

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

Mit weltweit etwa 30 Millionen Betroffenen stellt Alzheimer die häufigste neurodegenerative Erkrankung dar. Sowohl bei der vererbten als auch bei der spontan auftretenden Form wurde festgestellt, dass die Symptome ursächlich mit einer Ansammlung von A β -Amyloidprotein im Gehirn zusammenhängen. Somit könnte eine frühe Reduktion des A β -Amyloidproteins dem Krankheitsverlauf ursächlich entgegenwirken. Bei dem in der geplanten Studie verwendeten Impfstoff handelt es sich um ein an einen Carrier gekoppeltes Peptid. In Tiermodellen konnte bereits gezeigt werden, dass dieser Impfstoff zu einer deutlichen Reduktion der Ablagerung von A β -Amyloid führt. Da jedoch klinische Studien bisher weniger erfolgreich waren, sollen neue Immunisierungsmethoden getestet werden, die eine Steigerung der Immunogenität des Impfstoffes erwarten lassen.

zu erwartender Nutzen: Die geplante Studie soll Aufschluss darüber geben, ob die Verabreichung eines Impfstoffes gegen Alzheimer mittels einer alternativen Methode (Einbringen über Laser generierte Mikroporen in der Haut) die Bildung von Antikörpern und somit die Wirksamkeit verstärkt. In diesem Fall wäre das die Grundlage dafür, diesen Impfstoff in klinischen Studien zu testen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die geplanten Experimente fallen ausschließlich unter die Schweregradkategorie gering. Alle Impfungen werden entweder subkutan oder unter geeigneter Narkose über die Haut durchgeführt. Den Tieren wird zur Testung der Antikörperproduktion durch Punktion aus der Beinvene eine geringe Menge Blut abgenommen. Die Tiere müssen durch die Experimente keine Schmerzen ertragen, die über den eines Nadelstiches hinausgehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 168 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: In vitro Tests können keinen Aufschluss über die Immunogenität von Impfstoffen liefern. Eine Untersuchung am lebenden Tier ist daher unumgänglich.

Verminderung: Um die Zahl der benötigten Versuchstiere möglichst gering zu halten, ohne die Verwertbarkeit der Daten zu gefährden, wurden die Gruppengrößen anhand

früherer Experimente mit ähnlichem Versuchsaufbau berechnet. Durch einen gestaffelten Versuchsaufbau können Experimentalgruppen, die keine Verbesserung des Antikörpertiters zeigen, vorzeitig exkludiert werden, wodurch die Anzahl der Versuchstiere gegebenenfalls reduziert werden kann. In bereits abgeschlossenen Studien wurden die Parameter zur Generierung der Hautporen optimiert, wodurch die Anzahl der Versuchsgruppen reduziert werden konnte.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden über den gesamten Verlauf der Experimente sorgfältig beobachtet, um gegebenenfalls Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. 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

Ziel des Projektes ist es, eine orale Formulierung für den bisher ausschließlich subkutan verabreichbaren Arzneistoff Exenatide zu entwickeln und in vivo zu evaluieren. Exenatide stellt ein biotechnologisch hergestelltes Polypeptid dar, welches zur Klasse der Inkretinmimetika zählt. Strukturell ähnelt es dem menschlichen Hormon Glucagon-like Peptid, welches als Reaktion auf die Einnahme von Glucose im Dünndarm freigesetzt wird und die β -Zellen der Bauchspeicheldrüse zur Ausschüttung von Insulin stimuliert. Die Nebenwirkungen der Standardtherapie mittels subkutanem Applikationsweg, wie zum Beispiel allergische Reaktionen und Schmerzen wirken sich negativ auf die Compliance des Patienten aus und limitieren den Erfolg der Therapie, zumal die subkutane Gabe zweimal täglich vor den Hauptmahlzeiten erfolgen soll. Die innovativen oralen Formulierungen könnten den Therapieerfolg durch eine geförderte Compliance sichern und unerwünschte Nebenwirkungen verringern. Die neu entwickelten nanopartikulären Freigabesysteme sollen darüber hinaus eine klinisch-signifikante Bioverfügbarkeit aufgrund einer besseren Absorption und verringertem enzymatischem Abbau zeigen.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie sollen detaillierte Erkenntnisse über die orale Bioverfügbarkeit von Exenatide enthaltenden Mukus permeierenden nanopartikulären Freigabesystemen in Form von Nanopartikeln sowie Nanoemulsionen gewonnen werden, sowie deren Blutglukose-senkende Wirkung mit gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen.

zu erwartender Schaden: Die Versuchsdurchführung ist auf 24 Stunden begrenzt und so geplant, dass die Tiere minimalstem Stress ausgeliefert sind. Der Versuch besteht aus der oralen und subkutanen Verabreichung von Exenatide mit bzw. ohne darauffolgende intraperitoneale Gabe von Glukose. Es erfolgen keine operativen Eingriffe, sondern rein Blutabnahmen, um die jeweilige Plasmakonzentration an Glukose und Exenatide bestimmen zu können. Durch diese Vorgehensweise sind keine gravierenden Schäden für die Tiere zu erwarten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden 91 männliche Ratten benötigt.

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

Vermeidung: Es stehen bis dato keine adäquaten tierversuchsfreien Ersatzmethoden zur Verfügung, um die komplexen Einflüsse auf das in vivo Verhalten von Arzneistoffen zu untersuchen. Daher ist für eine verlässliche Beantwortung der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaß die entwickelten Systeme die orale Bioverfügbarkeit von Exenatide verbessern können, nicht durch tierversuchsfreie Methoden möglich.

Verminderung: Das Experiment wird mit einer minimalen Anzahl an Tieren durchgeführt, die zur statistischen Auswertung benötigt wird.

Verfeinerung: Um den Stress für die Tiere so gering wie möglich zu halten werden nur die relevantesten Zeitpunkte und die geringste mögliche Anzahl an Blutentnahmen gewählt. Die eingesetzten Ausgangsstoffe der nanopartikulären Trägersysteme konnten in zahlreichen in-vitro Studien als toxikologisch unbedenklich eingestuft werden.

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

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

Ohne ein intaktes Immunsystem hätten wir Menschen keine Überlebenschance, da wir den allgegenwärtigen Angriffen von Krankheitserregern nichts entgegenzusetzen hätten. Eine adäquate Immunantwort muss sorgfältig reguliert sein und erfordert die Erkennung von Erregern oder Antigenen mit hoher Sensitivität. Zu starke oder zu geringe Reaktionen haben zwangsläufig entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und in vielen Fällen sogar Krebs zur Folge.

zu erwartender Nutzen: Um die Ursachen von immunologischen Fehlreaktionen besser verstehen zu können, werden die grundlegenden Prozesse untersucht, die der Erkennung von Antigenen und der einhergehenden Regulation der Immunantwort zugrunde liegen. Ein fundierteres Wissen ist ausnahmslos die Voraussetzung für die Entwicklung effektiverer Impfstoffe und besserer Therapien gegen Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Typ 1-Diabetes und multipler Sklerose) und Krebs.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um die Homogenität der Mäuse für das TCR Transgen zu verifizieren, ist es notwendig, Blutproben über die Schwanzvene zu entnehmen, welche dann auf die Gegenwart des TCR-Transgens hin überprüft werden können. Dieser Blutentnahmeprozess kann mit geringen Schmerzen verbunden sein.

2. Anzahl und Art der Tiere

610 Mäuse

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

Zur Vermeidung von Tierversuchen werden die Untersuchungen und Experimente in Zellkultursystemen durchgeführt. Der wesentliche Teil der Studie erfolgt in-vitro, wofür jedoch lebendes Gewebe und Zellen von T-Zell-Rezeptor (TCR) -transgenen Mäusen erforderlich sind. Um einem Gendrift unserer Mauskolonie, welche sich aufgrund der geringen Größe von ca. 100 (+1 bis 50) Mäusen auf Dauer nicht vermeiden lässt aber die Gesundheit und den Paarungserfolg der Mäuse stark beeinträchtigt, entgegenzuwirken, beabsichtigen wir in zwei bis vierjährigen Abständen, unsere TCR-transgenen Mäuse mit kongenen nicht transgenen Mäusen zu kreuzen.

Um beste Lebensbedingungen zu gewährleisten und eventuell auftretende Schmerzen so gering wie möglich zu halten, werden folgende Maßnahmen realisiert:

- 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 regelmäßig und auch während der Blutentnahme beobachtet, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden.

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

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

Das Ziel dieses Projektes ist die Evaluierung der Auswirkungen verschiedener Diäten auf Stoffwechselforgänge. Durch Übergewicht verursachte Stoffwechseleränderungen wie zum Beispiel Insulinresistenz und Diabetes mellitus stellen ein weltweites Problem dar. Das klinische Erscheinungsbild von Diät-induzierten Stoffwechseleränderungen unterscheidet sich zwischen verschiedenen Diäten kaum. Es wird aber vermutet, dass es durch die Nahrungszusammensetzung zu maßgeblichen Unterschieden auf zellulärer Ebene kommt. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass sowohl das Fettgewebe als stoffwechselaktives Organ und auch eine vermehrte Ablagerung von Fetten in der Leber einen entscheidenden Einfluss auf Stoffwechseleränderungen haben können. Daher soll in diesem Projekt ein besonderes Augenmerk auf die Untersuchung von Diät-induzierten Veränderungen im Fettgewebe sowie die Mechanismen der Fettablagerung in der Leber gelegt werden.

zu erwartender Nutzen: Die Durchführung des Projektes werden neue Erkenntnisse über die genauen Auswirkungen verschiedener Diäten auf den Stoffwechsel sowie nachfolgende zelluläre Veränderungen ermöglichen. Durch die Beurteilung des Zusammenspiels zwischen den Organen und Geweben bei Übergewicht erhoffen wir uns neue Einblicke in die zellulären Vorgänge bei Übergewicht und deren zugrundeliegende Mechanismen zu erlangen. Hierdurch könnten sich neue therapeutische Möglichkeiten für die Therapie von Stoffwechseleränderungen bei übergewichtigen Patienten ergeben. Dies würde in weiterer Folge eine bessere Versorgung der zahlreichen betroffenen Patienten bedeuten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen des Projektes soll eine Fütterung mit verschiedenen Diäten durchgeführt werden. Die Diäten können zu Gewichtszunahme und Veränderungen im Zucker- und Fettstoffwechsel führen. Diese Veränderungen sind aber nicht mit Schmerzen oder Beeinträchtigungen der Tiere verbunden. Um eine genaue Beurteilung des Zuckerstoffwechsels zu ermöglichen ist eine intraperitoneale Injektion sowie Blutabnahmen notwendig. Es ist aber nicht davon auszugehen, dass es durch den Blutverlust zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Tiere kommen wird. Da die Blutabnahmen aber eine Stresssituation für die Tiere darstellen, ist die Belastung insgesamt als mittelgradig zu werten.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Mäuse für den Zeitraum von 1 Jahr

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

Vermeidung: Es wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt um eine doppelte Durchführung zu verhindern.

Verminderung: Es wurden im Vorfeld ausführliche Zellkulturversuche durchgeführt um durch spezifische Fragestellungen, die Anzahl der benötigten Tiere so gering wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Exakte Versuchsplanung und optimale Versorgung der Tiere gewährleistet eine maximale Reduktion der Belastung.

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

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

Die Verwendung von pflanzlichen Wirkstoffen im Rahmen einer Pharmakotherapie ist in vielen Krankheitsbereichen weit verbreitet. Die Verteilung dieser Stoffe im Körper ist aber oft weitgehend unbekannt. Gerade die Verteilung im Bereich des zentralen Nervensystems ist in Verteilungsstudien oft vernachlässigt, aber besonders im therapeutischen Bereich für die Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen besonders wichtig. Im Rahmen dieser Studie wird die Pharmakokinetik eines aus Hopfen gewonnenen Wirkstoffs getestet, der im Nachhinein als Therapeutikum verwendet werden soll. Dieser Wirkstoff wurde aber bisher nie auf Blut-Hirn-Schrankengängigkeit getestet. Um einen Misserfolg darauffolgender Studien aufgrund von zu geringer Bioverfügbarkeit entgegenzuwirken, wird nach erfolgter intravenöser beziehungsweise intraperitonealer Verabreichung die Konzentration der Substanz in Blut und Liquor (Cerebrospinalflüssigkeit) zu verschiedenen Zeitpunkten getestet. Dies ermöglicht die am besten geeigneten Verabreichungsform und den zeitlichen Verlauf der Wirkstoffkonzentration in Blut und Liquor abzuschätzen.

zu erwartender Nutzen: Gewinnung von Daten, die die Bioverfügbarkeit der Substanz aufzeigt, sodass folgende Versuche besser geplant werden können und eine Reduktion der verwendeten Tiere möglich ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Eingriffe (Injektion, Blutabnahme, Liquorabnahme) werden in Vollnarkose durchgeführt. Daher ist von einer geringen Belastung für die Tiere auszugehen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 82 Ratten für diesen Versuch verwendet.

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

Vermeidung: Die Zielsetzung des vorliegenden Tierversuchsprojektes mit Aufgabenstellung, geplanten Tierarten und Tierzahlen kann nicht durch wissenschaftlich aussagekräftige verfügbare Ersatzmethoden erreicht werden.

Verminderung: Durch die gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie können in den darauffolgenden Studien die Verwendung von Versuchstieren vermindert werden.

Verfeinerung: Alle Eingriffe am Tier werden in Vollnarkose durchgeführt, dadurch wird Stress und Schmerz durch die Injektion vermindert und es kann von einer geringen

Belastung für das Tier ausgegangen werden. Des Weiteren werden die Tiere engmaschig von geschultem Personal betreut und im Falle eines unerwarteten Auftretens von Komplikationen schmerzfrei euthanasiert.

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. 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. Bei den geplanten Versuchen handelt es sich um Tierversuche ohne operative Eingriffe, es werden Zellen des Knochenmarks durch intravenöse Injektionen zwischen den transgenen Mauslinien übertragen. Dies kommt einem Kanüleneinstich gemäß guter tierärztlicher Praxis gleich. Im Detail sollen hierbei verschiedene Gruppen von genetisch modifizierten Mäusen hinsichtlich des Ausmaßes atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Durch die Durchführung der beschriebenen Versuche soll die Entstehung und Entwicklung der Atherosklerose besser verstanden werden, wodurch in Zukunft neue Vorbeugungs- und Therapieansätze entwickelt werden könnten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: ein etwas erhöhter Stresspegel durch die Bestrahlung und i.v. Injektion.

2. Art und Anzahl der Tiere

130 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 der von uns untersuchten Proteine 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.

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

Im Rahmen der Untersuchung soll festgestellt werden, ob beim Rind ein Zusammenhang zwischen dem im Rahmen einer Blutgasanalyse erhobenen pH-Wert vor der Geburt und dem Calciumgehalt im Blut nach der Geburt besteht. Dadurch soll ermittelt werden, ob sich die Blutgasanalyse bei trockenstehenden Kühen zur Einschätzung des Risikos nach der Geburt an Milchfieber (Gebärparese) zu erkranken eignet.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen der Untersuchung liegt in der möglichen Früherkennung von Kühen mit einem erhöhten Risiko an Milchfieber zu erkranken. Dadurch könnten bei diesen Tieren frühzeitig Prophylaxemaßnahmen eingeleitet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Untersuchung werden Blutproben aus der Schwanzvene sowie Katheterharn entnommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

105 Rinder

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

Vermeidung: Der mögliche Zusammenhang zwischen Blutparametern und dem Auftreten von Gebärparese (Milchfieber) kann nur an lebenden Tieren untersucht werden. Ein Ersatz durch Alternativmethoden ist daher unmöglich.

Verminderung: Die Versuchstiere werden nach Alter und Auftreten von Gebärparese (Milchfieber) auf Herdenebene selektiert. Die angestrebte Stichprobengröße ist mit der zu erwartenden Prävalenz abgestimmt, um die Stichprobenanzahl auf das erforderliche Minimum zu beschränken. Die Anzahl an Tieren, die notwendig ist, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen, wurde mit Hilfe einer Poweranalyse ermittelt.

Verfeinerung: Bei der Blutentnahme und der Gewinnung von Harn mittels Katheter handelt es sich um minimalinvasive Routineeingriffe. Die Durchführung des Handlings und der Maßnahmen durch qualifizierte Personen stellt sicher, dass den Tieren nur jene Belastung zugefügt wird, die unvermeidbar ist.

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

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

Allergische Erkrankungen stellen nach wie vor ein bedeutendes Gesundheitsproblem in Industriegesellschaften dar. Allein in Österreich leidet mehr als 20% der Bevölkerung an einer Allergie. Man bezeichnet dabei die krankheitsauslösenden Proteine allgemein als Allergene. Bei einer Allergie entwickeln betroffene Patienten spezifische Antikörper der Subklasse IgE gegen Allergene aus den so genannten Allergenquellen, wie zum Beispiel Pollen, Hausstaubmilben oder Nahrungsmittel. Typisch für diese Proteine ist, dass sie, sobald sie auf eine Schleimhaut im Körper gelangen, sofort in den Organismus transportiert werden. Deshalb kommt es bei wiederholtem Kontakt des Erkrankten mit den Allergenen auch innerhalb von Minuten zur Auslösung der typischen klinischen Symptome wie Atemwegsbeschwerden, Hautausschlägen, Problemen im Verdauungstrakt bis hin zum allergischen Schock. Derzeit gilt die spezifische Immuntherapie als einzige Möglichkeit, die Erkrankung ursächlich zu bekämpfen. Dabei werden dem Patienten in ansteigenden Dosen mittels Injektionen jene Allergene verabreicht, gegen die der Betroffene allergisch ist. Dies geschieht in der klinischen Praxis in Form von Allergenextrakten. Extrakte stellen hier ein Gemisch aus vielen verschiedenen Proteinen sowie anderen Komponenten aus der Allergenquelle dar. Die Allergietherapie mit Extrakten hat allerdings einige, nicht unerhebliche Nachteile. Nachdem der Patient mit einem Proteingemisch therapiert wird, können neue Allergien entstehen. Außerdem birgt die Extrakttherapie hohe Risiken von Nebenwirkungen, welche von Hautausschlägen bis zum anaphylaktischen Schock reichen können. Bei fast allen Allergien wirken nur eines oder wenige Proteine aus der Allergenquelle als ursächlicher Allergieauslöser, deshalb ist es wesentlich vorteilhafter, diese Proteine zu isolieren. Anschließend können die Allergene durch molekularbiologische Techniken so verändert werden, dass Nebenwirkungen kaum mehr auftreten. Die Erforschung von Allergenen, hauptsächlich aus Pollen, Hausstaubmilben und Nahrungsmitteln, ist das zentrale Thema der Forschungsgruppe. Dabei haben sich 2 Schwerpunkte etabliert. Zum einen werden natürliche Allergene aus den Allergenquellen gereinigt und charakterisiert. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse werden für die rekombinante Produktion von Allergenen zum Einsatz in der Allergiediagnostik und -therapie verwendet. In weiterer Folge werden Allergenderivate, die für den Therapieeinsatz optimiert sind, entwickelt. Dabei handelt

es sich um Proteine die Symptom-auslösende IgE Antikörper nicht mehr binden können, sodass keine beziehungsweise sehr geringe Nebenwirkungen auftreten. Andererseits können die modifizierten Proteine den gewünschten Therapieerfolg verbessern, indem sie günstiger mit den Zellen des humanen Immunsystems interagieren als die natürlich vorkommenden Proteine. Des Weiteren werden Adjuvantien für die Verabreichung der Allergene erforscht.

zu erwartender Nutzen: Um diese Immunreaktionen testen zu können, ist es unabdingbar Mausmodelle zu verwenden. Dies ist speziell notwendig, da die Allergenderivate für einen Einsatz im Menschen entwickelt werden. Dazu werden Tiere sensibilisiert, sodass sie ähnlich wie im Humansystem, Allergien entwickeln. Nur so können in weiterer Folge neue potentielle Vakzinkandidaten in vivo getestet werden. Im Falle von Inhalationsallergenen werden nach einer Therapie die Tiere mit in Aerosol vernebelten Allergenen behandelt, um die physiologischen Reaktionen wie z. B. Lungenfunktion oder auch die Körpertemperatur testen zu können. Im Falle von Nahrungsmittelallergien werden den Tieren die Allergene mittels Injektion verabreicht und ebenfalls physiologische Parameter untersucht. Bei Versuchsabschluss werden sowohl die B-Zell als auch die T-Zell-Immunantwort im Detail studiert. Diese als prä-klinisch bezeichneten Modelle sind notwendig, um in weiterer Folge geeignete Vakzinkandidaten für humane, klinische Studien weiterzuentwickeln. Darüber hinaus werden alternative Verabreichungswege von Allergenpräparaten, wie z. B. oral oder über die Haut, in Tiermodellen untersucht. Die dafür notwendigen Adjuvantien werden ebenfalls in der Arbeitsgruppe erforscht und weiterentwickelt. So sollen in Zukunft schonende, schmerzfreie Verabreichungsverfahren für den Einsatz in der Humanmedizin entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Primär werden Tiere allergisch gemacht, dabei entsteht per se noch kein Schaden. Erst durch die wiederholte Gabe von Allergenen können allergische Reaktionen hervorgerufen werden, was jedoch nach bisherigen Erfahrungen in weniger als 1% aller Fälle auftritt. Diese Reaktionen treten in aller Regel sehr rasch (innerhalb von zumindest 30 Minuten) auf, darum ist es wichtig die Tiere im Zeitfenster von einer Stunde genauestens zu beobachten um gegebenenfalls geeignete Gegenmaßnahmen einleiten zu können. Um Risiken zu minimieren, werden die Allergendosen sehr gering gehalten, sowie Adjuvantien verwendet, die einen Depoteffekt erzeugen, was die Allergenabgabe verlangsamt und so schonend für die Tiere ist. Nachdem hier auf Erfahrungswerte zurückgegriffen werden kann, kann die

Belastung der Tiere auf ein Minimum reduziert werden. Die experimentellen Eingriffe beschränken sich auf Injektionen, Blutabnahmen, Allergeninhalationen und Lungenfunktionsmessungen, weshalb die Belastung der Tiere in den meisten Fällen mit „gering“ einzustufen sein wird. Lediglich im Fall allergischer Reaktionen wäre bei unter 1% der Tiere mit Schweregrad „mittel“ zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Im Projekt wird die Verwendung von 1350 Mäusen für einen Zeitraum von 5 Jahren beantragt.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung von Tierversuchen werden in unserer Gruppe für die Allergieforschung in vielen Bereichen Zelllinien eingesetzt, die die Zahl der notwendigen Tierversuche auf ein Mindestmaß reduzieren. Außerdem wird durch gezielte Evaluierung von rekombinanten Allergenen vor dem Einsatz im Tierversuch bereits früh eine sorgfältige Einschränkung auf die vielversprechendsten Kandidaten getroffen werden. Allergene oder Allergenderivate werden vor Tierversuchen physikochemisch untersucht, sowie immunologisch in vitro charakterisiert. Wir haben außerdem ein Verfahren entwickelt, das es erlaubt die Immunogenität von Allergenen abzuschätzen und so ungeeignete Proteine vor Tierversuchen zu identifizieren und auszuschneiden. Das sorgt für eine Reduktion der Anzahl der Tierversuche.

Verminderung: Die Tierzahlen wurden durch konkrete Fallzahlplanungen mit Hilfe von statistischen Softwaretools ermittelt. Um die Anzahl der Tiere pro Versuch zu vermindern, wird neben oben genannten Vermeidungsstrategien die Zahl der notwendigen Versuchstiere vor jedem Versuch sorgfältig statistisch evaluiert und entsprechend angepasst. Es werden keine Parallelversuche durchgeführt, die Versuche passieren hintereinander um die Daten aus den Versuchen direkt übertragen zu können und die Tierzahl so niedrig wie möglich zu halten. Nachfolgende Versuche, die auf den Daten der vorhergehenden aufbauen, helfen Fehlversuche zu minimieren und erlauben die zur Auswahl stehenden Allergene und Tierlinien gezielt vorzunehmen.

Verfeinerung: Durch die allgemeinen Haltungs-, Unterbringungs- und Pflegebedingungen in der Einrichtung, sowie die Haltung in stabilen harmonischen Gruppen wird das Wohlbefinden der Tiere gewährleistet. Die Tiere werden vom Pflegepersonal sowie den am Projekt beteiligten Personen in regelmäßigen Abständen auf ihr allgemeines Verhalten, Erscheinungsbild und potentielle Verletzungen

untersucht. Dadurch können Störungen in der Gruppenharmonie, Stereotypien, Infektionen, Kampfspuren etc. rechtzeitig erkannt und entsprechend darauf reagiert werden. Pflegepersonal und Nutzer sind angewiesen, allfällige Probleme unverzüglich dem Leiter der Einrichtung oder den Projektleiter und Projektleiterinnen zu melden, die über die weitere Vorgangsweise entscheiden. Im Bedarfsfall wird der zuständige Tierarzt/die zuständige Tierärztin konsultiert. Der gesamte Tierbestand ist in ein Programm zur regelmäßigen Gesundheitsuntersuchung eingebunden. Während der Versuche werden für alle Analysemethoden möglichst geringe Blutmengen abgenommen um die Belastung der Tiere zu minimieren. Durch regelmäßiges Monitoring der Sensibilisierung können wir Anzahl der Booster-Allergengaben reduzieren. Außerdem kann durch Monitoring der Sofortreaktion bei sensibilisierten Tieren eine eventuell auftretende Anaphylaxie rechtzeitig erkannt werden und es können sofort Maßnahmen gesetzt werden. Dies hilft die Belastung der Versuche für die Tiere zu minimieren.

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

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

Der Vorteil der molekularen Bildgebung ist es, dass sie physiologische und pathologische Prozesse in vivo sichtbar machen kann. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird dafür ein Radionuklid an ein Molekül gekoppelt, welches sich in der Zielstruktur im Körper anreichert. Der Terminus technicus dafür ist „tracer“. Je nachdem welche bildgebenden Moleküle detektiert werden, können sowohl zelluläre Strukturen als auch biochemische Prozesse visualisiert werden. Das Problem bei der Darstellung von verschiedenen Tumoreigenschaften (wie z. B. Rezeptoren) ist die langsame Anreicherung des „tracers“ in der Zielstruktur. Diese steht im Gegensatz zur kurzen Halbwertszeit der für PET verwendeten Radionuklide (z. B. für ^{18}F 109,8 Minuten). Das bedeutet, wenn man eine befriedigende Anreicherung der Substanz hat, ist es oft leider nicht mehr möglich ein Bild zu generieren, da das PET Nuklid bereits zerfallen ist und damit nicht mehr detektierbar ist. Eine neue Methode dies zu umgehen stellt die Bioorthogonale-Chemie dar. Hier wird zuerst ein nicht-radioaktives Molekül verabreicht, das sich an gewünschte molekulare Strukturen bindet, gefolgt von der für die Bildgebung radioaktiv markierten Substanz. Der Marker ist häufig ein spezifischer Antikörper gekoppelt mit trans-Cyclooxeten (TCO). Als Tracer ist die Gruppe der Tetrazine sehr vielversprechend. Dennoch hat es sich in vorgehenden in vivo Versuchen gezeigt, dass sich nicht jedes Tetrazin für eine zukünftige Anwendung als Diagnostikum oder Therapeutikum eignet. Zwar konnte der prinzipielle Nachweis erbracht werden, dass diese Substanzen in vivo anwendbar sind, aber die gewünschte Anreicherung am Ziel war zu niedrig. Das Verhältnis von Signal zu Hintergrundrauschen lag bei nur 2:1. Dieses Verhältnis lässt den Schluss zu, dass es im Menschen, mit einem deutlich größeren Volumen, zu einer noch größeren Verdünnung der Substanzen kommt und sich damit das Verhältnis noch mehr zum Schlechteren bewegt. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass die Geschwindigkeit der bioorthogonalen Reaktion direkt von der Konzentration der Substanz abhängt und damit die Reaktionsgeschwindigkeit massiv herabgesetzt wird. Somit führte die genaue und detaillierte Analyse der zuvor erhaltenen Daten zu folgenden Erkenntnissen: Um der verminderten Reaktionsgeschwindigkeit entgegen zu wirken, wurden 12 neue Tetrazine entwickelt, die eine um Größenordnungen erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit haben. Mit den erhobenen Daten ließen sich auch Kriterien

erstellen, die notwendig sind, um eine der Substanzen für die Weiterentwicklung würdig zu erachten. Folgende Kriterien wurden festgelegt:

- Es ist nötig dass 120 Minuten nach der Applikation noch mindestens 40% intakter Tracer beziehungsweise aktiver Metabolit im Körper des Versuchstiers vorhanden ist.
- Aus Sicherheitsgründen für die geplanten Anwendungen sollen mindesten 80% des Tracers über die Niere ausgeschieden werden. Zudem führt eine renale Ausscheidung zu geringerem Hintergrundrauschen im Magendarmtrakt.
- Die Radioaktivitätskonzentration soll im Blut und Muskel zumindest doppelt so groß sein, wie die Radioaktivitätskonzentration im Knochen. Aus der Verbindung mit den Tetrazinen abgespaltenes Fluor reichert sich bevorzugt im Knochen an und sorgt somit für zusätzliches Hintergrundrauschen, was eine Auswertung verunmöglicht.
- Außer in den Exkretionsorganen soll keine unspezifische Organaufnahme erfolgen. Der Tracer soll in der Blutbahn bleiben.

Erst wenn diese Kriterien erfüllt sind, ist die Anwendung des entsprechenden Tetrazins in Kombination mit TCO im lebenden Organismus äußerst vielversprechend, so dass auch das Abbilden und Beobachten des Zielgewebes im Körper mittels PET möglich ist. Dies würde das Anwendungsspektrum der bildgebende Diagnostik erheblich erweitern, da die sonst nur mit kurzlebigen Radionukliden durchgeführten Untersuchungen nicht in der Lage sind, langsame biologische Prozesse mit hoher Sensitivität bzw. hohem Kontrast darzustellen. Dieser neue Diagnose-, aber auch Therapieansatz, könnte in der Medizin vielfältig eingesetzt werden. Im spezifischen Fall der neu entwickelten Tetrazine konnte das theoretische Konzept bereits in silico und in vitro bestätigt werden. Deshalb und weil genau auf diesem Gebiet einschlägige Expertise vorhanden ist, wollen wir jetzt dieses Konzept in vivo weiterführen. Um diese neue Methode auch auf eine wissenschaftlich-quantifizierbare Basis stellen zu können, soll nun als nächster experimenteller Schritt die Pharmakokinetik und das metabolische Schicksal der neuartigen Tetrazine abgeklärt werden. Diese Abklärung soll mittels einer Kombination von PET und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und einer Metabolismusstudie erfolgen.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnose-, aber auch Therapieansatz der für viele Krankheiten zum Einsatz kommen könnte.

zu erwartender Schaden: Für eine Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Auch die vorangehende Magnet-Resonanz-Tomographie erfolgt in Allgemeinanästhesie. Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Auch die Metabolismusstudie wird vollständig unter Allgemeinanästhesie durchgeführt und ist weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

96 Mäuse.

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

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

Verminderung: Diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist eine Experimentalmethode, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Eine weitere Reduktion der Tierzahl ist nicht möglich ohne das angestrebte wissenschaftliche Ziel zu gefährden.

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

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

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

Zearalenon (ZEN), eines der bedeutendsten Mykotoxine, kann in Schweinen aufgrund seiner östrogenen Wirkung sowohl Reproduktions- als auch Fertilitätsstörungen verursachen und Schweine sind die am meisten sensitive Spezies für dieses Mykotoxin. ZEN konkurriert dabei mit dem natürlich produzierten Hormon 17- β -Östradiol um die Bindungsstellen (Östradiol-Rezeptoren) in verschiedenen Organen im Körper von sowohl männlichen als auch weiblichen Tieren. Durch eine Nachahmung der Östradioleffekte kann ZEN auch östrogene Effekte hervorrufen, obwohl die natürliche Östradiolkonzentration gering sein sollte. Da bei präpubertierenden Jungsaugen (Geburt bis Alter von 150 Tagen) noch kein völlig entwickeltes reproduktives endokrines System vorhanden ist, sind diese am meisten sensitiv gegenüber den östrogenen Effekten des ZEN. Außerdem kann ZEN zu Unfruchtbarkeit führen, da die normale Ovarienfunktion, die Follikelentwicklung und die Uterusfunktion beeinflusst und gestört werden. Jüngste Untersuchungen zeigten, dass bereits 36% des weltweiten Futters und Mischfutters mit ZEN kontaminiert sind, in Asien bereits bis zu 60%. Dieser Versuch soll Aufschluss geben, welche Enzymformulierungen am effektivsten bzw. welche Konzentrationen noch ausreichend sind, um eine Entgiftung des Mykotoxins im Verdauungstrakt von Schweinen nach Zugabe zum Futter zu bewirken. Die Wirksamkeit der Enzymvarianten und -konzentrationen soll mittels Analyse der Metabolite in Urin und Kot 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 einzeln in Stoffwechselläufigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig 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

12 weibliche Absatzferkel

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 (drei Absetzferkel pro Gruppe) 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 Tiere erhalten eine Akklimatisierungsphase von zwei Tagen, bevor der Versuch gestartet wird. Die Versuchsdauer wurde so gewählt, dass die Ferkel nur so kurz als möglich unter Stress stehen. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, kommen die Tiere einzeln in Stoffwechsellkäfige (insgesamt 12 Stück, die nebeneinander aufgestellt werden, damit die Tiere sich gegenseitig hören, riechen und schmecken können). Das Sammeln von Kot und Urin stellt einen nichtinvasiven Eingriff dar. Urin wird während der Projektperiode alle 12 Stunden gesammelt, Kot hingegen nur einmal am Tag als Spontankot. Um die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten, wird auf Blutprobennahmen verzichtet. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten. Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden.

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

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

Ziel der Studie: In diesem Projekt werden männliche BTBR Mäuse mit einer von vier Substanzen, einer Positivkontrolle oder Vehikel für 10 Tage behandelt und der Effekt in zwei Verhaltenstests untersucht. Am Ende der Studie werden die Tiere getötet und Blut und Gehirn entnommen. Ziel dieser Studie ist somit die erfolgreiche Austestung der Wirkung von vier Testsubstanzen gegen Symptome des Autismus.

zu erwartender Nutzen: Gestörtes Sozialverhalten stellt ein Symptom vieler psychischer Krankheiten dar. Ein typisches Beispiel ist Autismus. Autismus wird zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen gerechnet. Es wird als eine angeborene, unheilbare Wahrnehmungs- und Informationsverarbeitungsstörung des Gehirns beschrieben, die sich schon im frühen Kindesalter bemerkbar macht. Die Symptome und die individuellen Ausprägungen des Autismus sind vielfältig, sie können von leichten Verhaltensproblemen an der Grenze zur Unauffälligkeit (etwa als „Schüchternheit“ verkannt) bis zur schweren geistigen Behinderung reichen. Allen autistischen Behinderungen sind Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens gemeinsam. Kernsymptomatik bei autistischen Behinderungen ist vorrangig die Schwierigkeit, mit anderen Menschen zu kommunizieren. Alternativ werden stereotype oder ritualisierende Verhaltensweisen bei allen autistischen Behinderungen als Kernsymptomatik erforscht. Die Behandlung von Autismus beruht hauptsächlich auf Verhaltenstherapien, Elternterapie, soziales Kompetenztraining, Ergo- und Physiotherapie sowie Logopädie. Die medikamentöse Behandlung der Krankheit ist bis heute aber rein symptomatisch zur Behandlung von Angst, Depression, Aggressivität und Zwängen. Mit der vorliegenden Studie sollen vier verschiedene Cannabinoide auf ihre Wirksamkeit gegen Symptome des Autismus untersucht werden. Bei erfolgreicher Austestung soll(en) die Substanz(en) gegen Symptome des Autismus eingesetzt werden.

zu erwartender Schaden: Sowohl die Verhaltenstests als auch die Behandlungen mit intraperitonealer Injektion stellen für die Tiere nur geringen Stress und keinen Schmerz dar. Daher kann dieser Teil der Studie als Schweregrad „gering“ eingestuft werden. Für die Gewebeentnahme werden die Tiere ohne Narkose dekapitiert, dieser Teil der Studie wird als Schweregrad „mittel“ eingestuft, da die Tiere kurzzeitig einem mittleren Stress und Schmerz durch die Dekapitierung ausgesetzt werden. Insgesamt

wird diese Studie daher als Schweregrad „mittel“ eingestuft. BTBR Mäuse sind eine Inzucht Mauslinie, die sich durch verringertes Sozialverhalten von anderen Inzuchtmauslinien wie z. B. den Wildtyp unterscheidet. Morphologisch konnte gezeigt werden, dass die Tiere kein Corpus callosum (Hirnbalken) haben, welches in gesunden Tieren die zwei Hemisphären des Gehirns miteinander verbindet. Außerdem ist die Hippokampuskommissur stark verkleinert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden ausschließlich männliche Tiere im Alter von ca. 8 Wochen verwendet. Insgesamt werden 150 BTBR und 15 Wildtyp Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen soziale Verhaltensstörungen zu testen, ist es erforderlich auf Tiermodelle zurück zu greifen. Ersatzmethoden wie z. B. Zellkulturen stehen für diese Erkrankungen nicht zur Verfügung, da die pathologischen Mechanismen kaum bekannt sind.

