nutzen: Durch die Untersuchung von Wechselwirkungen in einem Gesamtorganismus können Informationen zum Migrationsverhalten und den Interaktionen von CLL Zellen mit dem Mikromilieu gewonnen werden, die letzten Endes zum besseren Verständnis der Erkrankung führen. Ziel ist es die Ergebnisse aus dem Mausmodell auf die humane Erkrankung zu übertragen und als Basis für neue Therapiekonzepte zu verwenden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Zur Untersuchung bestimmter Signalwege oder Mikromilieu Komponenten die relevant in der Pathogenese von CLL sind, beantragen wir die Zucht und Haltung von Tc11 tg Mäusen. Diese Tiere entwickeln eine der humanen CLL ähnliche Erkrankung. Erste Symptome treten in einem Alter von etwa 8-10 Monaten auf. Der Krankheitsverlauf ist zunächst indolent und wird laufend kontrolliert. Der Tc11 tg Stamm wird hauptsächlich zur Stammkreuzung und Einkreuzung verschiedener Stämme gehalten. Mäusen mit ausgeprägter Leukämie (Schweregrad mittel) werden zur Organentnahme und diese wiederum für Transplantationsexperimente verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für dieses Projekt werden 7691 Mäuse für 5 Jahre 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 zu ihrem Verlauf, 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. Um Grundlagenforschung mit Fokus auf die Entstehung und auf frühe und potentielle Therapieansatzpunkte durchführen zu können, kann bei der Erforschung der CLL auf das in vivo System derzeit nicht verzichtet werden. Allerdings sind wir der Auffassung, dass die zu erwartenden Ergebnisse aus den Tierversuchen, in Kombination mit den vorgesehenen und beschriebenen in-vitro Analysen zu Erkenntnissen führen könnten, die es in Zukunft erlauben, einzelne Aspekte durch in-vitro Analysen untersuchen zu können.

Verminderung: Experimente sollten so ausgelegt werden, dass ein Maximum an Erkenntnissen aus der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erlangt werden. Wir sind bemüht, die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: 1) sorgsame Definierung unserer Ziele und Recherche der Literatur, 2) effizienter Entwurf des Experiments, um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden und 3) Verwendung der Zellen desselben Tieres für das in vitro Studium weiterer Aspekte. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf experimentellen Erfordernisse, statistischen Berechnungen und Erfahrungswerten. Eine zusätzliche Reduktion kann zukünftig daraus resultieren, dass unsere gewonnenen publizierten Daten, als Grundlage für zukünftige Fallzahl-Berechnungen in vergleichbaren Projekten verwendet werden könnten.

Verfeinerung: Die Belastung für das Versuchstier soll über den gesamten Verlauf der Haltung und Beobachtung auf das geringste Maß vermindert werden. Diese Kriterien werden durch folgende Maßnahmen gewährleistet: 1) artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2) tägliche visuelle Begutachtung um unnötige Schmerzen, Leiden und Schäden der Tiere zu vermeiden, 3) Einhaltung des ethisch vertretbaren Endpunkts durch vordefinierte Abbruchkriterien und 4) die Sachkunde der beteiligten Personen. Diese aktuell gültigen Standards sind durch langjährige Anwendung und Weiterentwicklung in unserem Labor bereits soweit optimiert, dass zurzeit keine Möglichkeiten bestehen, sie vom aktuellen Stand aus noch weiter zu verfeinern.

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 Schäden und Nutzen

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung von Trans-Splicing Molekülen in einem Selbstmord-Gentherapie-Ansatz zur Behandlung von Plattenepithelkarzinomen bei Epidermolysis Bullosa Patienten im Mausmodell. Rezessive dystrophe Epidermolysis Bullosa (RDEB) ist eine erblich bedingte Erkrankung, die zu massiven Blasenbildungen innerhalb der Basalmembranzzone (BMZ) der Haut und der Schleimhäute führt. Neben der massiven Blasenbildung weisen RDEB Patienten ein erhöhtes Krebsrisiko auf und können bereits in jungen Jahren ein aggressives Plattenepithelkarzinom (Squamous cell carcinoma, SCC) entwickeln. Bis dato gibt es keine erfolgreichen Chemo- oder Strahlentherapien und aufgrund des erhöhten Potentials zur Metastasierung müssen die Tumore in chirurgischen Eingriffen großflächig entfernt werden. Deshalb ist es notwendig neue und molekular geleitete Verfahren zu testen um eine erfolgreiche Therapie für diese Patientengruppe zu entwickeln. Durch die Verwendung von Spliceosome mediated RNA Trans-splicing (SMaRT), können wir das Suizidgen „Thymidinkinase“ selektiv in Krebszellen exprimieren. Auf diese Weise sollte ausschließlich Tumorzellen auf Behandlung mit Ganciclovir getötet werden. Bemerkenswerterweise haben wir dies bereits experimentell in vitro bekräftigt. Der nächste notwendige Schritt ist die Evaluierung der Wirksamkeit dieser Behandlungsstrategie in vivo mittels Mausmodellen, da dies die Grundvoraussetzung für eine sichere Studie im menschlichen Körper ist.

zu erwartender Nutzen. Entwicklung von neuartigen therapeutischen Möglichkeiten für diese aggressive Krankheit.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Schaden für die Versuchstiere (Schmerzen, Leiden, etc.) wird durch Anästhesie und optimale Haltungsbedingungen vermieden. Der Tierversuch endet mit dem Tod der Tiere zum Zwecke der Biopsieentnahme für die histologische Auswertung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: CB17.Cg-Prkdc^{scid}Lyst^{tg-f}/Crl

Anzahl: Gesamt 158 Tiere

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

Wir, der Projektleiter und die an der Durchführung beteiligten Personen, sind uns der 3R-Regel bewusst (replacement, refinement, reduction). Bei der Planung und Konzeption des Tierversuches hatte das Wohl der Labortiere denselben Stellenwert wie der erfolgreiche Ausgang der Studie. Im Hinblick auf die 3R-Regel kommen wir zu folgender Feststellung:

Vermeidung: Forscher sollten immer Methoden wählen die auf Tierversuche verzichten sofern es für die Erlangung des wissenschaftlichen Zieles möglich ist. Im präklinischen Entwicklungsgang von neuen Therapieansätzen ist das Sammeln von Informationen für die Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit durch Studien in Tieren essenziell, da dies die Grundvoraussetzung für eine sichere Studie im menschlichen Körper ist. Um die Wirksamkeit der „Selbstmord“ Gentherapie richtig zu testen, sind daher Experimente mit lebenden Tieren erforderlich, für den vorliegenden Tierversuch gibt es daher keine in Frage kommenden Ersatzmethoden.

Verminderung: Experimente sollten so entworfen sein, dass ein vergleichbarer Level an Information von der geringstmöglichen Anzahl an Tieren erreicht werden kann oder dass mehr Erkenntnisse von der gleichen Anzahl an Tieren erlangt werden können. Wir haben uns dazu entschieden, eine in vivo Detektionsmethode anzuwenden, da dies den Vorteil einer Überwachung der gleichen Gruppe an Mäusen über einen längeren Zeitraum bringt. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgenden Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: (1) Sorgsame Definition unserer Ziele. (2) Effizienter Entwurf der Experiments um die definierten Ziele klar erreichen zu können und eine Wiederholung der Experimente auf Grund von unklaren Resultaten zu vermeiden, und (3) Verwendung der gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele.

Verfeinerung: Die Belastung für das Labortier soll auf das unablässige Maß vermindert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch (1) Artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, (2) Sachkunde der beteiligten Personen, (3) Optimale Operationstechniken und (4) Optimale post-operative Betreuung, einschließlich exakter Anwendung von möglichst schmerzloser Endpunkte.

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

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

Eines der wichtigsten Merkmale bei der Produktion von Masthühnern ist die Futtereffizienz (FE). Die FE wird als die Fähigkeit des Huhns definiert, Futter in Körpermasse umzuwandeln. Die Verbesserung der FE ist daher eine wesentliche Maßnahme um die Produktionskosten zu senken und gleichzeitig die Umweltemissionen zu reduzieren, da die Futterkosten bis zu 70% der Gesamtkosten in der Geflügelproduktion ausmachen können. Es ist bekannt, dass innerhalb einer einzigen Tierlinie viele funktionelle und biochemische Unterschiede existieren können, und dass diese mit der FE assoziiert sind. Diese Unterschiede sollten sich durch eine unterschiedliche Expression der zugrundeliegenden Gene ergeben. Die Untersuchung der Genexpression von Hühnern mit unterschiedlicher FE bietet eine vielversprechende Möglichkeit um die zugrundeliegenden Mechanismen zu entschlüsseln. In den letzten Jahren hat sich die RNA-Sequenzierungs-Technologie (RNA-Seq) als ein revolutionärer Ansatz erwiesen, um Genexpressionsniveaus zu quantifizieren und detaillierte Transkriptom-Profile mit bisher unerreichter Auflösung und Genauigkeit zu untersuchen. Ziel dieses Projektes ist es, das Transkriptom des tierischen Wirts als auch dessen Mikroflora mittels RNA-Seq innerhalb desselben Experiments zu untersuchen, um die Ursache einer gesteigerten FE zu eruieren. Um Futtereffizienz und Darmeffizienz gemeinsam zu untersuchen, soll zudem eine leichte Darmentzündung durch eine 25-fache Überdosis eines Kokzidiose-Lebendimpfstoffes induziert werden. Diese etablierte Methode beeinträchtigt das Leben und die Gesundheit der Tiere nicht, wird aber als milde Kokzidien-Belastung angesehen. Basierend auf den Leistungsparametern (FE, Körpergewicht, Läsionen, Oozystenausscheidung, Darmintegrität) wird RNA-Seq in den gastrointestinalen Geweben durchgeführt, um Marker zwischen resistenten bzw. anfälligen Tieren herauszufinden. Zusätzlich sollen Marker zur frühen Detektion von Darmentzündungen identifiziert werden.

zu erwartender Nutzen: Die systematische Untersuchung der potentiellen Ursachen einer gesteigerten FE ist relevant für die Geflügelproduktion. Identifizierte Biomarker können zukünftig z. B. für genetischer Selektion in der Landwirtschaft, in der Tierernährung oder bei der Suche nach Alternativen zu antibiotischen Leistungsförderern verwendet werden. Indirekt leisten die Resultate zur Untersuchung der Marker zur frühen Detektion von Darmentzündungen auch einen Beitrag zur Verbesserung des Gesundheitsstatus beim Broiler.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für den Versuch ist es unerlässlich die individuelle Futteraufnahme zu ermitteln um die Futtereffizienz bestimmen und Gene identifizieren zu können, die für die Futter- und Darmeffizienz verantwortlich sind. Daher werden 48 Tiere mit ähnlichem Körpergewicht aus insgesamt 108 Tieren an Tag 22 ausgewählt und bis max. Tag 43 (24 Tiere bis Tag 29; 24 Tiere bis Tag 43) einzeln in Buchten gehalten. Die Einzelhaltung als auch die wiederholten Wiegeungen und Probennahmen (24 Tiere, die bis Tag 43 einzeln gehalten werden: Wiegeungen an den Tagen 22, 30, 43; Kotproben und Proben aus Kloake an den Tagen 30 und 43; Euthanasie an Tag 43) bzw. das Auslösen einer milden Kokzidiose und die Probennahmen (24 Tiere, die bis Tag 29 einzeln gehalten werden: Auslösung der Kokzidiose an Tag 22; Wiegeungen an den Tagen 22 und 29; Kotproben, Proben aus Kloake und Euthanasie an Tag 29) können zu einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Tiere führen.

2. Art und Anzahl der Tiere

108 Küken (gemischtgeschlechtlich)

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

Vermeidung: Ziel dieses Projektes ist es das Transkriptom des tierischen Wirts als auch dessen Mikrobiota innerhalb desselben Experiments zu untersuchen, um a) die Ursache einer gesteigerten Futtereffizienz zu verstehen, b) Biomarker zu identifizieren, welche für genetische Selektion und Tierernährung, bei der Suche nach Alternativen zu antibiotischen Leistungsförderern oder als diagnostisches Werkzeug verwendet werden können. Die Durchführung dieses Projektes ist daher nicht in Form 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 (108 Tiere wobei 48 Tiere mit möglichst ähnlichem Körpergewicht zur Untersuchung der Futter- und Darmeffizienz herangezogen werden) verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten. Für die RNA Seq werden jeweils 5 biologische Replikate verwendet.

Verfeinerung: Die Dauer des Projektes beträgt insgesamt max. 43 Tage, davon stellen die ersten 22 Tage eine Akklimatisierungsphase dar, während dieser die Tiere in Gruppen (9 Tiere/Bucht) gehalten werden. Die anschließende Versuchsphase in Einzelhaltung wurde so gewählt, dass die 48 Broiler (alle mit möglichst ähnlichem Körpergewicht) nur so kurz wie möglich (24 Tiere von Tag 22 bis Tag 29 und 24 Tiere

von Tag 22 bis max. Tag 43) unter der Belastung der Einzelhaltung stehen. Basierend auf Abbruchkriterien (10% Gewichtsverlust, verringerte Futteraufnahme, abnormales Verhalten, erhöhtes Auftreten von Verletzungen und Mortalität) kann der Versuch aber auch vorzeitig beendet werden. Um eine genaue Messung der individuellen Futteraufnahme zu gewährleisten, werden die Tiere einzeln in 24 Buchten mit insgesamt 48 experimentellen Einheiten gehalten, die sich nebeneinander befinden, damit die Tiere sich gegenseitig hören und riechen können. Der Boden ist mit Einstreu bedeckt. Die Tiere können sich in den Buchten frei bewegen, haben freien Zugang zu Wasser und werden 2-mal täglich (morgens und abends) mit frischem Futter versorgt. Während des Projektes werden Stress und Schmerzen der Broiler so gering wie möglich gehalten. Die Tiere werden zweimal täglich von geschulten Personen sorgfältig betreut. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut.