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist für diese Studie erforderlich um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen, da die Variabilität in den Verhaltenstests sehr hoch ist. Eine erfolgreiche Testung der Substanzen könnte langfristig zu einer wirksamen Behandlung des Autismus führen und somit weitere Forschung im Tiermodell in diesem Bereich reduzieren.

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

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

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

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

Viele molekulare Faktoren und Mechanismen, die bei der Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen eine Rolle spielen, sind noch unbekannt; dies erschwert Diagnose und Therapie. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass Vitamin-D-Hormon bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine eigenständige Funktion zukommen könnte, da der Vitamin-D-Rezeptor (VDR) sowohl im Herzen in Kardiomyozyten und Fibroblasten als auch im Endothel und in der glatten Muskulatur großer Blutgefäße exprimiert wird. Weil das Hormon aber im Organismus in vielen verschiedenen Geweben und Zelltypen Funktionen ausübt und deshalb in einem multifaktoriellen Geschehen wie einer kardiovaskulären Erkrankung auf verschiedenen Ebenen wirksam werden kann, ist es schwierig, organ- oder zelltypspezifische Effekte von Vitamin D gegenüber systemischen Effekten sicher abzugrenzen. Deshalb zielt das vorliegende Projekt darauf ab, verschiedene zelltypspezifische Varianten der Deletion von Vitamin-D-Hormon bezüglich seiner Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Die Daten aus diesem Modell können mit hoher Wahrscheinlichkeit dazu beitragen, neue Erkenntnisse über die Bedeutung von Vitamin D im Herz-Kreislaufsystem zu erlangen. In weiterer Folge können sich neue Möglichkeiten zur positiven Beeinflussung der Entstehung bzw. des Verlaufs von Herz-Kreislaufkrankungen bei Mensch und Tier entwickelt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle Tiere werden mittels Schwanzspitzenbiopsie genotypisiert und zur Gewinnung von Urin einmal über Nacht in Stoffwechsellkäfige gesetzt. Im Alter von ca. 9 Monaten erfolgt an den Tieren nach Applikation eines Analgetikums unter Allgemeinnarkose eine Analyse der Herz- und Kreislauffunktion durch Setzen einer intravasalen Blutdruckmesssonde und Durchführung einer Doppler Sonographie; anschließend werden die Tiere noch in Narkose getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

534 Mäuse

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

Vermeidung: Da sich die Fragestellung auf systemische regulatorische Mechanismen im lebenden Organismus bezieht, kann sie nur mit Hilfe eines in-vivo-Modells untersucht werden.

Verminderung: Die Stichprobengröße wurde aufgrund von Erfahrungen aus früher gewonnenen Daten mittels Poweranalyse so gewählt, dass aussagekräftige Ergebnisse erwartet werden können.

Verfeinerung: Die Tiere werden in harmonischen Gruppen gehalten. Muss ein Tier separiert werden, erhält es zur Gesellschaft ein altes weibliches Tier (retired breeder). Alle Tiere bekommen als Enrichment viel Lagenzellstoff zum Nestbau sowie Papprollen sowie teilweise (nach dem Absetzen bei Tieren, die in den Versuch genommen werden) „rote Häuschen“ oder Kletterbretter. Alle Tiere werden tierärztlich überwacht und aus der Versuchsgruppe entfernt, wenn sie Anzeichen von Verletzungen oder Erkrankungen o.ä. zeigen, und werden dann entweder behandelt oder schmerzlos getötet.

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

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

Das Projektziel ist zu untersuchen, ob die Inhibierung der 15-Prostaglandindehydrogenase einen positiven Effekt auf Fibrose und Inflammation im Rahmen eines Tiermodells für die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) hat. Dies gibt Aufschluss darüber, ob diese Therapie eventuell auch beim Menschen in Frage kommt und damit eine neue Behandlungsoption eröffnet werden kann. Die idiopathische pulmonale Fibrose stellt eine chronische, fortschreitende Krankheit dar. Die wesentlichsten Veränderungen lassen sich auf einen Ersatz des am Gasaustausch beteiligten Gewebes durch Bindegewebe in Form von aktivierten Fibroblasten zurückführen. Dies führt zu einer Einschränkung der Lungenfunktion durch verminderten Gasaustausch und herabgesetzte Dehnbarkeit. Obwohl es zwei zugelassene Medikamente gibt, sind diese nicht in der Lage, den Verfall der Lungenfunktion vollständig aufzuhalten oder gar zu einer Regeneration des Gewebes zu führen. Daher ist es unbedingt erforderlich neue pharmakologische Angriffspunkte zu finden. Es wurde in zahlreichen Versuchen gezeigt, dass Prostaglandine sowie Lipoxine im Rahmen von Mausmodellen für diese Erkrankung positive Effekte zeigen. Dies erstreckt sich ebenso auf aus humanem Gewebe entnommene Zellen. Bisher wurden jedoch nur einzelne dieser Mediatoren im Tiermodell erprobt. Wenn man nun diese verschiedenen positiven Effekte durch Hemmung des sie abbauenden Enzyms kombinieren könnte, ist davon auszugehen dass sich dadurch die Prognose der Erkrankung verbessert.

zu erwartender Schaden für das Tier: Da das Bleomycin-Modell zu einer Entzündung des Lungengewebes mit nachfolgender Fibrose führt, ist mit einer mittelgradigen Einschränkung des Wohlbefindens der Tiere zu rechnen. Die Mortalität ist aber bei einmaliger Anwendung wie sie von uns geplant ist, sehr gering.

zu erwartender Nutzen: Unsere Hypothese ist, dass die Inhibierung des Prostaglandin Lipoxinabbaus zu einer verminderten Inflammation und Fibrose des Lungengewebes führt. Aufgrund der zentralen Rolle der zunehmenden Fibrose im Verlauf der IPF, würde eine Behandlung die in der Lage ist, dies aufzuhalten und eventuell sogar rückgängig zu machen eine massive Verbesserung der derzeitigen Prognose bedeuten. Daher wird durch diese Versuche ein großer Wissenszuwachs gewonnen, der als Grundlage zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze genutzt werden kann.

2. Anzahl und Art der Tiere:

Um relevante Aussagen über den Erfolg der Interventionsstrategie treffen zu können, werden 192 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Wir haben bereits sehr positive Ergebnisse aus Studien mit Mauslungenzellen, die nun im Tierversuch überprüft werden müssen. Die Annahme, dass 15-PGDH-Inhibierung ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der idiopathischen pulmonalen Fibrose darstellt, kann nur im Tierversuch bestätigt werden, da verschiedene Zellen an der Entstehung und Auflösung beteiligt sind. Außerdem kann auch die Atemmechanik sowie der Gasaustausch nicht außer Acht gelassen werden. Daher kann dies nicht z. B. in Zellkulturen nachgestellt werden. Da der Versuch sich mit einem Geschehen das die gesamte Lunge sowie teilweise die Atemwege und das Herz-Kreislaufsystem betrifft beschäftigt, sind entsprechende Tiermodelle erforderlich. Eine Vermeidung des beantragten Tierversuches ist daher nicht möglich.

Verfeinerung: Es werden international etablierte Tierversuchsmodelle verwendet, sowie standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen. Jegliches unnötiges Leid sowie Stresssituationen werden vermieden. Die Mäuse haben nachdem sie geliefert werden eine Eingewöhnungszeit von einer Woche bevor mit dem Versuch begonnen wird. Die Versuche erfolgen so, dass es gewährleistet ist, dass jene Tiere, die auf die Behandlung warten, visuell und akustisch getrennt sind. Die Tiere werden an die Umgebung und die Tierpfleger durch vermehrten Kontakt gewöhnt um Stress bei der Versuchsdurchführung zu vermeiden. Neben den Standardbedingungen der Haltung wird den Tieren ausreichend Enrichment wie Häuschen und Nestbaumaterial zur Verfügung gestellt. Die Tiere werden in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren verwendet, die für eine statistisch signifikante Aussagekraft der Ergebnisse notwendig ist. Sollten sich Signifikanzen bereits mit weniger als den geplanten Tierzahlen ergeben, wird die Anzahl der für das Versuchsprotokoll eingesetzten Tiere entsprechend reduziert werden. Gleichzeitig werden, wann immer möglich, mehrere Parameter bestimmt, um zusätzliche Versuche zu vermeiden und das vorhandene biologische Material optimal zu nützen. Dies wird durch die genaue Planung des Versuchsablaufs und das optimale Ausnutzen aller Ressourcen erreicht.

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

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

Das Hutchinson-Gilford Progeria Syndrom (HGPS) wird durch eine Mutation im Lamm A-Gen verursacht. Lamm A ist ein essentieller Bestandteil der Kernhülle in Säugetierzellen. Die HPGS Mutation resultiert in einem strukturell und funktionell verändertem Protein, dem Progerin. Betroffene zeigen Symptome, die in vielerlei Hinsicht mit einer vorzeitigen Alterung vergleichbar sind, wie etwa Haarausfall, Kleinwuchs, Verlust des Unterhaut-Fettgewebes, Osteoporose aber auch eine stark ausgeprägte Neigung zur Entwicklung von Atherosklerose. HGPS-Patienten sterben zumeist aufgrund kardiovaskulärer Probleme schon in jugendlichem Alter. Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der molekularen Krankheitsmechanismen im kardiovaskulären System, die durch Progerin Expression in Endothelzellen verursacht werden. Um den vaskulären endothelialen von anderen HGPS Phänotypen zu unterscheiden werden genetisch modifizierte transgene Mäuse (tTA VF1) und Kontroll-Mäuse (tTA-SF1) hergestellt, die Progerin beziehungsweise Lamm A ausschließlich im Endothel bilden. Für die Herstellung und Erhaltung dieser genetisch veränderten Mausstämmen sind 3 genetisch veränderte Mausstämmen notwendig. Im gegenständlichen Projekt wird die Genehmigung für die Erhaltungszucht von 5 genetisch veränderten Mausstämmen beantragt. Im vorliegenden Projekt sollen diese Mausstämmen 1. über die Projektdauer von 5 Jahren erhalten werden sowie 2. ex vivo Untersuchungen wie histologische Analysen und Genexpressionsanalysen gemacht werden um kardiovaskuläre Veränderungen zu ermitteln und in vitro Versuchen in isolierten Endothelzellen durchgeführt werden. Die Tiere werden in diesem Zeitraum auch auf mögliche Beeinträchtigungen in ihrem allgemeinen Erscheinungsbild, Gesundheitszustand und Verhalten untersucht.

zu erwartender Nutzen: Ziel dieser Studie ist es zu ermitteln, ob und wie dysfunktionales Endothel zu kardiovaskulären Pathologie in Progerin führt. In weiterer Folge sollen molekulare Mechanismen für Progerins Wirkungsweise im Endothel ermittelt werden. Es wird erwartet, dass Ergebnisse dieser Studie zum besseren Verständnis der Progerie- aber auch altersbedingten kardiovaskulären Erkrankungen führen umso die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapien zu schaffen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei 3 dieser Stämme handelt es sich um seit längerem etablierte Linien. Aus der Art der genetischen Veränderung besteht bei 4 beantragten Stämmen keine Beeinträchtigung. Nur die Linie tTA-VF1 wird aufgrund

genetischer Veränderung als „mittel“ beeinträchtigt eingestuft und wird gezielt nur für sorgfältig geplante Experimente gezüchtet. Die Untersuchungen zur Erhebung der durch die genetischen Veränderungen möglicherweise verursachten Belastungen sind ausschließlich nichtinvasive Beobachtungen an Tieren in verschiedenen Lebensabschnitten und stellen selbst keinerlei Belastung für die Tiere dar. Alle darüber hinausgehenden Experimente werden nicht am Tier sondern in isolierten Endothelzellen und Gewebe durchgeführt und stellen daher keine zusätzliche Belastung für die Tiere dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Untersuchungen und die Erhaltung der Mausstämme über einen Zeitraum von 5 Jahren wird insgesamt eine Anzahl von 4515 Mäusen benötigt.

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

Vermeidung: Auswirkung von endothelspezifischen Progerin Expression auf kardiovaskuläre Pathologie in Progerie kann von dem heutigen Standpunkt der Technologie nur auf der organismischen Ebene beantwortet werden und nicht durch alternative Zellkultur-basierten experimentelle Ansätze ersetzt werden. Die Versuchstiere werden unter pathogenfreien Bedingungen in Kleingruppen gehalten um einem Auftreten haltungsbedingter Belastungen entgegenzuwirken.

Verminderung: Indem alle Tiere unter identischen Bedingungen gehalten werden und Tiere des gleichen genetischen Hintergrunds für alle Experimente verwendet werden, wird experimentelle Abweichung und daher auch die erforderliche Anzahl an Tieren minimiert. Um weiterhin die Anzahl der mutierten beeinträchtigten Tiere (tTA-VF) zu minimieren werden Pilotversuche in Proben von Wildtyp-Mäusen, statistische Berechnungen zur Stichprobengrößenermittlung und Herstellung von immortalisierten Zelllinien durchgeführt. Weiterhin werden die Zuchten so dimensioniert, dass nicht wesentlich mehr als die zur Bestandssicherung benötigten Tiere geboren werden.

Verfeinerung: Alle Handhabungen an den Tieren (z. B. für Gewichtsbestimmung) werden etwa zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um einen Gewöhnungseffekt der Tiere auf die Handhabung zu erzeugen. Die Tiere werden zum Zweck der Kontrolle ihres Wohlergehens täglich sorgfältig durch Tierpfleger überwacht. Im Falle vom Auftreten von Symptomen die Schmerzen und Leiden der Tiere verursachen, werden die Tiere eingeschläfert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen zu erwartender Nutzen: Der Tierversuch wird wesentliche Informationen für den grundlegenden Versuchsaufbau von zukünftigen Studien zum Stoffwechsel liefern. Bei solchen Stoffwechseluntersuchungen an Mäusen dürfen die Tiere fast immer über Nacht nicht fressen, damit sie zu den jeweiligen Untersuchungen nüchtern sind. Unsere bisherigen Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Tiere während dieses Futterentzugs dazu neigen, die Käfigeinstreu zu fressen. Ohne Käfigeinstreu sollten Mäuse allerdings nicht gehalten werden, da diese für das Wohlbefinden der Tiere notwendig ist. Nun können Mäuse manche Arten von Käfigeinstreu aufgrund ihres Verdauungssystems verwerten und damit Kalorien aus der Einstreu aufnehmen, was für die Ermittlung des Einflusses der Kalorienaufnahme auf den Stoffwechsel der Maus kontraproduktiv ist. Von noch größerer Bedeutung ist dieser Umstand für Untersuchungen der Wirkung einer sogenannten Kalorienrestriktion, also einer Reduktion der Energiezufuhr auf den Stoffwechsel. Eine Kalorienrestriktion erfordert die tägliche Versorgung mit einer begrenzten und genau ermittelbaren Futtermenge. Sowohl in Tierversuchen als auch bei Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass durch eine Kalorienrestriktion die Lebenserwartung und die Gesundheit verbessert werden kann, da diese die Entwicklung einer Reihe von altersbedingten, neurologischen und metabolischen Erkrankungen sowie Krebs verhindern kann. Für einen erfolgreichen Tierversuch muss die Kalorienaufnahme der Mäuse daher in engen Grenzen angepasst werden. Tritt bei solchen Untersuchungen nun eine unkontrollierte Kalorienaufnahme durch das Fressen der Käfigeinstreu auf, kann dies einen beträchtlichen Einfluss auf die Ergebnisse solcher Untersuchungen haben. Unsere Studie wird dazu beitragen, dass in der wissenschaftlichen Forschungsgemeinschaft auf die Bedeutung der Käfigeinstreu verstärkt Bedacht genommen wird, und sie wird bei der Standardisierung von Stoffwechseluntersuchungen von Bedeutung sein. Unser Ziel ist es, die optimale Käfigeinstreu für Stoffwechseluntersuchungen zu finden und Versuchsprotokolle zu entwickeln, die die Wiederholbarkeit aller zukünftigen Studien erhöhen, für die eine nächtliche Nüchternphase oder Nahrungsbegrenzung erforderlich ist oder die sich mit den Auswirkungen einer Kalorienrestriktion auf bestimmte Erkrankungen auseinandersetzen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im ersten Versuch werden die Mäuse einem 16-stündigen (über Nacht) Futterentzug ausgesetzt, während im zweiten Versuch die

Menge des verfügbaren Futters um 25% gegenüber der durchschnittlichen gefressenen Menge reduziert wird. Beides wird bei den Tieren zu Unwohlsein durch Hunger führen. Alle Versuche werden durch Tötung der Tiere beendet, um den Einfluss der Behandlung auf die Organe zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Versuche werden 140 männliche Mäuse eingesetzt.

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

Vermeidung: Unser Ziel ist die Verbesserung von Versuchsprotokollen in der wissenschaftlichen Forschung für Tierversuche an Mäusen. Daher ist der Tierversuch als solcher notwendig.

Verminderung: Die Studie umfasst 10 Mäuse pro Untersuchungsgruppe. Diese Zahl von Tieren ist Standard in Stoffwechseluntersuchungen mit mehreren Untersuchungsgruppen, um Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant ermitteln zu können. Aufgrund unserer bisherigen Untersuchungen zu den Veränderungen des Körpergewichtes der Mäuse unter Kalorienrestriktion und unter Verwendung zweier unterschiedlicher Käfigeinstreu wurde die erforderliche Tierzahl mittels online verfügbaren Stichprobengrößenrechners ermittelt

Verfeinerung: Der Versuchsaufbau erfordert einen 16-stündigen Futterentzug über Nacht für einen der beiden Versuche. Dieser Futterentzug führt zu Hungergefühl und Gewichtsverlust der Tiere. Eine Nüchternphase über Nacht ist Standard bei allen Stoffwechseluntersuchungen. Dies ist eine relativ kurze Zeit und führt nicht zu Tierleid. Die Tiere haben zudem unbegrenzten Zugang zu Wasser. Während dieser Fastenperiode wird eine Gruppe der Tiere auf einem Metallgitter gehalten, das den Zugang zum Käfigboden verhindert. Dies ist ebenfalls ein möglicher Stressfaktor für die Tiere. Die Beschränkung des Zugangs der Tiere zum Käfigboden wird jedoch ebenfalls auf 16 Stunden begrenzt und führt nicht zu Tierleid oder lebensbedrohlichen Umständen. Im zweiten Teil unseres Versuches wird eine zweiwöchige Fastenperiode mit einer 25%igen Reduktion der Futterzufuhr durchgeführt. Dieser Versuch wird ebenfalls zu Hungergefühl und Gewichtsverlust der Tiere führen. Eine 25%ige Reduktion ist jedoch lediglich eine mäßige Kalorienrestriktion und führt nicht zu Tierleid.

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

Sepsis ist eine schwerwiegende und häufige Erkrankung mit hoher Sterblichkeitsrate, welche in der Regel durch eine überschießende Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Die häufigste und gefährlichste Konsequenz der Sepsis ist die Ausbreitung der Entzündung im gesamten Körper, gefolgt von Multiorganversagen, das wiederum zum Tod des Patienten führen kann. Um diese überschießende Entzündungsreaktion zu vermeiden, ist die effektive Kontrolle der durch Makrophagen ausgelösten Entzündung von zentraler Bedeutung. Entzündungsreaktionen spielen darüber hinaus auch für die Entstehung der Atherosklerose, die zu klinischen Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall führen kann, eine bedeutende Rolle. Kürzlich wurde ein Protein mit entzündungshemmenden Eigenschaften beschrieben. Die Regulation dieses Proteins erlaubt es den Zellen eine entzündungsfördernde Immunantwort auszuführen. Die konservierte Regulation dieses Proteins konnte auch in vivo in Maus und Mensch nachgewiesen werden. Um die biologische Bedeutung des Proteins im Rahmen der Entzündung im Organismus zu studieren, verwenden wir transgene Mäuse, die erhöhte Spiegel des Proteins aufweisen. Die Tiere sollten für Tierversuche verwendet werden um die physiologische Rolle des Proteins in der Entzündungsreaktion, sowie während der Entstehung der Atherosklerose zu untersuchen. Darüber hinaus sollten die Tiere zur genauen Phänotypisierung, zur Entnahme primärer Zellen sowie zur Zucht mit anderen ausgewählten Mauslinien gekreuzt werden, um kombinierte genetische Modelle für weiterführende Studien zu generieren.

zu erwartender Nutzen: Aus den gewonnen Informationen erwarten wir uns ein besseres Verständnis über die Rolle des Proteins und dessen Interventionspotential im Kontext der Entzündungsreaktion und der Atherosklerose. Die Ergebnisse dienen der Grundlagenforschung sowie der möglichen Entwicklung neuer anti-inflammatorischer Medikamente. Die Ergebnisse des Projektes sollen weiters Einblicke in die Entstehung der Ursachen für Herzinfarkt und Schlaganfall liefern, welche zu neuen therapeutischen Ansätzen führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Zuge des Projektes wird die Anzahl der gezüchteten Tiere auf ein Minimum reduziert und einer Belastung ausgesetzt die als gering einzustufen ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Über einen Zeitraum von drei Jahren sollen insgesamt maximal 4596 Mäuse gezüchtet werden.

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

Vermeidung: Ziel des Projektes ist es, die Eigenschaften des Proteins in der Entzündungsreaktion und der Atherosklerose zu untersuchen. Im Tierreich ist dieses Protein nur in Wirbeltieren zu finden. Zellkulturen können das Mausmodell nicht ersetzen, da die komplexen Signalwege der systematischen Entzündung und der Atherosklerose nur in einem intakten Wirbeltierorganismus untersucht werden können. Daher existieren für das vorgelegte Projekt keine alternativen experimentellen Ansätze.

Verminderung: Durch genaue Versuchsplanung, sowie durch die Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen wird eine möglichst geringe Streuung der Ergebnisse gewährleistet und somit die Anzahl der Tiere für das Projekt auf ein Minimum reduziert. Zur weiteren Reduktion der Streuung werden Wildtyp-Geschwistertiere als Kontrollen eingesetzt, was uns wiederum erlaubt die Anzahl der benötigten Tiere weiter zu verringern.

Verfeinerung: Die Versuche werden unter möglichst stressfreien Bedingungen durchgeführt. Eine soziale Anreicherung der Umgebung, Nagehölzer, die Betreuung durch bekannte Personen, sowie die Sicherstellung einer möglichst vertrauten Umgebung (Gerüche, Geräusche, Luftfeuchtigkeit, Licht) sollen helfen Dystress jeglicher Art möglichst zu vermeiden. Damit geht auch eine deutlich niedrigere Varianz der Ergebnisse, eine erhöhte Qualität und somit auch eine Reduzierung der Anzahl der benötigten Versuchstiere einher. Durch Beachtung strenger Abbruchkriterien wird die Belastung der Tiere weiter reduziert. Wo immer möglich ist die Verwendung von Zellkultursystemen geplant, um die in vivo Effekte auf zellulärer Ebene zu validieren.

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

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

Der Tierversuch dient zur Erforschung der Pathogenese der menschlichen Krankheit der rheumatoiden Arthritis. Unter den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises stellt die rheumatoide Arthritis den Prototyp einer chronisch entzündlichen Gelenkserkrankung dar. Aufgrund ungeklärter Mechanismen kommt es in der Initiation der Erkrankung zu einem Verlust der Selbsttoleranz und zum Ausbruch einer Autoimmunreaktion. Im Verlauf von Jahren entwickeln sich schwere funktionelle Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates. Kennzeichnend ist eine Wucherung der Synovia (Gelenkinnenhaut), verursacht durch eine Infiltration mit Zellen sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems. Die entzündliche Reaktion bewirkt eine Zerstörung des benachbarten Gelenkknorpels sowie eine Resorption des gelenknahen Knochens. Eine zentrale Rolle in der Entstehung des Entzündungsprozesses kommt den T-Zellen zu. Die genaue Rolle der T-Zellen ist in vielen Belangen noch ungeklärt.

zu erwartender Nutzen: Das Verständnis der Zellbiologie ist wichtig, um weitere therapeutische Ansatzpunkte für diese in vielen Fällen immer noch nicht ausreichend behandelbaren, Krankheit zu finden. Im folgenden Antrag soll mit Hilfe spezieller Methoden der Beitrag der T-Zellen und deren Einfluss auf andere Zellen des Immunsystems untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden bei der Induktion der Krankheit durch die Verwendung von CFA lokale entzündliche Reize gesetzt. Die Zusammensetzung des Adjuvans und die Art der Immunisierung ist unumgänglich für die Induktion der Arthritis. Weiters werden Injektionen i.p. verabreicht. Dies führt zu keiner lokalen Reaktion, und ist bis auf den Nadelstich nicht schmerzhaft. Im Verlauf entwickeln die Mäuse eine Gelenkentzündung. Die Belastung der Tiere wird als „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamt 588 Mäuse unterschiedlichen Genotyps.

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

Vermeidung: Unsere Studien haben sich zum Ziel gesetzt mit Hilfe transgener Ansätze die Funktionsweise wichtiger immunregulatorischer Moleküle zu identifizieren und

dadurch grundlegende Einblicke in die Regulation des Immunsystems zu gewinnen. Wir wollen herausfinden, wie die T-Zellentwicklung (aber auch die Immunzellentwicklung im Allgemeinen) reguliert wird und welchen Einfluss die von uns untersuchten Moleküle auf die Immunantwort in Erkrankungsfällen haben. Diese komplexen Reaktionen können nicht ausschließlich in einem Zellkulturmodell untersucht werden, weil der Immunantwort komplexe zelluläre Interaktionen zugrunde liegen, die nur in vivo studiert werden können. Deshalb können diese (medizinisch relevanten) Fragestellungen nur unter Einbeziehung eines Tiermodells untersucht werden.

Verminderung: Alle Tiere werden unter standardisierten Bedingungen gehalten (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Hygienekontrolle). Um sicherzustellen, dass es zu keinen Rankämpfen bei Männchen kommt, werden nur Männchen, die aus demselben Wurf abstammen, gemeinsam in einem Käfig gehalten. Sollte es aber doch auch innerhalb dieser Gruppe zu Kämpfen kommen, werden die Tiere getrennt. Ebenfalls werden die Versuche unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen durchgeführt, um die Variabilität der Messergebnisse zu reduzieren. Das inkludiert auch die Einbeziehung der richtigen Kontrollgruppen (falls möglich immer „Littermates“ oder Kontrollgruppen gleichen Stammes, Alters und Geschlecht). Unter Berücksichtigung der richtigen statistischen Methoden für die Auswertung der Ergebnisse können, bei gleichzeitiger Einhaltung der notwendigen wissenschaftlichen Sorgfalt, dadurch die Tierzahlen so gering wie möglich gehalten werden. Die Zahl der notwendigen Tiere wurde durch eine Fallzahlberechnung ermittelt. Zudem sollen geeignete Vorversuche zur Überprüfung der Methodik die Anzahl der benötigten Tiere so klein wie möglich halten.

Verbesserung: Alle Tierversuche werden so gut wie möglich unter stressfreien Bedingungen durchgeführt. Um das zu ermöglichen, werden die Tiere unter konstanten Bedingungen (Lichtzyklus, Luftfeuchtigkeit, Temperatur) in einem „enriched environment“ gehalten (z. B. Papierrollen im Käfig um den Mäusen einen Unterschlupf zu ermöglichen). Falls es notwendig ist, wird auch eine Narkose oder Analgesie durchgeführt. Die Tiere werden 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.

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

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

In den vergangenen Jahrzehnten führte der intensive Gebrauch von Antibiotika zu einer Selektion jener Bakterien, die Resistenzmechanismen gegen antimikrobiell wirksame Substanzen besitzen. In diesem Zusammenhang nimmt die Tierproduktion, im Rahmen derer weltweit große Mengen an Antibiotika zu therapeutischen, metaphylaktischen, prophylaktischen oder leistungsfördernden Zwecken eingesetzt werden, eine wesentliche Rolle ein. Das Ziel dieses Projektes ist es, erstmalig die Wirkung eines phytoenen Zusatzstoffes auf das Vorkommen von Antibiotikaresistenzen im Verdauungstrakt von Ferkeln zu untersuchen. Durch das Zusammenspiel etablierter und neuartiger Analysemethoden wird die Wirkung des phytoenen Zusatzstoffes in komplexer und umfassender Weise (Resistom = Gesamtheit aller Antibiotika-Resistenzgene im Darm-Mikrobiom; Quantifizierung spezifischer Resistenzgene; Plasmid-Transferrate) erfasst und mit den Effekten eines Fütterungsantibiotikums verglichen. Darüber hinaus wird der Einfluss der getesteten Substanzen auf die Darmgesundheit der Tiere evaluiert (z. B. Zusammensetzung Darm-Mikrobiota, Lactoferrin).

zu erwartender Nutzen: Mithilfe dieser Studie sollen neue Erkenntnisse über die Wirkungsweise von phytoenen Zusatzstoffen in Hinblick auf Antibiotikaresistenzen und Darmgesundheit generiert werden, die in weitere Folge potentiell zu einer Reduktion von Antibiotikaresistenzen in der Landwirtschaft beitragen können.

zu erwartender Schaden: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, werden die Tiere während der Versuchsdauer einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Am Tag 0 bzw. am Ende des Projektes werden die Tiere anästhesiert und anschließend euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Absatzferkel

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

Vermeidung: Da die Wirkung von phytoenen Zusatzstoffen/Tetrazyklin auf das Antibiotikaresistenz-Muster und die Darmgesundheit von Schweinen in dieser

Komplexität nur in einer in vivo Studie erfolgen kann, ist es nicht möglich auf eine Ersatz- bzw. Ergänzungsmethode (in vitro, etc.) auszuweichen.

Verminderung: Es wird die geringstmögliche Anzahl an Tieren (acht Absetzferkel pro Gruppe) verwendet, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Aufgrund der Neuartigkeit des angewendeten Hauptzielparameters stellt dieses Projekt in gewissem Maße einen Pilotversuch dar. Daher konnte ihm Rahmen der Versuchsplanung keine statistische Fallzahlplanung durchgeführt werden. In enger Absprache mit Experten, die jahrelange Erfahrung aus ähnlichen Versuchsansätzen in das Projekt miteinfließen lassen, wurde eine Tierzahl festgelegt, die weder eine Wiederholung des Versuches notwendig macht, noch unnötig hoch angesetzt ist.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerz der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Auf invasive Blutprobennahmen wird bewusst verzichtet und stattdessen Kot, Speichel und Urin gesammelt. Die Versuchsdauer wurde so gewählt, dass die Ferkel nicht unnötig lang in Einzelhaltung gehalten werden müssen. Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmengen zu gewährleisten, kommen die Tiere einzeln in Stoffwechsellkäfige (2 Räume mit jeweils 12 Stück, die nebeneinander aufgestellt werden, damit sich die Tiere hören, riechen und sehen können). Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Wasser gehalten und täglich von geschultem Personen sorgfältig betreut und tierärztlich überwacht. Sollten die Tiere Anzeichen von Schmerzen zeigen oder in irgendeiner Weise beeinträchtigt sein, werden sie vom Versuch ausgeschlossen und tierärztlich betreut. Als Enrichment wird den Tieren „Ferkelspielzeug“ angeboten.

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

Unser Gesamtziel ist die Evaluierung eines Krebsimmuntherapie-Ansatzes als Therapiestrategie gegen aggressive Plattenepithelkarzinome. Unsere Hypothese ist, dass die meist in der breiten Bevölkerung bereits vorher schon vorhandene Immunität gegen das Masernvirus (MV) im Kampf gegen Krebs genutzt werden kann.

Voruntersuchungen von uns zeigen, dass RDEB Patienten sero-positiv auf Antikörper gegen das MV getestet wurden und somit die Patienten also eine bereits vorhandene Immunität gegen das MV besitzen. Diese Pilotstudie ist ausgerichtet auf die Etablierung eines Mausmodels, das notwendig ist um unsere Hypothese zu überprüfen bzw. zu untermauern. Im Speziellen wollen wir in dieser Pilotstudie zeigen, dass wir 1. anti-MV CD8+ Gedächtniszellen mit unserem Impfprotokoll generieren können und 2. diese CD8+ T-Zellen die Tötung von Zielzellen, die das MV Antigen exprimieren, vermitteln können.

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

zu erwartender Schaden: 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 Biopsie-Entnahme für die histologische Auswertung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Art: Mus musculus

Anzahl: Gesamt 290 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 Immuntherapie 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 kann. Dadurch wird die Anzahl an benötigten Mäusen bei einem gleichbleibenden Informationsgrad reduziert. Da die geplante Studie eine sogenannte Pilotstudie ist, ist nur wenig vorausgehende Information vorhanden, die für eine Schätzung an benötigten Tieren herangezogen werden kann. Wir haben versucht die Anzahl der benötigten Mäuse mittels folgender Maßnahmen so gering wie möglich zu halten: 1. sorgsame Definition unserer Ziele, 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 gleichen Tiere für die Abklärung mehrerer Ziele. Die kalkulierte Anzahl an Mäusen basiert auf Forschungsdesign, technischen Grenzen und Forschungserfahrung.

Verbesserung: Die Belastung für das Labortier soll auf das geringste Maß reduziert werden. Wir gewährleisten diese Forderung durch 1. artgerechte und tierschutzkonforme Unterbringung der Tiere während der gesamten Dauer der Studie, 2. die 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

Im menschlichen Gehirn befinden sich rund 100 Milliarden Nervenzellen. Wie diese Neuronen miteinander kommunizieren, um wesentliche Gehirnfunktionen wie Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnis gewährleisten zu können, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Kommunikation zwischen einzelnen Nervenzellen basiert auf synaptischer Übertragung, die dieser Transmission zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch bislang wenig bekannt. Sämtliche im Gehirn befindlichen Neuronen können anhand ihrer Wirkung auf postsynaptische Zellen in zwei grundlegende Kategorien – exzitatorische und inhibitorische – mit gleichermaßen essentieller Bedeutung für die Hirnfunktion unterteilt werden. Bisherige Forschungsarbeiten haben gezeigt, dass Synaptotagmin 1 (Syt1) den primären Calcium-Sensor für die synaptische Übertragung bei einer Mehrheit der exzitatorischen Neuronen darstellt, ein Gen-Knockout von Syt1 jedoch kaum Auswirkungen auf die synaptische Transmission bei inhibitorischen Synapsen hat. Das deutet darauf hin, dass in diesen Synapsen andere Calcium-Sensoren verwendet werden. Im vorliegenden Forschungsprojekt wird daher eine Kombination aus Immunohistochemie, Viruskonstruktion und -injektion sowie elektrophysiologischer Verfahren angewendet, um aus den 16 Proteinen der Synaptotagmin-Familie jenen Calcium-Sensor zu identifizieren, der für die synaptische Übertragung bei inhibitorischen Synapsen von zentraler Bedeutung ist.

zu erwartender Nutzen: Eine der größten Herausforderungen der Neurowissenschaften ist es zu verstehen, welche Rolle bestimmte Neuronentypen im Fall neurologischer oder psychiatrischer Krankheiten spielen. Bei vielen neurologischen und psychiatrischen Störungen, wie beispielsweise Epilepsie, Schizophrenie, Depressionen oder Autismus, scheint die Funktion der Interneuronen verändert zu sein. Die der inhibitorischen synaptischen Transmission zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind jedoch nach wie vor nicht hinreichend geklärt. Im vorliegenden Projekt wird versucht, die Molekülidentität der Calcium-Sensoren zu bestimmen, die die synaptische Übertragung inhibitorischer Synapsen in unterschiedlichen Mauslinien provozieren und steuern. Diese Forschungsarbeit ist ein wichtiger Beitrag sowohl für das Verständnis der Mechanismen synaptischer Transmissionen und der Rolle von Interneuronen bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen als auch für die

Erkenntnis über potentielle therapeutische Maßnahmen zur Behandlung oben genannter Erkrankungen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der größte zu erwartende Schaden ist als „mittel“ zu bewerten. Dabei werden die Tiere einer kurzen Operation am Kopf unterzogen, die aber natürlich in Vollnarkose und mit entsprechenden Schmerzmitteln durchgeführt wird. Alle weiteren Experimente werden entweder am getöteten oder in tiefer Narkose befindlichen Tier ausgeführt. Narkosen werden nicht nur für Operationen sondern auch für die finale Blutentnahme (Entbluten der Tiere) verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamt werden 780 Mäuse für Experimente verwendet.

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

Vermeidung: Das beantragte Projektvorhaben kommt aufgrund der komplexen Fragestellung nicht gänzlich ohne die Verwendung lebender Tiere aus.

Verminderung: Die Gesamtanzahl der im Laufe von 5 Jahren verwendeten Tiere wurde so gering als möglich aber so hoch als notwendig berechnet um entsprechende wissenschaftlich signifikante Aussagen zu erhalten. Eine weitere Verminderung der Anzahl ist als nicht sinnvoll zu bewerten. Des Weiteren wird ohnedies überwiegend mit schmerzfrei getöteten Tieren gearbeitet.

Verfeinerung: Die Eingriffe werden nach neuesten Erkenntnissen der Anästhesie und Schmerztherapie in der Maus durchgeführt. Die Verwendung von Score sheets zur Beobachtung und Betreuung der Tiere nach den Operationen soll eine Optimierung des Wohlbefindens in der Erholungsphase nach der Operation sicherstellen.