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

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

Die Funktion einzelner Gene wird im Allgemeinen mittels genetischer Methoden untersucht, wobei das entsprechende Gen aus dem Genom der Zelle entfernt oder modifiziert wird. Gene, die für Überleben, Wachstum und Teilung jeder Zelle wichtig sind, können erfolgreich in gen-modifizierten Zelllinien in Gewebekultur analysiert werden. Dieser Projektantrag befasst sich allerdings mit Genen, die eine wichtige Rolle bei der Embryonalentwicklung und der Organentstehung im erwachsenen Organismus spielen. Die Funktionen dieser Gene können nur im gesamten Organismus und somit in der Wechselwirkung mehrerer Zelltypen eines Organs analysiert werden. Dafür sind Mäuse ideal geeignet, da sie das am besten etablierte Säugetiermodell für das Studium der Genfunktion während der normalen Entwicklung und bei genetischen Erkrankungen darstellen. In den beantragten Versuchen werden mutante Mäuse hergestellt, indem gen-modifizierte embryonale Stammzellen in die Mausblastozyste injiziert werden und diese anschließend in scheinträchtige Weibchen implantiert wird. Diese anerkannte Methode hat die Mausgenetik revolutioniert und viele wichtige Erkenntnisse bezüglich der Beteiligung diverser Gene an menschlichen Erkrankungen geliefert. Die neu zu erstellenden mutanten Mäuse werden für Grundlagenforschung verwendet, die sich mit wichtigen Fragestellungen auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie, Krebsforschung, Immunologie, Neurobiologie, Epigenetik und Stammzellbiologie befasst.

zu erwartender Schaden: Belastung durch Injektionen und chirurgische Eingriffe bei der Gewinnung und Implantation von Blastozysten.

2. Art und Anzahl der Tiere:

Im Rahmen des fünfjährigen Projekts sind maximal 4675 Mäuse vorgesehen.

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

Die einzelnen Projektabschnitte werden durch gezielte Untersuchungen an Zellkulturen ergänzt. Noch bevor die ES-Zellen in die Maus-Blastozysten übertragen werden, erfolgt ein Screening auf die korrekte Genabänderung. Dadurch kann die für die Experimente benötigte Anzahl an Tieren möglichst gering gehalten werden. Die Erfahrung des umfassend ausgebildeten Personals sowie die Fachkompetenz der WissenschaftlerInnen garantieren dafür, dass die Zahl der verwendeten Tiere und das Ausmaß etwaiger Schmerzen oder Ängste so gering wie möglich gehalten werden. Die

Handhabung der Mäuse erfolgt in Übereinstimmung mit der bestehenden Standardlaborpraxis, sodass die Belastung für die Tiere auf ein Minimum reduziert wird. Die Tiere werden laufend von Tierpflegern und Tierärzten überwacht und behandelt.

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

Österreich ist im Bereich der Organtransplantation weltweit führend und hat in Bezug auf die Bevölkerungsgröße eine der höchsten Transplantationsfrequenzen. Konkret führt unser Zentrum durchschnittlich 120 Lungentransplantation pro Jahr durch, betreibt klinische und experimentelle Forschung auf höchstem Niveau im Transplantationsbereich und leistet damit einen Beitrag zur Weiterentwicklung des aktuellen klinischen Managements und der Richtlinien in diesem Feld der Medizin. Entsprechend unserer weltweit führenden Position widmen wir uns auch der Lehrtätigkeit auf höchstem Niveau, um den weiterhin steigenden Bedarf an Transplantationen abdecken zu können und internationalen Kollegen in Ausbildung einen umfassenden Überblick geben zu können. In Rahmen dessen werden drei einwöchige Intensivkurse abgehalten, in denen alle Teilbereiche abgedeckt werden sollen. Da im Zeitraum von jeweils einer Woche eine Teilnahme an einer klinischen Organtransplantation nicht sichergestellt und garantiert werden kann, ist eine Demonstration der erforderlichen Techniken am Schweinemodell vorgesehen. Hierbei sollen die Organentnahme, die ex vivo-Perfusion und die Implantation in der Praxis technisch erläutert und den Teilnehmern die einzelnen Schritte nähergebracht werden. Die Versuche werden als Akuteingriffe in Vollnarkose mit sofortiger Einschläferung der Tiere durchgeführt.

Bisher wurden 12 Tiere benötigt. **Von Jahr 2018 bis Jahr 2021 sollen insgesamt 8 Kurse stattfinden. Insgesamt sollen zu den Kursterminen je 2 Transplantationen durchgeführt werden. 2 Tiere dienen dabei jeweils als Spender und 2 Tiere als Empfänger, sodass pro Kurstermin 4 Edelschweine mit einem Körpergewicht von 35-45 kg benötigt werden. Insgesamt 32 Tiere werden von April 2018 bis März 2021 benötigt.**

zu erwartender Nutzen: Diese Kurse sollen in Transplantationsausbildung befindlichen Ärzten und Chirurgen einen umfassenden Überblick von Verfahren, Erkenntnissen und Problematiken der Lungentransplantation geben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle chirurgische Eingriffe werden unter entsprechender Anästhesie, Antibiotikatherapie und Schmerztherapie durchgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung um 32 Schweine auf 44 Schweine.

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

Vermeidung: Praktische Demonstrationen der chirurgischen Technik von Entnahme und Implantation sowie der EVLP sind notwendig. Da aufgrund der Kursdauer eine Teilnahme an klinische Lungentransplantationen nicht sichergestellt werden kann, sind experimentelle Organtransplantationen vorgesehen. Kleintiere können nicht benutzt werden, weil dabei keine Simulation der operativen Eingriffe bei der klinischen Transplantation von Patienten.

Verminderung: Eine statistische Auswertung der Versuche ist wegen des Übungscharakters nicht vorgesehen. Die geplante Anzahl der Tiere entspricht der Geringstmöglichen, um pro Kurswoche 2 Transplantationen durchführen zu können.

Verfeinerung: Alle angeführten Eingriffe werden von erfahrenen Chirurgen durchgeführt um ein bestmöglich schonendes Vorgehen zu gewährleisten.

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

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

In einem gesunden Organismus hält sich Energieaufnahme und Energieverbrauch die Waage. Sobald es zu einem Ungleichgewicht kommt, kann dies zu weit verbreiteten Krankheiten wie Adipositas (bei Gewichtszunahme), oder Kachexie (bei Gewichtsabnahme) führen. Kachexie beschreibt die krankhafte Abnahme des Körpergewichts, wobei betroffene Patienten an einem erhöhten Energieumsatz, sowie begleitender Anorexie (Appetitlosigkeit) leiden. Diese Abmagerung ist ein häufiges Begleitbild bei chronischen Erkrankungen, COPD (chronische obstruktive pulmonale Erkrankung), rheumatoide Arthritis, sowie Krebserkrankungen. Bei letzterer sind bis zu 50 % der Krebspatienten von der Kachexie betroffen, von denen ca. 20 — 40% an deren direkten Folgen versterben. Der Verlauf der Kachexie wird durch einen massiven Verlust von Fett- und Muskelgewebe beschrieben, der durch vermehrte Nahrungsaufnahme und damit erhöhte Energiezufuhr nicht gestoppt werden kann. In dieser Studie versucht das durchführende Labor der Aufklärung von Kachexie-unterliegenden molekularen Mechanismen näher zu kommen. Ziel unserer Forschung ist es herauszufinden, welche Faktoren im Verlauf der Kachexie den gesteigerten Verlust von Fettgewebe, beziehungsweise den vermehrten Proteinabbau im Muskelgewebe signalisieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrages werden um 820 Mäuse auf insgesamt 5865 Mäuse erhöht.

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

Vermeidung: In erstere Linie werden wir versuchen, alle aufkommenden Fragestellungen durch tierversuchsfreie Verfahren zu klären. Jedem Tierversuch gehen ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus, So sollen Tierversuche 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. Durch die in diesem Nachantrag erwähnten Studien, sollen Daten generiert werden, die eine Basis für neue in vitro Experimente darstellen. Die darauf basierenden, neuen Fragestellungen könnten somit durch Zellkulturexperimente untersucht werden, was gleichzeitig Tierversuche mindert.

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. Des Weiteren könnte die Belastung von Tumormäusen bei Kachexie-Studien von schwer auf mittel gemildert werden, indem die Mäuse kurz vor Tumorzellen-Implantierung mit Antibiotika behandelt werden. Selbiges gilt für die Tumorzellen-Implantierung in Mäusen bei denen die Katecholaminsynthese ausgeschaltet wird. Untersuchungen in unserem Labor fokussieren sich auf den Zeitverlauf der Kachexie. So wird analysiert, ob bereits metabolische Änderungen im frühen Stadium der Kachexie (noch keine Gewichtsreduktion) messbar sind. So könnten Tumormäuse noch vor dem typischen kachektischen Phänotyp (Gewichtsreduktion) euthanisiert werden, was wiederum den Belastungszustand der Versuchstiere mildert. Zudem bemühen wir uns um kontinuierliche Schulungen unsere MitarbeiterInnen, um neue, weniger invasive Methoden zum Einsatz zu bringen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2019 vorgesehen.

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

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

Im Rahmen von Tumorerkrankungen kommt es unter anderem zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. In einem vorangegangenen Projekt wurde festgestellt, dass das Fehlen von einem metabolischen Enzym Lungenkrebs begünstigt bzw. verursacht. Weiters wurde nun erforscht, dass das Nichtvorhandensein dieses Enzyms auch die Funktion von Lungenzellen beeinträchtigt. Zusätzlich wollen wir feststellen, ob das Fehlen dieses Enzyms die Lunge anfälliger gegenüber Umweltgiften macht und/oder auch die Lungenfunktion beeinträchtigt. **Daher wollen wir zusätzlich als Abänderung des ursprünglichen Projektes die körperliche Leistungsfähigkeit sowie Pathogenabwehr dieser Mäuse testen.**

zu erwartender Nutzen: Ziel dieses Projektes ist es zu verstehen, wie sich ein deregulierter Fettstoffwechsel auf die Entstehung von Lungenkrebs auswirkt. In weiterer Folge könnte eine positive Beeinflussung des deregulierten Stoffwechsels zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei Tumorpatienten führen. Möglicherweise könnte auch eine Verringerung des Tumorwachstums bei Patienten erzielt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Verabreichung des Umweltgifts Naphthalen wird die Lungenfunktion beeinträchtigt. Daher wird bei wiederholter Anwendung von Naphthalen eine Dosis gewählt, die zu keiner sichtbaren Beeinträchtigung des Tieres führt. Jedoch können die Tiere im Laufe des Experiments Atemwegsfibrose entwickeln. Die Gabe von Hausstaubmilben führt zu leichter Atemwegsüberempfindlichkeit.

Durch die beantragte Änderung werden zusätzlich 1120 Tiere benötigt. Insgesamt werden nun maximal 3800 Mäuse benötigt, wobei die Untersuchungen als „gering“ oder „mittel“ belastet eingestuft werden (Laufzeit 3 Jahre). Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d. h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen den Gruppen 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.

2. Art und Anzahl der Tiere

3800 Mäuse

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

Vermeidung: Aus ethischen Gründen und Gründen des Tierschutzes werden Tierversuche soweit möglich vermieden und entsprechende Versuche in etablierten Zellkulturmodellen durchgeführt. Weiters sollen gute Versuchsplanung und Recherchen die Tierversuchszahlen auf ein statistisches Minimum beschränken.

Verminderung: In diesen für den medizinischen Fortschritt wichtigen Untersuchungen wird jedoch immer auf eine möglichst geringe Belastung der Versuchstiere geachtet. Außerdem wird großer Wert darauf gelegt, die Projektversuche nur mit jener minimalen Anzahl an Mäusen durchzuführen, die statistisch notwendig ist, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern und den Zuchterfolg zu erhöhen wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Außerdem werden die Tiere regelmäßig auf ihren Gesundheitszustand kontrolliert. Zudem soll durch Mitarbeiterschulungen die Verwendung von neuen, weniger invasiven Methoden gefördert werden.

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

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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuchs ist die Aufklärung der Funktion von Signalwegen in hämatopoetischen Zellen im Hinblick auf ihre Stammzellfunktion, Reifung und Funktion von Immunzellen und Leukämie. Als Modelorganismus dient die Maus, in der durch genetische Veränderungen von spezifischen Signalmolekülen die Funktion dieser in Signalwege analysiert werden kann. Im Detail werden die Interaktion zwischen hämatopoetischen Zellen und Tumorzellen, die Wechselwirkungen zwischen hämatopoetischen Stammzellen und deren Umgebung sowie die Abhängigkeiten unterschiedlicher hämatopoetischer Zellen voneinander untersucht.

zu erwartender Nutzen: Wir erwarten uns eine Aufklärung der Funktionen der spezifischen Signalmoleküle in hämatopoetischen Zellen, im Besonderen, wie diese Stammzellfunktion, Reifung von Immunzellen und Anti-Tumor Funktionen von zytotoxischen T Zellen und NK Zellen beeinflussen. Da Mutationen dieser Signalmoleküle zur Tumorentwicklung (z. B. Leukämie) beitragen, wird unsere Arbeit zum Verständnis des dahinterliegenden molekularen Mechanismus beitragen, was zu neuen Behandlungsansätzen führen kann.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bestrahlungen und Knochenmarkstransplantation belasten die Versuchstiere. Außerdem kann es zu Belastungen durch Tumorwachstum kommen, entweder durch eine genetisch bedingte erhöhte spontane Tumorbildungsrate oder durch Transplantation von Knochenmarkzellen oder Immunzellen von genetisch modifizierten Tieren in Empfängertiere (Rezipienten).

2. Anzahl und Art der Tiere:

3684 Mäuse (*Mus musculus*)

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

Vermeidung: In vitro Methoden können die komplexen Wechselwirkungen und immunologische Vorgänge des Gesamtorganismus nicht simulieren und daher zur Beantwortung der Fragestellungen nicht verwendet werden. Da das Immunsystem nur im Gesamtkontext des lebenden Organismus funktioniert sind die Experimente in Versuchstieren unvermeidbar.

Verminderung: Durch die Ergebnisse von Vorversuchen und statische Methoden wird sichergestellt, dass nur die unbedingt erforderliche Anzahl an Versuchstieren verwendet wird. Ein sequenzieller Versuchsaufbau erlaubt es zudem, die Versuchstierzahl in Abhängigkeit von Teilergebnissen während der Versuchsdurchführung weiter zu reduzieren. Weiters werden die Versuche aufeinander abgestimmt, um die Anzahl an Kontrollgruppen zu reduzieren.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter standardisierten Bedingungen mit freier Bewegungsmöglichkeit gehalten. Sie haben Futter und Wasser ad libitum zur Verfügung und werden von geschultem Personal betreut. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerzen, Krankheitszeichen und jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes kontrolliert und erforderlichenfalls tierschutzkonform getötet.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2019 sowie bis spätestens 29. Februar 2020 vorgesehen.

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

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

Versuchstiere mit gezielten genetischen Veränderungen stellen wertvolle Instrumente für die biomedizinische Forschung dar. Allerdings können manche genetische Veränderungen bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt wird daher die Genehmigung für die Erhaltungszucht von 55 genetisch veränderten Mausstämmen beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind (i) die Erhaltung der Mausstämme über die Projektdauer von 5 Jahren sowie (ii) die systematische Untersuchung der einzelnen Stämme auf mögliche Beeinträchtigungen in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten. Die dazu erforderlichen Untersuchungen sind ausschließlich nicht-invasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen daher keinerlei Belastung für die Tiere dar.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen besteht in der Bereitstellung von Versuchstieren mit ausgewählten genetischen Veränderung für Projekte auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung, sowie die Erhaltung dieser Linien an der lokalen Einrichtung. Ein weiterer Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematisch erhobenen und dokumentierten Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: **17 der 55 beantragten Linien (6.102 Tiere)** tragen genetische Veränderungen, die zwar per se vermutlich keine Belastung für die Tiere bewirken, jedoch Defekte im Immunsystem verursachen. Diese Tiere sind daher einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt, das aber durch spezifiziert pathogenfreie (SPF) Haltungsbedingungen weitgehend minimiert wird. **Zwei Linien (100 Tiere)** entwickelt mit fortschreitendem Alter entzündliche Hautläsionen, deren Auftreten jedoch ein spezifisches Abbruchkriterium darstellen. Die übrigen **37 Linien (14.911 Tiere)** sind genetisch vermutlich unbelastet. Die Bestimmung ihrer genetischen Eigenschaften erfordert jedoch die Entnahme einer Gewebeprobe (Schwanzspitzen bzw. Ohrlochungsbiopsie oder Venenpunktion).

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erhaltung von **55 Mausstämmen**, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von **insgesamt 21.113 Mäusen** beantragt.

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

Vermeidung: Die Nutzer der Einrichtung werden durch das lokale Tierschutzgremium dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht benötigt werden. Solche Stämme sollen im Bedarfsfall neu angeschafft oder kryokonseviert werden.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten sollen auf das nötige Minimum an Individuen beiderlei Geschlechts beschränkt werden, und Nachfolgegenerationen sollen in möglichst großen Zeitabständen gezüchtet werden, ohne jedoch den Verlust eines Stammes durch Überalterung zu riskieren. Tiere, die aus der Erhaltungszucht entstehen und zur weiteren Zucht nicht benötigt werden sollen, soweit möglich, in anderen Projekten weiter verwendet werden.

Verfeinerung: Die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen sind ausnahmslos nicht invasiv bzw. post mortem Untersuchungen. Die Genotypisierung soll, soweit praktikabel, an den Gewebebiopsien durchgeführt werden, die im Zuge der Kennzeichnung durch Ohrlochung ohnehin anfallen.

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

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

Das menschliche Immunsystem hat die wichtige Aufgabe, den Körper vor Krankheitserregern und Fremdstoffen zu schützen. Die Immunantwort muss aber sorgfältig reguliert werden, da Fehlreaktionen des Immunsystems die Ursachen vieler Erkrankungen, wie z. B. chronischentzündliche Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen, sein können. Das primäre Interesse unserer Forschungsgruppe gilt der Erforschung der Rolle von metabolischen Mechanismen in der Immunzellfunktion. Im Rahmen unserer Studien benutzen wir mehrere transgene (knockout) Mäuse um die Bedeutung zentraler Regulatoren von Stoffwechselfunktionen auf das Funktionieren von Immunzellen zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Untersuchungen ist es zum einen die Wechselwirkungen zwischen Stoffwechsel und Immunsystem besser zu verstehen und zum anderen Interventionsmöglichkeiten durch die Kenntnis dieser Wechselwirkungen zu eröffnen. Mit den gewonnenen Erkenntnissen hoffen wir die Zusammenhänge zwischen Stoffwechsel und Immunsystem besser zu verstehen, genauer, welchen Einfluss „Hunger“ auf das Immunsystem hat.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden in einer Reihe immunologisch relevanter Fragestellungen untersucht, zu denen auch Infektionen mit potentiell tödlichem Ausgang gehören. Um den Tieren hierbei jedoch unnötiges Leiden zu ersparen werden sie engmaschig überwacht und bei genau definierten Abbruchkriterien aus dem Versuch genommen. Weiters wird an den Tieren ein steriles Entzündungsmodell durchgeführt, wobei bakterielle Bestandteile verabreicht werden, die Tiere entwickeln Krankheitssymptome ähnlich einer Grippe. Außerdem werden Impfstudien an den Tieren durchgeführt sowie durch fettige Nahrung eine Fettsucht herbeigeführt. Um die Gene der Mäuse zu untersuchen, wird allen eine kleine Gewebeprobe am Schwanz entnommen woraus DNA isoliert wird, dies stellt für die Tiere jedoch kaum eine Belastung dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesem Projekt werden, bei voller Charakterisierung aller Genotypen, 1586 Mäuse unterschiedlichen Genotyps für Experimente verwendet.

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

Es sind bereits alle Stimulationsversuche an isolierten humanen Immunzellen in vitro durchgeführt, sodass eine Tierbelastung hintangestellt werden konnte.

Verminderung: Jedes Experiment wird unter standardisierten und international anerkannten Versuchsbedingungen durchgeführt, und die experimentellen Schwankungen zu reduzieren. Damit wird sichergestellt, dass, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, die Tierzahl so niedrig wie möglich gehalten werden kann.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem sogenannten „enriched environment“ (Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen, etc.) gehalten. Die Tiere werden während der Haltung und während eines Versuches regelmäßig beobachtet und für jeden experimentellen Ansatz werden auch klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

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

Das Bronchuskarzinom ist eine der häufigsten Todesursachen in Europa und eine effiziente Therapie im metastasierten Stadium der Erkrankung existiert nicht. Der vorliegende Tierversuch hat daher das Ziel, die Effekte einer Hemmung oder Überexpression von ANGPTL-4, eines im Tumor vorkommenden Faktors, zu untersuchen, um dessen Auswirkungen auf das Tumorstadium und das Metastasierungsverhalten des Bronchuskarzinoms zu untersuchen.

zu erwartender Schaden: In den Versuchen soll das Tumorstadium von Bronchuskarzinomzellen und von einer aus der Maus isolierten, metastatischen Zelllinie in Nacktmäusen etabliert werden. In weiterer Folge soll das Potential dieser Zellen hinsichtlich des primären Tumorstadiums und der Metastasierungsrate untersucht werden. Nach den Tierversuchen wird das Tumorgewicht bestimmt und es werden RNA/Proteinanalysen und immunhistochemische Untersuchungen des Tumorgewebes durchgeführt. Zur Beurteilung der Metastasenbildung sollen zudem die Organe (Lymphknoten, Lunge, Leber, Niere und Hirn) entnommen und immunhistochemisch bzw. zellbiologisch auf Metastasen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die zu erwartenden Resultate sollen das Wissen um die bis dato unklare Rolle von ANGPTL-4 bei Wachstum und Metastasierung des Bronchuskarzinoms erweitern und idealerweise neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung des Bronchuskarzinoms aufzeigen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im vorliegenden Tierversuch werden 234 athymische Nacktmäuse verwendet.

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

Im Sinne der „3R“ werden die Tiere für Untersuchungen für mehrere Fragestellungen gleichzeitig verwendet. Es werden sowohl die Auswirkungen auf das Primärtumorstadium und die Metastasierung des Tumors untersucht. Dadurch kann der Erkenntnisgewinn aus dem Tierversuch maximiert werden und gleichzeitig die Anzahl der Versuchstiere reduziert werden.

Vermeidung: Eine Vermeidung des beantragten Tierversuchs ist nicht möglich, da die Fragestellungen nur in vivo zu beantworten sind.

Verminderung: Das verwendete Tiermodell ist ein gut etabliertes und akzeptiertes Tumormodell, das Versuche unter standardisierten Bedingungen ermöglicht, die zu einer Verminderung der Streuung der Ergebnisse führen und somit die Zahl der notwendigen Tiere reduziert. Durch die Vorkenntnisse aus mehreren anderen Tierversuchen, kann die Zahl der Tiere zusätzlich gering gehalten werden, da die bereits erhobenen Daten für den vorliegenden Versuch genutzt werden können.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt, der Stress der Versuchstiere wird minimal gehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2018 sowie bis 30. November 2020 vorgesehen.

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

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

Die Gedächtnisbildung beruht auf der Plastizität der synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronen im Gehirn. Unterschiedliche Gedächtnissysteme, zum Beispiel jene für verbale oder räumliche Informationen, werden überwiegend in der linken respektive rechten Gehirnhälfte verarbeitet. Ziel des vorliegenden Projekts ist die Analyse der Lokalisation und Funktion von Neurotransmitter-Rezeptoren und Ionenkanälen, den Schlüsselmolekülen in der Mediation synaptischer Plastizität, in bestimmten Gehirnregionen - dem Cerebellum, der Amygdala und dem Hippokampus - sowie die Untersuchung der Entwicklung der Links-Rechts-Asymmetrie der Synapsen im Gehirn und deren Rolle bei der Lateralisation der Gehirnfunktion.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis über die Ausbildung des Gedächtnisses im Gehirn ist von entscheidender Bedeutung für die effektive Behandlung von Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen, wie Demenz und mentaler Retardierung/Entwicklungsstörung. Die im Zuge des Projekts durchzuführenden Versuche an Nagetieren dienen der Identifizierung der neuronalen Pfade, die bei der Bildung unterschiedlicher Gedächtnissysteme eine zentrale Rolle spielen, und der Untersuchung der synaptischen Mechanismen, die zu dauerhaften Veränderungen der Neurotransmission in diesen Nervenbahnen führen. Des Weiteren werden die Unterschiede in der synaptischen Struktur und der Distribution der Schlüsselmoleküle zwischen der linken und rechten Hemisphäre der Nagetiere analysiert. Mäuse und Ratten werden als Tiermodelle für die Gedächtnisbildung und Links-Rechts-Asymmetrie unter Einbindung von Verhaltensparadigmen und neurochirurgischen Eingriffen am Gehirn herangezogen, einschließlich der Injektion von Markierungssubstanzen, chemischen Fixierungsverfahren und Proteinprobenvorbereitungen, die potentielle Belastungen und Dezimierungen unter der Versuchspopulation hervorrufen können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Wir verwenden hauptsächlich kurz dauernde, sehr gut etablierte Operationsmethoden, des Weiteren Organentnahmen um histologische Schnitte anzufertigen. Eine der angewandten Methoden ist außerdem der Blutentzug in tiefer Narkose - die Tiere wachen nicht mehr auf, das Blut wird dabei durch ein Fixationsmittel ersetzt. Ein Schwerpunkt der Methodik sind außerdem noch

einige gute etablierte Verhaltensanalysen die nicht invasiv sind und daher keinerlei Schmerzen für die Tiere verursachen. Höchster zu erwartender Schweregrad: mittel

2. Art und Anzahl der Tiere

Ratten: 310

Mäuse 14275

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

Vermeidung: Wann immer dies möglich ist, werden Tierversuche durch In-silico-Modellierungen oder die Informationsgewinnung aus öffentlich zugänglichen Daten ersetzt. In vielen Fällen handelt es sich jedoch um Experimente, die spezifisch für bestimmte Gedächtnisparadigmen sind und auf hochsensiblen quantitativen Erhebungen beruhen, die sich weder ersetzen noch auf andere Weise generieren lassen.