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

Störungen der Nierenfunktion sind häufige und schwer wiegende Komplikationen bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen. Sie gelten auch als klinische Hochrisikosituationen und wichtige prognostischen Faktoren für Lebertransplantationskandidaten. Die funktionelle und strukturelle Nierenschädigung bei Cholestase wird als „cholämische Nephropathie“ bezeichnet. Dieser Terminus leitet sich vom typischen makroskopischen und histologischen Erscheinungsbild der Nieren ab, die bei länger dauernder Cholestase eine grünliche Farbe annehmen. Histologisch zeigen sich bräunlich-grünliche Casts in den Lichtungen der Tubuli. Die Langzeit Gallengangsligatur (CBDL) stellt ein verlässliches Mausmodell für dieses Erkrankungsbild dar. Pathogenetisch spielen vor allem erhöhte Gallensäuren im Serum und Harn eine wesentliche Rolle. Im Rahmen des Projektes soll die therapeutische Wirksamkeit einer hydrophilen Gallensäure bei cholämischer Nephropathie (Gallengangsligatur als Mausmodell) geklärt werden.

zu erwartender Nutzen: Die beschriebenen Experimente und Untersuchungen werden

- neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie und Therapie der cholämischen Nephropathie bringen, die
- im Sinne eines translationellen Ansatzes direkte diagnostische und therapeutische Implikationen für die Humanmedizin nach sich ziehen sollten.

Wir hoffen, dass durch unsere Untersuchungen, Möglichkeiten für zukünftige neue Therapien eröffnet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Versuchstieren folgende Experimente durchgeführt:

- Operationen am Bauch in Narkose und unter adäquater Schmerztherapie (Abbinden des Gallengangs)
- Tötung der Tiere unter Narkose

Der höchste Schweregrad der Experimente ist den langjährigen Erfahrungen des Projektleiters zufolge als „mittel“ einzustufen. Alle oben beschriebenen Versuche werden schon seit mehreren Jahren durchgeführt und laufend optimiert um den Schaden maximal gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Mäuse

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

Vermeidung: Bei den Experimenten handelt es sich um Untersuchungen von biologischen Regelmechanismen, die nur in vivo durchgeführt werden können, da sie die komplizierte Interaktion der erkrankten, cholestatischen Leber mit der Niere im Gesamtorganismus erfordert.

Verminderung: Bei der Erstellung des Versuchsplanes wurde darauf geachtet, dass die Versuche mit der geringstmöglichen Belastung und kleinstmöglichen Anzahl an Versuchstieren in einem stufenweisen Prozess durchgeführt werden. Die jeweiligen Experimente sind mit einer Tierzahl von 5 bis 7 Tieren pro Gruppe geplant. Nach unseren Erfahrungen sollten diese Zahlen ausreichend sein. Bei der Tötung der Tiere werden sämtliche Gewebe in standardisierter Weise entnommen und gelagert, um eventuell nötige Nachbestimmungen unter Minimierung des Tierbedarfs durchführen zu können. Durch die Wahl eines stufenweisen Versuchsplanes wie oben angeführt ist die Gefahr nicht gerechtfertigter doppelter Durchführung von Tierversuchen minimiert. Durch ein sehr präzises Dokumentationssystem der Tierversuche und gewonnenen Gewebe und Körperflüssigkeiten haben wir im Sinne dieser qualitätsfördernden Maßnahmen die Verwertungsmöglichkeiten der gewonnenen Materialien weiter steigern können.

Verfeinerung: Die Tiere werden unter Standardbedingungen in Gruppen gehalten und von ausgebildetem Personal gepflegt. Um das Wohlbefinden zu steigern wird den Tieren Enrichment in Form von Nistmaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Nach operativen Eingriffen werden die Tiere einer Schmerztherapie zugeführt und engmaschig vom Projektpersonal und Tierarzt kontrolliert.

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. Mit Hilfe des immer detaillierteren Verständnisses der biochemischen Vorgänge in und zwischen Zellen wird versucht die Ursachen und den biochemischen Ablauf zu klären. Innerhalb dieses Projektes soll die Rolle eines bestimmten Regulationsmechanismus in bestimmten Immunzellen in der Entstehung der Atherosklerose anhand von Mausmodellen untersucht werden. Im Detail soll hierbei das Knochenmark genetisch modifizierter Mäusen, die durch das Fehlen eines bestimmten Gens eine sehr geringe Anzahl an bestimmten Immunzellen haben, in Mäuse mit erhöhter Atherosklerose neigung transplantiert werden, und der Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen untersucht werden. Dies soll in erster Linie mittels histologischer und biochemischer sowie immunologischer Methoden an post mortem entnommenen Geweben geschehen.

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: Da es sich bei dieser Studie um die Untersuchung eines Krankheitsprozesses eines komplexen Organsystems handelt, können diese nur in lebenden Organismen durchgeführt werden. 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 wird häufig in der Forschung angewendet, da sie besonders gut dazu geeignet ist, genetisch veränderte Blutzellen und deren Auswirkung auf andere Organe zu studieren. Des Weiteren erlaubt diese Methode, die

Anzahl an benötigten Tieren gering zu halten. Die vorgenommenen Eingriffe sind allesamt mit einer geringen bis mittleren Belastung der Versuchstiere verbunden, wobei diese soweit wie möglich vermieden werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 männliche Mäuse

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

Da die Aussagen von Zellkulturexperimenten begrenzt sind und nicht im Zusammenhang mit der Funktion eines Gens im ganzen Organismus stehen bzw. die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung ist nur in vivo zu beantworten. Das Design dieser Studie fand unter genauer Berücksichtigung der 3R-Regeln statt. 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. Die Knochenmarkstransplantation ist eine Methode, durch die die Zahl von verwendeten Tieren stark reduziert wird, da keine Züchtungen zur Herstellung von „Doppel knock-out Mäusen“ erforderlich sind. Um das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „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.

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: In der hier beantragten Studie soll die Wirksamkeit einer neuen Substanz gegen ALS bestätigt werden, die bereits erfolgreich in anderen Tiermodellen getestet wurde. Nach einem erfolgreichen Test soll die Substanz zügig in einer ersten klinischen Studie untersucht werden, so dass sie den Patienten möglichst schnell zur Verfügung steht.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt sollen ALS Ratten ab dem Start von ALS-typischen Symptomen (ca. 165 Tage) für 5 Tage täglich mit einer Testsubstanz behandelt werden. Bereits vor dem Start der Behandlung werden die Tiere regelmäßig mit einem Scoring System auf motorische Defizite untersucht, das während der Studie täglich eingesetzt wird. Vor dem Beginn der Symptome und am ersten und letzten Tag der Behandlung werden die Tiere außerdem mittels 4 motorischer Verhaltenstests auf Defizite untersucht. Einen Tag nach der letzten Behandlung werden die Tiere euthanasiert und Gehirn, CSF, Blut und Rückenmark entnommen. 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. Nicht-transgene Tiere dieser Studie zeigen dagegen keinen Phänotyp. Die 3x wöchentliche und später tägliche Kontrolle der motorischen Fähigkeiten der Tiere mittels des Scoring Systems stellt für die Tiere keinen Stress oder Schmerz dar. Die wiederholt verwendeten motorischen Tests Grip strength, Pasta Gnawing, Rotarod und Inclined Plane Test stellen für die Tiere nur geringen Stress aber keinen Schmerz dar. Insgesamt wird diese Studie daher als Schweregrad „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 30 transgene Ratten und 30 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 15 Tiere verwendet werden. Da Verhaltenstests durchgeführt werden, bei denen die Variabilität meist hoch ausfällt ist eine solche Gruppengröße angebracht und entspricht früheren Studien mit anderen Tierlinien.

Verfeinerung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte 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. Juni 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

Metastasierung ist der wichtigste Schritt in der Progression des Melanoms, der bösartigsten Form des Hautkrebses, da die Bildung von Metastasen gleichzusetzen ist mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose der betroffenen Patienten. Die gerichtete Beweglichkeit von Tumorzellen (Migration) spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Metastasen. Insbesondere ist die Rolle des Immunsystems in der Regulierung des primären Tumorwachstums und der Metastasierung in den letzten Jahren in das Zentrum der Aufmerksamkeit getreten. Tumorzellen können durch die Sekretion eines bestimmten Sets an Chemokinen ganz gezielt unterschiedliche Immunzellen anlocken und so ihr unmittelbares Milieu zu ihren Gunsten stark beeinflussen. Zellen des angeborenen Immunsystems, beispielsweise Makrophagen und Neutrophile Granulozyten, haben in diesem Zusammenhang immer mehr an Bedeutung gewonnen. In der Literatur wurden bereits unterschiedliche Phänotypen an Neutrophilen Granulozyten beschrieben, die die Tumorprogression entweder supprimieren oder fördern können. Wir wollen die tumorassoziierten Neutrophilen Granulozyten charakterisieren und ihren Einfluss auf den Metastasierungsprozessen näher untersuchen. Weiters interessiert uns auch das Zusammenspiel von Neutrophilen Granulozyten und den Zellen des adaptiven Immunsystems. Mögliche Interaktionen zwischen diesen beiden Immunzellen kann für die Wahl der Therapie, insbesondere für die seit kurzem verfügbaren Immuntherapien, eine entscheidende Rolle spielen.

zu erwartender Nutzen: Der potenzielle Nutzen dieses Tierversuches besteht darin den Effekt der Neutrophilen Granulozyten auf den Krankheitsverlaufs des Melanoms besser zu verstehen, sie zu charakterisieren und ihre Interaktion mit T-Zellen genauer zu untersuchen. Durch Aufschlüsselung dieser Eigenschaften und Mechanismen kann in weiterer Folge die Therapie gezielter gewählt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In allen Versuchen werden den Mäusen murine Melanomzellen, die bereits in der Literatur mehrfach publiziert wurden, injiziert. Den Tieren wird zusätzlich entweder ein Neutrophilen Depletionsantikörper, Poly (I:C), Small Molecule Inhibitoren oder blockierende Antikörper verabreicht. Dosis und Applikation werden entsprechend der bereits mehrfach publizierten Daten gewählt und auf die Tiere abgestimmt. Durch Anästhesie und Schmerzmittel, sowie genau

definierten Abbruchkriterien wird ein Leiden der Tiere vermieden. In den meisten Fällen wird die Belastung als gering, maximal jedoch als mittel eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 904 (478 weibliche und 426 männliche) nicht transgene Mäuse im Alter von 8 bis 10 Wochen verwendet.

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

Vermeidung: derzeit stehen zur Untersuchung komplexer biologischer Vorgänge (in den vorliegenden Experimenten unter Mitwirkung des körpereigenen Immunsystems) keine alternativen Strategien zur Verfügung.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere bewegt sich im unteren Bereich für eine adäquate statistische Analyse und wurde durch Berechnung der Sample Size ermittelt.

Verfeinerung: Auf eine allgemein gute Pflege und Behandlung wird geachtet. Die individuelle Streuung wird durch standardisierte Versuchsbedingungen auf ein Minimum gesenkt. Die Belastung der Tiere wird durch die Reduktion der Versuchsdauer auf das erforderliche Mindestmaß, sowie durch den Einsatz von Anästhesie wesentlich verringert, die Gesamtbelastung wird als bis zu mittelgradig eingestuft.

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

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

Zentrales Ziel der hier beantragten Versuche am Modell Zebrafisch ist die Untersuchung physiologischer und zellulärer Ursachen genetisch bedingter Skelett- und Herzmuskeldystrophie. Dazu soll eine bereits generierte Mutantenlinie verwendet und durch Kreuzung mit Auskreuzung verschiedener transgener Fluoreszenz-Reporter Linien in verschiedenen Altersstufen charakterisiert werden. Diese Mutation verursacht beim Menschen Herz- und Skelettmuskeldystrophie, sowie Herzrhythmusstörungen (erstmalig beschrieben für eine Familie in einer albanischen Enklave im italienischen Calabrien). Herz-Kreislaufkrankungen und Schlaganfall sind weltweit der Killer Nr. 1 - jedes Jahr sterben 17,5 Millionen Menschen an diesen Erkrankungen. Auch in Österreich und Deutschland sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Todesursache Nummer eins. Rund 40 Prozent aller Todesfälle sind darauf zurückzuführen gemäß Erhebungen im Jahr 2014. Viele dieser Herz-Kreislaufkrankungen haben genetische Ursachen. Der Zebrafisch hat sich im letzten Jahrzehnt als genetisch zugängliches Modell mit zahlreichen Vorzügen gegenüber klassischen Tiermodellen, wie Maus und Ratte durchsetzen können und obwohl der Aufbau des adulten Fischherzen von dem der Säuger abweicht, hat man zu zahlreichen humanen Herz- und Skelettmuskelerkrankungen homologe Gene mit entsprechenden Mutanten im Modell Zebrafisch gefunden. Im Rahmen dieses Projekts sollen mit den bereits in anderen Laboren erzeugten Mutanten transgene Fischlinien zur in vivo Charakterisierung der Physiologie der durch Mutation von POPDC1 bedingten Herz- und Skelettmuskeldystrophie erzeugt und untersucht werden. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Erfassung der Herz-Kreislauf-Performanz (Herz-Zeit Volumen, Herzmorphologie und Schwimmleistung) in verschiedenen Altersstufen (embryonal, juvenil und adult).

zu erwartender Nutzen: Ziel der Versuche ist ein tieferes Verständnis genetisch bedingter Skelett- und Herzmuskeldystrophie im Rahmen der medizinischen Genetik und zukünftige therapeutische Ansätze.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere ist gering, da die ausgewachsenen Fische ohne augenfällige Schäden sind.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zebrafisch (*Danio rerio*): 2980 transgene und mutante Tiere

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

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

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

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

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

Projektziele: Testung der Blut-Hirn-Schranken Permeabilität eines neuen Antikörpers gegen die Alzheimer Krankheit.

zu erwartender Schaden: In dieser Studie werden 10 und 4 Monate alte Alzheimer-Mäuse mit einer von drei Konzentrationen eines Antikörpers und eines Kontrollantikörpers wiederholt behandelt. Nach einigen Wochen werden die Tiere euthanasiert und untersucht wie gut die Antikörper ins Gehirn der Tiere gelangt sind und auch welche Wirkung die Antikörper auf die Alzheimer Pathologie haben. Durch diese Studie soll eine gute Blut-Hirn-Schranken Permeabilität des neuen Antikörpers und die konzentrationsabhängige Wirkung gegen die Alzheimer Pathologie bestätigt werden. Allgemein zeigen Antikörperbehandlungen nur geringe Nebenwirkungen. Zusätzlich wird der hier verwendete Kontrollantikörper bereits in einer Phase III klinischen Studie getestet. Daher ist es unwahrscheinlich, dass es in dieser Studie zu starken Nebenwirkungen kommt. Im ersten Projekt werden die Tiere insgesamt 4 Mal behandelt, im zweiten Projekt jedoch 17 Mal. Da die Tiere jedoch nur 1 Mal wöchentlich behandelt werden, ist der Stress für die Tiere nur gering und die Tiere haben lange Erholungsphasen.

zu erwartender Nutzen: Hier soll ein neuer bispezifischer, chimärer Antikörper getestet werden. Dieser soll eine höhere Antikörperkonzentration im Gehirn erreichen. Durch diese Studie wird es daher möglich sein, die Wirkung des Antikörpers im Gehirn zu erhöhen und somit einen besseren Effekt gegen die Alzheimerkrankheit zu erzielen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 180 Mäuse und 90 nicht transgene Geschwistertiere verwendet. Es werden ausschließlich männliche 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 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist erforderlich, da eine große Anzahl an biochemischen und histologischen Untersuchungen durchgeführt werden sollen.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der 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. 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 Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

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

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

Durch erste Vordaten konnten wir zeigen, dass unser Zielgen eine wichtige Rolle im Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Colitis spielt. Bei Fehlen des Genes, manifestiert sich ein stärkerer Phänotyp mit mehr Gewichtsverlust und schlimmerem Krankheitsverlauf. Bisher ist bekannt, dass unser Zielgen eine wichtige Rolle im Immunsystem spielt und auch Colitis kann durch die Immunantwort verstärkt oder abgeschwächt werden. Um herauszufinden, ob unser Phänotyp durch die Funktion unseres Zielgenes in Immun- oder Epithelzellen ausgelöst wird, planen wir Knochenmark-chimäre Mäuse. Das gesamte Projekt umfasst des Weiteren die Hypothese, dass unser Zielgen einen Einfluss bei spontaner Erkrankung hat, welches wiederum für eine Therapie im Menschen hilfreich sein könnte.

zu erwartender Nutzen: Eindeutige Differenzierung zwischen epithel- und immunspezifischen Einflüssen im Verlauf der Colitis durch Generierung von Knochenmark-chimären Mäusen. Somit kann festgestellt werden, ob die chronisch entzündliche Darmerkrankung Colitis bei Fehlen unseres Zielgenes vom Immunsystem oder den Epithelzellen abhängt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Bestrahlung entsteht eine Stresssituation für die Mäuse, Schmerzen haben sie keine. Anschließend werden sie anästhesiert und mit Stammzellen aus dem Knochenmark rekonstituiert (i.v. Injektion). Durch die Anästhesie werden Schmerzen und Ängste verringert. Für 4 Wochen bekommen die Mäuse Antibiotika im Trinkwasser um mögliche Infektionen zu verhindern.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 90 Mäuse benötigt.

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

Vermeidung: Leider gibt es für Knochenmark-chimäre Mäuse noch keinen Ersatz. Für die Zukunft ist geplant, dass wir gefloxt Mäuse unseres Zielgenes generieren lassen und so spezifisch in verschiedenen Zelltypen die Funktion untersuchen können.

Verminderung: Durch eine Kooperation haben wir schon exakte Protokolle in Bezug auf Bestrahlungsintensität, Zellmenge für Rekonstitution und anschließende Nachbehandlung, sodass wir keinerlei Tiere für Vorversuche benötigen. Ebenso erfolgt

bei Endpunktmessungen eine Zusammenarbeit in der Gruppe, sodass so viele Parameter wie möglich aus einem Experiment generiert werden können.

Verfeinerung: Um Schmerzen zu vermindern, werden die Mäuse vor der intravenösen Injektion anästhesiert und entsprechend mit Rotlichtlampe und Augentropfen behandelt. Die Tiere werden während der Antibiotikabehandlung täglich auf klinische Anzeichen für hohen Leidensdruck bzw. hoher Belastung der Versuchstiere (beispielsweise Apathie, struppiges Fell, Reduktion des Körpergewichts um mehr als 15%, Futterverweigerung, Isolierung) kontrolliert und nach Absprache mit der verantwortlichen Leitung der Tierversuchseinrichtung, eine vorzeitige Tötung in Betracht gezogen. Getötet werden die Tiere mittels zervikaler Dislokation.

Eine rückblickende Bewertung ist bis 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

Ziel der Studie: Diese Studie ist in zwei Teilprojekte unterteilt: Im ersten Projekt werden transgene Mäuse im Alter von 9 Monaten für 4 bzw. 12 Monate über das Futter mit verschiedenen Konzentrationen zweier pGluAbeta Inhibitoren behandelt. Am Ende der Behandlungszeit werden die Tiere im Morris Water Maze auf ihre kognitiven Defizite untersucht. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert, Gehirne entnommen und biochemisch bzw. histologisch auf krankheitsspezifische Pathologien untersucht. Im zweiten Projekt werden transgene Mäuse im Alter von 9 Monaten einmalig mit einem pGluAbeta Inhibitor oral behandelt und nach unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Behandlung getötet und Gewebe entnommen. Die Gewebe werden für pharmakokinetische Analysen verwendet. Ziel dieser zwei Studien ist die Evaluierung der effektiven Dosierung der ersten Substanz und die Analyse der Effektivität und Pharmakokinetik der zweiten Substanz.

zu erwartender Nutzen: Die Testsubstanzen sollen gegen die Alzheimer'sche Krankheit wirken, so dass die weitere Testung dieser Substanzen initiiert werden kann.

zu erwartender Schaden: Die Behandlung der Tiere geschieht in den meisten Tieren über das Futter, so dass die Behandlung sehr schonend ist. Der Verhaltenstest und einzelne orale und intraperitoneale Behandlungen sind ebenfalls mit nur geringem Stress oder Schmerz verbunden, so dass diese Studie insgesamt als Schweregrad gering eingestuft werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 280 transgene Mäuse und 30 nicht transgene Geschwistertiere beantragt.

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 15 bzw. 10 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengrößen sind für diese Studie laut Power Analyse erforderlich da

Verhaltenstests bzw. histologische Analysen mit unterschiedlich behandelten Tieren durchgeführt werden.

Verbesserung: Der Tierversuch wird 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.

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

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

Bei kardiovaskulären Erkrankungen der pulmonalen Gefäße leiden die Betroffenen bereits bei geringster Belastung oder sogar in Ruhe unter Atemnot und ihre körperliche Leistungsfähigkeit ist erheblich eingeschränkt. Die Krankheit verläuft zumeist chronisch. Durch die starke Überbelastung des rechten Herzens und darauffolgendem Rechtsherzversagen ist die Erkrankung durch eine hohe Sterblichkeitsrate gekennzeichnet. Trotz der großen Fortschritte sowohl in Diagnostik als auch in Therapie in den letzten Jahren, ist eine Heilung des Lungenhochdrucks bislang nicht realisierbar. Bei der Pathogenese der Erkrankung sind die Veränderungen der pulmonalen Gefäße im Vordergrund – es kommt zu „vascular remodelling“. Die Veränderungen der einzelnen Gefäßschichten führen dann zu einer erhöhten Ablagerungsrate und Deposition von extrazellulären Matrixproteinen (Kollagenen und andere Strukturproteine) und damit zu einer Verdickung. In dieser Studie sollen die Veränderungen der Gefäße untersucht werden. Die Veränderungen werden dabei anhand der Struktur sowie der Zusammensetzung beurteilt.

zu erwartender Nutzen: Diese Ergebnisse können auf die Krankheit beim Menschen übertragen werden und dienen der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen.

zu erwartender Schaden: Die Tiere entwickeln die Symptome die der menschlichen Erkrankung ähnlich sind wie häufig andauernde Müdigkeit, geringe körperliche Belastbarkeit, sowie ein Anstieg bei der Atemfrequenz. Die Tiere erfahren möglicherweise mittelfristige leichte Schmerzen durch die Veränderungen in der Lunge.

2. Art und Anzahl der Tiere

90 Ratten

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

Vermeidung: Die Komplexität der Pathogenese sowie die unbekannt Ätiologie des Lungenhochdrucks erschweren die Einführung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung. Die Tatsache, dass viele biologische Prozesse in der Pathogenese beteiligt sind, führt zu Limitationen in der Verwendung von in-vitro Experimenten. Daher ist zu einem gewissen Zeitpunkt die Verwendung von Tierversuchen

unvermeidlich um das komplexe Netzwerk untersuchen zu können. Es werden jedoch nur die unbedingt notwendige Anzahl an Tieren sowie nur die unbedingt notwendigen Zeitpunkte um eine klinisch relevante Aussage treffen zu können verwendet.

Verminderung: Die Anzahl an Tieren ist soweit vermindert, als dass die Anzahl pro Gruppe so klein als möglich gehalten wird um eine statistisch und klinisch relevante Aussage treffen zu können. Um Tierzahlen auf ein Minimum zu reduzieren, wurden Kontrollgruppen verkleinert und die Anzahl an einem Tier durchgeführten Messungen erhöht.

Verbesserung: 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Projektziele: Diese Studie ist eine Folgestudie von den abgeschlossenen Pilotexperimenten. In dieser Hauptstudie sollten Mäuse im Alter von 12 Wochen TDP-43 Viruspartikeln in den Motorkortex injiziert werden und nach 2 verschiedenen Zeitpunkten die motorischen Fähigkeiten der Tiere mittels verschiedener Verhaltenstests untersucht werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und die Gehirne und das Rückenmark der Tiere entnommen und histologisch und biochemisch auf TDP-43 Expression, als auch Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) typische Pathologien untersucht. Durch diese Studie soll ein neues induzierbares ALS Mausmodell etabliert und charakterisiert werden, so dass es im Anschluss für die Austestung neuer Substanzen gegen die Krankheit eingesetzt werden kann.

zu erwartender Nutzen: Bei der Injektion sollen Motoneuronen der Schicht V des Motorkortex getroffen werden, welche ihre Axonfortsätze über den kortikospinalen Trakt ins Rückenmark projizieren. Da angenommen wird, dass die Schädigung von Motoneuronen im Motorkortex von ALS Patienten beginnt, soll in diesem Modell der Krankheitsbeginn entsprechend nachgestellt werden.

zu erwartender Schaden: Die intraperitoneale Injektion für die Operationsnarkose und die finale Narkose stellen für die Tiere nur eine geringe Belastung dar. Für die Injektion in den Motorkortex müssen die Tiere in Vollnarkose gelegt werden. Außerdem kann durch die Motorkortexinjektion das Gehirn mechanisch gereizt oder verletzt werden. Dadurch kann die Motorik der Tiere eingeschränkt oder im schlimmsten Fall das Tier paralytisiert werden. Daher wird die Motorkortexinjektion als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Die Verhaltenstests stellen für die Tiere nur geringen Stress dar und lösen keinen Schmerzen aus, daher werden alle hier verwendeten Verhaltenstests als Schweregrad „gering“ eingestuft. Insgesamt wird die Studie als Schweregrad „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 80 männliche Mäuse beantragt.

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

Verminderung: In dieser Studie sollen pro Gruppe 20 Tiere verwendet werden. Da die Versuche in kleinen Kohorten durchgeführt werden, würden die Tests jeweils zeitnah ausgewertet und ggf. könnten die Gruppen verkleinert werden und erst gar nicht operiert werden.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor 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 Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte, verletzte, sowie frisch angelieferte Tiere werden gegebenenfalls in einem separaten Quarantänerraum untergebracht und beobachtet. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 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

Präklinische Schmerzmodelle wurden in Nagetieren entwickelt, um das Bild klinisch relevanter Schmerzen des Menschen (z. B. neuropathische Schmerzen und Migräne-Kopfschmerzen) möglichst genau abzubilden. Diese Schmerzmodelle wurden über viele Jahre immer weiter verfeinert, um die Belastung der Versuchstiere substantiell zu reduzieren. Eine große Herausforderung ist aber weiterhin die quantitative Messung und Beurteilung der in den Versuchstieren induzierten Schmerzen. Die aktuell verwendeten Tests messen zuverlässig die Schmerzschwellen mechanischer und thermischer Reize und stellen für die Tiere eine geringe Belastung dar. Die Erfassung von aversiven Verhaltenskomponenten und von spontanem Schmerzverhalten ist aber nach wie vor ein Problem in der Grundlagenforschung. Diese Aspekte des Schmerzes sind es aber, worunter die Patienten und Patientinnen besonders leiden. Die Patienten und Patientinnen können mittels standardisierter Fragebögen über Dauer und Intensität der Spontanschmerzen und mögliche Begleiterkrankungen wie Depression, Ängstlichkeit oder Antriebslosigkeit Auskunft geben. Bei Tieren ist das so nicht möglich. Deshalb soll nun mit Hilfe einer Serie von Verhaltenstests, welche die Tiere möglichst wenig belasten, ein „Schmerzfragebogen“ etabliert werden, der es ermöglicht, neben den Schmerzschwellen auch Spontanschmerzen und Begleiterkrankungen des chronischen Schmerzes in Ratten zu beurteilen.

zu erwartender Nutzen: Die erfolgreiche Etablierung dieses „Fragebogens“ in der Schmerzforschung würde eine objektive und sensitive Möglichkeit bieten, spontanes und aversives Schmerzverhalten in Ratten zu untersuchen. Dies könnte nicht nur für die Translation neuer analgetischer Substanzen von der Grundlagenforschung in die Klinik einen wichtigen Beitrag leisten, sondern auch die Verfeinerung von präklinischen Schmerzmodellen weiter vorantreiben, und damit die Belastung der Versuchstiere in Zukunft noch weiter reduzieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden etablierten Schmerzmodellen unterzogen, die über viele Jahre ständig verfeinert wurden, um die Belastung der Versuchstiere möglichst gering zu halten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 120 Ratten verwendet.

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

Vermeidung: Art und Stärke der Schmerzempfindung können nur durch das Verhalten der Tiere beurteilt werden. Entsprechende Studien müssen deshalb am intakten Tier durchgeführt werden. Die hier verwendeten Schmerzmodelle wurden aber auf die relevantesten in den jeweiligen pathologischen Subkategorien beschränkt.

Verminderung: Die Anzahl der Tiere wurde auf das statistisch absolut erforderliche Mindestmaß reduziert.

Verfeinerung: 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 beenden oder zu reduzieren. Ein Ziel der Studie ist die Verfeinerung weltweit häufig verwendeter Tiermodelle.

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

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

Mit unserem Projekt möchten wir den Effekt von Muskelvorläuferzellen auf die Muskelregeneration nach Hinterlauftransplantation in der Maus erforschen. Muskelschäden, welche bei der Transplantation von Extremitäten entstehen, jedoch auch nach Unfällen oder anderen Verletzungen, führen nicht selten zur Funktionsverschlechterung oder dem Funktionsverlust vom Muskelgewebe mit damit verbundenem Verlust der Lebensqualität. Mit dem Hinterlauftransplantations-Modell lässt sich ein standardisierter Schaden auf den Muskel der unteren Extremität ausüben. Im Anschluss erfolgt die lokale oder systemische Applikation von Muskelstammzellen in das geschädigte Gewebe. Nach ca. zehn Wochen wird das regenerative Potenzial der Stammzellen ermittelt.

zu erwartender Nutzen:

- Wir wollen klären, ob Muskelstammzellen den Muskelzellschaden nach Transplantation reduzieren können.
- Zudem möchten wir die Zellverteilung nach lokaler und systemischer Anwendung beschreiben.
- Falls sich ein Vorteil zeigt möchten wir die zugrundeliegenden Mechanismen beleuchten.

zu erwartender Schaden: In unserer Studie führen wir Hinterlauftransplantationen im Mausmodell durch. Diese werden nach einem streng standardisierten und etablierten Protokoll durchgeführt, welche ausreichende Anästhesie und Analgesie auf höchstem Standard beinhalten, um Belastung und Schmerz postoperativ und während der Observation zu minimieren.

2. Art und Anzahl der Tiere

275 Mäuse in einem Zeitraum von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Um das regenerative Potential einer Therapie evaluieren zu können, muss ein gewisser standardisierbarer Schaden gesetzt werden. Dies erreichen wir mit dem Hinterlauftransplantationsmodell der Maus. Leider können solche Untersuchungen 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, mit welchem wir aussagekräftige und signifikante Resultate erzielen werden.

Verminderung: Die Hinterlauftransplantation wird von unserer Forschungsgruppe beherrscht und seit mehreren Jahren erfolgreich durchgeführt. Die angegebenen Tiere pro Gruppe sind notwendig, um ein statistisch signifikantes Resultate zu erlangen.

Verfeinerung: Alle Mäuse werden erst nach einer Eingewöhnungsphase von mindestens einer Woche operiert, damit mögliche Belastungen durch den und während des Transportes keine negativen Einflüsse auf die Versuchsbedingungen haben. Die Tiere werden in ausreichend großen Käfigen mit Einstreu und Unterschlupf entsprechend ihrem Sozialverhalten gehalten. Postoperativ werden die Tiere einzeln gehalten um eine Verletzung durch nicht operierte Versuchstiere zu vermeiden. Während der Versuchsdurchführung wird auf eine adäquate Betäubung, Schmerzmedikation, Flüssigkeitsersatz und Temperaturkontrolle geachtet. Um das Leiden der Versuchstiere zu verringern wurden humane Endpunkte gewählt.

Abbruchkriterien:

- Operationszwischenfälle
- Schwere Wundheilungsstörungen (welche nicht mit Naht und Schmerzmittel behandelt werden können)
- Zunehmender Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, Kauerhaltung, Inappetenz

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 28. Februar 2021 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

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 bis 30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, z. B. Wundinfektionen und zu lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Entzündung des Knochens, Entzündung des Herzens, gewebzersetzende Entzündung der Lunge, Blutvergiftung und Toxic Shock Syndrom (TSS) führen können. Das TSS schädigt mehrere Organe schwer und verursacht unter anderem hohes Fieber und Erniedrigung des Blutdrucks. Durch die stark zunehmende Antibiotika-Resistenz von *S. aureus* stellen diese Infektionen ein immer bedrohlicher werdendes Gesundheitsproblem dar. Besonders in Kliniken (z. B. auf Intensivstationen) kommt es nach Operationen bei Menschen mit einer geschwächte Immunabwehr, wie Babies, Schwangeren, Menschen mit Krebs oder Cortisonbehandlung zu Staphylokokken-Infektionen mit schwerwiegenden Folgen.

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit entgifteten bakteriellen Komponenten würde einen enormen Fortschritt für die Volksgesundheit bedeuten. Im Rahmen der Entwicklung von solchen Impfstoffen muss die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit geprüft und erwiesen werden, der Nachweis der Immunogenität und der Protektivität erbracht werden. Der Nachweis der Unschädlichkeit und Schutzwirkung dient auch als Grundlage dafür, dass die Ethikkommission den Impfstoff für die Anwendung im Rahmen einer klinischen Studie akzeptiert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Um in Zukunft weniger Tiere einzusetzen, muss einmalig ein signifikanter Versuch mit einer größeren Tierzahl erfolgen. Bei diesem Versuch ist der Schweregrad für 50% der Tiere mittel und für 50% der Tiere schwer. Die Tiere werden engmaschig unter besonderer Berücksichtigung der humanen Endpunkte beobachtet.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Kaninchen

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

Die Untersuchung der neuentwickelten Impfsubstanzen findet zuerst in vitro also im Labor mit tierischen und menschlichen Zellen statt. Um die Unschädlichkeit und Wirksamkeit zu beweisen und bei der Teilnahme von klinischen Studien das Risiko so klein wie möglich zu halten, ist es auch notwendig in vivo also im Tier zu untersuchen. Dabei garantiert ein aussagekräftiges Experiment für die kleinstmögliche Anzahl der Tiere. Ein Ersatz der Versuche durch in vitro Methoden ist nicht möglich. Die Studie erfolgt unter standardisierten, kontrollierten Bedingungen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 30. Juni 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

Der Verlust einer Extremität bedeutet einen gravierenden Einschnitt im Leben eines Patienten. Die Versorgung mit einer myoelektrischen Prothese hat zum Ziel, dem Patienten verloren gegangene motorische Funktionen zurück zu geben und damit Autonomie und Lebensqualität zu schaffen. Die derzeitige Rekonstruktion kann allerdings nur einen Bruchteil der natürlichen Funktionalität einer oberen Extremität ersetzen. Vor allem geringe Selektivität der Bewegungen und das fehlende sensorische Feedback schränken die alltägliche Verwendung dramatisch ein. Mit Hilfe der hier getesteten Implantate kann in Zukunft eine selektivere Steuerung myoelektrischer Prothesen sowie eine sensorische Rückkoppelung erreicht werden.

zu erwartender Nutzen: In diesem Versuch werden die noch nie in Verwendung gewesenen Doppelseitigen Fadenelektroden erstmalig auf ihre mechanische Langzeitstabilität, Biokompatibilität, den histologischen Effekt intraneuraler Stimulation und die Elektrodenstabilität über einen Nachuntersuchungszeitraum von 4, 12 und 24 Wochen evaluiert.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Vollnarkose operiert und weisen postoperativ keine Defizite auf.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Ratten

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

Vermeidung: Doppelseitigen-Fadenelektroden sind komplexe, multifunktionale implantierbare Medizinprodukte, welche nur im lebenden Organismus auf Verträglichkeit, sowie mechanisches und elektrisches Verhalten getestet werden können. Um die Biokompatibilität der Implantate exakt evaluieren zu können sind spezifische histologische Untersuchungen sowie Impedanzmessungen nötig, welche im Alternativmodell nicht umsetzbar sind.

Verminderung Da es sich bei diesem Versuch um die erstmalige, intraneurale Implantation im Rattenmodell handelt, wird im Sinne der Verminderung ein

Pilotversuch mit geringer Tieranzahl geplant. Die gewonnen Erkenntnisse fließen in die Weiterentwicklung der myoelektrischen Extremitätenrekonstruktion ein. Die operativen Eingriffe werden durch einen erfahrenen Operateur durchgeführt, um die Drop-out Quote so gering wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Standardisierte Tierhaltung und Versuchsbedingungen sollen die Streuung minimalisieren. Die Operation erfolgt unter sterilen Bedingungen in Vollnarkose mit postoperativer Analgesie. Die Tiere werden engmaschig auf Zeichen von Stress, Schmerz, Wundinfektion und Gewichtsverlust kontrolliert, um jegliche Verschlechterungen des Allgemeinzustandes der Tiere frühzeitig erkennen und ggf. behandeln zu können.

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

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

Viele Erkrankungen, die direkt oder indirekt das Gehirn angreifen (z. B. Tumore, Schlaganfall, Alzheimer Erkrankung, „Neuro-AIDS“) können nicht adäquat behandelt werden, obwohl Arzneistoffe zur Verfügung stünden, die auf, für die Krankheit relevanten, molekulare Zielstrukturen im Gehirn wirken. Eine Erklärung hierfür ist, dass viele Arzneistoffe die Blut-Hirn Schranke (BHS) nur unzureichend durchdringen können, wodurch therapeutisch wirksame Arzneistoff-Konzentrationen im Gehirn nicht erreicht werden. Ein wichtiges Hindernis in der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen sind die Efflux-Transporter P-glykoprotein (ABCB1) und Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2). Diese beiden Transporter sind in der Membran von Endothelzellen der Gehirnkapillaren lokalisiert. Diese Endothelzellen bilden die BHS. Sie pumpen ihre Substrate, wozu viele Arzneistoffe zählen, zurück ins Blut, wo sie der Ausscheidung aus dem Körper zugeführt werden. Eine vielversprechende Strategie zur Verbesserung der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen ist die gleichzeitige Verabreichung von Hemmstoffen (Inhibitoren) für diese Transporter. Weil ABCB1 und ABCG2 in der Lage sind einander funktionell zu kompensieren ist es essentiell Inhibitoren zu verwenden die beide Transporter gleichzeitig blockieren. Solche Substanzen sind in der Klasse der Tyrosinkinase Inhibitoren (TKIs) zu finden. Ziel dieses Projektes ist es Arzneistoffe, vorzugsweise aus der Klasse der TKIs, zu identifizieren, die ABCB1 und ABCG2 an der BHS bei klinisch erreichbaren Plasmakonzentrationen hemmen können. Ausgewählt werden 10 Substanzen, TKIs oder andere Arzneistoffe, die einen ähnlichen Effekt haben, die im Rahmen dieses Projektes auf deren Eignung getestet werden. Wir wollen die Hemmung von ABCB1 und ABCG2 durch diese Arzneistoffe in vivo an der BHS von Mäusen mit dem nicht-invasiven bildgebenden Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) messen. Hierfür werden wir zwei radioaktiv markierte Modell-Substrate von ABCB1/ABCG2 ($[^{11}\text{C}]$ Erlotinib und $[^{11}\text{C}]$ Topotecan) verwenden, deren Gehirnverteilung über die Zeit nach intravenöser Gabe mit PET gemessen werden soll. Um den Effekt von ABCB1 und ABCG2 auf die Gehirnverteilung von $[^{11}\text{C}]$ Erlotinib und $[^{11}\text{C}]$ Topotecan zu bestimmen, sollen als erstes PET Messungen in Transporter knockout Mäusen, die entweder einen oder beide dieser Transporter nicht haben, und dem Wild-Typ dieser Mäusestämme, der beide Transporter hat, durchgeführt werden. Als nächstes soll der Effekt der Hemmung von ABCB1 und ABCG2 durch TKIs oder ähnlicher Arzneistoffe gemessen werden, in dem in Wild-typ

Mäusen PET Messungen mit [¹¹C]Erlotinib oder [¹¹C]Topotecan während gleichzeitiger kontinuierlicher intravenöser Infusion des Arzneistoffes durchgeführt werden. Abschließend soll in Gruppen von Wild-typ Mäusen untersucht werden ob radioaktive Metaboliten von [¹¹C]Erlotinib oder [¹¹C]Topotecan ins Gehirn aufgenommen werden. Der Grund für die Verwendung von zwei verschiedenen radioaktiv markierten ABCB1/ABCG2 Substraten ([¹¹C]Erlotinib und [¹¹C]Topotecan) in dieser Studie liegt darin, dass die Hemmung von ABCB1/ABCG2 oftmals substratabhängig ist und daher bestätigt werden soll, dass die in dieser Studie identifizierten Arzneistoffe als ABCB1/ABCG2 Inhibitoren für mehr als ein ABCB1/ABCG2 Substrat verwendet werden können. Die Verfügbarkeit eines sicheren ABCB1/ABCG2 Inhibitors wird eine Anwendung zur Erhöhung der Gehirn-Verteilung von Arzneistoffen im Menschen ermöglichen und damit die Behandlung von Erkrankungen des Gehirns signifikant verbessern.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Therapieansatz der vor allem für verschiedene Erkrankungen des Gehirns zum Einsatz kommen könnte.

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei. Auch die Metabolismusstudie wird vollständig unter Allgemeinanästhesie durchgeführt und ist weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

402 Mäuse, zum Teil gentechnisch verändert.

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

Vermeidung: Eine Hemmung von ABCB1 und ABCG2 an der Blut-Hirn Schranke ist anhand von in vitro Experimenten nur bedingt vorhersagbar, das es keine in vitro Modelle gibt die die Blut-Hirn-Schranke in ihrer gesamten Komplexität simulieren. Aus diesem Grund sind in vivo Experimente notwendig.

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

Verfeinerung: Es sind sowohl für eine tiergerechte Haltung von Mäusen, als 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. Für die Durchführung der Experimente selbst, ist langjährige Expertise vorhanden.

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

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

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen von jodhaltigem Kontrastmittel auf die Funktion chronisch vorgeschädigter Nieren. Kontrastmittel wird in der Radiologie täglich z. B. bei computertomographischen Untersuchungen, oder in der Kardiologie und Radiologie bei angiographischen Untersuchungen angewendet. Das Kontrastmittel kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem „kontrastmittelinduzierten Nierenversagen“ führen. Das akute Nierenversagen verschlechtert die Prognose der Patienten und kann zu einem chronischen Nierenversagen mit bleibender Dialysepflichtigkeit führen.

zu erwartender Nutzen: In den hier dargestellten Versuchen an Schweinen soll die Nierenfunktion mit Hilfe modernster Techniken so genau gemessen werden, dass nach Gabe des Kontrastmittels der Verlauf und das Ausmaß der Funktionsverschlechterung dargestellt werden können. Dies ermöglicht es herauszufinden, ob die Kontrastmittelmenge einen Einfluss auf das Ausmaß der Nierenfunktionsverschlechterung hat und ob eine Dosisreduktion von Vorteil wäre.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die geplanten Untersuchungen wird in den Versuchstieren zunächst eine chronische Niereninsuffizienz erzeugt. Dies geschieht durch den Verschluss von Nierenarterien mit Hilfe eines Katheters, der über die Leiste bis zu den Nieren eingeführt wird. Dieser Eingriff ist nicht schmerzhaft und wird in einer leichten Narkose durchgeführt. Über die ersten 3 Tage nach dem Eingriff kann es durch die Schwellung der Nieren zu Schmerzen kommen, weshalb die Tiere streng nach Schema täglich Schmerzmedikamente erhalten. Nach dem dritten Tag ist mit keinen weiteren Schmerzen oder Leiden durch die Niereninsuffizienz zu rechnen. Zwischen dem 14 bis 16 Tag nach dem Ersteingriff erfolgen die eigentlichen Versuche mit Messung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe. Diese Versuche werden in Vollnarkose durchgeführt und sind für die Versuchstiere somit schmerzfrei. Im Anschluss an die Versuche wird das Tier während dieser Vollnarkose eingeschläfert, ohne das Bewusstsein wiedererlangt zu haben.

2. Art und Anzahl der Tiere

13 Hausschweinen (Deutsche Landrasse)

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

Vermeidung: Aus ethischen Gründen ist am Menschen die genaue Beschreibung des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens und seiner Risikofaktoren nicht mit der wünschenswerten Qualität und Aussagekraft durchführbar. In diesen Versuchen werden die gesamtheitliche Nierenfunktion und ihre Wechselwirkung mit dem Organismus betrachtet. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein ausreichendes in-vitro Modell.

Verminderung: Der Versuchsaufbau ist so geplant, dass ein möglichst großer Effekt des Kontrastmittels auf die Nierenfunktion gemessen werden kann. Dennoch bleiben sowohl die eingesetzte Kontrastmitteldosis, als auch das Ausmaß der induzierten Niereninsuffizienz innerhalb des klinisch üblichen Rahmens. Es soll somit die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren erreicht werden. Die Versuche sind so geplant, dass den Versuchstieren so wenig Schmerzen wie möglich zugefügt werden. Das chronische Nierenversagen an sich führt zu keiner Beeinträchtigung des Wohlbefindens beim Menschen. Somit ist auch beim Schwein davon auszugehen, dass durch die Einschränkung der Nierenfunktion keine Schmerzen, Leiden, Ängste entstehen. Der Schaden der Nierenfunktion wird den Tieren dennoch nur über den kürzest möglichen Zeitraum zugemutet. Bereits 14 bis 16 Tage nach dem Ersteingriff wird bereits der nächste Versuchsschritt angesetzt um unnötiges Leiden zu vermeiden.

Verfeinerung: Die Haltung erfolgt in artgerechter Umgebung. Stroheinlage und Antistressbälle als Enrichment sind gegeben. Die Haltung erfolgt im Geschwisterverband von jeweils 2 Tieren gleichzeitig.

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 Kombination einer Laser-basierten Immunisierungsmethode und einer „checkpoint blockade“-Therapie gegen Hautkrebs zu untersuchen. Dabei sollen bei Mäusen Fusionsmoleküle aus Tumor-proteinen und Antikörpern eine möglichst starke Immunantwort auslösen. Zusätzlich soll die Wirksamkeit von therapeutischen Antikörpern untersucht werden, ob die, durch die vorherige Immunisierung hervorgerufene Immunantwort noch verstärkt werden kann. Folglich werden wir analysieren, ob eine solche „Impfung“ zu einer eindeutig verbesserten Abwehr gegen den Tumor führt. Das Ziel ist, zu untersuchen, ob durch diese kombinierte Immunisierung ein Therapieansatz soweit verbessert werden kann, dass ein künftiger Einsatz an Krebspatient und Krebspatientinnen vorstellbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Da eine Immunisierungsmethoden 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 insbesondere 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 3600 für einen Zeitraum von 4 Jahren

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die immunologischen Auswirkungen einer Impfung gegen Hauttumore 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 einen 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Infektionen durch Schimmelpilze aus der Gruppe der Mucorales verlaufen sehr aggressiv, führen durch therapeutisch-chirurgische Maßnahmen, häufig zu dauerhaften Entstellungen der Patienten und sind mit einer hohen Todesrate verbunden (über 90%). Die weltweite Zunahme dieser Erkrankungen ist vor allem durch Resistenzen gegen viele Pilzmedikamente bedingt, die zur Vorbeugung bei Risikopatienten (Immunschwäche, unkontrollierte Diabetes-Erkrankung, Verwundungen) eingesetzt werden. In einigen Kliniken sind sie bereits die häufigste Ursache von Schimmelpilzinfekten. Viele Mechanismen des Krankheitsverlaufs und der Immunreaktion sind noch ungeklärt; hinzukommt, dass neben der Therapie auch eine zuverlässige und schnelle Diagnose schwierig ist, die wegen des raschen Krankheitsverlaufs wichtig wäre. Viele Versuche werden von uns bereits „in vitro“, also „im Reagenzglas“ durchgeführt; auch neue Zellkultur-Methoden werden eingesetzt. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Dieses Projekt beschäftigt sich mit zwei der wichtigsten Vertreter der Mucorales. Es handelt sich um einen Modellversuch, bei der die Infektion durch Einatmung der Sporen erfolgt (inhalative Infektion). Die Tiere erhalten vorbeugend Posaconazol, eines der wenigen Mittel gegen Pilzerkrankungen, die in Laborversuchen eine Wirkung gegen die genannte Pilzgruppe zeigen und das auch in der Klinik bei Risikopatienten vorbeugend eingesetzt wird. Die verschiedenen Versuchsgruppen orientieren sich an den Risikogruppen für Mucorales-Infektionen, die ein geschwächtes Immunsystem aufweisen: Cortison-Therapie, Zytostatika-Behandlung, Diabetes, Defekte des Komplementsystems (ein wichtiges Element der angeborenen Immunität), ein Mangel an Blutplättchen sowie ein Mangel eines bestimmten Typs weißer Blutkörperchen.

zu erwartender Nutzen: Die gezielte Ausschaltung einzelner Elemente der Immunabwehr soll zeigen, welche Elemente unserer Immunität besonders zur Abwehr dieser gefährlichen Schimmelpilze dienen und bei welchen Immundefekten der vorbeugende Einsatz des Pilztherapeutikums Posaconazol unzureichend ist und daher mit sogenannten „Durchbruchinfektionen“ gerechnet werden muss. Dieses Projekt kann also wichtige Daten für eine zukünftige Verbesserung der vorbeugenden Maßnahmen (gezielter Einsatz/angepasste Dosis/Kombination mit anderen

Wirkstoffen) bei oben genannten Patienten-Risikogruppen liefern und damit zu einer geringeren Erkrankungs- und Sterblichkeitsrate durch Mucorales-Pilze beitragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an einem Diabetes und/oder an einer Infektion durch Mucorales-Pilze erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

306 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren

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

Vermeidung: Für die Forschung zum Krankheitsgeschehen bei Pilzinfektionen werden generell zahlreiche Experimente *in vitro*, (d.h. „im Reagenzglas“), durchgeführt. Die Pilze werden im Labor gezüchtet und untersucht; auch die Wirksamkeit von Medikamenten gegen Pilze wird immer zuerst auf diese Weise getestet. Eine große Zahl von Versuchen erfolgt mit Zellkultur-Modellen von menschlichen Zellen. Um die Wechselbeziehungen zwischen Wirt und Krankheitserreger in einem möglichst lebensnahen Modell der menschlichen Atemwege erforschen zu können, wurde unter anderem ein dreidimensionales Lungengewebe-Modell entwickelt, in dem menschliche Zellen aus der Nasenhöhle, der Luftröhre und der tieferen Atemwege verwendet werden. Die Gewinnung vieler wichtiger Daten und die Erstellung von Hypothesen kann durch diese Methoden erfolgen. Ein völliger Verzicht auf Tierversuche ist jedoch nicht möglich, da für manche Fragestellungen und zur Überprüfung von Hypothesen nach wie vor *in vivo* (d.h. „im lebenden Wirt“)-Modelle erforderlich sind, um Vorgänge im Patienten nachzuvollziehen und die im Labor gewonnenen Daten und Ergebnisse vor der Anwendung bei Patienten im lebenden Wirt zu überprüfen. Dafür sind reine *in vitro*- und Zellkulturmethoden nicht ausreichend.

Verminderung: In den Versuchen dieses Projekts werden in der Regel nur 6 Tiere pro Versuchsgruppe verwendet, was laut Fallzahl-Kalkulation das Minimum darstellt, um statistisch signifikante Resultate erzielen zu können. Die einzige Ausnahme sind die Diabetes-Versuchsgruppen die jeweils 9 Tiere umfassen. Grund dafür ist der Umstand, dass durch Diabetes möglicherweise einige Tiere in einem schlechten Allgemeinzustand sind, der sie für den Infektionsversuch ungeeignet macht. Um trotzdem aussagekräftige Tierzahl zu erreichen, sind für diese Gruppen jeweils 3 zusätzliche Tiere eingeplant. Damit soll eine Wiederholung des Versuchs vermieden werden, die zusätzliche Tiere erfordern würde. Zur Verminderung der Versuchstierzahl werden zudem die gewonnenen Daten der nicht infizierten Kontrollgruppen in

künftigen Versuchen mit anderen krankheitserregenden Arten der Mucorales als Referenzdaten erneut verwenden.

Verfeinerung: Da Mäuse soziale Tiere sind, werden sie immer in Gruppen gehalten. In jedem Käfig erhalten die Mäuse ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit und neben der Einstreu noch zusätzliches Nistmaterial, das sie nach unserer Erfahrung sehr gerne zum Nestbau annehmen; manche Gruppen bevorzugen ein selbst gebautes Nest außerhalb des Häuschens. Auch die Nagehölzchen in den Käfigen werden gerne angenommen. Die Tiere werden vor dem Versuch zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt. Dabei werden sie auch jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung). Trotz des dadurch nötigen höheren Zeitaufwands sind wir von dieser Methodik überzeugt, da sie sich sehr bewährt hat, um Angst/Stress bei der späteren Durchführung des Versuchs zu reduzieren; die Tiere zeigen einen deutlich reduzierten Fluchtreflex und sind deutlich handzahmer als nicht-konditionierte Tiere. Wenn die Tiere während der Versuche erste Krankheitssymptome zeigen, werden ihnen in Wasser aufgeweichte Pellets angeboten. Dies erleichtert ihnen gegenüber der Futterraufe und der Trinkflasche die Futter- und Wasseraufnahme. Auch diese Maßnahme hat sich bereits in früheren Versuchen bewährt und wird von den Mäusen gern angenommen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Juli 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

Infektionen mit porzinen Influenza A Virusstämmen (FLUAVsw) stellen ein weltweites Problem dar und sind auch in Europa weit verbreitet. Durch eine potentielle Übertragung auf den Menschen stellen die FLUAVsw eine Zoonosegefahr dar. Die Entwicklung neuer Impfstoffe soll die Kontrolle und Prävention von Influenzainfektionen verbessern.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnenen Erkenntnisse werden über Wirkungsweise, Protektivität und Effektivität des FLUAVsw-spezifischen Vakzinekandidaten in Kombination mit einem potenten Immunmodulator Aufschluss geben. Die erhobenen Daten sollen einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung neuer Impfstoffe und Impfstrategien beim Schwein leisten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die Immunisierung selbst werden keine Nebenwirkungen und Belastungen für das Tier erwartet. Um den Impferfolg und die protektive Aktivierung des Immunsystems zu bestätigen, ist allerdings eine nachfolgende Infektion der Tiere unerlässlich. Dadurch ist mit kurzfristigen klinischen Symptomen wie erhöhter Körpertemperatur und verringerter Fresslust zu rechnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Hausschweine

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

Vermeidung: Um den Einfluss der Immunisierung auf das porcine Immunsystem detailliert und praxisrelevant erforschen zu können, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Forschung nur eine Untersuchung am lebenden Gesamtorganismus möglich. Der Versuch kann daher nicht durch alternative Methoden ersetzt werden.

Verminderung: Es wird nur jene Anzahl an Versuchsgruppen und -tieren verwendet, die unbedingt erforderlich sind, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erzielen. Durch gut etablierte Methoden für die nachfolgenden Analysen und geeignete statistische Auswertungen ist es möglich, die Tierzahl auf ein Minimum von 4 bis 8 Tieren pro Versuchsgruppe zu reduzieren.

Verfeinerung: Um den Tieren unnötiges Leid zu ersparen und den physiologischen Bedürfnissen der Tiere zu entsprechen, werden mehrere Maßnahmen ergriffen, die

zum allgemeinen Wohlbefinden der Tiere beitragen sollen. Die Unterbringung der Tiere entspricht den allgemeinen Haltungsbedingungen für diese landwirtschaftlich genutzten Tiere. Durchgehender Zugang zu Futter und sauberem Trinkwasser wird gewährleistet. Auch für adäquates Beschäftigungsmaterial ist gesorgt. Eine regelmäßige Kontrolle der Tiere durch ausgebildetes Pflegepersonal sowie Tierärztinnen/Tierärzte gewährleistet eine nahezu lückenlose Überwachung des Gesundheitszustandes der Tiere. Geeignete Abbruchkriterien wurden definiert, die ein unnötiges Leiden der Tiere bei etwaigen auftretenden Komplikationen oder Erkrankungen während des Tierversuchs vermeiden sollen.

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

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

Die Alzheimer Erkrankung ist eine Erkrankung des Gehirns, bei der extrazellulär Ablagerungen von Beta-Amyloid (A β) Plaques in der grauen Substanz des Gehirnes eine wichtige Rolle spielen. Es wird vermutet, dass eine reduzierte Entfernung von A β eine entscheidende Rolle bei der irreversiblen Ablagerung spielt. Es wurde gezeigt, dass Adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) Transporter, welche in Endothelzellen der Blut-Hirn Schranke exprimiert werden, A β vom Gehirn ins Blut transportieren können. Eine Reihe von Studien lässt vermuten, dass die Expression des ABC Transporters P-Glykoprotein (ABCB1) an der Blut-Hirn Schranke von Alzheimer Patienten herabgesetzt ist. In vorliegendem Projekt aus dem Bereich der Grundlagenforschung wollen wir das nicht-invasive bildgebende Verfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dazu verwenden um in vivo die Funktion von ABCB1 an der Blut-Hirn Schranke von Alzheimer Maus Modellen und gleichaltrigen Kontrolltieren zu untersuchen. Ein Tierversuch muss deshalb durchgeführt werden, weil die Transportrate von ABCB1 nur im lebenden Tier untersucht werden kann. Die quantitative Bestimmung der Expression von ABCB1 soll dann aus den Gehirnprouben derselben Tiere bestimmt werden. Zusätzlich wird so auch der Grad der Ablagerungen mit A β in der grauen Substanz quantifiziert. Somit kann mit einer sehr kleinen Stichprobengröße eine sehr große Menge an aussagefähigen Daten generiert werden. Unsere Hypothese ist, dass die ABCB1 Aktivität im Alzheimer Maus Modell im Vergleich zu Kontroll-Tieren reduziert ist und dass es eine inverse Beziehung zwischen A β Plaques im Gehirn und ABCB1 Aktivität gibt, d.h. Gehirnregionen mit hoher ABCB1 Aktivität zeigen wenige A β Ablagerungen und umgekehrt. Dieses Projekt wird dazu beitragen, die Rolle von ABCB1 in der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung aufzuklären und die Rolle von ABCB1 in der Elimination von A β aus dem an Alzheimer erkranktem Gehirn besser zu verstehen. Die aus diesem Projekt hervorgehenden Resultate sollen dazu beitragen ABCB1 als Biomarker für eine frühzeitige Diagnose der Alzheimer Erkrankung und als möglichen neuen Angriffspunkt zur Therapie der Alzheimer Erkrankung zu etablieren.

zu erwartender Nutzen: Neuartiger Diagnose-, aber auch Therapieansatz der in Zukunft für viele Patienten zum Einsatz kommen könnte.

zu erwartender Schaden: Für einen Untersuchung mittels Positron-Emissions-Tomografie wird der jeweiligen Maus eine radioaktive Prüfsubstanz verabreicht. Diese

Verabreichung erfolgt in Narkose und intravenös (i.v.). Auch die vorangehende Magnet-Resonanz-Tomographie erfolgt in Allgemeinanästhesie. Am Ende der Untersuchungen werden die Tiere noch in Narkose euthanasiert. Somit sind diese Experimente weitestgehend schmerzfrei.

2. Art und Anzahl der Tiere

48 Mäuse

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

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

Verminderung: Diese Art der bildgebenden Untersuchungsmethode ist eine Experimentalmethode, die mit einer möglichst kleinen Tierzahl auskommt. Eine weitere Reduktion der Tierzahl ist nicht möglich ohne das angestrebte wissenschaftliche Ziel zu gefährden.

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

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

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

Projektziel ist die Validierung einer innovativen Imagingmethode zur Detektion früh beginnender Kalzifizierungsprozesse in kardiovaskulären Systemen mittels MRT/PET im in-vivo Modell. Alternative Methoden bringen für die derzeitige wissenschaftliche Fragestellung viele Limitierungen mit sich bzw. können dafür nicht eingesetzt werden. Zur Validierung der Methode werden bei den Tieren auch Ultraschall-Messungen durchgeführt, sowie nach dem PET/MR die Blutgefäße entnommen und mit bereits etablierten Färbemethoden auf Verkalkungen untersucht.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen wird durch die Validierung von hoch-sensitiven Messmethoden (MRT/PET) definiert. Diese soll erstmals eine in-vivo Darstellung von induzierten und in späterer Folge inhibierten Kalzifizierungsprozessen ermöglichen. Ferner kann diese Methode später auch für neue Therapieansätze und Behandlungsstrategien z. B. bei Arteriosklerose etc. verwendet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Durch die verkalkungsinduzierende, diätische Behandlung anhand adeninreicher Futtermittel der Tiere wird über 4 Wochen ein spezieller Marker zur Darstellung einer Kalzifizierung verabreicht. Nach den Messungen werden die Tiere schmerzfrei getötet und die Organe für weitergehende Untersuchungen gewonnen.

2. Art und Anzahl der Tiere

31 Ratten

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

Vermeidung: Für die Validierung dieser Methodik wurden bereits in-vitro Modelle erfolgreich eingesetzt. Die Zellkultur bietet hinsichtlich vieler Forschungsfragen sehr viele Möglichkeiten, vor allem als Alternativmethode zu Tierversuchen. Die Informationen die die Zellkultur liefert, können aber wiederum keine Tierversuche ersetzen, sondern bieten eine Abschätzung auf die Reaktion im Lebensorganismus. Aus bioethischer Perspektive ist es sinnvoll vor Tierversuchen, einzelne Tests an isolierten Zellen oder Gewebe durchzuführen, um Schädigung der Lebewesen zu vermeiden. In diesem Projekt basieren die Daten auf in-vitro Modellen, weshalb es unumgänglich ist, in weiterer Folge Tests an in-vivo Modellen durchzuführen.

Verminderung: In diesem Projektantrag wurde die geringste Versuchstieranzahl gewählt, um die Daten statistisch interpretieren zu können. Es soll zudem getestet werden, ob die Methodik anhand der Pilotstudie validiert werden kann. Erst nach erfolgreichem Abschluss werden weitere 28 Tiere getestet.

Verfeinerung: Die Tiere werden vor der Injektion mit dem Kalzifizierungsmarker in einen narkotischen Zustand versetzt, um jeglichen Angstzustand, diverse Leiden und Schmerzen auszuschließen. Nach der Messung werden die Tiere euthanisiert, um weitere Folgeschäden durch den Eingriff zu vermeiden. Zu keinem Zeitpunkt befinden sich die Tiere in einer Schmerzsituation.

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

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

Unsere in vitro Ergebnisse weisen auf eine wichtige Rolle von Blutplättchen in der viralen Immunantwort hin. Um die Bedeutung dieses neuartigen Mechanismus zu evaluieren, ist es notwendig Tierversuche durchzuführen. Es ist das Ziel dieses Projekts neue Grundlagen für Strategien zu schaffen, um die Immunabwehrreaktion des Körpers während viraler Infekte zu verbessern. Gleichzeitig dienen die Experimente dazu, ein besseres Verständnis für molekulare Vorgänge während Autoimmunerkrankungen zu erhalten. Damit soll dieses Projekt helfen, die Basis für mögliche, neue therapeutische Maßnahmen in Patienten mit Autoimmunerkrankungen zu generieren.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieses Projekts liegt an der Generierung neuer Erkenntnisse, die in der Zukunft dazu beitragen sollen, Immunabwehrprozesse nach viralen Erkrankungen, wie auch die Behandlungsmöglichkeiten von Autoimmunerkrankungen zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der erwartete Schaden für die Tiere wird durch langjährige Erfahrung und ständiger Überwachung der Tiere möglichst gering gehalten. Kurzzeitige Schmerzen der Tiere werden durch Behandlung mit Schmerzmitteln minimiert und strenge Kontrollen und klar definierte Abbruchkriterien garantieren eine Minimierung der Belastung. Virusinfektionen über einen limitierten Zeitraum führen nur zu einer geringen bis mittleren Belastung der Tiere. In Modellen von Autoimmunerkrankungen wird die Belastung für die Tiere als „schwer“ eingestuft, daher werden diese auch kurzzeitig mit Schmerzmitteln behandelt, beziehungsweise wird bei Verhaltensänderungen der Tiere das Experiment abgebrochen.

2. Art und Anzahl der Tiere

In diesen Tierversuch werden insgesamt 1608 Mäuse unterschiedlicher Genotypen einbezogen.

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

Vermeidung: Im Vorfeld wurden mehrere Untersuchungen in der Zellkultur durchgeführt, die zu wichtigen Erkenntnissen geführt haben. Um den Nutzen für Mensch und Tier bestätigen zu können, müssen Tierversuche durchgeführt werden. Diese lassen sich nicht vermeiden, da nur im Gesamtorganismus die komplexen

molekularbiologischen und immunologischen Vorgänge, die zur Abwehr einer viralen Infektion notwendig sind, untersucht werden können.

Verminderung: Durch die gleichzeitige Untersuchung von mehreren experimentellen Gruppen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, sowie einer sorgfältigen Planung der Stichprobengröße wird die geplante Anzahl der Versuchstiere reduziert.

Verfeinerung: Die Experimente sind auf einander abgestimmt und aufbauend. Erweist sich eine Arbeitshypothese als nicht-bestätigt, werden auch keine weiteren Versuche, die auf diesen aufbauen, durchgeführt.

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

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

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

Krebserkrankungen im Allgemeinen stellen die zweithäufigste Todesursache für Erwachsene in den westlichen Industrienationen dar. Zur Standardtherapie zählen Chirurgische Resektion, Bestrahlung und Chemotherapie. Heilungen mit diesen konventionellen Therapien sind jedoch nicht immer möglich, sodass der Entwicklung von alternativen Therapiestrategien eine wichtige Rolle zukommt. Eine dieser Strategien ist es zum Beispiel bei einer Tumorart bestimmte Oberflächeneigenschaften (Rezeptoren) zu identifizieren um sie nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit dafür geeigneten Medikamenten zu behandeln. Die von uns untersuchten Rezeptoren kommen auch an gesunden Zellen zur Wachstumsregulierung vor und sind bekanntermaßen bei bestimmten Tumorarten erhöht. In Zellkulturexperimenten, Gewebeuntersuchungen und speziellen Röntgenuntersuchungen konnten wir diese Rezeptoren auch bei bestimmten Tumoren des Kopf-Hals-Bereichs nachweisen, wo das in dieser Form bisher nicht bekannt war. In den beantragten Tierversuchen geht es darum, die Wirksamkeit von Medikamenten die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip funktionieren in den Tiermodellen zu bestätigen. Hierbei werden Mäuse als Träger von menschlichen Tumoren behandelt.

zu erwartender Nutzen: Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, verlässliche Aussagen über die Wirksamkeit und möglichen Gefahren der maßgeschneiderten Therapie bei einer Anwendung am Patienten zu treffen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Einbringen der Tumorzellen erfolgt unter die Haut und bleibt dort lokalisiert. Zudem werden Medikamente verabreicht. Beides erfolgt in einer kurzen Narkose. Das Tumorwachstum selbst wird dann genau beobachtet um allfällige Beeinträchtigungen sofort zu erkennen und ein Leiden vermeiden zu können.

2. Art und Anzahl der Tiere

In den Experimenten werden insgesamt maximal 200 Mäuse in einem Zeitraum von 5 Jahren verwendet.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Parallel zu den Tierexperimenten werden weitere Zellkulturexperimente durchgeführt, um die Mäusezahlen so gering wie möglich zu halten. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung für die Tiere möglichst gering ist. Die Tiere werden täglich untersucht, um bei Tumorwachstum Leiden zu vermeiden. 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

zu erwartender Nutzen: Lipopolysaccharid induziertes Entzündungsmodell zur Testung neuer Substanzen. Das Ziel dieser Studie ist es das induzierte Lipopolysaccharid (LPS) Modell zu etablieren und im Anschluss das Modell für die Austestung von neuen small molecules, die als Inhibitoren des PI3K delta wirken, zu verwenden. Für alle Studien werden männliche Wildtyp Mäuse im Alter von 3 Monaten verwendet. Zuerst wird das Behandlungsregime variiert um den besten Effekt auf neuronal Entzündungsprozesse beobachten zu können. Das bessere Behandlungsregime wird dann für die Testung der PI3K delta Inhibitoren verwendet. Durch diese Studie wird es möglich sein neue Substanzen gegen neuronale Entzündungsprozesse auf ihre Wirksamkeit zu testen.

zu erwartender Schaden: Dafür werden Tiere für 14 Tage mit drei unterschiedlichen PI3K delta Inhibitoren in zwei Konzentrationen oder Vehikel behandelt und im Anschluss mit LPS behandelt. Wenige Stunden nach der LPS Behandlung werden die Tiere in Verhaltenstests auf Ängstlichkeit und depressives Verhalten untersucht. 24 Stunden nach der letzten Behandlung werden die Gewebe der Tiere entnommen und auf neuronale Entzündungsprozesse untersucht. Die Tiere der Etablierungsstudie werden 1 bis 3 Mal mit LPS behandelt und nach 24 Stunden euthanasiert. Da LPS recht starke entzündliche Prozesse in den Tieren auslöst, wird diese Behandlung als Schweregrad „mittel“ eingestuft. Kontrolltiere der Etablierungsstudie die ausschließlich mit Vehikel behandelt werden, werden dem Schweregrad „gering“ zugeordnet, da sie keinem Schmerz, Stress oder Leiden ausgesetzt werden. Tiere der Behandlungsstudie werden zusätzlich in zwei Verhaltenstests untersucht. Der Forced Swim Test kann dabei in den Tieren leichte Ängste auslösen und wird daher als Schweregrad „mittel“ eingestuft während der Elevated Plus Maze Test als Schweregrad „gering“ eingestuft wird. Die vorherige tägliche intraperitoneale Behandlung der Tiere mit den Testsubstanzen wird aufgrund von geringen Nebenwirkungen als Schweregrad „gering“ eingestuft. Insgesamt wird die Behandlungsstudie daher als Schweregrad „mittel“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 195 Mäuse beantragt. Alle Tiere sind männliche Wildtyp Tiere im Alter von ca. 3 Monaten.

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

Vermeidung: Um neuronale Entzündungsprozesse erfolgreich zu behandeln, und somit eventuell Alzheimer oder Parkinson Erkrankungen zu vermeiden, ist es erforderlich Tiermodelle für die Austestung neuer Testsubstanzen einzusetzen. 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, da die Variabilität der Verhaltenstests insbesondere in induzierten Modellen erhöht ist. Reservetiere sind bei dieser Anzahl von Tieren inkludiert.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Verhaltensversuche durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Leidet ein Tier an Symptomen wie Verletzungen, Umfangsvermehrung oder Anämie wird der Tierarzt so rasch wie möglich informiert und entscheidet über Behandlung oder Euthanasie. Es soll festgehalten werden, dass die Versuche von den Personen erst nach Abschluss eines ausführlichen Trainings in den unterschiedlichen Techniken, 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 30. Juni 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 Krebspatienten vorstellbar wäre.

zu erwartender Nutzen: Da diese antikörper-basierten Applikationen bei Erfolg relativ direkt am Menschen erprobt werden könnten 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 700 für einen Zeitraum von 4 Jahren

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

Trotz großer Fortschritte bei der frühzeitigen Diagnose und der Therapie (Entwicklung neuer Medikamente) sind Pilzinfektionen noch immer eine große Gefahr, vor allem für Personen mit geschwächtem Immunsystem (Krebspatienten, Organtransplantationen, Verbrennungsoffer, HIV-Infektion etc.). Daher ist es wichtig, genauere Kenntnisse über die Vorgänge bei diesen Erkrankungen zu gewinnen. Heutzutage können viele Versuche „in vitro“, das heißt „im Reagenzglas“ durchgeführt werden, auch Zellkulturen leisten einen wichtigen Beitrag. Manche Fragestellungen zum Krankheitsgeschehen können jedoch nach wie vor nur im Tierversuch untersucht werden. Im vorliegenden Projekt geht es um die Klärung der Mechanismen, wie Candida-Pilze eine systemische Infektion im Körper verursachen und dabei den Abwehrsystemen im Blut entkommen können.

zu erwartender Nutzen: Die Klärung dieser Fragen ist von großer Bedeutung, um neue Methoden entwickeln zu können, mit denen in Zukunft die Therapie verbessert und erweitert werden kann. Wir erhoffen, damit zu einer Senkung der hohen Sterblichkeit bei systemischen Candida-Infektionen im Körper beizutragen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Ein Teil der Versuchstiere wird an einer Candida-Infektion erkranken.

2. Art und Anzahl der Tiere

66 Mäuse im Zeitraum von 2 Jahren.

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

Vermeidung: Viele Experimente für die vorliegende Studie wurden und werden in vitro, d.h. „im Reagenzglas“, durchgeführt (Anzucht der Pilze im Labor, Phagozytostests mit aus menschlichem Blut isolierten Fresszellen). Eine völlige Vermeidung von Tierversuchen ist jedoch nicht möglich. Die im Labor gefundenen Daten und Ergebnisse müssen im lebenden Wirt überprüft werden. Dafür sind reine in vitro- und Zellkulturmethoden bisher nicht ausreichend.

Verminderung: Durch eine Fallzahl-Kalkulation mittels eines Statistik-Programms verwenden wir gerade so viele Tiere wie unbedingt nötig sind, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse gewinnen zu können. Außerdem beschränken wir die Versuche zunächst auf eine Candida-Art.

Verfeinerung: Die Tiere erhalten in jeden Käfig Nistmaterial und ein Häuschen als Rückzugsmöglichkeit. Sie werden zunächst eine Woche lang an ihre neue Umgebung gewöhnt und dabei jeden Tag einmal aus dem Käfig genommen, auf der Hand (mit Handschuhen) gehalten, gestreichelt und „angesprochen“, um sie an die den Versuch durchführenden Menschen zu gewöhnen (Konditionierung).

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

Fusarium Mykotoxine, sekundäre Metaboliten von zahlreichen Gattungen der Fusarium-Schimmelpilze, treten weltweit in Getreide und Tierfutter natürlich auf. Von allen Fusariumtoxinen ist Deoxynivalenol (DON) das am meisten untersuchte. Die Sensitivität gegenüber DON ist bei diversen Spezies unterschiedlich, wobei Schweine besonders sensitiv gegenüber DON sind. Die Gründe für diese Empfindlichkeit der Schweine sind nicht vollständig klar, wobei sicherlich der große Getreideanteil in Schweinerationen diese Spezies höheren DON Konzentrationen und anderen Mykotoxinen aussetzt. Unter anderem ist DON dafür bekannt, die Darmbarriere negativ zu beeinflussen. Das Ziel dieses Projektes ist es einerseits die Bindungsmöglichkeit zweier verschiedener Toxinbinder gegenüber dem Mycotoxins Deoxynivalenol zu zeigen und andererseits auch eventuelle Auswirkungen dieser beiden Substanzen auf den Vitaminstatus beim Ferkel zu zeigen.

zu erwartender Nutzen: Mithilfe dieser Studie sollen Erkenntnisse über die Wirkungsweise zweier Toxinbinder beziehungsweise deren Einfluss auf den Vitaminstatus beim Ferkel gewonnen werden.

zu erwartender Schaden: Um eine genaue Trennung der Kot- und Urinmenge zu gewährleisten, wird ein Teil der Tiere während der Versuchsdauer einzeln in Stoffwechsellkäfigen gehalten, wobei sich die Tiere aber ständig sehen, hören und riechen können. Es wird keine wesentliche Beeinträchtigung auf das Wohlergehen bzw. den Allgemeinzustand der Tiere erwartet. Weiters wird den Tieren an einigen definierten Zeitpunkten Blut abgenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

24 Absatzferkel

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

Vermeidung: Die Durchführung dieses Projektes ist aufgrund der notwendigen Biomarker in Blut, Urin und Kot und der Bestimmung des Vitaminstatus im Blut 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 (5 weibliche und 5 männliche) je Gruppe verwendet, um ein aussagekräftiges und statistisch auswertbares Ergebnis zu erhalten.