Verminderung: Die Versuchskonzeption ist so ausgerichtet, dass die Anzahl der beteiligten Tiere auf ein Minimum beschränkt werden kann. Für die Untersuchung der neuronalen Pfade und der in den Prozessen involvierten Schlüsselmoleküle werden die unterschiedlichen Gehirnregionen daher möglichst simultan untersucht. Um die Zahl der erforderlichen Versuchstiere weiter zu reduzieren, können bei ein und demselben Tier verschiedene Markierungstechniken für verschiedene Zwecke angewandt werden. Für den Erhalt statistisch valider Versuchsergebnisse wird durch die Verwendung hochsensibler quantitativer Messungen mit weniger Variablen als bei konventionellen Studien das Minimum an Tieren eingesetzt. Zunächst wird das Datenmaterial von drei Tieren ausgewertet und geprüft, ob die gewonnenen Informationen für die Bestimmung statistisch signifikanter Unterschiede ausreichend sind. Im positiven Fall kann die Erhebung mit der Mindestanzahl an Tieren beendet werden. Im negativen Fall wird die Anzahl der Tiere zur Feststellung statistisch relevanter Differenzen zwischen den Versuchsgruppen auf sechs erhöht. Für Verhaltensexperimente wird üblicherweise eine größere Zahl an Tieren benötigt. Da die Versuche hier mit kleinen Tiergruppen durchgeführt werden, können die Daten aus der ersten Testreihe herangezogen werden, um vor der Einbeziehung weiterer Versuchstiere bereits etwaig vorhandene zuverlässige und statistisch aussagekräftige Daten zu identifizieren. Darüber hinaus wird in diesem Projekt auf modernste technische Erkenntnisse zurückgegriffen, sowohl in Bezug auf chirurgische Verfahren als auch auf verhaltensgestützte Methoden. Somit kann gewährleistet werden, dass die Zahl der Versuchstiere so gering wie möglich gehalten und das Auftreten und Ausmaß

unnötiger Belastungen während der Versuchsabläufe für die Tiere weiter reduziert wird.

Verfeinerung: Regelmäßige Rücksprachen mit dem veterinärmedizinischen Personal sollen zur weitergehenden Verbesserung des Versuchsprotokolls beitragen. Es werden alle erforderlichen Maßnahmen gesetzt, um die chirurgischen und verhaltensorientierten Paradigmen zu vereinfachen und so die Versuchstierbeanspruchung zu minimieren. Zudem soll die Dauer der chirurgischen Eingriffe am lebenden Objekt durch verbesserte und optimierte Fähigkeiten der Durchführenden und den ausschließlichen Einsatz von hierfür speziell geschultem Fachpersonal verringert werden.

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

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

Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Todesursache in der alternden westlichen Gesellschaft. Jeder vierte Mensch leidet unter Bluthochdruck und jeder fünfte Mensch über 65 Jahre hat ein erhöhtes Risiko für die sog. diastolische Herzmuskelschwäche. Obwohl die diastolische Herzinsuffizienz heute diagnostiziert werden kann, gibt es bislang keine wirksame Behandlung, hauptsächlich weil unsere Kenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen lückenhaft sind. Rezente Studien zeigen vielversprechende kardioprotektive Effekte der Kalorienrestriktion (Nahrungsentzug durch verschiedene Diäten), die aber auf dem Niveau der gesamt Population schwer implementierbar ist. Andererseits wird eben mit Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen eine gesundheitsfördernde Ernährungsweise getestet, bei der eine positive Wirkung auf die Herzalterung, den Allgemeinzustand wie auch die Lebensspanne erwartet wird. Eine mögliche therapeutische Gabe von Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen zielt in weiterer Folge auch auf eine Translation in klinischen Studien und damit direkter Nutzen für den Menschen ab. Ziele des Projektes sind (1) kardiovaskuläre Effekte verschiedene Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf die Entwicklung, Prävention und Therapie der altersassoziierten und Hypertonie-induzierten diastolischen Herzinsuffizienz in vivo zu untersuchen, und (2) die zugrundeliegenden Mechanismen der Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen auf Bluthochdruck, diastolische Herzinsuffizienz und Herzmuskelsteifigkeit zu erforschen.

zu erwartender Nutzen: Ausgewählte Tiermodelle sind einzigartig in dem sie rekapitulieren viele klinisch-relevante Symptome der diastolische Herzinsuffizienz, die in der gleichen Form auch bei Menschen vorkommen. Eine Prävention und Therapie mit Kalorienrestriktion nachahmenden Substanzen hätte gegenüber allen gängigen Medikamenten den Vorteil, dass diese auf alle relevante Organe (systemisch) schützend wirken und ein breites Wirkungsspektrum zeigen. Wir erwarten durch die Gabe von diesen Substanzen diastolische Herzmuskelschwäche in diesen Tieren zu verringern. Die Erkenntnisse können auch neue molekulare und zelluläre Mechanismen aufdecken, die zu einem besseren Verständnis der Bluthochdrucksenkung, der diastolischen Herzinsuffizienz und einen neuen Nahrungsbasierten Ansatz gegen diese und potenziell auch andere kardiovaskulären Krankheiten führen. Die Verbesserung der altersbedingten und Hypertonie-induzierten

diastolischen Dysfunktion durch Kalorienrestriktion nachahmende Substanzen könnte sich langfristig in einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten und insbesondere eines gesunden Alterns bei Menschen widerspiegeln. Dies ist wissenschaftlich von großer Bedeutung und wäre ein Meilenstein in der Entwicklung einer neuartigen Prävention- und/oder Therapiemethode für arterielle Hypertonie und menschliche diastolische Herzmuskelschwäche.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes werden sowohl nicht invasive als auch invasive Eingriffe in Narkose als terminaler Versuch durchgeführt, die für die Tiere belastend sind, wobei minimale Ängste und Stress und Schmerz zuverlässig hergestellt werden können. Zudem ist es zu erwarten, dass sich in einem Tiermodell früh im Leben durch salzreiche Diät und eine angeborene Neigung zum Hochblutdruck eine Nierenschädigung entwickelt, die in diastolische Herzinsuffizienz einhergeht. Kalorienrestriktion-nachahmenden Substanzen sollen allgemein Gesundheitsstatus verbessern und somit diese Effekte signifikant reduzieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt **476 Mäuse** und 72 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Herzinsuffizienz ist ein Syndrom, das nur in vivo auftritt. Ein in vitro Modell für die dabei stattfindenden chronischen Veränderungen existiert nicht. Daher ist für die Projektarbeit der Tierversuch unverzichtbar. Der positive Effekt dieser Substanzen auf die Lebenserwartung von einfachen Organismen wurde untersucht. Erst nachdem das positiv bewertet werden konnte, besteht die Möglichkeit die Substanzen im Versuchstier mit allen klinisch-relevanten Symptomen der diastolischen Herzinsuffizienz zu testen.

Verminderung: Abgeleitet aus unseren bisherigen Erfahrungen wird versucht die Anzahl der Tiere 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. Gleichzeitig werden in allen Versuchen mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material für analytische Zwecke optimal zu nutzen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

Verfeinerung: Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnels zur Verfügung gestellt. Alle Versuche werden ausschließlich von sachkundigem und geschultem Personal durchgeführt. Alle Methoden sind standardisiert und etabliert um den Stress, Ängste und Unwohl der Tiere zu vermeiden und die Belastung zu minimieren.

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

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

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

Die ansteigende Fettleibigkeit ist für die dramatische Häufung von Atherosklerose und Typ 2 Diabetes mellitus verantwortlich. Die momentan verfügbaren therapeutischen Strategien gegen dieses kardiovaskuläre Risiko sind nicht ausreichend, da die zellphysiologischen Ursachen nur ungenügend verstanden sind. Eine Störung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität sind jedenfalls zwei prominent diskutierte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2. Zusätzlich hat sich rezent gezeigt, dass eine chronische Entzündung, welche im Wesentlichen durch entzündliche Makrophagen im viszeralen (intraabdominalen) Fett vorangetrieben wird, die eine Glukoseintoleranz und eine Insulinresistenz begünstigen bzw. auslösen. Die zugrundeliegenden zellulären Moleküle in Makrophagen, die die Entzündung und den Glukosemetabolismus regulieren, sind jedoch nur unzureichend erforscht. Die Projektidee zielt darauf ab, die Rolle von Signaltransduktionswegen in Makrophagen zu erforschen, die die Glukosetoleranz und die Insulinsensitivität steuern. Die Erforschung der Signaltransduktionswege, die in Makrophagen den Stoffwechsel regulieren, lassen neue therapeutische Ansätze erwarten, um metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen künftig besser verstehen und auch behandeln zu können. **In dieser Erweiterung des ursprünglichen Antrages soll auch noch die Rolle der untersuchten Signalwege in einem kolorektalen Tumormodell untersucht werden. Dabei wird auch der Einfluss einer Strahlungstherapie analysiert.**

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse: 572 Tiere (Stamm C57BL/6)

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

Alle Experimente dieses Projektes wurden unter Einhaltung des „3R“-Prinzips geplant. Zu dieser Fragestellung gibt es keine in-vitro Alternativen (Vermeidung nicht möglich). Um die Streuung der Versuchsergebnisse zu minimieren, werden die Haltungs- und Versuchsbedingungen optimal standardisiert und Littermates als Kontrolltiere eingesetzt. Zur Einschränkung der Belastung wurden außerdem stringente Abbruchkriterien definiert. Die Studien werden engmaschig überwacht und kontrolliert.

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

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

Das Ziel dieses Projekts ist es, die Rolle eines Proteins anhand eines Mausmodells in der Entwicklung und Progression von Anaplastischen-Großzelligen Lymphomen zu untersuchen. Diese bestimmte Art eines Lymphoms tritt im Menschen meist bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und wird in 50% aller Fälle von einem Tumor förderndem Fusionsprotein verursacht. Wir haben in früheren Experimenten und mehreren Vorversuchen ein Protein identifiziert, das eine wichtige Rolle in der Lymphom Entstehung spielt. In den jetzt geplanten Tierversuchen, sollen 5 wichtige Fragen geklärt werden: 1. Was ist der molekulare Signalweg in welches unser identifiziertes Protein involviert ist? 2. Wie groß ist der Einfluss der zellulären Umgebung auf das Tumorwachstum? 3. Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Tumorentstehung? 4. Können bildgebende Verfahren den Disseminationszeitpunkt der Lymphome bestimmen? 5. Können Xenograft Modelle mit humanen Zelllinien in der Maus molekulare Mechanismen weiter klären? Unsere Ergebnisse aus dieser Studie haben einen besonders wichtigen Einfluss auf die Humanmedizin, da derzeit eine klinische Studie mit Angriffspunkt des von uns untersuchten Proteins durchgeführt wird.

zu erwartender Nutzen: Dieses Projekt hat direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit, da bereits eine klinische Studie basierend auf unseren Daten begonnen wurde. Unsere Experimente werden unterstützend in der Klärung des molekularen Signalwegs und der Wirkungsweise der in Kombinationstherapie verwendeten Medikamente sein. Im Weiteren wird unsere Studie wichtige Einblicke in die Funktion der Tumorumgebung in der Lymphom Entstehung geben, über das bis heute relativ wenig bekannt ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der maximale Schaden für die betroffenen Versuchstiere wird als schwer angegeben, da das verwendete Mausmodell viele Aspekte der menschlichen Erkrankung widerspiegelt und einen rasch wachsenden Thymus-Tumor zur Folge hat. Durch genaues Überwachen des Gesundheitszustandes und der Tumorgroße der Versuchstiere wird versucht die Dauer der Belastung so kurz als möglich zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Mäuse unterschiedlichen Genotyps: Gesamtzahl der Mäuse für experimentelle Studien für 5 Jahre Studiendauer: **insgesamt 1328 Mäuse**

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

Vermeidung: Durch vorherige Durchführung von Laborversuchen, Auswertungen von bereits vorhandenen humanen Daten und Überlebensstatistiken von Patientendaten konnte bereits eine Beteiligung des zu untersuchenden Proteins in der Lymphomentstehung festgestellt werden. Unser Ziel ist es, so viele Experimente wie möglich in Maus und/oder humanen Zelllinien mittels gentechnischen Manipulationsmethoden durchzuführen um die Anzahl an tatsächlichen Versuchstieren gering zu halten. Außerdem werden wir die betroffenen Versuchstiere mittels bildgebenden Verfahren auf die Tumorentstehung und Dissemination untersuchen. Diese Methoden werden uns helfen in Zukunft die Tumore schneller zu erkennen und dementsprechend rascher auf die Auswirkungen für das Versuchstier reagieren zu können.

Verminderung: Die Anzahl der Studientiere wurde durch Berechnung der Stichprobengröße ermittelt. Weiterhin wird die Streuung der Ergebnisse durch Standardisierung der Haltungsbedingungen und der Methodik so gering wie möglich gehalten und so die Anzahl der Tiere auf das erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: Die Analyse der transgenen Mäuse wird mit der Beteiligung anderer hochkarätiger Experimentatoren/Kooperationspartner durchgeführt, die umfangreiche Kenntnisse in der jeweils erforderlichen experimentellen Arbeit besitzen.