Verfeinerung: Es wird während des Projektes großer Wert darauf gelegt, dass Stress und Schmerzen der Ferkel so gering wie möglich gehalten werden. Alle Ferkel werden mit ständigem Zugang zu Futter und Wasser gehalten und 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. Bei der eingesetzten DON-Konzentration von 4 ppm sind keine klinischen Krankheitserscheinungen zu erwarten.

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

Anhand aktueller Untersuchungen der im Feld zirkulierenden Geflügeladenoviren konnte gezeigt werden, dass das Krankheitsgeschehen der Einschlusskörperchenhepatitis durch bestimmte Virusstämme unterschiedlicher genetischer Zusammensetzung verursacht wird. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die entwickelten Impfungen auch im Kontext weiter verwandter Stämme zu testen, um einen möglichst breiten Schutz zu gewährleisten. Zu diesem Zwecke wird im vorliegenden Tierversuch die Eignung von selektierten, bislang noch nicht im Tierexperiment getesteten Geflügeladenoviren in Impfstudien evaluiert. Hierfür werden mindestens drei Wochen alte Masthühner mit besagten Virusstämmen infiziert, um die Pathogenität der einzelnen Stämme anhand definierter klinisch-pathologischer Parameter zu evaluieren. In einem zweiten Schritt werden die als geeignet befundenen Virusstämme verwendet, um die Immunantwort der zuvor geimpften Tiere zu testen.

zu erwartender Nutzen: Testung der Schutzwirkung einer Impfung gegen Geflügeladenoviren und Entwicklung einer entsprechenden Krankheitsprophylaxe.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Infektion mit virulenten Geflügeladenoviren der Spezies-D und -E, die mit Leberläsionen und Mortalität der Tiere einhergeht, stellt im vorliegenden Versuch den zu erwartenden Schaden dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

216 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner

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

Vermeidung: Da im geplanten Versuch 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 zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet und täglich der klinische Gesundheitszustand 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

Viele Erkrankungen sind die Folgen einer fehlgeleiteten Regulation der Immunantwort. Eine unzureichende Immunreaktion kann schwerwiegende Infektionserkrankungen zur Folge haben. Eine zu starke oder chronische Aktivierung der Immunreaktion kann wiederum zu Organschädigung und Autoimmunerkrankungen führen. Es wird angenommen, dass eine fehlerhafte Regulation des Immunsystems auch vielen Krebserkrankungen zugrunde liegt. Die Modulation der Aktivität des Immunsystems gilt daher zurzeit als die hoffnungsvollste Strategie für die Therapie von schwerwiegenden Infektionen aber auch vielen Krebserkrankungen. Dabei sind insbesondere jene Ansätze von Interesse, die auf eine zeitlich und intensitätsmäßig ausgewogene Reaktion des Immunsystems abzielen. Die molekularen Mechanismen, die eine ausgewogene Immunantwort gewährleisten, sind jedoch vielfach nicht ausreichend erforscht. Genau diese Mechanismen sollen in den geplanten Tierversuchen erforscht werden. Dabei wird auch eine neuartige Strategie zur Verstärkung der Immunreaktion untersucht und das Potenzial dieser Strategie für die Behandlung von Infektions- und Krebserkrankungen ausgelotet.

zu erwartender Nutzen: Die geplanten Tierversuche werden eine neuartige auf Immunmodulation basierende Strategie für Behandlung von Infektionserkrankungen und Krebs untersuchen. Die Ergebnisse der Studie könnten die Entwicklung von Wirkstoffen ermöglichen, die die Abwehrreaktionen des Immunsystems gegen Infektionen und Krebs verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: In der überwiegenden Zahl der geplanten Experimente kann es zu einer geringen bis mittleren Belastung der Tiere kommen. In einigen wenigen Experimenten kann es zu einer schwerwiegenderen Verschlechterung des Allgemeinbefindens der Tiere kommen und der Belastungsgrad wäre dann schwer.

2. Art und Anzahl der Tiere

3114 Labormäuse (*Mus musculus*) auf einen Zeitraum von 4 Jahren.

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

Vermeidung: Nicht möglich, da das Immunsystem und dessen Steuerung nur im Kontext des Gesamtorganismus untersucht werden können. Gewebekulturen können daher die geplanten Tierversuche nicht ersetzen.

Verminderung: Die Tierzahlen wurden so gering wie möglich aber so hoch wie nötig gewählt um signifikante Unterschiede erkennen zu können.

Verfeinerung: Durch effizientes Monitoring der Experimente wird das Leiden der Tiere auf ein Minimum reduziert. Es werden klare Abbruchkriterien definiert, um unnötige Schmerzen und ein Leiden der Tiere zu vermeiden. Tiere gleichen Geschlechts werden solange es das Territorialverhalten der Tiere zulässt in Gruppen gehalten.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Beim abdominalen Aortenaneurysma (AAA) handelt es sich um eine degenerative Erweiterung der Aorta, die zur Gefäßruptur (verbunden mit einem hohen Todesrisiko) führen kann. In rezenten wissenschaftlichen Publikationen ist die Beteiligung von so genannten „neutrophil extracellular traps“ (NETs) in der AAA-Pathogenese gezeigt.

Neue Behandlungsmethoden, um die Ausbildung von NETs in Aneurysmen zu unterbinden, sollen in dieser Studie mittels AAA-Tiermodell getestet werden. Zwei Therapeutika zur NET-Blockade werden über den gesamten Zeitraum der experimentellen AAA-Entstehung (Tag 0-28) verabreicht. Weiters soll der therapeutische Nutzen bei etablierter Erkrankung evaluiert werden, indem die Substanzen nur im fortgeschrittenen Stadium (Tag 15 bis 28) appliziert werden.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen dieser Tierstudie liegt in der Evaluierung neuer Therapiemöglichkeiten für das abdominale Aortenaneurysma.

zu erwartender Schaden: Der zu erwartende Schaden für die Tiere: Es wird in Mäusen, die zur Atherosklerose neigen, durch Angiotensin II Verabreichung ein abdominales Aortenaneurysma induziert. Alle Versuchstiere werden im Studienzeitraum (28 Tage) geopfert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 98 Mäuse für die Studie benötigt.

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

Vermeidung: Durch die sorgfältige Auswahl des AAA-Tiermodells (mit zu erwartender NET-Beteiligung) soll ein Fehlschlag bzw. der unnötige Einsatz von Versuchstieren in einem inadäquaten Modell vermieden werden. Weiters wird die Dosis einer neuen therapeutischen Substanz optimiert, um Wirksamkeit bei geringst möglicher Belastung der Tiere zu erzielen.

Verminderung: Ultraschall wird verwendet um mehrere Datensätze von einem einzigen Tier zu sammeln. Durch statistische Berechnungen wurde die Anzahl der Mäuse so minimiert, dass so wenige wie möglich eingesetzt werden, dabei aber trotzdem ein statistisch signifikantes Ergebnis zustande kommen kann. Durch

Standardisierung der Tierhaltung und des methodischen Vorgehens wird die Streuung der Ergebnisse deutlich vermindert.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in geeigneten Käfigen gehalten, wobei ihr Wohlbefinden täglich kontrolliert wird. In den Käfigen wird Nistmaterial zur Beschäftigung der Mäuse angeboten. Des Weiteren wird auf unnötige Stresserzeugung für die Tiere verzichtet, indem Lärmquellen sowie auch grelles, persistierendes Licht vermieden werden. Außerdem werden potentielle Schmerzen durch adäquate Medikation verhindert.

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

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

Eine klare Hornhaut mit intakter Oberfläche ist eine wichtige Voraussetzung für scharfes Sehvermögen. Außerdem dient die Hornhaut dem Auge als Schutz vor Fremdkörpern sowie als Filter für ultraviolettes Licht. Oberflächliche Verletzungen oder Erosionen der Hornhaut sind häufige Konsultationsgründe in der augenärztlichen Praxis. Hornhauterosionen treten z. B. als Folge von Fremdkörperverletzungen oder durch spitze Traumata auf. Im vorliegenden Versuch soll der Effekt von verschiedenen Lubrikantien (Befeuchtungsmittel) auf die Wundheilung von standardisierten Hornhautwunden untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Ziel der Studie ist es, den Einfluss verschiedener Biopolymere auf die Wundheilung an der Augenoberfläche zu untersuchen. Die in dieser Studie gewonnenen Daten sollen dabei helfen, Rückschlüsse auf den Heilungsverlauf beim Menschen treffen zu können.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei dem hier beschriebenen Modell handelt es sich um ein Standardtiermodell der Cornea Läsion am Kaninchen. Hornhautläsionen sind mit Schmerzen verbunden, die Versuchssubstanzen gelten jedoch auf Grund von in der Literatur beschriebenen Tests als unbedenklich. Durch die Anwendung von potenten Schmerzmitteln und die schnelle Wundheilung sind die Schmerzen nach der Hornhautläsion als mittelgradig einzustufen.

2. Art und Anzahl der Tiere

40 Kaninchen

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

Vermeidung: Unseres Wissens nach steht derzeit kein ausreichend komplexes in vitro Ersatzmodell für die durchzuführenden Versuche zur Verfügung. Aufgrund der Natur des Versuchs (Erzeugung einer Hornhautverletzung an der Augenoberfläche) steht dieses Modell nur im Tierversuch zur Verfügung.

Verminderung: Eine Fallzahlberechnung zur Reduktion der benötigten Gruppengrößen bei gleichzeitigem Erhalt von aussagekräftigen Ergebnissen wurde durchgeführt. Eine geringere Tierzahl könnte die Validität der Ergebnisse negativ beeinflussen.

Verfeinerung: Vor Beginn der Experimente werden die Tiere an die Umgebung und die Personen gewöhnt (Akklimatisationsphase) und nur vollständig gesunde Tiere werden für die Versuche herangezogen. Außerdem wird vor Beginn der Experimente die Erzeugung der Hornhautverletzung an toten Tieren geübt um die Belastung der Tiere im Versuch möglichst gering zu halten. Während der gesamten Versuchsdauer erhalten alle Tiere Schmerzmittel und werden intensiv von Tierärzten betreut.

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 kurzfristig (wenige Sekunden) Stress 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 210 Mäuse untersucht.

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

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

Zweck des Tierversuchs (gemäß § 5 TVG 2012): 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 und 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: In den Experimenten wird in den Tieren eine Spenderzeitreaktion 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

216 Mäuse in Zeitraum von 3 Jahren.

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 31. Mai 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 diesem Projekt wird eine neue Implantationstechnik für einen Mess-Katheter in der Lungenstrombahn der Ratte mit dem bisher zu diesem Zweck verwendeten Messverfahren verglichen.

zu erwartender Nutzen: Die bisherigen Messmethoden erfordern mehrfache Narkosen und Punktionen eines zum Herzen führenden Blutgefäßes. Mit Hilfe der neuen Technik können alle Druckwerte die in der Lungenstrombahn herrschen mit einem Telemetrie-Katheter am Computer angezeigt werden, während die Ratten sich uneingeschränkt und frei im Käfig bewegen. Tiere, welche mit der neu entwickelten Methode operiert werden, zeigen eine raschere Erholung als mit bisher verwendeten Messmethoden. Um die neu entwickelte Methode für andere Forscher verwendbar zu machen, ist es erforderlich zu zeigen, dass die mit der neuen Technik erhobenen Messwerte mit jenen Werten übereinstimmen, die mit zuvor angewendeten Methoden gemessen werden. Kann gezeigt werden, dass die Druckwerte vergleichbar sind, so kann die neue Technik in weiteten Versuchen zum Lungenhochdruck zur Anwendung kommen und eine Verminderung der benötigten Versuchstiere für nachfolgende Studien nach sich ziehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Operativer Eingriff in Vollnarkose unter Verwendung von ausreichend Schmerzmitteln, vor, während und nach der Operation. Die Tiere erhalten außerdem Antibiotika, um möglichen Infektionen vorzubeugen. Die Tiere entwickeln nach einer einmaligen Spritze unter die Haut einen um 7mmHg höheren mittleren pulmonal-arteriellen Druck.

2. Art und Anzahl der Tiere

18 männliche Ratten

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

Vermeidung: Ist in diesem Fall nicht möglich, da für die Validierung der Implantationstechnik eine Implantation in vivo erforderlich ist.

Verminderung: Die Validierung der Implantationstechnik führt zur einer Reduktion der erforderlichen Versuchstiere in tierexperimentellen Studien zur pulmonalen

Hypertension, da jedes Tier sowohl in der Versuchsgruppe als auch in der eigenen Kontrollgruppe verwendet werden kann.

Verfeinerung: Die Verwendung eines Telemetrie-Katheters ermöglicht eine kontinuierliche Druckmessung ohne dass die Tiere hierfür narkotisiert oder mehrfach interventionell punktiert werden müssen. Während der durchgeführten Messungen können sich Tiere frei innerhalb des Käfigs ohne Einschränkungen bewegen.

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

Bis dato liegen nur wenige Daten über die Effektivität der Inhalationstherapie sowie die Verteilung von inhalativ verabreichten Medikamenten in der Lunge vor. Daher soll das Verteilungsmuster von Medikamenten, die durch Inhalation verabreicht wurden, im gesunden sowie im erkrankten Lungengewebe durch Szintigraphie untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Durch den Nachweis der Effektivität einer Inhalationstherapie bei verschiedenen Erkrankungen der unteren Atemwege bzw. Einengung der Bronchien wäre der gezielte Einsatz von Medikamenten im erkrankten Organ möglich. Damit könnte in vielen Fällen auf die Gabe von systemisch verabreichten Medikamenten (Tabletten, Injektionen) verzichtet und damit Nebenwirkungen auf den Gesamtorganismus ausgeschlossen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die zur Durchführung der Lungenperfusionsszintigraphie durchgeführte Narkose kann zu einer Kreislaufbelastung führen. Aufgrund des Venenkatheters kann es zu Hämatomen und Venenentzündungen kommen. Da im Rahmen der Szintigraphie radiomarkierte Teilchen inhaliert werden, müssen die Tiere nach der Aufwachphase aus der Narkose bis zum Unterschreiten gesetzlich vorgeschriebener Grenzwerte, d.h. ca. 24 Stunden, im Strahlenschutzbereich verbleiben.

2. Art und Anzahl der Tiere

28 Hunde

12 Katzen

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

Vermeidung: Um die Verteilung von inhalierten Medikamenten in der Lunge zu untersuchen, ist der Einsatz an lebenden Tieren erforderlich, sodass die Anwendung alternativer Methoden nicht möglich ist.

Verminderung: Für die gesunden Katzen (Kontrollgruppe) werden Daten aus einer früheren Publikation verwendet, sodass keine Testgruppe erforderlich ist. Die Fallzahlplanung erfolgte mit Hilfe statistischer Methoden und unter Berücksichtigung der Erfahrungen aus ähnlichen vorangegangenen Versuchen.

Verfeinerung: Die an den Tieren durchgeführten Manipulationen werden auf ein Minimum reduziert und fachgerecht durchgeführt. Der Aufenthalt im Strahlenschutzbereich ist für maximal 24 Stunden vorgesehen; jedes Tier wird so früh wie möglich entlassen und in sein gewohntes Umfeld verbracht. Zeigt ein Tier starke Abwehrreaktionen oder Anzeichen von übermäßigem Stress bzw. Angst wird der Versuch für das Einzeltier abgebrochen.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich zu erwartender Schaden und Nutzen
Schlafanalysen im Modell zu multipler Systematrophie (MSA) zeigten zum ersten Mal, dass klinisch festgestellte Schlafstörungen im Labor nachweisbar sind. Aufbauend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen werden die zu erwartenden Befunde zukünftige Forschungsarbeiten stärken. Andererseits könnten unsere Ergebnisse zum ersten Mal dazu beitragen, eine sogenannte „predecitve validity“ in der klinischen Forschung zu multiplen Systematrophie zu etablieren.

zu erwartender Nutzen: Etablierung eines Modells, welches einerseits der ursächlichen Erforschung klinischer Begleiterscheinungen bei MSA dient. Andererseits kann das Modell auch zur Evaluierung von potentiellen Substanzen zur Heilung bzw. Linderung multipler Systematrophie herangezogen werden. Dies ist bisher noch in keiner Weise möglich.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es erfolgen chronische EEG-Messungen während dem uneingeschränkten Verhalten der Tiere in ihren Heimkäfigen. Gerade weil wir das natürliche Schlaf- und Wachverhalten erfassen wollen sind wir während unseren Experimenten darauf angewiesen, die Tiere möglichst nicht zu stören oder ihr Verhalten zu beeinträchtigen. Der zu erwartende Schweregrad ist während des Aufsetzens der EEG-Elektroden mittel (Durchführung unter Vollnarkose), während der chronischen Messungen gering (freies, ungestörtes Verhalten der Tiere).

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden insgesamt 110 Mäuse im Zeitraum von 3 Jahren veranschlagt.

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

Das Projekt wurde unter strenger Berücksichtigung der 3R-Regel geplant, wobei besonders viel Augenmerk darauf gelegt wurde, die Anzahl der Tiere durch strikte Zuchtplanung und durch den Einsatz modernster experimenteller Techniken (Verfeinerung) so gering wie möglich zu halten (Verminderung). Alle Versuche erfolgen unter standardisierten, etablierten Bedingungen um die Streuung der Ergebnisse auf ein Minimum zu reduzieren, wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu garantieren und die Anzahl der verwendeten Tiere zu minimieren. Die Fallzahlberechnung wurde mit Rücksicht auf statistische Mindestanforderungen durchgeführt (Verminderung). Ein Ersatz der experimentellen Ansätze zum Erhalt des

erwarteten Nutzens ist durch die Komplexität des den Experimenten zugrunde liegenden Verhaltens (Schlaf) und der Erkrankung (MSA) nicht möglich (Vermeidung).

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

Projektziele: In dieser Studie sollen alpha-Synuclein transgene Mäuse mit verschiedenen Antikörpern in unterschiedlichen Konzentrationen einmalig intravenös behandelt werden. Im Anschluss werden die Tiere euthanasiert und Zerebrospinalflüssigkeit, Blut und Gehirn entnommen. Die Gewebe sollen mit mehreren Methoden auf den Gehalt von humanem alpha-Synuclein untersucht werden.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie wird es möglich sein die Wirkung der Antikörper-Konzentrations-abhängig im Tiermodell zu untersuchen. Der Antikörper soll eine passive Immunisierung bewirken.

zu erwartender Schaden: Die einmalige intravenöse Behandlung stellt für die Tiere nur einen kurzen Stress dar, da das Tier kurzzeitig fixiert wird. Die Injektion selbst wird von geübtem Personal durchgeführt und führt daher nur zu geringem und kurzem Schmerz. Da die Tiere zum Zeitpunkt der Behandlung noch recht jung sind, stellt der Genotyp für die Tiere keine Belastung dar. Die Tötungsmethode entspricht den modernsten Standards und stellt für die Tiere ebenfalls keinen Stress dar. Insgesamt wird dieses Projekt daher als Schweregrad „gering“ eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für diese Studie werden insgesamt 330 transgene alpha-synuclein Mäuse beantragt.

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

Vermeidung: Um Medikamente gegen die Parkinson'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 15 Tiere verwendet werden. Diese Gruppengröße ist in dieser Studie notwendig da mit dem gewonnenen Gewebe sehr viele biochemische und histologische Analysen durchgeführt werden sollen, so dass das Gewebe auf die verschiedenen Tests aufgeteilt werden muss.

Verbesserung: An dieser Stelle soll ausdrücklich festgehalten werden, dass der Tierversuch unter Vermeidung aller mit dem Versuchszweck nicht notwendig

verbundenen Belastungen durchgeführt wird. Die Tiere werden bereits vor Beginn der Studie durch so genanntes „Handling“ mit den involvierten Personen bzw. mit den jeweiligen Versuchsapparaten vertraut gemacht, um unerwünschte, stressbedingte, falschpositive bzw. falschnegative Ergebnisse zu vermeiden. Gleichgeschlechtliche Tiere werden zusammen im Käfig gehalten, soweit es die Tierzahl erlaubt. Dadurch verbleiben die Tiere in ihrem Familienverband und zusätzlicher psychischer Stress, z. B. von neuerlichen Revierkämpfen oder der Vereinzelnung, wird vermieden. Generell gilt des Weiteren, dass zur Durchführung des Tierversuchs nur Tiere verwendet werden, deren Gesundheitszustand einwandfrei ist. Alle Tiere stehen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle. Erkrankte 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

In diesem Projekt soll die freie Konzentration des Tau-Proteins (das z. B. für die Alzheimer Krankheit verantwortlich ist) in transgenen Mäusen bei intakter Blut-Hirn Schranke ermittelt werden. Darüber hinaus soll die Wirksamkeit eines Wirkstoffs auf die Dynamik der freien Tau-Protein Konzentration in der ISF bei intakter Blut-Hirn Schranke gezeigt werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Messung des Tau-Proteins erfolgt unter Vollnarkose.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projekts haben das Potential einen wichtigen Beitrag für zukünftige Therapien neurodegenerativer Krankheiten (z. B. Alzheimer Krankheit) zu leisten.

2. Art und Anzahl der Tiere

151 Mäuse

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:

- eine Zellkultur die Komplexität der Umgebungsparameter im Gehirn nicht ausreichend beschreibt;
- in vitro Experimente nicht die Interaktion mit lebendem Gewebe nachstellen können;
- nur in vivo die Dynamik der getesteten Substanzen im Tier beobachtet werden kann.

Verminderung: Die Versuche erfolgen mit kleinstmöglichen Gruppengrößen. Dabei wurde sorgfältig abgewogen, zwischen einer möglichst kleinen gesamten Versuchstieranzahl und der statistischen Signifikanz, die eine eindeutige Aussage zulässt.

Verbesserung: Während der Eingewöhnungszeit der Tiere von einer Woche, wird neben standardmäßiger fachkundiger Betreuung durch geschultes Tierpflegepersonal

eine Bereicherung („enrichment“) in Form von Nestbaumaterial und Häuschen zur Verfügung gestellt. Weiters werden die Tiere durch vermehrten Kontakt an die Tierpfleger und 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. Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Methadon ist ein im europäischen Raum häufig verwendetes starkes Analgetikum, das sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. Angaben für klinisch relevante Dosierungen von Methadon beim Hund liegen zwischen 0,05 mg/kg und 1 mg/kg und weisen somit deutliche Schwankungen auf. Bislang gibt es keine klinische Studie, die Angaben zu Nebenwirkungen im unteren Dosierungsbereich belegt. Das Ziel dieser Studie besteht daher darin, die Auswirkungen von zwei verschiedenen, niedrigen Dosierungen von Methadon auf die Herz- und Atemfrequenz beim Hund zu erheben.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen der geplanten Studie besteht darin, die (geringen) kardiorespiratorischen Effekte von Methadon in klinisch relevanten niedrigen Dosierungen zu belegen. Dies ermöglicht es praktischen Tierärzten Methadon auf der Grundlage einer genaueren Risikoanalyse einzusetzen und zu dosieren.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Da die verwendeten Dosierungen von Methadon im unteren Dosierungsbereichs liegen, ist nur geringes Unwohlsein der Tiere zu erwarten. Das Legen eines venösen Zugangs nach Anwendung einer Lokalanästhesie stellt eine minimalinvasive Maßnahme dar.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Hunde

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

Vermeidung: Einer Untersuchung der Auswirkungen eines Schmerzmittels auf Herz- und Atemfrequenz kann nur an lebenden Tieren der Zielspezies erfolgen, sodass die Anwendung alternativer Methoden nicht möglich ist.

Verminderung: Durch die im Vorhinein durchgeführte Power-Analyse wurde die Anzahl der zu untersuchenden Hunde auf jenes Minimum reduziert, das für die Erlangung eines aussagekräftigen Ergebnisses unbedingt erforderlich ist.

Verfeinerung: Die an den Hunden durchgeführten Manipulationen werden auf ein Minimum reduziert und fachgerecht durchgeführt. Die Verwendung eines Lokalanästhetikums stellt sicher, dass die mit dem Setzen des venösen Zuganges

verbundene Belastung auf ein Minimum reduziert wird. Die genaue Überwachung der Hunde gewährleistet, dass im Fall des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen sofort die erforderlichen medizinischen Maßnahmen ergriffen werden können.

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

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

Das Ziel dieses Projekts ist es, jenen Zelltyp zu identifizieren, welcher für eine Immunantwort gegen präkanzeröse Zellen in der Haut verantwortlich ist. 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 DNA-transformierte Zellen sind. Das Ziel ist, zu untersuchen, ob dadurch ein Therapieansatz entwickelt werden könnte, um bereits die Entstehung von Hautkrebs zu verhindern.

zu erwartender Nutzen: Da die erwartbaren Ergebnisse bei Erfolg relativ direkt am Menschen erprobt werden könnten 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 Antikörper bzw. zelluläre Botenstoffe injiziert und deren Einfluss auf die Karzinogenese untersucht. 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 300 für einen Zeitraum von 3 Jahren.

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

Vermeidung: Im vorliegenden Antrag sollen die immunologischen Auswirkungen von karzinogen induzierten Zellschäden untersucht werden. Die hier untersuchten immunologischen Auswirkungen der Tumorinduktion 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: Alle Experimente sind so geplant, dass in einem Versuchsablauf möglichst viele Parameter untersucht werden können. Die genaue

Definition der Versuche wurde aus früheren Versuchen optimiert und reduziert daher die Zahl der Tiere 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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Ziel des Projekts ist es die Integrationsfähigkeit von mesenchymalen und myogenen Stammzellen in das glatte Muskelgewebe des Pylorus Sphinkters sowie deren Migration und Überleben nach intramuskulärer Injektion zu erforschen. Folgende Fragen sollen dabei im Fokus stehen:

- Können die Zellen nach Implantation in glattes Muskelgewebe überleben?
- Integrieren die Zellen nach Implantation in das Gewebe?
- Migrieren die Zellen nach der Implantation?
- Interagieren die Zellen nach Implantation mit endogenen Zellen?
- Welchen Einfluss hat der Differenzierungsgrad auf das Überleben der implantierten Zellen im Muskel und die Integration ins Muskelgewebe?
- Wie unterscheiden sich die Zelltypen im Sinne der Migration und Integration in das Gewebe?

zu erwartender Nutzen: Das Projekt soll Aufschluss darüber geben ob eine klinische Anwendung von mesenchymalen und/oder myogenen Stammzellen in der Regeneration von glatter Muskulatur wie etwa in Sphinkter Muskulatur möglich wäre.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Schmerzen im mittleren Ausmaß einhergehend mit einer medianen Laparotomie (Analgesie wird durchgeführt). Angstzustände in geringem Ausmaß einhergehend mit Haltegriff und intraperitonealer Verabreichung von Narkosemitteln.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maximal 120 Mäuse

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

Vermeidung: Um Tierexperimente bestmöglich zu vermeiden, wurden im Vorfeld möglichst viele in vitro Versuche in der Zellkultur durchgeführt, die Verwendung von Tierexperimenten ist für die oben beschriebene Fragestellung jedoch unumgänglich.

Verminderung: Es wird großer Wert darauf gelegt, die Anzahl der verwendeten Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, so dass noch statistische Signifikanz mit der erwarteten Effektgröße erreicht wird.

Verfeinerung: Die Tiere werden über den gesamten Versuchsverlauf sorgfältig beobachtet (allgemeiner Eindruck, Gewicht, eventuelle Anzeichen von Schmerzen oder Leiden) und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen eingeleitet. Stress und Schmerzen werden so weit als möglich vermieden.

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

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

In diesem Projekt ist geplant die molekularen Mechanismen, die der Metastasierung in Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zugrunde liegen, zu erforschen. Unsere extensiven in-vitro Untersuchungen erlauben genauere Hypothesen der Metastasierung aufzustellen. Nachdem alle in vitro Methoden ausgeschöpft wurden, ist es nötig unsere Hypothesen bezüglich dieses höchst komplexen Metastasierungsprozesses in-vivo in einem gut charakterisierten Mausmodell mit Pankreaskrebs zu testen. Dieser Prozess der Tumorverbreitung kann nicht vollständig durch in vitro Methoden abgedeckt werden.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie werden wir zu dem bestehenden Wissen über die Mechanismen der Pankreaskrebs-Metastasierung beitragen und möglicherweise neue diagnostische Marker und therapeutische Ansätze finden, die der Behandlung von Patienten dienen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden, mit einer relativ langen Latenzzeit Pankreastumore bekommen, die es uns erlauben werden den Prozess zu verfolgen und zu beenden, bevor unnötiges Leid verursacht wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

2768 Mäuse

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

Vermeidung: Wir haben alle vorhandenen in vitro Methoden zur Studie der Metastasierung ausgeschöpft. Dies ist ein äußerst komplexer Vorgang, der unter anderem das Zusammenspiel von Tumorzellen und der lokalen Umgebung beinhaltet. Keine der derzeit vorhandenen in vitro Methoden kann die gesamte Komplexität der Metastasierung erfassen.

Verminderung: Die sehr spezifische Hypothese die wir durch ausgiebige in vitro Arbeit aufgestellt haben, erlaubt es uns die Anzahl der benötigten Tiere gering zu halten. Weiters wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt, um die minimal benötigte Anzahl von Tieren zu ermitteln. Es werden keine unnötigen oder doppelten Experimente durchgeführt.

Verfeinerung: Es wird viel Wert darauf gelegt, den Mäusen ein möglichst stressfreies Umfeld zu bieten. Unsere Kolonien werden auch von einem Team professioneller Tierpfleger und Veterinärmediziner betreut.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

Ziel der vorliegenden experimentellen Studie ist eine Substanz zu etablieren, mit deren Hilfe die ototoxischen Nebenwirkungen von Platinbasierten Zytostatika unterdrückt oder geschwächt werden können.

zu erwartender Nutzen: Die Entstehung von Schwerhörigkeit könnte in Zukunft bei Krebspatienten, die mit einem platinbasierten Zytostatikum behandelt werden, verhindert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Im Rahmen der Experimente wird das Zytostatikum Cisplatin über eine intraperitoneale Injektion verabreicht. Dieses Medikament kann zu einer Schädigung von einigen Organen, vor allem der Nieren führen. Entsprechende Maßnahmen zur Reduzierung der Entstehung von Nebenwirkungen werden unternommen. Hierzu gehören regelmäßige Flüssigkeitssubstitution und ausreichende Verdünnung des Medikaments. Des Weiteren kann die intraperitoneale Injektion selbst in einigen Fällen zu einer Reizung des Bauchfells führen. Am Beginn der Experimente werden bei Versuchstieren, die für die Bestimmung der Effekte des otoprotektiven Wirkstoffs vorgesehen sind, unter Allgemeinnarkose ein Hörtest gemacht um einen bereits vorbestehenden Hörschaden auszuschließen. Vor der Cisplatin-Applikation wird den Versuchstieren in Allgemeinnarkose ein Mikrokatheter in ein Innenohr eingesetzt. Mit Hilfe einer kleinen osmotischen Pumpe, die zwischen den Schulterblättern der Versuchstiere implantiert wird, wird der zu untersuchende protektive Wirkstoff appliziert. Unmittelbar nach Beendigung der Operation wird unter fortlaufender Allgemeinnarkose ein Kontrollhörtest durchgeführt. Weiteres erfolgt eine neuerliche Narkose am Versuchsende in welcher erneut das Hörvermögen bestimmt wird und an deren Ende die Tiere eingeschläfert und die Innenohren zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

60 Meerschweinchen

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

Vermeidung: Nach Ausschöpfung aller in vitro Methoden sind zur weiteren Abklärung der Fragestellung Untersuchungen an einem Gesamtorganismus erforderlich. Die Anzahl der benötigten Tierversuche wurde durch vorgeschaltete Untersuchungen in vitro (Zellkulturen, isoliertes Gewebe etc.) reduziert. Das Projekt berücksichtigt alle Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verbesserung der Untersuchungen. Durch Standardisierung aller Haltungs- und Versuchsbedingungen und genaue Versuchsplanung wird eine geringe Streuung der Versuchsergebnisse ermöglicht und somit die Tierzahlen auf das notwendige Minimum reduziert. Studien im humanmedizinischen Bereich sind aktuell noch bei fehlenden tierexperimentellen Daten ethisch nicht vertretbar.

Verminderung: Aktuell existieren keine geeigneten Alternativen für Bestimmung der Konzentration der untersuchten Substanz im Innenohr. Die Untersuchung der otoprotektiven Effekte der Testsubstanz erfordert ebenfalls die Verwendung von Tieren. Um die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten werden keine Probeentnahmen mehr durchgeführt, sobald die Konzentration der untersuchten Substanz im Innenohr nicht mehr nachweisbar ist. Um mit einer möglichst geringen Anzahl von Tieren zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen wurde vor Beginn des Projekts eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt.

Verfeinerung: Die Versuchstiere werden in standardisierten Käfigen zu maximal 5 Tieren gehalten. Temperatur und die Luftfeuchtigkeit sind standardisiert. Der Tag-Nachtrhythmus beträgt 12 Stunden. Sämtliche Untersuchungen und/oder Probeentnahmen werden unter Vollnarkose durchgeführt. Die Versuchstiere werden täglich inspiziert um mögliche Veränderungen im Verhalten und im physischen Zustand frühzeitig zu erkennen. Bei Hinweis auf Schmerzen, Stress oder Krankheit wird das entsprechende Tier von der Studie ausgeschlossen. Falls dieser Zustand weiterhin anhält, wird das Tier schmerzfrei getötet.

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

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

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

Physiologische Informationen aus hämatologischen Parametern wie Hämatokritwert und Differential-Leukozytenzahl können für intraspezifischer Studien in verschiedenen Bereichen der Biologie verwendet werden, zum Beispiel bei der Untersuchung von Prozessen der Anpassung an exogene und endogene Faktoren (z. B. Jahreszeit, Alter, Geschlecht). Hämatokrit kann als ein Indikator für die Gesundheit angesehen werden und ist trotz seiner hohen natürlichen Variation mit Geschlecht und Alter assoziiert, während die differentiellen Leukozytenzahlen Informationen über die relative Häufigkeit der verschiedenen Leukozyten-Typen, die zum Beispiel physiologische Stresssituationen widerspiegeln können. Das Ansuchen betrifft eine Querschnittuntersuchung einer freifliegenden, aber gut an Menschen habituierte Graugansschar von derzeit ca. 180 Vögeln. Derartige Blutabnahmen stellen eine Standardmethode für verhaltensökologische und avifaunistische Untersuchungen dar.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Antrags ist die Erweiterung des Datensatzes, um die Anzahl an Individuen zu erhöhen und alle sozialen Kategorien (verpaarte mit und ohne Nachwuchs, unverpaarte Individuen) abzudecken. Die Ergebnisse sollten ein integratives Bild des Zusammenspiels zwischen endogenen Faktoren (Alter, Geschlecht) und exogenen (sozialer Status, Jahreszeit) in einer freilebenden Vogelpopulation liefern. Diese Ergebnisse sind für die wissenschaftliche Community von Bedeutung und werden im Rahmen einer genauen Publikationsstrategie veröffentlicht.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Das Procedere umfasst schonendes Fangen per Hand sowie eine Blutabnahme pro Tier aus der Beinvene. Die insgesamt erforderliche Probenmenge ist für einen Vogel dieser Größe (3 bis 5 kg) extrem gering, dauert nur wenige Sekunden und die Blutung lässt sich durch leichten Druck an die Vene sofort stillen. Daher sind keine nennenswerten Schäden für die Tieren zu erwarten. Inklusive Beringung, Blutabnahme und, im Falle von Jungtieren, Wiegen und Messen dauert das Prozedere vom Fangen bis zum Wiederentlassen weniger als 5 Minuten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Schar der Graugänse (*Anser anser*) besteht momentan aus ca. 180 Individuen, die Anzahl der Jungtiere variiert pro Jahr.

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

Dieses Projekt entspricht der Leitlinie der 3R-Forschung, in dem sowohl eine Reduzierung der Zahl der notwendigen Tierversuche und der Menge der dafür eingesetzten Versuchstiere angestrebt wird, als auch der Verfeinerung und Verbesserung der Versuchsabläufe. Es wird versucht durch eine einzige geringe Blutabnahme, so viele Informationen wie möglich über das Individuum zu erhalten. Zudem soll das Fangen für die Blutabnahme wann immer möglich, im Rahmen der ersten Beringung der Jungtiere vor dem Flüggewerden, bzw. mit der Nachberingung von Tieren, die Ringe verloren haben, kombiniert werden. Damit ist für die Blutabnahme kein eigenes Fangen von Nöten.

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 zu erwartender Nutzen: In der derzeitigen öffentlichen Diskussion zur gewünschten Intensivierung des Freizeittourismus (Öffnung der Forststraßen für Mountainbiker etc.) werden Grundlagen der Auswirkungen derartiger Beeinträchtigungen auf Wildtiere gefordert. Unter „natürlichen Verhältnissen“ (hoher Freizeitdruck und Jagd außerhalb eines Schutzgebietssituation) soll in diesem Projekt über einen Zeitraum von vorerst 5 Jahren die Auswirkungen dieser menschlichen Nutzung auf Rotwild erhoben werden. Dabei wird das Augenmerk auf direkte Reaktionen auf menschliches Verhalten (ev. Gewöhnung) und auf möglicherweise geänderte Lebensraumnutzung gerichtet.

zu erwartender Schaden: Maximal dreißig, vordringlich weibliche, Tiere Rotwild sollen besendert und markiert werden. Die Tiere werden bei der Winterfütterung an einen Fangkral gewöhnt. Dieser wird laufend beobachtet und geschlossen, wenn sich das passende Tier an der Fangstelle aufhält. Das Tier wird sofort narkotisiert. Rotwild ist keine gefährdete Tierart, deren Erhaltungszustand sich bei Entnahme einzelner Tiere verschlechtert. Durch Schaffung stressfreier Lebensräume kann aber auch die Lebenssituation dieser Art verbessert werden, sowohl Jagddruck als auch andere Beeinträchtigungen können minimiert werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Tiere Rotwild

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

Es gibt bereits eine Vielzahl derartiger Besenderungsprojekte und Fangmaßnahmen. Durch die Besenderung werden Störwirkungen durch laufende direkte Beobachtung der Tiere vermieden. Ganztätig können Raumnutzung und Aktivität (diese erst nach Erhalt der Sender) in der natürlichen Umgebung erfasst werden. Das Projekt zielt darauf, störungsbiologische Grundlagen aufgrund verschiedener Einflüsse zu erfassen. Projektziele sind Vorort das Einrichten von Ruhezone, mögliche Wegegebote und die Minimierung von Beeinträchtigungen durch die Jagd. Daneben soll der breiten Öffentlichkeit die Bedürfnisse von Wildtieren -anhand konkreter Beispiele aus dem Projekt- nahe gebracht werden. Es sollen Grundlagen für die weitere Diskussion über intensivere Gebietsnutzungen beigebracht werden.

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 bis 30% aller Menschen. Es kann aber auch schwere Infektionen verursachen, die zu Hautabszessen, Wundinfektionen und lebensbedrohenden Zuständen, wie etwa Osteomyelitis, Endokarditis, nekrotisierende Pneumonie, 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.

zu erwartender Nutzen: Die wirksame Impfung mit modifizierten Toxinen 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 Akuttoxizität eines Toxins untersucht werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Schweregrad des Versuchs ist – bedingt durch die Blutabnahmen – mittel.

2. Art und Anzahl der Tiere

55 Kaninchen

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): Translationale oder angewandte Forschung zur Verhütung, Vorbeugung, Diagnose oder Behandlung von Krankheiten

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

Gehirnaneurysmen (ballonartige Gefäßausstülpungen) finden sich bei ca. 5% der Bevölkerung, also allein in Österreich bei ca. 425.000 Personen. Die klinische Gefahr besteht im Platzen des Aneurysmas mit folgender Hirnblutung. Trotz modernster Medizin versterben weiterhin ca. 40 bis 50% der oft jungen Patientinnen an dieser Blutung. Das Therapieziel ist der Verschluss des Aneurysmas als Blutungsquelle. Hierbei ersetzt die Therapie über Gefäßkatheter zusehends das operative Vorgehen (momentan ca. 70 bis 90% endovaskulär versus 10 bis 30% operativ). Derzeit gibt es mehrere endovaskuläre Konzepte. Bei den verschiedenen neuen Ansätzen und Konzepten gibt es noch viele unverstandene Probleme: einerseits Mechanismen betreffend die Aneurysmaruptur trotz Behandlung und andererseits die noch weiter dringend verbesserungswürdigere Langzeitstabilität. Aufgrund der Probleme mit aktuell am Markt befindlichen Produkten ist eine Weiterentwicklung der Implantate mit dem Ziel einer besseren Langzeitstabilität medizinisch und ethisch dringend notwendig. Die Langzeitstabilität hat für die Sicherheit der Patienten und Patientinnen überlebenswichtige Bedeutung, da sie weitere lebensbedrohende Aneurysmablutungen verhindert. Am sehr gut etablierten Kaninchenmodell sollen die neuen Therapieansätze sowohl qualitativ als auch quantitativ bei 75 Tieren getestet werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Langzeitstabilität der neuen Therapiekonzepte im Vergleich zum aktuellen klinischen Standard der reinen Spiralokklusion zu beurteilen. Das ist in vivo nur am Tierversuchsmodell möglich.

zu erwartender Nutzen: Dieser Versuch soll also helfen, schwerstes menschliches Leid, das aus Aneurysmablutungen resultierenden Todesfällen und schwersten lebenslangen Behinderungen der oft jungen Patientinnen entsteht, zu verbessern.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Trotz optimaler Anästhesie und Schmerzbekämpfung sowie modernster minimal invasiver OP Techniken wird der Schweregrad für die Tiere postoperativ als schwer eingestuft, im weiteren Verlauf als geringgradig gewertet.

2. Art und Anzahl der Tiere

75 Kaninchen

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

Da die Würde des Tieres einen äußerst hohen ethischen Wert für uns darstellt liegt unser wesentlicher Fokus in der Minimierung im Sinne von 3R.

Vermeidung: Zur Bestimmung für den Menschen überlebenswichtigen Faktoren (Langzeitstabilität des Implantats, Biologische Reaktion des Körpers auf das Implantat) ist eine Studie in vivo zwingend notwendig. Eine Vermeidung ist daher nicht möglich.

Verminderung: Durch die Verwendung von Vordaten einer anderen Studie kann eine komplette Vergleichsgruppe vermieden werden.

Verfeinerung: Die Minimierung des Tierleids ist für uns ein wesentlicher Aspekt. Dies wird durch eine hochwertige Anästhesie in Vollnarkose und intensivierete postoperative Analgesie gewährleistet. Dieser Fokus führt außerdem zu einem idealen Überleben, und somit zu einer Verringerung der notwendigen Tierzahl.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. August 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

zu erwartender Nutzen: Projektziel ist es einen neuen Impfstoff zur Vorbeugung von Metapneumovirus (hMPV) zu etablieren. Metapneumovirus (hMPV) ist ein Negativstrang RNA-Virus, das zu den Paramyxoviridae gehört. Es ist mit dem häufigeren Respiratory-Syncytical-Virus (RSV) genetisch und klinisch nahe verwandt und kommt in zwei Subtypen, A und B, vor. Das Virus wird durch Tröpfchen- und Schmierinfektionen übertragen. Das hMPV repliziert sich im Respirationstrakt und betrifft vorwiegend Kleinkinder und Kinder. In dieser Altersgruppe mache es bis zu 15% der jährlichen Bronchiolitisfälle aus und ist der zweithäufigste Erreger der Bronchiolitis. Bereits im Alter von fünf Jahren haben die meisten Kinder Antikörper gegen das hMPV entwickelt, auch ohne an einer schweren unteren Atemwegsinfektion erkrankt zu sein. Der Nutzen der zu erwartenden Testergebnisse liegt erheblich über dem Schaden der Tiere.

zu erwartender Schaden: Die vorgesehenen Studien der Impfstoffkandidaten sind mit einer geringen Belastung der Versuchstiere verbunden.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden Mäuse und Baumwollratten für die Entwicklung eines Impfstoffes benötigt. Die von den Ergebnissen abhängige Anzahl der benötigten Tiere beträgt maximal 13.640 (Mäuse und Baumwollratten) innerhalb von fünf Jahren.

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

Zur Vermeidung und Verminderung von Tierversuchen werden vorab Versuche mit Zellkulturen durchgeführt. Diese „in vitro“ Ergebnisse sind die Basis für alle weiterführenden Versuche. Durch Verwendung von gut etablierte und international akzeptierte Maus- und Baumwollrattenmodelle unter Berücksichtigung aller Anforderungen zur Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung wird das Ausmaß der Zahl der benötigten Tiere im Rahmen des Möglichen minimiert. Für die Erhaltung von aussagekräftigen Resultaten ist die Versuchstierzahl basieren auf langjährige Erfahrung und einer statistischen Auswertbarkeit und Vergleichbarkeit so gering wie möglich kalkuliert.

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

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

Der Stoffwechsel von Krebszellen ist ein neues vielversprechendes Forschungsgebiet. Wir werden in bestimmte kultivierte Zellen Krebsgene einbauen und die Auswirkung auf ihren Stoffwechsel untersuchen. Das Projektziel ist es, herauszufinden, ob diese Zellen sich im Versuchstier wie Krebszellen verhalten.

zu erwartender Nutzen: Dadurch erwarten wir uns folgenden Nutzen für die Medizinische Krebsforschung: Durch die Manipulation des Krebszellstoffwechsels ist es möglich neue, gezielte Behandlungsstrategien gegen Krebs zu erforschen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Versuchstiere werden unter strengsten Vorschriften gezüchtet und so artgerecht wie möglich gehalten. Injektion von kultivierten Zellen unter die Haut kann zu lokaler Tumorbildung führen. Wir werden daher oftmalige Kontrollen durchführen. Falls sich dabei herausstellen sollte, dass einzelne oder mehrere Tiere nicht tolerierbare Schmerzen erleiden oder in schlechtem Allgemeinzustand sind, werden wir das betreffende Experiment durch Euthanasie abbrechen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt werden 180 Mäuse benötigt.

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

Da die Aussagekraft von Zellkulturexperimenten begrenzt ist und sie nicht den Zusammenhang der Funktion eines Gens im ganzen Organismus widerspiegeln bzw. nicht die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. 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. 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.

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

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

Das Ziel des Projektes ist es verschiedene Aspekte der Wärmeregulation von Wildschweinen zu untersuchen. Zitterfreie Wärmebildung erlaubt es kleinen Säugetierarten und Neugeborenen eine optimale Körpertemperatur aufrecht zu halten. Lange Zeit war angenommen worden, dass dieser Mechanismus ausschließlich in einem auf die Wärmebildung spezialisierten Gewebe, dem sogenannten braunen Fettgewebe, zu finden ist. Neuere Studien haben jedoch gezeigt, dass auch in Skelettmuskeln Wärme unter Umgehung von Muskelkontraktion gebildet wird. Das geplante Projekt soll diese Theorie am Beispiel des Wildschweins überprüfen.

zu erwartender Nutzen: Das Projekt verspricht neue Erkenntnisse über Mechanismen der Thermoregulation in Säugetieren sowie über die Evolution von zitterfreier Wärmebildung. Weiters sollen Erkenntnisse über artspezifische Strategien zur Verminderung der Frischlingssterblichkeit in den ersten Lebenstagen gewonnen werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Versuchstieren werden in Narkose Datenlogger implantiert. Sie werden mit Gurten zur Befestigung von Datenträgern versehen. Es erfolgen metabolische Messungen und die Tiere werden minimalem Kältestress ausgesetzt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Wildschweine (*Sus scrofa*): 103 Tiere (geschätzt; 6 Weibchen und 1 Männchen, zuzüglich der Nachkommen über 4 Jahre)

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

Vermeidung: Die physiologische Reaktion von Säugetieren auf Kälte kann nur an lebenden Tieren untersucht werden.

Verminderung: Durch die statistische Planung wird sichergestellt, dass die Anzahl der verwendeten Tiere auf jenes Minimum beschränkt wird, das für aussagekräftige Resultate erforderlich ist.

Verfeinerung: Alle Experimente wurden auf der Grundlage früherer Tierversuche konzipiert, sodass eine verbesserte Messtechnik zum Einsatz kommen kann. So werden z. B. Datenlogger verwendet, die 40% kleiner als die herkömmlich verfügbaren sind. Damit wird der Einfluss auf die Tiere gering gehalten.

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

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

Das Hepatoblastom ist ein häufiger bösartiger Lebertumor im Kindesalter. Mithilfe der Forschung und der dadurch verbesserten Therapiemethoden konnte eine Verbesserung der Überlebensrate erzielt werden. Insbesondere der „Wettstreit“ um die Nährstoffe zwischen Krebszellen und dem Patienten hat sich in den letzten Jahren zu einem wichtigen Forschungsfeld entwickelt. Neueste Erkenntnisse der sogenannten Tumorkachexie haben gezeigt, dass verschiedenste bösartige Tumore in die zentralen Stoffwechselwege eingreifen. Es konnte gezeigt werden, dass es im Rahmen der Tumorkachexie zu einer Veränderung der Keimbiosiedlung im Darm und dadurch zu einem Anstieg entzündlicher Botenstoffe kommt. Diese Botenstoffe vermitteln über verschiedene Signalwege einen Abbau von Fett- und Muskelgewebe. Die Zusammensetzung der menschlichen Darmbakterien ist durch mehrere Faktoren beeinflussbar. In diesem Zusammenhang wurde eine mögliche Verbindung zwischen Lebergesundheit, Gallensäurenkonzentration im Stuhl und der Darmbakterien festgestellt. Ziel dieses Projektes ist es mögliche Veränderungen der Darmbakterien als auch des Gallensäurenprofils in einem experimentellen Versuch des Hepatoblastoms zu bewerten.

zu erwartender Schaden: Hepatoblastom-Zellen werden in Mäuse transplantiert und somit ein Tumor herangezüchtet. Danach sollen die Veränderung in der Stoffwechsellage, dem Entzündungssystem, des Gallensäurenprofils und der Darmbakterien untersucht werden. Die Versuchstiere stehen unter ständiger Beobachtung, einerseits durch ein geschultes tierpflegerisches Personal und andererseits durch die vor Ort anwesenden zuständigen Tiermediziner, die jederzeit eine adäquate Schmerztherapie bei allfälligen Schmerzzuständen einleiten können.

zu erwartender Nutzen: Es sind die Erkenntnisse, die aus diesem Tierversuch gewonnen werden, von großer Bedeutung für den Menschen.

2. Art und Anzahl der Tiere

30 Mäuse

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

Vermeidung: Die Untersuchung der Dauereffekte von Tumorkachexie auf Stoffwechsel, Entzündungssystem und Darmbakterien ist an ein Leberdiermodell gebunden. Eine Durchführung von Tierversuchen in diesem Falle ist unumgänglich.

Verfeinerung: Die Mäuse werden einzeln gehalten, um schon in bisherigen Versuchen beobachtete Kämpfe zwischen den Tieren vorzubeugen. Es werden Nestbaumaterial und/oder Häuschen zur Verfügung gestellt. Die Tierhaltung wird in regelmäßigen Abständen vom zuständigen Tierarzt kontrolliert. Die Tiere werden einem regelmäßigen Handling unterzogen, um sich an etwaige Manipulationen zu gewöhnen und zusätzlichen Stress zu vermeiden.

Verminderung: Es werden so wenig wie möglich aber so viele Tiere wie nötig eingeschlossen, um für die Statistik aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Die statistisch erforderliche Gruppengröße beträgt 10. Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren wird im Folgenden von 5 Tieren pro Gruppe, Untersuchungsgruppe und Versuchsreihe ausgegangen.

Eine rückblickende Bewertung ist bis spätestens 31. Mai 2018 vorgesehen.

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

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

Projektziel ist die Klärung der Entstehung von zirkulären Wachstumsfugen bzw. -linien in langen Röhrenknochen von lebenden Wirbeltieren.

zu erwartender Nutzen: Mit dieser Studie wird grundlegendes Wissen geschaffen, das zur Klärung der Entstehung der Knochenlinien bei Wirbeltieren beiträgt. Es wird erstmalig eine Methode angewandt, die es ermöglicht, Rückschlüsse auf die Lebensgeschichte von verstorbenen und auch fossilen Individuen zu ziehen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Den Tieren wird unter Narkose eine Substanz mittels subkutaner Injektion verabreicht, die im Knochen eine Farbmarkierung verursacht, das Tier aber in keiner anderen Weise beeinflusst. Im Zuge der Narkose werden auch weitere Proben, wie Speichel-, Haar- und Blutproben, entnommen. Am Ende des Versuches werden die Tiere getötet.

2. Art und Anzahl der Tiere

7 Wildwiederkäuer (*Cervus elaphus*)

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

Vermeidung: Die experimentelle Markierung von Ereignissen in der Lebensgeschichte von Tieren wie beispielsweise Geburt, Trächtigkeit oder harschen klimatischen Bedingungen während der Wintermonate kann nur an lebenden Tieren durchgeführt werden.

Verminderung: Der Projektplan ist unter Einbeziehung aller bekannten Erfahrungen und Datengrundlage aufgebaut. Durch einen gestaffelten Aufbau und ein langfristig geplantes Versuchsschema unter gleichzeitiger Einbeziehung von klimatischen und metabolischen Daten kann die zentrale Fragestellung mit 7 Tieren beantwortet werden; die Tierzahl wird somit auf das erforderliche Minimum reduziert.

Verfeinerung: Die Tiere werden in einer natürlichen Umwelt und Sozialstruktur gehalten. Die Protokolle, die zur Durchführung dieser Studie verwendet werden, sind etabliert und wurden durch Projektmitwirkende entwickelt. Durch Einbringung dieser tier- und methodenbezogenen Expertise wird die mit dem Handling der Tiere verbundene Belastung auf das unumgängliche Mindestmaß reduziert.

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

zu erwartender Nutzen: Ausbildung an Hochschulen oder Ausbildung zwecks Erwerb, Erhaltung oder Verbesserung von beruflichen Fähigkeiten

zu erwartender Schaden: Die Unterbringung der Kaninchen erfolgt sachgerecht im Tierhaltungsstall. Die Kaninchen werden vom Tierhaltungsstall im entsprechenden Tierkäfig nach Einleitung der Narkose in das Labor verbracht und dort den mikrochirurgischen Übungen unterzogen. Nach der Beendigung der mikrochirurgischen Übungen werden die Tiere in der Narkose sakrifiziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Kaninchen *Oryctolagus cuniculus* n = 12

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

Vermeidung: Nach derzeitigem Kenntnis- und Wissensstand sind mikrochirurgische Übungen am lebenden Tier durch nichts zu ersetzen, weil sie der Situation im Operationssaal und gerade für heikle und schwierige Mikrogefäßoperationen am Gehirn eine Voraussetzung sind, damit derartige Operationen überhaupt erfolgreich durchgeführt werden können.

Verminderung: Selbstverständlich gibt es mittlerweile Simulationsmodelle, welche aus Kunststoff hergestellt sind und in Form einer Plastikratte bzw. eines Silikonmodells als Einstieg in den Kurs dienen, um von dem Tiermodell am maximalsten zu profitieren. Durch diese Modelle kann selbstverständlich die Frequenz der Verwendung von lebenden Tieren drastisch reduziert werden.

Verfeinerung: Der Kurs hat in gradueller Weise von Tag 1 bis Tag 3 den Schwierigkeitsgrad erhöht insofern, als am Tag 1 und 2 nur an den oben genannten Simulationsmodellen trainiert wird, um die Kursteilnehmerinnen und Kursteilnehmer auf die Operation an den Tieren mit steigendem Schwierigkeitsgrad vorzubereiten. Dadurch gelingt es, das Tier nach entsprechender Prämedikation und abgestimmter Narkose so schonend wie möglich zu operieren. Eine Nachbeobachtung der Tiere war und ist nie vorgesehen, da es sich um einen reinen Tierversuch zu Übungszwecken handelt. Am Ende der Übung, das heißt etwa 6 Stunden nach Beginn der

mikrochirurgischen Operationen, werden sämtliche Tiere ohne Aufwachversuch
sacrifiziert.

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 lokale extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) hat hohe Relevanz bei der experimentellen Rotatorenmanschettenruptur, da ein klinisches Projektvorhaben in Planung ist und damit ein unmittelbarer Vergleich mit den detaillierten Parametern, welche aus der experimentellen Studie gewonnen werden, gezogen werden kann.

zu erwartender Nutzen: Ziel des Projektes ist, die chronische Sehnenruptur an zwei unterschiedlichen Lokalisationen (sehr häufig in der Klinik, überwiegend auf der Basis der Degeneration zu sehen sind) und die Effektivität von ganz unterschiedlichen Therapien in der Ratte auszutesten. Dies gibt einerseits die Möglichkeiten diese Therapien untereinander zu vergleichen und in weiterer Folge die effektivste Therapie in die Klinik zu bringen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der Versuch ist dem Schweregrad „schwer“ zuzuordnen. Der zu erwartende Schaden sind vorübergehend 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

Die zu untersuchenden Tiere sind 737 Ratten in der fünfjährigen Versuchsdauer.

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

Vermeidung: nicht möglich

Verminderung: durch die Verwendung der geringstmöglichen Anzahl von Tieren.

Verfeinerung: potente, wirksame Analgesie, Abbruch. Die Tiere werden nach dem Eingriff in ihren gewohnten Gruppen gehalten, um psychischen Stress zu vermeiden. gegeben.

Eine rückblickende Bewertung ist jährlich (jeweils im September 2017, 2018, 2019, 2020) sowie nach Abschluss des Projektes (2021) 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

Es sollen die pharmakokinetischen Parameter wie Serum-Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit einer neuen Klasse von immuno-onkologischen Wirkstoffen ermittelt werden. Dies ist Voraussetzung für eine weitere und gründliche prä-klinische sowie klinische Entwicklung dieser Wirkstoffe für einen potentiellen Einsatz bei Krebserkrankungen.

zu erwartender Nutzen: pharmakologische Ergebnisse, die Grundlage neuer Krebstherapien sind.

zu erwartender Schaden für die Tiere: alle Tiere müssen zum Zweck ausreichender Blutabnahme (in tiefer Narkose) getötet werden. Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt intravenös oder subkutan.

2. Art und Anzahl der Tiere

Beantragt werden 864 Mäuse.

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

Vermeidung: für die Ermittlung pharmakokinetischer Parameter ist leider ein Tierversuch notwendig, weil dafür ein metabolisierender Gesamtorganismus gebraucht wird, der in gewisser Weise dem menschlichen ähnlich ist. Dafür gibt es leider noch keine ex vivo Alternative (d.h. eine die ohne Tierversuche auskommt). Weitere pharmakokinetische Experimente zur Verfeinerung der hier zu erwartenden Ergebnisse werden nicht notwendig sein.

Verminderung: es wurde die kleinste Gruppengröße (n=3) beantragt, die gerade noch eine statistische Auswertung zulässt. Die statistische Planung ist ausgelegt, um die Ergebnisse von Zufallsergebnissen zu unterscheiden.

Verfeinerung: Tiere werden in tiefer Narkose getötet.

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

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

Die Untersuchung soll Erkenntnisse über die Prävalenz und Schweregrad von Eisenmangel und die dadurch verursachte Anämie bei weiblichen Aufzuchtkälbern liefern.

zu erwartender Nutzen: Durch die Erkenntnisse, die durch diese Untersuchung gewonnen werden, können Fehler in der Haltung und Fütterung von Kälbern aufgezeigt und die Eisenversorgung verbessert werden. Durch die Verminderung des Auftretens von Eisenmangelanämie in der Kälberpopulation kann der Gesundheitsstatus der Kälber verbessert werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Es werden 4 ml Blut aus der V. jugularis entnommen. Das Plasmaeisen, der Hämoglobingehalt des Blutes und der Hämatokritwert werden zur Diagnose herangezogen. Die Punktion der V. jugularis ist ein minimalinvasiver Eingriff der mit geringen Schmerzen verbunden ist und in der Regel von fixierten Kälbern toleriert wird.

2. Art und Anzahl der Tiere

120 Kälber

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

Vermeidung: Eine Erhebung der Prävalenz von Eisenmangel bei Kälbern ist nur durch Beprobung von lebenden Tieren möglich.

Verminderung: Die Versuchstiere werden nach Alter und Geschlecht sowie Rasse selektiert. Die angestrebte Stichprobengröße ist mit der zu erwartenden Prävalenz abgestimmt, um eine unnötig große Stichprobenanzahl zu verhindern.

Verfeinerung: Jedem Tier wird nur einmal Blut abgenommen, wobei bei der Punktierung der Jugularvenen auf fachgerechtes Handling und gute Fixierung des Kalbes geachtet wird. Es wird nur jene Menge an Blut (4 ml) abgenommen, die für die Untersuchung nötig ist.

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

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

Die 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.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen des geplanten Projekts ist die Verbesserung der Patientensicherheit bei chirurgischen Eingriffen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere werden in Vollnarkose operiert und untersucht. Sie können vorübergehend mittelgradige Schmerzen (durch wirksame Schmerzmittel reduzierter Schmerz) nach der Operation erfahren. Die Tiere werden dann nach einer Beobachtungsperiode wieder in Vollnarkose gesetzt, untersucht und schmerzlos euthanisiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

maximal 220 Kaninchen.

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

Vermeidung: Die vorgesehenen chirurgischen Eingriffe und deren Folgen können weder in vitro noch in der humanen Forschung untersucht werden.

Verminderung: Daten von Vorversuchen werden verwendet um die Anzahl der Tiere so gering wie möglich zu halten.

Verfeinerung: Durch potente, wirksame Schmerztherapie, die tägliche tierärztliche Inspektion aller operierten Tiere und die tägliche tierpflegerische Betreuung aller Tiere werden Schmerzen, Leiden und Ängste der Tiere möglichst minimiert.

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

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 Übertragbarkeit von in vitro erhobenen Charakteristika neuer Pharmazeutika auf lebende Tiere zu überprüfen. Dabei sollen auch mögliche unspezifische Wirkungen erhoben werden. Die hier beantragten Versuche dienen zur Überprüfung, ob die in vitro prognostizierten Effekte tatsächlich in-vivo Auftreten.

zu erwartender Schaden: Die Belastung der Tiere besteht durch Injektionen, welche jedoch teilweise unter Narkose erfolgen. Wir erwarten keine markanten Auswirkungen der Substanzen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden maximal 81 Mäuse in insgesamt 2,5 Jahren untersucht.

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

Durch die Narkose wird die Stress- und die Schmerzbelastung der Tiere so gering wie möglich gehalten. Im Vorfeld zu diesen Untersuchungen laufen Experimente an Zellkulturen um mögliche toxikologische Nebenwirkungen der Therapie auszuschließen. Durch ein zweistufiges Verfahren werden nur so viele Tiere wie absolut notwendig behandelt.

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

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

Koagulation ist ein wichtiger Prozess, mit dem der Körper auf Schädigungen des Gefäßsystems reagiert. Jedoch spielt pathologische Koagulation die zentrale Rolle in der Pathogenese von den häufigsten Todesursachen in westlichen Ländern wie etwa Herzinfarkt, Schlaganfall oder Lungenembolie. In in-vitro Versuchen konnten wir einen Einfluss von Antikörpern auf die Aktivierung der Koagulationskaskade in zellfreien Systemen beobachten.

zu erwartender Nutzen: Die Ergebnisse des Projektes sollen genauere Einblicke auf den Einfluss von Antikörpern auf pathologische Blutgerinnungsbildung geben. Dies kann in Zukunft einen potentiellen prädiktiven oder therapeutischen Nutzen in Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall bringen.

zu erwartender Schaden: Bei den geplanten weiterführenden Versuchen handelt es sich um Tierversuche mit minimiertem Leiden der verwendeten Tiere. Das TAT-Komplexmodell wird komplett in Anästhesie durchgeführt. Im Vena cava-Ligationsmodell werden die Mäuse nach der Operation mit Schmerzmittel zur Vermeidung von postoperativen Schmerzen versorgt.

2. Art und Anzahl der Tiere

998 Mäuse unterschiedlichen Genotyps (Erhöhung um 168 Mäuse)

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

Da die Aussagen von in vitro Koagulationsexperimenten begrenzt sind und nicht die in vivo Situation darstellen, ist eine Vermeidung des beantragten Tierversuches nicht möglich. Die Fragestellung (Auswirkungen von natürlichen IgM-Antikörpern auf Koagulation und Thrombose) ist nur in vivo zu beantworten. 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 das Wohl der Tiere zu verbessern wird neben den Standardmaßnahmen eine angereicherte Haltungsumgebung (i.e. „enriched environment“) helfen den Stress der Tiere weiter zu reduzieren. Die Tiere werden von Beginn der Unterbringung an den Umgang mit Menschen gewöhnt (handling), um den Stress bei den Kontrollen und Messungen, etc. 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

zu erwartender Nutzen: Patienten mit Leberzirrhose entwickeln infolge verkleinerter Blutgefäße und reduziertem Blutfluss durch die Leber, einen Rückstau und Überdruck im Pfortadersystem (portale Hypertension). Daraufhin entwickeln sich Umgehungskreisläufe, welche die Entgiftungsfunktionen der Leber maßgeblich beeinträchtigen und zu schwerwiegenden Komplikationen führen können. Eine Therapie, die den Pfortaderdruck senken kann, würde das Überleben dieser Patienten signifikant steigern.

zu erwartender Schaden: In zwei Tiermodellen werden zwei spezielle Substanzen auf gefäßerweiternde Effekte getestet und deren Wirkung auf das durch die Leberzirrhose veränderte Lebergewebe untersucht (antifibrotische Effekte).

2. Art und Anzahl der Tiere

264 männliche Ratten

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

Die Haltung der Tiere sowie die Durchführung der Studie erfolgt unter modernsten und standardisierten Bedingungen, um die biologische Streuung der Ergebnisse herabzusetzen und somit die Zahl der Tiere zu vermindern. 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. Die Belastung der Tiere wird durch Narkose und Schmerzmittelgabe (aktuellsten Standards entsprechend) möglichst gering gehalten. Die Tiere werden durch sachkundig geprüfte Tierpfleger betreut und stehen ständig unter tierärztlicher Aufsicht.

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

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

Komplexe zelluläre Signalwege sind an Prozessen wie Infektion, Inflammation und Krebs beteiligt. Diese Signalwege sind evolutionär konserviert. Daher können viele Erkenntnisse aus Untersuchungen mit Mäusen auf den Menschen übertragen werden.

zu erwartender Nutzen: Unser Projekt zielt darauf ab, die Moleküle von Signalwegen, ihre Interaktions- und Kommunikationspartner sowie ihre Wirkungsweise zu identifizieren.

zu erwartender Schaden: Dafür werden in den Versuchstieren Infektionen und Entzündungen ausgelöst, damit die an der Wirt-Pathogen-Wechselwirkung beteiligten Moleküle identifiziert und ihre Wirkungsweise analysiert werden kann. Die Untersuchungen können für die Mäuse belastend sein. Als Versuchstiere werden weibliche und männliche Inzuchtmäuse (Wildtyp- und gentechnisch veränderte Mäuse) im Alter zwischen 6 und 12 Wochen verwendet.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für die Durchführung aller Experimente sind über einen **Zeitraum von 5 Jahren** maximal 12438 Tiere eingeplant.

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

Es werden wo möglich diese Moleküle/Interaktions- und Kommunikationspartner in Zellkultursystemen untersucht. Erst wenn sich dabei deutliche positive oder negative Effekte zeigen, werden die Untersuchungen an Versuchstieren vorgenommen (Vermeidung und Verminderung). In ihrer ganzen Komplexität lassen sich diese Signalwege aber nur in einem Gesamtorganismus mit seinen Organ- und Gewebearrängen analysieren (vollständige Vermeidung nicht möglich). In allen Fällen werden durch bestgeeignetste Mausmodelle und möglichst gute Versuchsplanung die optimalen Versuchsgruppengrößen festgelegt (Verfeinerung und Verminderung).

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 31. März 2019** vorgesehen.

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

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

Herzversagen ist die häufigste Komplikation der Herz-Kreislauf Erkrankungen, die zur Reduktion der Lebenserwartung führt. Therapieoptionen zur Behandlung des Herzversagens sind begrenzt. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Mechanismen des Herzversagens zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse werden im Weiteren zur Entwicklung neuer effektiverer Therapien zur Behandlung von Patienten benutzt.

zu erwartender Nutzen: geplante Versuche sollen weitere Kenntnisse über die Entstehung und Entwicklung des Herzversagens liefern. Unser Versuchsprotokoll erlaubt uns die molekularen Mechanismen mit physiologischen Veränderungen zu verbinden. Im besten Fall werden unsere Ergebnisse zur Entwicklung neuen Therapieoptionen zur Behandlung des Herzversagens führen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Mäuse werden in einen Zustand versetzt, der die menschliche Krankheit simuliert. Dies ist mit gewisser Masse an Unannehmlichkeiten verbunden. Die Mäuse werden unter ständiger Beobachtung vom fachkundigen Personal bleiben, der geschult ist das Leiden der Mäuse zu erkennen. Beim Auftreten des Leidens der Tiere, werden die Versuche terminiert und die Mäuse euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

1148 Mäuse (998 Mäuse bereits genehmigt).

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

Vermeidung: Pathophysiologische Veränderungen im Laufe des Herzversagens beinhalten die Änderungen in Herzfunktion und Aktivierung der gegenregulierenden Mechanismen, was mehrere Organe betrifft. Diese komplexen Interaktionen zwischen mehreren Organsystemen machen Tierversuche für unsere Untersuchungen unerlässlich.

Verminderung: Um die Anzahl der Tiere zu verringern, verwenden wir ein Versuchsprotokoll, in dem die Anzahl der Kontrollgruppentiere reduziert ist. 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. Darüber hinaus ist die Anzahl der

Tiere pro Gruppe durch die Erhöhung der Anzahl der verschiedenen Parameter, die von einem einzelnen Tier gemessen werden, gesenkt. Zusätzliche Tierzahlsenkung erfolgt durch optimierte Zuchtstrategie.

Verfeinerung: Alle Tiere werden unter optimalen, kontrollierten und schmerzfreien Bedingungen gehalten. Die Tiere werden von ausgebildeten Tierpflegern versorgt und in regelmäßigen Abständen tierärztlich überprüft. Um das Wohlbefinden der Tiere zu gewährleisten, werden ihnen Nestmaterial und Tunnel zur Verfügung gestellt.

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

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

Jedes Jahr erkranken in Österreich etwa 39.000 Menschen an Krebs. Für beide Geschlechter stellen bösartige Tumorerkrankungen nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache dar. Lungenkrebs ist bei Männern die zweit-, und bei Frauen die dritthäufigste diagnostizierte Krebsart. Verglichen mit anderen Krebsarten ist die Mortalität bei Lungenkrebs besonders hoch. Die Lunge ist ein sehr heterogenes Gewebe und ist aus verschiedenen Zellarten aufgebaut. Spezialisierte Zellen der distalen Bronchiolen sind stark an der Regulation von Entzündungsreaktionen, der Entgiftung, sowie an der Regeneration von Lungengewebe beteiligt. Wie in der wissenschaftlichen Literatur bekannt, kann eine Fehlleitung dieser Prozesse zu Krebs führen. Interessanterweise haben wir starke Hinweise darauf dass das Fehlen eines wichtigen Fettabbau-Proteins zu einer höheren Prävalenz von Lungenkrebs führt. Ziel dieses Projekts ist es deshalb mit Hilfe eines Mausmodells, die Rolle dieses Proteins hinsichtlich Entstehung und Entwicklung von Lungenkrebs zu untersuchen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die Tierzahlen des Antrags werden **um 720 Mäuse auf insgesamt 4500 Mäuse erhöht.**

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

Wenn möglich werden in vitro Experimente als Alternative zu Tierversuchen eingesetzt. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich, nicht-invasive Methoden ein (z. B. bildgebendes NMR), um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten und setzen auf Weiterbildung der Mitarbeiter um neue, weniger invasive Methoden zur Anwendung zu bringen.