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

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

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

Versuchstiere mit gezielten genetischen Veränderungen stellen wertvolle Instrumente für die biomedizinische Forschung dar. Allerdings können manche genetische Veränderungen bereits ohne experimentelle Eingriffe Gesundheit und Wohlbefinden der Versuchstiere beeinträchtigen. Solange für einen konkreten Stamm diese Möglichkeit nicht durch systematische Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, ist ihre Zucht und Haltung genehmigungspflichtig. Im gegenständlichen Projekt wird daher die Genehmigung für die Erhaltungszucht von 24 genetisch veränderten Mausstämmen beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind (i) die Erhaltung der Mausstämme über die Projektdauer von 5 Jahren sowie (ii) die systematische Untersuchung der einzelnen Stämme auf mögliche Beeinträchtigungen in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten. Die dazu erforderlichen Untersuchungen sind ausschließlich nicht-invasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen daher keinerlei Belastung für die Tiere dar.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen besteht in der Bereitstellung von Versuchstieren mit ausgewählten genetischen Veränderung für Projekte auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung, sowie die Erhaltung dieser Linien an der lokalen Einrichtung. Ein weiterer Nutzen besteht in einer von kompetentem Fachpersonal systematisch erhobenen und dokumentierten Erhebung der möglichen Beeinträchtigungen dieser Tiere durch ihre spezifischen genetischen Veränderungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: 17 der 24 beantragten Linien (**10650 Tiere**) tragen genetische Veränderungen, die zwar per se vermutlich keine Belastung für die Tiere bewirken, jedoch Defekte im Immunsystem verursachen. Diese Tiere sind daher einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt, das aber durch spezifiziert pathogenfreie (SPF) Haltungsbedingungen weitgehend minimiert wird. Die übrigen 7 Linien (**3450 Tiere**) sind genetisch vermutlich unbelastet. Die Bestimmung ihrer genetischen Eigenschaften erfordert jedoch die Entnahme einer Gewebeprobe (Schwanzspitzen- bzw. Ohrlochungsbiopsie oder Venenpunktion),

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Erhaltung von 24 Mausstämmen, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von **insgesamt 14100 Mäusen** beantragt.

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

Vermeidung: Die Nutzer der Einrichtung werden durch das lokale Tierschutzgremium dahingehend beraten, keine Stämme zu erhalten, die in absehbarer Zeit nicht benötigt werden. Solche Stämme sollen im Bedarfsfall neu angeschafft oder kryokonserviert werden.

Verminderung: Nicht vermeidbare Erhaltungszuchten sollen auf das nötige Minimum an Individuen beiderlei Geschlechts beschränkt werden, und Nachfolgenerationen sollen in möglichst großen Zeitabständen gezüchtet werden, ohne jedoch den Verlust eines Stammes durch Überalterung zu riskieren. Tiere, die aus der Erhaltungszucht entstehen und zur weiteren Zucht nicht benötigt werden sollen, soweit möglich, in anderen Projekten weiter verwendet werden.

Verfeinerung: Die Erhebung der durch die genetischen Veränderungen verursachten Belastungen sind ausnahmslos nicht invasiv bzw. post mortem Untersuchungen. Die Genotypisierung soll, soweit praktikabel, an den Gewebenbiopsien durchgeführt werden, die im Zuge der Kennzeichnung durch Ohrlochung ohnehin anfallen.

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

Auch in der heutigen Zeit der modernen Medizin stellt die Operation an der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) einen der anspruchsvollsten und risikoreichsten chirurgischen Eingriffe dar. Ein häufiges Problem nach solch einer Operation ist die Pankreasfistel, also der Austritt von aggressiven Verdauungssäften, beispielsweise an der Schnittfläche des Organs. Diese Pankreasfistel kann wiederum potenziell lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Bauchfellentzündung, Sepsis, Abszess oder Blutung nach sich ziehen. Um einer Pankreasfistel vorzubeugen, wurden in den vergangenen Jahrzehnten verschiedene Operationstechniken untersucht, verglichen und verfeinert. Außerdem wurden unterschiedliche Materialien, wie beispielsweise Gewebekleber oder Blutstillungsfließ, an der Bauchspeicheldrüse angebracht, und man versuchte, die Schnittfläche mit körpereigenem Gewebe abzudecken. Bislang konnte dennoch keine zufriedenstellende Reduktion der Fistelraten erzielt werden. Um den pathophysiologischen Hintergrund der Fistelentstehung besser verstehen und folglich diverse innovative Ansätze in der Vorbeugung und Therapie der Pankreasfistel im experimentellen setting untersuchen zu können, ist die Erlernung eines geeigneten Tiermodells wünschenswert. Es soll nun bei maximal 74 Ratten eine Leckage am Pankreas hergestellt werden, indem die Bauchhöhle eröffnet und das linksseitige Pankreas unter Mitnahme der Milz entfernt wird. In den darauffolgenden Tagen werden die Tiere engmaschig überwacht und Untersuchungen von Blut und Bauchwasser vorgenommen, um das Bestehen einer Fistel zu bestätigen. Bei zu erwartenden Schmerzen aufgrund der Entzündung erhalten die Tiere ausreichend Schmerzmittel. Leichtgradige oberflächliche Wundheilungsstörungen können behandelt werden, bei schwereren Wunddefekten oder Zeichen schwerster Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes wird eine vorzeitige Euthanasierung vorgenommen. Ansonsten erfolgt die Tötung der Tiere mittels Überdosierung von Narkosemitteln 4, 6, 8 und 10 Tage nach der Operation. Der Bauch kann anschließend untersucht und die Bauchspeicheldrüse feingeweblich aufgearbeitet werden.

zu erwartender Nutzen: Das Pankreasfistelmodell soll dazu dienen, innovative Präventions- bzw. Therapiestrategien zu untersuchen. Beispielsweise ermöglicht das Modell die Anwendung systemisch sowie lokal applizierbarer Substanzen, sowie die Beurteilung inflammatorischer Prozesse am Organ bei Fistelung. Ziel ist es, Materialien

und Methoden zu erproben, welche das Risiko einer Pankreasfistel nach Operation vermindern und dadurch die Morbidität senken.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Aufgrund des Austretens enzymhaltiger Verdauungssäfte sind entzündliche Prozesse rund um das Pankreas zu erwarten. Entsprechend dem teils schweren Krankheitsbild beim Menschen können Sepsis, Abszesse oder Blutungen resultieren. Die Tiere werden engmaschig überwacht und erhalten durchgehend Schmerzmedikation. Weiters besteht auch für die sham-OP Gruppe das Risiko einer Wundheilungsstörung oder eines Infektes nach Laparotomie. Zur Etablierung des Pankreasfistelmodelles sollen männliche Sprague Dawley Ratten verwendet werden. Die Anzahl der Tiere wird entsprechend den Ergebnissen angepasst und so gering wie möglich gehalten. Zu den bereits genehmigten 62 Versuchstieren sollen maximal 12 weitere Ratten für Experimente mit verlängertem Beobachtungszeitraum (4, 6, 8 und 10 Tage) benötigt werden. Sollte bereits nach Operation von weniger Tieren ein signifikantes Ergebnis vorliegen, so kann die Modelletablierung früher abgeschlossen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

74 Ratten

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

Vermeidung, Verminderung, Verfeinerung: Erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche unter Standardbedingungen in Temperatur-kontrollierten Räumen mit entsprechender Luftzirkulation und 12-Stunden Tag-Nacht- Rhythmus, werden die Tiere einem Operationsarm zugeteilt und unter adäquater Anästhesie und Analgesie operiert. Eine standardisierte Vorgehensweise bei der Operation (zB Mitnahme der Milz) soll die Vergleichbarkeit und Reduktion der Versuchstieranzahl auf die notwendige Mindestzahl sicherstellen. Postoperativ werden die Ratten einzeln untergebracht, um gegenseitige Verletzungen zu vermeiden. Es wird auf eine konstante Körpertemperatur und ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet und die Tiere bleiben unter regelmäßiger Beobachtung und kontinuierlicher Schmerztherapie. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 2019 vorgesehen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Mit Hilfe der geplanten Experimente werden wichtige Erkenntnisse über Ökosystemprozesse erwartet, die über ein besseres Verständnis der Rolle von Wirts-Vektor-Parasiten Interaktionen in urbanen Ökosystemen entlang eines menschlichen Landnutzungsgradienten (d. h. rural zu urbanen Landschaften) Aufschluss geben werden. Diese Erkenntnisse können sowohl für eine Optimierung von Schutzstrategien für den Erhalt von Ökosystemen und den Schutz von Wildtierpopulationen herangezogen werden, als auch für eine Weiterentwicklung der Konzepte, wie andere verwandte Wirt-Vektor-Parasitensysteme (z. B. humane Malaria, Borreliose, West-Nile-Virus, etc.) durch menschliche Landnutzung beeinflusst werden. Aufgrund der zu erwartenden Ergebnisse und deren Nutzen, halten wir die geplanten Versuche für ethisch vertretbar und von wesentlicher Bedeutung für die Lösung wissenschaftlicher Fragestellungen. Die Bearbeitung des Projektes wird dem Gemeinwohl dienen, indem rural-urbane Gradienten langfristig auf solche Bedingungen angeglichen werden können, unter welchen u. U. weniger Krankheitserreger übertragen werden können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schäden durch den Versuch sind nicht zu erwarten. Der einzige Effekt ist gering und vorübergehend durch das Einstechen der Kanüle zur Blutabnahme bedingt. Dies ist als Kurzzeitstress von kurz anhaltender Dauer und für die Individuen insgesamt als gering zu bewerten. Jedem Individuum wird einmal Blut abgenommen (individuelle Beringung garantiert, dass weitere Blutabnahme des gleichen Individuums vermieden wird). Die Bearbeitung pro Vogel von Fang bis zum Freilassen dauert i.d.R. nicht länger als 5 Minuten. Weitere Schmerzen, Leiden oder Schäden der Versuchstiere sind nicht zu erwarten. Es handelt sich um wildlebende Tiere die weder extra gezüchtet werden, noch irgendwie vorher oder anschließend für andere Versuche genutzt werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Kohlmeisen (*Parus major*), insgesamt 1314 Individuen.

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

Vermeidung: Da sich unser Untersuchungssystem mit wildlebenden Individuen in einer Naturlandschaft befasst, würde jeder Versuch, dies durch künstliche System oder in Gefangenschaft gehaltener Individuen zu ersetzen, zumindest verfälschen und

den Aspekt „menschliche Landnutzung“ (d. h. Urbanisierung) nicht abbilden. Von daher ist es unerlässlich das System im Freiland zu studieren. Sobald das statistische Mindestmaß in Anzahlen pro Klasse erreicht ist (80 erfolgreiche Blutabnahmen pro Klasse und Jahr), wird keinem weiteren Individuum in dieser Konstellation Blut abgenommen.

Verminderung: Durch „best practice“ und Schulungen zu sachgerechter Handhabung für alle MitarbeiterInnen werden die potentiellen Beeinträchtigungen auf das absolut mögliche Mindestmaß beschränkt. Zusätzlich wird jedem Individuum nur einmal Blut abgenommen.

Verfeinerung: Weitere Tierarten, die ggf. weniger Schmerzen empfinden stehen in dem Wirt-Vektor-Parasiten Interaktionssystem (Haemosporidien, Borreliose, etc.) nicht zur Verfügung, da Invertebraten z. B. nicht durch dieses System betroffen sind.

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

Patientinnen mit chronischer Polyarthrititis sind häufig von kardiovaskulären Begleiterkrankungen mit frühzeitiger Todesfolge betroffen. Die genauen Mechanismen kardiovaskulären Veränderungen bei chronischen Autoimmunerkrankungen sind bislang wenig untersucht. In dieser Studie wird der Einfluss chronischer Entzündungsbedingungen auf das Herzgewebe und die Herzfunktion in einem Arthritismausmodell detailliert untersucht. Außerdem wird der Verlauf sowie die Erholung nach Induktion eines akuten Herzinfarkts in diesem Modell untersucht.

zu erwartender Nutzen: Neue Erkenntnisse über die Effekte und Mechanismen chronischer Entzündungsprozesse auf die Herzfunktion per se als auch auf den Verlauf nach einem Herzinfarkt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer mittleren bis zu schweren Belastung durch die Gelenkentzündungen der Tiere sowie einer mittleren Belastung bei einem Teil der Tiere durch eine Operation am Herzen unter Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

128 Mäuse unterschiedlichen Genotyps

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

Vermeidung: Die gestellten Projektziele können nicht durch Ersatzmethoden wie in vitro Versuche ersetzt werden und dienen unmittelbar neuer klinischer Erkenntnisse.

Verminderung: Im Rahmen dieses Projektes wird die Zahl der Tiere entsprechend einer genauen Fallzahlberechnung (Poweranalyse) so gering wie möglich gehalten. Außerdem tragen die standardisierten Versuchs- und Haltungsbedingungen maßgeblich zu einer geringen Streuung der Versuchsergebnisse und somit zur Verringerung der Tieranzahl bei.

Verfeinerung: Die in dieser Studie verwendeten Modelle sind seit Jahren an der Abteilung sehr gut etabliert und optimiert. An der Verbesserung der Durchführung wird stetig weitergearbeitet.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. September 2018 sowie bis spätestens 30. September 2020 vorgesehen.