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

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

zu erwartender Nutzen: Als Mikrozirkulation bezeichnet man das Netzwerk der kleinsten Gefäße des menschlichen Organismus. Hier findet neben zahlreichen Stoffwechselfvorgängen und immunologischen Prozessen z.T. auch die Kontrolle der Blutgerinnung statt. Alle Blutgefäße des Körpers sind von Endothelzellen ausgekleidet, die durch Freisetzung verschiedener Botenstoffe die zahlreichen Prozesse, die sich in der Mikrozirkulation abspielen, regulieren. Eine Gruppe von Botenstoffen, auch Mediatoren genannt, aktiviert die Blutgerinnung, kann diese aber auch hemmen. Krankhafte Zustände, die zu Störungen der Endothelzellfunktion führen, wie generalisierte Entzündungen (im Rahmen von schwerer kritischer Erkrankung wie Sepsis) oder schwerer Flüssigkeitsmangel (z. B. Blutungsschock) mit daraus folgender Minderdurchblutung der Gewebe und Sauerstoffmangel, können damit auch zum Ausgangspunkt für komplexe Gerinnungsstörungen werden, die dann wiederum den gesamten Organismus mit allen seinen Organen gefährden. Beispielhaft für derartige Störungen können die disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIC, disseminated intravascular coagulation) oder die Trauma induzierte Koagulopathie (TIC, trauma induced coagulopathy) genannt werden. Bei beiden Krankheitsbildern handelt es sich um Zustände, bei denen physiologische Regelkreise der Blutgerinnung in der Mikrozirkulation so gestört werden, dass die Auswirkungen für den Organismus unter Umständen fatal sein können und es einerseits zu Massivblutung, aber andererseits auch zu überschießender Blutgerinnung mit Mikrothrombosen kommen kann. Ziel dieses Projekts ist

- diese krankhaften Gerinnungsprozesse in der Mikrozirkulation sichtbar und messbar zu machen,
- dadurch die zu Grunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen, um
- letzten Endes Patienten und Patientinnen mit den genannten Störungen besser behandeln zu können.

zu erwartender Schaden: Diese Tiere besitzen eine gut dehnbare Nackenhaut in die, unter Narkose, ein Sichtfenster zur Beobachtung der kleinsten Gefäße einoperiert wird. Zusätzlich wird den Hamstern und Mäusen ein Mikrokatheter je in ein arterielles und ein venöses Gefäß am Hals einoperiert, worüber einerseits Medikamente injiziert, andererseits Blutabnahmen gemacht und verschiedene Messungen durchgeführt

werden können. Zur Untersuchung der Mikrogefäße werden die Tiere dann 3 bis 4 Tage später in einer Plexiglasröhre unter einem Mikroskop untersucht. Das Spezielle einer intravitalmikroskopischen Untersuchung ist, dass die mikroskopischen Bilder „live“ und in Bewegung sind. Dies ist ein großer Unterschied zu den nicht lebenden fixierten histologischen Präparaten und eröffnet eine völlig andere, funktionelle Sichtweise. Mit Hilfe von verschiedenen intravitalmikroskopischen Techniken können nun u.a. Gefäßdurchmesser, Blutflussgeschwindigkeiten und die Durchblutung des Kapillarbets in der Mikrozirkulation erfasst und gemessen werden sowie durch gezielte Laserbestrahlung der Gefäßwand die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) ausgelöst und direkt unter dem Mikroskop beobachtet, in seiner Zusammensetzung analysiert und vermessen werden. Im Rahmen eines Versuchs werden entsprechend dem jeweiligen Versuchsprotokoll alle genau vordefinierten, intravitalmikroskopischen Parameter unter Kontrollbedingungen erfasst und zu den jeweiligen Versuchszeitpunkten an vorher definierter Stelle erneut gemessen (z. B. nach Gabe von Substanzen, die die Blutgerinnung unterstützen oder auch hemmen). So kann ein direkter Vergleich zur Ausgangssituation hergestellt werden. Durch die Verwendung von bestimmten genetisch veränderten Mäusen (sog. knock out Mäuse) ist es außerdem möglich, ganz spezielle Gerinnungsdefekte und ihre Folgen auf die Thrombusbildung und Blutungsneigung in der Mikrozirkulation zu untersuchen. Am Ende eines Versuchs werden die Tiere in tiefer Narkose euthanasiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Die hierzu notwendigen Versuche werden an dreihundert 6 bis 8 Wochen alten Syrischen Goldhamstern bzw. an einhundertfünfzig 4 bis 6 Wochen alten Mäusen durchgeführt.

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

Bis heute ist es nicht möglich, die Bildung/Auflösung eines Thrombus direkt am Patienten sichtbar zu machen und damit besser zu verstehen, welche Prozesse hierbei ablaufen. Das Einzigartige an diesem Tiermodell am Hamster bzw. an der Maus ist die direkte und gleichzeitige Beobachtungsmöglichkeit von Blutflussverhältnissen und Bildung eines Thrombus in der Mikrozirkulation. Die Maus als Mikrozirkulationsmodell bietet zusätzlich noch den Vorteil, dass es eine Vielzahl an genetisch veränderten Tieren gibt, die es erlauben, ganz spezielle Krankheitssituationen zu untersuchen. Aus diesem Grund ist es notwendig, derartige Untersuchungen an diesen Tierspezies durchzuführen. Um die Zahl der benötigten Versuchstiere so klein wie möglich zu

halten, werden laufend während der Versuchsreihen statistische Auswertungen durchgeführt; sobald die statistische Signifikanz erreicht ist, wird die Versuchsreihe beendet.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 31. August 2017 sowie bis spätestens 31. August 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

Wir sehen in den GLP-1R -/- Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Kontrollen einen großen Unterschied hinsichtlich der Entwicklung einer Glomerulonephritis und wollen nun die Auswirkung einer Splenektomie auf die Entwicklung der Glomerulonephritis und auch der Anämie evaluieren. **Wir konnten bereits dank dieses Tierversuchs beweisen, dass die Splenektomie eine entscheidende Rolle auf die Anämie im Rahmen der Glomerulonephritis hat und wollen dies nun mithilfe der CLP-1R -/- Mäuse weiter untersuchen. Dies ist insbesondere interessant, da es human zugelassene GLP-1 Analogia (z. B. Liraglutid) bereits gibt und damit eine Therapiemöglichkeit besteht.**

zu erwartender Nutzen: Evaluation der Pathomechanismen der Anämie bei Glomerulonephritis und neuer Therapiemöglichkeiten.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere erleiden ähnliche Schmerzen wie Menschen im Rahmen einer Splenektomie. Daher werden sie wie Menschen mit ausreichend Schmerzmittelmengen therapiert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Gesamtzahl: 276 Mäuse

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

Vermeidung: Systemerkrankungen wie die Glomerulonephritis lassen sich nur beschränkt in-vitro untersuchen, da das komplexe Zusammenspiel von Immunprozessen im Reagenzglas nicht nachgestellt werden kann. Die in-vivo Untersuchung ist damit der einzig mögliche Zugang um diese Interaktionen zu untersuchen.

Verminderung: Aufgrund unserer Vordaten werden so wenig wie möglich Versuchstiere veranschlagt um eine statistisch signifikante Aussage treffen zu können.

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

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

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

Ziel: Erkenntnisgewinn zur wechselseitigen Rolle von intraabdominalem Druck (d.h. Druck in der Bauchhöhle) und Beatmungsdrücken, um bessere Beatmungsstrategien für den anästhetischen Risikopatienten Pferd zu gewinnen.

zu erwartender Schaden: Kurzfristiges Unwohlsein und leichte Schmerzen durch Legen von Kathetern und Narkose.

zu erwartender Nutzen: Die gewonnen Erkenntnisse sollen zu neuen effektiven und lungenschonenderen Beatmungstechniken beim Pferd führen, um die hohe Komplikationsrate der Pferdeanästhesien zu senken. Zudem können die Daten helfen, pathophysiologische Vorgänge besser zu verstehen, was insbesondere zur Behandlung von Pferden mit Kolik von Bedeutung ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Anzahl und Art der zu verwendenden Tiere: **18 adulte Ponys (Erhöhung um 8 Tiere)**

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

Vermeidung: Eine sorgfältige Literaturrecherche wurde durchgeführt, um mögliche Duplikationen zu vermeiden. Zu dem jetzigen Zeitpunkt sind reine Computermodelle für die angegebene Fragestellung nicht vorhanden.

Verminderung: Die Zielgrößen wurden für jeden Unterpunkt konkret definiert und mittels Poweranalyse die Mindestanzahl der zu untersuchenden Tiere ermittelt. Durch das Cross-over Design kann die Tierzahl insgesamt gering gehalten werden, wobei auf eine geringe Gesamtbelastung pro Individuum Wert gelegt wird.

Verfeinerung: Die Gewöhnung der Ponys an die experimentelle Umgebung, katheterisieren nach prophylaktischer Schmerzbehandlung, allgemeine mit ausführlicher Überwachung gesteuerter Allgemeinanästhesie durch Spezialisten und Spezialistinnen, Handhabung von Abbruchkriterien und postanästhetischer klinischer Kontrolle tragen zu einer so gering wie möglichen Belastung der Tiere bei. Das Studienprotokoll selbst wird kritisch im Expertenkreis diskutiert, wobei neue Erkenntnisse stets mit einfließen.

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

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

Onkolytische Viren stellen ein neues Behandlungskonzept für die Behandlung von Tumoren dar. Hierbei kann sich das Virus nur in Tumorzellen vermehren, wodurch diese spezifisch abgetötet werden, gesunde Zellen werden verschont. Dieses neue Therapiekonzept wurde bereits in Zellkulturexperimenten erprobt, wobei die Tumorzellen in vitro sehr effizient abgetötet werden.

zu erwartender Nutzen: Der Nutzen des Projekts ist sehr groß, da Tumore trotz verbesserter Behandlungsmethoden immer noch eine Haupttodesursache darstellen.

zu erwartender Schaden: In diesem Projekt werden keine Eingriffe durchgeführt, die über einen Kanüleneinstich hinausgehen (Intravenöse Virusinjektion, Blutentnahme, Bestimmung des Körpergewichts). Es ist zu erwarten, dass die Tiere nach der Immunisierung höchstens leichte Grippe-ähnliche Symptome entwickeln, die 1 bis 2 Tage anhalten.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wird hier eine **Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 76 Kaninchen auf 96 Kaninchen** über einen **Zeitraum von 5 Jahren** beantragt.

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

Bei der Planung der Experimente wurden immer die „3R“ (Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung) berücksichtigt. Im Vorfeld der Tierexperimente werden Zellkulturexperimente durchgeführt, die frühzeitig den Ausschluss nicht erfolgsversprechender Behandlungsregime ermöglichen, um die Tierzahlen so gering wie möglich zu halten. Alle Experimente sind so geplant, dass die Belastung der Tiere möglichst gering ist. Alle Personen, die die Experimente durchführen sind entsprechend geschult oder arbeiten unter der Aufsicht erfahrener Personen. Durch Interaktion mit anderen Wissenschaftlern auf dem Gebiet wurden die Protokolle verfeinert, um die Belastung der Tiere zu minimieren. Durch dieses Projekt wird es uns möglich sein, unsere neuartige Tumorthherapie weiter zu verbessern. Die Ergebnisse dieses Projekts werden uns wichtige Informationen für die Weiterentwicklung unseres Therapiekonzepts zur klinischen Anwendung hin geben.

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

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

Ziel der Untersuchung ist es zu überprüfen, ob die Anwendung von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) geeignet ist, das Hornwachstum bei Ziegenkitzen und Kälbern zu unterbinden und ob bzw. wie stark die Tiere hierdurch belastet werden. Die verwendeten Substanzen sind zwar zur Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren zugelassen, da aber das Rückstandsverhalten der Substanzen im Zusammenhang mit der untersuchten Applikationsform nicht bekannt ist, wird in dieser Studie zusätzlich das Rückstandsverhalten der Substanzen im Blut untersucht.

zu erwartender Nutzen: Die subkutane Anwendung von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) wäre möglicherweise eine schonende Alternative zu den derzeit praktizierten Enthornungsmethoden, wie beispielsweise der thermischen Zerstörung der Hornanlagen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: An den Tieren werden je nach Versuchsgruppe verschiedene Eingriffe bzw. Maßnahmen durchgeführt (thermische Enthornung mit Anästhesie, subkutane Applikation der Testsubstanzen, Blutentnahmen).

2. Art und Anzahl der Tiere

67 Kälber und 67 Ziegenkitze

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

Vermeidung: Da der Einfluss von Nelkenöl (und analogen Reinsubstanzen) auf das Hornwachstum von Ziegenkitzen und Kälber untersucht und mögliche Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Tiere beobachtet werden sollen, kann dieser Versuch nur an lebenden Tiere durchgeführt werden.

Verminderung: Durch eine statistische Planung wird sichergestellt, dass nur jene Anzahl an Tieren verwendet wird, die unbedingt erforderlich ist, um die Fragestellungen aussagekräftig zu beantworten.

Verfeinerung: Alle schmerzhaften Eingriffe (thermische Enthornung, Biopotatentnahme) werden unter Allgemeinanästhesie und/oder Lokalanästhesie und Verabreichung von Schmerzmitteln durch eine qualifizierte Person durchgeführt, um unnötige

Belastungen bzw. Komplikationen zu vermeiden. Um eine mehrmalige Venenpunktion zu vermeiden werden die Tiere unter Lokalanästhesie mit einem intravenösen Jugularkatheter versehen.

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: Untersuchung einer Altersresistenz von spezifiziert pathogen-freien Broilern aviärer gegenüber einer Infektion mit aviären Adenoviren.

zu erwartender Nutzen: Im vorliegenden Versuch werden Kenntnisse über einen möglichen genetischen Einfluss der Versuchstiere auf eine Adenovirusinfektion untersucht. Die Ergebnisse dienen primär dazu, die Pathogenese der Erkrankung in einem verlässlichen Tiermodell zu überprüfen. Untersuchungen über den möglichen genetischen Einfluss des Wirtes auf die Infektion sind von höchster Bedeutung, für die Reproduktion der Erkrankung und zur Entwicklung von Bekämpfungsstrategien.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Bei nicht geschützten Tieren und Kontrolltieren kann es zu einer Leberschädigung kommen, in deren Verlauf die Tiere sterben können.

2. Art und Anzahl der Tiere

212 spezifiziert pathogen-freie (SPF) Hühner

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

Vermeidung: Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich, da die Auswirkung eines genetischen Einflusses der Tiere auf die Infektion untersucht werden sollen. Dieses Ziel ist mit Alternativmethoden nicht zu erreichen da im geplanten Versuch zur Erörterung der dargestellten Fragestellungen der Gesamtorganismus beobachtet werden muss.

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 des Serotyp 1 bei adulten Legehennen zu generieren.

Verfeinerung: Es werden Maßnahmen angewandt, die dazu führen die Belastung der Tiere möglichst gering zu halten. Die Tiere werden regelmäßig beobachtet und täglich der klinische Gesundheitszustand 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 30. Juni 2017 vorgesehen.

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

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

Alkoholkonsum hat bekanntlicherweise einen Einfluss auf den Knochenmetabolismus und die Knochenstruktur. Welche Auswirkung hingegen ein episodisch hochgradiger Alkoholkonsum auf den Knochenapparat hat, ist dennoch weitgehend unbekannt. Ziel des Versuches ist es daher, den Einfluss episodisch hochgradigen Alkoholkonsums auf den Knochenstoffwechsel und die Knochenstruktur zu erforschen. Hierfür bekommen die Tiere in regelmäßigen Abständen eine schmackhafte alkoholische Lösung in der nötigen Konzentration angeboten, die sie bereitwillig aufnehmen. Am Ende des 2 Monate dauernden Versuches werden die Knochenfeinstruktur der Tiere, die Knochenmetaboliten jedoch über den gesamten Verlauf analysiert.

zu erwartender Nutzen: primär soll das Verständnis des Einflusses übermäßigen Alkoholkonsums auf den Knochenstoffwechsel von Jugendlichen erweitert werden, was wiederum Konsequenzen für die Entwicklung verbesserter Therapien für die betroffenen Personen hat.

zu erwartender Schaden für die Tiere: im Zuge des Versuches wird den Tieren auch Blut abgenommen. Dies stellt einen verhältnismäßig geringen Eingriff dar, da die Tiere durch die dazu notwendige, kurzfristige Fixierung mehr gestresst sind, als durch die Blutabnahme per se. Möglicherweise können die Tiere auch die unangenehmen Folgen eines Hang-overs im Sinne von Kopfschmerzen zu spüren bekommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Schweine (*Sus scrofa*), 13 Tiere

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

Vermeidung: da es sich um komplexe Vorgänge in einem biologischen System handelt, sind derzeit keine in vitro Systeme als Alternative für die vorliegende Fragestellung geeignet.

Verminderung: dieses Experiment ist als Pilotstudie konzipiert. Deswegen werden nur **8 Tiere in die experimentelle Gruppe aufgenommen und mit 5 Tieren in einer Kontrollgruppe verglichen.**

Verfeinerung: in vergleichbaren Versuchen an Ratten wurde die alkoholische Lösung intraperitoneal appliziert. In diesem Versuch wird die alkoholische Lösung per os auf

Grundlage von Apfelsaft dargeboten, der den Schweinen sehr schmeckt. Außerdem wird den Tieren im Zuge des zwei Monate dauernden Versuches nur neun Mal Blut entnommen, was einer maximal möglichen Reduktion der Venenpunktionsfrequenz entspricht.

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 ist es, die Effekte von N-Acetylcystein (N-ACC) auf das Hörvermögen nach Cisplatin-Gabe genauer zu untersuchen und existierende Applikationsprotokolle zu verbessern. Der Hörverlust durch Cisplatin ist eine Langzeitfolge der Chemotherapie, welche die Lebensqualität der Patienten zusätzlich zu den Belastungen durch die Krebsdiagnose und die Chemotherapie deutlich einschränken kann. Da eine systemische Gabe von Antioxidantien wie N-ACC in hoher Dosierung die Effektivität von Cisplatin einschränken könnte, ist es von großer Bedeutung eine lokale Therapieoption zu etablieren und zu optimieren.

zu erwartender Nutzen: Der zu erwartende Nutzen liegt in einer besseren Charakterisierung der pharmakologischen Eigenschaften von N-ACC sowie in einer Verbesserung der Therapieoptionen für den Cisplatininduzierten Hörverlust. Dies könnte das Hörvermögen und die Lebensqualität der Patienten nach Chemotherapie deutlich positiv beeinflussen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Der zu erwartende Schaden für die Tiere liegt in den bekannten Nebenwirkungen einer Cisplatin-Applikation (z. B. Hörverlust und Gewichtsverlust). Zusätzlich erhalten die Tiere einige kurze Narkosen um Injektionen in das Mittelohr durchführen zu können und um das Hörvermögen der Tiere mittels Hirnstammaudiometrie zu überprüfen.

2. Art und Anzahl der Tiere

160 Meerschweinchen

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

Vermeidung: Die Messung von Effekten auf das Hören sowie von Innenohrkonzentrationen von Medikamenten ist nur im Tiermodell möglich, weshalb zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Studie nicht auf alternative Methoden zurückgegriffen werden kann.

Verminderung: Um die Anzahl der Tiere möglichst gering zu halten, wurde der Versuch stufenweise geplant. Die Maximalzahl der Tiere wird daher nur bei positiven Ergebnissen in den Zwischenauswertungen benötigt.

Verfeinerung: Sowohl die Hörmessungen als auch die Applikationstechniken werden ständig evaluiert und wo möglich weiter verfeinert um die Narkosedauern und die Effekte auf die Versuchstiere möglichst gering zu halten.

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

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

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

Ziel ist es, an einem etablierten Modell der Subarachnoidalblutung an der Ratte zu untersuchen, ob die Applikation von Überständen apoptotischer PBMCs zu einer Reduzierung des ischämisch geschädigten Hirngewebes führt. Dazu wird eine histometrische Quantifizierung der infarzierten Hirnareale durchgeführt. Zusätzlich werden MR-Untersuchungen durchgeführt, um weitere Parameter nach Subarachnoidalblutung und Therapieansätze zu erhalten. Das für die Studie geplante Tiermodell stellt für die Tiere eine als hochgradig zu bezeichnende Belastung dar, die durch großzügige postoperative Schmerztherapie gemildert werden soll. Tägliche Beurteilung des Allgemeinzustandes stellt sicher, dass Tiere mit starken Schmerzen oder starken Beeinträchtigungen frühzeitig mit einer Überdosis Thiopental euthanasiert werden. Es ist modellbedingt mit einer hohen Mortalitätsrate zu rechnen. Dem gegenüber steht der mögliche große Nutzen einer Sekretom-basierten Therapie der Subarachnoidalblutung, einem Krankheitsbild mit hoher Mortalität das zumeist junge Menschen betrifft.

2. Art und Anzahl der Tiere

411 Ratten

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

Die operativen Eingriffe werden von einem erfahrenen Neurochirurgen, welcher bereits Experimente an diverse Tiermodelle geleitet hat, durchgeführt. Im Laufe der Studie werden Zwischenauswertungen erhoben, um die Fallzahl so klein als möglich zu halten. Weiters werden die Tiere täglich begutachtet, was ein rasches Eingreifen bei unvorhergesehenen Ereignissen und eine eventuell nötige kurzfristige Adaptation des Eingriffes und des Protokolls ermöglicht. Das Sekretom von apoptotischen weißen Blutkörperchen war Gegenstand vieler Untersuchungen der letzten Jahre. Dadurch liegen uns bereits viele Daten zu möglichen Wirkmechanismen dieses Sekretomes vor und wir können gezielt Methoden anwenden, die bereits im Vorfeld zu guten Ergebnissen geführt haben (z. B. Planimetrische Auswertung nach TTC-Färbung). Es werden zuerst jene Experimentgruppen durchgeführt, die das Sekretom 1 Stunde beziehungsweise 24 Stunden nach Blutung erhalten, da sich diese Zeitpunkte in

diversen Voruntersuchungen in anderen Tiermodellen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) am besten bewährt haben.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 31. März 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

Das Ziel des vorliegenden Tierversuches ist es, definierte Kontrollseren gegen ausgewählte Viren oder in vitro hergestellte rekombinierte Viren zu generieren, indem spezifiziert pathogenfreie (SPF) Hühner mit ausgewählten Referenzstämmen oder rekombinanten Antigenen dieser Viren inokuliert werden.

zu erwartender Nutzen: Die untersuchten Krankheitserreger sind für verschiedene Krankheitsbilder bei Hühnern verantwortlich, die zu einer hohen Sterblichkeitsrate führen können. Die Überprüfung des Infektionsstatus sowie der Nachweis von Impfantikörpern sind deshalb sehr wichtig und werden mittels serologischer Nachweismethoden durchgeführt. Derzeit stoßen die verfügbaren Nachweismethoden an ihre Grenzen. Um eine korrekte Testung und Validierung von neu entwickelten Testsystemen zu ermöglichen, werden definierte und standardisierte Kontrollseren benötigt.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Immunisierung der Tiere erfolgt mittels intramuskulärer Injektion. Anschließend erfolgen zu definierten Zeitpunkten Blutabnahmen. Da inaktivierte Viren oder Proteine verwendet werden, lässt der Versuch keine klinischen Symptome bei den Tieren erwarten. Es handelt sich um eine terminale Studie, sodass die Tiere am Ende des Versuches unter Narkose getötet werden.

2. Art und Anzahl der Tiere

110 Hühner

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

Vermeidung: Die benötigten standardisierten Kontrollseren sind käuflich nicht zu erwerben und können ausschließlich in Hühnern generiert werden. Ein Tierversuch ist in diesem Fall unerlässlich und kann nicht durch Alternativmethoden ersetzt werden.

Verminderung: Der Versuch wird mit jener Anzahl an Tieren durchgeführt, die unbedingt notwendig ist, um eine bestimmte Menge an Seren mit entsprechendem Antikörpertiter zu generieren, welche eine korrekte Spezifitätsprüfung der neu entwickelten serologischen Testsysteme erlauben.

Verfeinerung: Das oberste Ziel ist es, Leiden der Tiere zu vermeiden. Es werden inaktivierte Viren oder Proteine verwendet, die keinerlei Infektion bewirken oder Nebeneffekte haben. Die Tiere werden ihrer Art entsprechend untergebracht und angemessen ernährt. Um den Gesundheitsstatus der Tiere zu überprüfen, werden sie regelmäßig von qualifiziertem Personal beobachtet und klinisch untersucht.

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

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

Infektionen gehen mit einer schützenden Abwehrreaktion des Körpers einher, welche oftmals auch zu Zellschäden führt und dabei z. B. auch rote Blutkörperchen zerstören kann. Gleichzeitig gibt es Menschen mit angeborenen Krankheiten, die mit der Zerstörung von roten Blutkörperchen einhergehen. Diese Menschen haben eine erhöhte Neigung an Infektionen zu erkranken und daran zu sterben. Wir vermuten, dass ein körpereigener Stoff, welcher bei dieser Auflösung der roten Blutkörperchen frei wird, die Abwehrreaktion des Erkrankten negativ beeinflusst, so dass dieser Erreger weniger gut bekämpft werden kann. Dieser Mechanismus soll in diesem Projekt untersucht werden, mit dem Ziel neue Therapien für diese Menschen zu finden.

zu erwartender Nutzen: Die hier angestrebten Fragestellungen werden einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Immunabwehr bei Infektionen liefern und sollen Menschen mit Infektionsneigung helfen dies zu vermeiden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Infektionsstudien werden in einzelnen Fällen zu Krankheitssymptomen bei Mäusen führen, und im Extremfall tödlich verlaufen. Zur Verminderung des Schadens werden Schmerzmittel verabreicht und schwere Verlaufsformen durch eingrenzende Versuchsbedingungen auf ein Minimum reduziert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 1074 (Erhöhung um zusätzlich 472 Tiere)

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 achten wir bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Versuchsbedingungen; Überlebensexperimente werden nur durchgeführt, wenn die vorherige Analyse der ohne maßgebliche Schmerzen oder Leiden verursachenden Versuche mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu einem Überlebensunterschied führen. Wenn dies nicht gegeben ist, werden keine Überlebensversuche durchgeführt.

Verfeinerung: Die Infektionsstudien werden derart verfeinert und durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wird:

- Werden sämtliche Eingriffe unter Narkose durchgeführt;
- Werden die Infektionen derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden werden;
- Wird bei einem Teil der Tiere schon prophylaktisch eine Schmerztherapie verabreicht.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 28. Februar 2017** sowie **bis spätestens 28. Februar 2022** 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

Malaria ist eine von einzelligen Parasiten der Gattung Plasmodium hervorgerufene Tropenerkrankung. Die Krankheit wird durch den Stich der weiblichen Stechmücke der Gattung Anopheles übertragen. Fünf humanpathogene Erreger Plasmodium falciparum, P. vivax, P. ovalae, P. malariae und P. knowlesi, einem zoonotischen Parasiten, sind bekannt die verschiedene Krankheitsbilder auszulösen und auch verschieden pathogen sind. Das derzeit am häufigsten verabreichte Therapeutikum sind die Wirkstoffe Lumefantrine und Artemether. Lumefantrine beruht chemisch auf den Malariapräparaten Chinin und Mefloquine. Gegen diese beiden Wirkstoffe gibt es bereits breite Resistenzen, da sie als Monotherapeutika eingesetzt worden sind. Durch die Kombination von Lumefantrine mit Artemether konnte bisher eine breite Resistenzbildung vermieden werden obwohl sich seit kurzem Fälle in Thailand häufen.

zu erwartender Nutzen: Ein neues Medikament im Kampf gegen Malaria könnte eine der hier zu testenden Substanzen werden die in den letzten zwei Jahren synthetisiert und medizinal-chemisch erforscht wurden. Einige dieser Substanzen haben sich in in-vitro Tests als hoch wirksam erwiesen, insbesondere auch gegen resistente Stämme. Die Substanzen sind auf beiden Stämmen effektiv bei fehlender bzw. sehr geringer Toxizität auf Zellen. Fünf Substanzen dieser in vitro hochwirksamen Substanzen sollen im Tiermodell auf ihre Wirksamkeit getestet werden.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Für die Tiere kann es in diesen Experimenten zu einen schweren Belastungsgrad kommen, da es sich um Survivalexperimente handelt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt sind maximal 840 weibliche Mäuse für Etablierung, Effizienz und Dosisfindung eingeplant.

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

Diese Studie wurde unter Einhaltung des 3 R Prinzips geplant.

Vermeidung: Es wurde für diese Zielsetzung nach Alternativmethoden in den Datenbanken gesucht, aber keine entsprechenden Methoden zur Testung der

Substanzen ohne Tiermodell gefunden, da ja alle in vitro Methoden schon ausgeschöpft wurden.

Verminderung: Natürlich wurde bei der Versuchsplanung auch eine Risikoabschätzung gemacht und versucht die Anzahl der Tiere so gering, wie möglich zu halten z. B. durch die Selektion eines quantitativen Malariatests, was die Anzahl der Tiere für eine sichere statistische Untersuchung reduziert. Weniger große Tierzahlen als die geplanten würden die erwartete Trennschärfe der Tests und deshalb die Aussagekraft der Experimente kompromittieren.

Verfeinerung: Es wurde auch immer beachtet das Leiden der Tiere so gering, wie möglich zu halten, z. B. durch Abnahme geringster Blutprobenmengen (5µl/Untersuchung) und das Festlegen eines Scoring Systems mit klar definierten Endpoints.

Eine rückblickende Bewertung ist **bis spätestens 28. Februar 2019** vorgesehen.

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

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

zu erwartender Nutzen: Beschreibung von Vertebralosteophyten im Hinblick auf radiologische Charakteristika Um knöcherne Zubildungen an der Wirbelsäule von Hunden und eine etwaige Beteiligung benachbarter Strukturen radiologisch charakterisieren zu können, muss ein Datenpool gesammelt werden. Um diese Veränderungen besser charakterisieren zu können, wäre zusätzlich zu Röntgenaufnahmen der Einsatz von Schnittbildverfahren für eine komplexere Darstellungsform nutzbringend. Mittels Computertomographie (CT) können Knochenzubildungen morphologisch genauer beschrieben werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht auch entzündliche Veränderungen insbesondere der Gelenke und die Beteiligung der nervalen Strukturen zu detektieren. Das Ausmaß dieser Veränderungen könnte somit gesamtheitlicher erfasst werden und eine genauere prognostische Aussage über die klinische Relevanz von Knochenzubildungen entlang der Wirbelsäule erlauben.

zu erwartender Schaden: Es handelt sich um Untersuchungen, welche bei einer erweiterten Diagnostik zu erwarten wären und minimalinvasiv sind. Für diese Untersuchungen ist eine Allgemeinanästhesie sowie eine Blutentnahme notwendig.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 20 Hunde im Zeitraum **von vier Jahren** auf Knochenzubildungen entlang der Wirbelsäule mit bildgebenden Verfahren (Röntgen, Computertomographie, Magnetresonanztomographie) untersucht.

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

Vermeidung: Falls im Zuge einer diagnostischen Abklärung ein Wirbelsäulenabschnitt abgebildet ist (z. B. Brustwirbelsäule bei Thoraxröntgenaufnahmen, Lendenwirbelsäule bei Abdomenröntgenaufnahmen) wird das Einverständnis des Patientenbesitzers erfragt, diese Aufnahmen verwenden zu dürfen und nicht mehr wiederholt, um doppelte Untersuchungen zu vermeiden.

Verminderung: Wenn ein solcher in Frage kommender Patient in geplanter Anästhesie für diagnostische radiologische Untersuchungen bzw. für andere Maßnahmen, welche eine Anästhesie benötigen, vorstellig wird, wird zudem das Einverständnis des

Patientenbesitzers bzw. des Anästhesisten für eine Anästhesieverlängerung für die zusätzlichen radiologischen Aufnahmen eingeholt, wodurch eine Neuvorstellung für diese radiologischen Untersuchung nicht mehr nötig wäre.

Verfeinerung: Die, wie unter dem Punkt „Verminderung“, durchgeführte Anästhesie ermöglicht einem nervösen Tier den individuell empfundenen Stress durch die manuellen Lagerungsmaßnahmen, welche bei der Anfertigung von Röntgenaufnahmen nötig sind, nicht ausgesetzt zu sein.

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

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

Die Rolle des Thrombospondin-1 Proteins wird in diesem Grundlagenforschungsprojekt untersucht, um festzustellen ob Thrombospondin-1 zum zeitweiligen Verlust von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen durch Anhaftung an der Gefäßwand im Sepsis-Modell beiträgt.

zu erwartender Nutzen: Das erweiterte und tiefe Verständnis von Thrombospondin-1 und seinen funktionellen Auswirkungen in diesem Modell sollte zum besseren Verständnis des Krankheitsmechanismus beitragen und könnte in Zukunft zu einer verbesserten und rascheren Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Sepsis führen.

zu erwartender Schaden bei den Tieren: Bei 12 Mäusen wird eine optimierte, geringe Dosis des Toxins ermittelt, um die Bedingungen der Sepsis adäquat nachstellen zu können. **101 Mäusen wird die zuvor ermittelte (nicht letale) Dosis an Endotoxin verabreicht. Vor der Endotoxinverabreichung wird ein geringes Volumen Blut unter kurzer Inhalationsnarkose abgenommen für die Bestimmung eines Basisblutbilds. Nach dem Beobachtungszeitraum (bis 8 Stunden) folgt wieder unter Narkose eine terminale Blutabnahme. Eine mikroskopische Untersuchung von Blutgefäßen wird bei 12 Mäusen unter Narkose durchgeführt.**

2. Anzahl und Art der Tiere

Es werden **insgesamt 125 Mäuse** für die Forschung eingesetzt (**Erhöhung um 67 Mäuse**).

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

Vermeidung: Da die Injektion geringer Endotoxin Mengen als Sepsis Modell sowohl an Menschen als auch an Tieren bereits etabliert ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Tiere nur mittlere Belastungen erleiden. Dieses Projekt basiert auf Vordaten, die in einer vergleichbaren Studie am Menschen gewonnen wurden. Um jedoch die funktionelle Rolle von Thrombospondin-1 in diesem Krankheitsmechanismus beweisen zu können, ist eine Studie an der Maus unumgänglich.

Verminderung: Durch statistische Berechnungen wurde die Anzahl der Mäuse so minimiert, dass so wenige wie möglich eingesetzt werden, dabei aber trotzdem ein statistisch signifikantes Ergebnis zustande kommen kann. Darüber hinaus werden die Mäuse unter standardisierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit gehalten. Das Licht-Regime ist konstant mit 12 Stunden-Licht-Phase.

Verfeinerung: Die Mäuse werden in geeigneten Käfigen gehalten, wobei ihr Wohlbefinden täglich kontrolliert wird. In den Käfigen wird Nistmaterial zur Beschäftigung der Mäuse angeboten. Des Weiteren wird auf unnötige Stresserzeugung für die Tiere verzichtet, indem Lärmquellen vermieden werden sowie auch grelles, persistierendes Licht. Außerdem werden potentielle Schmerzen durch adäquate Medikation verhindert. Standard Parameter die eine biologische Antwort auf Endotoxin-Stimulierung charakterisieren wie z. B. Bewegung, Körperhaltung und Atemfrequenz werden beachtet, um unnötiges Leiden der Tiere zu Vermeiden. Das Projekt wird auf aktuellstem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse und unter Anwendung fortgeschrittener Technologien durchgeführt.

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

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

Mechanismen für entzündliche Darmerkrankungen, insbesondere des Morbus Crohn, und für das Kolonkarzinom sollen untersucht werden. Diese Erkrankungen sind schwer zu behandeln und neue Therapiemöglichkeiten sind dringend erforderlich.

Entzündungsmechanismen ausgehend von Leukozyten und deren Mediatoren spielen nach neuesten Erkenntnissen eine wesentliche Rolle auch bei der Karzinogenese. Im diesem Projekt werden eosinophile Leukozyten, die Auswirkung dieser Zellen auf die Darmschleimhaut, und Rezeptoren, die auf Eosinophilen vorkommen und das Immunsystem beeinflussen, auf ihre entzündungsfördernde und mögliche kanzerogene Wirkung untersucht. Die Ausschaltung von solchen Rezeptoren soll den Entzündungsprozess und die Karzinogenese verlangsamen und damit positiv auf eine Heilung einwirken.

zu erwartender Schaden für das Tier: Für die Untersuchungen werden Wildtyp- und transgene eosinophilfreie und vermehrt Eosinophile-produzierende Mäuse verwendet. Die transgenen Mäuse sind vital und zeigen keine Beeinträchtigungen. Die Untersuchungen während der Lebenszeit der Mäuse werden an Hand langjähriger, etablierter und bekannter Methoden durchgeführt, in denen das Tierleid auf ein Minimum reduziert ist.

zu erwartender Nutzen: Durch die transgenen Tiere kann das komplexe Zusammenspiel der Leukozyten in diesen Erkrankungen im lebenden Organismus untersucht werden. Dieses Zusammenspiel kann nicht in einem Einzelversuch nachgestellt werden. Die Erkrankungen (entzündliche Darmerkrankungen und Kolonkarzinom) verlaufen bei den Mäusen gleich wie beim Menschen und zeigen in den Modellen auch die gleiche Symptomatik. Dies ist von äußerst großer Wichtigkeit für die Übertragbarkeit von experimentellen Ergebnissen auf die Humanmedizin. Deswegen bringen die Untersuchungen in der transgenen Maus einen beträchtlichen neuen Wissensgewinn, der in der Grundlagen- und angewandten Forschung und in der Medizin von äußerst großem Nutzen ist.

2. Art und Anzahl der Tiere

Erhöhung der Anzahl der Tiere um zusätzlich 130 Mäuse auf 296 Mäuse.

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

Vermeidung: Entzündliche Darmerkrankungen und das Kolonkarzinom sind komplexe Erkrankungen, an denen das Zusammenwirken von Immunzellen aus dem Knochenmark und lymphatischer Organe mit verschiedenen Zelltypen aus der Darmschleimhaut, wie Epithelzellen und Krebszellen eine wichtige Rolle spielen. Diese unterschiedlichen Zelltypen und Organsysteme interagieren untereinander nur in einem intakten Organismus. Fragestellungen zu den entzündlichen Darmerkrankungen und Entzündungsmechanismen, die das Kolonkarzinom induzieren und fördern, können daher nicht an einem isolierten Organsystem oder einer Zellkultur adressiert werden, sondern nur am Gesamtorganismus.

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 ausgenutzt.

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.