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 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. Lipid-spaltende 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 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. 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

Tiere (Mäuse): 3040

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 extrahepatischem 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 (oben angeführten) 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 sowie bis spätestens 31. Dezember 2020 vorgesehen.

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

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

Unsere Forschungsgruppe ist an der Bedeutung des Protocadherins MUCDHL und des JAK-STAT Signalweges bei der Entstehung von Leberkrebs und Darmkrebs interessiert. Im Rahmen der Forschungsprojekte werden Mäuse mit konditionalen Allelen der Gene MUCDHL (nicht publiziert), STAT1 und STAT3 mit spezifischen Cre-transgenen Mäusen verpaart um MUCDHL/STAT1/STAT3 in Hepatozyten, intestinalen Epithelzellen oder Makrophagen zu deletieren. Die resultierenden konditionalen knock-out Mäuse werden dann für Hepatoprotektions- und Tumorinduktionsexperimente verwendet. Etliche der im Rahmen solcher Studien gewonnenen Resultate wurden in einschlägigen Publikationen veröffentlicht. Das Ziel dieses zusätzlichen Projektzweigs ist das Verständnis der am Dickdarm (Rektum und distales Colon) Strahlenapplikation induzierten lokalen und systemischen Immunreaktion. Durch Aktivierung der körpereigenen Abwehr können die Immunzellen in der Krebsabwehr stimuliert und trainiert werden, bis hin zu einem „impfähnlichem“ Effekt. Es sind sowohl lokale als auch periphere Remission beschrieben, jedoch in unterschiedlichen Untersuchungssettings. Es wird hier ein systematisches Konzept festgelegt, um ein standardisiertes Bestrahlungsprotokoll zu erarbeiten.

zu erwartender Nutzen: Das erarbeitete, immunstimulierende und tumorreduktive Bestrahlungsprotokoll kann im Rahmen eines klinischen Studiensettings im Menschen angewandt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es wird streng darauf geachtet, dass eine maximal mittelgradige Belastung nicht überschritten wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Tierzahl von 1350 Mäusen auf 1550 Mäuse.

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

Vermeidung: Wenn die wissenschaftliche Fragestellung durch alternative in vitro Methoden abgedeckt werden kann, wird von in vivo Experimenten Abstand genommen.

Verminderung: Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung mit Tierexperimenten können wir Zucht und experimentelle Verfahren möglichst effizient und mit geringer Belastung durchführen, was zu einer Reduktion der benötigten Tierzahlen führt.

Mauslinien die nicht in Verwendung sind werden archiviert, um Tierzahlen durch eine Erhaltungszucht zu reduzieren. Bei der Durchführung der in vivo Versuche liegt das Hauptaugenmerk auf den standardisierten Bedingungen, v.a. Haltung (geregelter Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur, Nistmaterial und Beobachtung (Einhaltung der vordefinierten Abbruchkriterien, um unnötigere Belastungen oder Schmerzen zu vermeiden; die Tiere werden schmerzlos eingeschläfert).

Verfeinerung: Vor der Anwendung der tierexperimentellen Methoden wird die wissenschaftliche Literatur nach methodischen Verbesserungen durchsucht die eine geringere Belastung für die Versuchstiere bedeuten

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

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

Die erfolgreiche Abwehr bakterieller Erreger erfordert ein Zusammenspiel verschiedener Zellen des Immunsystems. Sowohl diese Abwehrzellen als auch Pathogene benötigen Eisen für ihre Stoffwechselprozesse. Daher unterliegt Eisen im Körper strengen Regulationsmechanismen. T-Zellen sind essentiell für die Abwehr von Pathogenen und verschiedene T-Zell-Proteine sind Eisen-reguliert. Für die Bekämpfung intrazellulärer bakterieller Erreger sind vor allem die T-Zell Subtypen T-Helfer 1- und T-Helfer17-Zellen verantwortlich. In unserem Projekt soll untersucht werden wie Eisen die funktionelle Aktivität von T-Zell-Untertypen durch Modulierung von Proteinen, die für Aktivierung und Deaktivierung der T-Zellen verantwortlich sind, beeinflusst, und dadurch die Immunantwort auf bakterielle Infektionen reguliert.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis dieses neuen Mechanismus und dessen Aufklärung, kann zur Entwicklung neuer immunoregulatorischer und therapeutischer Ansätze zur Therapie von Infektionen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes wird eine Infektion mit einem intrazellulären Erreger nachgeahmt. Dies kann im Laufe der Immunantwort zu Erhöhung der Körpertemperatur, einer Reduktion der Nahrungs- und Wasseraufnahme und zu einer Verringerung des Allgemeinzustandes führen. Die therapeutische Verabreichung eines Antikörpers der einen Hemmer der T-Zell-Aktivierung blockiert und somit zu einer verbesserten Immunantwort führen sollte, belastet die Tiere zwar durch die intraperitoneale Injektion, diese Injektionen könnten aber zu einer Verbesserung der Infektionsbekämpfung führen. Zur genaueren Charakterisierung der T-Zell-Untergruppen wird weiters ein Autoimmunmodell angewandt das der humanen multiplen Sklerose entspricht (EAE; experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis). Dabei kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten, teilweise reversiblen Lähmungserscheinungen von Schwanz und hinteren Extremitäten der Mäuse. Die Mäuse werden von geprüften Tierpflegern/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut und versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Etablierung und Erhaltungszucht der Mausstämme sowie für die Experimente werden **645 Mäuse** in einem Zeitraum von 5 Jahren benötigt.

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

Vermeidung: Die Belastung für die Tiere wird in diesem Projekt durch die Injektion von *Salmonella typhimurium* und einer damit verbundenen bakteriellen Infektion verursacht. Zur genaueren Charakterisierung der T-Zell-Untergruppen wird außerdem in einem Autoimmunmodell eine Emulsion aus dem Proteolipid-Protein PLP (Peptid 180-199) in kompletten Freundschens Adjuvans, kombiniert mit Pertussistoxin injiziert. 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 Projektes werden detaillierte Aufzeichnungen geführt, damit die Durchführung von nachfolgenden Projekten vereinfacht und verbessert werden kann und maximale Informationen aus den Versuchen erhalten werden können. Im Detail werden dabei dokumentiert: Körperoberflächentemperatur und Gewicht der Tiere, Nestbauverhalten um das Sozialverhalten einschätzen zu können, Fellpflege und Muskeltonus (gekrümmte Körperhaltung lässt auf Schmerzen schließen).

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 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

Um die Schutzwirkung neuer Vakzine gegen Hühneradenoviren überprüfen zu können, ist eine auf die Impfung folgende Exposition mit virulentem Geflügeladenovirus („Challenge“) unerlässlich. Anhand aktueller Untersuchungen der zirkulierenden Geflügeladenoviren konnte gezeigt werden, dass die Einschlusskörperchenhepatitis durch bestimmte Virusstämme unterschiedlicher genetischer Zusammensetzung verursacht wird. Aus dem Feld vorliegende Daten weisen darauf hin, dass unterschiedliche Serotypen von hoher klinischer Relevanz sind und daher durch das Wirkspektrum einer potenziellen Vakzine abgedeckt werden müssen. Ziel ist es daher, geeignete Challengeviren zu finden, um entsprechende Vakzinationsmodelle zu etablieren, die dann auch getestet werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Da die Testung im Kontext weiter verwandter Challenge-Stämme erfolgt, ist ein breiter Schutz gegen Geflügeladenoviren zu erwarten.

zu erwartender Schaden: Die Infektion mit virulenten Geflügeladenoviren kann mit Leberläsionen und dem Tod der Tiere einhergehen, was allerdings durch entsprechende Abbruchkriterien minimiert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

288 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, ihn durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über pathologischen Veränderungen infolge einer Infektion mit Hühneradenoviren in einem Challengemodell zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet, ihr klinischer Gesundheitszustand wird täglich bestimmt. Unnötiges Leiden der Tiere wird

durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2019 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

Die chirurgischen Abteilungen in Österreich erweitern zunehmend ihr Laparoskopie-Operationsprogramm, an beinahe jedem Organ werden in spezialisierten Zentren mittlerweile laparoskopische Eingriffe durchgeführt. Die minimal-invasiven Operationstechniken bedeuten jedoch für den Chirurgen eine durchaus anspruchsvolle Umstellung seiner bisherigen Arbeitsweise. Den Operationsmannschaften - bestehend aus Oberärzten, in Ausbildung stehenden Assistenzärzten und Operationsschwestern von österreichischen Krankenhausabteilungen unterschiedlichster Fachrichtungen (Allgemeinchirurgie, Gynäkologie, Urologie, ...) - wird an einem narkotisierten Tier die Möglichkeit geboten, laparoskopische (=minimal invasive Technik, „Knopflochchirurgie“) Techniken zu üben, verschiedene Operationsmanipulationen zu standardisieren und auch den Umgang mit neuen, jedoch bereits zugelassenen Geräten zu trainieren. Indem das ganze Team, das später gemeinsam im Operationssaal steht, geschult wird, ist ein zügiges Arbeiten während einer Operation möglich, was auch unnötig lange Narkosezeiten für den Patienten verkürzt. Diese laparoskopischen Erfahrungen haben einen nachhaltigen Nutzen für Patienten, da die minimal-invasive Chirurgie einen immer wichtigeren Stellenwert einnimmt, und die Patienten vermehrt wünschen, mit dieser Technik operiert zu werden, um bei rascher Rekonvaleszenz mit weniger Schmerzen und postoperativen Komplikationen frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden zu können und auch wieder rascher in den Arbeitsprozess eingegliedert werden zu können. Nicht zuletzt werden damit auch verbesserte kosmetische Ergebnisse erzielt, womit die Zufriedenheit der Patienten steigt. Weiters werden durch die laparoskopischen Operationen große Hautschnitte vermieden, die gehäuft zu postoperativen Bruchbildungen führen und damit eine weitere Operation nach sich ziehen. Alle zu übenden chirurgischen Eingriffe werden am vollnarkotisierten Tier unter veterinärmedizinischer Aufsicht und Betreuung ausgeführt.

2. Art und Anzahl der Tiere

105 Hausschweine (sus domesticus)

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

In Anbetracht der höheren Komplikationsraten bei Übernahme neuer Techniken einerseits und technikimmanent höheren Fehlerquellen der Laparoskopie andererseits ist der Besuch mehrerer Operationskurse unumgänglich, bevor man selbständig mit Sicherheit und Selbstvertrauen an Patienten laparoskopisch operieren kann, ohne die Patienten zu gefährden. Um dabei die Anzahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, werden die verschiedenen Techniken an mehreren Organen hintereinander durchgeführt, für einen maximalen Trainingseffekt. Aus demselben Grund werden die einfacheren Handhabungen zunächst an Hand eines Trainers geübt, aber schließlich kann der komplexe Umgang mit laparoskopischen Geräten an unterschiedlichem Gewebe inklusive Blutstillungsmethoden nur an vitalem durchbluteten Gewebe im Tierversuch geübt werden. Das Wohlergehen der Tiere ist uns selbstverständlich ein großes Anliegen. Sowohl unsere VeterinärmedizinerInnen, als auch TierpflegerInnen 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Um die Schutzwirkung neuer Vakzine gegen Hühneradenoviren überprüfen zu können, ist eine auf die Impfung folgende Exposition mit virulentem Geflügeladenovirus („Challenge“) unerlässlich. Anhand aktueller Untersuchungen der zirkulierenden Geflügeladenoviren konnte gezeigt werden, dass die Einschlusskörperchenhepatitis durch bestimmte Virusstämme unterschiedlicher genetischer Zusammensetzung verursacht wird. Aus dem Feld vorliegende Daten weisen darauf hin, dass unterschiedliche Serotypen von hoher klinischer Relevanz sind und daher durch das Wirkspektrum einer potenziellen Vakzine abgedeckt werden müssen. Ziel ist es daher, geeignete Challengeviren zu finden, um entsprechende Vakzinationsmodelle zu etablieren, die dann auch getestet werden sollen.

zu erwartender Nutzen: Da die Testung im Kontext weiter verwandter Challenge-Stämme erfolgt, ist ein breiter Schutz gegen Geflügeladenoviren zu erwarten.

zu erwartender Schaden: Die Infektion mit virulenten Geflügeladenoviren kann mit Leberläsionen und dem Tod der Tiere einhergehen, was allerdings durch entsprechende Abbruchkriterien minimiert werden soll.

2. Art und Anzahl der Tiere

303 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner

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

Vermeidung: Da zur Untersuchung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss, ist es nicht möglich, ihn durch alternative Methoden zu ersetzen.

Verminderung: Durch eine entsprechende statistische Planung und Auswertung sowie durch die Berücksichtigung von Erfahrungswerten aus vorangegangenen Versuchen wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um statistisch signifikante Daten über pathologischen Veränderungen infolge einer Infektion mit Hühneradenoviren in einem Challengemodell zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet, ihr klinischer Gesundheitszustand wird täglich bestimmt. Unnötiges Leiden der Tiere wird

durch das Definieren und die Implementierung von Abbruchkriterien vermieden. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend in Gruppen gehalten, angemessen ernährt und untergebracht.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2019 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. 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/PAITGFb/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.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Experiment werden 1139 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 Zustandbildes erfolgt täglich. Die biologische Streuung wird durch standardisierte Haltung vermindert.