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

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

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist das Risiko an Darmkrebs zu erkranken deutlich erhöht, insbesondere wenn die entzündliche Darmerkrankung bereits über Jahre besteht bzw. große Teile des Darms betroffen sind. Über Signalwege, die zur Entstehung von Krebs beitragenden, ist auf zellulärer bzw. molekularer Ebene in den letzten Jahren umfangreich geforscht worden. Dennoch ist man von einer Heilung, insbesondere in späten Stadien der Krebserkrankung, weit entfernt. Eines der Moleküle welche eine wichtige Rolle in der Entstehung von verschiedenen Darmkrebsformen einnimmt und in diesen hochreguliert ist, ist p21-aktivierte Kinase 1 (PAK). Unser Interesse ist hier insbesondere die Rolle von PAK1 im Rahmen von entzündlichen Prozessen. Unser Ziel ist daher, aufbauend auf vorherigen Versuchen, den spezifischen Verlust von PAK1 ausschließlich in den Darmzellen von Mäusen, zu untersuchen.

zu erwartender Nutzen: Durch die zwei Experimente erhoffen wir uns einen tieferen Einblick in die regulatorische Rolle von PAK1, mit Fokus auf Darmepithelzellen. In vorherigen genehmigten Experimenten zeigte sich, dass in einem Krebsmodell PAK1 in die Kontrolle von Stammzellsignalwegen involviert ist, und darüber essentiell an der Regeneration des Darmes beteiligt ist. In einem akuten Entzündungsmodell waren Tiere ohne PAK1 und IL-10 der chemischen Induktion von Entzündung gegenüber resistent. Eine solche Resistenz hätte im weiteren Verlauf therapeutischen Nutzen.

Daher sollen die hiergenannten 2 neuen Experimente dazu dienen, genau zu differenzieren, inwiefern PAK1 in die beobachteten Effekte involviert ist.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Tiere unterschiedlichen Genotyps entwickeln in Folge einer Darmentzündung im unterschiedlichen Ausmaß Darmtumoren. Durch klare Abbruchkriterien und engmaschige Überwachung werden Schmerzen und Leiden der Tiere vorgebeugt.

2. Art und Anzahl der Tiere

Zur Abklärung weiterer spezieller Detailfragen werden **weitere 100 Mäuse benötigt.**

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

Soweit möglich, werden zur Beantwortung der Fragestellungen Zellkulturexperimente statt Tierversuche implementiert („Replacement“). In vitro Versuche sollen genutzt werden um Hinweise auf die involvierten Signalwege zu bekommen. Darüber hinaus wird ein sog. ex vivo System zum Einsatz kommen, welches einen noch genaueren Einblick in die Signalwege und Differenzierung gibt, als dies bei herkömmlichen in vitro Methoden der Fall ist. Im Weiteren sind in vivo Untersuchungen am Tier notwendig, da die besonderen Bedingungen im Darm hinsichtlich pH, Löslichkeit, bakterielle Flora und entzündlicher Zellen in vitro und die Komplexität der Prozesse, die zur Entstehung von entzündungs-assoziiertem Kolorektalkarzinom führen, nicht nachgeahmt werden können. Aus ethischen Gründen kann dies nicht an einem Patientenkollektiv durchgeführt werden. Durch Standardisierung der Tierhaltung und der Methodik, mit möglichst gleichem genetischen Hintergrund der Tiere zu arbeiten, wird die Streuung der Ergebnisse und somit die benötigte Tierzahl deutlich vermindert. Für eine statistisch gesicherte Aussage wurde die Gruppengröße durch die Fallzahlberechnung ermittelt. Auf eine Reduktion der Belastung der Tiere wurde durch Definition klarer Abbruchkriterien geachtet.

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 **23 genetisch veränderten Mausstämmen** beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind 1. die Erhaltung der Mausstämmen über die Projektdauer von 5 Jahren sowie 2. 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: 16 der 23 beantragten Linien (10295 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 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 **23 Mausstämmen**, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von insgesamt **13.700 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 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

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 49 genetisch veränderten Mausstämmen** beantragt, die auf verschiedenen Gebieten der immunologischen Forschung Verwendung finden. Ziele des vorliegenden Projektes sind 1. die Erhaltung der Mausstämmen über die Projektdauer von 5 Jahren sowie 2. 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: **14 der 49 beantragten Linien (5802 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 35 Linien (13961 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 **49 Mausstämmen**, inklusive der Bereitstellung von Tieren, die in anderen Projekten weiter verwendet werden, über einen Zeitraum von 5 Jahren wird eine Anzahl von **insgesamt 19.763 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 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

Eisenmangel ist der häufigste ernährungsbedingte Mangelzustand weltweit, welcher neben der Anämie auch mit erhöhter Blutplättchenanzahl assoziiert ist. Diese erhöhte Blutplättchenanzahl könnte ein erhöhtes Risiko zur Thrombose darstellen, und einige Studien deuten darauf hin. Patienten und Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) leiden oft an Eisenmangel, da der entzündete Darm einen Blutverlust verursacht. In dieser Patientengruppe ist Thrombose eine häufige Komplikation. Eisentherapie normalisiert die Blutplättchenanzahl und Blutplättchenaktivität in Patienten mit CED und Eisenmangel. Dies unterstützt die These, dass Eisenmangel einen direkten Einfluss auf die Plättchenbildung hat. Ziel der vorgeschlagenen Studie ist es, anhand eines Tiermodells den direkten Einfluss von Eisenmangel auf die Blutplättchen- und Thrombosebildung zu erforschen. Weiters wird der Einfluss von Eisentherapie auf die bereits erwähnten Ergebnisse untersucht.

zu erwartender Nutzen: Ein Zusammenhang zwischen Eisenmangel und thromboembolischen Ereignissen könnte die Grundlage eines neuen Therapiekonzepts darstellen, welches potentiell tödlichen thromboembolischen Komplikationen entgegenwirken könnte. Dieser pathogenetische Mechanismus könnte darüber hinaus bei einer Reihe von Erkrankungen wie Krebs, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, postoperativ, postpartal oder bei der chronischen Niereninsuffizienz eine Rolle spielen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die Belastung der Tiere wird in allen Experimenten als mittelgradig eingestuft. Blutabnahmen und operativer Eingriffe werden unter Narkose durchgeführt. Tiere nach der Operation, werden unmittelbar postoperativ mit Schmerzmittel versorgt. Abbruchkriterien bei einzelnen Tieren im Rahmen der Experimente sind sichtbare krankhafte Veränderungen wie Futterverweigerung oder Kachexie (signifikante Reduktion des Körpergewichts). In solchen Fällen werden die Tiere euthanasiert und aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Der Antrag dient der Erhöhung der Tierzahl **um zusätzlich 45 Ratten auf 289 Ratten.**

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

Die in diesem Projekt beschriebenen Versuchsreihen wurden unter Berücksichtigung der 3R entworfen. Soweit möglich, werden zur Beantwortung der Fragestellungen Zellkulturexperimente statt Tierversuche implementiert („Replacement“). In vitro Versuche wurden durchgeführt um mögliche involvierten Signalwege zu identifizieren. Auf die Verwendung von Tieren kann allerdings nicht gänzlich verzichtet werden. In vitro Versuche können die komplexe Umgebung des Knochenmarks in Bezug auf die Organisierung von hämatopoietischen- und nichthämatopoietischen Zellen, Gefäßen, und das Sauerstoff-Milieu schwer nachahmen. Weiterhin sind die Entstehung von Thrombosen, und der Einfluss von chronischem Eisenmangel auf diese Prozess in vitro nicht beurteilbar. Solche Studien können aus ethischen Gründen nicht an einem Patientenkollektiv durchgeführt werden, was einen Tierversuch rechtfertigt. Auf eine Verminderung („Reduction“) der benötigten Tieranzahl wird in allen Versuchen geachtet. Die angegebene benötigte minimale Tieranzahl für unsere Experimente ergibt sich aus den statistischen Berechnungen für die Gruppengröße. Um die Fragestellung suffizient beantwortet zu können muss diese eingehalten werden. Eine Reihe von Maßnahmen wird zur Minimierung des Leids der Tiere implementiert („Refinement“). Modelle der venösen und arteriellen Thrombose werden optimiert, um eine verlässliche Messung der Ergebnisse zu ermöglichen, und die Belastung der Tiere so kurz wie möglich zu halten. Außerdem werden die Tiere in allen Versuchen regelmäßig untersucht, um die individuellen Abbruchkriterien zu überprüfen und gegebenenfalls stark beeinträchtigte Tiere zu euthanasieren um diese so von ihrem Leid frühzeitig erlösen 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

Das Ziel des beantragten Tierversuchs ist die Anwendung einer lichtbasierten Technik zur Bildgebung im alternden Mausauge. Ähnlich einem Mikroskop oder Fotoapparat ermöglicht diese Technik die dreidimensionale Darstellung von Gewebsstrukturen. Dabei können Strukturen bis zu einer Größe von weniger als einem Hundertstel Millimeter unterschieden werden. Damit können nicht nur winzige pathologische Veränderungen der Struktur diagnostiziert werden, sondern auch die optischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes vermessen werden. Außerdem können ähnlich dem Ultraschallprinzip Gefäßstrukturen bis ins Kapillarlevel visualisiert und auch der Blutfluss quantitativ erfasst werden. Da die Messung mit Licht durchgeführt wird, ist sie berührungslos, kontaktfrei, schnell und schmerzlos. Dadurch ermöglicht sie wiederholte Messungen in ein und demselben Tier und erfüllt damit das Prinzip der 3R, der Vermeidung, Verminderung und Verfeinerung von Tierversuchen.

zu erwartender Nutzen: In den beantragten Experimenten soll das diagnostische Potential von optischen Techniken mit zusätzlichem Bildkontrasts mittels longitudinaler Studien in relevanten Mausmodellen für altersbezogene Erkrankungen demonstriert und untersucht werden. Durch wiederholte Messungen an ein und demselben Auge werden Läsionen im Auge, die sich mit fortschreitendem Alter entwickeln, dreidimensional erfasst und verfolgt. Der Tierversuch am Mausauge ermöglicht dabei eine Beobachtung dieser Läsionen im Zeitraffer und erlaubt detaillierte Studien über den Therapieerfolg bzw. den Einfluss von gezielten Behandlungen. Durch die Kombination von struktureller Information (wie sehen die Läsionen aus und wie entwickeln sie sich?) und funktioneller Information (wie verändern sich optische Gewebeeigenschaften, wie Gefäße und Blutfluss?) wollen wir nicht nur eine neue diagnostische Technik erproben, sondern auch wertvolle Einsichten in die Entwicklung von wichtigen Erkrankungen gewinnen.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Die mittels Licht durchgeführte Untersuchung ist berührungs- und schmerzfrei, dauert nur wenige Minuten und erfordert lediglich eine leichte Narkose zur Immobilisierung des Tieres. Tiere aus Mausmodellen altersbezogener Erkrankungen, bei denen mit einer möglichen Belastung zu rechnen ist, werden besonders engmaschig kontrolliert. Im Fall von Komplikationen werden

sofort Maßnahmen ergriffen, um diese Effekte zu reduzieren oder es kommen humane Endpoints zur Anwendung.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für den Versuch werden **350 Mäuse** verschiedenen Genotyps benötigt.

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

Vermeidung: Eine Etablierung von optischen, bildgebenden Verfahren in der präklinischen Forschung kann zu einem Ersatz der bisherigen Standardmethode für die präklinische Untersuchung in Tierexperimenten – der histopathologischen Untersuchung – führen und so eine vielseitige Nutzung von Tieren ermöglichen, die ultimativ zur Vermeidung einzelner Tierversuche führen kann.

Verminderung: Von den Antragstellern wird eine minimale Anzahl von Versuchstieren angestrebt. Da es sich bei der verwendeten Methode um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren handelt, bei dem lediglich eine leichte Narkose benötigt wird, kann die Anzahl der involvierten Tiere in einer Langzeitstunde im Vergleich zu konventionellen, histologiebasierten Studien um einen Faktor 10 verringert werden. Der nicht-invasive Charakter der optischen Methode kann somit einen großen Einfluss auf die Reduktion der in Tierversuchen verwendeten Tierzahl haben und ermöglicht ein zur Histologie komplementäres Verfahren.

Verfeinerung: Standardisierte Haltungsbedingungen und Versuchsbedingungen werden angewandt. Speziell geschultes Personal wird eingesetzt, um eine minimale Belastung der Tiere zu erreichen. Durch den nicht-invasiven Charakter der optischen Bildgebung ermöglicht diese longitudinale Studien von pathologischen Prozessen in ein und demselben Tier, was nicht nur die Anzahl der benötigten Versuchstiere dramatisch verringert, sondern auch die Streuung der Messergebnisse reduziert und eine genauere (Rück-)Verfolgung von einzelnen pathologischen Merkmalen ermöglicht.

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

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

Fettleibigkeit und die damit assoziierten Erkrankungen stellen in der heutigen Gesellschaft ein enormes gesundheitliches aber auch ökonomisches Problem dar und die Tendenz ist stark steigend. In Österreich ist die Zahl der fettleibigen Jugendlichen stark zunehmend und jene der fettleibigen Erwachsenen stetig zunehmend. Abgesehen von der gesellschaftlichen Stigmatisierung, bei der Fettleibigkeit oft mit Schwäche assoziiert wird, birgt die Adipositas ein hohes Risiko an Typ 2 Diabetes zu erkranken. Auch das Risiko von schweren Herz-Kreislaufkrankungen, Leberverfettung sowie einigen Krebserkrankungen steigt durch die Adipositas markant an. Genetische Untersuchungen haben gezeigt, dass Gene bei der Entstehung von Fettleibigkeit und den damit assoziierten Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen. Bereits 40 bis 70% sollen genetisch bedingt sein. Natürlich spielen auch Ess-, und psycho-soziale Komponenten eine bedeutende Rolle. Ein Schwerpunkt dieser Forschung besteht in der Charakterisierung genetisch veränderter Mausmodelle. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Zusätzlich wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet. So setzen wir, soweit als möglich nicht-invasive Methoden ein, um Leid und Stress der Tiere so gering als möglich zu halten.

zu erwartender Nutzen: Die Gene zwischen Mensch und Maus sind meist sehr konserviert bzw. „homolog“ und haben die gleichen oder ähnlichen Funktionen in Mensch und Tier. Die Herstellung und Untersuchung transgener Mausmodelle (Mäuse mit Genmutationen) liefert einen wichtigen Beitrag zur Erforschung der molekularen und biochemischen Veränderungen die ursächlich zur Entstehung vieler humaner Erkrankungen beitragen. Durch die Herstellung von Mäusen mit Verlust oder Überexpression von Genen ist es in der Vergangenheit gelungen Gene zu entschlüsseln, die eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel/Energiestoffwechsel/Fettleibigkeitsentwicklung in der Maus und im Menschen spielen.

zu erwartender Schaden: Die Belastung der Tiere durch Tierversuche wie z. B. Glukose- oder Insulintoleranztests, Blutabnahme, Fasten der Tiere, Tumorgenese, um nur einige Versuche zu nennen, wird als gering, mittel, und schwer eingestuft.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es werden 3628 Mäuse verwendet (Erhöhung um 192 Mäuse).

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

Generell wird versucht, Tierversuche durch den Einsatz von Zellkulturmodellen zu reduzieren. So gehen jedem Tierversuch ausführliche Zellkultur- und biochemische Experimente voraus. Der Tierversuch wird einerseits als „Proof-of-Principle“ Experiment gesehen um die Voraussagen aus den Zellkulturexperiment zu bestätigen bzw. um zu überprüfen ob der Verlust der Genfunktion oder die gesteigerte Expression eines Genes durch andere Gene oder Stoffwechselwege kompensiert werden kann. Die in diesem Antrag beschriebenen Mausmodelle werden ausschließlich zur Erforschung komplexer metabolischer Erkrankungen wie Diabetes, Fettleibigkeit, Leberverfettung, Krebs, herzerkrankungen und dgl. verwendet. Da diese Erkrankungen nicht nur einen Zelltyp bzw. ein Organ betreffen, können gewisse Bereiche der Fragestellung nicht durch Zellkulturexperimente beantwortet werden. Durch die gewissenhafte Planung der Experimente wird versucht, mit so wenigen Tieren wie möglich auszukommen. Die Anzahl ist abhängig vom zu erwartenden oder vorausgesagten Effekt, d.h. sind die zu erwartenden Veränderungen zwischen Mausmodell und Kontrollmaus eindeutig, werden sich die Experimente auf ein statistisches Minimum beschränken. Die Zahl der notwendigen Versuchstiere hängt daher stark vom Experiment und liegt im Normalfall zwischen 5 und 10 Tieren. Außerdem wird ständig an der Verbesserung der Versuchsabläufe gearbeitet, sodass die Leiden der eingesetzten Versuchstiere reduziert und gezieltere Informationen aus den Experimenten gewonnen werden. Ein wichtiger Punkt ist hier die Verwendung von neuen Verfahren, wie Stoffwechselkäfigen und NMR. Mithilfe dieser Technologien können wichtige Informationen über den Stoffwechsel der Tiere mit nicht-invasiven Techniken gewonnen werden. Generell wird versucht, Tierleid von der Geburt bis zum Tod zu vermeiden. Tiere, die bei der Geburt einen schweren Defekt aufweisen, werden unmittelbar nach der Geburt getötet. Ebenso werden kranke Tiere isoliert und mittels zervikaler Dislokation getötet. Unsere Mitarbeiter eignen sich durch entsprechende Fortbildung und Einschulung die Fertigkeiten an, um die Versuche so schonend wie möglich für das Tier zu gestalten.

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

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

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

Die Haut ist ein komplexes, immunologisch äußerst interessantes Organ. Sie beherbergt eine Reihe von antigen-präsentierenden Zellen den sogenannten dendritischen Zellen (DC). In der obersten Hautschicht, der Epidermis, findet man nur eine DC-Population, die Langerhans Zellen (LC). Im Unterschied dazu beinhaltet die darunterliegende Dermis zumindest vier verschiedene DC-Subklassen, die sogenannten dermalen DC. Alle DC in der Haut haben Kontakt mit vielen Umwelttoxinen und Pathogenen, aber auch mit harmlosen Umweltantigenen. DC zeichnen sich dadurch aus, dass sie als sogenannte „Wächter“ des Immunsystems, gefährliche von ungefährlichen Antigenen unterscheiden. D.h. sie können einerseits eine Immunreaktion einleiten, welche zur Bekämpfung des Pathogen führt oder, andererseits, Toleranz gegen eine ungefährliche Substanz induzieren. Bedingt durch die enorme Komplexität von DC in der Haut, sind die spezifischen Funktionen der einzelnen DC-Subklassen für diese immunologischen Vorgänge jedoch noch nicht vollständig geklärt. Ein weitgehend akzeptiertes Paradigma besagt, dass die Qualität und Quantität einer Immunreaktion durch Pathogen-assoziierte Moleküle, wie z. B. Zellwandbestandteile, bakterielle oder virale DNA u.a. bestimmt wird. DCs erkennen und binden die verschiedene Pathogene über ihre charakteristischen Oberflächenstrukturen. Dadurch werden DC aktiviert und leiten eine adäquate Immunreaktion ein. In Gegensatz dazu, galten Proteine jedoch immer als inerte Substanzen, die wenig bis keinen Einfluss auf die Qualität und Quantität einer Immunreaktion haben. Unseren jüngsten Beobachtungen zufolge haben jedoch Proteine, aufgrund bestimmter Eigenschaften eine unterschiedlich Wirkung auf DC bzw. werden von unterschiedlichen DC-Subklassen wahr- und aufgenommen. Somit scheinen Proteine selbst einen unerwartet direkten Einfluss auf nachfolgende Immunreaktionen zu haben. Im geplanten Projekt soll nun der Mechanismus, der diesen Beobachtungen zugrunde liegt, im Detail erforscht werden. Dazu möchten wir Wildtypmäuse, als auch Mäuse, denen eine oder mehrere Klassen an DC fehlen über die Haut immunisieren. Für diese Immunisierungen werden wir unterschiedliche genetische Vakzine verwenden, welche wir mit der sogenannten „Gene Gun“ in Hautzellen einbringen. Danach wollen wir feststellen, welche DC Klasse/n die

gebildeten Proteinantigene aufnehmen und somit Immunreaktionen oder immunologische Toleranz einleiten kann.

zu erwartender Nutzen: In Hinblick auf die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Viren oder Bakterien, Tumoren oder Allergie ist ein besseres Verständnis über die spezifische Funktion von DC in der Haut unumgänglich, da viele Impfstoffe über die Haut verabreicht werden. Dieses Projekt soll uns helfen herauszufinden, ob verschiedene Proteinantigene von unterschiedlichen DC in der Haut aufgenommen werden und somit Immunreaktionen entweder aktivieren oder bremsen. Diese Erkenntnisse würden einen großen Einfluss auf die Verbesserung von Impfstoffen, als auch auf die Behandlung von Autoimmunerkrankungen haben.

zu erwartender Schaden für die Tiere: Alle, für dieses Projekt relevanten Methoden stellen für die betroffenen Tiere eine geringe Belastung dar. Fallweise auftretende Hautreizungen werden von den Experimentatoren und von geschulten Tierpflegern engmaschig kontrolliert.

2. Art und Anzahl der Tiere

Für das Projekt werden **insgesamt 720 Mäuse** benötigt, von denen **560 aus gentechnisch veränderten Linien** stammen.

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

Vermeidung: Zweck des beantragten Projekts ist die Analyse von zytotoxischen Immunreaktionen, welche nach Proteinimmunisierung über die Haut eingeleitet werden sollen. Immunreaktionen entstehen durch die Wechselwirkung verschiedener Zelltypen, die im Körper in peripheren Organen/Geweben, 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.

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 Schaden und Nutzen

Tumorerkrankungen sind für etwa 13% aller Todesfälle weltweit verantwortlich und im Durchschnitt erkrankt jeder dritte Europäer in seinem Leben an Krebs. Die Ursachen sind vielfältig, eine präzise Aufschlüsselung von möglichst vielen Aspekten der Krebsbiologie bildet den Grundstein im Kampf gegen diese oft unheilbare Krankheit. Welche Signalproteine im adaptiven Immunsystem hierbei eine Rolle spielen, damit Tumorzellen bekämpft und abgestoßen werden können ist eine wichtige Erkenntnis, die bei der Entwicklung von Tumormedikamenten eine entscheidende Rolle spielt. Hierfür wurde eine genetische transgene Mauslinie, welche Prostatakarzinome entwickelt, in der Abwesenheit eines bestimmten Signalproteins, auf Tumorwachstum, infiltrierende Immunzellen, histologische Veränderungen und Veränderungen in der Zusammensetzung des Immunsystems, untersucht.

Schaden: Es entwickelten insgesamt 132 Tiere einen Prostata tumor, von diesen wurden 14 in der Lebenswoche 22, 34 in der Lebenswoche 28 und 84 zu einem späteren Zeitpunkt getötet und zur Analyse verwendet. Die Mauslinie, der das Protein, deren Rolle entschlüsselt werden sollte, fehlte, hatte einen signifikanten Überlebensvorteil, ein geringeres Tumorwachstum, erhöhte Einwanderung von Immunzellen und signifikant erhöhte Zytokine-Werte im Tumorgewebe.

Nutzen: Das Projektziel, die Rolle des Signalproteins in Immunzellen während der Tumorentstehung zu definieren wurde daher eindeutig erreicht und lieferte hoch relevante Informationen wie das Immunsystem während einer Tumorerkrankung gestärkt werden kann.

2. Art und Anzahl der Tiere

Es entwickelten insgesamt 132 Tiere einen Prostata tumor, von diesen wurden 14 in der Lebenswoche 22, 34 in der Lebenswoche 28 und 84 zu einem späteren Zeitpunkt getötet und zur Analyse verwendet.

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

Leider können so komplexe Vorgänge wie die Abwehr von Tumorzellen, im speziellen die Blutgefäßversorgung, lokale Entzündungen und die Infiltrierung des Tumors mit unterschiedlichen Zellen des Immunsystems sowie Metastasierung - wie dies beim

menschlichen Patienten auch stattfindet, nicht in der Gewebekultur nachgestellt werden und müssen im lebenden Tier untersucht werden. Die Tiere wurden ständig, sowohl von den Tierpflegern als auch von den Wissenschaftlern auf ihr Allgemeinbefinden und das Tumorwachstum hin kontrolliert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Projektziel: Das Ziel dieser Studie war es die Auswirkungen von Mykotoxin-Kontaminationen, insbesondere ihrer Wirkung auf das Immunsystem und die Anfälligkeit der Fische gegen bakterielle Infektionen zu untersuchen. Hierfür wurden die Fische mit dem Bakterium *Yersinia ruckeri*, welches die Rotmaulseuche auslöst, infiziert. Vor allem wurde die Wirksamkeit eines Futterzusatzes untersucht, ob es einen protektiven Effekt gegenüber der Rotmaulseuche brachte.

Nutzen: Der zu erwartende Nutzen des Projekts war es, die Effizienz des Ergänzungsfuttermittels zu untersuchen und zu bestätigen. Damit soll dem Fischzüchter ein Produkt zur Verfügung gestellt werden welches die negativen Auswirkungen von Mykotoxinen in pilzkontaminierten Futtermitteln neutralisiert und eine Reduktion des Einsetzens von Antibiotika ermöglicht.

Schaden: Der zu erwartenden Schaden waren die Auswirkungen der Infektion mit *Yersinia ruckeri*. Klassische Symptome der Yersiniose sind Septikämie, Hämorrhagien des Mauls und der Bauchorgane und Exophthalmus. Um dies zu minimieren, wurden die Fische genau überwacht und bei klinischen Anzeichen wurden die Fische sofort euthanasiert. Der tatsächliche Schaden war wie folgt: Die scheininfizierten Fische (180 Stück) haben keinen Schaden davon getragen. Die infizierten Fische (40 Stück Pilotversuch und 180 Stück Hauptversuch) haben die für die Rotmaulseuche typischen Krankheitszeichen gezeigt. Wobei die Ausprägung der Krankheitsanzeichen zwischen den einzelnen Futtergruppen stark variiert hat. Zu diesen zählen: Hämorrhagien an der Basis der Flossen- und Afterbereich, teilweise hochgradige Umfangsvermehrung im Bauchbereich und ein- oder beidseitiger Exophthalmus. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle zeigten sich ebenfalls deutliche Anzeichen der Rotmaulseuche, die sich als Aszites, Peritonitis, Obstipation, einer Hypertrophie der Milz und Niere, Flüssigkeitsansammlung in Magen und Darm und freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle manifestierten. Die tatsächlich erhobenen Schweregrade: Der höchste Schweregrad wurde bei infizierten und an der Rotmaulseuche erkrankten und verstorbenen Fischen erhoben (40 Fische im Pilotversuch und 29 im Hauptversuch). Dieser war, wie erwartet als „schwer“ zu beurteilen. Der Schweregrad der Auswirkungen variierte zwischen den Futtergruppen, die dem Erreger *Yersinia ruckeri* ausgesetzt worden sind.

Infizierte Fische die an der Rotmaulseuche erkrankten und überlebten, wurden als „mittel“ beurteilt. Innerhalb der nicht infizierte Kontrollgruppe (180 Fische) wurde der Schweregrad der Auswirkungen als „gering“ erhoben.

2. Art und Anzahl der Tiere

Insgesamt wurden 400 Regenbogenforellen (*Oncorhynchus mykiss*) für den Versuch verwendet. 69 Fische hatten eine „schwere“ Belastung, 151 eine „mittlere“ Belastung und bei den anderen 180 nicht infizierten Fischen ist die Belastung als „gering“ einzustufen.

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

Vermeidung: Das Ziel dieser Studie war es, die komplexe Interaktion zwischen dem Pathogen, dem Mykotoxin und dem Immunsystem, aber auch der allgemeinen Gesundheit der Fische zu studieren. Da dies nicht in vitro simuliert werden kann, war eine Substitution nicht möglich und ein solcher Tierversuch erforderlich.

Verminderung: Die Studie war auf Grundlage unserer Erfahrungen mit anderen Futterzusätzen konzipiert. Es wurde ein zweistufiges experimentelles Design verwendet, um die Anzahl der infizierten Fische möglichst gering zu halten.

Verfeinerung: Um Stress zu vermeiden, achtete man auf eine homogene Gruppenzusammenstellung. Weiteres wurde die Wasserqualität durch ständigen Wasserdurchlauf, adäquate Sauerstoffversorgung und Entfernen von Futterresten und Fäkalien gesichert. Die Tiere wurden ad libitum gefüttert und mindestens dreimal täglich kontrolliert. Zeigten die Fische klinische Krankheitsanzeichen (z. B. Hämorrhagien, Exophthalmus,...) wurden sie fachgerecht euthanasiert. Tote Fische wurden sofort aus dem Becken entfernt. Um Stress für die Fische möglichst gering zu halten, wurden alle Interaktionen mit den Fischen auf ein Minimum reduziert.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Das Hauptziel des Projektes war es zu untersuchen, welche Rolle die dendritischen Zellen der Haut bei der Immunantwort gegen Hautkrebs einnehmen und ob dendritische Zellen gezielt mit Tumorantigenen beladen werden können, um eine Antwort gegen Hautkrebs auszulösen. Im Rahmen dieses Projektes konnten wir ermitteln, dass die Kombination von TLR-Liganden mit Antikörpern die dendritischen Zellen aktiviert, sodass sie T-Zellantworten gegen den Tumor auslösen. Weiters haben wir das Potenzial von Inhibitoren des Glutamatstoffwechsels und von epikutaner Immunisierung im Hautkrebs-Modell an Mäusen getestet.

Nutzen: Die Erkenntnisse aus diesem Projekt sind ein wichtige Grundlage für weitere Projekte, die neuartige Therapieansätze ermöglichen.

Schaden für die Tiere: Den Tieren wurde in den Versuchen ein gewisses Maß an Leid zugefügt. Eine umfassende Betreuung der Tiere und eine auf das Minimum beschränkte Behandlungszeit reduzierten das Leid der Tiere. Die Bewertung ergab 198 geringgradig und 162 mittelgradig belastete Tiere. Es sind daher weniger schwere Belastungen aufgetreten als ursprünglich angenommen.

2. Art und Anzahl der Tiere

Maus, 360 von 590 beantragten Tieren verwendet

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

Vermeidung: Die immunologischen Funktionen, die im vorliegenden Projekt erforscht wurden, konnten nicht an isolierten Zellen oder Organen untersucht werden. Die untersuchten Funktionen hängen direkt von den Interaktionen von verschiedenen Zelltypen und Organen ab und konnten nicht mit in vitro Versuchen erfasst werden. Es ergaben sich aus diesem Projekt keine Hinweise und Möglichkeiten die geplanten Projektziele durch Ersatzmethoden zu erreichen.

Verminderung: Wir konnten die Anzahl der verwendeten Tiere durch folgendes Vorgehen auf ein Minimum reduzieren:

- Die Experimente waren so geplant, dass in einem Versuchsablauf mehrere Parameter untersucht werden können.

- Die möglichst genaue Definition der Versuchsabläufe reduzierte die Zahl der Tiere um eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die Definition der Versuchsabläufe konnte größtenteils durch in vitro Versuche erreicht werden
- Die Zucht der benötigten Tiere wurde so angelegt, dass so wenige Tiere wie möglich geboren werden die man nicht für die Versuche benötigen würde. Es konnten in einzelnen Experimenten mehr Parameter untersucht werden als ursprünglich geplant. Pilotversuche für gewisse Fragestellungen ergaben ausreichend Daten um zu entscheiden, dass die Durchführung von Folgeexperimenten irrelevant wäre.

Verfeinerung: In den durchgeführten Versuchsabläufen wurde durch verstärkte Versorgung und Kontrolle der Tiere ein bestmögliches Wohlergehen gewährleistet. Die tatsächlich aufgetretene Belastung der Tiere in den Versuchen wurde mit einem Bewertungsschema erfasst. Dementsprechend mussten Maßnahmen bei übermäßiger Belastung gesetzt werden.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Infektionen sind eine der häufigsten Todesursachen weltweit, und dies obwohl Antibiotika verfügbar sind. Die Ursache dieser schwierigen Situation beruht auf der Tatsache, dass die durch Bakterien und Viren ausgelöste Entzündungsreaktion in vielen Fällen zum Organversagen und somit zum Tode führen kann. Dieses Projekt hat einen speziellen Aspekt dieser mitunter schädlichen Entzündungsreaktion genauer untersucht. Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse wissen wir, dass eine vorangegangene Entzündungsreaktion, die Immunreaktion auf eine darauffolgende Infektion verändert und häufig minimiert, ein Effekt der als Toleranz bezeichnet wird. Wir haben in diesem Projekt die genauen Mechanismen der Toleranz untersucht, da wir glauben, dass dies auf lange Sicht zu neuen Therapien bei schweren Infektionen beitragen kann.

Nutzen: Diese Untersuchungen haben unser Verständnis der Toleranz verbessert und einen neuen Mechanismus dieser entdecken lassen.

Schaden für die Tiere: Infektionen mit systemischer Entzündungsreaktion sind mit Krankheitszeichen verbunden, und können in schweren Fällen tödlich verlaufen.
Tatsächlicher Schweregrad: gering (24 Tiere), mittel (714 Tiere), schwer (48 Tiere).

2. Art und Anzahl der Tiere

Es wurden hierfür Mäuse unterschiedlichen Genotyps verwendet, wobei einem Teil der Tiere bestimmte Moleküle, die bei der Abwehr von Infektion maßgeblich beeinflussen, fehlten. In Summe wurden von 832 für diese Experimente eingeplanten Tieren 786 tatsächlich verwendet.

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

Vermeidung: Zur Vermeidung der Tierversuche wurden soweit möglich Versuche mit Zellkulturen durchgeführt. Diese Ergebnisse waren die Basis für alle weiterführenden Versuche.

Verminderung: Zur Verminderung der Tierzahl wurde bei sämtlichen Versuchen auf streng standardisierte Haltungs- und Versuchsbedingungen Wert gelegt.

Verfeinerung: Die Infektionsstudien wurden derart verfeinert durchgeführt, dass Leiden durch folgende Maßnahmen vermindert wurden:

- sämtliche Eingriffe wurden unter Narkose und Schmerztherapie durchgeführt;
- Die Infektionsstudien wurden derart geplant, dass Krankheitssymptome so weit als möglich vermieden wurden;
- Überlebensexperimente wurden nur durchgeführt, wenn die vorherige Analyse der ohne maßgeblichen Schmerzen oder Leiden verursachenden Versuche mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit zu einem Überlebensunterschied führten.

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

1. Angaben über Projektziele, einschließlich Schaden und Nutzen

Paarungspräferenzen sind im Tierreich weit verbreitet und es besteht die Möglichkeit, dass neben direkten Vorteilen solcher Präferenzen auch indirekte genetische Vorteile für die Nachkommen entstehen. Einige experimentelle Laborstudien haben bereits Hinweise darauf geliefert, dass solche genetischen Vorteile tatsächlich existieren und es für Fortpflanzungsrate und/oder Fitness (d.h. Lebenszeitfortpflanzungserfolg) der Nachkommen eine Rolle spielt, ob Tiere sich mit ihrem bevorzugten (P) oder nicht bevorzugten (NP) Partner verpaaren können. Detaillierte Studien über zwei oder mehr Generationen hinweg sind jedoch nicht existent. Die genetische Qualität zeigt sich bei einer Vielzahl von Tieren maßgeblich in der Leistungsfähigkeit des Immunsystems und Paarungspartner werden oft derartig ausgewählt, dass für die Nachkommen die bestmögliche Immunabwehr entsteht. Eine Herausforderung des Immunsystems ist daher eine der wichtigsten Methoden um die Auswirkungen von Partnerwahl auf die genetische Fitness der Nachkommen zu testen. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse können deshalb nicht durch andere Methoden in gleichem Maße erhalten werden. In unserer Studie wurde erstmalig am Organismus des dreistacheligen Stichlings (*Gasterosteus aculeatus*) untersucht, ob Nachkommen aus P versus NP Verpaarungen sich in ihrer genetischen Qualität, die sich unter anderem in der Immunantwort der Tiere niederschlagen sollte, unterscheiden. Zu diesem Zweck wurden adulte Fische aus P oder NP Familien, die bereits auf ihre Überlebensrate, ihre Kondition und ihre Reproduktionsleistung getestet wurden, zusätzlich dem Bakterium *Aeromonas hydrophila* ausgesetzt, um zu untersuchen, ob sich P und NP Familien in ihrer Resistenz unterscheiden.

Schaden: Die potentiellen Auswirkungen einer Infektion mit *A. hydrophila* auf die Fische könnten sich von Lethargie, beeinträchtigtem Gleichgewicht, Hautläsionen und -fäule bis hin zum Tod erstrecken. Jedoch konnten in der konkreten Studie keine dieser äußerlich feststellbaren Beeinträchtigungen beobachtet werden. Alle Tiere verhielten sich ohne Ausnahme normal, zeigten gewöhnlichen Appetit und keine äußerlichen Krankheitsanzeichen. Ebenso gab es in der gesamten Studienpopulation keine Todesfälle aufgrund der Bakterienexposition. Der Schweregrad der Infektion konnte aufgrund obig genannter Beobachtungen (keine äußerlich sichtbaren

Beeinträchtigungen der Fische nach der Bakterienexposition im Vergleich zur Kontrollgruppe) als gering angesehen werden.

Nutzen: Wie erwartet, konnte die Studie wichtige, neue Erkenntnisse zur Bedeutung von Paarungspräferenzen liefern und neue Einblicke in die Frage bieten, ob Partnerwahl die Fähigkeit der Nachkommen Infektionen zu widerstehen erhöht und somit indirekte genetische Vorteile hat. Unter anderem wurde gezeigt, dass sexuelle Selektion die Kondition und die Immunabwehr von Nachkommen beeinflusst.

2. Art und Anzahl der Tiere

Um die statistische Relevanz der Ergebnisse zu sichern, wurden insgesamt 483 Fische gebraucht (Vorversuch und Hauptversuch zusammen).

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

Es fand während der gesamten Versuchsdauer ein exaktes Monitoring der Fische statt und die Tiere verblieben nach dem Infektionszeitpunkt in ihren gewohnten Tanks, um zusätzlichen Stress zu vermeiden.