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

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

Das Ziel des Projekts ist zu verstehen, wie Gruppen von Neuronen im Hippocampus, einer für das Gedächtnis wichtigen Gehirnregion, interagieren. Unsere Experimente untersuchen, wie die gemeinsame Aktivität von Neuronen im Hippocampus die Gedächtnisbildung ermöglicht. Der anatomische Aufbau und die physiologischen Eigenschaften der einzelnen Zellen im Hippocampus sind gut verstanden, allerdings ist mehr Arbeit nötig um zu zeigen, wie diese Zellen zusammenwirken um Information über das Verhalten zu kodieren, speichern und abzurufen. Ziel des Projekts ist daher zu verstehen, wie Neuronenpopulationen zusammenarbeiten und während des Lernens und der Gedächtnisbildung organisierte Netzwerk-Antworten erzeugen. Diese Arbeit liefert daher einige der fehlenden essentiellen Informationen für das Verständnis, die Modellbildung und die Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen des Menschen. Um unsere Ziele zu erreichen, zeichnen wir die elektrische Aktivität vieler (mehr als 100) Neuronen gleichzeitig mit einer „Multikanal extrazellulären Aufnahme“-Technik auf, die die Gehirnaktivität vieler Aufnahmeregionen im Gehirn misst.

zu erwartender Nutzen: Die geplanten Experimente werden neue Einblicke in die Funktion von neuronalen Netzwerken, vor allem im Hippocampus, bieten. Ultimativ kann dieses Wissen zu neuen Zugängen zur Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, darunter auch Gedächtnisstörungen wie die Alzheimerkrankheit, führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Unsere Experimente benötigen die Implantierung (Platzierung) von Aufzeichnungselektroden in Miniaturgröße im Gehirn und daher Hirnchirurgie. Diese wird unter tiefer Narkose durchgeführt um jegliche Schmerzen und Leiden während der Operation auszuschließen. Trotzdem kann, wie bei jeder Operation, das damit zusammenhängende Risiko von post-operativem Stress nicht ausgeschlossen werden. Der höchste Belastungsgrad, dem die Tiere ausgesetzt werden könnten ist als „mittel“ zu bezeichnen. Wir verwenden ausschließlich für die Verwendung in Experimenten gezüchtete Mäuse und Ratten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden **6300 Mäuse** und 1070 Ratten für dieses Projekt verwendet.

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

Vermeidung: Das Projekt untersucht die Gehirnwellen und das Verhaltenskodieren intakter neuronaler Netzwerke des Gehirns, dies bedingt die Verwendung von Tieren. Diese Art von Experimenten kann nicht in Zellkulturen, isoliertem Gewebe oder Gewebekulturen durchgeführt werden. Für diese Experimente werden Mäuse und Ratten verwendet, da sie die am häufigsten genutzten Tiere mit hochentwickelten räumlichen und anderen Verhaltensweisen sind.

Verminderung: Datenanalysen werden parallel zu den fortlaufenden Experimenten durchgeführt um zu gewährleisten, dass nur die minimal notwendige Anzahl an Tieren verwendet wird. Dabei ist zu beachten, dass die verwendete innovative Multikanal-Technik sicherstellt, dass von jedem Tier die maximale Datenmenge gesammelt und der Bedarf an Tieren für diese Studie minimal gehalten wird. Wir bleiben am laufenden Stand der Literatur und stehen in Kontakt mit anderen ForscherInnen auf diesem Gebiet, um die neuesten technischen Fortschritte in diesem Feld einzusetzen. Das wird die Verwendung der minimal notwendigen Anzahl an Tieren sicherstellen und weiter das Auftreten und die Höhe jeglicher Beschwerden reduzieren, die während des Ablaufs eintreten können. Regelmäßige Diskussionen mit unseren wissenschaftlichen Partnern und unserem Veterinärmediziner gewährleisten die laufende Verfeinerung unserer Protokolle.

Verfeinerung: Unsere Experimente benötigen die Implantierung (Platzierung) von Aufzeichnungselektroden in Miniaturgröße im Gehirn und daher Hirnchirurgie. Das Risiko von post-operativem Stress nicht ausgeschlossen werden. Dieses Risiko wird minimiert durch die Verwendung von Schmerzmitteln nach der Operation und der regulären Überprüfung des Tiers auf Anzeichen möglicher Schmerzen oder Stress. Wenn nötig werden Schmerzen durch zusätzliche Medikamente reduziert. Um generell Stress, der durch die Manipulation der Tiere entsteht, entgegenzuwirken, werden besonders die Ratten schon zumindest eine Woche vor der Operation an die Hand des Operateurs gewöhnt.

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 aktuelle Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Analyse einer neuen Behandlung bei Mäusen die eine progressive Gehirnkrankheit, ähnlich der des Menschen entwickeln. Wir wollen die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für diese derzeit noch unheilbare menschliche Gehirnkrankheit untersuchen, und dies ist nur mit einem Versuch an diesen speziellen Mäusen möglich.

zu erwartenden Nutzen: Wir erwarten durch neue Erkenntnisse zukünftig eine bessere Therapie von menschlichen Patientinnen ermöglichen zu können.

zu erwartenden Schaden: Die Mäuse erhalten einer neuen Wirkstoff - ähnlich einer Impfung - injiziert und einer Wirkstoff auch über das Futter zugeführt. Außerdem werden die Mäuse schmerzlos getötet um eine weitere pathologische Untersuchung durchzuführen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im aktuellen Projekt ist die Verwendung von bis zu 140 Mäusen über einen Zeitraum von drei Jahren geplant.

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

Alle Experimente sind nach dem 3R-Prinzip geplant und durchgeführt. Daher werden die Mäuse in eine angereicherte Umgebung gezüchtet. Um die neuen Behandlungen bei Mäusen zu ermöglichen, werden neue Wirkstoffe mit dem Futter oder mit einer Injektion im Alter zwischen 2 und 6 Monate gegeben, ohne zusätzliche Belastung für die Tiere. Es wird während der gesamten Versuchsdauer großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Leiden der Mäuse so gering wie möglich gehalten werden. Alle Mäuse werden in Gruppen gehalten und täglich von geschulten TierpflegerInnen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht.

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

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

Das Immunsystem, welches den Körper vor einer großen Anzahl an Infektionen schützen kann, ist in den meisten Fällen nicht in der Lage einen Tumor abzustößen. Deshalb ist es sehr wichtig die Interaktion von Tumoren mit dem Immunsystem zu untersuchen und das Immunsystem gezielt zu aktivieren um es bei der Tumorerkennung und Abstoßung zu unterstützen. Diese Art der Krebstherapie stellt außerdem eine gezielte und damit weniger toxische Alternative zu Chemotherapie und Radiotherapie dar.

zu erwartender Nutzen: Das vorliegende Projekt bringt einen Erkenntnisgewinn in der Krebsimmunotherapie und stellt einen wesentlichen Schritt in Richtung der Entwicklung von wirksamen Therapiemöglichkeiten dar.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Auswirkungen des Primärtumorwachstum und Metastasierung des Tumors. Der Zustand der Tiere unterliegt einer täglichen klinischen Kontrolle durch geschultes Personal

2. Art und Anzahl der Tiere

7000 Mäuse (Erhöhung um 4000 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 von uns 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.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. März 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 Stammzelltransplantation stellt die einzige kurative Therapie bei verschiedenen malignen & nicht-malignen Erkrankungen des Blutsystems, wie z. B. der akuten Leukämie, dar. Die Erfolgsaussichten sind allerdings wesentlich vom Auftreten verschiedener Komplikationen nach Transplantation, z. B. Spenderzellreaktionen oder venöse okklusive Leberkrankheit, abhängig. Die Therapieoptionen in der Behandlung dieser Komplikationen beim Menschen sind derzeit nur begrenzt, sodass der Erforschung der biologischen Zusammenhänge zur Entwicklung neuer potentieller Therapien besondere Bedeutung zukommt. Aufgrund der Komplexität dieser Prozesse ist die Verwendung von geeigneten Tiermodellen zur Erforschung dieser Erkrankungen unerlässlich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In den Experimenten wird in den Tieren eine Spenderzellreaktion hervorgerufen, welche mittels einer neuen Therapieform behandelt werden soll. Die Tiere werden während der Versuche engmaschig von fachkundigem Personal betreut, sodass Schmerzen oder Leiden gelindert oder beendet werden können.

zu erwartender Nutzen: Die Erkenntnisse sollen wesentlich zum Verständnis solcher Erkrankungen beitragen und dadurch die Heilungschancen von Patienten verbessern.

2. Art und Anzahl der Tiere

386 Mäuse

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

Es gibt kein in vitro System welches dieses Tiermodell ersetzen kann. Soweit möglich, werden in vivo Experimente von extensiven in vitro Analysen ergänzt. Das Vorgehen erfolgt stufenweise, d h. es erfolgen Vorversuche und die Versuchsreihe wird nur dann komplett durchgeführt, falls es einen Erkenntnisgewinn gibt. Die jeweiligen Experimente beinhalten die minimale Anzahl an notwendigen Tieren, um eine statistische Aussage treffen zu können. Das Design der Projekte wurde so gestaltet, dass die maximale Information aus jedem einzelnen Versuchstier erhalten werden kann. Die Tiere werden artgerecht gehalten, der Krankheitsverlauf beobachtet und ein Versuch gegebenenfalls vorzeitig beendet, falls die vorher definierten

Abbruchskriterien eintreffen. Am Ende der Versuche werden die Tiere schmerzlos eingeschläfert.

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 dieses Projekts ist es, jene Immunzellen zu identifizieren welche für das Wachstum von Hauttumoren verantwortlich sind. Dabei sollen durch Antikörpergabe einzelne Zelltypen entfernt werden aber auch die Auswirkung von zellulären Botenstoffen auf jene Zelltypen untersucht werden. Folglich werden wir analysieren, welche Zelltypen und zellulären Botenstoffe zu einer eindeutig verbesserten Abwehr gegen den Tumor führen. Das Ziel ist, zu untersuchen, ob durch diese Methoden ein Therapieansatz soweit verbessert werden kann, dass ein künftiger Einsatz an KrebspatientInnen vorstellbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Da diese antikörper-basierten Applikationen bei Erfolg relativ direkt am Menschen erprobt werden könnte befinden wir, dass der verwertbare Nutzen einer verbesserten Tumorthherapie den erwartbaren Schaden, welcher den Tieren zugefügt wird, übersteigt. Mit dem erzielten Wissen wollen wir immuntherapeutische Ansätze ins besonders bei Hautkrebs effizienter machen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren werden in den geplanten Versuchen Tumorzellen injiziert und der sich daraus entwickelnde Tumor mit dem beschriebenen Therapieregime behandelt. Eine umfassende Betreuung der Tiere durch fachlich geschulte Personen, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung reduzieren das Leid der Tiere.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, maximal 1050

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die Auswirkungen einer Depletion von Immunzellen auf das Wachstum von Hauttumoren untersucht werden. Die hier untersuchten immunologischen Funktionen können nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Diese Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von verschiedenen Zelltypen und Organen ab und können nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden.

Verminderung: Wir versuchen die Anzahl der Mäuse durch folgendes Vorgehen möglichst zu reduzieren: Die Versuche sind so geplant, dass in einem Experiment möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die Definition der Versuche

wurde aus vergangenen Untersuchungen optimiert und reduziert folglich die Anzahl der Tiere in einem Experiment um eine statistische Signifikanz zu erreichen.

Verfeinerung: In den geplanten Versuchsabläufen soll durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet werden. Da die Tiere in den Versuchen gewissen Belastungen ausgesetzt sind, wurden mit einem Bewertungssystem entsprechende Maßnahmen definiert um übermäßiges Leid der Tiere zu vermindern. Diese Maßnahmen beinhalten eine verstärkte Beobachtung und Betreuung der Tiere, eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit und eine Schmerzbehandlung.

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

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

Nahrungsmittelallergien stellen sowohl für Menschen wie auch für Tiere ein hohes Gesundheitsrisiko dar. Daher ist es von großer Wichtigkeit leicht verfügbare und anwendbare Therapien und Allergie-präventive Maßnahmen zu definieren, die einerseits die Entwicklung einer Nahrungsmittelallergie verhindern können, andererseits bei bereits bestehender Allergie als Therapie eingesetzt werden können.

zu erwartender Nutzen: Rund 5 bis 8% der Bevölkerung wird im Laufe des Lebens eine Nahrungsmittelallergie entwickeln. Sollte wie in Vorstudien gezeigt für das im Projekt verwendete Medikament durch Reduktion der allergischen Reaktion die Sicherheit und Wirksamkeit der oralen Immuntherapie gesteigert werden, so wäre dies ein Meilenstein in der Therapie und Vermeidung dieser Erkrankung sowohl bei Menschen- wie auch bei Tierpatienten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der vorliegenden Studie kommen nur Allergene zum Einsatz, die auch in unserer täglichen Nahrung zu finden sind. Es wird keine schwere Reaktion ausgelöst und es ist daher kein Schaden für die Tiere zu erwarten. Sollte wider Erwarten eine allergische Reaktion auftreten und diese erheblich sein, werden die Tiere sofort aus dem Versuch genommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Balb/c Mäuse, Anzahl: 224 Tiere

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.

Verminderung: Zur Schonung der Tiere werden möglichst wenige Eingriffe vorgenommen. Zusätzlich wurde der Versuch unter standardisierten Bedingungen geplant. Durch die Behandlung der Tiere ist mit keiner Belastung aufgrund einer allergischen Reaktion zu rechnen.

Verfeinerung: Die zu verwendende Tieranzahl konnte durch genaue Planung der Arbeiten und durch statistische Planung so weit wie möglich reduziert 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

Myokardinfarkt stellt immer noch mit anderen Herzkreislaufkrankungen den „Killer#1“ in den Ländern der „1. Welt“ dar. Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass die frühe Wiedereröffnung (Reperfusion) des verschlossenen Gefäßes zu einer Verminderung der Infarktgröße und des einhergehenden Schadens (Ischämieschadens) bis hin zu höherem Überleben führt. Im vorliegenden Projekt soll nun der Effekt von einer kurzfristigen Unterbrechung des Blutflusses am Bein, vergleichbar mit dem Aufblasen einer Blutdruckmanschette, auf die Langzeitergebnisse nach Herzinfarkt untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Die Untersuchungen am Tiermodell sollen den zugrundeliegenden Mechanismus dieses Effektes erklären und so die Anwendung am Menschen ermöglichen

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der für die Tiere zu erwartende Schaden liegt bei einer Operation unter Vollnarkose.

2. Art und Anzahl der Tiere

312 Ratten

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

Vermeidung: Zur Verminderung, Vermeidung und Linderung jeglichen Leidens von der Geburt bis zum Tod werden, wie in der Versuchsplanung beschrieben, die modernsten experimentellen Methoden eingesetzt sowie angemessene Methoden zur Anästhesie, Analgesie und Schmerzlinderung angewandt.

Verminderung: Die Tierzahlen der Untersuchungsgruppen wurden durch genaue Fallzahlplanung bei gleichzeitig akzeptabler Standard-Abweichung (Power-Analysis) auf die minimal erforderliche Anzahl reduziert.

Verfeinerung: Durch standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen soll die biologische Streuung der Ergebnisse minimalisiert werden.

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

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

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

Die neuroprotektive Aktivität von Stammzellen aus der Nabelschnur und ihrer sezernierten Vesikel wird nach Querschnittsverletzung überprüft.

zu erwartender Nutzen: Ziel ist es die progressiven sekundären Schäden nach Querschnittsverletzung durch die Applikation den Stammzellen, bzw. Vesikeln so gering wie möglich zu halten, um die motorischen und sensorischen Funktionen zu erhalten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Nach Querschnittsverletzung auf thorakaler Höhe sind vorübergehend die Hinterpfoten gelähmt und die Blasenfunktion unzureichend. Die manuelle Blasenentleerung und die Verabreichung von Schmerzmitteln sorgen für das Wohl der Tiere

2. Art und Anzahl der Tiere

95 Ratten

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

Vermeidung: Die Pathophysiologie der Querschnittsverletzung involviert das Immunsystem und verschiedene Komponenten des motorischen und sensorischen Systems. Wirksamkeit von neuen Therapieeinsätzen muss in vivo validiert werden.

Verminderung: Die Verabreichung von Schmerzmitteln und Antibiotika sowie die manuelle Blasenentleerung sorgen für das Wohl der Tiere. Eine tägliche engmaschige Kontrolle der Tiere stellt die beste Versorgung und schnelles Handeln bei Komplikationen sicher.

Verfeinerung: Das verwendete Querschnittsverletzungsmodell ist standardisiert und ist weltweit anerkannt. Dies sichert eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. November 2019 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
zu erwartender Nutzen: Zweck des Projektes, in dessen Rahmen diese Versuche beantragt werden ist es, die Rolle von Neuropeptiden im stressinduzierten Rückfall in Suchterkrankungen zu untersuchen. Die hier beantragten Versuche dienen zur detaillierten Analyse von Nervenbahnen, die in diesem Bereich eine Rolle spielen.
zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere besteht durch Injektionen, wobei keine Stress oder Schmerzen verursachende Substanzen eingesetzt werden. Für die Auslösung des Rückfalls wird Stress durch Einschränkung der Bewegungsfreiheit ausgeübt. Genetisch veränderte Tiere in diesen Experimenten zeigen weitgehend normales Verhalten sind aber weniger stress-und angstanfällig als Wildtypen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden **maximal 222 Mäuse** in insgesamt 3 Jahren 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 soviel Tiere wie absolut notwendig behandelt.

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 Supplementierung 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/Tierpflegerinnen und einem Tierarzt/einer Tierärztin fachgerecht betreut sowie Allgemeinzustand, Trinkwasser- und Nahrungsverbrauch täglich mehrmals kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

642 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 statt finden, um so möglichst viele Informationen daraus zu gewinnen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.Dezember 2018 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

Dystrophe Epidermolysis Bullosa (DEB) ist eine Erbkrankheit, bei der die Patienten nach geringer mechanischer Belastung schmerzhaft Blasen an Haut und Schleimhäuten entwickeln. Genetische Veränderungen führen zum Fehlen des Kollagen VII Proteins in den Hautzellen, welches für den Zusammenhalt und die Stabilität der Hautschichten verantwortlich ist. Es kommt zur Ablösung der obersten Hautschicht und folglich zu Erosionen und Wunden. In unserem Labor wurden bereits Therapiekonzepte entwickelt und in vitro getestet, wobei das fehlende Kollagen VII Protein in Hautzellen wiederhergestellt werden konnte. Um klinische Studien an DEB Patienten durchführen zu können ist es dringend notwendig, die entwickelten Therapiekonzepte in einem geeigneten Tiermodell zu testen und präklinische Erfolge zu zeigen. Es wurde ein Tiermodell entwickelt, welches den Krankheitsverlauf der DEB Patienten widerspiegelt.

zu erwartender Nutzen: Ziel in diesem Projekt ist die Züchtung dieses Tiermodells, um im Zuge von beantragten Tierversuchen verschiedenen Therapiestrategien in vivo zu erforschen, und Kenntnisse über deren Eignung für klinische Anwendungen zu erlangen.

zu erwartender Schaden: Die Tiere zeigen Symptome, die DEB-Symptomen beim Menschen entsprechen. Bildung von Blasen an den Schleimhäuten erschweren die Nahrungsaufnahme und führen zu einer Reduktion an Körpergröße und Gewicht. An der Haut ist die Blasenbildung durch Stabilisation der Haarfollikel gering, lediglich nach der Geburt sind sichtbare Blasen zu sehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

4320 Mäuse

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

Da heterozygote Mäuse keinerlei Anzeichen eines DEB Phänotyps aufweisen, werden ausschließlich diese Tiere zur Züchtung verwendet. Homozygote Mäuse generieren Symptome und werden umgehend für bewilligte Versuche verwendet, um im Sinne der „3R-Regel“ deren Belastung maximal einzuschränken. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme werden durch einen speziellen Nahrungsbrei gelindert. Zudem

werden die Mäuse täglich von geschultem Personal beobachtet und jeden zweiten Tag wird das Körpergewicht überprüft. Gründliche in vitro Studien und Vorversuche erlauben die Anzahl der Versuchstiere auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31.März 2023 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

Die Kurse dienen dem Ausbildungstraining von Chirurgen in minimal-invasiv chirurgischen Techniken. An narkotisierten Schweinen werden verschiedene Routineoperationen von jungen Chirurgen durchgeführt um entsprechende Fertigkeiten für die Eingriffe an humanen Patienten am Tiermodell zu erlernen. Es handelt sich um Akutversuche mit einer sehr geringen Belastung der Tiere. Der Nutzen für den Patienten ist groß da technische Operationskomplikationen durch die Ausbildung der Chirurgen am Tier reduziert werden und auch die Operationszeiten reduziert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

insgesamt 472 Schweine

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

Die chirurgischen Techniken können teilweise an Ersatzmodellen zuvor trainiert werden (Replacement). Es ist aber anschließend notwendig die Operationen am lebenden Organismus durchzuführen. Es wird die minimale Anzahl an Tieren verwendet. Mehrere Chirurgen bilden ein Operationsteam und können die Eingriffe an einem Tier trainieren (Reduction). Die Versuche finden unter standardisierten Bedingungen statt (Refinement).

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation, WHO, stellen der akute Herzinfarkt oder die chronische Herzschwäche als Folge eines Herzinfarktes nach wie 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 war es neuartige Therapieansätze zur verbesserten Einwanderung von regenerativen Zellen ins Herzgewebe zu entwickeln.

Nutzen: Wir konnten nachweisen, dass eine vermehrte Zelleinwanderung von CXCR4+ Zellen mit einer Verminderung der Infarktfläche sowie einer verbesserten Herzfunktion assoziiert war. Der Knock-Out von SDF-1 in Gefäßmuskelzellen führte zu einem kardialen Phänotyp. 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. 30-40% aufweist.

Schaden für die Tiere: Der Schweregrad des Phänotyps eines SDF-1 Knock-Outs in Gefäßmuskelzellen ist als mittelgradig einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche wurden Mäuse verwendet. Insgesamt wurden 26 Tiere über einen Zeitraum von 3 Jahren verwendet.

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

Vermeidung: Zur Aufklärung molekularer Wirkmechanismen, 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 (1-2mal täglich) klinisch kontrolliert. Sollten dabei Anzeichen für Schmerzen bzw. verstärktes Leiden feststellbar sein, werden die Tiere sofort mit Schmerzmitteln behandelt oder gegebenenfalls von Ihrem Leiden erlöst.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

In unserem Antrag haben wir die Zucht von 3840 (576 bis zum Absetzen) hypomorphen Nachkommen beantragt. Wir konnten durch unsere Zuchtbemühungen bis dato 54 hypomorphe Tiere generieren. Die Zucht der Tiere erwies sich als schwierig, da die Überlebensrate (bis zum Absetzen, ca. 3 Wochen) bei ca. 8% lag. Darüber hinaus wurde zu Beginn die Zucht mit sehr viel weniger Zuchtkäfigen durchgeführt. In der Verlängerung dieses Zuchtantrages beantragen wir deshalb weniger Mäuse um einerseits die Zucht (Beibehalten des transgenen Allels) aufrecht zu erhalten. Andererseits erhoffen wir uns durch die Rückkreuzung in einen anderen Mausstamm (C3H/Ne) eine erhöhte Überlebensrate zu erzielen. Zukünftige Tierversuche (die in einem eigenständigen TV beantragt werden) sollen auch Tiere vor dem Absetzen (3 Wochen nach der Geburt) miteinschließen, um die Gesamtzahl der gezüchteten Tiere und das damit verbundene Leid zu verringern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Zucht wurden insgesamt 54 hypomorphe Mäuse mit dem Schweregrad „schwer“ generiert. 3 hypomorphe Mäuse wurden für den Tierversuch verwendet, 51 sind entweder gleich nach der Geburt gestorben oder wurden von uns aufgrund der vereinbarten Abbruchkriterien getötet.

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

Da heterozygote Mäuse keinerlei Anzeichen eines DEB Phänotyps aufweisen, wurden ausschließlich diese Tiere zur Züchtung verwendet. Homozygote Mäuse generieren Symptome und werden umgehend für bewilligte Versuche verwendet, um im Sinne der „3R-Regel“ deren Belastung maximal einzuschränken. Die Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme wurden durch einen speziellen Nahrungsbrei gelindert. Zudem wurden die Mäuse täglich von geschultem Personal beobachtet und jeden zweiten Tag wurde das Körpergewicht überprüft (Abbruchkriterien). Zusätzlich wurden durch die Verwendung einer weichen Cellulose-Einstreu mögliche Schmerzen für die hypomorphen Mäuse minimiert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Die im Antrag definierten Ziele wurden teilweise erreicht. Wir konnten nachweisen, dass mittels der Gene Gun Anwendung das Reparaturmolekül erfolgreich in die Haut von DEB Mäusen eingebracht werden kann. Weiters konnten wir auch nachweisen, dass es dadurch zu einer Reparatur und dadurch zu einer Erhöhung des Kollagen VII Proteins zwischen den Hautschichten kommt. Die Haut der behandelten Maus war stabil und wies keine Blasen auf.

Die Erhöhung der Stabilität und Belastbarkeit der Haut wurde allerdings nur in einer Maus und nur für den Zeitraum von einer Woche überprüft, und daher konnten wir die Langzeitkorrektur durch die Therapie in diesem Versuch nicht überprüfen. Durch die geringe Anzahl an Tieren konnten wir auch keine statistisch relevante Aussage des positiven Effektes der Therapie treffen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl der Mäuse: 6

3 Kollagen VII hypomorphe Mäuse, die aufgrund der eingebrachten Veränderung im Genom den Phänotyp ähnlich jenen eines menschlichen DEB Patienten aufweisen, und deren Schweregrad deshalb als „schwer“ eingestuft wird.

3 heterozygote Mäuse, die keinen Phänotyp aufweisen, und daher mit dem Schweregrad „leicht“ eingestuft werden.

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

Es wurden alle Maßnahmen wie in der Nichttechnischen Projektzusammenfassung beschrieben angewandt, um den Anforderungen der „3R“ zu entsprechen. Zusätzlich wurden durch die Verwendung einer weichen Cellulose-Einstreu mögliche Schmerzen für die hypomorphen Mäuse minimiert. Um die Anzahl der Versuchstiere verringern, wurde die Gene Gun Behandlung zweimal in unterschiedlichen Bauchregionen am selben Tier angewandt. Somit können von einem Tier zwei Proben für die Analyse verwendet werden.